

## 原发性肝癌和肝转移治疗:第二部分——非核医学技术

李超 吴书其(译) 王辉(审校)

上海交通大学医学院附属新华医院核医学科 200092

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2018, 59(12): 1801-1808

Treatment of primary liver tumors and liver metastases, part 2: non-nuclear medicine techniques

Francois H. Cornelis, Stephen B. Solomon

<sup>1</sup>Department of Radiology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; <sup>2</sup>Sorbonne Université, Department of Radiology, Tenon Hospital, Paris, France

Corresponding author: Stephen B. Solomon, Email: solomons@mskcc.org

原文 DOI:10.2967/jnumed.116.186379

**【摘要】** 影像介导操作在世界范围内用于治疗原发性肝肿瘤和肝转移。这些局部区域治疗包括局部肿瘤消融和经动脉疗法,偶尔也可将无法手术的患者降级至可手术状态。数据表明,对于小于 2 cm 的肝细胞癌,消融可能优于手术。这在结直肠癌肝转移患者中也表现出相同的结果。导管介导的治疗,如单纯栓塞、经动脉化学栓塞和载药微球是为不能手术患者提供生存获益的代表性潜在技术。该综述重点介绍了最常用的技术和支持其当前治疗肝肿瘤适应证的证据。文章还简要回顾了与温度敏感脂质体或免疫疗法联合使用以提高消融效果的发展情况。

**【关键词】** 肝脏;肝细胞癌;转移;消融;栓塞

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211011-00346

介入肿瘤学(interventional oncology, IO)是指允许在微创条件下治疗癌症的影像介导操作<sup>[1]</sup>。自 20 世纪 80 年代初以来,研究者针对原发性和继发性肝肿瘤提出 IO 方法,且在临床实践中越来越普遍。肝消融手术和导管介导的肝脏疗法目前已在世界范围内用于治疗肝肿瘤<sup>[2]</sup>。诸如巴塞罗那分期的分类系统有助于确定是否应用 IO 方法,及选择何种 IO 方法<sup>[3-4]</sup>。但选择并不总是根据指南进行,而常取决于介入肿瘤学家的经验及不同技术的可获取性<sup>[5]</sup>。治疗选择缺乏标准化使对比研究变得困难,可重复性亦受到影响。本综述对治疗肝肿瘤的 IO 方法及结果进行了批判性讨论,并对未来进行了展望。

## 一、经皮影像介导肝脏肿瘤消融

1. 基本原理和治疗选择。经皮消融技术可用于治疗原发性和继发性肝肿瘤。有几种消融方法具有肿瘤杀伤效应:化学注射乙醇、加热、冷却和不可逆电穿孔或电化学疗法<sup>[5-8]</sup>。在超声、CT、MRI 或 PET/CT 等影像指导下,可有效进行经皮消融(图 1)<sup>[1]</sup>。以下描述消融过程:首先,经影像介导,将针对每种消融技术的特定涂药器经皮插入靶组织。涂药器直径(13~17 gauge)和形状(直针型到伞型)各不相同(图 2)。消融方式、针形涂药器形状和局部递送的能量会影响消融体积。通常,单个涂药器可观察到 4~5 cm 的最大径和 2~3 cm 的消融区。其他因素也会影响消融的体积或效果,如局部肿瘤环境的特性,包括含水量和存在肝硬化、热导率影响和邻近大血管导致的散热效应<sup>[9]</sup>。

热消融手术是肝肿瘤最常用的治疗方法,包括射频消融(radiofrequency ablation, RFA)和微波消融(microwave ablation, MWA),以及在较小程度上的冷冻消融。其优点和局限性见表 1<sup>[7]</sup>。这些都实现了显著不同的消融区域和消融边

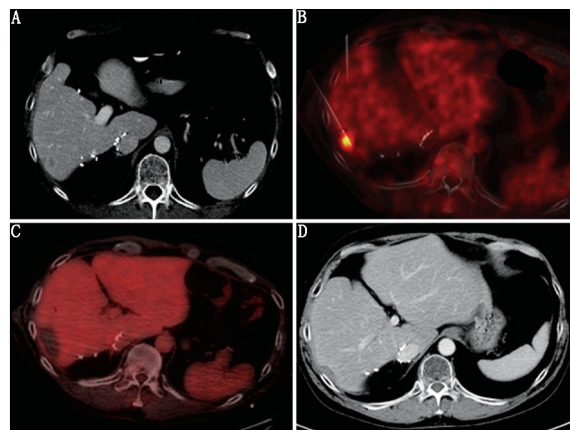


图 1 结直肠癌肝转移患者(男,54 岁)经皮 PET/CT 引导射频消融(RFA)。A.肝 5 段 1.3 cm×1.0 cm 病变动脉增强出现快进快出;B、C.应用分剂量技术 PET/CT 引导微波消融(MWA)靶向定位肿瘤(B)并立即评估消融完全性(C);D.消融后 8 周和此后每 2~4 个月随访增强 CT,可见消融后 2 年消融区持续缩小

缘<sup>[10]</sup>。研究组先前将这些操作与不可逆电穿孔(一种相对较新的非热消融技术)进行了比较<sup>[7]</sup>。在 RFA 和 MWA 期间,介入肿瘤学家分别通过传递电能或电磁能,使靶组织内温度升高。在 RFA 期间高频振荡电流会产生电阻加热,而在 MWA 期间振荡电场会导致极性分子(主要是水)连续重新排列,并增加动能<sup>[5]</sup>,2 种方法均可导致组织温度升高 3 倍(从 37 °C 至 ≥100 °C),暴露于持续升高的温度下的靶向癌细胞通过凝固性坏死被直接或间接杀死,其中受损组织发生蛋白质变性和细胞膜功能障碍,加热还会导致组织干燥和微脉管系统破坏。相反地,冷冻消融会导致靶组织内温度下

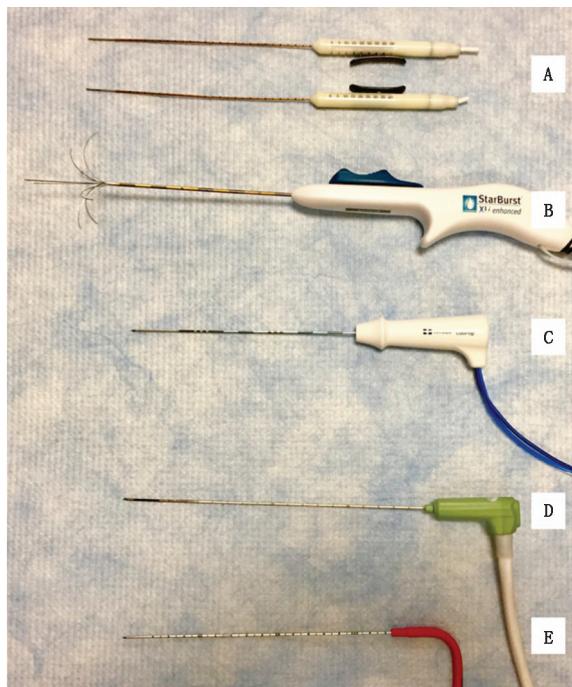


图 2 常用的消融器械。A. 纳米刀不可逆电穿孔 (IRE) 探针, 血管动力学; B. Starburst 射频消融 (RFA) 探针, 血管动力学; C. Valleylab CoolTip RFA 探针 (柯惠医疗); D. Certus 140 微波消融 (MWA; NeuWave 医疗); E. IceRod 140 冷冻消融探针 (Galil 医疗)

表 1 肝脏治疗中最常用的消融技术的优点和局限性

参数	射频消融(RFA)	微波消融(MWA)	冷冻消融
作用机制	振荡电流(离子)	电介质滞后(水)	焦耳汤普森(氦气)
温度范围	±100 ℃	>100 ℃	-170 ℃到 0 ℃
成像监控性能	低	中(气体形成)	高(冰球)
边缘	大	尖锐	尖锐
胶原	损伤	损伤	受保护
消融面积	<3 cm	<3~5 cm	<5 cm
手术平均时间	15 min	10 min	30 min
花费	低	中	高

降低到低于 -40 ℃, 使用膨胀的氦气在靶病变中诱导冻融循环, 导致晶体形成和渗透压休克, 并最终导致探针周围小范围的细胞死亡。目前, 在肝脏消融方面, 与 RFA 相比, MWA 具有改善能量控制和增加能量输送的潜力, 因此人们对其更感兴趣并广泛接受<sup>[6]</sup>。MWA 对组织电导率的依赖性较小, 能量传递受肿瘤组织指数上升电阻抗的限制也较小<sup>[11]</sup>, 因此, 其有更高的瘤内温度、更大的消融量和更快的消融时间; MWA 还导致散热效果降低。

迄今为止, 行肿瘤消融的理想人选是患有青霉菌病的患者, 单个肿瘤最大 5 cm 或最多 3 个小于 3 cm 的肿瘤 (根据巴塞罗那分期系统, 分期为非常早期或早期), 以及肿瘤距离主胆管和高流量血管 1 cm 以上<sup>[2]</sup>。建议消融边界至少 5 mm, 因为这个距离与最佳局部肿瘤控制相关, 大多数会建议转移灶的边缘更大 (大于 10 mm)<sup>[12]</sup>。虽然通常使用单个涂药器来实现该目的, 但可使用多个同时激活电极或探针进行定位良

好的重叠消融, 以增加消融体积并确保消融效率。大于 3 cm 的肿瘤及几何形状复杂或靠近周围脏器或敏感组织的肿瘤更难治疗, 需要寻求替代的治疗策略<sup>[13]</sup>。最近的一项单中心研究评估了使用大功率多天线 MWA 设备来治疗 3 cm 以上的肿瘤, 该 MWA 设备的主要技术有效率总体为 91.6%, 在 4 cm 或更小的肿瘤中为 93.7%, 在大于 4 cm 的肿瘤中为 75%<sup>[14]</sup>。

2. 原发性肝癌的临床结局。RFA 于 20 年前首次引入, 与其他方法相比, 其治疗的患者临床结局在局部肿瘤反应、进展率、中位生存和 3 年生存率方面的文献报道最为广泛 (表 2)<sup>[15]</sup>。

表 2 经皮肝消融后的结果

结局	RFA (长期)	MWA (短期)
局部肿瘤进展		
肝细胞癌	14.4 (6~26)	12.7 (5~19.6)
转移性癌	20 (2~60)	11 (9.6~14.5)
1 年总生存		
肝细胞癌	90.8 (71.7~100)	93.1 (85.7~98.2)
转移性癌	94 (92~98)	84.5 (83.9~84.9)
3 年总生存		
肝细胞癌	65.6 (37.7~82.3)	78.3 (49~77.9)
转移性癌	50 (37~77)	50 (32~70)
主要并发症发生率 (肝细胞癌和转移性癌)	2.7 (0~5.7)	3.9 (2.7~4.1)

注: 数据为已发表结果的平均百分比, 括号中内容为范围<sup>[6, 15, 26, 16-19, 22-25]</sup>

RFA 治疗的患者存活率已被证明与原发性肝癌切除术治疗的相当。Chen 等<sup>[16]</sup>的研究分析了 180 例小于 5 cm 的孤立性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者, 其 1、2、3、4 年的总生存率分别为: 消融术 96%、82%、71% 和 68%, 切除术 93%、82%、73% 和 64%。有荟萃分析显示, 对于 3 cm 或更小的 HCC, 切除术和消融术的 4 年总生存差异无统计学意义<sup>[17]</sup>。另一方面, 在后来一项针对 230 例 5 cm (或更小) 或最多 3 个结节 (每个小于 3 cm) 的 HCC 患者的研究中, Huang 等<sup>[18]</sup>发现切除术可能提供更好的总生存率, 消融后的患者 1、2、3、4 和 5 年生存率分别为 87%、76%、70%、66% 和 55%, 而切除术的对应数据为 98%、96%、92%、83% 和 76%。一项比较 RFA 和 MWA 的研究 (包含 154 例患者) 对 RFA 治疗患者中位随访 31 个月, 对 MWA 治疗患者中位随访 24 个月, 2 组患者的局部肿瘤进展率分别为 17.7% 和 8.8%<sup>[19]</sup>。但是, 在最近一项评估了 142 例 HCC 患者 (294 个肿瘤) MWA 局部疗效和长期预后的研究中, 44 例 (15%) 患者局部肿瘤进展<sup>[20]</sup>。

3. 继发性肝癌的临床结局。比较 RFA 和 MWA 在肝转移 (最常见的是结直肠肝转移) 治疗方面的研究表明, 患者局部肿瘤进展的临床结局不同: RFA 为 2%~60%, MWA 为 9.6%~14.5%; 中位生存期 RFA 为 10.9~60 个月, MWA 为 9~41.8 个月; 3 年生存率 RFA 为 37%~77%, MWA 为 32%~70%<sup>[6, 21-22]</sup>。

4. 并发症。经皮热消融的患者死亡率低, 治疗的 HCC 患者死亡率最高为 0.1%<sup>[23]</sup>, 但可能会发生并发症<sup>[24]</sup>。2%~3% 的手术会发生严重并发症, 包括腹膜出血、肿瘤细胞种



植、肝内脓肿形成、胆管损伤和肠穿孔<sup>[25]</sup>。最常见的轻微并发症是疼痛、皮肤烧伤、发热、胆汁瘤、血肿和气胸。这些并发症表明了使用影像介导或保护性技术(如氩或 CO<sub>2</sub> 分离技术)置换消融区周围器官以获得进一步改善的合理性<sup>[1,25]</sup>。

## 二、经动脉疗法

1. 基本原理和治疗选择。经动脉疗法包括肝经动脉栓塞(transarterial embolization, TAE)或经动脉化学栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)疗法。当病灶不能根治时,通常采取上述方法进行姑息性治疗。经动脉疗法是巴塞罗那分期 B 期 HCC 肿瘤(无症状、无创和多结节)的主要治疗方法,是胆管癌和转移性结肠癌、神经内分泌肿瘤、乳腺癌或黑素瘤的可选治疗方法<sup>[2]</sup>。该方法通常适用于无法切除的病灶,患者肝病灶区小于 50% 的肝,且肝硬化代偿良好(Child-Pugh A 或 B)<sup>[26]</sup>。禁忌证是晚期肝硬化(Child-Pugh C)和功能状态不佳,相对的禁忌证是门静脉内主干肿瘤、胆道梗阻和肝性脑病。

在某些情况下,经动脉疗法可能会在疾病降级的情况下带来生存益处,使患者重新符合米兰/加利福尼亚大学旧金山分校的治愈性治疗资格标准,如肝移植或消融(1 个病灶 $\leq$ 6.5 cm 或 2~3 个病灶 $\leq$ 4.5 cm 伴累积性肿瘤负荷 $\leq$ 8 cm)<sup>[27]</sup>。与保守治疗相比,其也提供自己的生存益处<sup>[28]</sup>。这些疗法的基本原理是,肝肿瘤优先接受来自肝动脉的血液(95%),而正常组织从门静脉系统接收血液<sup>[26]</sup>,从而实现了对肿瘤进行栓塞和局部化疗,而不会明显损伤周围实质组织。

经动脉疗法包括对股动脉或桡动脉行选择性导管插入术;将导管放置在适当的向肿瘤供血的肝动脉分支处;此后,通过导管输送栓塞剂以行选择性栓塞,诱发肿瘤缺血性坏死,同时限制正常组织缺血<sup>[27]</sup>。TAE 使用各种栓塞剂,可以是球形或非球形的,可吸收或不可吸收的,经校准或未校准的(例如聚乙烯醇和校准微球)(图 3 和 4)<sup>[29,30]</sup>。

TACE 将栓塞剂的输送与化疗药物相结合,例如阿霉素、顺铂、表柔比星、米托蒽醌、丝裂霉素 C 和伊立替康。根据化疗栓塞组合,将 10~100 mg 的药物通过导管给入肿瘤。TACE 的目标是在肿瘤附近实现比静脉内给药浓度更高的化疗药物。为此,化疗药物在栓塞剂前(常规 TACE)或同时[载药微球(drug-eluting beads, DEB)-TACE]被送入血管。栓塞引起的缺氧促进血管内皮生长因子分泌,使血管通透性增加,最终导致细胞膜功能障碍和血流停滞,这使得药物在肿瘤组织中积聚,而体循环下降则将其保留在局部水平<sup>[27]</sup>。

尽管 TACE 操作并不少见,但不同中心和介入放射科医师间仍存在相当大的异质性。传统 TACE 包括药物临时制备——既可制成溶液(用于亲脂性药物),也可制成药物-碘化油(Guerbet)乳剂<sup>[26]</sup>。碘化油也称乙碘油,可以非常有效地用作载药、肿瘤定位和栓塞剂。注射时碘化油通过胞饮作用进入癌细胞。当 TACE 诱导癌细胞缺氧时,碘化油被保留在细胞内数月之久,而从肝脏的非肿瘤部位中洗脱<sup>[31]</sup>。根据肿瘤大小、血管分布和荧光检查结果,在输送栓塞剂和对对比剂混合物前,将约 10~15 ml 的碘化油与相似体积的药物混合注射。

DEB-TACE 包括将 40~900  $\mu$ m 的球形栓塞珠注入到肿瘤床<sup>[32]</sup>,球形栓塞珠中装有化疗药物(通常为阿霉素)。

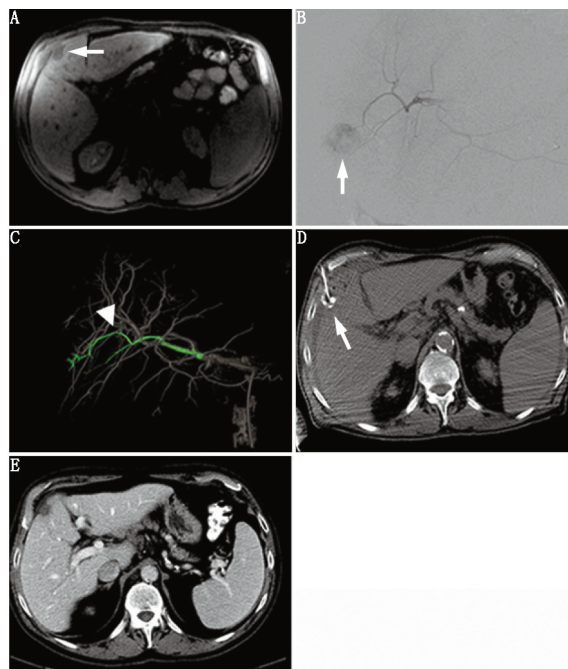


图 3 丙型肝炎和肝硬化的肝细胞肝癌患者(男,74 岁)经肝动脉栓塞和经皮乙醇注射图像。A. MRI 示孤立的 2.2 cm $\times$ 1.4 cm 4B 段肿瘤;B~D.通过经导管栓塞术(B,C)和经皮乙醇注射(D)联合治疗肿瘤;数字减影血管造影(DSA)(B)和“flight plan for liver”软件(C)将肝左动脉的第 4 段分支确定为肿瘤供血血管,使用 1 ml 40~120  $\mu$ m EMBO 微球栓塞至淤滞;手术结束时行 CT 成像,靶向定位病变以行乙醇注射(D);E. 14 个月 CT 随访示联合技术实现了良好的局部肿瘤控制

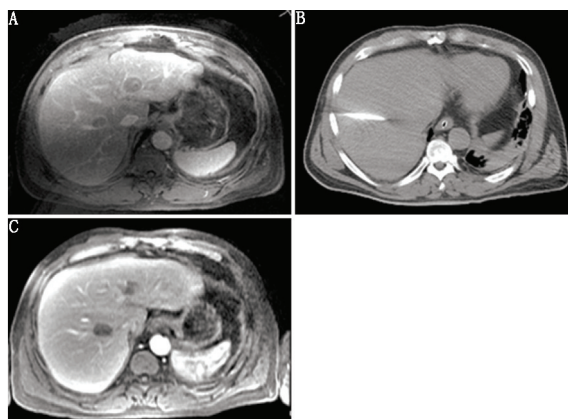


图 4 肝细胞肝癌(HCC)患者(男,63 岁)经动脉栓塞和经皮微波消融(MWA)栓塞图。A. 肝 MRI 示 4A 段 2.5 cm $\times$ 2.1 cm 病变轻度强化,表现为 T<sub>2</sub> 快进快出,肝右静脉前方 8 段 2.2 cm $\times$ 1.4 cm 病变也表现为快进快出,两者均提示 HCC。使用 2 ml 40~120  $\mu$ m EMBO 微球(也可使用乙醇)将第 2/3 段和第 4 段肝动脉(确定为 4 段肿瘤分支供血)栓塞至淤滞;B. 8 段肿瘤未通过血管造影确定,但超声检查可见,采用 MWA 治疗;C. 3 个月 MRI 随访示,在肝 4 段有 1.9 cm $\times$ 1.3 cm 稳定栓塞后(和乙醇消融后)瘢痕,在肝 7/8 段有 2.6 cm $\times$ 1.7 cm 稳定 MWA 瘢痕

DEB 由亲水性和离子性聚合物组成。药物可通过离子交换机制结合,这允许药物在栓塞珠上同时递送。

2. 原发性肝癌的临床结局。目前的文献表明,对于不

可切除的肝癌患者,与保守治疗相比,TAE 和 TACE 都可使患者生存获益。一项纳入 322 例患者的大型回顾性研究表明,接受 TAE 的患者中位生存期为 21 个月<sup>[33]</sup>。在 112 例 HCC 患者中,比较 TAE 加明胶海绵颗粒、常规 TACE(使用阿霉素)和保守治疗,结果示 TAE 组患者 1 和 2 年生存率分别为 75% 和 50%,TACE 组分别为 82% 和 63%,保守治疗组分别为 63% 和 27%(TACE 与保守治疗比较, $P=0.009$ )<sup>[34]</sup>。同样,一项含 503 例患者的荟萃分析显示,与保守治疗相比,TACE 治疗的患者具有明显的 2 年生存获益[优势比:0.53 (0.32~0.89), $P=0.017$ ]<sup>[28]</sup>。

几项研究将传统 TACE 与 DEB-TACE 进行了比较,完全缓解、总体缓解或疾病控制率间的差异没有统计学意义,但 DEB-TACE 的毒性及不良反应更低<sup>[35]</sup>。DEB-TACE 和 TAE 相比,HCC 患者的进展时间、无进展生存期或总生存期的差异无统计学意义<sup>[30]</sup>,中位生存时间相似,均为 20 个月左右。

TACE 已被证明对不可切除的肝内胆管癌有效,3 个月疾病控制率为 85%~95%,患者疾病进展时间为 6~14 个月,中位总生存期为 12~13 个月<sup>[36-38]</sup>。

3.继发性肝肿瘤的临床结局。TACE 还可治疗结直肠癌肝转移、神经内分泌肿瘤和乳腺肿瘤。已有文献报道有关结直肠癌肝转移治疗的多种患者选择方法和技术<sup>[39-40]</sup>。推荐每叶治疗 2 次,间隔 3~4 周,每次给药伊立替康 100 mg。对于患有双叶型疾病的患者,每叶治疗 2 次,每 2 周交替处理 1 次肝叶。对于肿瘤受累小于 60% 肝的患者,TACE 似乎比支持治疗效果更好,尤其是在多血管转移的情况下<sup>[41]</sup>。在一项针对结直肠癌肝转移患者的多中心研究中,伊立替康联合 DEB-TACE 治疗的患者总生存期为 22 个月,无进展生存期为 7 个月<sup>[42]</sup>。迄今为止,对于神经内分泌肿瘤,无论使用哪种药物,常规 TACE 和 DEB-TACE 都具有相似结果,患者中位进展时间为 15~18 个月,2 年生存率为 66%~100%<sup>[43-45]</sup>。对于乳腺癌肝转移,接受阿霉素 TACE 的患者中位总生存期为 7.3~47.0 个月<sup>[46]</sup>,中位无病生存期为 2.9~17 个月,反应率为 7%~73.5%。总体而言,对于肝转移,TACE 可能是一种有价值的管理候选手术对象的方法,其可通过在新辅助化疗中缩小肿瘤及在无不良反应情况下将肿瘤早期转化为可切除性<sup>[47]</sup>。

4.并发症。一般认为患者对经动脉疗法耐受性良好,仅 4%~7% 的手术会发生严重并发症,30 d 死亡率约 1%<sup>[48]</sup>。靶向注射 DEB-TACE 可使肿瘤有更高的细胞毒性药物浓度和更低的全身暴露,因为药物在治疗组织中的几天内释放受控<sup>[31]</sup>。与传统的 TACE 相比,该法可降低不良事件风险<sup>[35]</sup>。TACE 最常见的严重并发症是肝脓肿或肝梗塞和胆囊炎(占患者的 2%)。

经动脉疗法的一个常见的并发症是栓塞后综合征,发生率高达 90%,持续时间长达 3 d<sup>[48]</sup>,症状包括发热、恶心、呕吐和腹痛<sup>[49]</sup>。一般认为是由治疗性细胞毒性、肿瘤缺血和栓塞后发生的肝内和肝外炎症反应引起<sup>[50]</sup>。联合疗法有助于控制症状<sup>[49,51]</sup>。持续疼痛可能表明非靶器官发生栓塞,特别是胰腺,导致胰腺炎;或胆囊或上消化道,导致胆囊炎或胃或十二指肠溃疡;这是一种严重的并发症。胆囊通常可以耐受意外栓塞。然而,为了避免这种并发症,必须在胆囊动脉

远端进行栓塞治疗<sup>[2]</sup>。尚需进一步的研究以了解原发病灶、TACE 技术和化疗药物对栓塞后症状的影响。

可能发生其他严重的并发症,包括肝衰竭、肿瘤破裂(占患者的 1%)或胆汁瘤及血管损伤。TACE 很少与骨髓抑制或脱发有关。每种动脉内治疗的频次不同,这与切开和闭塞的风险有关,会使进一步的手术更具挑战性。

5.患者护理的其他影响。经皮肝脏消融术通常在患者清醒、镇静下进行。在复杂的情况及需要行屏气成像的情况下(如 PET 引导的肝消融术),需对患者行全身麻醉和监测。患者可在清醒或全身麻醉下行经动脉疗法,术前予止吐药(盐酸帕洛诺司琼,静脉注射 0.25 mg)和抗生素(头孢唑啉,静脉注射 1 g),患者在麻醉后恢复室中观察整夜,于第 2 天(经皮消融)或平均 3 d(肝肿瘤栓塞)后出院。

6.推荐的临床和影像学随访。成功进行 IO 手术后 4~8 周,对患者行多相 CT 和 PET 评估(针对有浓聚的肿瘤),此后 2 年中每 2~4 个月评估 1 次。对于有对比剂禁忌证或肌酐水平升高的患者,采用 MRI 代替动态肝脏 CT。MRI 也适用于某些肉瘤或黑色素瘤患者。

门诊随访安排在栓塞或消融术后 1~2 周进行,包括肝功能检查、全血细胞计数、凝血酶原时间和国际标准化比值的实验室检查,以及随后的影像学随访。对于治疗后 2 年内无局部肿瘤进展的患者,可以永久性每隔 6 个月进行后续随访。

### 三、综合疗法和未来展望

为了优化 3~5 cm 肿瘤患者的预后,经皮消融可与 TAE/TACE 联合进行。联合法利用 2 种不同的肿瘤治疗方法确保肿瘤被充分破坏。此外,动脉栓塞和随后的肿瘤对比剂摄取可能通过减少热沉、增加加热速率和消融大小,来改善肿瘤可视化和提高消融效率。栓塞后消融时,可靶向栓塞后对比剂摄取较低的肿瘤区域,因为栓塞物质沉积较少,而残留组织的可能性更高(图 3)。此外,在 TACE 期间递送的药物可能会增加肿瘤细胞对高温的敏感性,从而可能增强消融功效(图 4)<sup>[13]</sup>。

在一项包括 139 例切除术后复发 HCC 患者的研究中,联合治疗组(RFA+TACE)1、3 和 5 年总生存率分别为 94%、69% 和 46%,单独使用 RFA 组对应数据为 82%、47% 和 36%<sup>[52]</sup>;肿瘤为 3~5 cm 的患者总生存率提高。在另一项含 189 例小于 7 cm 肝癌患者的研究中,栓塞消融组总生存率和无进展生存率明显高于仅接受 RFA 组<sup>[53]</sup>。TACE-RFA 组的 1、3 和 4 年总生存率分别为 92.6%、66.6% 和 61.8%,RFA 组分别为 85.3%、59% 和 45.0% ( $P=0.002$ ),无复发生存率分别为 79.4%、60.6%、54.8% 和 66.7%、44.2% 和 38.9% ( $P=0.009$ )。最近研究表明,与单独行 TACE 或 MWA 的患者相比,使用 RFA/MWA 和 TAE/TACE 联合治疗的不可切除 HCC 患者的生存期明显延长;但仍缺乏比较不同栓塞和消融联合策略的研究<sup>[6]</sup>。

通过可激活的纳米载体(如脂质体)进行靶向药物传递具有发展前景<sup>[54]</sup>。可以通过改变脂质体成分、大小、形状和表面特性的理化性质来适应 IO。在药物递送中,使用这些纳米载体的总体目标是通过提供更多的具有最小不良反应的药物来更有效地治疗疾病,其还可能增强热消融功效。其他几种纳米载体已被开发,但用于将抗肿瘤药物按预期传递至肝脏的仅少数在临床上被批准,尚没有一种被批准用于 IO



技术。最近,在Ⅲ期临床试验中,热敏阿霉素脂质体被安全用于接受 RFA 的超过 5 cm 的 HCC 患者,以局部释放高浓度的阿霉素来提高疗效<sup>[55]</sup>。

尽管 IO 消融肿瘤的目标与切除术相似,但消融的区别在于肿瘤材料留在原位。因此,类似于放疗,消融可能引发全身性抗肿瘤免疫反应,而手术则不会<sup>[56-57]</sup>。越来越多的证据表明,热消融会导致远处的肿瘤消退或进展<sup>[58]</sup>,这种异位效应可能取决于抗肿瘤免疫反应的激活(图 5),可能是自发的,也可能是由免疫疗法和检查点抑制剂引发<sup>[59]</sup>。热消融后,各种免疫调节因子如肿瘤抗原、危险信号和细胞因子被释放或表达<sup>[60-61]</sup>,但是,这种免疫反应微弱,因此正在开发联合策略来增加对 T 细胞的抗原呈递,或通过阻断对细胞毒性 T 淋巴细胞的抑制来增强 T 细胞消除癌细胞的功能<sup>[62]</sup>。尽管这些方法大多处于临床前阶段,但已有文献报道了在肿瘤模型中令人鼓舞的结果,并且正在进行一些临床试验<sup>[56-57]</sup>。这些试验大多涉及热消融和免疫检查点抑制剂的联合使用,例如抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)、抗程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)、抗程序性细胞死亡蛋白配体 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 和抗 OX40 (或 CD134, 是肿瘤坏死因子受体超家族成员) 抗体。对于 TACE 联合治疗,有人提出了类似原理,但需进一步研究评估。

#### 四、结论

大量的临床前和临床研究都支持经皮肝脏消融和导管定向治疗的益处。这些技术在世界范围内得到认可。但也需要更多地引入标准化协议的多机构评估来进行优化。

志谢 感谢 Elena N.Petre, Joseph P.Erinjeri 和 Govindarajan Srimathveeravalli 博士对该研究的贡献

#### 参 考 文 献

- [1] Solomon SB, Cornelis F. Interventional molecular imaging. *J Nucl Med.* 2016;57:493-496.
- [2] Covey AM, Hussain SM. Liver-directed therapy for hepatocellular carcinoma: an overview of techniques, outcomes, and posttreatment imaging findings. *AJR.* 2017;209:67-76.
- [3] Vesselle G, Quirier-Leleu C, Velasco S, et al. Predictive factors for complete response of chemoembolization with drug-eluting beads (DEB-TACE) for hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2016;26:1640-1648.
- [4] Kim BK, Kim SU, Park JY, et al. Applicability of BCLC stage for prognostic stratification in comparison with other staging systems; single centre experience from long-term clinical outcomes of 1717 treatment-naive patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2012;32:1120-1127.
- [5] Brace CL. Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone; what are the differences? *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009;38:135-143.
- [6] Meloni MF, Chiang J, Laeseke PF, et al. Microwave ablation in primary and secondary liver tumours: technical and clinical approaches. *Int J Hyperthermia.* 2017;33:15-24.
- [7] Vroomen LGPH, Petre EN, Cornelis FH, Solomon SB, Srimathveeravalli G. Irreversible electroporation and thermal ablation of tumors in the liver, lung, kidney and bone; what are the differences? *Diagn Interv Imaging.* 2017;98:609-617.
- [8] Petre EN, Sofocleous C. Thermal ablation in the management of colorectal cancer patients with oligometastatic liver disease. *Visc Med.* 2017;33:62-68.
- [9] Wright AS, Sampson LA, Warner TF, Mahvi DM, Lee FT. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology.* 2005;236:132-139.
- [10] Cornelis FH, Durack JC, Kimm SY, et al. A comparative study of ablation boundary sharpness after percutaneous radiofrequency, cryo-, microwave, and irreversible electroporation ablation in normal swine liver and kidneys. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40:1600-1608.
- [11] Yu J, Liang P, Yu X, Liu F, Chen L, Wang Y. A comparison of microwave ablation and bipolar radiofrequency ablation both with an internally cooled probe: results in *ex vivo* and *in vivo* porcine livers. *Eur J Radiol.* 2011;79:124-130.
- [12] Shady W, Petre EN, Gonen M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: factors affecting outcomes—a 10-year experience at a single center. *Radiology.* 2016;278:601-611.
- [13] Higgins MCSS, Soulen MC. Combining locoregional therapies in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30:74-81.
- [14] Ziemlewicz TJ, Hinshaw JL, Lubner MG, et al. Percutaneous microwave ablation of hepatocellular carcinoma with a gas-cooled system; initial clinical results with 107 tumors. *J Vasc Interv Radiol.*

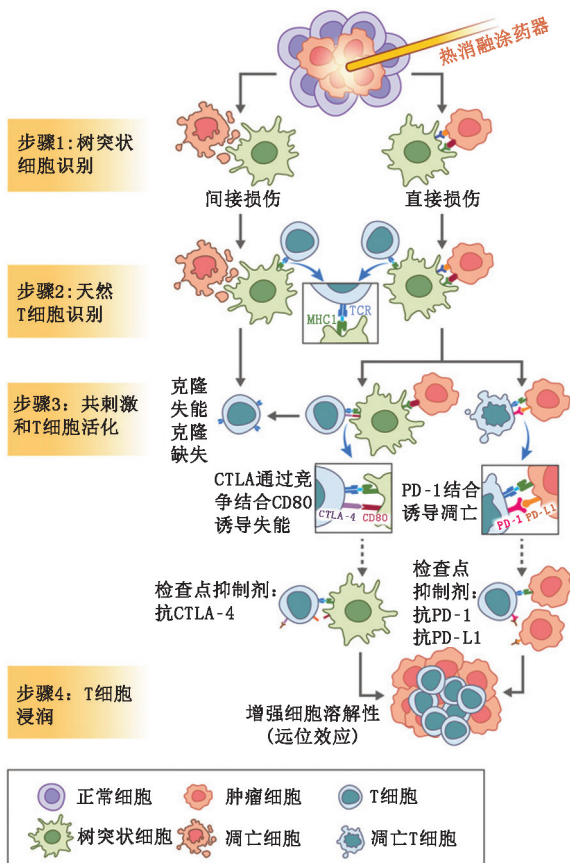


图 5 消融后激活的免疫途径及其对免疫调节的影响示意图。CTLA-4 为细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4, MHC1 为主要组织相容性复合体-1, PD-1 为程序性细胞死亡蛋白-1, PD-L1 为程序性细胞死亡蛋白配体 1, TCR 为 T 细胞抗原受体

- 2015;26:62-68.
- [15] Li Z, Zhang K, Lin S-M, et al. Radiofrequency ablation combined with percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2017;33:237-246.
- [16] Chen M-S, Li J-Q, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006;243:321-328.
- [17] Chen X, Chen Y, Li Q, Ma D, Shen B, Peng C. Radiofrequency ablation versus surgical resection for intrahepatic hepatocellular carcinoma recurrence: a meta-analysis. *J Surg Res*. 2015;195:166-174.
- [18] Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*. 2010;252:903-912.
- [19] Potretzke TA, Ziemlewicz TJ, Hinshaw JL, et al. Microwave versus radiofrequency ablation treatment for hepatocellular carcinoma: a comparison of efficacy at a single center. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27:631-638.
- [20] Xu Y, Shen Q, Liu P, et al. Microwave ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma that met up-to-seven criteria: feasibility, local efficacy and long-term outcomes. *Eur Radiol*. 2017;27:3877-3887.
- [21] Sotirchos VS, Petrovic LM, Gönen M, et al. Colorectal cancer liver metastases; biopsy of the ablation zone and margins can be used to predict oncologic outcome. *Radiology*. 2016;280:949-959.
- [22] Ryan MJ, Willatt J, Majdalany BS, et al. Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors. *World J Hepatol*. 2016;8:191-199.
- [23] Chinnaratha MA, Chuang MA, Fraser RJL, Woodman RJ, Wigg AJ. Percutaneous thermal ablation for primary hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:294-301.
- [24] Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G; Collaborative Italian Group using AMICA system. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:868-874.
- [25] Meloni MF, Chiang J, Laeseke PF, et al. Microwave ablation in primary and secondary liver tumours: technical and clinical approaches. *Int J Hyperthermia*. 2017;33:15-24.
- [26] Idée J-M, Guiu B. Use of lipiodol as a drug-delivery system for transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:530-549.
- [27] Gbolahan OB, Schacht MA, Beckley EW, LaRoche TP, O'Neil BH, Pyko M. Locoregional and systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8:215-228.
- [28] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37:429-442.
- [29] Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2012;262:43-58.
- [30] Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol*. 2016;34:2046-2053.
- [31] Song JE, Kim DY. Conventional vs drug-eluting beads transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2017;9:808-814.
- [32] Pesapane F, Nezami N, Patella F, Geschwind JF. New concepts in embolotherapy of HCC. *Med Oncol*. 2017;34:58.
- [33] Maluccio MA, Covey AM, Ben Porat L, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19:862-869.
- [34] Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1734-1739.
- [35] Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:41-52.
- [36] Aliberti C, Carandina R, Sarti D, et al. Chemoembolization with drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin for the treatment of cholangiocarcinoma. *Anticancer Res*. 2017;37:1859-1863.
- [37] Hyder O, Marsh JW, Salem R, et al. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3779-3786.
- [38] Ierardi AM, Angileri SA, Patella F, et al. The role of interventional radiology in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Med Oncol*. 2017;34:11.
- [39] Maher B, Ryan E, Little M, Boardman P, Stedman B. The management of colorectal liver metastases. *Clin Radiol*. 2017;72:617-625.
- [40] Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Yakoub D, Nabil M. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol*. 2007;17:1025-1034.
- [41] Lencioni R, Aliberti C, de Baere T, et al. Transarterial treatment of colorectal cancer liver metastases with irinotecan-loaded drug-eluting beads: technical recommendations. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25:365-369.
- [42] Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res*. 2012;32:1387-1395.
- [43] Pelage J-P, Fohlen A, Mity E, Lagrange C, Beauchet A, Rougier P. Chemoembolization of neuroendocrine liver metastases using streptozocin and tris-acryl microspheres: Embozar (EMBOsphere 1 ZAnosaR) study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40:394-400.
- [44] de Baere T, Deschamps F, Teriittheau C, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19:855-861.
- [45] Marrache F, Vullierme MP, Roy C, et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolization for liver metastases of endocrine tumours. *Br J Cancer*. 2007;96:49-55.
- [46] Wang M, Zhang J, Ji S, et al. Transarterial chemoembolisation for breast cancer with liver metastasis: a systematic review. *Breast*. 2017;36:25-30.
- [47] Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, et al. Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy. *Radiology*. 2003;229:457-464.

- [48] Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter and ablative therapeutic approaches for solid malignancies. *J Clin Oncol.* 2007;25:978-986.
- [49] Blackburn H, West S. Management of postembolization syndrome following hepatic transarterial chemoembolization for primary or metastatic liver cancer. *Cancer Nurs.* 2016;39:E1-E18.
- [50] Schell SR, Wessels FJ, Abouhamze A, Moldawer LL, Copeland EM. Pro- and antiinflammatory cytokine production after radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors. *J Am Coll Surg.* 2002;195:774-781.
- [51] Yang H, Seon J, Sung PS, et al. Dexamethasone prophylaxis to alleviate postembolization syndrome after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Vasc Interv Radiol.* 2017; 28: 1503-1511.
- [52] Peng Z-W, Zhang Y-J, Liang H-H, Lin X-J, Guo R-P, Chen M-S. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology.* 2012;262: 689-700.
- [53] Peng Z-W, Zhang Y-J, Chen M-S, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:426-432.
- [54] Rossmann C, McCrackin MA, Armeson KE, Haemmerich D. Temperature sensitive liposomes combined with thermal ablation: effects of duration and timing of heating in mathematical models and *in vivo*. *PLoS One.* 2017;12:e0179131.
- [55] Tak WY, Lin S-M, Wang Y, et al. Phase III HEAT study adding lyso-thermosensitive liposomal doxorubicin to radiofrequency ablation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma lesions. *Clin Cancer Res.* 2018;24:73-83.
- [56] Slovak R, Ludwig JM, Gettinger SN, Herbst RS, Kim HS. Immuno-thermal ablations: boosting the anticancer immune response. *J Immunother Cancer.* 2017; 5:78.
- [57] Takaki H, Cornelis F, Kako Y, Kobayashi K, Kamikonya N, Yamakado K. Thermal ablation and immunomodulation: from preclinical experiments to clinical trials. *Diagn Interv Imaging.* 2017;98:651-659.
- [58] Velez E, Goldberg SN, Kumar G, et al. Hepatic thermal ablation: effect of device and heating parameters on local tissue reactions and distant tumor growth. *Radiology.* 2016;281:782-792.
- [59] Waitz R, Solomon SB, Petre EN, et al. Potent induction of tumor immunity by combining tumor cryoablation with anti-CTLA-4 therapy. *Cancer Res.* 2012;72:430-439.
- [60] Takaki H, Imai N, Contessa TT, et al. Peripheral blood regulatory t-cell and type 1 helper t-cell population decrease after hepatic artery embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27:1561-1568.
- [61] Erinjeri JP, Thomas CT, Samoilia A, et al. Image-guided thermal ablation of tumors increases the plasma level of interleukin-6 and interleukin-10. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24:1105-1112.
- [62] Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14: 199-208.

(收稿日期:2021-10-11)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 关于论文写作中的“致谢”

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予致谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。

本刊编辑部