

局部消融在肝癌治疗中的现状与进展

艾赛提·吐尔干, 陈新华, 张瑞青, 塔来提·吐尔干, 吐尔干艾力·阿吉*
新疆医科大学第一附属医院肝胆包虫外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月15日; 发布日期: 2023年3月22日

摘要

消融治疗作为肝癌治疗必不可少的一种治疗手段, 因其安全、有效、微创、经济和术后并发症发生率低等优势, 被广大一线临床大夫及患者所接受。目前, 消融方法众多, 因为其消融原理及消融方式的差异, 所以各个消融方法均有其优劣势。故根据患者病情为患者选择合适的消融方式成为临床大夫的重要职责。本文对局部消融在肝癌治疗中的进展进行综述。

关键词

肝癌, 消融, 综述

Current Status and Progress of Local Ablation in the Treatment of Liver Cancer

Tuergan·Aisaiti, Xinhua Chen, Ruiqing Zhang, Tuergan·Talaiti, Aji·Tuerganaili*

Department of Hepatobiliary Hydatid Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 15th, 2023; published: Mar. 22nd, 2023

Abstract

As an essential treatment for liver cancer, ablation therapy is widely accepted by clinicians and patients due to its advantages of safety, effectiveness, minimally invasive, economy and low incidence of postoperative complications. At present, there are many ablation methods. Due to differences in ablation principles and methods, each ablation method has its advantages and disadvantages. Therefore, it has become an important responsibility of clinicians to select appropriate ablation methods for patients according to their conditions. This article reviews the progress of local ablation in the treatment of liver cancer.

*通讯作者。

文章引用: 艾赛提·吐尔干, 陈新华, 张瑞青, 塔来提·吐尔干, 吐尔干艾力·阿吉. 局部消融在肝癌治疗中的现状与进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4215-4220. DOI: 10.12677/acm.2023.133604

Keywords

Liver Cancer, Ablation, Review

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

原发性肝癌是目前我国发病率第 4 位及致死率第 2 位的常见恶性肿瘤，严重威胁我国人民的身体健康[1]。目前，肝癌最常见治疗手段仍以肝移植及肝切除为主。肝移植术因其治疗费用高昂且供肝难以获取，而无法普及。尽管根治性肝切除术是最常用的手术治疗方法，但由于肝癌早期症状不明显，发病隐匿，大多数患者确诊时已进入中晚期，失去手术切除的最佳时机[1]。并且，因为病灶解剖位置特殊、肝功能水平不良及患者基础情况较差等多种原因，所以导致手术切除率只有 30%~40% [2]。故为不适宜行手术治疗的患者选择合适的治疗方案成为临床一线大夫的重要责任。随着消融治疗的发展，派生出射频消融术(Radiofrequency Ablation, RFA)、微波消融术(Microwave Ablation, MWA)、氩氦刀微创冷冻消融术(argon-helium knife cryoablation)、纳秒脉冲术(Nanosecond Pulsed Electric Field, nsPEF)、激光消融术(Laser Thermal Ablation, LTA)和药物消融术(drug ablation therapy)等多种治疗方式。通过以上治疗手段，可取得较好的治疗效果，现就肝癌局部消融治疗方法综述如下。

2. 射频消融术

射频消融系统由发生器、射频电极针、射频中性电机板以及患者一起组成一套完整闭环回路。通过 CT、超声或超声造影等影像学技术对病灶进行定位并将射频电极插入肿瘤，并通过离子振动产生的碰撞摩擦，从而使局部温度升高(100℃左右)。在射频消融过程中，肿瘤组织发生蛋白质变性、组织细胞发生凝固性坏死及细胞膜和骨架发生改变。以往研究结果显示：射频消融术所产生的局部炎症反应可通过暴露肿瘤抗原、加速抗原提呈细胞的成熟、提高肿瘤特异性 T 细胞免疫反应效应和激发 Th1 细胞免疫应答等方式来发挥抗肿瘤免疫效应[3]。张汉洋[4]等通过临床研究发现经过射频消融治疗的肝癌患者术后三年生存率较高，但患者大多出现短期肝功能损伤，这可能是由于射频消融术在消融过程中导致病灶周围正常肝脏组织发生凝固性坏死。并且，射频消融过程中一般需要消融范围达到肿瘤旁 0.5 cm 的正常组织，以确保充分消融肿瘤，以获得更好的治疗效果。故术前需对患者肝功能进行全面评估，术后给予护肝治疗。对于肝功能严重不足患者，应避免采用射频消融术。除此以外，对于病症位于或临近(<0.5 cm)胆囊、胃肠、第一肝门区、重要血管、第二肝门区、膈肌等特殊部位的患者，应考虑到射频消融术易误伤周围脏器和造成大出血可能，不推荐使用射频消融术[5]。

3. 氩氦刀微创冷冻消融术

氩氦刀微创冷冻消融术是指使用液态氩气和氦气进行冷热交替的消融技术。氩氦刀于 1998 年首次在美国批准并应用于临床。随着氩氦刀设备更新及技术发展，使其在全球肿瘤治疗领域得到广泛推广。相较于第一代使用液氮的冷冻设备，氩氦刀可以使用氦气进行加热，从而快速进行冷冻和解冻之间的相互转换，加强对手术操作区域的控制和减少手术时长。同时，通过使用不同管径的冷刀，可以确保对不同区域、不同体积的肿瘤病灶进行消融。Helling TS 在 2000 年提出氩氦刀可用于治疗病灶 ≤ 6 cm 的肝脏细

胞肝癌[6]。氩氦刀消融治疗尚无统一规定,其手术适应症于射频消融术基本相似。氩氦刀最先用于身体浅表部位的肿瘤治疗、疼痛相关性疾病等,后逐步应用于深部脏器肿瘤消融治疗中。因其冷冻消融的优势,使其可以应用于位于肝顶部、胆囊周围及靠近十二指肠和胃周病灶的消融治疗中[7]。氩氦刀消融治疗主要是通过细胞损伤和血管损伤两种机制进行肿瘤消融治疗。当氩氦刀对肿瘤进行消融时可迅速将温度降低至 -40°C 以下,细胞内外几乎同时结晶形成冰晶。随后在复温过程中,可发生重结晶从而形成更大的冰晶,对细胞膜造成破坏。同时,在冰晶融化过程中,细胞外液变成低渗液流向细胞内,造成细胞体积增大而导致细胞膜破裂[7]。氩氦刀对血管的损伤是通过降低循环血量而造成缺氧来实现的。首先,氩氦刀可以导致小血管收缩、血流阻断和血管内皮的损伤。并且在复温过程中,因为内皮细胞的损伤导致血管通透性升高造成组织水肿及微血栓形成,消融反应后也存在再灌注损伤[8]。氩氦刀冷冻消融可以激活机体抗肿瘤免疫反应,通过降低免疫抵抗、激活相关细胞因子、暴露肿瘤抗原、消融产物激活免疫反应及激活非特异性免疫反应等方面起到抗肿瘤作用。①氩氦刀可以通过肿瘤细胞脱水、细胞膜破坏和降低免疫封闭因子等方式来降低机体免疫抵抗。②在接受氩氦刀肿瘤消融后肿瘤坏死因子 α 和 γ 干扰素水平明显高于术前,表明氩氦刀可通过促进抗肿瘤细胞因子的分泌,提高机体的抗肿瘤免疫功能[9]。③氩氦刀可以使细胞膜破坏,从而将隐藏于脂质双分子层的肿瘤抗原暴露。有研究显示:使用氩氦刀治疗组较对照组糖链抗原 19-9 水平明显降低,并且肿瘤标志物水平也明显较低[10]。④氩氦刀行消融治疗会导致细胞出现坏死、变性,这些残余产物可以作为一种抗原,从而起到激发机体免疫的作用。研究显示:氩氦刀消融后残余产物可以刺激 T 细胞分泌 γ 干扰素。⑤氩氦刀消融作为一种物理治疗手段,可以激发机体非特异性免疫反应。非特异性免疫反应虽不能彻底清除肿瘤,但可以辅助特异性肿瘤免疫反应起到抗肿瘤作用[11]。

4. 药物消融

4.1. 无水酒精注射术

1983 年日本学者 Surgira 首次将经皮无水酒精注射术(Percutaneous Ethanol Injection, PEI)应用于肝癌的治疗并取得良好的效果[12]。无水酒精注射术主要通过其对组织及血管损伤,达到消融目的。PEI 可以使消融区域发生蛋白质凝固坏死,并且它还可以造成血管内血栓形成,从而导致病灶缺血坏死。有研究指出在全身麻醉情况下一一次性注射大量无水酒精,既俗称的“*One shot PEI*”,这种方式相较于传统无水酒精注射疗法更加有效[13]。PEI 手术适应症及禁忌症于射频消融术相似,但无水酒精注射时具有将酒精大量注入大血管风险。故当病灶临近大血管旁时,不建议行无水酒精注射术或减少注射剂量。无水酒精注射简单安全并且可重复操作。对于小病灶的治疗效果可与手术切除相媲美[14],并且对中晚期肝癌患者可以单独或联合其他治疗手段行综合性治疗。

4.2. 高温蒸馏水瘤体内注射术

高温蒸馏水瘤体内注射术(Percutaneous Hyperthermal Distilled Water Injection Therapy, PHDT)是指将高温蒸馏水注入肿瘤病灶内,使组织发生凝固性坏死及低渗作用杀灭肿瘤。PHDT 在杀灭肿瘤的同时,可以在消融区域周围形成环形纤维包膜结构,这种包膜结构对肿瘤浸润转移具有防御作用。PHDT 适应症基本与射频消融术相似,但高温蒸馏水瘤体内注射术具有以下优势:①可以用肝功能较差的患者,Child-pugh C 不是该手术的绝对禁忌症。②因为安全性较高,手术创伤小,所以可以用一些位置特殊的肝癌,不会对周围组织产生过多的损伤。有相关动物实验研究显示:在瘤体内注射高温蒸馏水后再注射干扰素(Interferon, IFN)可以提高消融效果:①高温蒸馏水消融可形成纤维包膜,并且干扰素可以阻碍小血管形成,从而增加药物作用时间。②局部高浓度药物可以激发 T 细胞发挥其局部免疫效应,杀灭肿瘤。

③高温蒸馏水治疗结合局部 IFN 注射后, 外周血免疫球蛋白、补体和 T 细胞含量均明显增加[15]。目前关于 PHDT 相关研究较少, 且大多数研究均为动物实验, 所以该技术的安全性、有效性及远期效果仍需要更大样本量的多中心研究进一步验证。

4.3. 经皮醋酸瘤体内注射术

经皮醋酸瘤体内注射术(Percutaneous Acetic Acid Injection Therapy, PAI)治疗方式与无水酒精注射相同, 均是以蛋白质变性的方式破坏细胞膜, 但有研究发现醋酸对肿瘤组织具有更强的破坏力。因醋酸渗透性高于酒精, 可以更快的穿透肿瘤形成纤维隔膜。虽然两种手术方式治疗效果相似, 但 PAI 治疗次数更少。但 PAI 较 PEI 术后有更加明显的疼痛感, 高剂量的醋酸还可能导致急性肾衰竭[12]。

5. 纳秒脉冲术

纳秒是指十亿分之一秒, 纳秒脉冲消融是指使用几个到几百纳秒的脉冲波导致肿瘤坏死。近二十年, 纳秒脉冲逐渐从军事应用转往医疗卫生, 因纳秒脉冲独有的电消融和促进细胞凋亡的疗效, 使其逐步用于各种肿瘤消融治疗中。纳秒脉冲的特点在于脉冲宽度小于细胞膜充电时间, 因此纳秒脉冲可以在几乎不影响细胞膜的情况下作用于细胞膜内部(尤其是细胞核), 导致细胞凋亡。相较于传统消融, 纳秒脉冲存在以下优势: ①以最小的剂量消融杀伤肿瘤细胞, 减少了对肿瘤旁正常组织的损伤。②促进多个程序性细胞凋亡。③抗血管生成避免肿瘤的转移和复发。④通过调整肿瘤微环境从而激发抗肿瘤免疫反应。⑤消融破坏肿瘤微小血管, 从而引起肿瘤局部的梗死。⑥消融区域内广泛特异性的细胞死亡诱导机制激活, 有效覆盖了肿瘤细胞、肿瘤干细胞、肿瘤微环境等[16]。纳秒脉冲适应症基本与射频消融术相同, 但因纳秒脉冲电消融、无热损失的优势, 使其可以对射频消融布针困难、临近重要脏器和大血管的病灶进行消融。纳秒脉冲还可以激发机体抗肿瘤免疫, 相较于手术切除, 纳秒脉冲术后促进机体抗肿瘤免疫的 CD4⁺ T、B 细胞表达量上升、CD4⁺ T/CD8⁺ T 的比值升高, 促进肿瘤进展的调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞表达量下降[17]。

6. 微波消融术

微波消融又称为瘤体微波固化术(Percutaneous Microwave Coagulating Therapy, PMCT), 于上世纪 90 年代开始应用于临床治疗。其治疗原理基本与射频消融相似, 首先通过 CT、超声或超声造影等影像学技术对病症进行定位, 发射 300 MHz~30 GHz 之间的电磁波。这是一种波长短、能量集中的电磁波, 可通过天线附近的带电离子及水分子发生碰撞产生摩擦热, 使天线周围温度迅速升高, 一般可到 60°C~100°C。微波产生的高温可使肿瘤组织及周边发生凝固性坏死, 从而达到肿瘤消融效果。术中植入电极针数量与病灶大小有关, 当病灶较大时, 可以使用 915 MHz 的微波源系统, 其频率低, 组织穿透力强, 可增大消融范围。微波消融术适应症与射频消融术相似, 一般适用于肝功能水平较好(Child-Pugh A 或 B 级)早、中期肝癌, 并无局部及远处转移的患者。但有研究显示: 当肿瘤病灶直径 ≤ 3 cm 时, 微波消融治疗效果优于射频消融术。但当肿瘤病灶直径 4~5 cm 时, 两种手术治疗效果相当[18]。微波消融术同样可以激发机体术后抗肿瘤免疫反应。微波消融后, 消融周围及外周血液中的 NK 细胞、T 细胞、CD3⁺细胞和 CD4⁺细胞均明显增加。微波消融还可以促进血管内皮生长因子 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, 血管内皮生长因子)分泌, 起到抑制肿瘤及肿瘤周围血管的新生[19]。有相关研究指出: 微波消融对位置特殊的肝癌治疗具有一定优势, 一项对 133 例肝顶部靠近膈肌肝癌行微波消融治疗的回顾性研究表明, 完全消融率达到 88.7%, 术后一年、两年、三年生存率分别为 80.8%、57.7%和 50.3% [20] [21]。与射频消融术相似, 因微波消融术中存在直接热损伤及热传导效应, 故当病灶距离重要脏器距离 ≤ 1 cm 时, 不建

议使用微波消融术。并且,当病灶距离大血管较近时,因大血管血流量大,可带走热量导致消融不彻底,也不建议使用微波消融术。

7. 激光消融术

激光消融术是指使用不同能量的单色光产生热效应,导致消融区域发生凝固性坏死。因为激光消融具有低渗透、高分散的特点,可以最大化渗透于消融区域内。激光消融仪器功率一般为3~15 W,消融时间为6~60 min。虽然激光消融范围较射频消融术小,但是可以通过同时安置多针而做到扩大消融范围和精准控制消融位置。激光消融相较于射频消融术及微波消融术产生的热效应较小,故其术后并发症发生率较低。一项包含116个临近大血管和重要脏器(<5 mm)肿瘤结节的研究表明:相较于普通部位病灶,其有效性和安全性差异无统计学意义[17]。故激光消融术对于位于特殊区域肿瘤是一项安全的治疗手段。故激光消融术对传统消融相当禁忌区(胆囊、胃肠、第一肝门区、重要血管、第二肝门区、膈肌、右肾或胃肠)具有一定治疗价值。

8. 展望

综上所述,随着各种局部消融治疗方式的迅速发展,局部消融治疗成为早期小肝癌根治性治疗手段及中晚期肝癌综合性治疗中必不可少的治疗方式,并在临床工作中得到广泛应用。《原发性肝癌诊疗指南(2022版)》[22]指出:消融治疗对于肝脏功能CNLC Ia期、Ib期和IIa期(即单个肿瘤、最大径 ≤ 5 cm,或2~3个肿瘤、最大径 ≤ 3 cm);无胆道、血管、相邻器官侵犯及远处转移时,可达到根治性治疗。并且,对于无法行手术切除的最大径3~7 cm的单发肿瘤或多发肿瘤,可联合肝动脉化疗栓塞术。肝癌的局部消融治疗具有安全、有效、微创、经济和术后并发症发生率低等优势。目前,消融方法众多,并且各种消融治疗具有各自的优缺点,故临床医生需根据患者病情、病灶位置及经济支出等方面综合考虑,为患者选择合适的消融手段。

参考文献

- [1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,张思维,曾红梅,邹小农,赫捷. 2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1-14.
- [2] Zerbini, A., Pilli, M., Fagnoni, F., *et al.* (2008) Increased Immunostimulatory Activity Conferred to Antigen-Presenting Cells by Exposure to Antigen Extract from Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Thermal Ablation. *Journal of Immunotherapy*, **31**, 271-282. <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e318160ff1c>
- [3] 闫景彬,闫秀梅,陈斌,等. 超声引导射频消融术对肝癌患者免疫功能的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 22(3): 228-232.
- [4] 张汉洋,庄志彬,林春冬,等. 经皮射频消融术与腹腔镜肝切除术治疗原发性小肝癌的疗效及预后比较[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(1): 24-30.
- [5] 徐治军,许戈良,马金良,等. 超声引导下经皮射频消融与腹腔镜肝切除术治疗原发性小肝癌的对比研究[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(1): 18-24.
- [6] Helling, T.S. (2000) Realistic Expectations for Cryoablation of Liver Tumors. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **7**, 510-515. <https://doi.org/10.1007/s005340070023>
- [7] 史东宏,许健,曹建民. 肝脏肿瘤冷冻消融治疗的进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2007(4): 321-324.
- [8] 方驰华,陈小伍,钟洪才. 术中氩氦刀治疗中晚期肝癌适应证的选择及其相关并发症[J]. 中华肝胆外科杂志, 2006, 12(6): 381-383. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2006.06.008>
- [9] Si, T., Guo, Z. and Hao, X. (2008) Immunologic Response to Primary Cryoablation of High-Risk Prostate Cancer. *Cryobiology*, **57**, 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2008.06.003>
- [10] Li, J., Chen, X., Yang, H., *et al.* (2011) Tumour Cryoablation Combined with Palliative Bypass Surgery in the Treatment of Unresectable Pancreatic Cancer: A Retrospective Study of 142 Patients. *Postgraduate Medical Journal*, **87**, 89-95. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2010.098350>

- [11] Si, T.G., Guo, Z., Wang, H.T., *et al.* (2009) Cryoablation for Prostate Cancer Induces Tumor-Specific Immune Response. *National Journal of Andrology*, **15**, 350-353.
- [12] Ebara, M., Okabe, S., Kita, K., *et al.* (2005) Percutaneous Ethanol Injection for Small Hepatocellular Carcinoma: Therapeutic Efficacy Based on 20-Year Observation. *Journal of Hepatology*, **43**, 458-464. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.03.033>
- [13] Giorgio, A., Tarantino, L., de Stefano, G., *et al.* (2000) Ultrasound-Guided Percutaneous Ethanolinjection under General Anesthesia for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma on Cirrhosis: Long-Term Results in 268 Patients. *European Journal of Ultrasound*, **12**, 145-154. [https://doi.org/10.1016/S0929-8266\(00\)00113-0](https://doi.org/10.1016/S0929-8266(00)00113-0)
- [14] Tominaga, Y., Tanaka, Y., Sato, K., *et al.* (1997) Histopathology, Pathophysiology, and Indications for Surgical Treatment of Renal Hyperparathyroidism. *Seminars in Surgical Oncology*, **13**, 78-86. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2388\(199703/04\)13:2<78::AID-SSU3>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2388(199703/04)13:2<78::AID-SSU3>3.0.CO;2-Z)
- [15] 黄进, 李文伦, 王会东, 等. 超声引导高温蒸馏水加干扰素瘤内注射治疗肝癌的研究[J]. 中国超声医学杂志, 2006, 22(11): 855-858.
- [16] 任志刚, 陈新华, 周琳, 郑树森. 纳秒脉冲肿瘤消融的研究进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2014, 33(5): 620-624.
- [17] 塔来提·吐尔干, 张瑞青, 陈新华, 温浩, 邵英梅, 吐尔干艾力·阿吉. 肝癌纳秒脉冲治疗后外周血 Th_(17)细胞及相关细胞因子变化实验观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(1): 27.
- [18] 程敏怡, 王坤. 乳腺癌新辅助内分泌治疗最新研究进展[J]. 循证医学, 2016, 16(2): 119-124.
- [19] Hoff, P.M., Valero, V., Buzdar, A.U., *et al.* (2000) Combined Modality Treatment of Locally Advanced Breast Carcinoma in Elderly Patients or Patients with Severe Comorbid Conditions Using Tamoxifen as the Primary Therapy. *Cancer*, **88**, 2054-2060. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000501\)88:9<2054::AID-CNCR11>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000501)88:9<2054::AID-CNCR11>3.0.CO;2-J)
- [20] 帅琰洁. 乳腺癌新辅助化疗后病理完全缓解及分子分型的变化与预后的关系[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [21] Francica, G., Petrolati, A., Di Stasio, E., *et al.* (2012) Effectiveness, Safety, and Local Progression after Percutaneous Laser Ablation for Hepatocellular Carcinoma Nodules Up to 4 cm Are Notaffected by Tumor Location. *American Journal of Roentgenology*, **199**, 1393-1401. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.7850>
- [22] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(4): 367-388.