

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.10.015

结肠癌肝转移患者同期手术结合术后 mFOLFOX6 辅助化疗的远近期疗效及其影响因素分析

关记飞¹, 杨丽丽²

河南省平顶山市第一人民医院:1. 消化内科二病区;2. 肿瘤科, 河南平顶山 467000

摘要:目的 探讨结肠癌肝转移患者同期手术结合术后 mFOLFOX6 辅助化疗的远近期疗效及其影响因素。方法 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月于该院接受结肠癌肝转移根治术治疗的 180 例患者作为研究对象,将术后接受 mFOLFOX6 辅助化疗的 90 例患者作为观察组,其余 90 例患者作为对照组。分析两组患者术后客观缓解率、临床受益率、不良反应发生情况,并对患者 3 年无瘤生存率和累积生存率的影响因素进行单因素及多因素 COX 回归分析。结果 治疗结束后,观察组患者客观缓解率高于对照组,但差异无统计学意义 ($P>0.05$),临床受益率高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);观察组患者不良反应症状均较轻,除腹痛腹泻外,不良反应发生率均低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。单因素 COX 回归分析显示,年龄、TNM 分期、分化程度、转移病灶的数量及术前癌胚抗原(CEA)水平是同期手术结合术后 mFOLFOX6 辅助化疗患者 3 年无瘤生存率和累积生存率的影响因素;多因素 COX 回归分析显示,TNM 分期为Ⅳ期、分化程度低、转移病灶的数量大于 2 个及术前 CEA 水平大于 $15\text{ }\mu\text{g/L}$ 是同期手术结合术后 mFOLFOX6 辅助化疗患者 3 年无瘤生存率和累积生存率的危险因素。结论 mFOLFOX6 辅助化疗能提高结肠癌肝转移同期手术患者的客观化疗率和临床受益率,缓解患者的不良反应症状。年龄、TNM 分期、分化程度、转移病灶的数量和术前 CEA 水平是同期手术结合术后 mFOLFOX6 辅助化疗患者 3 年无瘤生存率及累积生存率的独立影响因素。

关键词:结肠癌肝转移; mFOLFOX6; 生存率; 影响因素; 不良反应

中图法分类号:R735.3+5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)10-1351-06

Long-term and short-term efficacy of concurrent surgery combined with postoperative mFOLFOX6 adjuvant chemotherapy in patients with liver metastases from colon cancer and its influencing factors

GUAN Jifei¹, YANG Lili²

1. The Second Department of Gastroenterology; 2. Department of Oncology, Pingdingshan First People's Hospital, Pingdingshan, Henan 467000, China

Abstract: Objective To investigate the long-term and short-term efficacy of concurrent surgery combined with postoperative mFOLFOX6 adjuvant chemotherapy in patients with liver metastasis from colon cancer and its influencing factors. **Methods** A total of 180 patients who underwent colon cancer liver metastasis surgery from January 2016 to January 2018 were enrolled as the study subjects, 90 patients who received postoperative mFOLFOX6 adjuvant chemotherapy were selected as the observation group, and the remaining 90 patients were selected as the control group. The effective rate of postoperative chemotherapy, occurrence of adverse reactions in the two groups were observed, and the 3-year disease-free survival rate and cumulative survival rate were analyzed by univariate COX regression analysis and multivariate COX regression analysis. **Results** At the end of treatment, the objective response rate of the control group was higher than that of the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$), while the clinical benefit rate was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The symptoms of adverse reactions in observation group were mild, except abdominal pain and diarrhea, the incidence of adverse reactions were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). Univariate COX regression analysis showed that age, TNM stage, degree of differentiation, the number of metastatic lesions and preoperative CEA levels were the influencing factors of 3-year disease-free survival rate and cumulative survival rate of patients undergoing concurrent surgery combined with postoperative mFOLFOX6 adjuvant chemotherapy. Multivariate COX regression analysis showed that TNM stage was Ⅳ, low degree of differentiation, more than 2 meta-

static lesions and preoperative CEA level greater than $15 \mu\text{g/L}$ were risk factors for 3-year survival rate and cumulative survival rate in patients with concurrent surgery combined with postoperative mFOLFOX6 adjuvant chemotherapy. **Conclusion** Colon cancer liver metastasis after surgery with mFOLFOX6 adjuvant chemotherapy could improve the patient's clinical benefit rate, significantly alleviate the patient's adverse reaction symptoms. TNM stage, degree of differentiation, number of metastatic lesions, and preoperative CEA levels were risk factors for 3-year survival and cumulative survival.

Key words: colon cancer liver metastasis; mFOLFOX6; survival rate; influencing factors; adverse reaction

结直肠癌是结肠癌和直肠癌的统称,是全球最为常见的恶性肿瘤之一,其具体的发病原因仍有待研究,部分学者认为其与饮食习惯、遗传和环境因素等有关。目前,全球每年的结直肠癌新发病例数已经超过 120 万,并且死亡病例数达 60 多万^[1],我国结直肠癌的发病率及病死率也在逐年上升,对人们生命健康造成了极大的威胁。结直肠癌中结肠癌主要是指发生于升结肠、横结肠、降结肠及乙状结肠上皮细胞的恶性肿瘤^[2],根据《2015 年中国肿瘤登记年报》数据显示,超过 50% 的结肠癌患者会在病程中出现肝转移。目前手术治疗是根治结肠癌肝转移的主要方法,且术后患者的 5 年生存率能超过 50%,但也有将近 70% 的患者术后会出现复发转移,对于预后不良的患者,5 年生存率只有 5%。术后的化疗对于降低肿瘤复发的风险起到了重要作用,其中 FOLFOX 化疗方案是临床上常用的术后一线治疗方案^[3],并且根据临床的多次试验衍生出来多种治疗方案,其中 mFOLFOX6 方案是当前美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐的方案之一^[4]。因此,探索结肠癌肝转移术后 mFOLFOX6 辅助化疗的效果并研究其影响因素,是减少患者术后复发转移及改善患者生活质量的关键。目前,关于结肠癌肝转移患者术后远近期疗效影响因素的研究还比较缺乏。因此,本研究回顾性地分析本院结肠癌肝转移同期手术结合术后 mFOLFOX6 辅助化疗患者的临床资料,对患者的临床特征与根治术后远近期的疗效关系进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 1 月在本院确诊为结肠癌肝转移并接受手术治疗的 180 例患者的临床资料。选取手术后接受 mFOLFOX6 辅助化疗的 90 例患者作为观察组,其余 90 例接受 FOLFOX4 辅助化疗的患者作为对照组。观察组男 63 例,女 27 例;年龄 36~80 岁;原发病灶位于升结肠、横结肠 28 例,位于降结肠、乙状结肠 62 例。对照组男 68 例,女 22 例;年龄 34~78 岁;原发病灶位于升结肠、横结肠 31 例,位于降结肠、乙状结肠 59 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P >$

0.05),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)年龄在 20~80 岁。(2)经病理学检查,参照《美国直肠外科医师协会结直肠治疗规范(2012 版)精要及解读》^[5]中相关标准,确诊为结肠癌的患者,同时伴有肝转移。(3)采用美国麻醉师协会(ASA)评分标准评估患者全身麻醉状态下手术治疗的耐受性,结果表现为 I~II 级。(4)采用卡式体能状态(KPS)评分标准评估患者化疗耐受能力,结果 ≥ 60 分。(5)结肠癌原发病灶和肝转移病灶均可切除。(6)血常规、肝功能、肾功能、心电图等检验或检查结果正常或基本正常。排除标准:(1)对手术不耐受。(2)对化疗不耐受。(3)除肝脏外其他部位存在转移病灶。(4)除肝脏外其他部位存在未治愈的恶性肿瘤。

1.3 方法 两组患者均接受腹腔镜结肠癌手术和腹腔镜下肝切除手术,手术过程中一般采用头高脚低的体位,以便完成腹腔镜下的肝切除手术,随后将肝脏的标本袋暂放于腹腔内;接着,根据原发肿瘤的位置选取适当的体位来完成腹腔镜结肠癌手术,并根据结肠癌的位置确定合适的腹壁切口,完成切除术后再将肝脏切除手术遗留的标本取出。观察组患者术后 1 周内接受 mFOLFOX6 辅助化疗,第 1 天,奥沙利铂, 85 mg/m^2 静脉滴注 2 h;亚叶酸钙, 400 mg/m^2 静脉滴注 2 h,随后静脉推注氟尿嘧啶 400 mg/m^2 ;氟尿嘧啶 $2\,400 \text{ mg/m}^2$ 持续静脉滴注 46 h。每 2 周为 1 个周期治疗 1 次,共 12 个周期。对照组患者术后 1 周内接受 FOLFOX4 辅助化疗,第 1 天,奥沙利铂, 100 mg/m^2 静脉滴注 2 h;亚叶酸钙, 400 mg/m^2 静脉滴注 2 h,随后静脉推注氟尿嘧啶 400 mg/m^2 ;氟尿嘧啶 $2\,400 \sim 3\,000 \text{ mg/m}^2$ 持续静脉滴注 46 h。每 2 周为 1 个周期治疗 1 次,共治疗 12 个周期。在治疗过程中,若患者出现以下情况则延迟化疗(不超过 1 周):(1)中性粒细胞计数 $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$;(2)血小板计数 $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 。若患者出现 IV 级黏膜反应、III 级以上神经毒性、粒细胞减少伴发热,则将化疗药物减少 25%;若患者出现 III 级以上骨髓抑制,则使用粒细胞集落刺激因子。治疗过程中每 4 个周期对患者进行 1 次疗

效评估,观察并记录患者辅助化疗后的不良反应,评估患者的生活质量。对于出现Ⅳ级不良反应,或Ⅲ级不良反应对症处理后,2 周仍未恢复至≤Ⅱ级的患者则终止化疗。

1.4 近期疗效评价

1.4.1 化疗有效率评价 根据《实体瘤治疗疗效评价标准:RECIST》^[6]中相关标准对患者术后化疗的近期疗效进行评价,疗效评价等级可分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。客观缓解率=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%。临床受益率=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数×100%。

1.4.2 不良反应评价 根据美国国立癌症研究所颁布的国际通用化疗不良反应术语标准 CTCAE V4.0 将化疗后不良反应分为Ⅰ~Ⅳ级。Ⅰ级:化疗过程中患者未有明显的症状或者症状较轻,不需要采取干预措施;Ⅱ级:患者在化疗过程中出现需要药物干预的不适症状,但不影响患者的正常生存活动;Ⅲ级:患者在化疗过程中出现急需药物干预的不适症状,需要暂停或推迟化疗,可能影响患者的正常生存;Ⅳ级:严重影响患者的健康,危及生命。每个治疗周期评估过程中,只要出现 1 次不良反应症状则记为患者出现不良反应。将出现Ⅳ级定义为严重不良事件。

1.5 远期疗效评价 采用门诊复查的方式进行随访,所有患者均有随访记录完整。患者在化疗结束后

2 年内平均每 3 个月复查 1 次,2 年后则平均每 6 个月复查 1 次。复查的项目主要包括胸部和腹部 CT、肝脏 MRI,以及血清肿瘤标志物检测等,并记录统计患者 1、2、3 年后的生存率。

1.6 统计学处理 所有数据经 SPSS17.0 软件进行统计分析。以 Kaplan-Meier 法分析患者的生存情况。计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。采用单因素 COX 回归分析术后 mFOLFOX6 辅助化疗远期疗效的影响因素,采用多因素 COX 回归分析术后 mFOLFOX6 辅助化疗患者无瘤生存率及累积生存率的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效

2.1.1 两组客观缓解率和临床受益率比较 治疗结束后,观察组患者客观缓解率高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),观察组患者临床受益率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.1.2 不良反应评价 化疗前,所有患者均未出现严重不良反应,化疗后主要出现的一般不良反应有恶心呕吐、腹痛腹泻、白细胞减少、皮疹等。观察组患者不良反应的症状均较轻,除腹痛腹泻外,不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者出现不良反应后,通过对症治疗均能恢复。见表 2。

表 1 两组客观缓解率和临床受益率比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	客观缓解率	临床受益率
对照组	90	10(11.1)	21(23.3)	41(45.6)	18(20.0)	31(34.4)	72(80.0)
观察组	90	16(17.8)	26(28.9)	45(50.0)	3(3.3)	42(46.7)	87(96.7)
χ^2			12.817			2.792	12.131
P			0.005			0.095	<0.001

表 2 两组患者化疗后不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	白细胞减少	血小板减少	贫血	腹痛腹泻	恶心呕吐	口腔黏膜炎	皮疹
观察组	90	33(36.67)	21(23.33)	15(16.67)	21(23.33)	16(17.78)	9(10.00)	5(5.56)
对照组	90	49(54.44)	44(48.89)	29(32.22)	33(36.67)	35(38.89)	26(28.89)	11(12.22)
χ^2		5.734	12.738	6.896	3.810	9.877	10.250	2.470
P		0.017	0.004	0.015	0.051	0.017	0.014	0.116

2.2 远期疗效 两组患者随访 6~39 个月,失访患者以删失数据进行处理。观察组失访 21 例,中位生存时间 20 个月(95%CI:18.8~21.2);对照组失访 18 例,中位生存时间 17 个月(95%CI:16.2~18.8)。观察组远期生存率高于对照组,差异有统计学意义(Log-rank $P=0.033$)。见图 1。

2.3 单因素 COX 回归分析 单因素 COX 回归分析显示,年龄、TNM 分期、分化程度、转移病灶的数量、术前癌胚抗原(CEA)水平是同期手术结合术后 mFOLFOX6 辅助化疗患者 3 年无瘤生存率和累积生存率的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 多因素 COX 回归分析

2.4.1 无瘤生存率的多因素 COX 回归分析

多因素 COX 回归分析显示,TNM 分期、分化程度、转移病灶的数量和术前 CEA 水平是同期手术结合术后 mFOLFOX6 辅助化疗患者无瘤生存率的影响因素 ($P<0.05$)。见表 4。

表 3 术后 mFOLFOX6 辅助化疗对患者远期疗效的单因素分析

因素	<i>n</i>	3 年无瘤生存率			3 年累积生存率		
		<i>n</i>	χ^2	Log-rank <i>P</i>	<i>n</i>	χ^2	Log-rank <i>P</i>
年龄(岁)			4.591	0.032		5.519	0.019
≤60	38	22			23		
>60	52	41			43		
性别			1.314	0.253		0.239	0.623
男	63	55			56		
女	27	21			23		
原发病灶的位置			2.031	0.154		1.228	0.273
升结肠、横结肠	28	21			23		
降结肠、乙状结肠	62	54			56		
TNM 分期			7.445	0.006		8.798	0.003
Ⅲ期	41	35			37		
Ⅳ期	49	29			31		
分化程度			17.781	<0.001		17.239	<0.001
中、低	29	13			14		
高	61	53			54		
转移病灶的体积(cm ³)			2.321	0.129		3.410	0.065
≤4	44	35			37		
>4	46	30			31		
转移病灶的数量(个)			4.941	0.026		7.008	0.008
≤2	38	31			33		
>2	52	31			32		
肝切除情况			0.852	0.357		1.320	0.250
局部	39	29			30		
半肝及以上	51	42			44		
术前 CEA 水平(μg/L)			4.583	0.032		5.090	0.024
≤15	37	29			30		
>15	53	30			31		

表 4 无瘤生存率的多因素分析

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
TNM 分期	0.946	0.354	7.141	0.025	2.575	1.287~5.154
分化程度	1.023	0.185	30.578	0.002	2.782	1.936~3.997
年龄	1.648	0.414	15.846	0.078	5.197	2.308~11.698
转移病灶的数量	2.011	0.709	8.045	0.049	7.471	1.861~29.983
术前 CEA 水平	0.875	0.359	5.941	0.031	2.399	1.187~4.848

2.4.2 累积生存率的多因素 COX 回归分析

多因素 COX 回归分析结果显示,TNM 分期、分化程度、转移病灶的数量和术前 CEA 水平是术后 mFOLFOX6 辅助化疗患者 3 年无瘤生存率和累积生存率的影响

因素($P<0.05$)。见表 5。

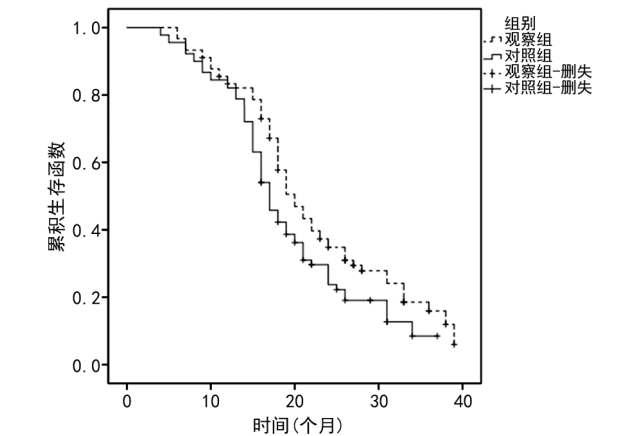


图 1 两组患者生存曲线

表 5 累积生存率的多因素 COX 回归分析			
因素	P	OR	95%CI
TNM 分期	0.025	2.683	1.307~5.509
分化程度	0.012	2.843	1.963~4.118
年龄	0.719	5.317	1.771~15.968
转移病灶的数量	0.024	8.891	1.485~53.222
术前 CEA 水平	0.018	2.581	1.417~4.701

3 讨 论

目前,临床上治疗结肠癌肝转移的方法分为手术治疗和靶向治疗。随着临床手术技术的成熟,结肠癌肝转移手术成功率及安全性均提高。为提高患者结肠癌肝转移手术后的生存率,改善患者的生活质量,选择一种低毒高效的化疗方案成为当前研究的热点^[7]。FOLFOX 辅助化疗方案是当前临床上最为常见的一线化疗方案^[8],化疗药物主要由奥沙利铂和亚叶酸钙等组成,其中奥沙利铂主要通过和肿瘤细胞的 DNA 发生交联反应,抑制肿瘤细胞 DNA 的合成,进而产生抗癌的效果^[9]。目前,FOLFOX4 和 FOLFOX6 使用频率最高,但是传统的 FOLFOX6 方案辅助化疗的周期长,随着奥沙利铂神经毒性的积聚,会极大地影响患者的化疗效果^[10-11]。目前,mFOLFOX6 在传统 FOLFOX4/6 化疗方案的基础上对奥沙利铂的剂量做出了调整,是 NCCN 指南推荐的结肠癌肝转移同期术后的化疗方案之一^[4]。

本研究结果发现,两组患者的化疗客观缓解率相似,但观察组的临床受益率明显高于对照组($P<0.05$),进一步比较两组患者的不良反应发现,观察组患者的贫血、恶心呕吐、口腔黏膜等症状均较轻,观察组白细胞和血小板减少的患者比例小于对照组($P<0.05$)。通过比较两组患者的近期疗效、不良反应,本研究发现,在结肠癌肝转移同期手术后采用 mFOLFOX6 辅助化疗能在保证化疗效果的基础上,明显缓解患者的不良反应症状,改善患者生活质量。奥沙利

铂主要的神经毒性表现为明显剂量依赖性^[12],在患者受到特定因素的激发时,其神经毒性的发生率能达到 85%~95%^[13]。而 mFOLFOX6 辅助化疗方案通过调整奥沙利铂的剂量,控制了其神经毒性积聚,进而对患者术后恢复产生了积极作用。

目前,临床上关于结肠癌术后危险因素的研究相对较多,但结肠癌合并肝转移同期术后化疗患者的病情更加复杂,影响其生存率的因素更值得研究。本研究将患者的性别、年龄、结肠癌原发病灶的位置、淋巴结是否侵犯、TNM 分期、分化程度、转移病灶的数量及体积、肝切除情况,以及术前 CEA 水平等临床资料纳入单因素分析,评估其对患者同期手术后结合 mFOLFOX6 辅助化疗的 3 年无瘤生存率及累积生存率的影响。结果表明,年龄、TNM 分期、分化程度、转移病灶的数量、术前 CEA 水平是患者无瘤生存率和累积生存率的影响因素。COX 多因素回归分析显示,TNM 分期、分化程度、转移病灶的数量、术前 CEA 水平是患者无瘤生存率和累积生存率的独立影响因素。

本研究结果显示,TNM 分期是同期手术后结合 mFOLFOX6 辅助化疗患者无瘤生存率和累积生存率的影响因素,TNM 分期处于Ⅲ期的患者无瘤生存率和累积生存率明显高于 TNM 分期处于Ⅳ期患者($P<0.05$)。有研究报道,TNM 分期是恶性肿瘤预后的独立影响因素,也是结直肠癌预后的影响因素^[14],表明 TNM 分期可用于评估瘤灶转移风险。

根据单因素分析结果显示,患者癌组织分化程度高的无瘤生存率及累积生存率明显高于分化程度处于中、低阶段患者的生存率,同时 COX 多因素回归分析显示,分化程度也是影响患者无瘤生存率及累积生存率的独立影响因素。这与文献^[15-16]的研究结果一致。由于对肿瘤分化程度的评估需要在术后通过病理组织学检查确定,具备一定的滞后性,因此无法在术前对患者的化疗预后进行评估。但是对于分化程度低的患者,在化疗后要加强对患者的复查意识。

本研究单因素分析结果显示,转移灶的数量是患者无瘤生存率和累积生存率的影响因素,进一步 COX 多因素回归分析显示,转移灶的数量多于 2 个是患者无瘤生存率和累积生存率的危险因素。有研究表明,当患者肝转移瘤的数量多于 3 个时,患者的无瘤生存率会明显降低^[17-18]。本研究结果发现,当患者的肝转移瘤多于 2 个时,患者的 3 年无瘤生存率及累积生存率明显下降。说明当患者的转移病灶的数量多于 2 个时,应对患者的根治性手术予以重视,探索最佳的治疗方案。

本研究对患者术前 CEA 水平进行统计分析,结果表明术前 CEA 水平是患者无瘤生存率和累积生存率的影响因素,进一步 COX 多因素回归分析显示,术

前 CEA 大于 15 $\mu\text{g/L}$ 是患者无瘤生存率和累积生存率的危险因素。CEA 水平对多种肿瘤具有预测作用。本研究结果显示,当患者术前 CEA 水平大于 15 $\mu\text{g/L}$ 时,患者的 3 年无瘤生存率及累积生存率明显下降,这与其他研究结果相近^[19-20]。因此,对于术前 CEA 水平大于 15 $\mu\text{g/L}$ 的患者应加强术后随访,并定期对 CEA 水平进行检查,从而及时应对肿瘤的复发和转移情况,提高患者的生存率。

综上所述,结肠癌肝转移同期手术后采用 mFOLFOX6 辅助化疗能提高患者的临床受益率,缓解患者的不良反应症状。单因素 COX 回归分析显示,年龄、TNM 分期、分化程度、转移病灶的数量和术前 CEA 水平是同期手术结合术后 mFOLFOX6 辅助化疗患者 3 年无瘤生存率和累积生存率的影响因素,而多因素 COX 回归分析显示,TNM 分期、分化程度、转移病灶的数量和术前 CEA 水平则是患者 3 年无瘤生存率及累积生存率的影响因素。本研究通过分析结肠癌肝转移同期手术结合术后 mFOLFOX6 辅助化疗患者的远近期疗效及临床影响因素,为临床上合理使用 mFOLFOX6 辅助化疗以及预测患者术后复发和转移风险提供数据支撑。但本研究纳入病例数及远期的观察指标有限,仍需多中心联合研究数据进一步验证。

参考文献

- [1] 王荣荣. 新辅助化疗在可切除结肠癌肝转移中的研究[D]. 北京:北京协和医学院,2017.
- [2] 王宇. 76 例结肠癌肝转移多因素预后分析[D]. 大连:大连医科大学,2018.
- [3] SAAD A M, ABDEL-RAHMAN O. Initial systemic chemotherapeutic and targeted therapy strategies for the treatment of colorectal cancer patients with liver metastases[J]. *Expert Opin Pharmac*, 2019, 20(14):1767-1775.
- [4] WOOD D E. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines for lung cancer screening[J]. *Thorac Surg Clin*, 2015, 25(2):185.
- [5] 顾晋, 王林. 美国结直肠外科医师协会结肠癌治疗规范(2012 版)精要及解读[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(10):997-999.
- [6] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准:RECIST[J]. *循证医学*, 2004, 4(2):85-90.
- [7] EHRENBERG R, HALAMA N. FOLFOX plus cetuximab in first-line therapy of advanced colorectal cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(Suppl 2):S96.
- [8] WAGNER F, HAKAMI Y A, WARNOCK G, et al. Comparison of contrast-enhanced CT and [¹⁸F]FDG PET/CT analysis using kurtosis and skewness in patients with primary colorectal cancer[J]. *Mol Imaging and Biol*, 2017, 19(5):795-803.
- [9] 孔连广, 彭俊玲, 郑祥珍, 等. SCN10A rs12632942 单核苷酸多态性与结直肠癌化疗奥沙利铂外周神经毒性的相关性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(7):788-792.
- [10] VUJIC J, SCHÖLLNAST H, MARSONER K, et al. Marking disappearing colorectal liver metastases after complete response to neoadjuvant chemotherapy via CT: a pilot study[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(7):3847-3854.
- [11] MARGONIS G A, BUETTNER S, ANDREATOS N, et al. 结肠癌肝转移行肝切除术后随时间推移的预后危险因素:来自一项 1 099 名病人的多中心的国际性研究[J]. *肝胆外科杂志*, 2019, 27(3):237.
- [12] 焦焦, 郑路丹, 黎月恒, 等. 温经和血通痹方防治奥沙利铂化疗后周围神经毒性的临床观察[J]. *云南中医中药杂志*, 2019, 40(4):28-30.
- [13] LIANG J, CHEN M, HUGHES D, et al. CDK8 selectively promotes the growth of colon cancer metastases in the liver by regulating gene expression of TIMP3 and matrix metalloproteinases[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(23):6594-6606.
- [14] 赵杰. GLUT-1、CBX2 蛋白表达水平与结直肠癌患者 TNM 分期的关联性分析[J]. *医药论坛杂志*, 2018, 39(10):96-98.
- [15] SATO T, KUWABARA H, ITO Y, et al. A case of cecal cancer with simultaneous liver metastases successfully treated with multidisciplinary therapy including two-stage hepatectomy[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2018, 45(13):1934-1936.
- [16] 赵一璞. 结直肠癌肝转移合并肝外转移规律探讨[D]. 郑州:郑州大学,2018.
- [17] PIETRANTONIO F. Perioperative treatment with FOLFIRI plus aflibercept in a patient with RAS and BRAF wild-type, left-sided colon cancer, with early relapse following adjuvant oxaliplatin-based treatment due to potentially resectable liver metastases[J]. *Recent Prog Med*, 2018, 109(11):24e-26e.
- [18] 陈洁, 林清, 史歌, 等. 经肝动脉栓塞化疗治疗结肠癌肝转移患者的疗效和生存率评价[J]. *哈尔滨医药*, 2019, 39(3):272-273.
- [19] SHALER C R, TUN-ABRAHAM M E, SKARO A I, et al. Mucosa-associated invariant T cells infiltrate hepatic metastases in patients with colorectal carcinoma but are rendered dysfunctional within and adjacent to tumor microenvironment[J]. *Cancer Immunol*, 2017, 66(12):1563-1575.
- [20] MAGISTRI P, BATTISTELLI C, TOIETTA G, et al. In vivo bioluminescence-based monitoring of liver metastases from colorectal cancer: an experimental model[J]. *J Microsc Ultrastruct*, 2019, 7(3):136-140.