

能量消融术在肝细胞癌治疗中的临床应用与研究前景

汤福求, 徐明, 谢晓燕*

中山大学附属第一医院 超声医学科, 广东 广州 510000

【摘要】 肝细胞癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,其发病率与死亡率居高不下,严重影响群众健康。能量消融术作为肝细胞癌的一种有效治疗方式,相较于传统外科手术,具有微创、精准、可重复等优势,因此在临床实践中受到广泛关注。本文从基本原理、临床应用、疗效评价、联合治疗及研究前景等方面对肝细胞癌的能量消融治疗进行述评。

【关键词】 肝细胞癌; 能量消融术; 消融治疗

The clinical application and research prospect of energy-based ablation technique in the treatment of hepatocellular carcinoma

Tang Fuqiu, Xu Ming, Xie Xiaoyan*

Department of Ultrasound Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

*Corresponding author: Xie Xiaoyan, E-mail: xiexyan@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma is one of the most common malignant tumors in clinic, with high morbidity and mortality, affecting the public health seriously. As an effective treatment method for hepatocellular carcinoma, energy-based ablation technique has some advantages including minimally invasive, accurate and reproducible, compared with traditional surgery. Therefore, it has attracted wide attention in clinic. This article reviews the energy-based ablation therapy for hepatocellular carcinoma from the aspects of basic principle, clinical application, efficacy evaluation, combination therapy and research prospect.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Energy-based ablation technique; Ablation therapy

原发性肝癌是全世界第六大常见肿瘤和第三位肿瘤相关死因,其中肝细胞癌是原发性肝癌最常见的病理学分型。尽管我国的肝癌发病率在过去几十年中趋于稳定,但考虑到我国属于肝炎高发国家,并且存在较高的食品黄曲霉毒素污染率,潜在的肝癌高风险群体依然庞大^[1]。因此,对于肝癌的规范化诊断和治疗依然需要保持高度重视与持续关注。肿瘤消融术是指在各种影像技术引导下,将消融针定位至肿瘤病灶,施加不同形式的能量引起肿瘤组织坏死,从而根除或破坏肿瘤组织,达到“切除”肿瘤的效果^[2]。根据消融原理的不同,可以将肿瘤消融术分为化学消融与能量消融,而能量消融又可以根据能量来源细分为射频消融(radio frequency ablation, RFA)、微波消融(microwave

ablation, MWA)、冷冻消融(cryoablation, CRA)及不可逆电穿孔消融(irreversible electroporation, IRE)等^[3]。以RFA和MWA为代表的能量消融具有微创、精准、可重复等优点,已经成为早期肝细胞癌治疗的一线手段。本文旨在从不同角度探讨能量消融术在肝细胞癌治疗领域中的临床应用与研究前景。如无特殊说明,本文中出现的“肝癌”均代表肝细胞癌。

1 基本原理

1.1 射频消融

RFA通过射频电极传导400~600 kHz的高频交流电,激发组织内离子振荡引起摩擦生热,当温度达到60℃以上时导致组织发生损伤坏死^[4-5]。在细胞水平上,消融灶从中心向外周大致可以划分为3个区域:电极旁的中央坏死区、受热力影响

*通信作者:谢晓燕, E-mail: xiexyan@mail.sysu.edu.cn

的过渡区以及不受 RFA 影响的周围组织。研究发现,中央坏死区由于热损伤会产生一系列生化反应而导致细胞凋亡,诸如各类酶的失活、线粒体功能障碍、细胞膜性质的改变等。而在消融过渡区多可见间接性或延迟性热损伤,其潜在的机制包括血管损伤后缺血、缺血再灌注损伤、RFA 或高温诱导的一系列免疫反应等^[6-7]。此外,高温还会引起局部血流量减少、血流淤滞、微血栓形成等一系列微血管病理改变,进一步减少肿瘤血供^[8]。

RFA 虽然是目前较常用的肝癌消融治疗方式,但仍然存在难以避免的局限性即“热沉效应”:当肿瘤组织邻近大血管或消融区域血流灌注较丰富时,热量会被流动的血液或空气带离消融区域,影响消融效果,容易导致肿瘤残留复发^[6]。此外,由于高频交流电多局限于电极附近,消融范围相对受限。

1.2 微波消融

MWA 通过消融天线导入 900~2500 MHz 的电磁场,迫使水分子及蛋白质分子等极性分子发生极高频率的旋转以增加自身动能,从而互相摩擦生热引起局部温度升高,最终破坏肿瘤组织。与 RFA 类似,MWA 也通过上述热损伤机制杀灭肿瘤细胞^[6,9]。目前已经有多项研究证明,MWA 与 RFA 在技术有效率、局部肿瘤进展率、无进展生存期、并发症发生率等方面的差异无统计学意义^[2,10-11]。

MWA 依靠电磁场传播能量,对热传导依赖性低,温度升高快且均匀,消融范围也更大,受到“热沉效应”影响更少。由于 MWA 不依赖组织传导性,在电阻抗较高的组织(如肺部与骨骼)或部分囊性肿瘤中应用效果会更佳。实施 MWA 时可以采用多根消融天线以优化热场分布,提升消融速度,扩大消融范围,提高消融安全性。但当肿瘤形态不规则或与热场范围不匹配时,消融效果将大打折扣。此外,MWA 设备过于笨重、天线需要冷却保护装置、缺乏科学量化的消融规划及治疗指南等也是目前在临床实践中亟待解决的重要问题^[12]。

1.3 冷冻消融

CRA 技术将极低温度经探针直接作用于消融病灶处,在受控范围内形成冰晶破坏肿瘤组织,从而达到治疗目的。目前用于临床实践的 CRA 设备主要包括以液氮冷冻为主的相变制冷设备和以氩氦刀冷冻为主的焦耳-汤姆逊效应制冷设备。在 CRA 过程中,低温破坏靶组织的机制主要有以下

几种:低温形成胞内冰晶与复温引起再结晶对肿瘤细胞产生的直接损伤;冷冻引起微血管收缩及血栓形成,最终导致微循环衰竭;具有免疫原性的细胞内容物因细胞膜裂解而释放所引起的免疫反应。与传统消融方法相比,CRA 所使用的极低温度具有一定程度的麻醉效果,因此无需对患者行全身麻醉;CRA 不受“热沉效应”的影响,消融边界清晰,影像下可视;CRA 能够更好地保留肿瘤灶的抗原活性,从而更高效地启动机体抗肿瘤免疫反应。目前 CRA 所面临的临床应用难点主要包括对大尺寸肿瘤的消融设计、对并发症的预防处理以及联合治疗的研究^[13]。

1.4 不可逆电穿孔消融

IRE 又称纳米刀消融,是一种新型非热能肿瘤消融技术:通过向靶组织施加高压脉冲,在细胞膜的磷脂双分子层上形成纳米级别的不可逆孔洞,改变其通透性,打破细胞稳态,激活免疫应答,最终引起细胞死亡。鉴于 IRE 作用机制主要为对细胞膜的破坏而非热效应,所以相较于传统消融,IRE 不受“热沉效应”的影响,且对周围神经与血管不造成伤害。因此,对于肝内靠近血管或胆管等特殊位置的肝癌、其他消融疗法难以处理或多次治疗后仍然复发的肝癌,IRE 或许提供了一种新的治疗选择。2023 年的一项多中心研究对其招募的 149 例行 IRE 的肝癌患者进行了随访,最终得出结论:对于不适合其他消融疗法的肝癌患者而言,IRE 能够成为一种安全的治疗方式^[14]。尽管 IRE 在肝癌治疗中展现出较其他消融疗法显著的优势,IRE 仍然存在一些实际问题需要解决,如 IRE 的具体损伤机制尚不清晰、IRE 严重并发症的预防、物理参数的调试尚未规范等^[15]。

2 临床应用

2.1 适应证

国际最新巴塞罗那分期(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)建议:对于 BCLC 0 期患者(直径 ≤ 2 cm 的孤立性病灶,无血管侵犯或肝外扩散,保留肝功能且尚无癌症症状),除非存在其他因素限制,否则都应首选消融治疗;对于 BCLC A 期患者(最多达 3 个且直径均 ≤ 3 cm 的多发性病灶,无血管侵犯或肝外扩散,保留肝功能且尚无癌症症状),如无肝移植条件,也应选择消融治疗^[16-17]。我国《原发性肝癌诊疗指南(2024 版)》指出:中国肝

癌分期(China liver cancer staging, CNLC) I a期及部分 I b期肝癌(单个肿瘤、最大直径 ≤ 5 cm或2~3个肿瘤、最大直径 ≤ 3 cm),可选择消融治疗,其中未侵犯胆管、血管及相邻器官,无远处转移且肝功能分级为Child-Pugh A/B级者甚至可获得根治疗效^[3]。

目前已经有多项研究表明,对于直径较小的肝癌,无论是RFA还是MWA都可提供与手术切除类似的治疗效果。尽管消融治疗存在一定的局部肿瘤进展率,但鉴于其并发症较少且轻微,能够保障患者术后生活质量,仍然是早期肝癌患者的首选^[18-20]。

2.2 禁忌证

肝癌消融治疗的禁忌证主要包括:①肿瘤巨大或弥漫性分布;②伴有脉管癌栓或侵犯胆囊、胃肠等邻近器官;③肝功能Child-Pugh C级,经护肝治疗无法改善;④治疗前1个月内出现食管胃底静脉曲张破裂出血;⑤存在难以纠正的凝血功能障碍或严重的出血倾向;⑥存在难以纠正的大量腹水;⑦存在活动性感染,尤其是胆系炎症;⑧存在肝脏、肾脏、心脏等重要器官功能衰竭;⑨意识障碍或不能配合治疗等^[21]。

2.3 并发症

消融治疗安全有效,并发症发生率为2.4%~8.8%,主要并发症包括腹腔出血、感染、邻近组织损伤、肿瘤种植转移等。尽管消融并发症发生率较低,但在消融治疗过程中,因病灶位置与大小、治疗时间与术式、患者客观情况等因素的不同,若在术前未加以预测评估或术后未加以监护防范,也会出现严重并发症致死的可能性。2023年的一项回顾性研究招募了3167例行经皮超声引导下肝恶性肿瘤热消融的患者,其中有80例出现了术后感染,发生率为1.1%,而在感染病例中,18%的患者发生了严重感染(14/80),10%的患者因感染而死亡(9/80)。此外,该研究还探索了术后感染的相关风险因素包括:既往胆道介入治疗史、既往经肝动脉化疗栓塞术史及肿瘤最大直径,并基于此制作了一个预测模型以定量地评估消融后感染风险。该研究结果不但为临床决策提供了一种简便高效的工具,而且为进一步规范各类消融并发症的前瞻式管理提供了新思路^[22]。

3 疗效评价

肝癌消融疗效评价包括以下4个方面:①技

术成功,即是否按照术前既定策略完成消融操作,可根据术中或术后影像学检查评价;②技术疗效,即术后指定时间点影像学检查明确是否完全消融;③并发症情况;④治疗后结局,包括全身及局部疗效、肿瘤标志物改变、总生存期、疾病进展时间等^[23]。

改良实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)是目前最广泛应用于评估肝癌治疗反应的疗效标准。mRECIST对活性肿瘤进行了定义:在增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)上动脉期即表现为结节状不规则强化影的肿瘤组织。消融疗效可以根据活性肿瘤的概念分为以下几种情况:①完全消融,术后第1次影像学检查结果为消融区无活性肿瘤成分且消融边缘充分(0.5~1.0 cm),消融区周边区域伴或不伴同心、匀称、光滑的环形强化带;②部分消融/肿瘤残余,术后第1次影像学检查结果提示肿瘤消融区仍存在活性肿瘤;③局部肿瘤进展,原先判断定为完全消融的消融区内在之后任何1次影像学随访中出现活性肿瘤;④新发肿瘤,术后任何1次影像学随访提示原消融区以外的肝实质内出现活性肿瘤^[24-26]。

4 联合治疗

虽然消融在肝癌治疗中占有巨大优势,甚至在部分早期肝癌患者中能起到根治作用,但在临床实践中仍然存在一定的局限性:如可能发生的局部肿瘤进展、部分肝癌体积较大需要进行多次消融、部分肝癌位置特殊难以实施消融等。目前,临床上多采用消融与其他肝癌治疗方法进行联合治疗以克服其局限性,达到理想的消融效果,最常见的包括经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、经皮无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)、靶向药物等。

4.1 消融治疗联合经导管动脉化疗栓塞术

TACE是指经股动脉逆行引入特殊导管至肿瘤供血动脉,注入高浓度化疗药物并栓塞肿瘤营养血管,从而增加局部化疗效果且实现血供阻断,最终使肿瘤组织在缺血缺氧及药物作用下发生坏死^[27]。TACE联合RFA治疗主要有以下几种机制:TACE能阻断肿瘤供血动脉,减少“热沉效应”的影

响;鉴于肿瘤周围卫星病灶有可能在常规影像学扫描中难以检出,TACE可以对此类病灶起治疗作用,减少消融遗漏;化疗药物会增加高温对肿瘤组织的破坏能力,高温同时会增强化疗药物的效果;TACE破坏肿瘤内纤维分隔使得温度升高更均匀,且TACE本身就可以减少肿瘤体积从而增强消融效果^[5,28]。一项纳入189例肝癌患者的前瞻性随访研究表明:与单独RFA组相比,TACE-RFA组的总生存期及无复发生存期明显延长,且在联合治疗时,肝癌直径 ≥ 3 cm的患者会比直径 ≤ 3 cm的患者受益更多^[29]。对于TACE联合MWA治疗也有相关研究,结果显示联合治疗组在延长总生存期、降低复发率方面也较单独MWA组更有优势^[30]。诸多研究表明,消融治疗联合TACE会发挥出更好的治疗效果。

4.2 消融治疗联合经皮无水乙醇注射

PEI是指影像引导下直接将无水乙醇注入肿瘤中央,使肿瘤细胞及血管内皮细胞迅速脱水,蛋白质变性凝固,导致肿瘤细胞坏死。PEI联合消融治疗的优点主要包括以下几项:PEI能够栓塞小血管从而降低“热沉效应”,同时能够向周围扩散产生更大的消融区;由于乙醇的沸点为 78.3°C ,RFA可以增强乙醇的烧蚀效果;乙醇可以使电极周围的组织不易碳化以增强热传导等。一项关于PEI联合RFA治疗的Meta分析表明:联合治疗可显著改善1.5年、2年和3年的总生存率,显著降低局部复发率,同时并不会增加并发症的发生率,且联合治疗较单独使用RFA或PEI具有更好的临床安全性和耐受性^[31]。此外,在处理邻近肝门、胆囊和膈肌等解剖结构复杂的特殊部位肝癌时,联合治疗能够取得更佳的治疗效果^[9,32]。

4.3 消融治疗联合靶向药物治疗

索拉非尼是一种多激酶抑制剂,作为第一种被批准用于肝癌治疗的靶向药物,具有促进细胞凋亡、减少血管生成和抑制肿瘤细胞增殖的作用^[33]。一项关于能量消融联合索拉非尼治疗的研究指出,无论是RFA还是MWA联合索拉非尼都可以提高1年总生存率并降低复发率,但是也发现了在收集的1561例肝癌患者中,联合治疗组的不良反应发生率明显高于单独消融组^[34]。无独有偶,另有一项招募了1114例肝癌患者的研究指出,在肝癌手术或消融后应用索拉非尼组的无复发生存期(33.3个月)与安慰剂组(33.7个月)相比未见明显

差异^[35-36]。因此,索拉非尼联合消融治疗的有效性与耐受性仍然需要进一步验证。

仑伐替尼和多纳非尼是继索拉非尼之后在我国被批准用于肝癌治疗的一线靶向药物。与索拉非尼相比,仑伐替尼在总生存期、无进展生存期、客观缓解率等药物疗效指标上与其相当或更佳,而多纳非尼不仅能够维持较好的疗效,在药物安全性方面更展现出了独有的优势^[3,37]。目前已经有部分研究表明:相较于单纯消融治疗,消融联合仑伐替尼治疗能够降低肝癌患者的甲胎蛋白水平、改善肝功能并降低肿瘤复发率^[38]。

5 研究前景

5.1 免疫治疗

消融不仅能杀灭邻近的肿瘤细胞,还可以对远处肿瘤组织发挥一定的作用,即“远隔效应”,这可能是由于消融过后的细胞碎片具有高度免疫原性,能够激活抗原并激发全身的特异性抗肿瘤免疫。消融治疗引起免疫反应的机制主要包括:消融引起具有免疫原性的细胞内底物释放,从而诱导各类免疫细胞浸润;在过渡区可以发现各种辅助介导免疫反应的细胞因子生成;T细胞的活化能够增强抗肿瘤免疫,防止消融后潜在的肿瘤残留复发。尽管消融可以增强各种肿瘤相关抗原的特异性T细胞反应,但由于此类特异性T细胞的寿命短,免疫作用不足以完全预防肿瘤复发,因此如何增强消融引起的抗肿瘤免疫,让免疫强度上调、持续时间延长成为了研究的热点之一^[6,7,39]。目前肝癌的免疫治疗主要包括免疫检查点抑制剂、过继细胞疗法和疫苗治疗^[40]。

5.2 人工胸腹水辅助治疗

人工胸腹水技术是指在影像引导下,向胸腔或腹腔注入一定量的生理盐水或造影剂,在可控范围内模拟胸腹腔积液或增加原有胸腹腔积液容量。位于肝穹窿部、包膜下或靠近胆囊、胃肠道等器官的肝癌,在对其进行消融时进针角度困难,且需考虑邻近器官热损伤,又常伴有气体遮挡导致超声图像显示不清。因此,对于此类肝癌仅使用消融治疗价值有限,术后容易引起肿瘤复发、胆瘘、胃肠穿孔等并发症。人工胸腹水辅助消融治疗是一种结合影像引导与微创治疗的创新技术,为位置特殊或手术风险高的肝癌患者带来新的解决方案。人工胸腹水的存在显著提升了胸腹腔内部

结构的辨识度,通过增加组织间对比,为消融治疗中的病变识别与精确定位提供了更为清晰的视野。此外,人工胸腹水形成了一个热隔离区,能够保护正常组织器官免于热损伤,减少各类并发症的发生^[41]。

5.3 肿瘤血管消融

肿瘤血管消融通过导管直接将消融能量释放至肿瘤供血血管的管壁,导致血管闭塞以阻断血供,不仅能控制肿瘤生长,还能够集中化疗药物从而减少全身毒性。由于肝癌在形成过程中多存在肝动脉与门静脉的双重血供,因此相较于仅仅阻断动脉的TACE而言,血管消融展现出了更彻底的病灶灭活能力。在实施消融治疗前,运用动态三维超声造影技术预先检出病灶的供血血管及其分支,能够显著增强对肝脏内部解剖结构的识别能力,提升消融操作的精确度,确保治疗的靶向性从而最大程度地保护健康肝组织,减少并发症风险。一项招募25例富血供型肝癌患者的前瞻性研究揭示了将血管消融作为RFA补充疗法的益处:采用联合治疗策略,不仅能够进一步减少肿瘤血供,还展现出了降低RFA术后局部肿瘤进展风险的潜能,为优化治疗效果和延长生存期提供了新思路^[42-43]。

5.4 融合成像

肝癌消融治疗效果的优劣依赖于精准的肿瘤定位与边界判定,但目前在临床实践中,消融针定位多基于医生经验及单一的影像引导,超声图像显示也与患者的生理情况及肿瘤的客观指标有关。融合成像,即收集不同来源的影像数据,如实时动态的超声、高分辨力的CT及具备软组织显示优势的MRI,经过软件算法配准达到解剖结构的匹配,最终形成一张统一的图像,从而更准确地显示肿瘤的大小、位置、形状、边界及邻近组织等。通常将超声与其他影像技术的融合称为多模态融合,而超声与超声的融合定义为单模态融合。一项采用了超声-MRI多模态融合成像的研究探讨了其对于肝癌消融的价值,结果表明1年、3年和5年的累积总生存率分别为97.8%、87.1%和81.7%,由此得出结论:此类融合成像能够帮助患者获得满意的生存结果^[44]。最近的一项研究为了探索单模态融合成像对于肝癌消融针放置的应用价值,将实时二维超声图像与三维超声容积图像进行融合,研究结果表明:在对57例患者共60个病灶的

近2年随访期间,仅有5个病灶存在局部进展,意味着这种三维超声融合成像能够提高消融针定位的精准度,减少消融遗漏,降低肝癌复发率^[45]。融合成像下的肝癌消融治疗不仅能协助在术前精准规划消融路径,减少对正常组织器官的损伤,还能够提高消融的完全性,确保肿瘤区域全覆盖,减少肿瘤复发。

6 总结

能量消融术是一种微创、安全、高效的肝癌治疗方法,在降低患者死亡风险、提高患者生活质量及减轻经济负担等方面展现出显著优势。以RFA和MWA为代表的能量消融,因其疗效及预后能够媲美手术切除,正逐渐成为临床实践中早期肝癌的首选疗法。目前已经有消融联合TACE、PEI及药物治疗等多种联合疗法的报道,而肝癌的联合治疗也将成为未来肝癌精准治疗的大趋势。总之,随着科学研究的深入、医疗技术的革新以及循证医学的发展,消融治疗将会在肝癌治疗中发挥更大的应用价值。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] IZZO F, GRANATA V, GRASSI R, et al. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update [J]. Oncologist, 2019, 24(10): e990-e1005.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司.原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J/CD]. 肝癌电子杂志, 2024,11(2):1-26.
- [4] 王洋, 范承启, 邵成伟. 肝癌微波消融治疗的新进展 [J]. 医学影像学杂志, 2019, 29(3): 491-494.
- [5] 黄焯. 肝脏不同血流阻断方式对兔肝射频消融的影响及肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗肝癌的Meta分析[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2020.
- [6] CHU K, DUPUY DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(3): 199-208.
- [7] CHEN S, ZENG X, SU T, et al. Combinatory local ablation and immunotherapies for hepatocellular carcinoma: Rationale, efficacy, and perspective [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1033000.

- [8] WU F. Therapeutic Ultrasound [M]. Cham: Springer International Publishing, 2016: 131–153.
- [9] 冯含昕, 赵阳, 徐锋, 等. 微波消融技术在肝癌治疗的应用现状和展望[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(6): 458–462.
- [10] QIAN G, WANG N, SHEN Q, et al. Efficacy of microwave versus radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma: experimental and clinical studies[J]. Eur Radiol, 2012, 22(9): 1983–1990.
- [11] RADOSEVIC A, QUESADA R, SERLAVOS C, et al. Microwave versus radiofrequency ablation for the treatment of liver malignancies: a randomized controlled phase 2 trial[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 316.
- [12] 张旭辉, 彭玉兰, 廖中凡, 等. 热消融治疗肿瘤的研究进展[J]. 临床超声医学杂志, 2022, 24(10): 772–775.
- [13] 陈目, 刘威, 刘宝林. 肿瘤冷冻消融术的作用机理及应用[J]. 中国生物医学工程学报, 2023, 42(6): 757–768.
- [14] FRÜHLING P, STILLSTRÖM D, HOLMQUIST F, et al. Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma and colorectal cancer liver metastases: A nationwide multicenter study with short- and long-term follow-up [J]. Eur J Surg Oncol, 2023, 49(11): 107046.
- [15] 武史惠, 邓伟, 张英霞. 不可逆电穿孔技术治疗恶性肿瘤研究进展 [J]. 中国医学影像技术, 2024, 40(6): 928–931.
- [16] REIG M, FORNER A, RIMOLA J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update[J]. J Hepatol, 2022, 76(3): 681–693.
- [17] SIDALI S, TRÉPO E, SUTTER O, et al. New concepts in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. United European Gastroenterol J, 2022, 10(7): 765–774.
- [18] 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.
- [19] SONG J, CAO L, MA K, et al. Laparoscopic liver resection versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: randomized clinical trial [J]. Br J Surg, 2024, 111(4): znae099.
- [20] XU X, LIU X, LIANG M, et al. Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis [J]. Radiology, 2018, 287(2): 461–472.
- [21] 张雨康, 牛丽娟, 王勇. 射频消融在肝细胞肝癌临床治疗中的研究现状与进展[J]. 癌症进展, 2017, 15(1): 15–17, 21.
- [22] LI X, ZHANG Y, WANG X, et al. Predicting Infectious Complications after Percutaneous Thermal Ablation of Liver Malignancies: A 12-year Single-Center Experience [J]. Radiology, 2023, 308(2): e223091.
- [23] AHMED M, SOLBIATI L, BRACE CL, et al. Image-guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria—A 10-Year Update [J]. Radiology, 2014, 273(1): 241–260.
- [24] 俞巍, 张洪义, 王鹏辉. 射频消融治疗肝癌的研究进展[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(4): 385–387.
- [25] LENCIONI R, LLOVET JM. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma [J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1): 52–60.
- [26] LLOVET JM, LENCIONI R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements [J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 288–306.
- [27] LANZA E, DONADON M, PORETTI D, et al. Transarterial Therapies for Hepatocellular Carcinoma [J]. Liver Cancer, 2016, 6(1): 27–33.
- [28] SMOLOCK AR, CRISTESCU MM, HINSHAW A, et al. Combination transarterial chemoembolization and microwave ablation improves local tumor control for 3- to 5-cm hepatocellular carcinoma when compared with transarterial chemoembolization alone [J]. Abdom Radiol (NY), 2018, 43(9): 2497–2504.
- [29] ZHANG Y, CHEN M, CHEN Y, et al. Long-term Outcomes of Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined With Radiofrequency Ablation as an Initial Treatment for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(9): e2126992.
- [30] ZHENG L, LI H, GUO C, 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(2): 237–246.
- [31] LU D, CHENG S, LIN Y, et al. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Hepatol, 2022, 27(5): 100729.
- [32] HUANG H, LIANG P, YU X, et al. Safety assessment and therapeutic efficacy of percutaneous microwave ablation therapy combined with percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma adjacent to the

- gallbladder[J]. *Int J Hyperthermia*, 2015, 31(1): 40-47.
- [33] TANG W, CHEN Z, ZHANG W, et al. The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theoretical basis and therapeutic aspects [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):87.
- [34] JIN M, YU Q, LIU Y, et al. Safety and Efficacy of Physical Thermal Ablation Combined Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(2): 149-159.
- [35] BRUIX J, TAKAYAMA T, MAZZAFERRO V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1344-1354.
- [36] FACCIORUSSO A, MUSCATIELLO N, DI LEO A, et al. Combination Therapy With Sorafenib and Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Glimmer of Light after the Storm Trial? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(5): 770-771.
- [37] 余明金, 孙登群. 晚期肝癌一线治疗的研究进展[J]. *癌症进展*, 2024, 22(4): 362-367, 384.
- [38] 杜轲锋, 邵亚丽. 超声介入微波消融术联合仑伐替尼治疗原发性小肝癌的疗效分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2024, 39(2): 270-273.
- [39] CHEN L, SUN J, YANG X. Radiofrequency ablation-combined multimodel therapies for hepatocellular carcinoma: Current status [J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 78-84.
- [40] WANG K, WANG C, JIANG H, et al. Combination of Ablation and Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Where We Are and Where to Go [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 792781.
- [41] 吴奇, 宋颢, 刘丙强, 等. 射频消融治疗肝癌应用进展 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2021, 24(6): 495-497, 500.
- [42] LI X, XU M, LIU M, et al. Contrast-enhanced ultrasound-guided feeding artery ablation as add-on to percutaneous radiofrequency ablation for hypervascular hepatocellular carcinoma with a modified ablative technique and tumor perfusion evaluation [J]. *Int J Hyperthermia*, 2020, 37(1): 1016-1026.
- [43] LI X, ZHANG X, SHI L, et al. Feeding Vessel Ablation: A Novel Subsegmental Devascularization Technique for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Located at the Liver Marginal Angle [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2022, 48(3): 546-553.
- [44] XU E, LI K, LONG Y, et al. Intra-Procedural CT/MR-Ultrasound Fusion Imaging Helps to Improve Outcomes of Thermal Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Results in 502 Nodules [J]. *Ultraschall Med*, 2021, 42(2): e9-e19.
- [45] LIU J, GUO Y, SUN Y, et al. Three-dimensional ultrasound fusion imaging in precise needle placement for thermal ablation of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Hyperthermia*, 2024, 41(1): 2316097.

收稿日期:2024-09-12