

# 高强度聚焦超声在结直肠癌肝转移治疗中的临床应用

刘贤伟, 周丁华

刘贤伟, 九江市第一人民医院普通外科 江西省九江市 332000  
周丁华, 中国人民解放军第二炮兵总医院肝胆外科B病区 北京市 100088

刘贤伟, 住院医师, 硕士, 主要从事普通外科肿瘤的研究.

作者贡献分布: 本文由刘贤伟综述; 周丁华审校.

通讯作者: 周丁华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100088, 北京市西城区新街口外大街16号, 第二炮兵总医院肝胆外科B病区. zhouhd@sina.com

电话: 010-66343003

收稿日期: 2013-10-27 修回日期: 2013-12-31

接受日期: 2014-01-08 在线出版日期: 2014-02-28

## Application status of high intensity focused ultrasound in treatment of colorectal cancer liver metastases

Xian-Wei Liu, Ding-Hua Zhou

Xian-Wei Liu, Department of General Surgery, the First People's Hospital of Jiujiang City, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China

Ding-Hua Zhou, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Artillery General Hospital Beijing, Beijing 100088, China

Correspondence to: Ding-Hua Zhou, Professor, Chief Physician, Doctoral Tutor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Artillery General Hospital Beijing, 16 Xijiekouwai Road, Xicheng District, Beijing 100088, China. zhouhd@sina.com

Received: 2013-10-27 Revised: 2013-12-31

Accepted: 2014-01-08 Published online: 2014-02-28

## Abstract

The liver is the most common and important site of metastases for colorectal cancer, and liver metastasis is one of the important factors leading to treatment failure in colorectal cancer. The traditional methods for treating liver metastases of colorectal cancer (CRLM) are not satisfactory and are often associated with a poor prognosis. High intensity focused ultrasound (HIFU) as a new technique for local ablation of solid tumors not only has advantages of less trauma, fewer complications, faster recovery and definite tumor necrosis, but also can preserve and enhance the host anti-tumor immunity. In recent years, HIFU ablation has been increasingly used for the therapy of tumors in clinical settings. This paper gives an overview of mechanisms of action and

application status of HIFU in the treatment of colorectal cancer liver metastases, and explores current challenges and future perspectives.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** High intensity focused ultrasound; Colorectal cancer; Liver metastases; Comprehensive treatment

Liu XW, Zhou DH. Application status of high intensity focused ultrasound in treatment of colorectal cancer liver metastases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(6): 807-812 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/807.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i6.807>

## 摘要

肝脏是结直肠癌最常见也最重要的转移部位, 而肝转移是结直肠癌治疗失败最重要的因素之一. 传统方式治疗结直肠癌肝转移 (colorectal liver metastases, CRLM) 效果不理想, 预后欠佳. 高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 是近年来发展迅速的实体肿瘤局部消融新技术, 其不仅具有创伤小、并发症少、恢复快及肿瘤组织坏死确切等优点, 还能保存和提高宿主抗肿瘤免疫能力. 近年来, HIFU 局部消融技术在临床肿瘤治疗中的应用逐步深入, 本文拟就其治疗结直肠癌肝转移的机制、现状作一简要综述, 并探讨目前存在的问题, 展望临床应用前景.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 高强度超声聚焦; 结直肠癌; 肝转移; 综合治疗

**核心提示:** 结直肠癌肝转移的治疗难点在于反复复发, 而高强度聚焦超声治疗的特点之一就是具有可重复性, 同时其创伤小、并发症少、恢复快及肿瘤组织坏死确切, 还能保存和提高宿主的抗肿瘤免疫能力, 若将来能找到良好的联合治疗方法, 将对控制结直肠癌肝转移的进展和预防复发具有重大临床研究意义.

## ■背景资料

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 肝脏是结直肠癌最常见也最重要的转移部位, 非手术的多学科综合治疗已成为结直肠癌肝转移患者的主要治疗方法. 高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 是实体肿瘤局部消融新技术, 不仅具有创伤小、并发症少、恢复快及肿瘤组织坏死确切等优点, 还能保存和提高宿主的抗肿瘤免疫能力. 总结和分析 HIFU 在治疗结直肠癌肝转移的疗效及目前存在的问题具有重大的临床意义.

## ■同行评议者

何向辉, 教授, 天津医科大学总医院普通外科

## ■ 研发前沿

高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)联合其他方法治疗结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)是近年研究的热点。今后的研究需要在大量、多中心的研究基础上,尽可能多的得出HIFU与其他疗法之间共同作用的机制,同时总结分析共同作用时最好的联合方式及疗效的影响因素。

刘贤伟, 周丁华. 高强度聚焦超声在结直肠癌肝转移治疗中的临床应用. 世界华人消化杂志 2014; 22(6): 807-812 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/807.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i6.807>

## 0 引言

结直肠癌为常见的消化系恶性肿瘤之一, 早期虽无明显临床症状, 但就诊时已发生转移的患者达15%-30%<sup>[1]</sup>。肝脏作为结直肠癌最常见也最重要的转移部位<sup>[2]</sup>, 50%-60%的结直肠癌患者最后将发生肝转移<sup>[3,4]</sup>。传统理论认为肝切除术是结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)患者唯一可获得长期生存的治疗方法<sup>[5]</sup>。然而, 在结直肠癌肝转移的患者中, 80%-85%的患者因为肿瘤大小、位置及肝内多发转移等诸多原因, 无法行肝切除术<sup>[6]</sup>; 即使能行手术切除治疗的患者, 复发率也接近65%<sup>[7]</sup>; 而对于反复行肝切除术的患者, 手术成功率也越来越低<sup>[7,8]</sup>。因而, 非手术的多学科综合治疗成为CRLM的主要治疗方法<sup>[9]</sup>。

目前, 对于CRLM的综合治疗主要包括全身治疗和局部治疗, 全身治疗又包括静脉化疗、免疫治疗和中药治疗等, 局部治疗包括手术切除、肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、经皮无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)、高温、冷冻及射频消融等, 这些局部治疗方法多存在一定的局限性<sup>[10-12]</sup>。高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)是近年来快速发展的肿瘤局部消融治疗的新兴技术, 经过十多年的发展, 这种非侵入式局部消融疗法, 因其安全可靠, 疗效显著, 已广泛应用于临床。

## 1 HIFU局部消融的原理

作为近年来迅速发展的非侵入性体外肿瘤局部消融治疗技术, HIFU是医学与物理学结合的学科<sup>[13]</sup>。其局部消融肿瘤的原理是通过超声波对组织具有穿透性和能量的可聚焦性, 将体外发出的超声波在体内传播的能量聚焦至体内肿瘤病灶(临床治疗靶区), 在焦点处产生瞬间高温, 使肿瘤病灶发生不可逆性凝固性坏死, 而对焦点周围组织无明显损伤<sup>[14]</sup>。目前对其作用机制的研究仍然在不断深入, 主要认为是通过热效应<sup>[15]</sup>、空化效应<sup>[16]</sup>、机械效应、声化学效应<sup>[16]</sup>等使肿瘤局部细胞膜结构受损, 导致肿瘤细胞发生不可逆损伤, 细胞发生溶解坏死, 达到治疗局部肿瘤的目的;

同时HIFU还可以通过破坏2 mL以下的肿瘤局部滋养小血管<sup>[17,18]</sup>, 使肿瘤组织发生继发性缺血性坏死, 诱导部分细胞凋亡; 此外, HIFU也可以通过免疫效应<sup>[19,20]</sup>、对放、化疗的增敏效应<sup>[21]</sup>, 增强机体免疫功能及扩大放、化疗对肿瘤杀伤能力, 抑制肿瘤的进展。而最新研发的HIFU治疗仪, 不仅可以利用计算机控制使超声波的聚焦点沿着瘤块的三维立体结构完全覆盖并杀灭肿瘤细胞; 还具有非侵入性、无创伤性、治疗过程中能量分布均匀且能完全破坏靶区内的肿瘤组织、避免靶区周围正常组织免受损害、治疗精度较高、并发症发生率低等优点<sup>[22]</sup>。诚然, 作为新型的局部肿瘤治疗手段, HIFU还有许多问题需更深一步研究探讨。

## 2 HIFU治疗结直肠癌肝转移的现状

我国结直肠癌发病率呈逐年上升趋势, 已位于恶性肿瘤第3位; 其中约1/4患者在确诊结直肠癌时已发生肝转移, 同时, 约60%的终末期患者死于肝转移<sup>[23,24]</sup>。因此, 肝转移被认为是结直肠癌治疗失败的最主要原因<sup>[25]</sup>。2011年全球美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南把肝切除作为结直肠癌肝转移的首选治疗手段, 但目前大部分学者对于CRLM主张的可切除适应证, 仅20%左右的CRLM患者符合标准<sup>[25]</sup>。虽然部分患者通过新辅助化疗、分子靶向等治疗后可重新获得手术机会, 但是, 更多不能手术切除的晚期患者, 需要针对肝转移瘤进行局部的姑息性治疗以换取生存期、改善生存质量及控制局部肿瘤。我国学者先于西方国家将HIFU技术用于治疗无法行手术切除的CRLM患者, 并取得了一定的疗效成果。

**2.1 HIFU技术的发展历程** HIFU在治疗方面的探索由来已久, 早在20世纪40年代Kennedy等<sup>[26]</sup>就阐述了HIFU具有破坏局部组织的效应, 但因当时技术受限, 未能深入研究。而随着工程技术及超声热疗技术的发展, 20世纪80年代, 欧洲进行了大量的高水平基础研究, 超声热疗(pyrotherapy)和聚焦超声外科(focused ultrasound surgery)应运而生, 并形成了研发热潮<sup>[27,28]</sup>。我国于1997年由重庆医科大学医学超声研究所研发生产的第一台HIFU治疗仪开始应用于临床肿瘤研究; 2年后, 我国率先批准此类设备的商品生产及临床应用; 2006年, 国家药监局正式实施《高强度聚焦超声(HIFU)治疗系统》的行业标准(Y Y0592-2005), 标志着我国的HIFU应用进入

规范化时代<sup>[29,30]</sup>。之后, HIFU开始广泛应用于临床, 尤其是在治疗胰腺癌<sup>[31]</sup>和子宫肌瘤<sup>[32]</sup>方面取得可喜的成果。

**2.2 HIFU治疗CRLM的适应证与禁忌证** HIFU局部消融CRLM的适应证较广泛, 又具有可重复性特征, 理论上只要能建立良好的超声波通道, 所有的肝脏肿瘤都可以进行HIFU局部消融治疗。而对于CRLM, 手术切除被认为是唯一可以达到根治的治疗方法, 因此, 丧失手术机会的CRLM是HIFU治疗的唯一适应证。复习文献及总结笔者所在医院使用HIFU治疗CRLM的临床经验、教训, 以下情况一般不建议行HIFU治疗: (1)患者身体情况差, 无法耐受或坚持完成HIFU治疗; (2)患者存在肝功能衰竭、凝血功能异常等严重并发症和合并症; (3)患者HIFU治疗区域皮肤存在感染、破溃、严重疤痕形成等情况; (4)患者术前超声定位发现超声通道受阻, 经辅助处理后亦不能使机载超声清楚显示肿瘤病灶; (5)患者门静脉系统血栓或存在严重的血管壁损伤; (6)患者肿瘤病灶弥漫性浸润或与周围组织粘连紧密, 致肿瘤病灶无法测量。

**2.3 HIFU治疗CRLM的临床进展** 理论上, HIFU可对任意大小和形状的肝脏肿瘤进行局部消融治疗, 且因HIFU治疗可重复性的特点, 越来越多的临床医师利用HIFU治疗无法行手术切除的CRLM。主要包括单用HIFU治疗、HIFU联合放化疗2种应用方式。

**2.3.1 单用HIFU治疗:** 朱辉等<sup>[33]</sup>于2004年首先报道了18例CRLM患者经HIFU治疗后的疗效结果。除2例失访, 余16例患者12、18 mo的生存率为83.3%和66.7%, 中位生存期为16 mo; 而接受治疗的25个病灶中, 17个病灶肿瘤体积缩小范围在50%以上, 8个病灶肿瘤体积保持稳定, 仅1个病灶在治疗后9 mo经影像学检查证实局部复发, 且经HIFU再次治疗后, 随访7 mo未再发现肿瘤活动迹象; 同时, 在本次治疗中, 除8例患者出现治疗区皮肤浅II°烧伤, 无其他严重不良反应及并发症。近年来, 随着HIFU技术的日趋成熟, 关于HIFU治疗CRLM的报道亦逐渐增多<sup>[34,35]</sup>, 虽然总体生存率较前并无大幅度提高, 但不良反应及并发症明显减少。

此外, 研究表明, 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。而HIFU诱发机体抗免疫能力提高的机制有以下几种可能: (1)通过空化效应实现诱发体内抗肿瘤

免疫反应<sup>[36,37]</sup>; (2)经HIFU治疗后, 凝固坏死的肿瘤细胞分解产物刺激机体免疫系统; 同时因肿瘤细胞组织的破坏, 隐蔽的肿瘤抗原决定簇得以充分暴露, 增加肿瘤细胞抗原性, 进而激发机体免疫系统<sup>[38]</sup>; (3)HIFU的热效应可诱发肿瘤细胞合成热休克蛋白(heat shock protein, HSP)<sup>[39]</sup>, HSP可激发针对同源肿瘤细胞的特异性细胞毒性T淋巴细胞<sup>[40]</sup>, 以刺激机体的免疫反应; (4)HIFU治疗造成大部分肿瘤细胞产生不可逆性的凝固性坏死, 削弱了肿瘤对机体免疫系统的抑制能力; 同时也解除了肿瘤细胞对机体免疫系统的封闭作用, 进而提高机体的抗肿瘤免疫能力<sup>[37]</sup>; (5)HIFU局部消融治疗后, 白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-2、肿瘤坏死因子等生物活性物质在坏死肿瘤周围聚集, 调节机体抗肿瘤免疫系统<sup>[41]</sup>。

**2.3.2 HIFU联合放化疗:** 虽然单用HIFU治疗CRLM的疗效及安全性在临床上已得到证实, 且可以通过HIFU治疗提高机体抗肿瘤免疫功能, 但患者总体生存率提高不明显。为进一步提高HIFU治疗CRLM的疗效, 临床医师逐渐开展了HIFU联合其他方法治疗CRLM的临床研究, 其中HIFU联合放化疗得到临床医师的亲睐。2008年, 刘铁军等<sup>[42]</sup>报道了HIFU联合腹腔化疗治疗肝转移癌的回溯性临床研究, 48例失去手术机会的CRLM患者, 25例患者接受HIFU联合腹腔化疗治疗, 23例患者接受单纯腹腔化疗, 结果显示HIFU联合腹腔化疗更有利于肝转移癌患者的治疗。2011年, 黄松钦等<sup>[21]</sup>使用HIFU联合放化疗治疗48例CRLM患者, 通过与45例单纯采用放化疗治疗的患者对比, 得出HIFU联合放化疗组近期有效率明显优于单纯放化疗组; 同时利用此法, 在不影响疗效的前提下, 还可适当减少化疗药物剂量, 以降低不良反应。目前认为, HIFU联合放化疗能取得较好的临床疗效主要包括两方面因素: 一方面HIFU的热效应改变药物动力学, 闭锁肿瘤微血管, 药物清除延迟, 从而起到对化疗的增敏作用<sup>[43]</sup>; 另一方面化疗药物能杀死HIFU治疗靶区外的肿瘤细胞, 同时, 因为HIFU治疗后, 肿瘤的稳定遭到破坏, 化疗药物亦更容易进入到肿瘤细胞产生疗效及抑制肿瘤细胞的损伤修复<sup>[21]</sup>。

此外, Wu等<sup>[44]</sup>在研究TACE联合HIFU治疗肝癌时发现, 联合治疗组的患者中位生存期长于单用TACE治疗组, 是否对CRLM的治疗有

#### ■ 相关报道

罗葳等的研究中明确指出HIFU因其自身优势, 将是今后肝癌综合治疗的重要组成部分。HIFU对提高肝癌整体治疗水平、改善肝癌患者生存质量具有积极的临床意义。同时, HIFU可刺激机体免疫系统, 对人体免疫反应产生一定的促进作用。

### ■创新盘点

HIFU治疗结直肠癌肝转移的报道较多,但目前报道多以HIFU单一治疗报道为主,本文综述报道了HIFU及联合其他方法在治疗结直肠癌肝转移方面的研究进展.总结分析了HIFU技术目前存在的不足,也展望了将来HIFU在结直肠癌肝转移方面联合治疗的新方法.

借鉴意义还需进一步研究. 我们医院近期还开展了HIFU联合射频消融治疗CRLM的临床研究,但因病例数少、随访期短,尚未得出明确结论.

2.4 HIFU治疗的安全性 众多研究<sup>[45-48]</sup>证明, HIFU治疗CRLM是有效、安全、可靠的,尚未有严重不良反应(如胃肠道穿孔、胆瘘、胰腺损伤、大血管损伤)的报道,高血压、发热、肝功能损害等全身并发症亦相对少见. HIFU作为高度依赖影像学引导的体外无创性实体肿瘤局部治疗技术,随着影像学技术的快速发展,尤其是将MRI技术和HIFU治疗仪结合之后,弥补了超声引导下无法监测能量累积情况的缺点,此法不仅能判断肿瘤局部是否发生凝固性坏死,还能实时监控凝固性坏死的范围,日本学者Okada等<sup>[49]</sup>于2006年利用此法成功治疗1例肝肿瘤患者. HIFU治疗CRLM常见的主要并发症包括皮肤损伤、胆管扩张、胸膜反应性积液等,这些并发症可能与治疗时无法监测组织内温度有关.

### 3 HIFU治疗CRLM的不足

HIFU局部消融作为一种姑息性的减瘤治疗方法,虽然其安全性及疗效在临床研究方面已基本得到广大临床医师的认可,但在临床应用中仍存在许多技术难题急需克服.一方面因无法监控组织内温度,皮肤损伤等上述并发症无法避免,而最新报道的超声反演法无创超声测温手段<sup>[50]</sup>尚在实验研究阶段,是否能利用此法解决此问题还需进一步研究证实;另一方面因肋骨遮挡,很多患者因无法获得良好的超声波通道而不能接受HIFU治疗,虽然采取肋骨部分切除可以解决这一问题,但临床研究已证实,肋骨切除术不能有效提高HIFU治疗中晚期肝癌的疗效<sup>[51]</sup>,因此在HIFU治疗CRLM时亦不主张采用此法;此外,超声定位成像技术和跟踪技术<sup>[52]</sup>、HIFU治疗时的计量学等方面研究也有待进一步深入.同时,HIFU局部消融治疗虽已证实不仅能有效缓解症状、改善患者生存治疗、延长生存时间,亦能增强放、化疗效应和患者自身免疫力,但目前的临床研究都存在样本量较小、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.另外,HIFU联合射频消融治疗CRLM是否可取得更好的疗效,尚需更多、更深入的临床实验研究证实;HIFU局部消融技术能否成为CRLM

患者术前新辅助治疗,使患者重新获得手术机会也值得探索;还有,肿瘤的免疫治疗是近年的研究热点,HIFU联合免疫治疗方法是否能有效控制CRLM的病情进展,甚至减少CRLM的发生,也有重要的临床研究价值.

### 4 结论

HIFU治疗CRLM具有应用范围广,对周围器官及正常组织损伤小,无辐射,患者创伤小、痛苦轻、恢复快等优点,值得临床推广.相信随着HIFU自身设备的不断完善、技术的进一步改进及其对人体组织作用机制的更深层次研究,其在治疗CRLM方面的前景将会更加广阔<sup>[53]</sup>.

### 5 参考文献

- 董志伟, 谷铁之. 临床肿瘤学. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 941-969
- Yan BC, Hart JA. Recent developments in liver pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1078-1086 [PMID: 19642734 DOI: 10.1043/1543-2165-133.7.1078]
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30 [PMID: 15661684]
- Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1057-1077 [PMID: 17530336 DOI: 10.1007/s11605-006-0061-3]
- 潘泽亚, 吴伯文, 吴孟超. 大肠癌肝转移的诊断与治疗进展. *中国实用外科杂志* 2000; 20: 183
- 叶颖江, 王杉. 结直肠癌肝转移外科手术新理念. *中华普通外科手术学杂志* 2010; 4: 3-5
- Wu XF, Song HY, Yoon JM, Yu YT, Chen YF. Synthesis of core-shell Au@TiO<sub>2</sub> nanoparticles with truncated wedge-shaped morphology and their photocatalytic properties. *Langmuir* 2009; 25: 6438-6447 [PMID: 19341284 DOI: 10.1586/egh.09.8]
- Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575-4580 [PMID: 17925551 DOI: 10.1200/JCO.2007.11.0833]
- 廖皓宇, 何劲松, 唐锦, 魏寿江. 结直肠癌肝转移临床治疗现状. *中华普通外科杂志* 2012; 6: 43-48
- Nelson RL, Freels S. A systematic review of hepatic artery chemotherapy after hepatic resection of colorectal cancer metastatic to the liver. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 739-745 [PMID: 15037930 DOI: 10.1007/s10350-003-0113-7]
- 曹锋, 王悦华, 李非. 结直肠癌肝转移射频消融治疗的研究进展. *临床肿瘤学杂志* 2009; 14: 93-95
- Nicholl MB, Bilchik AJ. Thermal ablation of hepatic malignancy: useful but still not optimal. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 318-323 [PMID: 18055158 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.07.203]
- Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. *AJR Am J*

- Roentgenol 2008; 190: 191-199 [PMID: 18094311 DOI: 10.2214/AJR.07.2671]
- 14 Leslie TA, Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound principles, current uses, and potential for the future. *Ultrasound Q* 2006; 22: 263-272 [PMID: 17146334 DOI: 10.1097/01.ruq.0000237259.25885.72]
- 15 苏海兵, 邹建中, 王智彪. 高强度聚焦超声肿瘤治疗技术原理. *中华肝胆外科杂志* 2011; 17: 271-272
- 16 刘丽燕, 王理伟. 高强度聚焦超声治疗胰腺癌研究现状. *临床肿瘤学杂志* 2012; 17: 370-374
- 17 霍彦明, 陈亚珠. 高强度聚焦超声技术的原理及机理研究. *中华物理医学与康复杂志* 2000; 22: 172-174
- 18 关利铭, 王智彪, 伍烽, 白晋, 杜永洪, 文爽, 曹友德. 高强度聚焦超声对人乳腺癌细胞及其滋养血管损伤的病理观察. *中国临床医学杂志* 2006; 13: 675-677
- 19 夏纪筑, 丁炎, 赖春冬, 伍烽. 高强度聚焦超声治疗H22肝癌后荷鼠淋巴细胞杀伤活性的变化. *中国超声医学杂志* 2010; 26: 297-299
- 20 黄耀, 张卫星, 彭淮都, 魏杨辉, 陈小珍. 高强度聚焦超声对恶性肿瘤患者细胞免疫功能的影响. *中国热带医学杂志* 2010; 10: 488-489
- 21 黄松钦, 梅昌武, 陈舜英, 江小莹. 高强度聚焦超声联合化疗治疗大肠癌肝转移. *中国肿瘤临床与康复杂志* 2011; 18: 71-73
- 22 胡斌, 吕伟, 王虎明, 赵玮, 周丁华. 高强度聚焦超声在胰腺癌治疗中的临床应用. *肝胆胰外科杂志* 2013; 25: 263-265
- 23 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]
- 24 Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8490-8499 [PMID: 16230676 DOI: 10.1200/JCO.2004.00.6155]
- 25 王锡山. 结直肠癌肝转移手术时机的选择. *中华普通外科杂志* 2009; 3: 42-45
- 26 Kennedy JE, Ter Haar GR, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *Br J Radiol* 2003; 76: 590-599 [PMID: 14500272 DOI: 10.1259/bjr/17150274]
- 27 Wu F, Chen WZ, Bai J, Zou JZ, Wang ZL, Zhu H, Wang ZB. Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 535-542 [PMID: 12049967 DOI: 10.1016/S0301-5629(01)00515-4]
- 28 Yagel S. High-intensity focused ultrasound: a revolution in non-invasive ultrasound treatment? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 216-217 [PMID: 15027006 DOI: 10.1002/uog.1017]
- 29 牛凤歧, 朱承纲, 程洋. 高强度聚焦超声(HIFU)标准化的迄今历程与展望. *中国医疗器械信息杂志* 2006; 12: 6-10
- 30 Tempany CM, Stewart EA, McDannold N, Quade BJ, Jolesz FA, Hynynen K. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. *Radiology* 2003; 226: 897-905 [PMID: 12616023 DOI: 10.1016/j.acra.2005.05.018]
- 31 熊六林. 高强度聚焦超声的临床应用. *物理杂志* 2007; 36: 715-719
- 32 Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gostout B, Hesley G, Kim HS, Hengst S, Gedroyc WM. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006; 85: 22-29 [PMID: 16412721]
- 33 朱辉, 陈文直, 伍烽, 黎克全, 邹建中, 王智彪. 18例大肠癌肝转移高强度聚焦超声治疗的临床观察. *中国肿瘤临床杂志* 2004; 31: 15-18
- 34 李洪波, 郑东庆, 胡元清, 丁大明, 张桂媛, 党建波. 高强度聚焦超声治疗结肠癌术后肝转移. *中国基层医药杂志* 2010; 17: 2608-2609
- 35 孙艳, 伍强, 林启平, 张伟星, 钟喻. 高强度聚焦超声治疗21例结直肠癌肝转移. *肿瘤学杂志* 2010; 16: 104-105
- 36 罗威, 周丁华. 高强度聚焦超声在肝癌临床治疗中的应用现状及发展. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18: 72-75
- 37 Hu Z, Yang XY, Liu Y, Sankin GN, Pua EC, Morse MA, Lysterly HK, Clay TM, Zhong P. Investigation of HIFU-induced anti-tumor immunity in a murine tumor model. *J Transl Med* 2007; 5: 34 [PMID: 17625013 DOI: 10.1186/1479-5876-5-34]
- 38 Schueller G, Stift A, Friedl J, Dubsky P, Bachleitner-Hofmann T, Benkoe T, Jakesz R, Gnant M. Hyperthermia improves cellular immune response to human hepatocellular carcinoma subsequent to coculture with tumor lysate pulsed dendritic cells. *Int J Oncol* 2003; 22: 1397-1402 [PMID: 12739010]
- 39 Kruse DE, Mackanos MA, O'Connell-Rodwell CE, Contag CH, Ferrara KW. Short-duration-focused ultrasound stimulation of Hsp70 expression in vivo. *Phys Med Biol* 2008; 53: 3641-3660 [PMID: 18562783 DOI: 10.1088/0031-9155/53/13/017]
- 40 Chan T, Chen Z, Hao S, Xu S, Yuan J, Saxena A, Qureshi M, Zheng C, Xiang J. Enhanced T-cell immunity induced by dendritic cells with phagocytosis of heat shock protein 70 gene-transfected tumor cells in early phase of apoptosis. *Cancer Gene Ther* 2007; 14: 409-420 [PMID: 17235354 DOI: 10.1038/sj.cgt.7701025]
- 41 王文见, 欧阳茂, 罗亿治, 伍烽, 孔繁斌, 王智彪. 高强度聚焦超声对荷W256肝癌局部组织中T淋巴细胞亚群的影响. *中华普通外科杂志* 2000; 15: 536-539
- 42 刘铁军, 金效民. 高强度聚焦超声联合腹腔化疗治疗肝转移癌的疗效观察. *中国医疗前沿杂志* 2008; 3: 36-38
- 43 Zhao H, Yang G, Wang D, Yu X, Zhang Y, Zhu J, Ji Y, Zhong B, Zhao W, Yang Z, Aziz F. Concurrent gemcitabine and high-intensity focused ultrasound therapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 447-452 [PMID: 20075714 DOI: 10.1097/CAD.0b013e32833641a7]
- 44 Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H, Li KQ, Jin CB, Xie FL, Su HB. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology* 2005; 235: 659-667 [PMID: 15858105]
- 45 Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000; 88: 2452-2463 [PMID: 10861420 DOI: 10.1002/1097-0142(20000601)88: ]
- 46 ter Haar G. High intensity ultrasound. *Semin Laparosc Surg* 2001; 8: 77-89 [PMID: 11337740]
- 47 Li Q, Du J, Yu M, He G, Luo W, Li H, Zhou X. Transmission electron microscopy of VX2 liver tumors after high-intensity focused ultrasound ablation enhanced with SonoVue. *Adv Ther* 2009; 26: 117-125 [PMID: 19096769 DOI: 10.1007/s12325-008-0126-7]
- 48 Xu ZL, Zhu XQ, Lu P, Zhou Q, Zhang J, Wu F. Activation of tumor-infiltrating antigen presenting cells

### ■应用要点

除单用HIFU和HIFU联合化疗两种方法治疗CRLM外, HIFU联合其他方法治疗CRLM的临床报道和应用较少, 本文综述的HIFU联合TACE、射频消融及免疫治疗等方法有望成为HIFU在CRLM治疗方面的新研究方向. 同时, 本文综述的HIFU目前存在的不足, 若得到有效解决, HIFU不仅在CRLM的治疗方面, 在整个肿瘤治疗方面的应用前景也必将更加广阔.

### ■同行评价

本文不仅综述HIFU在结直肠癌肝转移治疗中的应用现状,还回顾了HIFU的发展历程,展望了其在CRLM治疗方面的应用前景,总结全面,条理清楚,评价客观。

- by high intensity focused ultrasound ablation of human breast cancer. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35: 50-57 [PMID: 18950932 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.08.005]
- 49 Okada A, Murakami T, Mikami K, Onishi H, Tanigawa N, Marukawa T, Nakamura H. A case of hepatocellular carcinoma treated by MR-guided focused ultrasound ablation with respiratory gating. *Magn Reson Med Sci* 2006; 5: 167-171 [PMID: 17139143 DOI: 10.2463/mrms.5.167]
- 50 熊六林, 钱祖文, 于晋生. 超声反演法无创测温实验研究. *中国超声医学杂志* 2008; 24: 17-19
- 51 金成兵, 朱辉, 王智彪, 张炼, 黎克全, 周昆, 杨炜, 彭松, 冉立峰. 肋骨切除术在HIFU联合TACE治疗中晚期肝癌中的临床价值. *重庆医科大学学报* 2009; 34: 475-478
- 52 Fischer K, Gedroyc W, Jolesz FA. Focused ultrasound as a local therapy for liver cancer. *Cancer J* 2010; 16: 118-124 [PMID: 20404608 DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181db7c32]
- 53 King R, Rieke V, Pauly K B. The Feasibility of HIFU liver ablation through the ribcage and cartilage in a rodent mode. *AIP Conference Proceedings* 2009; 1113: 149-153 [DOI: 10.1063/1.1313402]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

