

原发性肝癌消融治疗的现状

李 钊, 阳丹才让*

青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年12月1日; 录用日期: 2022年12月29日; 发布日期: 2023年1月9日

摘 要

肝细胞癌大多由慢性病毒性肝炎发展而来, 其治疗方式主要以手术切除为主。本综述查阅国内外文献, 归纳总结常见的消融方法及研究进展, 为肝癌患者手术方式的选择提供参考。

关键词

肝细胞癌, 手术切除, 消融, TACE, 免疫

Current Status of Ablation Therapy for Primary Liver Cancer

Zhao Li, Rangcaidan Yang*

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 1st, 2022; accepted: Dec. 29th, 2022; published: Jan. 9th, 2023

Abstract

In China, hepatocellular carcinoma is mostly developed from chronic viral hepatitis, and its treatment is mainly based on surgical resection. This article reviews domestic and foreign literature, summarizes common ablation methods and research progress, and provides reference for the selection of surgical methods for patients with liver cancer.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Surgical Resection, Melt, TACE, Immunity

*通讯作者。

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝癌是造成居民因癌症死亡的常见原因, 其死亡率居全球癌症死亡的第4位[1]。肝癌的治疗以手术切除为主, 随着超声引导和其他影像学技术的发展, 经皮消融术已成为治疗小肝癌和不可切除手术病例的重要替代疗法[2]。本文就肝癌消融治疗方向进行综述。

2. 消融方法

2.1. 射频消融

射频消融(radiofrequency ablation, RFA)是在影像学方法引导下, 通过射频器产生高温杀伤肿瘤细胞, 同时射频的热效应能增强机体免疫力[3]。研究发现, 射频消融术对于直径 ≤ 5 cm 的肝癌可起到与手术切除相似的治疗效果[4]。李晓成等人[5]通过检索数据库的方法对大量肝癌患者进行 meta 分析发现 LH 组与 RFA 组在 1 年、3 年 OS、PFS 方面相近, 然而, 与 LH 组相比, RFA 组的并发症发生率较低。RFA 在小肝癌治疗中的应用成功率高, 有利于促进肝功能的恢复, 减少术后并发症的发生。此外, RFA 还可与 TACE 联合应用治疗中型(3.1~5.0 cm)、大型(>5 cm)肝癌。刘伟文等人[6]对行 RFA + TACE 的中型、大型肝癌患者数据进行了回顾性分析, 接受 TACE+RFA 治疗的中型至大型肝癌患者中, 完全消融率为 74.2%。中型肝癌, 完全消融率为 88.6%, 大型肝癌完全消融率为 55.6%。TACE+RFA 组的中位 PFS 和中位 OS 均明显高于 TACE 组。由此可得出相关结论, TACE + RFA 可提供更好的生存结局, 可作为无法行手术治疗的中型、大型肝癌的替代治疗[7]。

2.2. 微波消融

微波消融(microwave ablation, MWA)是利用微波热效应消灭控制肿瘤的方法[8], 目前研究表明获得完全消融至少需要获得 ≥ 0.5 cm 的安全边界[9], MWA 安全性高, 但其在临近肝门、胆囊等特殊部位的肿瘤及其他重要脏器的病例治疗中存在较大的风险[10]。MWA 杀伤肿瘤细胞的同时可有效刺激机体的免疫系统, 抑制癌细胞的扩散转移及增殖, 减少肿瘤周围的血供, 多方面杀伤肿瘤[11]。MWA 在原发性肝癌的治疗过程中可以引起 CD3 T 细胞和效应记忆 T 细胞比例增高及表达 Tim-3 的 NK 细胞从而引起显著的局部和系统免疫相关效应, 为联合免疫治疗提供依据[12]与 RFA 相比, MWA 能获得更大可预测消融区域, 可同时消融多个病灶, 在更短操作时间内达到消融温度, 减少热消融的热沉效应[13]。对于超出米兰标准(MC)的不可行手术切除的肝癌患者, 李哲[14]等人的研究发现, TACE + MWA 可使 MC 以外的肝癌患者获得更优的 OS 和 PFS。此外, TACE + MWA 的联合治疗比单独应用 TACE 治疗有更大的几率使肿瘤降期, 从而增加了肝移植的可能性[15]。

2.3. 冷冻消融

冷冻消融(Cryotherapy, Cryo)是通过冷冻探针向肿瘤组织内注入高压氩气, 使肿瘤组织发生急剧降温 and 复温, 导致细胞受损、细胞破裂。消融后, 冷冻愈合的肿瘤保留在靶器官内, 起到原位疫苗接种的作用, 刺激先天性和适应性免疫的产生[16]。据格桑罗布[17]等人报道, Cryo 在治疗特殊位置的肿瘤上有一定优势, 对于胆囊、肝门等高危部位的肿瘤, 当热消融针距胆囊 0.5 cm 时会导致胆囊穿孔, 而距离胆囊

1 cm 时会导致肿瘤组织消融不全, 能够控制消融范围的 Cryo 则可在完全消融的同时又不伤及胆囊。在非特殊位置肿瘤的治疗方面, Wang [18]、Ei [19]等人通过对病例的回顾性分析发现冷冻消融可获得与热消融相似的局部肿瘤控制率, 并且对重要脏器不会产生热能损伤。Yakkala [20]等人的一项前瞻性研究发现 Cryo 联合靶向免疫疗法可以引发并增强患者机体的抗肿瘤免疫应答, 有望为晚期肿瘤转移患者带来新的希望。尽管现有的研究表明对不同位置的肝癌进行 Cryo 可治疗以取得与热消融相近的疗效, 但对于分期较晚或病灶较多的肝癌患者, Cryo 的疗效仍缺乏数据支持, 故需要更多的前瞻性研究探讨 Cryo 的使用/适应范围。

2.4. 无水乙醇注射

无水乙醇注射治疗(percutaneous ethanol injection, PEI)是在超声、CT 引导下向病灶组织内注射无水乙醇, 诱导病变组织坏死。PEI 1983 年首次应用于治疗肝细胞癌, 在近三十多年的发展中, 其安全性、有效性得到了一定的验证[21]。PEI 被认为适用于不宜行手术治疗的 BCLC-A 期肝癌及一些由于肿瘤位置的特殊性不宜热消融, 尤其是 <2 cm 的肿瘤[22]。研究表明[23] PEI 对于 <2 cm 肿瘤可达到 90% 的完全消融率, 对于 <2 cm 的肿瘤, PEI 和 RFA 的疗效相似。然而, 当肿瘤超过 2 cm 时 PEI 的局部复发率很高(约 49%) [24]。这与 >2 cm 肿瘤组织的坏死不完全有关, 肿瘤组织内酒精的分布不均匀, 且通常不会超出肿瘤周围的肝纤维组织。而我国肝癌患者罹患肝硬化的几率较高, 肿瘤内有着较多纤维分隔, 使酒精的弥散度较差, 从而导致消融不完全[25]。由于 PEI 治疗的局限性, 如今, PEI 仅在由于肠道胆反流、肿瘤与胃肠道粘连或其他原因而无法进行 RFA 的情况下才是首选的治疗方法[26]。为了扩大 PEI 的适应范围, 临床上将 PEI 与 TACE、TAE、中医中药等方法联合应用, 结论也均证实与 PEI 联合治疗可获得更好的局部肿瘤控制率和延长生存期。

2.5. 高功率超声聚焦消融

高功率超声聚焦消融(high-intensity focused ultrasound, HIFU)是一种良恶性肿瘤的非侵入性消融治疗方法。临床应用初期, HIFU 主要用于良性肿瘤的治疗, 之后逐渐拓展到肝癌中, 显示出了较好的安全性和疗效, 目前已成为实体肿瘤局部消融治疗的一种重要手段[27]。超声通过聚焦后对肿瘤组织呈现出一种机械波, 导致目标组织的局部快速加热[28]。当温度超过 55°C 时会诱发凝血性坏死, 坏死的组织呈现典型的雪茄形和米粒状, HIFU 不仅直接破坏肿瘤细胞, 减少其分泌免疫抑制细胞因子, 还能引起显著的局部和系统免疫相关效应[29]。2019 年李捷[30]等对该院行 HIFU、Cryo、RFA 3 种术式的小肝癌患者病例进行了回顾性分析, 结果: HIFU 组、Cryo 组、RFA 组术后 1 个月肿瘤完全消融率、术后 1、2、3 年总体生存率差异无统计学意义, 表明 3 种消融方式对于治疗小肝癌均是安全、有效的。这一结论与徐志宾[31]等人的研究结果相符。HIFU 在治疗治疗小肝癌方面具有非侵入性、不涉及电离辐射可重复应用、经济、安全、增强人体抗肿瘤能力等优点, 但在中晚期肝癌的治疗方面样本量尚较小, 其治疗的安全性和有效性还有待更多前瞻性、多中心、大样本的临床研究进一步证实。

2.6. 激光消融

激光消融(laser ablation, LSA)治疗的基本原理是利用激光对组织进行破坏, 使肿瘤细胞在瞬间完成变性-凝固-液化-汽化-碳化的过程[32]。2022 年 Hamzah Adwan [33]等人对 435 例接受 MWA 治疗和 76 例接受 LSA 治疗的肝癌患者的临床资料进行回顾性分析, 消融的持续时间: MWA 组的平均消融时间为 10.5 ± 5.3 min, LSA 组的平均消融时间为 16.7 ± 7.4 min。消融时间的差异显著。完全消融率, 因 LSA 的消融范围较小(通常单针小于 1.5~2 cm) [34], 为确保肿瘤完全消融, H 等人采用了 1×4 高功率耦合器

及回拉操作, MWA 组的完全消融率为 97.7%, LSA 组的完全消融率为 98.7%, 完全消融率的差异不显著。MWA 组和 LSA 的 1、3、5 年生存率差异无统计学意义。结果表明 MWA 和 LSA 热消融技术对于 HCC 的局部治疗安全且有效。然而, MWA 组患者的远期存活率较高, 因此更加推荐患者行 MWA 的治疗。同时有研究[35]表明, 激光消融对于高危部位的肝癌结节的消融能达到非高危部位同样的消融效果。Filomena 等人的一项前瞻性研究发现多纤维 LSA 方法在治疗孤立性不可切除(≥ 40 mm)的 HCC 方面比 TACE 更有效, 特别是在直径范围在 51 至 60 mm 之间的结节中, LSA 有着更高的消融率和更低的复发率。LSA 可能是 TACE 的重要替代方案, 但是其治疗的安全性和有效性还有待更多临床研究进一步证实。LSA 和 MWA 均是治疗小肝癌的有效手段, 对于高危部位的小肝癌 LSA 则有着更佳的疗效。

2.7. 不可逆电穿孔

不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)是一种非热消融方式。IRE 的机制是在目标肿瘤内或周围放置电极并施加高压电流, 导致细胞膜形状的改变和纳米孔的形成。这些细胞通透性的过分增加破坏了渗透平衡, 导致不可逆的损伤和细胞凋亡过程[36]。在动物实验中发现, IRE 能够诱导肿瘤坏死, 同时保留邻近脆弱的结构, 如血管和胆管, 而热消融技术则存在破坏这些结构的危险[37]。一项 meta 分析显示, RFA 的并发症发生率为 4.1%, 死亡率为 0.15%; MWA 的并发症发生率为 4.6%, 死亡率为 0.23% [38]。另一项系统评价提示, 肝癌 IRE 的并发症发生率为 11%~36%, 远高于热消融并发症的发生率。Mafeld [39]等人的研究指出, 病变大小 < 2 cm 的肝细胞癌是 IRE 的最佳适应症。但是, 术后并发症发生率较高, 疗效也差于其它热消融。因此, 对于患者有手术禁忌症、不建议行热消融治疗的患者来讲, IRE 是一种备选, 但应意识到该技术疗效的不确定性。

3. 小结

经皮消融术已成为治疗小肝癌和不可切除手术病例的重要替代方法。与手术切除相比, 消融有着创伤小、恢复快、费用低、术后并发症少等优点。虽然该技术在目前存在一定的局限性, 但随着人们对消融及联合治疗方式认知的不断深入, 该技术在肝癌的治疗中必将使患者获得更大的收益。

参考文献

- [1] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 何思怡, 杨帆, 严鑫鑫, 张绍丽, 夏昌发, 陈万青. 全球肝癌 2020 年流行病学现状[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(5): 322-328. <https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.2022.05.03>
- [2] Luo, W., et al. (2017) Effects of Radiofrequency Ablation versus Other Ablating Techniques on Hepatocellular Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, **15**, 126. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1196-2>
- [3] 杨薇, 梁梓南. 肝癌射频消融治疗的临床应用现状与进展[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2020, 17(4): 289-295.
- [4] 杨翌, 谢辉, 王权, 张弢, 王华明, 何卫平, 段学章. 射波刀与射频消融治疗小肝癌的近期效果比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 1965-1969.
- [5] Li, X.C., et al. (2019) Laparoscopic Hepatectomy versus Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Management and Research*, **11**, 5711-5724. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S189777>
- [6] Liu, W., Xu, H., Ying, X., Zhang, D., Lai, L., Wang, L., Tu, J. and Ji, J. (2020) Radiofrequency Ablation (RFA) Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) for Patients with Medium-to-Large Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Analysis of Long-Term Outcome. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, **26**, e923263. <https://doi.org/10.12659/MSM.923263>
- [7] Chu, H.H., Kim, J.H., Yoon, H.K., et al. (2019) Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation for Medium-Sized Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Score Analysis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **30**, 1533-1543. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.06.006>
- [8] Wei, Y., et al. (2018) Impact of Local Tumor Lesion Treatments and Preoperative Indicators on the Survival of Pa-

- tients with Small Hepatocellular Carcinomas. *Oncology Letters*, **1**, 227-229. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9263>
- [9] Wang, X.D., *et al.* (2013) Margin Size Is an Independent Predictor of Local Tumor Progression after Ablation of Colon Cancer Liver Metastases. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **36**, 166-175. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0377-1>
- [10] 李广俊, 蔡日, 游焜. 经皮微波消融治疗中晚期肝癌的疗效观察[J]. 安徽医学, 2021, 42(6): 669-674.
- [11] 崔姗姗, 姚志勇, 蒋玲玲. 超声引导下经皮微波消融联合胸腺素- $\alpha 1$ 治疗原发性肝癌的临床分析[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(4): 142-143.
- [12] Leuchte, K., Staib, E., Thelen, M., *et al.* (2021) Microwave Ablation Enhances Tumor-Specific Immune Response in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **70**, 893-907. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02734-1>
- [13] 陈亚峰, 李江斌, 钟文钧, 董瑞, 臧莉, 阴继凯, 杜锡林, 鲁建国. 腹腔镜微波消融治疗 ≤ 3 cm 肝细胞肝癌的临床疗效分析[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版), 2021, 14(5): 271-276.
- [14] Li, H.Z., Tan, J., Tang, T., *et al.* (2021) Chemoembolization plus Microwave Ablation vs Chemoembolization Alone in Unresectable Hepatocellular Carcinoma beyond the Milan Criteria: A Propensity Scoring Matching Study. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **8**, 1311-1322. <https://doi.org/10.2147/JHC.S338456>
- [15] Liu, C., Li, T., He, J.T. and Shao, H. (2020) TACE Combined with Microwave Ablation Therapy vs. TACE Alone for Treatment of Early- and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinomas Larger than 5 cm: A Meta-Analysis. *Diagnostic and Interventional Radiology*, **26**, 575-583. <https://doi.org/10.5152/dir.2020.19615>
- [16] Sidana, A. (2014) Cancer Immunotherapy Using Tumor Cryoablation. *Immunotherapy*, **6**, 85-93. <https://doi.org/10.2217/imt.13.151>
- [17] 格桑罗布, 等. 冷冻消融治疗肝细胞癌的研究进展[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(2): 397-400. <https://doi.org/10.13437/j.cnki.jcr.2021.02.043>
- [18] Wang, C., Wang, H., Yang, W., *et al.* (2015) Multicenter Randomized Controlled Trial of Percutaneous Cryoablation versus Radiofrequency Ablation in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **61**, 1579-1590. <https://doi.org/10.1002/hep.27548>
- [19] Ei, S., Hibi, T., Tanabe, M., *et al.* (2015) Cryoablation Provides Superior Local Control of Primary Hepatocellular Carcinomas of >2 cm Compared with Radiofrequency Ablation and Microwave Coagulation Therapy: An Underestimated Tool in the Toolbox. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 1294-1300. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4114-7>
- [20] Yakkala, C., Chiang, C.L., Kandalaf, L., Denys, A. and Duran, R. (2019) Cryoablation and Immunotherapy: An Enthralling Synergy to Confront the Tumors. *Frontiers in Immunology*, **10**, 2283. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02283>
- [21] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [22] EASL (2018) Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **69**, 182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
- [23] Cucchetti, A., Serenari, M., Sposito, C., *et al.* (2020) Including mRECIST in the Metroticket 2.0 Criteria Improves Prediction of Hepatocellular Carcinoma-Related Death after Liver Transplant. *Journal of Hepatology*, **73**, 342-348. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.018>
- [24] Pompili, M., De Matthaeis, N., Saviano, A., *et al.* (2015) Single Hepatocellular Carcinoma Smaller than 2 cm: Are Ethanol Injection and Radiofrequency Ablation Equally Effective? *Anticancer Research*, **35**, 325-332.
- [25] 乔伟. 聚焦超声激励无水酒精增强肝肿瘤消融效果的实验研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2020. <https://doi.org/10.27001/d.cnki.gtjyu.2020.000238>
- [26] Shiina, S., Sato, K., Tateishi, R., *et al.* (2018) Percutaneous Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Various Ablation Techniques and Surgery. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2018**, Article ID: 4756147. <https://doi.org/10.1155/2018/4756147>
- [27] 陈诚, 王俊杰, 吴涯昆. 高强度聚焦超声在中晚期肝癌中的临床应用进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2021, 33(12): 765-768+775.
- [28] Siedek, F., Yeo, S.Y., Heijman, E., *et al.* (2019) Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU): Technical Background and Overview of Current Clinical Applications (Part 1). *Rofo*, **191**, 522-530. <https://doi.org/10.1055/a-0817-5645>
- [29] Ma, B.F., *et al.* (2019) The Effect of High Intensity Focused Ultrasound on the Treatment of Liver Cancer and Patients' Immunity. *Cancer Biomarkers*, **24**, 85-90. <https://doi.org/10.3233/CBM-181822>

- [30] 李捷, 郭文治, 赵永福, 吴阳, 张水军. 高强度聚焦超声、氩氦刀冷冻消融及射频消融治疗小肝癌疗效对比[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2019, 8(2): 133-138.
- [31] 徐志宾, 高万勤. 原发性肝癌多种微创疗法的对比研究及临床应用[J]. 实用放射学杂志, 2008(6): 833-836.
- [32] 黄真辉, 聂生东. 经皮激光消融技术应用研究进展[J]. 生物医学工程学进展, 2014, 35(4): 228-232.
- [33] Adwan, H., Vogl, T.J., Balaban, Ü. and Nour-Eldin, N.A. (2022) Percutaneous Thermal Ablation Therapy of Hepatocellular Carcinoma (HCC): Microwave Ablation (MWA) versus Laser-Induced Thermotherapy (LITT). *Diagnostics (Basel)*, **12**, 564. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030564>
- [34] 熊琨, 陈丹妮, 白飞, 魏雪峰, 林夏, 薛迪. 原发性肝癌激光消融的有效性和安全性初步评估[J]. 肝脏, 2018, 23(9): 782-785. <https://doi.org/10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2018.09.012>
- [35] 伍晓敏, 周平, 马树花, 田双明, 邓金, 赵永峰. 超声引导下激光消融治疗高危部位小肝癌[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(1): 120-125.
- [36] Blazeviski, A., Scheltema, M.J., Amin, A., *et al.* (2020) Irreversible Electroporation (IRE): A Narrative Review of the Development of IRE from the Laboratory to a Prostate Cancer Treatment. *BJU International*, **125**, 369-378. <https://doi.org/10.1111/bju.14951>
- [37] Bäuml, W., Beyer, L.P., Lürken, L., *et al.* (2022) Detection of Incomplete Irreversible Electroporation (IRE) and Microwave Ablation (MWA) of Hepatocellular Carcinoma (HCC) Using Iodine Quantification in Dual Energy Computed Tomography (DECT). *Diagnostics (Basel)*, **12**, 986. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040986>
- [38] Lahat, E., Eshkenazy, R., Zendel, A., *et al.* (2014) Complications after Percutaneous Ablation of Liver Tumors: A Systematic Review. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **3**, 317-323.
- [39] Mafeld, S., Wong, J.J., Kibriya, N., *et al.* (2019) Percutaneous Irreversible Electroporation (IRE) of Hepatic Malignancy: A Bi-Institutional Analysis of Safety and Outcomes. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **42**, 577-583. <https://doi.org/10.1007/s00270-018-2120-z>