

• 规范与标准 •

Consensus from international experts for thermal ablation of colorectal liver metastasis

CHEN Limei¹, LIU Guangjian^{1*}, DENG Yanhong², HUANG Meijin³,WEN Yanling¹, WANG Jianping³

(1. Department of Medical Ultrasonics, 2. Department of Medical Oncology, 3. Department of Medical Colorectal Surgery, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China)

[Abstract] Liver metastasis is the most common cause of death for patients with colorectal cancer. Surgical resection is the first choice for colorectal cancer liver metastasis (CRLMs), but only 10%—25% of them are resectable. Patients with unresectable CRLMs are usually treated with systemic chemotherapy and/or local ablative therapies as alternative options. The safety and efficiency of thermal ablation therapies have been improved in recent years. The 5-year survival rate of patients underwent thermal ablation is higher than that of patients underwent chemotherapy for treating CRLMs. A consensus for thermal ablation of colorectal liver metastasis was provided by international experts panel on 2013. The recommendations and indications of thermal ablation for CRLMs were considered and documented according to the literature review based on radiofrequency ablation with long-term follow-up. The main content of the consensus from international experts for thermal ablation of colorectal liver metastasis were reviewed in this article.

[Key words] Colorectal neoplasms; Neoplasm metastasis; Ablation techniques; Thermal ablation

DOI:10.13929/j.1672-8475.201801037

结直肠癌肝转移瘤热消融治疗国际专家共识分享

陈丽梅¹, 刘广健^{1*}, 邓艳红², 黄美近³, 文艳玲¹, 汪建平³

(1. 中山大学附属第六医院超声科, 2. 肿瘤内科, 3. 胃肠外科, 广东 广州 510655)

[摘要] 肝转移是结直肠癌致死的最主要原因, 手术切除是其首选治疗方式。然而, 临床可手术切除的肝转移瘤仅占全部肝转移瘤的 10%~25%, 对不可切除的肝转移瘤通常采用系统化疗和/或局部消融治疗。近年来热消融技术的治疗效率和安全性日益提高, 术后患者 5 年生存率高于单纯化疗。2013 年国际消融专家组发布了结直肠癌肝转移瘤热消融治疗国际专家共识, 基于射频消融相关应用的长期随访文献, 总结热消融治疗在结直肠癌肝转移瘤治疗中的具体推荐及相关适应证。本文对该共识的主要内容进行介绍与分享。

[关键词] 结直肠肿瘤; 肿瘤转移; 消融技术; 热消融

[中图分类号] R735.3; R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2018)06-0323-04

结直肠癌是欧美发达国家肿瘤致死的第 2 常见原因, 在世界范围内位居第 3 位。肝脏是结直肠癌血行

转移的最主要的器官, 肝转移也是结肠癌致死的最主要原因。手术切除是治疗结直肠癌肝转移瘤 (colorectal cancer liver metastasis, CRLMs) 的首选方式, 但可切除 CRLMs 仅占 10%~15%, 术后 5 年患者生存率约为 31%~58%^[1-2]。临床对不可切除 CRLMs 患者常给予系统的化疗和/或局部消融治疗。多疗程系统化疗或生物治疗后患者中位生存时间为 20~22 个月^[3], 如化疗后病灶仍不能手术切除, 则

[第一作者] 陈丽梅(1992—), 女, 广东梅州人, 在读硕士。研究方向: 腹部超声。E-mail: chenlim9@mail3.sysu.edu.cn

[通信作者] 刘广健, 中山大学附属第六医院超声科, 510655。

E-mail: liugj@mail.sysu.edu.cn

[收稿日期] 2018-01-23 **[修回日期]** 2018-04-10

5 年生存率近乎为零,而局部消融治疗后患者 5 年生存率约为 17%~51%^[4-6]。

随着技术设备的不断改进,热消融的效率和安全性大幅提高。目前肝肿瘤治疗中应用最广泛的热消融技术为射频消融及微波消融,均需直接将治疗电极或天线置入肿瘤内部:前者通过在电极与体表电极板之间形成高频电流回路,导致肿瘤组织内离子震荡并产生热能,以达到灭活肿瘤细胞的目的,后者则利用高频电磁能源使肿瘤组织中极性水分子高速旋转产生热能,最终使局部肿瘤高温凝固性坏死,达到治疗目的。2013 年国际肿瘤大会上,国际消融专家组对 PubMed 数据库中检索到的 1998 年—2013 年 CRLMs 热消融相关文献进行讨论后,经表决发布 CRLMs 热消融治疗国际专家共识^[7],其中总结了热消融技术在 CRLMs 治疗中的相关适应证及相应推荐等级,仅纳入经 $\geq 80\%$ 与会专家一致同意的推荐,并在每条推荐之后同时列出推荐强度,其中 $>95\%$ 与会专家一致同意时推荐等级为“强”, $80\% \sim 95\%$ 与会专家一致同意则推荐等级为“中”。以下对该共识的主要内容进行介绍。

1 热消融具体考虑因素

1.1 肿瘤参数

1.1.1 大小(最大径) 热消融在小肿瘤的治疗中具有优势,肿瘤越小,术后局部肿瘤进展率越低。目前临床常对最大径 ≤ 3 cm 的肿瘤进行热消融治疗;而对最大径 > 5 cm 的肿瘤,如易于选择穿刺途径,且肿瘤边缘清晰,亦可进行消融,并获得完全消融肿瘤的效果^[8]。通常不推荐将根治性热消融治疗用于最大径 > 5 cm 的 CRLMs 病灶。推荐等级:强^[7]。

1.1.2 数目 热消融治疗孤立肿瘤效果最佳,肿瘤数目 ≤ 5 个时可常规考虑消融^[9],亦可 2 次消融治疗 ≤ 9 个最大径 ≤ 4 cm 的病灶^[10-11]。手术切除后残余肝脏出现新发肿瘤或局部复发时,应综合考虑肿瘤位置和大小来判定是否采取热消融治疗。推荐等级:强^[7]。

1.1.3 总体积 可根据肿瘤平均最大径和数目粗略估算肿瘤总体积。对于无肝外疾病患者,肝转移瘤总体积越小,热消融治疗后 5 年生存率越高($R^2 = 0.7$)^[7-8]。推荐等级:强^[7]。

1.1.4 与胆道的关系 对距离主要胆管(如胆总管、肝总管或左右肝管) < 1 cm 的肝转移瘤进行热消融治疗存在损伤胆管的风险,且消融后易并发胆管炎和肝脓肿,并影响患者后续化疗。胆管未被有效保护时,不推荐对邻近胆管的肝转移瘤行热消融治疗。仅有少量数据表明,以高流量胆管(如鼻胆管)冷却能够有效保

护胆管。推荐等级:强^[7]。

1.1.5 与血管的关系 热沉效应可影响对邻近血管的肿瘤的热消融效果。如患者可接受消融后高复发率和再次补充治疗的风险,则热消融仍可用于治疗邻近大血管(血管直径 > 3 mm)的肿瘤。提高消融能量输出、延长消融持续时间或优先在肿瘤的血管侧放置消融电极,可抵消部分热沉效应。以微波消融和不可逆电穿孔替代射频消融,亦可减轻或消除热沉效应的影响。推荐等级:强^[7]。

1.1.6 是否毗邻脆弱的组织 热消融治疗邻近脆弱组织(如结肠)的肿瘤时,必须对肿瘤周围组织采取保护措施,并创造出可供消融治疗的操作条件(如足够的消融安全边缘)。经皮水隔离或气体隔离均为简单有效的保护措施,可常规应用于热消融治疗。推荐等级:强^[7]。

1.1.7 肝外病灶 存在可经手术切除、消融或放射性治疗根治的局限性肝外病灶的 CRLMs 患者有望从肝脏转移灶热消融治疗中受益。而对伴有广泛性肝外疾病的 CRLMs 患者而言,热消融治疗效果不能确定。肝转移瘤体积、位置、临床化疗方案及患者对化疗的反应不同,术后生存率也有所不同。推荐等级:强^[7]。

1.2 控制肿瘤局部进展的技术性要点 热消融治疗后肿瘤局部复发率高于手术切除,但热消融治疗较高的可重复性可在一定程度上弥补术后局部复发率较高的不足。理想的经皮消融治疗既能很好地控制局部肿瘤进展,又可再次用于治疗新发转移灶。消融时保留足够的消融安全边缘,有利于最大程度上控制肿瘤局部进展。进行热消融操作时,应精准放置电极,保证至少 1 cm 的消融安全边缘或消融边缘达肝包膜。足够的消融边缘能有效降低局部肿瘤进展的可能性。肿瘤边界显示不清(如化疗后肿瘤体积缩小所致)时,明确界定消融安全边缘尤为重要。能否获得足够的消融安全边缘,从而提高热消融疗效,技术上与以下各点有关。

1.2.1 肿瘤范围界定 热消融治疗时,如通过非增强影像学检查方法界定消融安全边缘,则术后局部肿瘤复发率较高。推荐通过增强影像学检查方法对消融安全边缘进行确认。推荐等级:强^[7]。

1.2.2 操作者经验 由已完成 > 100 个肝脏肿瘤热消融治疗的操作者进行消融,能够有效降低术后局部肿瘤复发率。推荐等级:强^[7]。

1.2.3 全身麻醉 于全身麻醉下进行热消融治疗,可提高完全消融率;对不适用全身麻醉的患者,予以适量镇静药物也是有效的选择。推荐等级:强^[7]。

1.2.4 消融前 2 周内的影像学评估 CRLMs 肿瘤倍增平均时间为 100 天,热消融前 2 周内应行周密的影像学评估。推荐等级:强^[7]。

1.2.5 通过增强 CT、MRI 或 CEUS 监测消融 在热消融过程中,通过影像学检查进行实时监测,根据需要进行更多消融,追加电极针置入,提高射频输出功率或延长治疗时间,有利于获得足够的消融边缘,提高肿瘤完全消融率。推荐等级:强^[7]。

2 热消融技术目前的临床适应证

2.1 由于肿瘤数目或分布原因无法手术治疗者 对此类患者应予以热消融或热消融联合化疗,而非单纯行系统性化疗。虽然单纯系统性化疗的疗效确切,患者中位生存时间为 20~22 个月^[4],但经化疗肿瘤缩小后如仍不能手术切除,则患者 5 年生存率仍为零。经射频消融联合化疗治疗无法手术切除但肝转移灶较小的患者,3 年和 5 年生存率分别可达 37%~77% 和 17%~51%^[5-7]。射频消融辅助系统性化疗是可广泛应用于无法手术切除但仅有肝内病灶的 CRLMs 患者的有效方法。推荐等级:强^[7]。

2.2 由于先前手术切除肿瘤或肿瘤广泛转移造成肝储备不足而无法再次手术者 约 40%~70% 术后切缘阴性的 CRLMs 患者会出现新的肝内转移灶,但因肝储备不足无法再次手术,如转移灶小且患者肝功能正常,则可接受消融治疗^[12]。热消融或热消融联合化疗适用于此类病灶局限于肝脏却无法手术的 CRLMs 患者。推荐等级:强^[7]。

2.3 病灶可手术切除但因伴发疾病(如心脏、肾脏或呼吸系统疾病)无法手术者 手术切除肿瘤存在死亡风险,且并发症发生率高,不适用于伴有严重基础疾病的 CRLMs 患者。对此类患者进行热消融时,途径的选择也尤为重要,经皮射频消融创伤小,死亡率和并发症发生率低,因此首选经皮途径消融。而经腹腔镜和开腹消融治疗并发症发生率较高,需在全身麻醉下完成且住院时间较长、治疗费用较高,仅适用于特定情况。推荐等级:强^[7]。

2.4 通过热消融获取窗口期观察微转移灶进展 利用热消融技术可在无需手术切除的情况下成功治疗小肿瘤,一旦肿瘤进展,还有机会手术切除,故在消融治疗后拥有一段可监测肿瘤进展的窗口期,在此期间可观察微小转移灶进展。推荐等级:中^[7]。

2.5 患者主观意愿 部分 CRLMs 患者虽然在客观条件上适合手术切除病灶,但自主选择热消融治疗。在与患者充分讨论、告知患者预后与风险后,应尊重患

者意愿。推荐等级:强^[7]。

3 热消融治疗临床应用过程中亟待解决的问题

3.1 热消融联合化疗时化疗时机的选择

3.1.1 新辅助化疗 新辅助化疗可用于初始不适于热消融治疗的 CRLMs 患者,对化疗后缩小或未显像、但在临床随访中增大并显像的肿瘤,可酌情行手术切除或消融治疗。新辅助化疗后肿瘤边界模糊不清,需借助影像学检查重新界定肿瘤边界,热消融治疗时应达到足够的消融安全边缘。热消融前接受新辅助化疗的 CRLMs 患者,5 年生存率可达 34%^[13]。

3.1.2 辅助化疗 辅助化疗常在 CRLMs 患者接受经皮热消融后 2 周开始进行^[14]。一项三期随机对照试验^[14]结果显示,辅助化疗可延长患者无进展生存率。热消融联合化疗对 CRLMs 的效果优于单纯热消融或化疗,但仍需更多证据来佐证。对于就诊时可接受热消融治疗者,联合辅助化疗优于新辅助化疗。对因严重基础疾病和耐受性差等原因不能接受化疗、但可耐受热消融的患者,如肿瘤大小及位置适合,可先考虑行热消融治疗后再行辅助化疗^[6]。推荐等级:强^[7]。

3.2 热消融能否用于化疗后的减瘤治疗 目前尚缺乏足够证据支持应在系统性化疗前通过手术切除对 CRLMs 进行减瘤。热消融作为一种局部微创技术,减瘤效果较差。因此,倾向于将热消融技术用于病灶局限、有望治愈的患者。推荐等级:强^[7]。

3.3 热消融技术能否用于可手术切除的病灶(尤其是最大径<3 cm 的孤立肿瘤) 热消融技术已被证实可治愈经严格筛选后的 CRLMs 患者,手术切除不再是唯一可治愈 CRLMs 的方法。虽然多项回顾性研究^[4,15]显示手术切除后患者的生存率高于热消融治疗,但这些研究存在选择偏倚:热消融治疗常用于预期结局欠佳者,消融组患者通常有更多病灶(包括肝外病灶)、年龄更高、合并更多的伴发疾病或病灶最大径>5 cm。当消融作为一线治疗应用于可手术切除的 CRLMs,尤其是用于治疗孤立小肿瘤(最大径<3 cm)时,术后患者 5 年生存率与外科手术治疗相当^[8,16-17],但热消融治疗后局部肿瘤进展率高于外科手术^[11]。热消融技术是否可作为最大径<3 cm 的孤立 CRLMs 病灶的首选治疗方式,有待前瞻性随机对照试验进一步证实。推荐等级:强^[7]。

[参考文献]

[1] Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term