

原发性肝癌介入治疗进展

叶世青¹, 郭夏晴¹, 桂雄斌^{2*}, 许斌², 俞渊², 古石靖¹

1. 广西中医药大学, 广西南宁 530023

2. 广西中医药大学第一附属医院 肝胆外科, 广西南宁 530023

【摘要】 原发性肝细胞癌(简称肝癌)是常见的恶性肿瘤,在中国发病率高,预后差,严重影响人民群众身体健康。目前临床上肝癌的治疗方法较多,但大部分患者就诊时已无法获得根治性治疗,所以总体治疗效果欠佳,且传统的肿瘤手术切除和肝移植对患者损伤较大,术后容易复发,单纯靶向治疗及免疫治疗效果尚未令人满意,经肝动脉化疗栓塞、射频消融、微波消融等介入治疗方式已经成为肝癌重要的治疗手段,具有创伤性较小、治疗时间短、恢复快及可重复性强等特点,经过多年的临床实践和研究已经得到证实。随着近年来医疗技术的不断创新发展,越来越多的小肝癌包括微小肝癌得以早期发现,为介入治疗提供了更加广阔的舞台,患者有更多的治疗选择。本文就肝癌介入治疗的最新研究进展作如下综述。

【关键词】 原发性肝癌; 介入治疗; 进展

Progress in interventional therapy of primary liver cancer

Ye Shiqing¹, Guo Xiaqing¹, Gui Xiongbin^{2*}, Xu Bin², Yu Yuan², Gu Shijing¹

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China

2. Hepatological Surgery Department, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignancy. Its incidence rate has been high in China, with poor prognosis and incredible danger, seriously affecting people's health. At present, although there are many treatment options for HCC, most patients are not indicated for curative treatments due to late-stage diagnosis at their first visit to the doctor. Therefore, the general therapeutic results are not satisfactory. Hepatic resection and liver transplantation are more damaging to patients and have a high recurrence rate. Interventional procedures such as transhepatic artery chemoembolization, radiofrequency ablation, and microwave ablation have become essential therapies for patients with HCC. Through years of clinical practice and research, they are proved to be minimally invasive techniques requiring shorter operation time, enabling quick recovery of patients. With the continuous innovation and development of medical technology in recent years, more and more small HCC detected at an early stage allows a broader range of interventional treatment options for patients. This article reviews the latest research progress of interventional therapies for HCC as follows.

【Key words】 Primary liver cancer; Interventional therapy; Progress

原发性肝细胞癌(简称肝癌)是最常见的原发性肝脏恶性肿瘤,其中肝癌约占肝脏原发恶性肿瘤90%^[1],据世界卫生组织统计,全世界每年新发原发性肝癌84万例,病死78万例,中国占比超过50%^[2],肝癌位居世界常见恶性肿瘤第6位,在恶性肿瘤致死率中排名第3位,严重影响人民群众的健康^[3]。研究表明,肝癌的病因主要有病毒性

肝炎、酗酒、黄曲霉毒素等^[4];由于乙肝疫苗的普遍接种、医疗技术的发展以及老百姓对健康意识的提高,亚洲国家肝癌的发病率及死亡率均有所下降。早期肝癌症状不明显,大部分患者病情进展出现临床症状时已属晚期,失去了手术切除和肝移植等根治性治疗手段的机会^[5],预后极差,5年生存率低于15%^[6]。尽管早期手术切除效果较好,但只有20%的肝癌患者可获得手术切除机会,且手术创伤大,术后5年复发率40%~70%,较高的复发率严重影响肝癌的远期疗效^[7],因此寻找治疗效果好的,可延长患者生存期且容易被患者所接受的治疗方法尤为重要。随着肿瘤治疗微

基金项目:广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY20-25)

第一作者:叶世青,硕士研究生, E-mail: 1105616780@qq.com

*通信作者:桂雄斌, E-mail: 1070457863@qq.com

创化和介入肿瘤治疗学的出现,不但对早期肝癌有较好的治疗效果,而且为晚期肝癌患者提供了更多的治疗选择。

1 肝癌介入治疗的分类:经血管介入和非血管介入治疗

1.1 经血管介入治疗

1.1.1 经导管动脉化疗栓塞 经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)在20世纪70年代末被首次提出并应用于临床,在肝癌治疗体系中扮演着重要的角色,经过半个多世纪的发展,目前被公认为肝癌非手术治疗的最常用方法之一,是晚期肝癌患者的首选治疗手段^[8],在肝动脉造影显示肿瘤营养血管的同时,将导管经股动脉超选择性插入到肝脏肿瘤供血动脉后,注入栓塞剂和/或化疗药物,使化疗药物直接到达病灶,然后中断肿瘤病灶的血供,化疗药物以最大药物浓度作用于肿瘤细胞,促使肿瘤细胞缺氧、缺血并发生坏死。《中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗临床实践指南》(2019年版)认为TACE是肝癌除手术切除以外的最常用方法^[9],直径超过5 cm的大肝癌患者往往合并有肝硬化,剩余肝体积不足,无法耐受手术切除,失去手术机会^[10],此时TACE成为首选姑息治疗手段之一,但大肝癌栓塞后较易出现栓塞综合征等不良反应,严重者可危及生命。TACE治疗常用蒽环类、铂类等化疗药物,常用的栓塞剂有明胶海绵颗粒、碘油乳剂、药物洗脱微球、聚乙烯醇颗粒空白微球等,碘化油栓塞后联合使用颗粒栓塞剂可显著增加肝癌治疗的有效率^[11]。

1.1.2 肝动脉灌注化疗 于20世纪70年代由日本学者首次将肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)应用于肝癌的治疗,具有安全有效、微创等特点,被日本推荐为肝癌伴门静脉癌栓形成的标准治疗^[12],并于20世纪80年代引入中国,该治疗方法是将导管经股动脉或桡动脉等超选择性插入到肝脏肿瘤供血动脉后,注入高浓度化疗药物,直接对肿瘤进行持续性滴注,持续灌注时间达48 h以上,以最大限度杀死肿瘤细胞,通常为每3周重复1次,每2次治疗后评估临床疗效。HAIC不需使用栓塞剂,不会出现栓塞综合征等不良反应。在我国最常用的灌注化疗方案为FOLFOX(奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶)方案,疗效确切^[13]。许多研究表明HAIC作为晚期肝癌的治疗方法,安全、有效,因化疗药物直接作用于肿瘤部位,靶向性强,不良反应较全身化疗少,主要适用于失去手术机会或是经TACE治疗后复发或合并门静脉癌栓形成的晚期肝癌患者^[14]。

1.2 非血管介入治疗 非血管介入治疗主要为局部消融治疗,包括射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融(microwave ablation, MWA)等,是在影像设备辅助下将消融针经皮穿刺进入到病灶处,通过化学和/或物理方式将肿瘤杀灭,达到控制肿瘤的目的。局部消融治疗具有耗费低、创伤小、可重复操作等特点,在临床治疗肝癌方面得到广泛应用^[15]。

RFA是目前国内发展比较迅速且运用比较普遍的一

种介入治疗技术,第1例肝癌RFA治疗在1989年由Rossi等开展,RFA技术发展至今经历了技术探索期、临床积累期和学术成熟期3个发展阶段;随着RFA技术的不断发展,其理论体系逐渐完善,学术地位逐渐明朗,已成为早期肝癌的首选治疗手段^[16]。其原理是借助二维超声或CT精准定位后,将射频电流通过电极针传导到病灶,通过针尖的高温(温度通常为90~110℃)导致肿瘤细胞中的蛋白质发生变性坏死及灭活,同时可以起到提高机体免疫力的作用^[17],操作简单,可重复性强,可耐受度强,对肝功能影响较小,对于直径小于3 cm的小肝癌患者,其临床疗效与手术切除无明显差异^[18]。

MWA最早在日本运用于临床治疗肝癌,其优点是热场均匀、升温迅速、热效率高且受血流影响较小,对肝癌治疗有良好的效果^[17],其原理是在超声或腹腔镜引导下,将微波针插入到肿瘤中央,根据肿瘤的大小决定消融时间,由于肿瘤细胞不耐高温,通过微波天线传导能量,高温杀死肿瘤细胞,使其碳化,从而达到局部消除肿瘤的效果^[19]。无论在远期生存或是并发症发生率及局部疗效等方面与RFA相比均无显著差异,一般根据肿瘤不同的解剖位置及大小,选择不同的消融方式。

2 临床疗效评价

2.1 TACE与HAIC临床疗效评价 TACE作为一种姑息治疗方法,多年的临床实践证实TACE可以延长肝癌患者的生存期^[20],刘红霞等^[21]通过研究认为TACE与手术切除治疗肝癌破裂出血患者均具有较高的止血成功率,疗效相近,均可取得较好的预后、获得较长的生存期。魏秋良等^[22]通过对44例中晚期原发性肝癌患者进行TACE治疗,发现患者接受1、2次治疗后,达到完全缓解的比例分别为31.82%、59.09%,两次治疗后发生不良反应的概率为11.35%、15.91%,认为该治疗方法可取得较为理想的疗效,不仅能够提高生活质量,还可延长患者生存期,但治疗期间可能会对肝功能有所影响,必须加强护肝以获得更好的临床治疗效果。此外,对于直径大于10 cm的大肝癌,由于供应肿瘤的血管较大、较多,机体无法耐受大剂量的栓塞剂,达不到预期满意的彻底栓塞,长期疗效并不令人十分满意^[23]。

FOLFOX-HAIC方案是以奥沙利铂为基础,采取持续给药,明显提高化疗药物浓度,以及肿瘤客观反应率及手术转化率,为失去根治性手术治疗的患者创造了转化切除的机会^[24]。中山大学肿瘤防治中心赵明团队的回顾性研究中,收集了从2012年1月至2015年12月的412例晚期肝癌患者,其中180例接受FOLFOX方案的HAIC治疗,232例患者接受索拉非尼治疗,两组患者无进展生存时间分别为7.1个月、3.3个月,中位总生存时间分别为14.5个月、7.0个月,差异有统计学意义($P>0.05$)^[25]。FOLFOX-HAIC方案的HAIC治疗晚期肝癌具有一定的优势,可提高患者生活质量,延长生存时间,且耐受性良好,使患者受益。

中山大学肿瘤中心何敏柯等^[26]对比HAIC(FOLFOX方

案)与TACE对晚期肝癌的临床疗效,发现HAIC与TACE的部分缓解率分别是52.6%、9.8%,疾病控制率分别为83.8%、52.5%,中位疾病进展时间分别是5.87个月、3.6个月,严重不良反应率分别为16%、37%。认为HAIC(FOLFOX方案)对比TACE,其治疗效果更好,毒性更低,可能成为大量不可切除的肝癌患者的一线治疗。由此可见,HAIC有望成为治疗晚期肝癌的主要手段之一,具有良好的应用前景。

2.2 RFA临床疗效评价 大量循证学证据表明,直径 ≤ 3 cm的Ia肝癌是RFA最优势的治疗领域,尤其是直径 ≤ 2 cm的Ia肝癌,RFA与肝切除术和肝移植术对于这种肝癌的治愈性疗效无显著差异,多数情况下可作为临床首选方案^[27,28]。在早期和很早期肝癌中,RFA的中远期疗效不如肝切除术。Yin等^[29]对共729例很早期肝癌患者疗效比较的5项研究进行meta分析,结果发现,肝切除术组1年总生存率和射频消融组无明显差异,对于3年和5年总生存率、无病生存率均高于射频消融组,3年和5年肿瘤复发率均低于RFA。Chu等^[30]收集了2000年至2013年1208例很早期肝癌患者,肝功能均为Child-Pugh分级A级,回顾性比较手术切除与RFA的长期随访疗效,其中RFA组631例,肝切除术组577例,中位随访时间为86.2个月,结果表明,肝切除组和RFA组15年总生存率分别为60.4%和51.6%,15年无复发生存率分别为37%和23.6%。

对于RFA来说,中体积肝癌(直径3.1~5.0 cm)不是其良好的适应证,单独应用RFA难以获得病理性治愈。中体积肝癌的首选治疗方式一般为肝切除术,对于不耐受或拒绝肝切除术者,RFA可以替代使用。在中体积肝癌方面,Ye等^[31]收集了原发性和单纯性肝癌患者388例,其中手术切除196例,射频消融192例,结果表明,对于直径3~4 cm的肝癌,手术切除组和射频消融组的1、3、5年总生存率和无瘤生存率无明显差异,但射频消融治疗后并发症发生率及住院费用均较低;而对于直径4.1~5.0 cm肝癌,肝切除术组远期预后优于射频消融组。Pan等^[32]回顾性分析了477例直径小于5 cm的肝癌患者的疗效,其中腹腔镜肝切除术组163例,RFA组314例,结果表明,肝切除术组1年、2年和3年的总生存时间和无复发生存时间均优于RFA组,但是对于肝脏中央区的肝癌,RFA可能是一种最佳的方法,具有更少的主要并发症,更短的术后住院时间和更低的住院费用的优点。

而直径 ≥ 5 cm的大肝癌,单次RFA治疗难以获得完全消融,肝切除术是首选治疗手段,或者是TACE联合RFA。对于消融后的坏死肿瘤组织,可考虑行开腹或腹腔镜下坏死组织清除术,可显著提高完全消融率和远期生存率^[33]。

2.3 MWA临床疗效评价 MWA是一种安全有效的局部消融方式,不会产生热沉反应,术后短时间内可使肿瘤迅速缩小,尤其对直径 < 3 cm的肝癌患者疗效更佳。白满灵等^[34]将78例原发性小肝癌患者分为手术组和经皮微波消融组,前者行腹腔镜下肝癌切除术,后者在超声引导下经皮微波消融治疗,探究其对患者治疗后生存率、血清标

志物和肝功能变化的影响,结果发现第1、2、3年两者的无瘤生存率差异无统计学意义($P>0.05$),MWA对比手术切除而言,对肝功能影响较小。有研究收集了2010~2017年197例肝癌患者(直径3~5 cm),分别采用MWA和手术切除治疗,结果发现MWA组1、3、5年总生存率分别为90.3%、79.7%、65.5%,1、3、5年无进展生存率分别为63.6%、36.8%、32.7%,并发症发生率为55%,平均住院时间为8 d;手术切除组1、3、5年总生存率分别为96.7%、88.6%、71%,1、3、5年无进展生存率分别为74.2%、41.9%、35.5%,并发症发生率为78.8%,平均住院时间为15 d,与手术切除相比,MWA在3~5 cm范围内的肝癌的生存结果相当,但在并发症发生率及住院时间方面明显劣于手术切除^[35]。虽然MWA技术在肝癌治疗方面具有一定优势,但仍有不足之处亟需解决,有研究收集了2014年9月至2017年3月的100例肝癌患者进行301次MWA治疗,发现治疗后90 d复发率为7%,每1个病灶局部肿瘤复发率为6.6%,局部肿瘤、新肝复发和肝外复发分别占15%、40%和40%^[36]。

3 联合治疗

3.1 TACE联合RFA治疗 Chu等^[37]收集了2000年至2016年538例单个中型肝癌(直径3.1~5.0 cm)患者,比较经动脉化疗栓塞、RFA或两种治疗方法联合治疗的单个中型肝癌患者的生存结局,分别接受联合化疗栓塞和RFA($n=109$)、单独化疗栓塞($n=314$)或单独RFA($n=115$),中位随访时间为46.2个月;逆概率加权法前,三组患者的总生存时间差异有统计学意义(中位值:联合治疗85个月,单纯化疗栓塞56.5个月,单纯RFA52.1个月, $P=0.01$);逆概率加权法后,化疗栓塞联合RFA组总生存时间仍优于单药治疗组(10年生存率:联合治疗41.8%,单纯化疗栓塞28.4%,单纯RFA11.9%; $P=0.022$)。因此,化疗栓塞联合RFA可能比化疗栓塞或RFA单药治疗提供更好的生存结果,并可被认为是不可切除的单个中型肝癌可行的替代治疗方法。有研究认为RFA联合TACE、安全边界达到1 cm及巩固性重复消融治疗是提升中体积肝癌(直径3.1~5.0 cm)获得病理性完全消融及消融效率的重要举措^[38]。经过栓塞化疗后再联合RFA技术的高温灭活作用,可明显提高临床疗效,两者互补,作用协调,相得益彰。TACE治疗是中晚期肝癌的普遍治疗手段,但随着RFA技术的广泛开展,可以辅助TACE获得更好的疗效,将此两种临床治疗手段联合使用具有明显的协同增效效果。

3.2 TACE联合MWA治疗 当前有2种TACE联合热消融方法应用于临床。①同步消融:TACE治疗的同时给予局部高温消融治疗;②序贯消融:在TACE治疗基础上,1~4周内联合局部高温消融治疗,可以明显提高临床疗效,并减轻对肝功能的影响^[39],为提高临床治疗满意度,大多主张TACE联合消融治疗。Si等^[40]为评价TACE联合MWA单期治疗大肝癌(直径 ≥ 5 cm)的安全性和有效性,收集了2013年3月至2015年1月共66例患者(72个大肝癌)纳

入研究,予超声引导微波消融,随后立即进行化疗栓塞,术后1个月,28例(42.4%)完全缓解,34例(51.5%)部分缓解;客观有效率(完全缓解率+部分缓解率)为93.9%;中位无进展生存时间和总生存时间分别为9个月和21个月;6个月、12个月和18个月的总生存率分别为93.9%、85.3%和66.6%。术后未出现肝脓肿、胆管损伤或其他主要手术相关并发症,认为在大肝癌的治疗中,TACE联合MWA是安全有效的。

4 小结

综上所述,介入治疗是肝癌的重要治疗手段,对于早期肝癌,肿瘤消融和手术切除均为一线治疗方案;对晚期肝癌,TACE及HAIC仍然是首选姑息治疗方法,在临床上的应用越来越广泛,不仅安全有效,并且具备创伤性小、治疗耗时短、恢复快且操作具有可重复性等特点;不管是早期还是晚期,应该视具体情况而定,为肝癌患者选择适合的个体化治疗方案,才可能取得较好的疗效,肝癌治疗已经从曾经的“以外科局部治疗为主”逐渐转变成“以多学科综合治疗为主”,随着肿瘤生物学等领域的进展,肝癌诊疗技术也进行着快速更新,未来联合靶向和/或免疫治疗可能是中晚期肝癌未来治疗的发展趋势。如何更好的提高患者生存率和延长生存时间、预防肿瘤复发等问题方面,仍然需要我们不断地去研究和探讨。

参考文献

- [1] GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION, FITZMAURICE C, AKINYEMIJU TF, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(11): 1553-1568.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 394-424.
- [3] YANG JD, HAINAUT P, GORES GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10): 589-604.
- [4] 中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会感染相关肿瘤防控学组,中华预防医学会慢病预防与控制分会,中华预防医学会健康传播分会. 中国肝癌一级预防专家共识(2018)[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(1): 36-44.
- [5] GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION, FITZMAURICE C, ALLEN C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. JAMA Oncol, 2017, 3(4): 524-548.
- [6] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): 555-567.
- [7] GUO Y, TAN EK, SYN NL, et al. Repeat liver resection versus salvage liver transplant for recurrent hepatocellular carcinoma: A propensity score-adjusted and -matched comparison analysis. [J]. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2019, 23(4): 305-312.
- [8] 中国临床肿瘤学会(CSCO). 原发性肝癌诊疗指南(2020)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020: 59-64.
- [9] 安天志, 高嵩, 靳勇, 等. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗临床实践指南[J/CD]. 中华介入放射学电子杂志, 2019, 7(3): 178-184.
- [10] PIARDI T, MEMEO R, RENARD Y, et al. Management of large hepatocellular carcinoma by sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization [J]. Minerva Chir, 2016, 71: 192-200.
- [11] 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]. 肝癌电子杂志, 2020, 7(1): 5-23.
- [12] KUDO M, MATSUI O, IZUMI N, et al. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan [J]. Liver Cancer, 2014, 3(3-4): 458-468.
- [13] 陈敏山, 元云飞, 郭荣平, 等. 肝动脉灌注化疗在肝癌转化治疗中的应用——中山大学肿瘤防治中心的经验总结[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 70-76.
- [14] 郭建海, 朱旭. 晚期原发性肝癌的肝动脉灌注化疗[J/CD]. 肝癌电子杂志, 2019, 6(4): 20-23.
- [15] PUIJK R, RUARUS A, SCHEFFER H, et al. Percutaneous liver tumour ablation: image guidance, endpoint assessment, and quality control [J]. Can Assoc Radiol J, 2018, 69(1): 51-62.
- [16] 孙文兵. 射频消融治疗肝细胞癌三十年: 学术地位困境与展望[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(06): 401-405.
- [17] 郑加生. 中国肝癌消融治疗现状与未来[J/CD]. 肝癌电子杂志, 2015, 2(2): 1-4.
- [18] KINOSHITA T. RFA experiences, indications and clinical outcomes [J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(6): 603-607.
- [19] VASNANI R, GINSBURG M, AHMED O, et al. Radiofrequency and microwave ablation in combination with transarterial chemoembolization induce equivalent histopathologic coagulation necrosis in hepatocellular carcinoma patients bridged to liver transplantation [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2016, 5(3): 225-233.
- [20] LLOVET JM, BRUIX J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival [J]. Hepatology, 2003, 37: 429-442.
- [21] 刘红霞, 段宝民, 张丽娜, 等. 急诊肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌破裂大出血的疗效及预后影响因素分析[J]. 癌

- 症进展,2020,18(21):2224-2227.
- [22] 魏秋良,蔡珊珊.中晚期原发性肝癌TACE介入微创治疗疗效和对肝功能影响观察[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(18):1314-1317.
- [23] XUE T, LE F, CHEN R, et al. Transarterial chemoembolization for huge hepatocellular carcinoma with diameter over ten centimeters: a large cohort study[J]. Med Oncol, 2015, 32(3): 64.
- [24] 徐立,陈敏山,胡自力.肝动脉灌注化疗在肝癌转化治疗中的作用[J].中国实用外科杂志,2021,41(03):272-275.
- [25] LYU N, KONG Y, MU L, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol, 2018, 69(1): 60-69.
- [26] HE MK, LE Y, LI QJ, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using mFOLFOX versus transarterial chemoembolization for massive unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective non-randomized study[J]. Chin J Cancer, 2017, 36(12):704-711.
- [27] MAJUMDAR A, ROCCARINA D, THORBURN D, et al. Management of people with early very early stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta analysis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 3(3): CD011650.
- [28] 李敏朋,许斌,俞渊,等.超声引导下经皮肝穿射频消融术治疗老年膈肌顶部原发性小肝癌77例[J].山东医药,2021,61(6):59-62.
- [29] YIN Z, JIN H, MA T, et al. A meta-analysis of long-term survival outcomes between surgical resection and radiofrequency ablation in patients with single hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm (BCLC very early stage)[J]. Int J Surg, 2018, 56: 61-67.
- [30] CHU HH, KIM JH, KIM PN, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation very early-stage HCC (≤ 2 cm single HCC): a propensity score analysis [J]. Liver Int, 2019, 39(12): 2397-2407.
- [31] YE QW, PANG SJ, YANG N, et al. Safety and efficacy of radiofrequency ablation for solitary hepatocellular carcinoma (3-5 cm): a propensity score matching cohort study [J]. J Gastrointest Surg, 2019, 23(8): 1549-1558.
- [32] PAN YX, LONG Q, YIM J, et al. Radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a real world single center study [J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(4Pt A): 548-559.
- [33] KE S, GAO J, KONG J, et al. Repeated radiofrequency ablation combined with ablated lesion elimination and transarterial chemoembolization improves the outcome of solitary huge hepatocellular carcinomas 10 cm or larger [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(16): e3393.
- [34] 白满灵,马小云,李基寿,等.超声引导下经皮微波消融对原发性小肝癌患者的生存率和肝功能的影响[J].解放军预防医学杂志,2019,37(9):19-21.
- [35] ZHENG H, XU C, WANG X, et al. Microwave ablation shows similar survival outcomes compared with surgical resection for hepatocellular carcinoma between 3 and 5 cm [J]. Int J Hyperthermia, 2020, 37(1): 1345-1353.
- [36] TAKAHASHI H, KAHRAMANGIL B, BERBER E. Local recurrence after microwave thermosphere ablation of malignant liver tumors: results of a surgical series [J]. Surgery, 2018, 163(4): 709-713.
- [37] CHU HH, KIM JH, YOON HK, et al. Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation for Medium-Sized Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Score Analysis [J]. J Vasc Interv Radiol, 2019, 30(10): 1533-1543.
- [38] KE S, DING XM, QIAN XJ, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma sized > 3 and ≤ 5 cm: is ablative margin of more than 1 cm justified? [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(42): 7389-7398.
- [39] 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].肝癌电子杂志,2020,7(1):5-23.
- [40] SI ZM, WANG GZ, QIAN S, et al. Combination Therapies in the Management of Large (≥ 5 cm) Hepatocellular Carcinoma: Microwave Ablation Immediately Followed by Transarterial Chemoembolization [J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(10): 1577-1583.