

结直肠癌肝转移的治疗策略的研究应用与进展

吴广斌^{1, 2}

1. 青海大学附属医院肝胆胰外科 青海西宁 810001

2. 青海省包虫病研究重点实验室 青海西宁 810001

摘要: 综合多学科的治疗手段已成为治疗结直肠癌肝转移的临床研究焦点, 涵盖了手术、局部治疗、转化治疗、化疗以及分子靶向药物治疗等多种策略。在实际临床操作中, 通常需要将这些治疗方法结合起来, 并根据患者的病情定制全面的治疗方案, 以期达到最佳的生存效益。因此, 掌握目前临床治疗中常用方法的最新研究成果对于指导治疗选择至关重要。

关键词: 结直肠癌肝转移; 外科手术; 化疗; 分子靶向治疗

结直肠癌是全球癌症相关死亡的第二大原因, 是一种起源于结肠和/或直肠的恶性肿瘤^[1]。肝转移是晚期CRC较为常见的转移方式, 约占三分之一, 是导致CRC患者生存时间缩短的重要因素^[2]。CRC患者中, 有20%至25%的概率出现同步肝转移, 而35%至55%的患者在其病程中会经历肝转移。在被诊断时, 大约15%的CRC患者已经处于晚期(IV期), 其平均生存期大约为2.5年。此外, 约有50%在诊断时TNM分期较低的患者最终会发展为转移^[3]。因此, 提升结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)的临床治疗效果显得尤为重要。目前, 临床实践中常用的治疗方法多样, 但每种方法都有其局限性。接下来, 我将对这些治疗方法进行详细说明。

一、手术治疗

手术治疗是目前唯一有可能治愈CRLM的方法, 但需保留充分的肝脏储备, 并以根治性切除为首要目标。虽然, 根治性切除是治愈CRC转移患者的最佳方法, 但临床研究发现, 多数患者由于肝转移灶数目较多、不能耐受手术等原因, 其肝转移灶初始无法获得根治性切除^[4]。因此, 在临床应用中存在一定的局限性。结直肠癌肝转移(CRLM)患者可能有资格进行转移灶切除术, 从而能够实现长期疾病缓解和生存。

研究^[5]表明, 癌胚抗原水平和超过三个的肝转移灶数量是影响同时性结直肠癌肝转移(CRLM)患者术后无进展生存期(progression free survival, PFS)的关键因素。

然而, 鉴于影响因素的复杂性和个体差异, 除了要明确患者的肝转移灶数量、位置以及肝外转移情况外, 进行多学科综合评估以判断手术的可行性显得尤为重要。此外, 对于同时性CRLM患者, 临床上对于是否采用同期或分期手术切除存在一定的争议。

Germani MM等人^[6]深入研究了结直肠癌肝转移患者进行手术切除的管理策略, 强调了详尽的放射学分期和风险评估对于筛选最佳手术候选者的重要性。这样做是为了最大化肝转移切除术的效益与风险比, 并制定个性化的治疗方案。基于对患者和肿瘤特征的多维度评估, 提出了三种可能的治疗途径: 术前和术后辅助化疗、围手术期化疗以及结合化疗和靶向治疗的全身治疗。这些方案的选择取决于患者的具体情况, 并在必要时进行肝脏手术。

Liu M及其研究团队^[7]的成果揭示了, 在肝切除术前对循环肿瘤DNA(ctDNA)进行连续监测, 能够有效预测转移性结直肠癌(CRLM)患者对术前化疗的反应性以及术后复发的可能性。研究发现, 术前化疗后ctDNA呈现阴性状态的患者往往伴随着更佳的肿瘤消退效果和更长的无复发生存期。这一重要发现可以指导临床医生在肝切除术前制定化疗方案, 并有助于对患者的治疗结果进行预判。

Chen Q等人^[8]纳入来自多个中心的1323例CRLM患者发现, 术前天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数(APRI)预测同时切除的CRLM患者预后提供了有价值的证据, 并通过单细胞测序生物信息学分析和多重免疫组织化学/免疫荧光mIHC/IF提供了支持APRI与临床结果之间关联的基础线索。

基金名称: 青海大学附属医院肝胆外科(包虫病)国家临床重点专科建设项目(青卫健办-【2023】125号)

二、转化治疗

转化治疗即对不可切除的病灶或者可切除病灶进行治疗,使病灶缩小,达到R0切除的治疗方法。多采用全身化疗、联合分子靶向药物治疗及针对肝转移灶的局部治疗等方法。

卡培他滨和贝伐珠单抗单药或其联合治疗是目前晚期CRC临床广泛应用的维持治疗方案。研究显示,奥沙利铂、伊立替康分别联合卡培他滨和贝伐珠单抗治疗CRC的效果均较好^[9]。

Datta J等人^[10]揭示了多种基因组特征与接受HAI/全身化疗的初始不可切除结直肠癌肝转移(IU-CRLM)患者的临床治疗反应(CTR)和生存率之间的关联。SOX9、BRAF以及RAS/RAF和TP53共突变的出现,表明了这些生物标志物在预后评估中的潜力。在更广泛的数据集中进行验证后,这些发现可能对初始不可切除结直肠癌肝转移IU-CRLM患者的治疗策略产生重要影响。因此,对于经过多学科综合评估后,确定为可切除或潜在可切除的结直肠癌肝转移(CRLM)患者,采用转化治疗可以提高其临床治疗效果。然而,转化治疗后病灶缩小可能导致手术切除范围难以精确界定,同时也可能面临疾病早期进展的风险,这会使得手术难以实施。此外,尽管转化治疗后病灶在影像学检查上可能达到完全缓解,但细胞病理学检查仍可能显示阳性结果。同时,转化治疗有可能引起肝损伤,从而导致手术治疗错失最佳时机。因此,对于那些可切除的CRLM患者,新辅助化疗的时间应限制在2到3个月之间,并应定期复查,实施多学科综合治疗,以准确把握手术的最佳时机。

三、肝转移灶局部治疗

尽管手术治疗是转移性结直肠癌(CRLM)患者的首选方案,但统计数据表明,肝转移灶的切除治愈率仅在20%至30%之间。遗憾的是,大约50%至75%的转移性结直肠癌患者在经历根治性切除术后会遭遇复发^[11]。对于那些仅存在肝转移或以肝转移为主的患者来说,局部治疗肝转移灶能够提高实现R0手术切除的几率。

(一) 肝动脉灌注化疗

肝动脉灌注化疗(Transhepatic Arterial Chemoembolization, TACE)是一种微创疗法,用于控制肿瘤的局部扩散并延长患者的生存期。在临床实践中,TACE可以根据患者的具体病情多次应用。

Gruber-Rouh等人^[12]对564例接受TACE治疗的不可切除的结直肠癌肝转移(CRLM)患者进行了长达10年的跟踪观察,结果表明这些患者的肿瘤缓解率和中位生

存时间均有显著增长。此外,该研究还分析了影响治疗效果的各种因素,发现肿瘤早期缩小是预示患者良好预后的保护性因素。相比之下,肝外转移、肝转移灶的数量以及肝内转移灶的位置和所使用的化疗药物,并未被证实为影响患者生存期的关键因素。

加拿大的Raphael MJ和Karanicolas PJ^[13]认为,区域疗法允许对不可切除的结直肠癌肝转移患者进行靶向治疗。在一线治疗方案的情况下,肝动脉灌注化疗HAIP可以提供给希望转化为可切除性的积极患者。尽管患者在化疗进展后,HAIP、经动脉化疗栓塞术和经动脉放射栓塞术是寻求优化反应率和区域控制的肝脏限制性或肝脏为主的CRLM患者考虑的有价值的治疗选择。

Gholami S及其同事^[14]通过对674名患者进行的回顾性分析揭示了一个现象:不论KRAS基因突变状态如何,接受结直肠癌肝转移(CRLM)切除术后辅助肝动脉灌注化疗(HAI)与改善预后之间存在独立的相关性,对于临床实践具有指导意义,尤其是在选择辅助治疗方案时,可以为患者提供更好的预后信息。辅助HAI治疗可能有助于减轻可切除性KRAS突变型CRLM患者的不良预后。由于该研究属于回顾性研究设计,HAI组的肿瘤特征(如同步疾病、病灶数量等)显著恶化,没有随机对照组,无法排除其他治疗因素对生存率的影响,可能影响生存率的比较,需谨慎解读结果。虽然结果显示HAI对KRAS突变状态的患者生存率有改善,但仍需进一步探索KRAS状态对治疗反应的具体机制。

(二) 肝转移灶定向放疗

肝转移灶定向放疗包括钇90微球体动脉放射栓塞术及使用适型(立体)放疗。我们同样推荐使用90Y-SIRT作为治疗原发性肝癌以及结直肠癌肝转移的有效方法。研究表明,放射栓塞术结合化疗对于那些初始治疗未能成功的结直肠癌肝转移(CRLM)患者,能够延长其疾病进展的时间。此外,这种联合疗法使得原本难以治疗的CRLM患者能够获得2.9个月的无进展生存期(PFS)^[15, 16]。尽管如此,肝转移的定位放疗虽然不良反应较少,但其效果仅限于少数患者。对于那些仅出现肝转移和肺转移的结直肠癌患者,定向放疗可以作为一种考虑方案,但它不能取代手术治疗。因此,在临床实践中,医生必须根据患者的具体病情来决定治疗方案。

Dabrowiecki A等学者^[17]在其回顾性研究中指出,在结直肠癌肝转移(CRLM)患者群体中,一线化疗失败后接受Y90放射性栓塞治疗、缺乏基因突变、低MELD评分以及较低的肿瘤负荷,这些因素似乎是对总生存期

(OS) 延长具有独立预测价值的关键指标。

Alsultan AA 等人^[18]对使用玻璃90Y微球治疗结直肠癌肝转移(CRLM)患者的剂量反应和剂量毒性关系进行了调查。研究结果包括了31名患者。在85个可测量的转移病灶中,中位肿瘤吸收剂量为133 Gy(范围,20–1001 Gy)。对于不同的反应类别,完全缓解(CR)的中位吸收剂量为196 Gy,部分缓解(PR)为177 Gy,疾病稳定为72 Gy,疾病进展(PD)为95 Gy。研究发现,在肿瘤水平上存在显著的剂量反应关系,CR和PR的转移灶吸收剂量显著高于PD转移灶($P<0.001$)。在患者水平上也观察到了类似的关系,PR的肿瘤吸收剂量高于PD(+58%, $P=0.044$)。超过139 Gy的肿瘤吸收剂量以最高的准确性(89%特异性和77%敏感性)预测了3个月的代谢反应,而超过189 Gy的肿瘤吸收剂量以97%的特异性和45%的敏感性预测反应。健康肝脏吸收剂量的中位数为63 Gy(范围,24–113 Gy)。

立体定向放射治疗(SBRT)是一种非侵入性的局部治疗方法,它在处理寡转移性结直肠癌肝转移(CRLM)方面显示出潜在价值。SBRT可以作为射频消融、放射栓塞、化疗栓塞或手术等其他局部消融疗法的替代方案,或者在其他局部治疗效果不佳时与手术结合使用。Mohamad I 等人^[19]在对相关数据进行综述后得出结论,对于那些不适合进行手术切除的CRLM患者,在其他局部治疗失败后,SBRT与手术切除相结合可能有效地实现局部肿瘤控制。只要考虑到周围器官(OAR)的安全性,使用相当于 $\geq 100\text{Gy}10$ 的SBRT剂量处方,可以实现卓越的局部控制(LC)率;然而,对于体积较大的肿瘤,可能需要更高的SBRT剂量才能达到相似的控制效果。对于携带KRAS和/或TP53突变的CRLM患者,SBRT与较低的局部控制率相关(可低至20%),这一点在制定CRLM与SBRT的治疗策略时应予以考虑。当临床需要再次使用SBRT进行治疗时,应采用先进的放射治疗技术,例如基于MRI的直线加速器或基于质子的SBRT,以确保SBRT的安全性。

van der Lei S 等人^[20]进行了II/III期多中心随机对照试验方案对微波消融术(MWA)与立体定向放射治疗(SBRT)在治疗不可切除的中等大小(3–5厘米)结直肠癌肝转移(CRLM)患者方面的疗效进行了比较。研究结果显示,与SBRT组相比,热消融组在局部肿瘤进展无复发生存率(LTPFS)和局部控制(LC)方面均有显著改善。此外,对于中等大小的CRLM,结果表明热消融相较于SBRT具有明显优势。在本研究中,CRLM的大小

是预测热消融组局部肿瘤进展(LTP)的一个重要因素。然而,CRLM的大小似乎并不能预测SBRT组中LTP的发生。基于这些发现,有观点认为SBRT可能对较大肿瘤的大小变化不如热消融敏感。

(三) 射频消融治疗

射频消融治疗(Radiofrequency Ablation, RFA)主要适用于那些因并发症风险较高或预期术后肝脏功能储备不足,而无法接受手术治疗的结直肠癌肝转移(CRLM)患者。

在一项回顾性研究中^[21],针对数量有限(3个或更少)且体积较小(<3厘米)的不可切除的结直肠癌肝转移(CRLM)患者,通过倾向评分匹配后(两组各 $n=100$),结果显示与接受延迟消融的患者相比,接受前期消融术的患者5年无病生存率(DFS)更佳(36%对比21%; $P=0.02$)。然而,在5年总生存率(OS)方面,并无明显证据显示两种消融策略之间存在差异(延迟消融组为59%,前期消融组为64%; $P=0.49$)。此外,在消融并发症发生率方面,两种消融策略之间未见显著差异(延迟消融组为6%,前期消融组为5%; $P=0.76$),药物相关不良事件的发生率也相似(延迟和前期消融均为9%; $P=0.99$)。

立体定向射频消融术SRFA是肝切除术后复发性结直肠癌肝转移的一种安全、可行和有效的选择,发病率低,临床结果良好。Schullian P等专家^[22]进行了一项回顾性单中心研究,研究对象为217例肿瘤患者,他们在初次进行射频消融(SRFA)治疗时,有213例成功消融,显示出97.7%的主要技术有效率。其中,有4例肿瘤患者需要进行重复消融,经过二次消融后,技术有效率提升至99.5%(216/217)。在所有病例中,有25个病灶(占11.5%)出现了局部复发。主要并发症的发生率为5.8%(在103次消融中发生6次),死亡率为1.0%(103次消融中发生1次),表明SRFA是一种相对安全的治疗选择。从首次SRFA治疗开始计算,1年、3年和5年的总生存率(OS)分别为90.1%、46.2%和34.8%,中位生存期为33.1个月,显示出SRFA在延长患者生存期方面的潜力。同时,1年、3年和5年的无病生存率(DFS)分别为54.2%、17.2%和17.2%,中位无病生存期为13.3个月。无病生存率(DFS)数据能够帮助研究者评估SRFA的长期效果。虽然217例患者的样本量相对较大,但仍然是单中心数据,可能无法代表不同地区或人群的临床特征和治疗反应。并且该研究没有与其他治疗方法(如肝切除术或其他消融技术)的对比,无法直接评估SRFA的相对优势。

Laimer G 等人^[23]运用非刚性配准软件对介入前后的对比增强CT扫描图像进行融合,以便能够进行回顾性分析,评估预定消融区域的3D安全边界以及CRLM(结直肠癌肝转移)的消融成功率。通过计算和分析不同安全区(1-10毫米)内消融区域的百分比,并将其与后续肿瘤生长情况进行对比,研究旨在确定预测局部治疗成功性的最佳安全边界。研究认为,对消融区域安全边缘的体积评估可以作为术中评估工具,用于预测那些计划接受立体定向射频消融(RFA)治疗的CRLM患者的局部治疗成功率。当消融术达到100%的3毫米3D安全边界和至少90%的6毫米3D安全边界时,可以预测治疗的成功。该项研究通过量化安全区内的消融区域百分比,并与肿瘤生长情况对比,提供了系统性的评估方法,有助于寻找最佳的安全边界,通过具体的数据支持(如3D安全边界),为临床决策提供了量化依据。但是,在评估消融成功率时,可能忽视了其他可能影响结果的临床因素,如患者的总体健康状况、肿瘤的生物特性等。

四、化疗

对于那些无法进行手术切除的结直肠癌肝转移(CRLM)患者,全身化疗是延长其无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)的主要治疗手段。

目前,临床实践中通常采用以奥沙利铂或伊立替康与氟尿嘧啶为基础的双药联合治疗方案。随着化疗的频率和强度的提升,患者的耐受性往往会逐渐减弱。因此,在制定治疗计划时,必须同时考虑化疗药物可能带来的副作用。例如,在采用以伊立替康为核心的化疗方案时,明确患者的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1基因型,可以在一定程度上减少化疗的不良反应。此外,还应根据患者的耐受性适时调整药物剂量,以确保治疗的安全性。

在Boileve A及其同事^[24]开展的一项小型研究中,他们观察到即便全身化疗未能取得预期效果,结合使用全身化疗、奥沙利铂以及靶向治疗的治疗方案依然显示出可行性和安全性,并且具有令人振奋的疗效前景。研究中,意向治疗的客观缓解率达到42%,45%的患者病情保持稳定,另有27%的患者实现了CRLM的完全切除或消融。在中位随访期达到72个月时,患者的中位总生存期和无进展生存期分别达到20个月和9个月,显示出该治疗方案在延长患者生存时间方面的积极效果。虽然存在一定的毒性反应(如中性粒细胞减少症和HAI相关腹痛),但整体毒性在可接受范围内,表明该治疗方案的安全性较高。

Wang DS 等人^[25]在一项开放标签的随机临床试验中,对146例最初无法切除的RAS/BRAF野生型结直肠癌(CRC)患者进行了研究。该研究结果表明,与西妥昔单抗联合FOLFOX方案相比,西妥昔单抗联合FOLFOX方案并未显著提高客观缓解率(ORR),这可能影响临床应用的意义。尽管深度缓解(DpR)有所增强,但这种改善并未导致R0切除率或无进展生存期(PFS)的提升,表明治疗效果的转化存在局限。此外,三联治疗组与治疗相关的毒性增加有关,三联组患者报告的 ≥ 3 级中性粒细胞减少症和腹泻发生率较高,这可能影响患者的治疗依从性和生活质量。研究者们承认,该研究的主要局限性包括对切除可行性的主观手术决策固有的偏差,以及缺乏对ORR和切除的集中评估。

五、分子靶向药物治疗研究

多项研究已经证实,分子靶向药物与化疗的联合使用能够显著延长患者的生存时间。在目前的临床实践中,分子靶向药物主要针对表皮生长因子受体和血管内皮生长因子受体发挥作用。常见的这类药物包括西妥昔单抗、贝伐珠单抗以及帕尼单抗等。

西妥昔单抗和帕尼单抗作为表皮生长因子受体抑制剂,在临床应用中享有广泛的使用。然而,它们的使用受到Kras等基因状态的影响,随着临床研究的深入,其适用人群也在逐渐缩小。

在德国进行的一项临床试验中,Heinemann V 等人^[26]对比了贝伐珠单抗和西妥昔单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的疗效。研究发现,两者的客观有效率没有显著差异。但是,对于Kras外显子2野生型的患者,西妥昔单抗组显示出更长的生存时间。

对于血管内皮生长因子受体抑制剂而言,目前不受患者基因状态的影响。因此,贝伐珠单抗联合化疗在临床治疗中的地位逐渐上升。Chen 等人^[27]通过对7项临床试验进行分析发现贝伐珠单抗联合化疗能够明显延长转移性结直肠癌患者的PFS,而OS仅表现出有延长的趋势。

另外,一项临床试验对比了西妥昔单抗与贝伐珠单抗治疗转移性结直肠癌患者的疗效,结果显示西妥昔单抗组较贝伐珠单抗组PFS获益更为明显,但两者OS却无明显差异^[28]。

而Loupakis 等人^[29]证实贝伐珠单抗联合伊立替康、奥沙利铂及氟尿嘧啶,可作为BRAF基因突变型晚期结直肠癌患者的一线治疗方案。因此,贝伐珠单抗与西妥昔单抗相比,治疗效果无明显差异,且应用范围更广,在临床使用时可优先选择。同时,对于两类分子靶向药

物的联合使用及序贯使用的疗效差异仍需进一步的研究。

结语

肝转移是晚期结直肠癌患者死亡的主要原因之一。因此,对病情进行综合评估并制定恰当且完善的治疗方案至关重要。手术是首选的治疗方法,根治性手术能够显著提升患者的生存率。然而,能够接受初始手术治疗的患者的数量有限,这限制了手术治疗的广泛应用。新辅助放化疗等转化治疗手段能够提高R0手术切除率,但需要定期复查和多学科综合评估以选择最佳的手术时机。对于那些无法进行手术切除的结直肠癌肝转移(CRLM)患者,局部治疗结合化疗和分子靶向药物治疗可以延长无进展生存期(PFS),缓解症状并提升生存率。然而,治疗方案和药物剂量应根据患者的化疗耐受性进行适时调整,以优化治疗效果。因此,在治疗CRLM病例时,采用多学科综合评估病情,优化配置各种治疗方法,建立有效的全程治疗策略,并探索新的诊断及治疗方法,将成为临床研究的核心焦点。

参考文献

- [1]XI Y, XU P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol.* 2021;14(10):101174.
- [2]刘媛媛,杨锐,宋奇科,等.结直肠癌肝转移瘤影像特征与病理关系及预后评价[J].中国临床医学影像杂志, 2022, 33(3): 193—196.
- [3]Tauriello DV, Calon A, Lonardo E, et al. Determinants of metastatic competency in colorectal cancer [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(1): 97—119. DOI: 10.1002/1878-0261.12018.
- [4]张炜力,周驰,邓宇翔,等.初始不可切除结直肠癌肝转移转化治疗结局影响因素分析[J].中华胃肠外科杂志, 2022, 25(1): 56—62.
- [5]Fontana R, Hermam P, Pugliese V, et al. Surgical outcomes and prognostic factors in patients with synchronous colorectal liver metastases[J]. *Arq Gastroenterol*, 2014, 51(1): 4—9.
- [6]Germani MM, Borelli B, Boraschi P, et al. The management of colorectal liver metastases amenable of surgical resection: How to shape treatment strategies according to clinical, radiological, pathological and molecular features. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102382. doi:10.1016/j.ctrv.2022.102382
- [7]Liu M, Bao Q, Zhao T, et al. Pre-hepatectomy dynamic circulating tumor DNA to predict pathologic response to preoperative chemotherapy and post-hepatectomy recurrence in patients with colorectal liver metastases. *Hepatol Int.* 2024;18(3):1029—1039. doi:10.1007/s12072-023-10628-4
- [8]Chen Q, Deng Y, Li Y, et al. Association of preoperative aspartate aminotransferase to platelet ratio index with outcomes and tumour microenvironment among colorectal cancer with liver metastases. *Cancer Lett.* 2024;588:216778. doi:10.1016/j.canlet.2024.216778
- [9]李晶晶,廖晓琴,吴继萍,等.CAPIRI方案治疗老年转移性结直肠癌一线FOLFOX方案治疗失败患者的临床分析[J].老年医学与保健, 2021, 27(5): 1076—1079, 1085.
- [10]Datta J, Narayan RR, Goldman DA, et al. Distinct Genomic Profiles are Associated With Conversion to Resection and Survival in Patients With Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases Treated With Systemic and Hepatic Artery Chemotherapy. *Ann Surg.* 2022;276(5):e474—e482. doi:10.1097/SLA.0000000000004613
- [11]Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis[J]. *BMC Surg*, 2010, 10: 27.
- [12]Gruber-Rouh T, Naguib NN, Eichler K, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: long-term results over a 10-year period[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(5): 1225—1231.
- [13]Raphael MJ, Karanikolas PJ. Regional Therapy for Colorectal Cancer Liver Metastases: Which Modality and When?. *J Clin Oncol.* 2022;40(24):2806—2817. doi:10.1200/JCO.21.02505
- [14]Gholami S, Kemeny NE, Boucher TM, et al. Adjuvant Hepatic Artery Infusion Chemotherapy is Associated With Improved Survival Regardless of KRAS Mutation Status in Patients With Resected Colorectal Liver Metastases: A Retrospective Analysis of 674 Patients. *Ann Surg.* 2020;272(2):352—356. doi:10.1097/SLA.0000000000003248
- [15]Hendisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres

radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*. 2010;28(23): 3687–3694.

[16]Benson AB , Geschwind JF , Mulcahy MF ,et al. Radioembolisation for liver metastases: Results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study[J]. *Eur J Cancer*. 2013;49(15): 3122–3130.

[17]Dabrowiecki A, Sankhla T, Shinn K, et al. Impact of Genomic Mutation and Timing of Y90 Radioembolization in Colorectal Liver Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43(7):1006–1014. doi:10.1007/s00270-020-02463-z

[18]Alsultan AA, van Roekel C, Barentsz MW, et al. Dose-Response and Dose-Toxicity Relationships for Glass 90Y Radioembolization in Patients with Liver Metastases from Colorectal Cancer. *J Nucl Med*. 2021;62(11):1616–1623. doi:10.2967/jnumed.120.255745

[19]Mohamad I, Barry A, Dawson L, Hosni A. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Int J Hyperthermia*. 2022;39(1):611–619. doi:10.1080/02656736.2021.1923836

[20]van der Lei S, Dijkstra M, Nieuwenhuizen S, et al. Unresectable Intermediate-Size (3–5 cm) Colorectal Liver Metastases: Stereotactic Ablative Body Radiotherapy Versus Microwave Ablation (COLLISION-XL): Protocol of a Phase II/III Multicentre Randomized Controlled Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2023;46(8):1076–1085. doi:10.1007/s00270-023-03498-8

[21]Li J, Liu G, Xie X, et al. Outcomes Following Different Thermal Ablation Strategies in Patients with Unresectable Colorectal Liver Metastases. *Radiology*. 2023;308(2):e223135. doi:10.1148/radiol.223135

[22]Schullian P, Johnston EW, Putzer D, et al. Stereotactic radiofrequency ablation (SRFA) for recurrent colorectal liver metastases after hepatic resection. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(4):866–873. doi:10.1016/j.ejso.2020.09.034

[23]Laimer G, Jaschke N, Schullian P, et al. Volumetric

assessment of the periablational safety margin after thermal ablation of colorectal liver metastases [published correction appears in *Eur Radiol*. 2022 Jan;32(1):737. doi: 10.1007/s00330-021-08107-1]. *Eur Radiol*. 2021;31(9):6489–6499. doi:10.1007/s00330-020-07579-x

[24]Boileve A, De Cuyper A, Larive A, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus systemic chemotherapy and targeted therapy for unresectable colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2020;138:89–98. doi:10.1016/j.ejca.2020.07.022

[25]Wang DS, Ren C, Li SS, et al. Cetuximab plus FOLFOXIRI versus cetuximab plus FOLFOX as conversion regimen in RAS/BRAF wild-type patients with initially unresectable colorectal liver metastases (TRICE trial): A randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2024;21(5):e1004389. Published 2024 May 10. doi:10.1371/journal.pmed.1004389

[26]Heinemann V , von Weikersthal LF , Decker T ,et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(10): 1065–1075.

[27]Chen YX , Yang Q , Kuang JJ ,et al. Efficacy of adding bevacizumab in the first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: evidence from seven randomized clinical trials[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014,2014: 594930.

[28]Yang YH , Lin JK , Chen WS ,et al. Comparison of cetuximab to bevacizumab as the first-line bio-chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer: Superior progression-free survival is restricted to patients with measurable tumors and objective tumor response—a retrospective study[J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2014,140(11): 1927–1936.

[29]Loupakis F , Cremolini C , Salvatore L ,et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2014,50(1): 57–63.