

经皮热消融治疗结直肠癌肝转移的研究进展

Research progress of percutaneous thermal ablation for liver metastasis of colorectal cancer

贯成¹, 罗俊^{1,2△}

GUAN Cheng, LUO Jun

1. 成都中医药大学医学与生命科学院, 四川 成都 610075; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)超声科, 四川 成都 610072

【摘要】 结直肠癌在全球发病率及死亡率均很高,约 50% 结直肠癌最终会发生肝转移,并且这也是导致这些患者最终死亡的主要原因,目前首选的治疗方法是手术切除,但不是每个患者都能进行手术,近年来,随着医学技术的进步,热消融作为一种微创技术在结直肠癌肝转移的治疗中得到了广泛研究和应用,成为外科切除和全身治疗的有力补充。本文基于国内外现有的文献及指南共识,针对结直肠癌经皮热消融治疗的应用及疗效进行综述,并对其发展进行展望。

【关键词】 超声;热消融;结直肠癌肝转移;综述

【中图分类号】 R735.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)04-0218-04

结直肠癌在全球发病率位居第三,死亡率位居第二,约 50% 的结直肠癌患者最终会发生肝转移,并且是这些患者死亡的主要原因^[1,2]。对于可切除的结直肠癌肝转移首选方法是手术切除,肝切除术 5 年总生存期为 30 ~ 57%^[3],对于不可切除的患者,可选择全身治疗和局部治疗(如消融治疗)。但并非每个患者都适合手术,原因包括患者残肝体积不足、严重的心肺合并症、肿瘤解剖位置不佳等情况,因此只有 5% ~ 20% 的患者适合手术切除^[4]。

在局部治疗方面,作为非手术治疗手段,热消融技术在治疗肝脏结节方面已经取得了较好的效果,如热消融被 NCCN 指南建议为治疗肝细胞癌的标准治疗方式之一,但肝细胞癌通常生长较慢,且对热消融的耐受性较好,而结直肠癌肝转移通常呈现多灶性,且分布较广,这使得热消融在转移病灶中的应用面临更多的挑战。但近年来,随着热消融技术的发展^[5],一些指南也建议热消融作为不可切除结直肠癌肝转移患者的替代选择或者外科切除及全身治疗的有力补充。本文主要对经皮热消融技术治疗结直肠癌肝转移的应用及疗效进行综述,并对其未来发展进行展望。

1 经皮热消融技术的概述

经皮热消融技术是一种微创技术,通过皮肤穿刺将热能传递至靶组织,利用高温导致细胞不可逆性损伤或凝固性坏死。目前经皮热消融的方式主要有射频消融、微波消融、激光消融和高强度聚焦超声消融。上述热消融技术各有优势,下面笔者将对这几种方式在结直肠癌肝转移中应用及疗效进行阐述。

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号: 2023YFS0263)

△ 通讯作者

2 热消融治疗结直肠癌肝转移的应用指南

国外相关指南如美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)肿瘤学结直肠癌临床实践指南(2024 版)提到对于无法手术的候选人和肝切除术后复发的小肝转移灶,射频消融是一种合理的治疗选择,消融技术可以单独使用,也可以与切除术联合使用,所有疾病的原发部位都需要进行消融或切除^[6]。欧洲肿瘤学学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)转移性结直肠癌指南(2023 版)提到局部消融技术最大尺寸范围约 2 ~ 3 cm,消融安全边缘是一个同时重要的因素,射频消融和微波消融的结果似乎相似,但微波消融可能更好地控制血管周围肿瘤^[7]。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)晚期结直肠癌指南(2022 版)提到手术是首选方法,但当不可行时,可以讨论局部治疗,如消融或放射治疗^[8]。

国内相关指南《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023 版)》提到射频仅作为化疗无效后的治疗选择或肝转移灶术后复发的治疗。建议应用时选择肝转移灶最大直径小于 3 cm 且 1 次消融最多 5 枚。对于预期术后残余肝脏体积过小时,可先切除部分较大的肝转移灶,对剩余直径小于 3 cm 的转移病灶进行射频消融。或对于一般情况不适宜或不愿意接受手术治疗的不可切除结直肠癌肝转移患者也可以考虑射频消融治疗,但应注意避免肝外热损伤、针道转移、感染和消融不彻底等问题。与单纯化疗相比,结合微波消融治疗经过选择的不可切除的结直肠癌肝转移患者可以更有效地提高生存率。中国肿瘤整合结直肠癌(2022 版)与上述指南相似,同时该指南提及微波消融可用于直径大于 3 cm 或临近较大血管的肝转移灶。国家卫健委

结直肠癌诊疗规范(2023 版)对于可消融的肝脏转移灶数量定义为最多 3 枚,而不是最多 5 枚。同时提到微波在较短的时间内就可产生较高的温度和更大的消融带,肿瘤细胞的坏死可能更彻底。根据上述指南规范,我们可以得到国内外指南普遍推荐对于小于 3 cm、小于 3 枚的结直肠癌肝转移使用射频消融,对于更大的或者靠近血管周围的结直肠癌肝转移,更加推荐使用微波消融。

3 射频消融治疗结直肠癌肝转移

射频消融通过电极针将高频交流电(通常为 250 ~ 270 GHz)导入目标组织,使组织内的离子随电流方向快速振动,产生摩擦热,导致局部温度升高产生温度大于 100 °C 高温使肿瘤组织发生不可逆转的凝固性坏死。

近年来,多项研究已经表明射频消融在治疗结直肠癌肝转移中的效果。Hamada 等的多项研究表明,射频消融有效率为 93.1% ~ 94%,接受射频消融治疗的不能切除的结直肠癌肝转移患者的 5 年总生存率为 21% ~ 48% 接近手术切除^[9]。2012 年哈佛医学院肿瘤介入放射科通过对 99 名 202 例异时结直肠癌肝转移患者进行了 10 年单中心研究,该研究显示在全身化疗的基础上加射频消融,绝大多数异时性结直肠癌肝转移获得了局部控制,1、3、5、7 和 10 年的总生存率分别为 98.0%、69.3%、47.8%、25.0% 和 18.0% (中位生存期 53.2 个月)^[10]。2016 年纽约纪念斯隆-凯特琳癌症中心介入放射科通过对 162 名患者 233 个结直肠癌肝转移病灶进行了 10 年单中心研究,该研究显示:肿瘤直径小于 3 cm,消融边缘大于 5 mm 是获得满意的局部肿瘤控制的关键。肿瘤直径大于 3 cm 和存在一个以上的肝外病灶与较短的总生存率有关^[11]。对于不可切除的结直肠癌肝转移患者,全身化疗联合局部射频消融破坏肿瘤的趋势越来越多。关于并发症,射频消融术的主要并发症与肿瘤大小、消融次数、电极类型和术者经验有关。消融后综合征是射频消融术后的常见现象,其症状包括发热、疼痛不适、恶心和呕吐。但这些症状大多数都是可以自愈的,大多数患者能够在 7 ~ 10 天恢复正常活动。

4 微波消融治疗结直肠癌肝转移

微波消融利用电磁频谱能量(915 MHz 和 2.45 GHz)使组织内的水分子在快速振荡的电磁场中重新排列,由于交变磁场中能量传递到水分子的效率低下,微波能量被组织吸收后短时间产生超过 100 °C 热量导致肿瘤组织凝固性坏死。

近年来关于微波消融治疗结直肠癌的数据也

越来越多。根据既往报道显示微波消融的 3 年和 5 年的总生存率分别为 59.6 ~ 78% 和 44.8 ~ 56%^[12,13]。2023 年中国人民解放军军区总医院介入超声科通过对 358 例患者 584 个结直肠癌肝转移病灶微波消融 10 年多中心研究显示在相对较少(3 个或更少)和较小(< 3 cm)不可切除的结直肠癌肝转移患者中,前期热消融联合辅助全身治疗与延迟消融相比可获得更好的无病生存率(36% vs 21%)^[14]。Tingely 等研究表明微波消融治疗后肝脏复发再治疗更为频繁(百分比增加 78%, $P < 0.01$)^[15]。最近发表的一份荟萃分析报告显示,对于可切除的结直肠癌肝转移瘤,所有的局部消融技术,包括射频消融、微波消融、冷冻消融,微波消融的 3 年无病生存率(60% vs 24%)和总生存率(70% vs 60%)都优于射频消融,对于大于 3 cm 或血管附近的肝转移瘤,经皮微波消融可能优于射频消融^[16]。关于并发症,微波消融术并发症与射频消融术报道的并发症相似,包括疼痛、发热、肝功能损伤、腹水、胸水、膈肌损伤和针道种植。Huang 等^[17]报告了微波消融治疗的并发症,包括皮肤烧伤、胸腔积液、肝脓肿、胆汁瘤,但这些并发症也是可以提前预防的。总的来说微波消融几乎不会导致死亡且重大并发症的发生率低是一种安全的有效的治疗手段。

5 高强度聚焦超声治疗结直肠癌肝转移

高强度聚焦超声利用超声波的聚焦和穿透特性,将低能量的超声波进行聚焦形成一个高能量的焦点,同时发挥超声波固有特性—空化效应、机械效应等,导致病变组织发生凝固性坏死。它最大的特点是可以不用穿刺。作为一种非侵入性手术,高强度聚焦超声用于原发性肝癌的治疗已有十多年的历史,但关于高强度聚焦超声治疗肝转移瘤的研究很少^[18]。

根据既往研究表明在结直肠癌肝转移患者中使用高强度聚焦超声,可以达到良好的肿瘤缓解率和改善长期预后,可以显著延长不能切除的结直肠癌肝转移患者的生存期,中位生存期为 31 个月,1 年和 18 个月生存率分别为 90.7% (39/43) 和 72.1% (31/43),但高强度聚焦超声消融术的生存时间均在 5 年以下。这显著低于手术切除治疗结直肠癌肝转移的生存时间^[19]。同样肿瘤数目、病灶大小和超声参数是影响高强度聚焦超声治疗结直肠癌肝转移肿瘤疗效的关键因素。单发肝转移灶或肝转移灶直径 < 50 mm 的患者生存率明显高于 2 ~ 3 个病灶或肿瘤直径大于 50 mm 的患者。关于并发症,高强度聚焦超声患者可能面临更高的腹壁水肿

或其他手术相关并发症的风险,如容易引起烧伤及神经损伤,目前使用范围较窄。

6 激光消融治疗结直肠癌肝转移

激光消融是一种利用激光能量直接作用于肿瘤细胞的微创治疗技术。其原理是通过激光器产生的高能激光束,经光纤传导至肿瘤组织,激光能量被组织吸收后转化为热能,导致局部温度迅速升高,从而使肿瘤细胞发生蛋白质变性、凝固性坏死,最终达到消融肿瘤的目的。激光消融具有高精度、低损伤、恢复快等显著优点,特别适用于浅表或较小的肝转移灶^[20]。

激光消融也可以与其他治疗手段(如化疗、靶向治疗或免疫治疗)联合使用,以增强整体治疗效果。例如,激光消融可以通过破坏肿瘤细胞释放肿瘤抗原,激活机体的免疫反应,从而与免疫治疗产生协同作用。然而,激光消融在结直肠癌肝转移中的应用仍面临一些挑战。首先,激光消融的效率相对较低,且能量穿透深度有限,对于较大或位置较深的转移灶,可能需要多次消融或联合其他消融技术(如射频消融或微波消融)才能达到完全消融的效果,因此其主要应用领域长期以来集中在眼科及皮肤科等对精度要求高且治疗目标较为浅表的器官。其次激光消融设备的成本较高,可能限制其在临床中的广泛应用。激光消融的主要并发症包括大量胸腔积液、大量包膜下血肿、脓肿、大量气胸、胸膜炎伴发热、肝内出血和胆汁瘤,但并发症的发生率较低,并且这些并发症是可以提前预防的。

7 几种消融技术的比较

总的来说这几种消融方式都是有效且相对安全的,从统计学上讲,消融治疗之间的生存指数没有显著差异。目前使用较多是射频消融和微波消融,且没有将这四种方式进行对比的研究。微波消融较射频、激光、高强度聚焦超声在治疗结直肠癌肝转移更有优势,主要是因为其操作相对简便、加热速度快产生能量更高、消融范围大且对临近血管影响较小等特点,操作者可以在短时间内高效的完成病灶的损毁,对于结直肠癌肝转移这类多发,分布广泛的转移瘤更加合适。但是对于浅表的小病灶,射频消融或者激光消融可以达到更精确,损伤更小的目的。

8 总结与展望

综上所述,基于现有文献,超声引导下经皮热消融作为结直肠癌肝转移患者的辅助治疗手段,是一种相对安全且有效的治疗方式。对于热消融技术治疗结直肠癌肝转移,无论它是起到治愈作用还

是辅助作用或者是姑息治疗作用,这项技术对于延长患者的无病生存期及总生存期都是有效的。

目前结直肠癌肝消融的研究瓶颈主要是由于①疾病本身复杂且出于各种伦理原因,没有严格的前瞻性的对比研究来证实它们的疗效;小的、单中心的回顾性研究对于热消融治疗的疗效可能缺乏说服力。②目前没有规范的操作流程及时间瓦数的控制,不同操作者也会直接影响这类结节的消融效果。随着综合技术的应用,未来研究的主要展望如下:①热消融治疗与其他治疗方法联合应用,如与化疗、靶向、血管、介入、放疗、免疫治疗、手术治疗的联合。②未来多中心、大样本的随机对照试验将为消融治疗的规范化和标准化提供更多证据;③人工智能和大数据技术的加入将为消融治疗的个性化和精准化提供新的可能性。

【参考文献】

- [1] Ciardiello F, Ciardiello D, Martini G, et al. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine[J]. *Ca-Cancer J Clin*, 2022, 72(4): 372-401.
- [2] Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. *Ca-Cancer J Clin*, 2023, 73(3): 233-254.
- [3] 朱德祥, 任黎, 许剑民. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023 版)[J]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2023, 15(2): 86-99.
- [4] Tsochatzis E, Meyer T, O'beirne J, et al. Transarterial chemoembolisation is not superior to embolisation alone; The recent european association for the study of the liver (EASL)-European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) guidelines[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1509-1510.
- [5] Arellano RS. What's new in percutaneous ablative strategies for hepatocellular carcinoma and colorectal hepatic metastases? 2020 Update[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(10): 105.
- [6] Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. Prostate cancer, version 4. 2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Ne*, 2023, 21(10): 1067-1096.
- [7] Cervantes A, Adam R, Rosello S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(1): 10-32.
- [8] Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 678-700.
- [9] Van Tilborg AA, Meijerink MR, Sietes C, et al. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention[J]. *Br J Radiol*, 2011, 84(1002): 556-565.
- [10] Solbiati L, Ahmed M, Cova L, et al. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up[J]. *Radiology*, 2012, 265(3): 958-968.