

结直肠癌肺转移的临床治疗现状

郭欣欣, 娄长杰, 陆海波

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150008)

摘要:肺转移是继肝转移后结直肠癌最易发生转移的部位,其发生率约 10%~20%,是影响结直肠癌患者预后的重要因素。与肝转移相比,肺转移的相关研究相对较少,存在的争议较多,其发生转移机制尚不明确,有效治疗手段以及影响预后的因素有待继续研究。本文旨在从转移机制、临床特点、治疗策略等方面总结结直肠癌肺转移的临床研究现状及进展,以期对结直肠癌肺转移的临床及科研提供参考。

关键词:结直肠肿瘤;肺转移;治疗策略;预后影响因素

中图分类号:R735.3⁴ **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)04-0315-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.04.B006

Current Status of Treatment for Lung Metastases in Patients with Colorectal Cancer

GUO Xin-xin, LOU Chang-jie, LU Hai-bo

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150008, China)

Abstract: The lung is the most common site of metastasis following the liver in patients with colorectal cancer (CRC). The incidence of lung metastasis is about 10%~20%, which is an important factor affecting the prognosis of CRC patients. Compared with liver metastasis, less studies on lung metastasis have been carried out and the results are more controversial; the mechanisms of lung metastasis are not fully clear, and the effective treatment and prognostic factors need to be further explored. This article is to summarize the current status and progress of clinical researches on lung metastasis of colorectal cancer, focusing on the metastasis mechanism, clinical features and treatment strategy, providing reference for clinical and scientific research on lung metastasis of colorectal cancer.

Subject words: colorectal cancer; lung metastasis; treatment strategy; prognostic factors

结直肠癌是临床最常见的人类恶性肿瘤之一,且新发病例数逐年上升,近年来,我国结直肠癌患者发病率及死亡率也呈不断增长趋势,其中术后复发及转移是导致患者死亡的主要原因。肝、肺是其主要的转移部位^[1-5],但与肝转移相比,肺转移对治疗的反应及预后相对较差^[6]。随着人们对结直肠癌肺转移的治疗及影响预后因素的研究逐渐增多,本文就结直肠癌肺转移的研究进行归纳总结。

1 结直肠癌肺转移机制

有研究认为,当结直肠癌发生转移后,可通过 APC、KRAS、p53、SMAD4、RET 和 PTEN 等多个基因

通信作者:陆海波,副主任,主任医师,硕士生导师,博士后;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内八科,黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号(150008);E-mail:lu_haiibo200@126.com

收稿日期:2017-11-13; **修回日期:**2018-03-22

的突变以及一些肿瘤抑制基因的表现沉默而逐步发展^[7-9]。除了这些遗传和表观遗传学改变外,结直肠癌还可通过肿瘤间质相互作用,即所谓的肿瘤微环境,积累侵袭和转移能力^[10,11]。此外,结直肠癌发生转移与癌细胞的生物学特性、机体的免疫状况以及血液中循环肿瘤细胞(CTCs)的多少等密切相关^[12,13]。通过解剖学和病理组织学分析,结直肠癌肺转移可能为血行性转移,可由肺外原发肿瘤病灶内的癌细胞侵入邻近静脉,随血液循环经右心进入肺动脉,到达肺细动脉可形成转移性的癌栓,最终穿透肺细动脉管壁在肺内形成转移性的癌结节^[14]。

对结直肠癌转移的不同表达基因的研究显示, KRAS 和 p53 的突变被认为在结直肠癌细胞增殖及肿瘤生长中起重要作用^[15-17]。在 KRAS 野生型肿瘤中更易发生远处转移 (81% vs 61%, $P=0.01$),而 KRAS 突变与肺转移频率的增大有关($HR=2.1, 95\%CI:$

1.2~3.5, $P=0.007$)^[17,18]。有理论认为, KRAS 突变可降低 P38MAPK 信号, 并增加甲状旁腺激素类激素的表达, 从而促使肺微血管形成, 增加肺转移几率^[19]。但 KRAS 突变在直肠癌中发生率较低^[20], 可能与结、直肠起源以及血流有关。因此, 直肠癌和肺转移之间的联系并不能用 KRAS 状态解释, 需进一步研究。

最新研究显示, 趋化因子受体配体在肿瘤转移中起重要作用, 其中 CXCR4、CXCR7 与结直肠癌远处转移密切相关, 它们是一类小分子肽, 其结构和功能与生长因子相似, 可促使结合 G 蛋白耦联受体诱导趋化、炎症和(或)血管生成, 从而促进转移的发生^[21]。有数据显示, 在结直肠癌患者中, CXCR4 的表达与淋巴结转移和肝转移关系密切, 同时还增加了肿瘤复发和转移的风险, 而在肿瘤血管上激活 CXCR7 可能增加肺转移的发生率。在小鼠模型中阻断 CXCR4 可减少肝脏和肺脏的转移, 而阻断 CXCR7 的表达可减少肺转移的发生数量^[21,22]。因此, 趋化因子受体配体在转移过程中也扮演着不可替代的角色。

2 结直肠癌肺转移临床特点

结直肠癌肺转移的发生率跟原发肿瘤的发生部位关系密切, 其中直肠癌患者的肺转移发生率为 12%, 而结肠癌患者仅有 6% 发生肺转移。有研究发现, 中下段直肠癌发生肺转移的概率明显高于上段直肠, 可能与肠道各部位的起源及静脉回流不同有关^[14,23]。西班牙一项对 543 例结直肠癌肺转移患者的研究显示, 肺转移大多为多发或双肺的转移, 仅约 2%~7% 为孤立性肺转移^[24]。此外, Watanabe 等^[25]发现结直肠癌术后肺转移的发生与原发病灶的 TNM 分期相关, 术后肺转移发生率分别为 I 期 0.6%, II 期 2.2%, III 期 9.8%, IV 期 24.6%, 且 III 期直肠癌的术后肺转移发生率(22.5%)稍高于 IV 期(18.2%) ($P=0.015$)。

3 结直肠癌肺转移的治疗

3.1 手术治疗

手术切除是部分结直肠癌肺转移患者首选治疗方式, 能明显提高患者的生存率^[26]。Schweiger^[27]等回顾性分析显示, 肺转移灶切除术后 5 年生存率可达

27.0%~52.3%, 总生存(overall survival, OS)和无疾病进展生存(progression free survival, PFS)均能获益^[28]。因此, 对于符合手术指征者应尽早行肺转移灶切除术。根据 2017 年美国国立综合癌症网络(NCCN)指出手术适应证包括: (1)完整切除肿瘤必须基于解剖位置和病变范围, 并且要维持术后足够的肺功能; (2)必须根治性切除原发肿瘤(R0); (3)可切除的肺外病灶不影响肺转移瘤的切除; (4)某些患者可考虑再次切除; (5)可以切除的同期肺转移患者, 可选择共同切除或分阶段切除。

另外, 结直肠癌肺转移灶的手术方式取决于转移灶的部位、大小和范围等。根据理化结果及多学科会诊(MDT)未发现肺外转移的证据, 除可行开胸手术切除外, 还可行胸腔镜手术(video assisted thoracic surgery, VATS)治疗, 完成肺外周病变的楔形切除, 效果与开胸手术相似。由于其优越的治疗效果, 并能缩短住院时间, 缩短胸导管引流时间和硬膜外镇痛等, 现已广泛用于肺转移瘤的治疗^[29]。

3.2 化疗

2017 版 NCCN 指出对于结直肠癌肺转移灶切除术后的患者, 可考虑行辅助性化疗, Park 等^[30]对 221 例结直肠癌肺转移灶切除术后的患者进行分析, 发现接受辅助化疗的患者相比单纯手术的患者生存期延长(中位生存期分别为 32.7 个月和 11.2 个月, $P=0.076$)。而患者的 OS 没有明显的获益(89.6 个月 vs 86.8 个月, $P=0.833$)。

结直肠癌肺转移患者术前新辅助、术后辅助以及不能行手术者的化疗, FOLFIRI/FOLFOX/CAPEOX/mFOLFOX6/FOLFOXIRI 等方案可作为选择方案。NO16966A III 期研究发现在晚期结直肠癌的一线治疗中, CapeOX 方案与 FOLFOX 方案的疗效相似, 两组患者的中位 PFS 相似(8.0 个月 vs 8.5 个月)^[31]。GERCOR 交叉研究显示 FOLFIRI 与 FOLFOX 方案在治疗晚期结直肠癌中的疗效相似, 其缓解率(56% vs 54%)和疾病进展时间(8.5 个月 vs 8.0 个月, $P=0.26$)相似^[32]。

3.3 靶向治疗

靶向治疗是指在细胞分子水平上, 针对已经明确的致癌位点, 来设计相应的治疗药物, 药物进入体内会特异地与致癌位点相结合发生作用, 使肿瘤细胞特异性死亡, 而不会波及肿瘤周围的正常组织

胞的治疗方法。但原发肿瘤的异质性使靶向治疗存在潜在的问题,因为治疗的适宜性可能是由肿瘤的突变特征决定的^[12,33]。

有研究发现,对于结直肠癌肝、肺转移 RAS 野生型的患者,西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案治疗,患者的 PFS 得到了显著改善(9.9 个月 vs 8.7 个月, $P=0.02$)^[34]。而 COIN 研究指出,西妥昔单抗加入 FOLFOX 或 CapeOX 方案中治疗 RAS 野生型的转移性结直肠癌,并未延长患者 OS(17.0 个月 vs 17.9 个月, $P=0.67$)和 PFS(8.6 个月 vs 8.6 个月, $P=0.60$)^[35]。目前 NCCN 指南推荐 FOLFIRI 联合西妥昔单抗可用于晚期或转移性结直肠癌的一线治疗。此外,还发现 KRAS/NRAS 野生型患者中左半结肠癌者加用西妥昔单抗更能获益。

NO16966、AVEX、MAX、TRIBE、CAIRO 等多项研究证实,贝伐珠单抗联合 FOLFOX、XELOX、卡培他滨、FOLFIRI、FOLFOXIRI 等化疗方案治疗转移性结直肠癌,患者 PFS 均获得改善,因此贝伐珠单抗可用于联合氟尿嘧啶一线治疗方案。

此外,随着检测技术灵敏度的提高,人们对循环肿瘤 DNA(ctDNA)的分子检测(液体活检)更准确,通过检测 ctDNA 水平反应肿瘤负荷大小,并能发现原发性和转移性病变的 DNA 突变情况。因此,可用于检测癌症,监测肿瘤的复发、转移以及对治疗的反应和影响^[36]。以便通过对突变状态的识别给患者提供精准治疗。

3.4 放疗

放疗不能替代手术治疗。立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)是一种有效的局部治疗方式,能使高剂量放射能量定向传导于某一肺段。适用于不能手术切除,且其他局部治疗无效的患者。研究显示,高剂量的 SBRT 对肺转移灶治疗的 1、2、3 年局部有效率分别约为 93%、80%、63%^[37]。患者耐受性普遍较好,且并发症也较少,偶有放射性肺炎及肋骨骨折等。

3.5 微波消融治疗

微波消融是一种微创治疗技术,现广泛用于实体肿瘤的治疗,主要根据微波的热效应,在极短的时间内使肿瘤局部产生高温,肿瘤组织凝固性坏死,从而使肿瘤灭活^[38]。文献报道,微波治疗对于直径小于 3cm 且位于外周的肿瘤效果较好,而对于直径较大

者效果较差,可能与消融不完全,肿瘤细胞残留有关。研究显示,接受微波治疗者中位生存期为 32~38 个月,3 年和 5 年生存率分别为 50%和 30%^[39],可明显获益。又因 CT 引导下微波消融技术治疗结直肠癌肺转移瘤,具有操作简单、创伤小、安全性高、耐受性好及不良反应少等优势,可有效控制肿瘤的进展,缩短住院时间,并延长患者生存期,有望成为结直肠癌肺转移瘤非手术治疗的首选方法之一。

3.6 伽马刀治疗

对于结直肠癌出现肝肺转移者,转移灶往往为多发,手术治疗损伤极大,患者耐受性较差。伽马刀具有定位精确、治疗重复性、安全有效、疗程较短,可根据患者的具体病情调整处方剂量,能够精确定位病灶,对每个病灶给予多次重复照射,使大部分转移灶缩小或形成纤维疤痕^[40]。国内外文献报道,针对肺转移患者,采用体部伽马刀治疗者局控率和生存率均明显提高,消化道反应、血液学毒性以及肝肾毒性发生率显著降低,但目前国内缺乏大量数据支持,因此伽马刀治疗结肠癌患者肺转移灶有待进一步探究^[41]。

3.7 免疫治疗

免疫治疗是通过激活体内的免疫细胞,抑制免疫检查点,特定地清除癌变细胞,具有特异性强,作用期长和副作用小等优点,一直以来被认为是治愈肿瘤的终极手段,但在转移性肠癌的治疗中效果欠佳。近来有研究发现,对于高度微卫星不稳定性(MSI-H)患者的治疗有效率可达 50%~60%,可能与这部分患者导致的基因突变或过表达,引起特殊的抗原,免疫源性变强,所以 FDA 批准其应用于 MSI-H 这部分肿瘤的治疗。但因肠癌中 MSI-H 患者仅占 3%~5%,且并不是全部有效,因此在这方面还要继续探索,如何提高疗效,如何使免疫源性释放,包括联合化疗或放疗或抗血管生成药物等的疗效研究^[42]。

4 影响结直肠癌肺转移预后的影响因素

一项荟萃分析显示影响结直肠癌术后肺转移预后的影响因素有:(1)术前血清癌胚抗原(CEA)水平:反映了癌细胞发生系统播散的恶性程度,CEA 升高被认为是恶性程度增加和肿瘤快速、侵袭性生长的标志,Zampino 等^[43]研究显示术前异常癌胚抗原值(log $P<0.001$)与不良预后显著相关。Salah 等也证实 CEA

大于 5ng/ml 与肺转移瘤手术切除的预后呈负相关。(2)肺转移瘤数目:研究发现单发肺转移瘤患者预后明显优于多发者。在转移性结直肠癌预后多变量分析中显示,转移瘤数目(单 vs 多, $P=0.04$)是影响预后的重要因素^[43,44]。(3)无瘤间期(disease-free interval, DFI):无瘤间期越短的患者预后越差,研究报道 DFI 为<12 个月、12~36 个月和>36 个月者的 5 年生存率分别为 22.6%、38%及 55%^[45]。(4)纵隔及肺门淋巴结转移:无肺门纵隔淋巴结转移者 5 年生存率明显低于有肺门纵隔淋巴结转移者。研究还发现直肠癌比结肠癌更容易淋巴结转移且预后更差。

5 小 结

临床上,结直肠癌肺转移患者早期大多不会出现明显的症状,例如咳嗽、咯血等,晚期可能出现与原发肺肿瘤相似症状。其发生转移的机制较为复杂,研究发现组织器官的解剖关系、肿瘤微环境的变化、多个基因突变、多种细胞因子及某些蛋白表达的参与使肿瘤的转移成为可能。首选手术治疗已成为学界共识,单发肺转移、肺切除术前血清 CEA 正常、无肺门纵隔淋巴结转移、长无瘤间期的患者在行完整性肺切除术后可能长期生存^[46]。此外,微创、化疗、放疗、生物治疗也得到了广泛推荐。精准医学的到来使我们更为积极的探索结直肠癌肺转移规律和疾病谱的分子分型,为新的治疗方案及靶向治疗药物的选择提供依据,给结直肠癌肺转移患者的治疗带来了更广阔的前景。

参考文献:

- [1] Cui L, Liu RR, Chen YL, et al. Effect of hospital based therapies on the prognosis of colorectal cancer; a retrospective analysis of 813 patients [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2016. [崔莲, 刘容锐, 陈玉玲, 等. 不同治疗模式对结直肠癌患者预后影响的回顾性分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23(9): 1030-1035.]
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] Moorcraft SY, Ladas G, Bowcock A, et al. Management of resectable colorectal lung metastases [J]. Clin Exp Metastasis, 2016, 33(3): 285-296.
- [4] Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(41): 11767-11776.
- [5] Hong KK, Cho JH, Lee HY, et al. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: How many nodules, how many times? [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(20): 6133.
- [6] Li DJ, Li Q, He YT. Epidemiological trends of colorectal cancer [J]. Cancer Research on Prevention & Treatment, 2015, 42(3): 305-310. [李道娟, 李倩, 贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(3): 305-310.]
- [7] Boutin AT, Liao WT, Wang M, et al. Oncogenic Kras drives invasion and maintains metastases in colorectal cancer [J]. Genes Dev, 2017, 31(4): 370.
- [8] Li C, Xu Q, Chen L, et al. Prognostic value of p53 for colorectal cancer after surgical resection of pulmonary metastases [J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1): 308.
- [9] Luo Y, Tsuchiya KD, Dong IP, et al. RET is a potential tumor suppressor gene in colorectal cancer [J]. Oncogene, 2013, 32(16): 2037.
- [10] Yoshiro I, Kenji K, Susumu I, et al. The Role of Chemokines in Promoting Colorectal Cancer Invasion/ Metastasis [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(5): 643.
- [11] Evans J, Essex A, Xin H, et al. Registered report: Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment [J]. Nat Cell Biol, 2015, 12(5): 468-476.
- [12] Blancocalvo M, Concha Á, Figueroa A, et al. Colorectal cancer classification and cell heterogeneity: a systems oncology approach [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(6): 13610-13632.
- [13] Kalikaki A, Politaki H, Souglakos J, et al. KRAS genotypic changes of circulating tumor cells during treatment of patients with metastatic colorectal cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104902.
- [14] Zisis C, Tsakiridis K, Kougoumtzi I, et al. The management of the advanced colorectal cancer; management of the pulmonary metastases [J]. J Thorac Dis, 2013, 5(5): S383-S388.
- [15] Sui X, Zhu J, Tang H, et al. p53 controls colorectal cancer cell invasion by inhibiting the NF- κ B-mediated activation of Fascin [J]. Oncotarget, 2015, 6(26): 22869-79.
- [16] Boutin AT, Liao WT, Wang M, et al. Oncogenic Kras drives invasion and maintains metastases in colorectal cancer [J]. Genes Dev, 2017, 31(4): 370.
- [17] Pereira AAL, Rego JFM, Morris V, et al. Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 2015, 112(3): 424-4288.
- [18] Yaeger R, Cowell E, Chou JF, et al. RAS mutations affect pattern of metastatic spread and increase propensity for brain metastasis in colorectal cancer [J]. Cancer, 2015, 121(8): 1195-1203.
- [19] Urošević J, Garcíaalbéniz X, Planet E, et al. Colon cancer cells colonize the lung from established liver metastases through p38 MAPK signalling and PTHLH [J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(7): 685-694.

- [20] Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum[J]. *Gut*, 2012, 61(6):847–854.
- [21] Doijen J, Loy TV, Haes WD, et al. Signaling properties of the human chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 by cellular electric impedance measurements[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9).
- [22] Guillemot E, Karimdjeeoilihi B, Pradelli E, et al. CXCR7 receptors facilitate the progression of colon carcinoma within lung not within liver. [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(12):1944–1949.
- [23] Han NY, Kim MJ, Park BJ, et al. Location of rectal cancer as determined using rectal magnetic resonance imaging, and its relationship with pulmonary metastasis [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2014, 25(6):661–668.
- [24] Embún R, Fiorentino F, Treasure T, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a prospective study of demography and clinical characteristics of 543 patients in the Spanish colorectal metastasectomy registry (GECMP-CCR)[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(5):e002787.
- [25] Watanabe K. Incidence and predictive factors for pulmonary metastases after curative resection of colon cancer. [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(4):1374–1380.
- [26] Jegatheeswaran S, Satyadas T, Sheen AJ, et al. Thoracic surgical management of colorectal lung metastases: a questionnaire survey of members of the Society for Cardiothoracic Surgery in great Britain and Ireland[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2013, 95(2):140–143.
- [27] Schweiger T, Nikolowsky C, Graeter T, et al. Increased lymphangiogenesis in lung metastases from colorectal cancer is associated with early lymph node recurrence and decreased overall survival [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2016, 33(2):133–141.
- [28] Cao G, Cheng D, Ye L, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: 11 years of experiences[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0175284.
- [29] Numan RC, Baas P, Klomp HM, et al. Optimal surgical management of pulmonary metastases: VATS versus thoracotomy[J]. *Respirology*, 2016, 21(1):188–190.
- [30] Park HS, Jung M, Shin SJ, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy after curative resection of lung metastasis in colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(3):928–935.
- [31] Cassidy J, Clarke S, Diazrubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12):2006.
- [32] Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22):4866–4875.
- [33] Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(11):1023–1034.
- [34] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14):1408–1417.
- [35] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9783):2103.
- [36] Yi X, Ma J, Guan Y, et al. The feasibility of using mutation detection in ctDNA to assess tumor dynamics[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(12):2642–2647.
- [37] Oskan F, Dzierma Y, Wagenpfeil S, et al. Retrospective analysis of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for metastatic lung lesions (MLLs) in comparison with a contemporaneous cohort of primary lung lesions (PLLs)[J]. *J Thorac Disease*, 2017, 9(3):742–756.
- [38] Ko WC, Lee YF, Chen YC, et al. CT-guided percutaneous microwave ablation of pulmonary malignant tumors [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(Suppl 9):S659.
- [39] Vogl TJ, Naguib NN, Gruber-Rouh T, et al. Microwave ablation therapy: clinical utility in treatment of pulmonary metastases[J]. *Radiology*, 2011, 261(2):643–651.
- [40] Rule W, Timmerman R, Tong L, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(4):1081–1087.
- [41] Davis JN, Medbery C, Sharma S, et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: clinical outcomes from a National Patient Registry [J]. *J Radiat Oncol*, 2015, 4(1):55–63.
- [42] Boland PM, Ma WW. Immunotherapy for colorectal cancer [J]. *Cancers*, 2017, 9(5):147–148.
- [43] Zampino MG, Maisonneuve P, Ravenda PS, et al. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study [J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(4):1238–1245.
- [44] Cho JH, Kim S, Mi N, et al. The prognostic importance of the number of metastases in pulmonary metastasectomy of colorectal cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13(1):1–8.
- [45] Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84(1):324–338.
- [46] Yang K, Zhao J, He J. Surgical treatment of lung metastases from colorectal cancer [J]. *Chinese Journal of Colorectal Diseases*, 2015, (4):2–4. [杨昆, 赵峻, 赫捷. 结直肠癌肺转移的外科治疗 [J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2015, (4):2–4.]