

肝癌微创介入治疗进展

吕天石, 邹英华

作者单位: 100034 北京, 北京大学第一医院介入血管外科

作者简介: 吕天石(1986-), 男, 影像医学与核医学硕士, 主治医师, 研究方向: 肿瘤介入治疗学。E-mail: terrenceLv@126.com

通讯作者: 邹英华(1957-), 男, 医学博士, 教授, 博士生导师, 主任医师, 研究方向: 介入治疗学。E-mail: yinghzou@139.com



邹英华, 主任医师, 教授, 博士生导师。北京大学第一医院介入血管外科主任; 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会主任委员、中国医师协会介入医师分会副会长、北京医学会介入分会主任委员、北京医学会血管外科分会副主任委员。1986年考入原北京医科大学攻读博士学位, 师从于全国一级教授、著名医学专家汪绍训、李松年先生, 其博士课题“肝癌的介入治疗研究”获北京医科大学科技成果奖和北京青年科技论文奖。1991~1992年在德国埃森大学医院深造从事介入治疗学研究。回国以来逐渐开展了以肾动脉狭窄、下肢动脉狭窄和颈动脉狭窄为代表的动脉缺血性病变, 以及以下腔静脉、肝静脉狭窄为代表的静脉阻塞性病变

的血管扩张和支架成形技术(又称腔内血管外科技术), 以及血管畸形的栓塞治疗, 已经完成全身各部位的介入治疗万余人次, 成为国内该领域的学术带头人之一。先后主持国家高技术研究发展计划(863计划)一项、国家自然科学基金一项、北京大学生物医学跨学科研究中心“985”基金一项、北京自然科学基金一项。以第一作者或通讯作者发表学术论文110余篇, 其中SCI收录10余篇。已培养硕士研究生15名, 博士研究生20名。

[摘要] 原发性肝癌的治疗方法一直是许多学者研究的重点, 近年来尽管新兴治疗方法层出不穷, 但由于病变多发生于进展期肝病或肝硬化的基础上, 因此目前原发性肝癌仍然是一种难治性恶性肿瘤。在治疗方面, 外科手术切除及肝移植虽是根治性治疗方法, 但由于移植相关问题的复杂性及原发性肝癌本身的隐匿性, 使得上述两种治疗方法并不能适用于大多数患者。近些年, 随着设备和技术水平的提高, 原发性肝癌的微创介入治疗得到了越来越多的重视, 其中应用最为广泛的就是肝动脉化疗栓塞术(TACE)和组织消融术(TA)。该文主要讨论上述两种介入疗法联合应用治疗原发性肝癌的有效性、可行性, 以及近年来介入治疗在原发性肝癌治疗领域的研究进展。

[关键词] 原发性肝癌; 微创介入; 联合治疗; 研究进展

[中图分类号] R 735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)03-0211-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.03.01

Advances in minimally invasive interventional therapy for hepatocellular carcinoma LYU Tian-shi, ZOU Ying-hua. Department of Interventional Radiology and Vascular Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

[Abstract] The treatment of hepatocellular carcinoma(HCC) has always been the focus of many scholars. Despite the development of new therapies, HCC remains a “difficult to treat” cancer because HCC typically occurs in advanced liver disease or hepatic cirrhosis. In terms of treatment, although surgical resection and liver transplantation are radical treatments, the two treatments are not suitable for most patients due to the complexity of transplant-related problems and the occult nature of HCC. In recent years, with the improvement of equipment and technology, more and more attention has been paid to the minimally invasive interventional treatment of HCC, of which transarterial chemoembolization(TACE) and tissue ablation(TA) are the most widely used. In this paper, we mainly discuss the effectiveness and feasibility of the combination of the two kinds of interventional therapy in the treatment of HCC, as well as the research progress of interventional therapy in the field of HCC in recent years.

[Key words] Hepatocellular carcinoma; Minimally invasive intervention; Combined therapy; Recent advances

原发性肝癌是全球肿瘤相关死亡第二位的恶性肿瘤^[1]。我国是肝癌的高发国家,每年发病人数接近全球的50%^[2]。目前肝癌的临床治疗方法包括肝移植、外科手术切除、微创介入治疗和系统药物治疗等。在众多的治疗方法中,以肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)和经皮组织消融术(tissue ablation, TA)为代表的介入治疗方法具有创伤小、疗效确切、可重复实施等优点,在肝癌治疗中逐渐起到了中流砥柱的作用^[3,4]。近年来,对晚期肝癌患者的血管侵犯,如门静脉或腔静脉瘤栓的研究也成为热点。随着放射性粒子植入和⁹⁰Y内照射(selective internal radiotherapy, SIRT)等微创介入技术的日臻成熟,以及各种靶向、免疫药物等系统治疗的进展,越来越多合并大血管瘤栓的患者获得良好的治疗效果^[5,6]。因此,以TACE治疗联合TA为主导,结合SIRT、靶向或免疫药物等的多模态治疗方式使肝癌,尤其是中晚期肝癌的治疗迎来了曙光。

1 原发性肝癌的分期

目前我国在原发性肝癌预后评价中,一般使用国际上最常用的巴塞罗那临床肝癌分期(Barcelona Clinic Liver Cancer,下称BCLC分期)^[7]和我国2017年发布、2019年更新的原发性肝癌诊疗规范(以下简称“规范”)^[8]。BCLC分期不但根据肿瘤特征及患者的肝功能水平将原发性肝癌的进展分为A~D四个阶段,同时还针对每个特定阶段给出了推荐的治疗方法,为临床工作提供了指导性意见。尽管如此,BCLC分期系统对肝癌患者的划分仍然过于笼统,并未充分考虑到这部分患者病情的复杂性,在治疗建议方面也略显单一。鉴此,2019年我国更新了2017年版的原发性肝癌诊疗规范,其中对原发性肝癌的分期做出了更加精细的划分。尤其是针对BCLC分期中的B期和C期的患者,这些患者病情通常较为复杂,肝内情况也存在很大的异质性。2019年的规范中,通过对肝功能状况、血管侵犯、肝内病灶大小及数量更加细致的划分,进一步细化了肝癌分期系统。同时,还根据我国的具体情况,在各个分期中加入了许多相应的推荐治疗方法,使其更加符合国情,也更利于指导我国临床医师开展工作。因此,下文中笔者将主要根据我国2019年“规范”中对肝癌的分期标准来进一步详述相应阶段的介入综合治疗方法。

2 早期肝癌的微创介入治疗

虽然早期肝癌(BCLC A期、我国卫健委“规范”I期)传统治疗以外科手术为首选,但由于微创介入治疗尤其是经皮消融技术的进步,以及消融联合

TACE技术的广泛应用,越来越多的患者接受了介入微创治疗。根据不同学者统计美国2004~2013年10年SEER癌症数据库资料^[9,10],在≤5cm的符合入组条件的早期肝癌中,射频消融(radiofrequency ablation, RFA)组和外科切除(resection, RXN)组在总生存率(overall survival, OS)和肿瘤相关生存率(disease specific survival, DSS)方面都没有差异。虽然RFA组长期生存率略逊于肝移植(transplantation, TXP)组,但肝移植由于肝源等诸多因素限制,对于大多数患者是难以实施的。基于临床研究证据,不论是BCLC还是我国卫健委“规范”,微创介入(TA结合TACE)对于I期(BCLC A期)肝癌,尤其是直径<4cm肿瘤的治疗,已经与外科手术处于同等重要地位。

3 中晚期肝癌的微创介入综合治疗

3.1 TACE治疗 近几年,随着肿瘤介入技术和整体水平的不断提高,TACE的疗效得到越来越多的肯定;新型栓塞材料、导丝、导管以及各种联合治疗方式的不断涌现也极大地提高了医师的治疗信心^[11~14]。然而,单纯TACE治疗仍然存在一定的局限性。首先,对于某些缺乏血供的病灶,有时很难找到其明确的供血动脉;或者即使能够通过动脉造影看到肿瘤染色,但供血动脉十分迂曲纤细,很难做到准确超选。上述情况下,就无法保证化疗药物和栓塞材料能足量进入肿瘤区域,从而限制了治疗效果。其次,单纯多次的TACE治疗能否使患者持续从治疗中获益依然存在争议,TACE抵抗的概念也由此而来^[15,16]。对于出现TACE抵抗的患者,以及因肿瘤血供等情况不适合行TACE的患者,目前“规范”推荐联合局部消融、肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)或口服靶向药物等为代表的介入综合治疗方法。

3.2 TACE联合TA治疗 TA治疗分为物理消融和化学消融。物理消融的方法大体可分为热消融和冷消融两种,其中以RFA和微波消融(microwave ablation, MWA)为代表的热消融应用更为广泛。与外科手术切除一样同为治愈性治疗方法的RFA术,并不过多依赖于肿瘤的病理类型或血供情况,其治疗效果也在多年来的应用中得到了充分的证明^[17,18]。但其同样存在一些无法回避的局限性。首先,影像引导下的穿刺过程对于术者的要求较高。尤其是对肝内一些特殊部位,例如肝门区、胆囊窝旁、毗邻大血管甚至邻近肝外脏器的肿瘤进行穿刺时,存在误伤其他脏器甚至血管或胆道的风险,同时亦存在消融不彻底的隐患。其次,RFA术的治疗效果与病灶的大小密切相关^[19]。目前业内的共识认为病灶5cm是

判定 RFA 术后疗效的分水岭^[20]。但目前越来越多的学者也在力求尽可能扩大消融范围,同时 RFA 的设备也在不断更新,使越来越多的大肝癌患者能够有机会接受 RFA 治疗。另一方面,当靶病灶毗邻大血管或本身血供较丰富时,RFA 术中的“热沉效应”同样会影响疗效^[21]。与 RFA 相比,MWA 具有升温快、可同时采用多针技术、多针技术消融范围大等优势。但同时我们也应注意到,MWA 虽然消融效率较高,但在可控性和安全性上仍需进一步完善。同为物理消融方法的冷冻消融目前发展迅速,也为中晚期肝癌的消融治疗提供了另一种选择。其优势在于冷冻消融过程中局部形成的冰球在 CT 上与周围组织的密度差极大,从而使术者对消融范围的监测和评价更加准确。另外,冷冻消融过程中患者的疼痛较轻,同时对于部分迷走神经反射敏感的患者,采用冷冻消融也能够提高患者的耐受性。其不足之处在于目前冷冻消融的设备比较复杂,机动性不强。另外,冷冻消融针较热消融针略粗,加之冷冻消融在穿刺道的处理方面仍存在一定的局限性,因此其术后出血和针道肿瘤种植风险相对较高。目前越来越多的学者主张 TACE 联合 TA 治疗,起到扬长避短的作用^[22]。首先,肝动脉造影能够敏感地发现一些术前影像学检查中显示不清的病灶。同时,碘油在病灶内的沉积不但有利于消融过程中热量的传导及均匀分布,同时还能够很好地描绘出病灶范围,提高完全消融的几率。其次,对于一些 TACE 术后病灶周边残存,但供血动脉超选困难,较难实施二次栓塞的患者,可联合消融治疗灭活病灶。在联合治疗的顺序上,多推荐先行 TACE 后联合消融治疗。而在二者的时间间隔方面,目前应用最广泛的是序贯方案,即 TACE 术后 2~3 周后行消融治疗^[23]。另一种方案推荐 TACE 与消融治疗同步进行,这一方案对患者的身体状况及肝功能等情况要求相对较高,对于病灶内碘油沉积不良的患者可以考虑此种联合方案;同时,消融术后即刻造影有助于发现穿刺道出血并及时处理^[24]。近年来多个荟萃分析表明,TACE 联合消融治疗原发性肝癌的效果优于单独治疗,不仅能够将患者的生存期提高 1~3 年,同时可以明显减低局部肿瘤复发率^[25,26]。随着 TACE 及消融相关器械的不断更新,消融技术及影像引导设备的不断改进,TACE 联合消融治疗的适用范围覆盖了越来越多的“禁区”,为更多的患者提供了治疗机会。

3.3 TACE 联合药物治疗 针对中晚期肝癌的药物治疗主要包括靶向药物和免疫抑制剂两部分。靶向

药物以索拉非尼为代表的络氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs),通过对血管内皮生长因子及其受体(vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor, VEGF/VEGFR)的特异性结合,起到抑制新生血管形成的作用。在索拉非尼用于治疗肝癌的 10 余年中,陆续出现了 SHARP、ORIENTAL、SPACE、post-TACE、TACTICS 等全球性临床研究。虽然大多数研究结果显示,TACE 联合索拉非尼并未显示出明显的 OS 优势,但究其原因,各大研究中对 TACE 的间隔、联合用药的方案、病灶的疗效评价标准等均不尽相同。2018 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上,由日本的 Kudo 教授团队提出的 TACTICS 研究结果令人鼓舞,其中联合治疗组中无进展生存时间(progression-free survival, PFS)长达 25.2 个月,显著优于单独 TACE 治疗组;同时,在 TACTICS 研究中,有 56.3% 的患者采取首次 TACE 即联合索拉非尼的方案,且综合治疗组中整体患者的平均用药时间达到 38.7 周。不少专家学者认为,这种早期联合的用药方案和较长的用药时间是该研究呈现阳性结果的一个主要原因。因此,一些学者推荐将靶向药物的联合应用时间窗提前,从而延长药物服用时间,以期提高患者的客观反应率、延长患者生存期。虽然在靶向药物的使用方面仍存在一些分歧,但 10 余年的临床经验证明其在延长患者生存期方面具有积极的作用。因此无论是 BCLC 分期系统,还是 2017 年、2019 年国家的肝癌诊疗规范中,都将索拉非尼纳入治疗建议中。另外,近年上市的仑伐替尼,以及作为索拉非尼治疗失败后的二线药物瑞戈非尼,也分别在 REFLECT 研究和 RESOURCE 研究中展现出了不错的治疗效果,在 2019 年“规范”中被推荐在 II b 和 III 期中使用。同时,我国研发的阿帕替尼作用靶点更加单一,其治疗效果同样在多项大宗临床试验和临床应用中得到证实^[27]。然而,靶向药物的临床应用仍存在一些亟待解决的问题。首先,目前尚未发现准确有效的方法,能够在用药前筛选出有效人群。其次,通过 10 余年靶向药物治疗的经验发现,即使药物在一段时间内能够控制肿瘤生长,甚至使肿瘤缩小,但其持续时间相对较短,且一旦出现耐药,后线治疗选择有限,治疗难度也随之增加。针对这一问题,诸如瑞戈非尼等定位在一线治疗失败后的二线药物逐渐涌现,其治疗效果仍需在实践中进一步证实。另一种针对中晚期肝癌的药物,即以 PD-1/PD-L1 抗体为代表的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint

inhibitors, ICIs), 多个国内外指南也对肝癌免疫治疗做出推荐。但是, 随着免疫治疗在临床中的应用不断增加, 与其相关的不良反应也日益受到关注。其中包括皮肤及胃肠道反应、免疫性肝炎、免疫性肺炎等, 甚至有个案报道称部分患者在接受免疫治疗后可能引发机体免疫系统紊乱, 即免疫风暴(又称细胞因子风暴), 预后较差^[28~30]。在 2018 年, ASCO 和美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 联合发布了共同制定的《免疫检查点抑制剂治疗相关免疫相关不良事件管理指南》, 旨在更好地监测和管理免疫治疗相关性不良事件的发生发展, 以保证或提高免疫治疗的安全性。目前, 免疫治疗方兴未艾, 全球范围内关于肝癌免疫治疗的临床研究很多, 然而, 仔细研读上述免疫制剂获批上市前的临床研究数据不难发现, 单药用于治疗中晚期肝癌的客观反应率实际并不尽如人意。因此, 联合应用仍然是中晚期肝癌免疫治疗的主要研究方向。这其中包括联合 TACE、TA 以及系统药物等。

3.4 其他综合治疗 HAIC 与 TACE 的不同之处主要在于适应人群的差异。TACE 是中期肝癌的标准治疗, 多适用于中期肝癌患者, 而 HAIC 则更多应用于晚期患者。另外, 当中期患者肝内病灶广泛, 或根据血供情况判断不适宜超选栓塞时, 可考虑 HAIC 治疗。在灌注化疗选用的药物方面, 2017 年、2019 年的“规范”基于 EACH 研究的结果, 将 FOLFOX4 方案作为晚期肝癌标准治疗。HAIC 作为一项操作简便、安全性好的治疗方法, 值得进一步应用及推广, 其治疗效果仍有待大宗临床试验进一步证实。

4 结语

微创介入技术经过近 30 载的研究发展, TACE 联合 TA 已经成为肝癌治疗的重要组成部分, 并已被公认为早期和中晚期肝癌的标准治疗, 以及术后复发肝癌的重要治疗手段。大量的研究数据和临床经验也证实了其良好的治疗效果。但是, 微创介入治疗后复发及转移的问题仍然严重影响着肝癌患者的远期生存。因此, 越来越多的学者认识到, 对于肝癌尤其是中晚期患者, 应采用基于 TACE 联合消融为主, 同时根据个体情况及病情变化联合粒子植入、放射治疗以及系统药物等在内的多种治疗方法, 形成个体化的微创介入综合治疗模式, 从而为患者提供更优的治疗选择, 为患者长期生存带来新的希望。

参考文献

1 Tang A, Hallouch O, Chernyak V, et al. Epidemiology of hepatocel-

lular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis[J]. *Abdom Radiol(NY)*, 2018, 43(1):13-25.

2 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, 41(1):19-28.

3 Nishikawa H, Kimura T, Kita R, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Hyperthermia*, 2013, 29(6):558-568.

4 Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives[J]. *Gut*, 2014, 63(5):844-855.

5 Liu Y, Liu R, Wang P, et al. Percutaneous implantation of (125)iodine seeds for treatment of portal vein tumor thrombosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(8):214.

6 Xiao ZL, Wang P, Lei LP, et al. Advances in the study of programmed cell death protein 1 and its ligand inhibitors in the treatment of late stage HCC[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2019, 27(9):732-736.

7 Han K, Kim JH. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(36):10327-10335.

8 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]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(1):1-20.

9 Kutlu OC, Chan JA, Aloia TA, et al. Comparative effectiveness of first-line radiofrequency ablation versus surgical resection and transplantation for patients with early hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2017, 123(10):1817-1827.

10 Mironov O, Jaber A, Kachura JR. Thermal Ablation versus Surgical Resection for the Treatment of Stage T1 Hepatocellular Carcinoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Population[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(3):325-333.

11 孙亭山, 李颖. TACE 联合二期手术切除巨大肝癌的临床疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(5):71-72.

12 盛波, 杨振华, 黄力建, 等. TACE 术后联合二期手术治疗 BCLC-B 期肝癌的临床观察[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(16):49, 58.

13 林福煌, 吴宁, 李斯锐, 等. 介入治疗原发性肝癌合并不同类型动静脉瘘的影响因素[J]. *中国医学装备*, 2018, 15(11):82-86.

14 Chan SL, Chong CC, Chan AW, et al. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(32):7289-7300.

15 Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update[J]. *Oncology*, 2014, 87(Suppl 1):22-31.

16 Raoul JL, Gilbert M, Piana G. How to define transarterial chemoembolization failure or refractoriness: a European perspective[J]. *Liver Cancer*, 2014, 3(2):119-124.

17 Feng K, Ma KS. Value of radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20):5987-5998.

18 Fu C, Liu N, Deng Q, et al. Radiofrequency ablation vs. surgical resection on the treatment of patients with small hepatocellular carci-

- nomia: a system review and meta-analysis of five randomized controlled trials[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(134):1722-1729.
- 19 Langenbach MC. RFA vs resection of HCC: exploring the past to improve the future[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(5):2677-2678.
- 20 Nkontchou G, Seror O, Mahamoudi A, et al. Predictive factors of HCC free survival in 203 patients with cirrhosis classed Child Pugh A and HCC (< = 5cm) treated by radiofrequency ablation (RFA) [J]. *J Hepatol*, 2008, 48:S154.
- 21 王译斌,廖锦堂,李悦怡,等. 对比经皮微波消融与射频消融治疗肝癌疗效的 Meta 分析[J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30(12):1869-1873.
- 22 Pan GZ, Xu JB, Hao L, et al. Effect of CIK on long-term survival in the treatment of HCC after RFA combined TACE[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2016, 96(9):689-692.
- 23 Sun Y, Ji S, Ji H, et al. Clinical efficacy analysis of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation(RFA) in primary liver cancer and recurrent liver cancer [J]. *J BUON*, 2019, 24(4):1402-1407.
- 24 杨柏帅,袁敏,陈天佑,等. 肝动脉化疗栓塞联合同步射频消融治疗中晚期肝细胞癌效果及预后影响因素分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(7):678-681.
- 25 Guo W, He X, Li Z, et al. Combination of Transarterial Chemoembolization(TACE) and Radiofrequency Ablation(RFA) vs. Surgical Resection(SR) on Survival Outcome of Early Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2015, 62(139):710-714.
- 26 赵松,陈学春,龙清云,等. 经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗肝细胞癌疗效荟萃分析[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22(11):908-913.
- 27 秦叔逵,白玉贤,欧阳学农,等. 阿帕替尼一线治疗晚期肝细胞癌的前瞻性、随机、开放、全国多中心 II 期临床试验[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(12):1057-1065.
- 28 Chng SSY, Tan SWL, Lee JJX, et al. Response to multi-targeted kinase inhibitor(MKI) after immune checkpoint inhibitor(ICI) in patients with hepatocellular carcinoma(HCC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Supplement 9).
- 29 Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(7):1362.
- 30 徐细明. 肝癌的免疫治疗进展[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(4):347-353.

[收稿日期 2020-03-13][本文编辑 吕文娟 余军]