

·综述 General review·

经皮穿刺热消融术在肝细胞癌中的临床应用进展

朱诗迪, 郑琳

【摘要】 经皮穿刺热消融术是一种微创介入治疗技术,在肝细胞癌的各临床分期治疗中均发挥着重要作用。对于早期中央型肝癌,热消融术作为根治性且微创的方法更为推荐。对于中期肝癌,有转化为根治机会者,可以通过经肝动脉化疗栓塞减瘤后再消融达到根治;对于不易转化为根治者,同步热消融联合动脉化疗栓塞可减少栓塞剂用量,相比常规动脉化疗栓塞可延长患者的无进展生存期和总生存期。对于晚期肝癌,热消融可使局部肿瘤坏死并可增加肿瘤相关抗原释放,有增敏免疫治疗效果的作用。

【关键词】 肝细胞癌;热消融;微创介入治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-12-1224-04

Advances in clinical application of percutaneous thermal ablation for hepatocellular carcinoma ZHU Shidi, ZHENG Lin. Department of Minimally-Invasive Intervention, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450008, China

Corresponding author: ZHENG Lin, E-mail: hyzhenglin@163.com

【Abstract】 As a minimally-invasive interventional treatment technique, percutaneous tumor thermal ablation plays an important role in treating hepatocellular carcinoma (HCC) of various clinical stages. For early HCC of central type, thermal ablation, as a radical and minimally-invasive method, has been widely recommended in clinical practice. For patients with mid-stage HCC carrying a chance of transforming into a radical cure, transhepatic arterial chemoembolization (TACE), which can reduce the tumor load, combined with subsequent thermal ablation can achieve the goal of radical cure. For HCC patients having no chance of transforming into a radical cure, simultaneous thermal ablation and TACE therapy can reduce the used amount of embolic agents, and this combination therapy can prolong the progression-free period and overall survival time when compared with simple conventional TACE treatment. For patients with advanced HCC, thermal ablation can cause local tumor necrosis and increase the release of tumor antigens, which can enhance the curative effect of immunotherapy. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 1224-1227)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; thermal ablation; minimally-invasive interventional therapy

原发性肝癌以肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 为主要病理类型,是我国常见的恶性肿瘤之一。据统计,2015 年 HCC 位居我国恶性肿瘤发病率第 4 位,病死率为第 2 位^[1]。由于其发病隐匿,且侵袭力强,大部分 HCC 患者被发现时已属于中晚期而无法根治^[2]。经皮穿刺热消融技术是在影像设备的引导下,将消融针经皮直接穿刺到肿瘤区域,经过局部加热使肿瘤变性坏死从而灭活肿瘤^[3]。《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》^[4]

对于 Ia 期及部分 Ib 期 HCC 推荐热消融治疗,可获得根治性治疗效果。随着医学的发展,对于大肝癌(直径>5 cm),以及中、晚期 HCC,采取含热消融的综合治疗可提高患者的近期肿瘤控制率及长期生存率。肿瘤热消融包括射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融(microwave ablation, MWA)、高强度聚焦超声和激光消融等,本文就前两种经皮穿刺热消融技术在 HCC 治疗中的应用进展做一综述。

1 RFA 与 MWA 治疗 HCC 中的选择

尽管 RFA 和 MWA 的技术特征相似,但由于两者产热原理不同,临床在应用的选择上存在差异。RFA 加热需要导电路径,通过热凝坏死导致细胞死亡,热量仅限于高电流密度区域。RFA 具有可重复、并发症发生率低和实用性强的优点,已成为治疗早期 HCC 的重要手段^[5]。MWA 是将电磁波的能量转换成热能,微波可在没有导电的情况下通过组织传播,具有较 RFA 更高的恒定肿瘤内温度,更短的消融时间以及使用多个探针同时多点消融的能力。当肿瘤直径 ≥ 3 cm 或靠近大血管时,优先选择 MWA^[3]。但 MWA 可形成比 RFA 更大的坏死区,增加对相邻非靶器官的间接伤害,增加了潜在并发症的风险^[6]。

2 热消融在早期 HCC 中的应用

肝切除术曾是早期 HCC(I 期:单发肿瘤,或肿瘤数目 ≤ 3 个,且肿瘤最大直径 ≤ 3 cm)患者常采用的治疗方法^[7]。近年来因为热消融技术具有创伤小、恢复快等优点,越来越多地用于治疗早期 HCC,尤其是中央型肿瘤。

2.1 单发直径 ≤ 3 cm 的 HCC

对于单发直径 ≤ 3 cm 的 HCC, RFA 和肝切除术的总体生存期(overall survival, OS)和无病生存率(disease free survival, DFS)无明显差异。文献报道, RFA 或肝切除术治疗单发 HCC 直径 ≤ 2 cm 患者的 OS 相似^[8-9]。Wang 等^[10]对 160 例 I a 期 HCC 直径 ≤ 2 cm 患者分别接受肝切除术和 RFA 疗效进行评估,结果患者的 OS 或 DFS 相同。Ohmoto 等^[11]对比 37 例接受 RFA 及 56 例接受 MWA 治疗的 HCC 直径 < 2 cm 患者的疗效与安全性,结果显示, MWA 区域复发率并不低于 RFA, 且 MWA 导致的疼痛、发热、胆管损伤、胸腹水的发生率均高于 RFA。因此,对于直径 ≤ 3 cm 的 HCC, 推荐采用 RFA。

2.2 直径为 3~5 cm 的 HCC

对于该直径范围的 HCC, 肝切除术的复发率较低^[8]。消融复发率较高的可能原因在于消融范围不够充分。Wang 等^[12]的研究显示, 微血管浸润会增加肿瘤复发率, 降低患者的 OS 率。Ikeda 等^[13]认为 1 cm 的消融范围可减少局部复发, 改善预后。谭运华^[14]采用多电极转换射频消融系统可实现直径 3~5 cm 的消融范围, 其完全消融率为 98.79%(164/166), 5 年 OS 率为 66.68%, 与外科手术的 5 年 OS 率相当。Vietti 等^[15]对比 RFA 与 MWA 治疗 4 cm 早期 HCC, 结果显示 MWA 的 2 年复发率为 6%, 低于 RFA 的 12%。

Abdelaziz 等^[16]应用肝动脉插管化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合热消融治疗直径 3~5 cm 的 HCC, 中位 OS 达 27 个月, TACE-MWA 的反应率优于 TACE-RFA, 但两组生存率无差异。因此对于直径 3~5 cm 的 HCC, 可用多针叠加 RFA 或选择 MWA 达到足够的消融范围, 也可以考虑 TACE 联合热消融。

2.3 单发直径 > 5 cm HCC

对于直径 > 5 cm HCC, 因热沉降效应、邻近重要结构、或肿瘤形态不规则及浸润性生长等因素, 均可导致消融治疗难以完全覆盖肿瘤^[17]。而 MWA 可获得较大的消融范围, 对大肝癌的疗效优于 RFA。刘会永等^[18]比较了 MWA 和腹腔镜手术治疗 118 例 HCC(86%患者肿瘤直径 > 5 cm), 其无瘤生存时间分别为 24.52 个月和 25.42 个月, 差异无统计学意义, 且 MWA 创伤更小, 术后恢复更快。

另外, 也可先经 TACE 缩小肿瘤活性区域, 再联合消融, 达到肿瘤完全灭活。Long 等^[19]报道, TACE 联合 RFA 治疗 5~7 cm 孤立性大肝癌, mDFS 为 9.05 个月, mOS 为 47.0 个月, 达 1、3、5 和 8 年 OS 率分别为 73%、57%、53%和 27%。Yan 等^[20]评价了 TACE 联合 RFA 治疗 87 例肿瘤直径 > 7 cm, 87.4%(76/87)患者为完全缓解, 其余为部分缓解或病情稳定, 达 1、3 和 5 年 OS 率分别为 100%、65.5%和 47.5%。说明 TACE 联合热消融是治疗大肝癌安全有效的选择。其可能的机制是, 通过碘油与肝癌细胞结合, 在 CT 引导消融中发挥标记肿瘤的作用; 且 TACE 可以减少肿瘤内部及周围的动脉血供, 联合消融后更容易灭活肿瘤^[21]。

研究显示, 肝切除术治疗 HCC 的 5 年肿瘤复发率为 40%~70%^[4], 肿瘤直径 > 5 cm 是术后复发的危险因素^[22]。可能原因是大肝癌常伴有微小子灶在术前易漏诊^[23]。Kim 等^[24]对 407 例高危肝硬化患者进行了动态监测, 在发现的 43 例 HCC 患者中, 5 例增强 MRI 未检出。有研究显示, CT 血管造影(CT angiography, CTA)或经动脉性门静脉造影 CT(CT arterial portography, CTAP), 必要时联合碘油 CT 可较 MRI 更精准的诊断 HCC(尤其是直径 < 2 cm 的 HCC), 使根治性治疗不易出现遗漏^[25]。对于拟接受消融治疗的患者, 术前对病灶适当的碘油栓塞使其在病灶内沉积, 不但有利于消融过程中热量的传导, 还能很好地显示病灶, 提高完全缓解率^[26]。此外, 立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)、¹²⁵I 粒子植入作为局部治疗方式, 可用于治

疗消融解剖学困难的肿瘤。Lee 等^[27]报道,消融联合 SBRT 可获得更好的肿瘤控制率,尤其是大肝癌。谢小西等^[28]报道 TACE 序贯 RFA 联合粒子植入治疗直径 < 8 cm 的 HCC,肿瘤完全坏死率达 96%。

因此,对于大肝癌,可选择 MWA 治疗,或 TACE 联合热消融及 SBRT 或 ^{125}I 粒子植入联合热消融的方法。

3 热消融在中期 HCC 中的应用

3.1 有转化机会获得根治的中期 HCC

中期 HCC(Ⅱ期)包括Ⅱa 和Ⅱb。对于Ⅱa 期 HCC,TACE 联合消融作为标准治疗,与肝切除术有相同级别推荐。对于部分Ⅱb 期患者,通过 TACE 治疗后活性肿瘤数目减少,肿瘤活性区域缩小,再联合热消融,患者有机会获得根治。

Hirooka 等^[29]比较了 230 例中期 HCC 患者接受 TACE 联合 RFA 和单纯 TACE 疗效,结果达 1、3、5 年 OS 率为 100%、78.6%、62.3%比 86.3%、43.5%、15.8%,中位 OS 和疾病进展时间(time to progression,TTP)分别为 2 466 d 和 1 148 d 比 850 d 和 140 d。Ren 等^[30]报道,TACE 序贯 RFA 治疗在延长中期 HCC 患者的无进展生存期(progression-free survival,PFS)和改善 OS 方面优于单纯 TACE 治疗。对于巴塞罗那分期(BCLC)为 B1 期肝癌,Bolondi 标准和 Kinki 标准也推荐 TACE 联合热消融治疗^[31-32]。

3.2 不能通过 TACE 转化为根治的中期 HCC

TACE 可作为主要的治疗中期 HCC 的方法,但并非根治性治疗方法^[33]。研究显示,热消融可有效灭活 TACE 不易控制的瘤区,减少碘油用量,提高 TACE 疗效。刘凌晓等^[34]对 TACE 疗效不佳的 143 例 HCC 患者的 202 个病灶进行 159 次 TACE 同步热消融治疗,结果 TACE 同步热消融一次完全消融率达 90.1%,中位治疗间隔 8.3 个月,达 1、2、3 年 OS 率分别为 96.5%、87.4%、74.8%。该方法提高了瘤体边缘区域药物浓度,使受到亚致死热损伤的瘤细胞进一步坏死,并且可及时评估消融效果,发现并处理出血、动静脉瘘及残留病灶。Zheng 等^[35]比较了中期 HCC 患者接受 TACE 联合 MWA($n=92$)和 TACE($n=166$)的 TTP 和 OS,结果显示 TACE 联合 MWA 组的 TTP 和 OS 均优于 TACE 组(12.5 个月、26.6 个月比 6.7 个月、17.1 个月)。

因此,对于有潜在根治机会的中期 HCC 推荐 TACE 序贯热消融治疗达到根治;对于不易根治者,可热消融联合 TACE 同步治疗。RFA 与 MWA 均可作为消融选择^[36]。

4 热消融在晚期 HCC 中的应用

晚期 HCC(Ⅲ期)常合并血管侵犯或肝外转移,推荐以靶向或联合免疫的系统治疗为基础,可联合局部介入治疗。

Duffy 等^[37]研究了 CTLA-4 抑制剂 tremelimumab 联合 RFA 治疗晚期 HCC,消融可诱导周围免疫反应,从而增强抗 CTLA-4 治疗晚期 HCC 患者的效果,患者肿瘤局部缩小率为 26%,TTP 和 OS 分别为 7.4 个月和 12.3 个月。Kudo 等^[38]报道,RFA 可通过释放肿瘤相关抗原和诱导细胞毒性 T 淋巴细胞向肝内小结节转移,激活肿瘤的免疫原性。随后给予抗 PD-1 抗体可控制这些肝内转移小结节。以上研究提示热消融通过增加肿瘤相关抗原提高免疫治疗效果,联合靶向药物也可以提高免疫治疗效果。

综上所述,对于早期 HCC,尤其是非邻近肝包膜的肿瘤,消融治疗作为根治性方法更为推荐。对于中期 HCC,有转化为根治机会者,可以通过 TACE 降级转化后,再进行消融达到根治。对于不易转化为根治者,TACE 联合消融治疗也可使患者延长 PFS 和 OS。对于晚期 HCC,消融治疗可能有增加肿瘤抗原释放,增强免疫治疗效果的作用。对于消融联合免疫治疗的最佳时机,以及选择联合治疗的优势人群,仍需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019;19-28.
- [2] Liu L, Zhang Q, Geng J, et al. Comparison of radiofrequency ablation combined with sorafenib or sorafenib alone in patients with ECOG performance score 1: identifying optimal candidates[J]. Ann Transl Med, 2020, 8: 583.
- [3] Izzo F, Granata V, Grassi R, et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update[J]. Oncologist, 2019, 24: e990-e1005.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36: 277-292.
- [5] Revel - Mouroz P, Otal P, Jaffro M, et al. Other non - surgical treatments for liver cancer[J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2017, 22: 181-192.
- [6] Lucchina N, Tsetis D, Ierardi AM, et al. Current role of microwave ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas[J]. Ann Gastroenterol, 2016, 29: 460-465.
- [7] Yang G, Xiong Y, Sun J, et al. The efficacy of microwave ablation versus liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: a systematic review and meta - analysis[J]. Int J Surg, 2020, 77: 85-93.
- [8] Zheng L, Zhang CH, Lin JY, et al. Comparative effectiveness of

- radiofrequency ablation vs. surgical resection for patients with solitary hepatocellular carcinoma smaller than 5 cm[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 399.
- [9] Huang Y, Shen Q, Bai HX, et al. Comparison of radiofrequency ablation and hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma 2 cm or less[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2018, 29: 1218-1225.
- [10] Wang G, Zhang W, Tan Y, et al. The risk factors for long-term survival outcome in solitary hepatocellular carcinoma up to 2cm: propensity score matching analysis in a population cohort with a high rate of HBV infection[J]. *Int J Surg*, 2019, 72:1-6.
- [11] Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, et al. Comparison of the therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24: 223-227.
- [12] Wang L, Chen B, Li Z, et al. Optimal postoperative adjuvant treatment strategy for HBV-related hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a propensity score analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 1237-1247.
- [13] Ikeda K, Seki T, Umehara H, et al. Clinicopathologic study of small hepatocellular carcinoma with microscopic satellite nodules to determine the extent of tumor ablation by local therapy[J]. *Int J Oncol*, 2007, 31: 485-491.
- [14] 谭运华. 多电极转换射频消融系统治疗肝细胞癌临床和基础研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2017.
- [15] Vietti Violi N, Duran R, Guiu B, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3: 317-325.
- [16] Abdelaziz AO, Abdelmaksoud AH, Nabeel MM, et al. Transarterial chemoembolization combined with either radiofrequency or microwave ablation in management of hepatocellular carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18: 189-194.
- [17] 王东东, 李晓光. 肝癌射频消融后肿瘤残余的研究现状与进展[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28:800-804.
- [18] 刘会永, 万象新, 符孔, 等. CT引导下经皮微波消融术与腹腔镜手术治疗原发性肝癌的疗效比较[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28:991-995.
- [19] Long J, Wang H, Zhao P, et al. Transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for solitary large hepatocellular carcinoma ranging from 5 to 7 cm: an 8-year prospective study[J]. *Abdom Radiol(NY)*, 2020, 45: 2736-2747.
- [20] Yan JY, Zhang JL, Wang MQ, et al. Combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation in single-session for solitary hepatocellular carcinoma larger than 7 cm[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14: 300-309.
- [21] 张源, 翟博. 大肝癌的微创介入治疗[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28:394-399.
- [22] Chan KM, Wu TH, Cheng CH, et al. Advantage of early liver transplantation whenever indicated for hepatocellular carcinoma recurrence after primary liver resection[J]. *Biomed J*, 2019, 42: 335-342.
- [23] 吴孟超, 李爱军. 应重视大肝癌的综合治疗[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86: 1657-1659.
- [24] Kim SY, An J, Lim YS, et al. MRI with liver-specific contrast for surveillance of patients with cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3: 456-463.
- [25] Ichikawa T, Kumazaki T. Clinical usefulness of computed tomography arteriography and computed tomography during arterial portography for the diagnosis of early and early advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Nippon Med Sch*, 2000, 67: 105-109.
- [26] 吕天石, 邹英华. 肝癌微创介入治疗进展[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13:211-215.
- [27] Lee J, Shin IS, Yoon WS, et al. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: meta-analyses and a systematic review[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 145: 63-70.
- [28] 谢小西, 吕银祥, 章宏欣, 等. 肝动脉化疗栓塞、射频消融联合¹²⁵I粒子植入治疗原发性肝癌的临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20:863-866.
- [29] Hirooka M, Hiraoka A, Ochi H, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation: outcomes in patients with Barcelona clinic liver cancer stage B hepatocellular carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 210: 891-898.
- [30] Ren Y, Cao Y, Ma H, et al. Improved clinical outcome using transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients in Barcelona clinic liver cancer stage A or B hepatocellular carcinoma regardless of tumor size: results of a single-center retrospective case control study[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19: 983.
- [31] Bolondi L, Burroughs A, Dufour J, et al. Heterogeneity of patients with intermediate(BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions[J]. *Semin Liver Dis*, 2012, 32: 348-359.
- [32] Kudo M, Arizumi T, Ueshima K, et al. Subclassification of BCLC B stage hepatocellular carcinoma and treatment strategies: proposal of modified bolondi's subclassification(Kinki criteria)[J]. *Dig Dis*, 2015, 33: 751-758.
- [33] 王亚楠, 周翔. 早期预测经动脉化疗栓塞抵抗的研究进展[J]. *癌症进展*, 2021, 19:550-555.
- [34] 刘凌晓, 王建华, 王小林, 等. 经皮热消融同步肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗肝癌的临床价值[J]. *复旦学报(医学版)*, 2015, 42:1-6.
- [35] Zheng L, Li HL, Guo CY, et al. Comparison of the efficacy and prognostic factors of transarterial chemoembolization plus microwave ablation versus transarterial chemoembolization alone in patients with a large solitary or multinodular hepatocellular carcinomas[J]. *Korean J Radiol*, 2018, 19: 237-246.
- [36] Cun J, Xu Y, Li W, et al. Analysis of factors affecting the prognosis of transcatheter arterial chemoembolization for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Interv Med*, 2021, 4: 66-70.
- [37] Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, 66: 545-551.
- [38] Kudo M. Immuno-oncology in hepatocellular carcinoma:2017 update[J]. *Oncology*, 2017, 93: 147-159.

(收稿日期:2021-10-13)

(本文编辑:新宇)