

转化治疗在结直肠癌肝转移中的研究进展

殷 栋¹, 王海久^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年10月8日; 录用日期: 2023年10月31日; 发布日期: 2023年11月7日

摘 要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在全球发病率位居前列, 结直肠癌肝转移(Colorectal liver metastases, CRLM)在结直肠癌病程进展中可占据半数以上, 目前唯有手术切除可使CRLM患者的达到根治, 但仅有不到20%患者初始可行手术切除, 针对这一问题, 旨在为大多数没有手术机会的CRLM患者通过化疗、靶向治疗、局部治疗等方式创造手术机会, 转化治疗被提出并应用于临床, 本文就转化治疗在CRLM中的进展、治疗方法及疗效做一综述, 以期为相关研究提供参考依据。

关键词

结直肠癌, 肝转移, 转化治疗

Research Progress of Conversion Therapy in Colorectal Cancer Liver Metastasis

Dong Yin¹, Haijiu Wang^{2*}

¹College of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery of Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Oct. 8th, 2023; accepted: Oct. 31st, 2023; published: Nov. 7th, 2023

Abstract

Colorectal cancer (CRC) has one of the highest incidence rates in the world, and colorectal liver metastases (CRLM) can account for more than half of the progression of colorectal cancer. Currently, surgical resection is the only option that can lead to the radical cure of CRLM, but less than 20% of the patients have a feasible chance for surgical resection. However, less than 20% of pa-

*通讯作者。

tients are initially feasible for surgical resection. In order to address this problem and to create surgical opportunities for the majority of patients with CRLM who do not have surgical opportunities through chemotherapy, targeted therapy, local therapy, etc., the translational therapy has been proposed and applied in the clinic, and this article provides a review of the progress, treatment methods and efficacy of translational therapy in CRLM, with the purpose of providing a reference basis for the relevant research.

Keywords

Colorectal Cancer, Liver Metastases, Translational Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据 WHO 2020 年发布的最新癌症统计数据, 在全球范围内, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)结直肠癌已成为第三大常见诊断癌症(10%), 仅次于肺癌(11.7%)、乳腺癌(11.4%), 死亡率为 9.4%, 成为世界第二大癌症死亡原因, 仅次于肺癌(18.4%) [1]。肝脏作为结直肠癌血行转移的第一站, 不可避免地成为 CRC 远处转移最易受累的器官。相关文献指出, 约有 1/4 的患者在就诊时已发现结直肠癌肝转移(Colorectal liver metastases, CRLM), 在整个 CRC 疾病发展过程中, 有近一半的患者伴有肝转移的发生, 伴随着肝转移的发生, 也成为 CRC 患者的主要死因[2]。唯一可能根治 CRLM 患者的方式是手术切除原发灶及转移病灶, 但只有不到 20% 的 CRLM 患者初诊时可行手术切除, 80%~90% 的患者为初始不可切除[3], 对这一现象, 转化治疗被提出并应用 CRLM 的治疗, 据报道, 约 10%~30% 的初始不可切除 CRLM 患者经转化治疗后达到为可切除或无疾病证据状态据[4]。初始不可切除患者经过转化治疗其 5 年和 10 年生存率较未行手术切除的病人可提升至达到 32% 和 19% [5]。因此, 针对初始不可切除的 CRLM 患者, 通过转化治疗使肿瘤体积缩小, 使肝转移瘤变成可切除, 再通过手术切除, 对提高患者生存至关重要[6] [7] [8]。经典双药, 三药化疗使得结直肠癌肝转移的转化成功率大幅度提高, 与靶向药物联用更是取得令人满意的成效, 免疫检查点抑制剂的使用在近几年在临床上逐渐普遍, 局部治疗如消融、放疗、肝动脉化疗灌注、肝动脉化疗栓塞等在转化治疗领域展示了不可忽视的力量。此外一些手术方式如门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)以及联合肝脏分割和门静脉结扎的分步肝切除(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)也逐渐成为热点。本文就转化治疗在 CRLM 中的研究进展做一综述, 以期对相关研究提供参考依据。

2. CRLM 的分类

各大指南对 CRLM 的分类并未统一, 但又互有交叉。2023 年最新发布的 NCCN [9]指南将 CRLM 按照肝转移灶的可切除性分为三组: 肝转移病灶初始可切除、病灶潜在可切除、病灶无法切除, 按照时间转移分为同时性与异时性肝转移。对于病灶初始可切除的患者最优方案是手术切除, 对于病灶潜在可切除和无法切除的患者是转化治疗的目标人群。2016 年欧洲 ESMO 指南[10]根据肿瘤转移数目及器官数目将 CRLM 分成两组: 寡转移性疾病(oligo metastatic disease, OMD)和转移性疾病(metastatic disease)。寡转移指介于局部转移及广泛转移之间, 转移病灶数量 ≤ 5 个且转移部位 ≤ 2 个, 强调的是局部干预(LAT)

治疗, 治疗目标是对转移灶实现手术 R0 切除[11]。广泛转移的概念是转移病灶数量 > 5 个病灶或转移部位 > 2 个, 以全身系统治疗为主。我国《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023)》[6]延续以往 CRLM 版本的分类, 根据肝转移的确诊时间将结直肠癌肝转移分为同时性肝转移和异时性肝转移。据报道, 结直肠癌同时性肝转移病变累及范围更大, 预后方面较异时性肝转移更差。

3. 转化治疗的概念

1996 年, 由 Henry Bismuth 等人最早在研究中提出转化治疗的概念[12], 在该研究中, 纳入了 330 例最初不可切除的 CRLM 患者, 通过氟尿嘧啶、亚叶酸和奥沙利铂联合化疗, 使得 53 例初次不能切除的结直肠癌肝转移因化疗而降低分期, 达到可以接受潜在的根治性手术, 通过该转化治疗的患者累积 3 年和 5 年生存率分别为 54% 和 40%。随着临床上对 CELM 治疗的认识, 转化治疗的概念也更加广泛, 不再仅限局限于通过化疗而实现转化, 化疗与靶向药物, 免疫抑制剂联合使用、放疗、消融、介入治疗等均被纳入转化治疗的范畴, 目的是使 CRLM 患者的转移病灶缩小, 实现肿瘤降期, 为实现根治性手术治疗创造条件[13]。新辅助治疗和转化治疗两者互有交叉, 但又各有侧重, 两者均属于术前治疗的范畴, 初始可切除的患者是新辅助治疗的适用人群, 通过一系列治疗提高手术 R0 切除率, 降低手术难度及术后并发症[14]。而潜在可切除或不可切除患者是转化治疗的适用人群, 以期通过转化疗法创造手术机会, 实现病灶可切除, 延长患者生存期[15] [16]。

4. 系统治疗

4.1. 系统化疗

目前临床上常用的化疗方案包括经典两联化疗方案和三药化疗方案, 由氟尿嘧啶与奥沙利铂配伍组成的 FOLFOX 方案以及由氟尿嘧啶搭配伊立替康组成的 FOLFIRI, 三联化疗方案即 FOLFOXIRI 是由伊立替康、氟尿嘧啶以及奥沙利铂三种化疗药物组成的是由氟尿嘧啶搭配奥沙利铂以及伊立替康组成。三期 RCT 研究 GERCOR 表明, 上述经典两联化疗方案在不可切除的 CRLM 转化治疗中有着 9%~22% 的转化率[17]。随着医学进展, 对化疗药物高转化率的需求日渐增加, 传统一线化疗方案所带来的低转化率不能满足临床需要, 由此推动了三药联合化疗方案 FOLFOXIRI (氟尿嘧啶 + 奥沙利铂 + 伊立替康) 的研究。Masi 等人在相关研究中发现, 对于初始无法切除的 CRLM 患者, 使用 FOLFOXIRI 方案得到的客观缓解率可高达 60%, 明显高于 FOLFIRI 方案的 34% 的客观缓解率[18], 在带来高转化率的同时, FOLFOXIRI 方案也带来了比 FOLFOX 方案和 FOLFIRI 方案更多的并发症, 如: 周围神经病变以及中性粒细胞减少症。所以对 FOLFOXIRI 方案的适用人群需要进行严格筛选, 一般认为, FOLFOXIRI 方案适用于: 较年轻、体力评分好、可耐受三药强烈化疗的人群, 在化疗前需要对人群进行严密观测, 对相关并发症进行及时的治疗。

4.2. 全身化疗联合靶向治疗

随着对靶向药物的研究不断深入, 化疗药物与靶向药物的联合使用成为热点, 两者联合大大增加了 CRLM 患者的转化切除率。目前常见的应用于 CRLM 治疗的分子靶向药物多为针对表皮生长因子受体或者是血管内皮生长因子受体。具体的药物使用需要根据 RAS 基因以及 RAF 基因的不同分型来选择。

4.2.1. 抗表皮生长因子受体(EGFR)靶向药

西妥昔单抗和帕尼妥单抗是针对 EGFR 的单抗, 可抑制其下游信号通路, 而 RAS/RAF/MAPK 通路就位于 EGFR 下游, 据报道, 该通路中 RAS 基因的突变状态能够影响病人对于抗 EGFR 单抗的耐药性, 故 2022 年第 3 版 NCCN 指南建议对所有 CRLM 患者进行 RAS、BRAF 的基因检测[6], 对 RAS/BRAF

突变型的患者, 由于对抗 EGFR 单抗药物耐性强、应答不敏感, 故推荐使用抗血管内皮生长因子(VEGF)靶向药, 而对 RAS、BRAF 野生型的患者, 西妥昔单抗和帕尼妥单抗能够取得很好的疗效。

一项最新研究发现, 针对初始不可切除单纯肝转移患者(LLD), 若 KRAS 分型为野生型, 在治疗上选择两联化疗方案与西妥昔单抗联用, 其肝转移瘤的 R0 切除率比与单用两联化疗显著增加(7.4% vs 25.7%), 同时其客观缓解率(57.1% vs 29.4%、总生存期(41% vs 18%)都得到显著提高($P < 0.05$) [19]。国内外诸多研究如: CRYSTAL、OPUS 的实验结果也表明了经典化疗方案联合抗 EGFR 单抗药物能够提高野生型(K) RAS 患者的 R0 切除率[20]。此外, Hu 等人发现[21], 在 RAS/BRAF 野生型 LLD 患者的治疗中, 通过三药化疗方案(氟尿嘧啶 + 奥沙利铂 + 伊立替康)与西妥昔单抗联用, 转化切除率由单用三药化疗的 29.4%增加至 55.2%, 同时 ORR 由 76.5%增加至 95.55%、NED 率由 41.2%增加至 70.1%、R0 切除率由 20.6%增加至 35.8%, 该研究进一步证实 mFOLFOXIRI 与西妥昔单抗联用可作为初始不可切除的 RAS/BRAF 野生型 CRLM 的一种优先选择的转化治疗方案。

4.2.2. 抗血管内皮生长因子受体(VEGFR)靶向药

贝伐珠单抗是一种人源化的单抗, 可以阻断在肿瘤血管生成中起重要作用的血管内皮生长因子的活性, RAS 突变型的患者, RAS 基因激活, EGFR 上游信号失去对 RAS/RAF/MAPK 信号通路的调控, 所以抗 EGFR 单抗对 RAS 突变型疗效微乎其微, 中国临床肿瘤学会(CSCO)在结直肠癌治疗指南中提出[22]: 针对 RAS 突变的 CRLM 患者, 化疗联合贝伐珠单抗应首先被考虑。

BeppuT 等人在一项研究中发现[23], 通过使用 mFOLFOX6 联合贝伐单抗治疗 LLD 患者, 可达到 40% 的转化切除率, 此外, 与单用上述化疗方案相比, 总反应率提升至 30%、同时中位无进展生存时间可达 9.7 个月, 中位总生存时间可达 33 个月, 均显著提高。Shen 等人在一项治疗初始不可切除的 RAS/BRAF/PIK3CA 突变 CRLM 的研究中发现[24], 通过使用 mFOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗治疗, 可使得肝转移瘤的转化切除率达到 36.3%, 三药化疗方案联合贝伐珠单抗治疗的客观反应率(60.0% vs 77.4%)、中位肿瘤反应深度(34.9% vs 45.6%)、中位无进展生存期(9.1 mo vs 12.6 mo)均较单用三药化疗方案有着显著提高, 且有着更好的 NED 状态(30.8% vs 40.7%), 这表明三药化疗方案联合贝伐珠单抗对 RAS 突变型的 CRLM 患者, 有着显著疗效。由 Gruenberger 等人开展的 OLIVIA 研究中发现[25], 使用 FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗治疗 CRLM 病人, 可得到比两联药物联合贝伐珠单抗治疗更高的 R0 切除率(49% vs 23%)。

4.2.3. 原发肿瘤侧性

由于左、右半结肠癌的基因表达特征的不同, 使得原发病灶的位置对靶向药物的使用也有较大影响, 一些研究发现[26], 对于原发病灶位于左半结肠的 RAS 野生型的 CRLM 病人, 使用抗 EGFR 治疗可以获得有较高的转化率, 而原发于右半结肠的 CRLM 病人, 对使用抗 VEGF 治疗更敏感。

5. 免疫检查点抑制剂(ICI)

免疫抑制剂主要包括程序性死亡受体-1 (PD-1)单抗和程序性死亡配体 1 (PD-L1)单抗, 相关研究发现[27], PD-L1 在结肠癌组织中表达率为 44.8%, 其表达程度与肿瘤分期密切相关, PD-L1 高表达能够促使 CRC 发生远处转移。业内广泛认可的是检测 MSI-H 和 dMMR 阳性病人是 PD-1 单抗的适用人群[28]。Winer 等人在研究中发现[29], 帕博利珠单抗或纳武利尤单抗用于 MSI-H 和 dMMR 阳性的 mCRC 患者, 其 ORR 可达最高 40%, DFS 可达 50%。一项 III 期临床研究发现[30], 与单纯化疗或单纯应用靶向治疗相比, 通过对 MSI-H 和 dMMR 阳性的 mCRC 患者使用帕博利珠单抗进行免疫治疗, 可达到比单纯化疗或靶向治疗更高的 PFS。中位 PFS 从 8.2 个月延长到 16.5 个月(HR: 0.6, $P = 0.0002$), 总的来说, 免疫抑制剂的研究在临床上得到越来越多的证实, 但仍有待进一步的深入, 相信不久的将来, 免疫抑制剂的使

用会在结直肠癌肝转移领域得到重大突破。

6. 局部治疗

6.1. 消融治疗

临床针对 CRLM 治疗常用的消融手段包括射频消融(RFA)、微波消融(MWA), 利用射频带来的高破坏性或微波产生的高温, 对肿瘤细胞进行破坏清楚, 在临床中疗效逐渐受到肯定。相关证据表明, 对于非手术患者和肝切除术后复发的小的肝转移瘤, RFA 可以作为一种合理的治疗选择[31]。也有研究证明[32], 利用射频消融治疗, 其术后生存率高于其他非手术治疗方式。我国 2023 版中国结直肠癌转移诊断和综合治疗指南中指出[9]: 射频消融适用于肝转移瘤最大直径不超过 3 cm。一项关于微波消融治疗 CRLM 的 SMAC 研究中发现[33]: 微波消融联合化疗可极大提高初始不可切除的 CRLM 患者的生存率。

6.2. 肝动脉灌注化疗(HAIC)

肿瘤直径大于 3 cm 的肝转移瘤大多数由肝动脉提供血流, 而门静脉多供给正常肝组织, 根据由此解剖关系, HAIC 在临床中的应用逐渐得到重视, 根据相关研究表明[34], HAIC 较全身静脉化疗给药相比, 可以绕过肝脏首关效应, 又因肝动脉可直接为肿瘤血管提供血供, HAIC 所来的肿瘤血管内化疗药物浓度可达到全身静脉给药的 100~400 倍, 极大提高了肿瘤转化切除率。一项多中心试验 OPTILIV 发现[35], 将三联化疗方案通过 HIC 途径并联合西妥昔单抗在治疗初始不可切除的 CRLM 中, 可达到 40.6%的客观缓解率, 并且中位 PFS 和 OS 分别达到 9.3 个月和 25.5 个月。这一结果要优于最近最有效的全身二线或三线化疗方案。在 OPTILIV 研究中有近一半的患者接受了 R0~R1 切除, 超过一半的切除患者在 4 年时仍存活。

6.3. 肝动脉化疗栓塞(TACE)

TACE 是通过向肿瘤供血血管注入一种或多种化疗药物, 达到栓塞血管, 从而破坏肿瘤血供, 使肿瘤缺血坏死以达到治疗目的, 常用的方法为以碘油为栓塞剂的 cTACE 和以药物洗脱微球为栓塞剂的 DEB-TACE。Martin 等人在相关研究中将 30 名接受 FOLFOX 联合贝伐单抗治疗的结直肠癌肝转移患者和 30 名接受 DEBIRI 联合 FOLFOX 与贝伐单抗治疗的患者随机分组, 结果显示 FOLFOX-DEBIRI 比单独接受 FOLFOX 的患者显示出更好的 2、4 和 6 个月的应答率, 2 个月(78%比 54%, $P=0.02$)、4 个月(95%比 70%, $P=0.03$)和 6 个月(76%比 60%, $P=0.05$), 肝转移瘤缩小率更明显(35%比 16%, $P=0.05$), 中位无进展生存期更长(15.3 vs 7.6 月) [36]。

6.4. 放射治疗

近几年, 立体定向放射治疗(SBRT)和选择性内放射治疗(SIRT)在治疗转移性 CRLM 中得到了广泛肯定[37], 最近的一项包含结直肠起源的转移性疾病相关治疗的随机 II 期试验, 表明在标准治疗的基础上联合 SBRT, OS 得到了改善[38]。相关研究针对 109 名初始不可切除的 CRLM 患者, 利用 SIRT 联合全身化疗对其进行治疗, 其转化切除率可达 13.6%。

7. 其他热点问题

门静脉选择性栓塞(PVE)或结扎(PVL)通过代偿性增加肝体积, 可解决术后肝脏剩余体积不足的问题, 为 CRLM 患者提供了手术机会。联合肝脏离断和门静脉结扎的分步肝切除术(ALPPS)通过阻断肝实质间门脉侧枝循环, 较 PVE 相比可在更短时间内增加肝脏体积, 以提高术后残余肝体积, 但鉴于该手术的难

度较大, 复杂程度较高, 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南建议由临床经验丰富的肝胆外科医生进行操作[9]。此外, 放射性同时门静脉和肝静脉栓塞(RASPE), 也可使残余肝迅速增生[39], 以低于 ALPPS 的并发症发生率和死亡率外加创伤小, 操作方便, 在临床治疗中脱颖而出, 但针对该项治疗疗效的进一步评价, 仍需要更多的临床研究来支持。

8. 总结

随着转化治疗在结直肠癌肝转移领域研究的深入, 如何提高 CRLM 患者的转化切除率, 提高患者的整体预后, 是转化治疗的关键。FOLFOXIRI 三药化疗有着两药化疗不具备的高转化率; 靶向药物与化疗药物的联用在临床中也得到普及, 根据肿瘤的基因分型及肿瘤细胞的侧性, 选择抗 EGFR 单抗或抗 VEGFR 单抗来达到更高的转化效果; 免疫抑制剂的研究也是当前 CRLM 治疗的热点, 但仍有待进一步的深入; 消融治疗、TACE、HAIC、放射治疗为 CRLM 患者提供了新的转化治疗的机会; PVE/PVL、ALPPS 通过提高术后残余肝脏体积, 也成为当前转化治疗的热点。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] De Jong, M.C., Pulitano, C., Ribero, D., *et al.* (2009) Rates and Patterns of Recurrence Following Curative Intent Surgery for Colorectal Liver Metastasis: An International Multi-Institutional Analysis of 1669 Patients. *Annals of Surgery*, **250**, 440-448. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b4539b>
- [3] Adam, R., Delvart, V., Pascal, G., *et al.* (2004) Rescue Surgery for Unresectable Colorectal Liver Metastases Downstaged by Chemotherapy: A Model to Predict Long-Term Survival. *Annals of Surgery*, **240**, 644-657. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6>
- [4] Timmerman, R.D., *et al.* (2009) Local Surgical, Ablative, and Radiation Treatment of Metastases. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **59**, 145-170. <https://doi.org/10.3322/caac.20013>
- [5] Adam, R., *et al.* (2009) Patients with Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Is There a Possibility of Cure? *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **27**, 1829-1835. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.9273>
- [6] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023) [J]. 中国临床医学, 2023, 30(1): 166-198.
- [7] Haraldsdottir, S., Wu, C., Bloomston, M., *et al.* (2013) What Is the Optimal Neo-Adjuvant Treatment for Liver Metastasis? *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **5**, 221-234. <https://doi.org/10.1177/1758834013485111>
- [8] 张钰洋, 陈善稳, 王鹏远, 等. 结直肠癌肝转移转化治疗的研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(1): 85-93.
- [9] National Comprehensive Cancer Network (2023) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 3, 2022.
- [10] Van Cutsem, E., *et al.* (2016) ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Annals of Oncology*, **27**, 1386-1422.
- [11] Khattak, M.A., *et al.* (2012) Survival Differences in Patients with Metastatic Colorectal Cancer and with Single Site Metastatic Disease at Initial Presentation: Results from South Australian Clinical Registry for Advanced Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, **11**, 247-254. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2012.06.004>
- [12] Bismuth, H., *et al.* (1996) Resection of Nonresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of Surgery*, **224**, 509-520. <https://doi.org/10.1097/00000658-199610000-00009>
- [13] Cai, G.-X. and Cai, S.-J. (2012) Multi-Modality Treatment of Colorectal Liver Metastases. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, **18**, 16-24. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i1.16>
- [14] Fakih, M. (2015) Biologic Therapies in Colorectal Cancer: Indications and Contraindications. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **35**, e197-e206. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e197
- [15] Alberts, S.R., Horvath, W.L., Sternfeld, W.C., *et al.* (2005) Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin for Patients with Unresectable Liver-Only Metastases from Colorectal Cancer: A North Central Cancer Treatment Group Phase II Study.

- Journal of Clinical Oncology*, **23**, 9243-9249. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.740>
- [16] Pozzo, C., Basso, M., Cassano, A., *et al.* (2004) Neoadjuvant Treatment of Unresectable Liver Disease with Irinotecan and 5-Fluorouracil plus Folinic Acid in Colorectal Cancer Patients. *Annals of Oncology*, **15**, 933-939. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh217>
- [17] 王泉杰, 池畔, 林惠铭, 卢星榕, 黄颖, 徐宗斌, 黄胜辉, 叶道雄. 转移灶不可切除的转移性结直肠癌原发灶切除手术疗效的 Meta 分析[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(2): 140-146.
- [18] 中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 沈琳, 顾晋, 金晶. 结直肠癌肺转移多学科综合治疗专家共识(2018 版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2018, 4(4): 1-15.
- [19] Ye, L.C., Liu, T.S., Ren, L., *et al.* (2013) Randomized Controlled Trial of Cetuximab plus Chemotherapy for Patients with KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 1931-1938. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.8308>
- [20] Folprecht, G., Gruenberger, T., Bechstein, W.O., *et al.* (2010) Tumour Response and Secondary Resectability of Colorectal Liver Metastases Following Neoadjuvant Chemotherapy with Cetuximab: The CELIM Randomised Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **11**, 38-47. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70330-4)
- [21] Karoui, M., Penna, C., Amin-Hashem, M., *et al.* (2006) Influence of Preoperative Chemotherapy on the Risk of Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery*, **243**, 1-7. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000193603.26265.c3>
- [22] 朱德祥, 许剑民. 2017 年中国临床肿瘤学会年会结直肠癌研究进展解析[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(11): 1101-1104.
- [23] Beppu, T., Emi, Y., Tokunaga, S., *et al.* (2014) Liver Resectability of Advanced Liver-Limited Colorectal Liver Metastases Following mFOLFOX6 with Bevacizumab (KSCC0802 Study). *Anticancer Research*, **34**, 6655-6662.
- [24] Shen, C., Hu, H., Cai, Y., *et al.* (2022) mFOLFOXIRI with or without Bevacizumab for Conversion Therapy of RAS/BRAF/PIK3CA Mutant Unresectable Colorectal Liver Metastases: The FORBES Non-Randomized Phase II Trial. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 171. <https://doi.org/10.21037/atm-21-6731>
- [25] Gruenberger, T., Bridgewater, J., Chau, I., *et al.* (2015) Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in Patients with Initially Unresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer: The OLIVIA Multinational Randomised Phase II Trial. *Annals of Oncology*, **26**, 702-708. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu580>
- [26] De Roock, W., De Vriendt, V., Normanno, N., *et al.* (2011) KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN Mutations: Implications for Targeted Therapies in Metastatic Colorectal Cancer. *The Lancet Oncology*, **12**, 594-603. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70209-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70209-6)
- [27] Shi, S.J., Wang, L.J., Wang, G.D., *et al.* (2013) B7-H1 Expression Is Associated with Poor Prognosis in Colorectal Carcinoma and Regulates the Proliferation and Invasion of HCT116 Colorectal Cancer Cells. *PLOS ONE*, **8**, e76012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076012>
- [28] Andre, T., Shiu, K.K., Kim, T.W., *et al.* (2020) Pembrolizumab versus Chemotherapy for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 3 KEYNOTE-177 Study.
- [29] Winer, A., Ghatalia, P., Bubes, N., *et al.* (2019) Dual Checkpoint Inhibition with Ipilimumab plus Nivolumab after Progression on Sequential PD-1/PDL-1 Inhibitors Pembrolizumab and Atezolizumab in a Patient with Lynch Syndrome, Metastatic Colon, and Localized Urothelial Cancer. *The Oncologist*, **24**, 1416-1419. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0686>
- [30] Fumet, J.D., Isambert, N., Hervieu, A., *et al.* (2018) Phase Ib/II Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Immunological Activity of Durvalumab (MEDI4736)(anti-PD-L1) plus Tremelimumab (anti-CTLA-4) Combined with FOLFOX in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *ESMO Open*, **3**, e000375. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000375>
- [31] Shady, W., Petre, E.N., Gonen, M., *et al.* (2016) Percutaneous Radiofrequency Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors Affecting Outcomes—A 10-Year Experience at a Single Center. *Radiology*, **278**, 601-611. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142489>
- [32] Berber, E., Tsinberg, M., Tellioglu, G., *et al.* (2008) Resection versus Laparoscopic Radiofrequency Thermal Ablation of Solitary Colorectal Liver Metastasis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **12**, 1967-1972. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0622-8>
- [33] De Cobelli, F., Calandri, M., Della Corte, A., *et al.* (2022) Multi-Institutional Analysis of Outcomes for Thermo Sphere Microwave Ablation Treatment of Colorectal Liver Metastases: The SMAC Study. *European Radiology*, **32**, 4147-4159. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08497-2>
- [34] Hong, K., Khwaja, A., Liapi, E., *et al.* (2006) New Intra-Arterial Drug Delivery System for the Treatment of Liver Cancer: Preclinical Assessment in a Rabbit Model of Liver Cancer. *Clinical Cancer Research*, **12**, 2563-2567.

- <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2225>
- [35] Lévi, F.A., Boige, V., Hebbar, M., *et al.* (2016) Conversion to Resection of Liver Metastases from Colorectal Cancer with Hepatic Artery Infusion of Combined Chemotherapy and Systemic Cetuximab in Multicenter Trial OPTILIV. *Annals of Oncology*, **27**, 267-274. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv548>
 - [36] Martin, R.C.G., Scoggins, C.R., Schreeder, M., *et al.* (2015) Randomized Controlled Trial of Irinotecan Drug-Eluting Beads with Simultaneous FOLFOX and Bevacizumab for Patients with Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastasis. *Cancer*, **121**, 3649-3658. <https://doi.org/10.1002/cncr.29534>
 - [37] Palma, D.A., Olson, R., Harrow, S., *et al.* (2020) Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2830. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00818>
 - [38] Baltatzis, M. and Siriwardena, A.K. (2019) Liver Resection for Colorectal Hepatic Metastases after Systemic Chemotherapy and Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 Microspheres: A Systematic Review. *Digestive Surgery*, **36**, 273-280. <https://doi.org/10.1159/000490111>
 - [39] Bertens, K.A., Hawel, J., Lung, K., *et al.* (2015) ALPPS: Challenging the Concept of Unresectability—A Systematic Review. *International Journal of Surgery*, **13**, 280-287. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.12.008>