

局部治疗手段在结直肠癌肝转移治疗中的价值

路娜, 王雅棣

路娜, 王雅棣, 陆军总医院放射治疗科 北京市 100700

王雅棣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事食管癌分子基础和临床实践方面的研究.

作者贡献分布: 本文由路娜与王雅棣共同完成.

通讯作者: 王雅棣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100700, 北京市东城区南门外大街5号, 陆军总医院放射治疗科.
wangyadi@hotmail.com
电话: 010-66721137

收稿日期: 2017-04-02

修回日期: 2017-04-24

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-07-08

Value of local therapy in treatment of colorectal liver metastases

Na Lu, Ya-Di Wang

Na Lu, Ya-Di Wang, Department of Radiotherapy, PLA Army General Hospital, Beijing 100700, China

Correspondence to: Ya-Di Wang, Professor, Chief Physician, Department of Radiotherapy, PLA Army General Hospital, 5 Nanmencang, Dongcheng District, Beijing 100700, China. wangyadi@hotmail.com

Received: 2017-04-02

Revised: 2017-04-24

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-07-08

Abstract

Systemic therapy is considered to be the standard treatment and should be the first choice in patients with colorectal cancer liver metastases. However, local therapy also has an important role in the treatment of colorectal

cancer liver metastases. Liver resection is the only potentially curative treatment for liver metastasis from colorectal cancer. Patients unsuitable for surgical resection may be treated by radiofrequency ablation (RFA). However, RFA is applicable only to smaller tumors that are far away from critical structures. Stereotactic body radiation therapy provides an effective, safe, and noninvasive therapeutic option for unresectable liver metastases. This article will summarize these issues.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Liver metastases; Hepatectomy; Radiofrequency ablation; Stereotactic body radiation therapy

Lu N, Wang YD. Value of local therapy in treatment of colorectal liver metastases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1705-1713 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1705.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1705>

摘要

结直肠癌肝转移患者全身治疗是标准治疗, 应该作为每一种治疗策略的初始, 但局部治疗也发挥着重要价值. 手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈结直肠癌和胃肠道神经内分泌肿瘤肝转移的最佳方法. 射频消融主要应用于那些不可切除或术后复发的局限性病灶, 但受转移灶大小、数量和解剖位置的制约. 立体定向放射治疗作为一种非手术的局部治疗是安全、有效的. 微波消融、冷冻消融、高能聚焦超声刀、经皮穿刺瘤内注射无水乙醇、肝动脉栓塞或肝动脉化疗

背景资料

肝脏是大多数实体肿瘤最易发生转移的器官, 一旦发生肝转移, 预示病期晚, 预后差, 中位生存期较短, 但是, 结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases, CRLM)经治疗后的5年生存能达到60%, 甚至与初治病例有同样的疗效. 因此, 处理原发灶的同时积极处理转移灶在CRLM治疗上, 显得尤为重要.

同行评议者

黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院

■ 研究前沿

手术完全切除转移灶仍是治愈CRLM的最佳方法。射频消融主要应用于不可切除或术后复发的局限性病灶, 但受转移灶大小、数量和解剖位置的制约。立体定向放射治疗作为一种非手术的局部治疗是安全、有效的。冷冻消融、高能聚焦超声刀、经皮穿刺肿瘤内注射无水乙醇、肝动脉栓塞或肝动脉化疗栓塞、肝动脉灌注化疗等与全身化疗相联合也能使提高患者预后。

栓塞、肝动脉灌注化疗等也是重要的局部治疗手段, 在患者的综合治疗中发挥重要作用。本文就以上内容作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 肝转移; 肝切除术; 射频消融; 立体定向放疗

核心提要: 结直肠癌肝转移患者全身治疗是标准治疗, 但手术完全切除、射频消融局部治疗、放射治疗、微波消融、冷冻消融、高能聚焦超声刀、经皮穿刺肿瘤内注射无水乙醇、肝动脉栓塞或肝动脉化疗栓塞、肝动脉灌注化疗等局部治疗手段也发挥着重要价值。

路娜, 王雅棣. 局部治疗手段在结直肠癌肝转移治疗中的价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1705-1713 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1705.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1705>

0 引言

约有50%的结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者在整个病程中出现结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases, CRLM), 其中同时性肝转移(确诊时即合并有肝转移者或原发灶与肝转移灶发现的间隔时间 <6 mo)占15%-25%; 异时性肝转移(原发灶与肝转移发现间隔时间 >6 mo, 30%-40%发生在根治性切除术后, 80%发生在术后2年内)占15%-25%。肝脏是大多数实体肿瘤最易发生转移的器官, 一旦发生肝转移, 预示病期晚, 预后差, 中位生存期17-39 mo^[1,2]。但是, CRLM经治疗后的5年生存能达到60%^[3], 甚至与初治病例同样的疗效。因此, 处理原发灶的同时积极处理转移灶在CRLM治疗上, 显得尤为重要。本文就局部治疗手段的应用现状作一分析。

1 手术

手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈CRLM的最佳方法。研究^[4]显示, 完全切除与不行治疗的患者中位生存期分别为35 mo vs 6.9 mo, 5年生存率为30%-50% vs 0%-6%, 但80%-90%的肝转移灶无法获得根治性切除。尤其是能行初次肝切除治疗的CRLM患者5年和10年癌症相关总存活率分别达36%和23%, 中位生存期达42.5 mo, 5年无复发存活率达

24.3%, 中位无瘤间歇期为23.4 mo^[5]。且随着医学科学的发展和手术技术的进步, 不仅手术死亡率不断下降(3%以下), 5年总存活率更达36%-58%, 即使切缘阳性的R1肝切除后5年存活率也达20%^[6]。据全球最大(病例数 >24000 例)的CRLM登记网站(www.livermetsurvey.org)2015年的数据显示, 手术切除以及无法手术切除的CRLM患者5年总存活率分别为42%和9%, 10年总存活率分别为25%和4%。所以, 对于初始可切除者, 应选择以外科手术(CRC切除+肝转移病灶切除)为核心的综合治疗方案; 初始肝转移灶无法切除的患者, 选择化疗(±靶向治疗), 争取获得CRLM的可切除性, 是初始不可切除或潜在可切除CRLM治疗的核心目标。

1.1 可切除性评估 评判肝转移灶是否具有“可切除性”是治疗的关键。以往“受限于转移灶的数目、大小和分布”的可切除性标准已经被摒弃, 取而代之是现行的CRLM可切除标准^[7]: 所有肝转移灶均行R0切除后, 能够保留足够的残余肝脏($>30\%$ 的正常肝脏、 $>50\%$ 的硬化肝脏), 而且没有不可切除的肝外转移灶。尽管各种指南与共识均建议CRLM可切除性的评估需要由MDT团队完成, 但可切除性评估却无法标准化, 受MDT团队的经验影响。在临床实践中, 需要从以下两个方面考虑: (1)手术技术方面的因素: 主要是拟行的术式、拟保留的肝脏部位及体积、肝外转移灶的可切除性以及患者的合并症等。是否适合手术切除的标准一直在演变, 目前一致的共识为肉眼可切除, 且剩余肝脏体积 $>30\%$ 或残余肝与体质量比 >0.5 即可视为技术上可切除^[5,6]。而且需要注意的是, 并不是所有的患者均能从肝切除中获益, 约有50%技术上可切除的患者在术后3年内发生全身转移^[8]; (2)肿瘤相关因素: 主要指肿瘤生物学特征, 如同时性或异时性肝转移、肝转移灶的数量、肝外情况等, 此项评估似乎更为重要, 但临床实践中却并不容易。有研究^[9]显示, 肝转移灶切除中, R1是常见的现象, 外科切缘为R1与R0患者的生存时间没有差异, 但是CRLM的生物学行为比其R1切除对患者的生存影响更大。

1.2 手术切除范围 以往认为肝转移灶往往是多发, 需行肝切除甚至扩大的半肝切除, 如果病灶紧邻肝内大血管(比如紧邻门静脉左

右支主干、或紧邻肝左、肝右或肝中静脉根部), 要达到R0切除还需要切除这些相邻血管。但是, 荷兰一项回顾性研究^[10]入组了2000-01/2015-12行肝大部切除(major hepatic resections, MR)(切除 ≥ 4 个肝段)的270例CRLM患者, 其肝内转移灶均 ≥ 4 个, 术后90 d内死亡率8%(同期行小范围肝切除的患者其死亡率仅为2%), 术后 ≥ 3 级并发症发生率为27%。Shchepotin等^[11]也发现对于同时性CRLM患者, 同期切除 < 3 个肝段和原发灶时, 合并症发生率为4.8%。切除肝段 > 3 个时, 手术并发症发生率明显上升为20.9%。保留肝实质的局部切除(parenchymal-sparing hepatectomy, PSH)能够保证足够的残留肝体积, 降低术后肝衰竭的风险, 一些研究^[12-14]显示PSH短期疗效优于肝大部切除术。来自日本癌症中心的Mise等^[15]也报道了PSH能提高患者的长期生存, 尤其是对于局限于肝内复发的患者[对于局限于肝脏复发的患者, PSH组出现复发后再次切除比例明显高于大范围切除组(68% vs 24%, $P < 0.01$)], 而且, 从第1次手术后开始, PSH组5年总生存期(overall survival, OS)显著好于MR(72.4% vs 47.2%, $P = 0.047$), 并解释了局限切除的获益主要来源于保留了更多肝体积以便再复发后进行二次手术, 多因素分析显示扩大切除手术是导致复发后不能再次接受补救手术的唯一独立预后因素, 复发后能再次接受射频或者手术, 长期生存显著优于姑息化疗。同时随着外科手术技术的进步, 腹腔镜或机器人手术开始应用于肝转移癌的手术治疗中, 来自多个中心的研究^[16-18]结果证实, 腹腔镜可有效缩短手术时间、减少术后并发症, 并且获得与开腹手术同样的术后长期存活率以及无复发存活率^[19]。但是仍需要谨慎的选择合适的病例并提高手术技术, 合理的应用腹腔镜及机器人等手术方式, 将扩大微创手术治疗的优点, 给更多的CRLM患者带来更佳的近期和远期疗效, 建议应选择合适患者并尽量行保留肝实质的肝切除以降低并发症并改善无进展生存期(progression-free survival, PFS)和OS。

1.3 复发病灶的再次切除 在全身状况和肝脏条件允许的情况下, 对于肝转移灶切除术后复发病灶, 可进行二次、三次甚至多次的肝转移灶切除, 其手术并发症和死亡率并不高于第1次肝转移灶的切除, 而且可以获得相同的术后生存

率^[4,20]。Ali等^[20]对86例行首次肝切除和30例复发后行二次肝切除的CRLM患者比较发现, 首次和复发后行二次肝切除后无肝内复发患者的3、5年生存率为66.4% vs 48.8%, 56.0% vs 44.8%, 2组无统计学差异。Lemke等^[4]复发后再次手术的5年OS为47%。Angelsen等^[21]二次肝切除术后中位OS为40.6 mo, 5年OS为36.8%, 结果均近似。

2 射频消融

2.1 射频消融治疗不可切除的CRLM 一项Meta分析^[22]结果显示, CRLM患者射频消融(radiofrequency ablation, RFA)后局部控制率为3%-60%, 5年生存率为14%-55%。RFA对于 ≤ 3 个转移灶、直径 < 3.5 cm且不靠近大血管的肝转移灶疗效最佳^[23]。尚无随机对照研究比较RFA和手术切除的疗效。但两个前瞻性非随机对照的研究^[24]显示, 对于 < 3 cm的肿瘤, 两种治疗方式的肿瘤局部复发率没有显著差异, 但接受RFA治疗的患者病期较晚, 肝内转移灶都是不能切除的, 且转移灶数量较手术切除组多。450例转移灶 > 3 cm的患者RFA后早期复发率较高, 且与组织类型无关。但是对于较大和邻近周围危及器官如胃、小肠的肝转移灶, 各种消融技术的疗效较差, 局控率较低。全身化疗后患者中位生存期可以提高到2年, 但仅行化疗者鲜有存活达5年者^[25]。但是, 目前指南多将RFA作为化疗无效后的治疗选择或肝转移灶术后复发的治疗选择。

2.2 RFA与手术联合 一些研究证实RFA作为术前、术中和术后的辅助治疗手段增加了晚期CRLM的手术切除率和局控率。其中EROTC4004的II期随机对照研究^[26], 对于不可手术的CRLM患者RFA结合手术并联合全身化疗能够提高PFS和OS, 中位PFS为16.8 mo, 中位OS为45.3 mo, 3年PFS和OS分别为27.6%, 30 mo的OS为61.7%。肝转移灶的解剖位置是制约RFA应用的一个因素, 肿瘤邻近大血管使瘤内温度下降过快, 从而使肝转移灶不能完全消融, 同时应注意肝外热损伤和针道转移, 建议选择肝转移灶最大直径 < 3 cm且一次消融最多5枚。

3 放射治疗

近年来随着放射治疗(radiation therapy, RT)技术的进步, 包括三维适形放疗技术(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)、

■ 相关报道

据全球最大(病例数 > 24000 例)的CRLM登记网站(www.livermetsurvey.org)2015年的数据显示, 手术切除以及无法手术切除的CRLM患者5年总存活率分别为42%和9%, 10年总存活率分别为25%和4%。2012年ASTRO肝转移放疗委员会发表的证据显示SBRT良好的局控率与RFA相当, 2年局控率为60%-90%。

■ 创新盘点

本文对目前CRLM治疗的多种局部手段进行总结分析, 阐述自己的观点, 便于读者解读。

调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)、容积弧形调强治疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT)、Cynife-knife和螺旋断层放疗(Tomotherapy), 特别是立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)极大降低了放射性肝损伤甚至肝衰竭的发生。SBRT具有肿瘤剂量分布集中、靶区周边剂量梯度变化较大使得靶区周围正常组织受照射剂量较小等特点, 国内外已有众多研究将SBRT应用于肝转移癌的局部治疗。不同于传统常规放疗的低分割剂量(1.5-3.0 Gy)的多次分隔放疗, SBRT在保证治疗精度的前提下给予靶区较大的分割剂量(12-18 Gy)和较少分割次数的照射(1-6次)。放疗作为一种局部治疗方式在CRLM治疗中的价值也越来越受到重视。

3.1 SBRT 目前SBRT用于肝转移的治疗多为I/II期临床研究, 尚无随机对照的III期研究结果。美国科罗拉多大学的研究^[27]及一项Meta分析^[28]显示局控率与生物剂量强度相关, 增加处方剂量和生物等效均匀剂量能提高局控率。BED>100 Gy的3年局控率可达93%, 给予46-52 Gy/3次、75 Gy/3次的1年局控率可达90%^[28]、94%^[29]。一项多中心研究分析^[28]发现局控率要达到90%照射剂量需要48-52 Gy/3次, 建议SBRT剂量≥48 Gy/3次。Wulf等^[29]的回顾性研究发现剂量>36.0-37.5 Gy/3次或26 Gy/次(65%等剂量曲线)组的局控率明显高于低剂量组(10 Gy/3次或7 Gy/4次)。另一项加拿大的研究^[30], 给予27.7-60.0 Gy/6次, 中位剂量41.8 Gy, 单因素分析显示高剂量能够提高较大转移灶的局控率。总之, SBRT局部控制率: 1年为70%-100%, 2年60%-90%, 并与肿瘤体积、前期的治疗以及放疗剂量有关。中位生存期为10-34 mo, 2年生存率为30%-83%。但照射野外复发的比例较高^[25]。肿瘤体积小、非CRC转移、异时性肝转移以及无化疗病史的患者局控率较高。

SBRT治疗放射性肝损伤发生风险较低^[31], 不良反应多为1-2级, ≥3级的少见^[32], 上述加拿大的研究^[30]中700 mL正常肝脏中位受照射剂量为14.1 Gy, 其中35%的患者大于受照射剂量19 Gy, 均未出现放射性肝损伤。一项I/II期的研究^[33]中限制未受照射的肝脏接受15 Gy照射的体积<700 mL, 47例患者未发生放射性肝损伤。Lee等^[30], 中位肝平均剂量为16.9 Gy(3-22 Gy), 36例患者均未出现放射性肝损伤。有2例

患者出现非创伤性肋骨骨折, 其肋骨0.5 cm³体积接受的最大剂量分别为51.8 Gy/6次和66.2 Gy/6次, 2例患者出现十二指肠溃疡, 1例患者出现结肠穿孔, 这些患者肠道最大剂量均>30 Gy/3次。

总之, SBRT作为一种非手术的局部治疗方式在CRLM灶的治疗中是安全且有效的, 适应证大多选择一般状况良好ECOG评分0-1分, 肝功能良好, 肝内转移灶≤5个, 直径<6 cm, 无肝外转移灶, 未受照射肝体积≥700 mL的患者。

SBRT与RFA作为局部治疗手段, 各具特点。2012年ASTRO肝转移放疗委员会发表的证据^[25]显示SBRT良好的局控率与RFA相当, 2年局控率为60%-90%。Michigan大学医院的前瞻性队列研究显示SBRT与RFS局控疗效相当, 亚组比较显示术中射频优于SBRT, 而经皮RFA略逊于SBRT。丹麦一项对比RFA和SBRT治疗<4 cm肝转移灶疗效(RAS01研究)的国际多中心III期临床研究已完成入组, 结果尚未发表。目前已有随机研究EROTC4004明确了化疗基础上肝转移灶行RFA对于生存的贡献, 但SBRT用于肝转移的治疗多为I/II期临床研究, 尚无随机对照的III期研究。

3.2 ⁹⁰Y放射性栓塞 由于肝内肿瘤以动脉供血为主, 而正常肝组织以门静脉供血为主, 因此经肝动脉灌注放射性⁹⁰Y微球可选择性的杀伤肿瘤细胞, 使局部接受较高剂量放疗和部分栓塞效应, 而对周围正常肝组织影响较小, 实现选择性内放疗^[34], 原理类似于肝动脉化疗。一项小规模III期随机对照研究^[35]显示对于化疗后失败的仅有肝转移的患者, ⁹⁰Y放射性栓塞能够使肿瘤进展由2.1 mo延缓到4.5 mo。最近一项III期随机多中心研究^[36], 在FOLFOX为基础的一线化疗联合⁹⁰Y选择性内放疗并不能提高PFS, 但可以延缓肝脏疾病的进展。一项配对研究显示⁹⁰Y或许还可用于潜在可切除但残留肝脏体积较小的患者的转化治疗中, 虽然⁹⁰Y放射性栓塞效果略差于门静脉栓塞, 但是⁹⁰Y放射性微球能够使对侧肝脏代偿性增生, 而且可以阻止栓塞部位肿瘤继续增长, 对于一些患者可能是更佳适合的治疗手段。

目前, 越来越多的研究^[37-39]探讨⁹⁰Y放射性微球与全身化疗相结合, 虽然尚无足够证据, 未来尚需要开展更多的研究从而筛选出真正能从⁹⁰Y治疗中获益的患者。

4 微波消融

微波消融(microwave ablation, MWA)在治疗机制上与RFA类似,但其较之RFA有消融范围广、消融时间短的优势,目前主要用于不能手术或化疗失败的患者,而且建议消融病灶应 <3 cm,转移灶数目 ≤ 5 个^[40]。目前尚缺乏MWA治疗CRLM的大规模随机对照研究数据,但一些小规模的临床研究结果证实了该治疗的可行性。近期几项研究显示,MWA治疗CRLM,18.0-20.5 mo的肿瘤局部复发率为5.2%-7.9%^[41-43],3、4、5年总生存率为34%、35.2%-58.3%、9%-17%^[41,42,44,45],而且与单纯化疗相比,结合MWA治疗经过选择的不可切除的CRLM患者可以更有效地提高生存率^[40,42]。MWA与其他治疗方法的比较数据有限,多数对照研究显示对于原发性肝癌,MWA与RFA在局控率、并发症、长期生存率两者相仿^[46],但是对于肝转移癌MWA的局控率要优于RFA^[47,48]。近期一项荟萃分析^[49]显示,虽然MWA和RFA2组患者的1-5年生存率、无病生存率和肿瘤局部复发率相似,但MWA能够显著提高6年生存率。目前还有待长期随访的RCT研究结果证实MWA与RFA疗效的优劣。

5 冷冻消融

冷冻消融(cryoablation)是通过局部注射液氮或液氩使组织迅速产生低温(-180°C),细胞内水分形成大量冰晶,从而对肿瘤细胞造成机械性损伤。对于不可切除的CRLM,合理选择冷冻消融可以在一定程度上提高生存率^[50,51],但是较高的局部复发率和并发症发生率(可达35%,包括急性呼吸窘迫综合征和播散性血管内凝血等)限制了该技术的广泛应用^[52,53]。

6 高能聚焦超声刀

高能聚焦超声刀(high-intensity focused ultrasound, HIFU)利用超声波具有组织穿透性和可聚集性等物理特性,将体外换能器产生的超声波聚焦于体内靶组织,在目标位置产生瞬时高温,使肿瘤细胞发生凝固性坏死,从而杀伤肿瘤。其优点在于无创、消融边缘容易控制、消融不受血管遮挡且不受病灶大小和形状的限制等^[54]。与单纯化疗或放疗相比,HIFU联合放化疗能够提高不能手术的CRLM患者近期临床疗效,且不增加不良反应^[55-57]。有些学者^[58]也开展了HIFU联合RFA或无水酒精的临

床试验研究。此外,研究^[59]表明,在经过HIFU治疗后,机体对肿瘤细胞的特异性免疫功能会得到加强。但目前的临床研究都存在样本量小、缺乏随机对照及长期随访等诸多问题,故HIFU在CRLM综合治疗中的作用与地位还需要多中心、大样本的临床随机对照研究来进一步明确。

7 经皮穿刺瘤内注射无水乙醇

瘤内注射无水乙醇可引起肿瘤细胞凝固、细胞质脱水,从而使肿瘤组织硬化,另外,无水乙醇还能造成肿瘤血管上皮细胞坏死、血管内血栓形成,从而导致肿瘤组织缺血坏死。与射频、微波方法比较,其优势在于操作方便、费用低廉,对于靠近大血管和胆管的肿瘤更安全。但其疗效并不优于上述各项治疗,仅能作为综合治疗的一部分,单独使用可能会失去其治疗意义^[60]。

8 肝动脉栓塞或肝动脉化疗栓塞

经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗的解剖基础在于直径 >3 mm的肝转移癌的血供95%来自肝动脉,而正常的肝实质细胞的血供75%来自门静脉,因而经动脉给药可以提高肿瘤局部药物浓度。TACE经肝动脉直接给药,可以显著提高化疗疗效,同时通过栓塞剂栓塞进一步起到堵塞肿瘤供血动脉及缓慢释放化疗药物的作用^[61]。目前使用的栓塞材料包括可降解的淀粉微球、明胶海绵等暂时性材料,以及聚乙烯醇、碘油和新型药物洗脱微球等永久性材料^[62]。由于相对于原发性肝癌来说,CRLM肝脏转移瘤乏血供多见,因此目前TACE主要应用在一线或二线化疗失败后的补救治疗。国内外的临床研究证明了其在生存方面的获益,国内报道TACE有效率52.70%-70.73%^[63,64],中位生存期13.0-27.3 mo^[64,65],国外报道为27-33 mo。FOLFOX治疗失败的患者经TACE治疗有效率仍达61%。Gruber-Rouh等^[51]发现TACE治疗后肿瘤局部控制率PR为16.7%、SD为48.2%、PD为16.7%,1、2、3年存活率分别为62%、28%和7%。

9 肝动脉灌注化疗

肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion, HAI)是肝转移负荷大且无肝外转移患者的重要治

应用要点

手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈CRLM的最佳方法。对于不可切除的CRLM患者,肝转移灶积极局部治疗也可延长生存期。多种局部治疗手段联合治疗能够相互补充、增加疗效,最佳局部治疗方法应该根据疾病的局限程度、治疗目标、治疗相关并发症和患者相关因素如合并症及年龄进行选择。

■同行评价

本文描述了肝切除术、射频消融、立体定向放疗等多种局部治疗手段,有一定的价值。

疗手段,主要用于不可切除的CRLM患者,也有用于预防CRLM的报道。HAI灌注药物有5-氟尿嘧啶、氟脲苷、伊立替康、奥沙利铂和吡柔比星等药物。尽管HAI反应率明显高于全身化疗,但仍然不推荐单用HAI取代全身化疗。同时联合静脉化疗及靶向药物治疗为HAI带来了良好的前景,尤其是针对多线静脉化疗仍效果不佳的患者。近期一项长期随访结果显示^[66],对于可手术切除的CRLM患者,术后全身化疗联合HAI能提高生存率,5、10年生存率可达78%和61%。HAI联合静脉化疗时中位生存期可达27.0-50.8 mo,作为二线治疗时中位生存期为17.2 mo^[66]。对于初始不可切术的CRLM患者,荟萃分析显示^[67],HAI联合全身化疗治疗反应率为50%,可使18%的患者转化为可切除,获得手术切除机会的患者其中位生存期和5年生存率也得到了明显提高(53 mo vs 16 mo、49% vs 3%)。但是较高的不良反应发生率^[68,69]和对置管技术的要求限制了HAI的应用。

全身化疗期间,在适当的时候联合引用HAI或TACE,有助于延长疾病无进展时间和总体生存期。尤其是HAI灌注含伊立替康或阿霉素的药物洗脱微球,可以进一步提高疗效,但是单独应用这些治疗并不比全身化疗更有优势。

总之,对于CRLM患者系统治疗是标准治疗,应该作为每一种治疗策略的初始,但局部治疗也发挥着重要价值。手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈CRLM的最佳方法。对于不可切除的CRLM患者,肝转移灶积极局部治疗也可延长生存期。多种局部治疗手段联合治疗能够相互补充、增加疗效,最佳局部治疗方法应该根据疾病的局限程度、治疗目标、治疗相关并发症和患者相关因素如合并症及年龄进行选择。

10 参考文献

- Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, DeMatteo RP. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg* 2005; 241: 269-276 [PMID: 15650637 DOI: 10.1097/01.sla.0000150244.72285.ad]
- O'Rourke TR, Tekkis P, Yeung S, Fawcett J, Lynch S, Strong R, Wall D, John TG, Welsh F, Rees M. Long-term results of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 207-218 [PMID: 17963007 DOI: 10.1245/s10434-007-9649-4]

- Chua TC, Saxena A, Chu F, Zhao J, Morris DL. Predictors of cure after hepatic resection of colorectal liver metastases: an analysis of actual 5- and 10-year survivors. *J Surg Oncol* 2011; 103: 796-800 [PMID: 21246567 DOI: 10.1002/jso.21864]
- Lemke J, Cammerer G, Gansner J, Scheele J, Xu P, Sander S, Henne-Bruns D, Kornmann M. Survival and Prognostic Factors of Colorectal Liver Metastases After Surgical and Nonsurgical Treatment. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: e183-e192 [PMID: 27269232 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.04.007]
- Jones RP, Stättner S, Sutton P, Dunne DF, McWhirter D, Fenwick SW, Malik HZ, Poston GJ. Controversies in the oncosurgical management of liver limited stage IV colorectal cancer. *Surg Oncol* 2014; 23: 53-60 [PMID: 24631118 DOI: 10.1016/j.suronc.2014.02.002]
- Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356: 1545-1559 [PMID: 17429086 DOI: 10.1056/NEJMra065156]
- Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1261-1268 [PMID: 16947009 DOI: 10.1245/s10434-006-9023-y]
- Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 283-301 [PMID: 23152705 DOI: 10.2147/CLEP.S34285]
- Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, Duhamel A, Hebbbar M, Pruvot FR. Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 176-184 [PMID: 25041611 DOI: 10.1111/hpb.12316]
- Ubink I, Jongen JM, Nijkamp MW, Meijer EF, Vellinga TT, van Hillegersberg R, Molenaar IQ, Borel Rinkes IH, Hagendoorn J. Surgical and Oncologic Outcomes After Major Liver Surgery and Extended Hemihepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: e193-e198 [PMID: 27297446 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.04.006]
- Shchepotin SB, Kolesnik OO, Burlaka AA, Lukashenko AV, Pryimak VV. Surgical Treatment Outcom In Patients With Colorectal Cancer And Concomitant Liver Metastases. *Klin Khir* 2015; (4): 23-27 [PMID: 26263637]
- Sui CJ, Cao L, Li B, Yang JM, Wang SJ, Su X, Zhou YM. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 939-946 [PMID: 22215149 DOI: 10.1007/s00384-011-1403-5]
- von Heesen M, Schuld J, Sperling J, Grünhage F, Lammert F, Richter S, Schilling MK, Kollmar O. Parenchyma-preserving hepatic resection for colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 383-395 [PMID: 22089696 DOI: 10.1007/

- s00423-011-0872-x]
- 14 Lalmahomed ZS, Ayez N, van der Pool AE, Verheij J, IJzermans JN, Verhoef C. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome? *World J Surg* 2011; 35: 656-661 [PMID: 21161655 DOI: 10.1007/s00268-010-0890-9]
 - 15 Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwarz L, Vauthey JN, Conrad C. Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis Improves Salvageability and Survival. *Ann Surg* 2016; 263: 146-152 [PMID: 25775068 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001194]
 - 16 Cannon RM, Scoggins CR, Callender GG, McMasters KM, Martin RC. Laparoscopic versus open resection of hepatic colorectal metastases. *Surgery* 2012; 152: 567-573; discussion 573-574 [PMID: 22943842 DOI: 10.1016/j.surg.2012.07.013]
 - 17 Schiffman SC, Kim KH, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of 610 patients. *Surgery* 2015; 157: 211-222 [PMID: 25282529 DOI: 10.1016/j.surg.2014.08.036]
 - 18 Nachmany I, Pencovich N, Zohar N, Ben-Yehuda A, Binyamin C, Goykhman Y, Lubezky N, Nakache R, Klausner JM. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1615-1620 [PMID: 26454765 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.09.014]
 - 19 Tohme S, Goswami J, Han K, Chidi AP, Geller DA, Reddy S, Gleisner A, Tsung A. Minimally Invasive Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases Leads to an Earlier Initiation of Chemotherapy Compared to Open Surgery. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 2199-2206 [PMID: 26438480 DOI: 10.1007/s11605-015-2962-5]
 - 20 Ali MA, Di Sandro S, Lauterio A, Concone G, Mangoni I, Ferla F, Rotiroti V, Cusumano C, Giacomoni A, De Carlis L. Repeat Hepatectomy for Recurrent Colorectal Liver Metastases: Is it Worth the Challenge? *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 2192-2198 [PMID: 26361773 DOI: 10.1007/s11605-015-2939-4]
 - 21 Angelsen JH, Viste A, Løes IM, Eide GE, Hoem D, Sorbye H, Horn A. Predictive factors for time to recurrence, treatment and post-recurrence survival in patients with initially resected colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 328 [PMID: 26631156 DOI: 10.1186/s12957-015-0738-8]
 - 22 Lo SS, Moffatt-Bruce SD, Dawson LA, Schwarz RE, Teh BS, Mayr NA, Lu JJ, Grecula JC, Olencki TE, Timmerman RD. The role of local therapy in the management of lung and liver oligometastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 405-416 [PMID: 21606970 DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.75]
 - 23 Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, Dorfman GS, Eng C, Fong Y, Giusti AF, Lu D, Marsland TA, Michelson R, Poston GJ, Schrag D, Seidenfeld J, Benson AB. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 493-508 [PMID: 19841322 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4450]
 - 24 Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, Sorbye H, van Coevorden F, Gruenberger T, Schlag PM, Punt CJ, Ledermann J, Ruers TJ. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer* 2014; 50: 912-919 [PMID: 24411080 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.008]
 - 25 Høyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Méndez Romero A, Kavanagh B, Goodman KA, Okunieff P, Dawson LA. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1047-1057 [PMID: 22284028 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.020]
 - 26 Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, Poston G, Bechstein W, Lentz MA, Mauer M, Van Cutsem E, Lutz MP, Nordlinger B. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012; 23: 2619-2626 [PMID: 22431703 DOI: 10.1093/annonc/mds053]
 - 27 McCammon R, Schefter TE, Gaspar LE, Zaemisch R, Gravdahl D, Kavanagh B. Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 112-118 [PMID: 18786780 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.062]
 - 28 Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, Dinniwell R, Brierley J, Kavanagh BD, Dawson LA, Schefter TE. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011; 117: 4060-4069 [PMID: 21432842 DOI: 10.1002/cncr.25997]
 - 29 Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 838-847 [PMID: 16982548 DOI: 10.1080/02841860600904821]
 - 30 Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, Cummings B, Ringash J, Tse RV, Knox JJ, Dawson LA. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1585-1591 [PMID: 19255313 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.0600]
 - 31 Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellesmann H, Kiil Berthelsen A, Grau C, Aage Engelholm S, Von der Maase H. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 823-830 [PMID: 16982546 DOI: 10.1080/02841860600904854]
 - 32 Aitken KL, Hawkins MA. Stereotactic body radiotherapy for liver metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015; 27: 307-315 [PMID: 25682933 DOI: 10.1016/j.clon.2015.01.032]
 - 33 Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, Chidel MA, Pugh TJ, Franklin W, Kane M, Gaspar LE, Schefter TE. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin*

- Oncol* 2009; 27: 1572-1578 [PMID: 19255321 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6329]
- 34 Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F, Brans B, Lambert B, Konijnenberg M, Borson-Chazot F, Tennvall J, Luster M. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1393-1406 [PMID: 21494856 DOI: 10.1007/s00259-011-1812-2]
- 35 Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, De Keukeleire K, Verslype C, Defreyne L, Van Cutsem E, Delatte P, Delaunoit T, Personeni N, Paesmans M, Van Laethem JL, Flamen P. 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 Clin Oncol* 2010; 28: 3687-3694 [PMID: 20567019 DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5643]
- 36 van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Rieke J, Peeters M, Perez D, Robinson BA, Strickland AH, Ferguson T, Rodríguez J, Kröning H, Wolf I, Ganju V, Walpole E, Boucher E, Tichler T, Shacham-Shmueli E, Powell A, Eliadis P, Isaacs R, Price D, Moeslein F, Taieb J, Bower G, Gebiski V, Van Buskirk M, Cade DN, Thurston K, Gibbs P. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1723-1731 [PMID: 26903575 DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1181]
- 37 Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, Ehrenwald E, Baigorri B, Critchfield J, Kallini J, Gabr A, Gorodetski B, Geschwind JF, Abbott A, Shridhar R, White SB, Rilling WS, Boyer B, Kauffman S, Kwan S, Padia SA, Gates VL, Mulcahy M, Kircher S, Nimeiri H, Benson AB, Salem R. 90Y Radioembolization of Colorectal Hepatic Metastases Using Glass Microspheres: Safety and Survival Outcomes from a 531-Patient Multicenter Study. *J Nucl Med* 2016; 57: 665-671 [PMID: 26635340 DOI: 10.2967/jnumed.115.166082]
- 38 Kuebler JP. Radioembolization of liver metastases in patients with colorectal cancer: a nonsurgical treatment with combined modality potential. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4041-4042 [PMID: 19652048 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.2785]
- 39 van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, Olver IN, Tapner MJ, Price D, Bower GD, Briggs GM, Rossleigh MA, Taylor DJ, George J. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4089-4095 [PMID: 19652069 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8116]
- 40 Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, Chen MH, Choi BI, de Baere T, Dupuy D, Gangi A, Gervais D, Helmberger T, Jung EM, Lee F, Lencioni R, Liang P, Livraghi T, Lu D, Meloni F, Pereira P, Piscaglia F, Rhim H, Salem R, Sofocleous C, Solomon SB, Soulen M, Tanaka M, Vogl T, Wood B, Solbiati L. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol* 2015; 25: 3438-3454 [PMID: 25994193 DOI: 10.1007/s00330-015-3779-z]
- 41 Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA, Bloomston M, Schmidt C, Khabiri H, Shirley LA, Martin RC, Tsai S, Turaga KK, Christians KK, Rilling WS, Gamblin TC. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2014; 259: 1195-1200 [PMID: 24096760 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000234]
- 42 Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg* 2015; 102: 85-91 [PMID: 25296639 DOI: 10.1002/bjs.9649]
- 43 Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Kingham TP. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 4278-4283 [PMID: 24889486 DOI: 10.1245/s10434-014-3817-0]
- 44 Engstrand J, Nilsson H, Jansson A, Isaksson B, Freedman J, Lundell L, Jonas E. A multiple microwave ablation strategy in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases - A safety and feasibility study of a new concept. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1488-1493 [PMID: 24933395 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.05.003]
- 45 Eng OS, Tsang AT, Moore D, Chen C, Narayanan S, Gannon CJ, August DA, Carpizo DR, Melstrom LG. Outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases: a single center experience. *J Surg Oncol* 2015; 111: 410-413 [PMID: 25557924 DOI: 10.1002/jso.23849]
- 46 Lee JK, Siripongsakun S, Bahrami S, Raman SS, Sayre J, Lu DS. Microwave ablation of liver tumors: degree of tissue contraction as compared to RF ablation. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 659-666 [PMID: 27039193 DOI: 10.1007/s00261-016-0725-8]
- 47 Medhat E, Abdel Aziz A, Nabeel M, Elbaz T, Zakaria Z, Shousha H, Amer A, Fouad Fathalah W, Maher R, Musa S. Value of microwave ablation in treatment of large lesions of hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis* 2015; 16: 456-463 [PMID: 25958973 DOI: 10.1111/1751-2980.12259]
- 48 Liu Y, Li S, Wan X, Li Y, Li B, Zhang Y, Yuan Y, Zheng Y. Efficacy and safety of thermal ablation in patients with liver metastases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 442-446 [PMID: 23470267 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835cb566]
- 49 Huo YR, Eslick GD. Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions: A Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 1139-1146.e2 [PMID: 26027937 DOI: 10.1016/j.jvir.2015.04.004]
- 50 Binnebösel M, Bruners P, Klink CD, Kuhl C, Neumann UP. Oligometastasized stage IV

- colorectal cancer : Surgical resection and local ablative procedures. *Chirurg* 2016; 87: 371-379 [PMID: 27146386 DOI: 10.1007/s00104-016-0187-0]
- 51 Gruber-Rouh T, Marko C, Thalhammer A, Nour-Eldin NE, Langenbach M, Beeres M, Naguib NN, Zangos S, Vogl TJ. Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases. *Br J Radiol* 2016 May 26. [Epub ahead of print] [PMID: 27164030 DOI: 10.1259/bjr.20151060]
 - 52 Sainani NI, Silverman SG, Tuna IS, Aghayev A, Shyn PB, Tuncali K, Kadiyala V, Tatli S. Incidence and clinical sequelae of portal and hepatic venous thrombosis following percutaneous cryoablation of liver tumors. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 970-977 [PMID: 27193794 DOI: 10.1007/s00261-015-0626-2]
 - 53 Shyn PB, Mauri G, Alencar RO, Tatli S, Shah SH, Morrison PR, Catalano PJ, Silverman SG. Percutaneous imaging-guided cryoablation of liver tumors: predicting local progression on 24-hour MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203: W181-W191 [PMID: 24555531 DOI: 10.2214/AJR.13.10747]
 - 54 She WH, Cheung TT, Jenkins CR, Irwin MG. Clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Hong Kong Med J* 2016; 22: 382-392 [PMID: 27380753 DOI: 10.12809/hkmj154755]
 - 55 吴倩, 张文涛, 沈健美. 高能聚焦超声刀联合化疗治疗不能手术的结直肠癌肝转移的近期疗效. *现代肿瘤医学* 2016; 24: 2755-2758
 - 56 朱衍菲, 赵洪, 张宇, 吉永烁, 朱君秋, 朱凌琳. 高强度聚焦超声治疗晚期胰腺癌: 疗效及预后相关因素分析. *肿瘤* 2016; 36: 430-435
 - 57 Parmentier H, Melodelima D, N'Djin A, Chesnais S, Chapelon JY, Rivoire M. High-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of colorectal liver metastases during an open procedure: study on the pig. *Ann Surg* 2009; 249: 129-136 [PMID: 19106688 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818c70b6]
 - 58 Hoang NH, Murad HY, Ratnayaka SH, Chen C, Khismatullin DB. Synergistic ablation of liver tissue and liver cancer cells with high-intensity focused ultrasound and ethanol. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 1869-1881 [PMID: 24798386 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.02.026]
 - 59 Cirincione R, Di Maggio FM, Forte GI, Minafra L, Bravatà V, Castiglia L, Cavalieri V, Borasi G, Russo G, Lio D, Messa C, Gilardi MC, Cammarata FP. High-Intensity Focused Ultrasound- and Radiation Therapy-Induced Immuno-Modulation: Comparison and Potential Opportunities. *Ultrasound Med Biol* 2017; 43: 398-411 [PMID: 27780661 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.020]
 - 60 Chen L, Sun J, Yang X. Radiofrequency ablation-combined multimodel therapies for hepatocellular carcinoma: Current status. *Cancer Lett* 2016; 370: 78-84 [PMID: 26472630 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.09.020]
 - 61 Liu DM, Thakor AS, Baerlocher M, Alshammari MT, Lim H, Kos S, Kennedy AS, Wasan H. A review of conventional and drug-eluting chemoembolization in the treatment of colorectal liver metastases: principles and proof. *Future Oncol* 2015; 11: 1421-1428 [PMID: 25602287 DOI: 10.2217/fon.15.3]
 - 62 Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC. Efficacy and Toxicity of Hepatic Intra-Arterial Drug-Eluting (Irinotecan) Bead (DEBIRI) Therapy in Irinotecan-Refractory Unresectable Colorectal Liver Metastases. *World J Surg* 2016; 40: 1178-1190 [PMID: 26711640 DOI: 10.1007/s00268-015-3386-9]
 - 63 王宏, 郭广洋. 经导管动脉栓塞化疗为基础的多烯紫杉醇联合方案治疗结直肠癌肝转移效果分析. *现代消化及介入诊疗* 2016; 21: 35-37
 - 64 含笑. 肝转移瘤TACE疗效评价及影响因素分析. 合肥: 安徽医科大学, 2013
 - 65 徐国辉, 徐宗全, 周峰, 周存才, 曾志平, 何均, 解长佑, 李林. TACE联合贝伐珠单抗治疗不可切除结直肠癌肝转移的临床研究. *实用癌症杂志* 2015; 30: 1493-1496, 1450
 - 66 Kemeny NE, Chou JF, Boucher TM, Capanu M, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Allen PJ, Fong YC, Cercek A, D'Angelica MI. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. *J Surg Oncol* 2016; 113: 477-484 [PMID: 26830685 DOI: 10.1002/jso.24189]
 - 67 Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2015; 24: 162-171 [PMID: 26133575 DOI: 10.1016/j.suronc.2015.06.014]
 - 68 Zacharias AJ, Jayakrishnan TT, Rajeev R, Rilling WS, Thomas JP, George B, Johnston FM, Gambin TC, Turaga KK. Comparative Effectiveness of Hepatic Artery Based Therapies for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0139940 [PMID: 26448327 DOI: 10.1371/journal.pone.0139940]
 - 69 D'Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, Cercek A, Gewirtz AN, Chou JF, Capanu M, Kingham TP, Fong Y, DeMatteo RP, Allen PJ, Jarnagin WR, Kemeny N. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg* 2015; 261: 353-360 [PMID: 24646562 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000614]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

