

·非血管介入 Non-vascular intervention·

经皮胆管穿刺引流与经内镜鼻胆管引流胆管冷却保护技术在肝癌微波消融中的应用对比

葛乃建, 黄 剑, 杨业发, 申淑群, 于晓河, 朱俊军, 张一军, 刘 学, 吴孟超

【摘要】 目的 比较经皮肝胆管穿刺引流术(PTCD)与经内镜鼻胆管引流术(ENBD)置管灌注冷却液在近肝门部肝癌微波消融(MWA)中防止胆管热损伤的作用。方法 收集上海东方肝胆外科医院 2013 年 9 月至 2016 年 9 月因近肝门部肝癌行经皮肝穿刺 MWA 的 23 例患者临床资料, 其中 12 例经 PTCD 置管, 11 例经 ENBD 置管于肿瘤旁胆管, 向置管内快速持续灌注 4℃ 0.9%NaCl 溶液, 再在 B 超引导下 MWA 治疗。比较两组胆管热损伤、冷却技术相关并发症及肝癌复发情况。结果 平均随访 20 个月(3~36 个月), 23 例患者均无手术相关死亡。两组各有 1 例术后形成胆汁瘤, PTCD 组无明显冷却技术相关并发症, 而 ENBD 组有 4 例(36.4%, $P=0.037$); 1 例(9.1%)乳头切开后出血, 3 例(27.3%)急性胰腺炎。两组原位复发率、肝内复发率及病死率均无明显差异($P=1.00, 0.77$ 及 0.61)。结论 近肝门部肝癌根治性 MWA 中, 经 PTCD 与 ENBD 置管灌注冷却液是防止胆管热损伤可行、有效的方法, 前者技术相关性并发症更少。

【关键词】 肝癌; MWA; 胆道并发症; 胆道冷却技术

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2018)-01-0035-05

Intraductal cooling protection technique via PTCD tube versus via ENBD tube in percutaneous microwave ablation for HCC: a comparative study of the protective effect on bile duct thermal damage GE Naijian, HUANG Jian, YANG Yefa, SHENG Shuqun, YU Xiaohu, ZHU Junjun, ZHANG Yijun, LIU Xue, WU Mengchao. Mini-invasive Intervention Center, Affiliated Shanghai Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: YANG Yefa, E-mail: yangyefa66@163.com

【Abstract】 Objective To compare the preventive effect on bile duct thermal damage of percutaneous transhepatic cholangial drainage (PTCD) intubation with that of endoscopic nasobiliary drainage (ENBD) intubation, through which cooling liquid is continuously infused, in treating hepatocellular carcinoma (HCC) located close to the hepatic hilum by using percutaneous microwave ablation (PMWA) therapy. **Methods** The clinical data of 23 patients with HCC that was located close to the hepatic hilum, who were admitted to authors' hospital during the period from September 2013 to September 2016 to receive PMWA, were retrospectively analyzed. Among the 23 patients, PTCD intubation was employed in 12 and ENBD intubation was adopted in 11, and the cooling tube was placed in the bile duct near the tumor. Through the tube 4℃ cooling saline was rapidly and continuously infused, meanwhile PMWA was carried out under the guidance of B-ultrasound. The occurrence of thermal damage of the bile duct, the cooling technique-related complications, and the recurrence of HCC were compared between PTCD group and ENBD group. **Results** The mean follow-up time was 20 months (3.0–36.0 months), and no operation-related death occurred in all 23 patients. In each group, postoperative biloma occurred in one patient. No obvious cooling technique-related complications were observed in PTCD group, but in ENBD group 4 patients (36.36%) developed cooling technique-related complications, including hemorrhage after incision of duodenal papilla ($n=1$,

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.01.009

基金项目: 上海市市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12014112)、上海市科委医学引导类科技项目(14411967500)

作者单位: 200438 上海 第二军医大学附属东方肝胆外科医院微创介入中心(葛乃建、黄 剑、杨业发、申淑群、于晓河、朱俊军、张一军、刘 学)、肝外一科(吴孟超)

通信作者: 杨业发 E-mail: yangyefa66@163.com

9.09%) and acute pancreatitis ($n=3$, 27.27%); the difference in the incidence of cooling technique-related complications between the two groups was statistically significant ($P=0.037$). No statistically significant differences in local recurrence rate, intrahepatic recurrence rate and mortality existed between the two groups ($P=1.00$, $P=0.77$ and $P=0.61$, respectively). **Conclusion** For the treatment of HCC located close to the hepatic hilum with radical PMWA therapy, continuous infusion of cooling liquid through PTCD intubation or ENBD intubation to prevent the thermal damage of the bile duct is clinically feasible and effective, and PTCD intubation method has less technique-related complications than ENBD intubation method. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 35-39)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; microwave ablation; biliary complication; bile duct cooling technique

目前肝癌根治性治疗方法包括:肝癌根治性切除术、肝移植术和经皮肝穿刺肝癌消融术^[1]。肝癌微波消融(MWA)因其创伤小、可重复、操作便捷等而广泛应用于临床^[2]。然而,热消融容易引起癌灶周围组织损伤,特别是肝门部主肝管热损伤,故距主肝管 1.5 cm 内的肝癌常被认为是禁忌^[3]。为对近肝门部肿瘤作 MWA 治疗,东方肝胆外科医院微创介入中心采取经皮胆管(PTCD)或经内镜鼻胆管引流(ENBD)置管灌注冷却的 0.9%NaCl 溶液保护主肝管,再行 MWA,成功治疗 200 余例近肝门部肝癌患者,现整理其中资料详实的 23 例报道如下。

1 材料与与方法

1.1 材料

回顾性收集 2013 年 9 月至 2016 年 9 月于我中心行 MWA 的肝门区肝癌患者临床资料。纳入标准:①根据“EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma”诊断为肝细胞癌^[4];②CT/MRI 显示肿瘤边缘距离主肝管小于 0.5 cm;③CT/MR 示肿瘤直径 ≤ 50 mm;④肝功能 Child-Pugh A 或 B 级。排除标准:①肿瘤侵犯门静脉、胆管或下腔静脉;②有胆肠吻合手术史;③B 超无法对肿瘤定位;④合并严重的呼吸系统、心脏、肾脏等疾病和其它影响手术操作疾病。患者一般资料见表 1。

1.2 方法

1.2.1 胆管冷却技术操作

1.2.1.1 PTCD 操作:部分胆管轻度扩张患者直接行 PTCD 术。B 超引导下经皮肝穿刺肿瘤旁扩张胆管,于胆管内放置 6 F 外引流管(UreSil, Skokie, USA);胆管不扩张患者:先经皮胆囊穿刺放置造影管(Hanaco Medical Co, TianJin, China),加压注入稀释的对比剂,使肝内胆管扩张,再行 PTCD 术,放置 6 F 外引流管(图 1①②)。胆囊造影管于 PMWA 术后 1 d

表 1 患者一般临床资料

项目	PTCD 组($n=12$)	ENBD 组($n=11$)	P 值
年龄/岁	54.42(32~68)	53.36(44~67)	0.82
性别/ n			0.79
男	6	6	
女	6	5	
乙肝病毒感染/ n			0.48
是	11	11	
否	1	0	
置管位置/ n			NS
右侧肝管	9	9	
左侧肝管	3	2	
肿瘤直径/mm	31.92(13~46)	33.18(20~50)	0.92
肿瘤至胆管距离/mm	1.92(0~5)	2.18(0~5)	0.66
消融总时间/min	9.09(6~15)	7.04(3~15)	0.11
总胆红素/ $\mu\text{mol/L}$	24(8.5~51.3)	19(8.5~51.3)	0.39
白蛋白/(g/L)	39(29~47)	44(35~65)	0.27
丙氨酸转氨酶/(U/L)	58.08(18~221)	33.91(7~66)	NS
凝血酶原时间/s	12.9(10.9~15.3)	12.1(10.3~13.6)	0.24
血小板/ $\times 10^9/\text{L}$	112.92(54~206)	139.91(41~183)	0.22
Child-Pugh class/ n			NS
A	9	8	
B	3	3	
BCLC 分期/ n			0.667
A	9	7	
B	3	4	

BCLC: 巴塞罗那肝癌临床分期;NS: 无统计学意义

可拔除,PTCD 管于术后 2 周拔除。

1.2.1.2 ENBD 操作:电子十二指肠内镜(Olympus, Tokyo, Japan)经口腔插管至十二指肠,行乳头肌切开,插管成功后注入 30%优维显行胆管造影(图 1③),明确胆管无明显狭窄、扩张或其它异常后,根据肿瘤位置,于左或右肝管留置 7.5 F 鼻胆管(Wilson-Cook, Winston-Salem, USA),管头端位于肿瘤旁需冷却保护胆管的分支远端(图 1④)。术后 3 h 及 PMWA 后 1 d 查血淀粉酶,手术顺利则术后 1 d 可拔出 ENBD 管^[5]。

1.2.2 经 PTCD/ENBD 管胆管冷却行 MWA 患者 ENBD 后 3 h 及 PTCD 后无明显并发症即可行 MWA。术前 DSA 透视 ENBD 或 PTCD 管无脱落或移位。B 超引导下对近肝门区肿瘤选取最佳穿刺点及穿刺

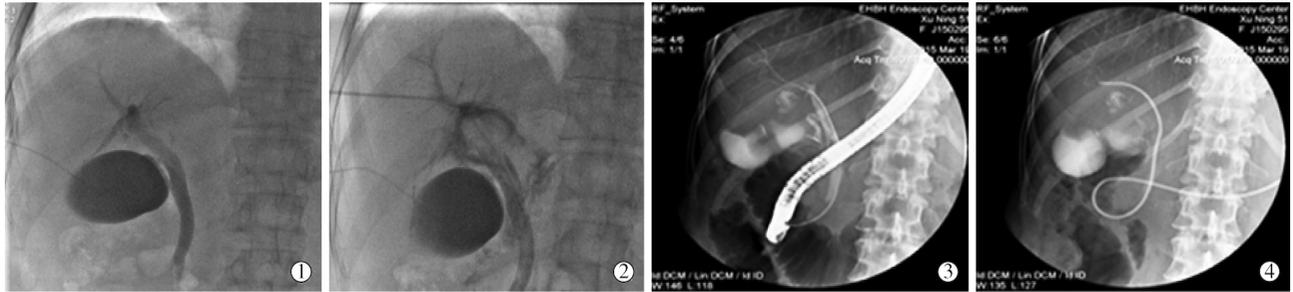


图 1 ①穿刺胆囊注入对比剂,肝内胆管被动扩张;②穿刺右侧肝管留置 6 F PTCD 管;③经 ERCP 胆管造影;④右侧肝管留置 7.5F ENBD 管

路径,采用 1~2 根 MWA 针(KY-2450A/KY-2450B,康友微波能应用研究所,南京,中国)经皮肝穿刺至肿瘤,针尖位于肿瘤边缘。经输液袋加压器(Edwards, Irvine, California)向 ENBD 或 PTCD 管持续灌注 4℃ 冷却液。设置功率 60~100 W 对肿瘤进行消融(功率和时间视术中实际情况而定),至消融范围完全覆盖肿瘤,行针道消融结束。术后予保肝、止血、抗感染等对症支持治疗。术后 1 d 复查肝肾功能、血常规和血淀粉酶。MWA 术后 2 d 查肝脏增强 MR 或 CT 明确肿瘤是否完全消融,如肿瘤有残留,则再次在胆管冷却下行 MWA,直至肿瘤完全坏死。

1.2.3 随访 MWA 术后 1 个月分别复查肝功能、肿瘤标记物、肝脏增强 CT/MRI,检查是否有胆管损伤、肿瘤复发等。后每 3 个月如上述复查 1 次。肝癌完全坏死表现为肝脏增强 CT/MR 示消融病灶动脉期无强化;肝癌原位复发表现为增强 CT/MR 示原完全坏死病灶旁 1.0 cm 范围内动脉期有强化新生肿瘤病灶。

1.3 统计分析

PTCD 组和 ENBD 组的临床资料、并发症等连续变量采用独立样本 *t* 检验,分类资料采用 Fisher's 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。所有统计分析均用 SPSS 软件分析(Version 19.0, IBM corporation, Somers, NY, USA)。

2 结果

2.1 患者一般临床资料

23 例肝癌患者共 35 个肿瘤结节(23 个结节位于近肝门区主肝管旁)在胆管冷却下行 MWA 治疗。两组患者临床资料如年龄、性别、肝功能分级、肿瘤大小、肿瘤距主肝管的距离、血生化检查、肿瘤分期等均无明显统计学差异(表 1)。

2.2 冷却操作结果

所有患者 PTCD、ENBD 操作均成功,12 例患者 PTCD 管冷却保护下 MWA 治疗,9 例置管于右肝

管,3 例于左肝管;11 例患者 ENBD 管冷却保护下 MWA 治疗,9 例置管于右肝管,2 例于左肝管。PTCD 组平均消融时间为 (9.1 ± 3.7) (6~15) min, ENBD 组为 (7.0 ± 3.5) (3~15) min ($P = 0.185$)。ENBD 组 1 例患者 MWA 术后肿瘤残余,经第 2 次 ENBD 管冷却保护下 MWA 完全。

2.3 冷却操作相关并发症

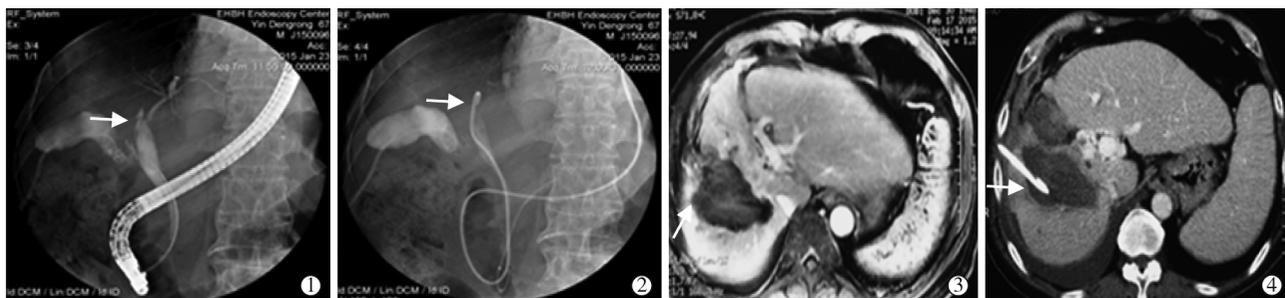
两组患者均无冷却操作相关死亡。PTCD 组无冷却技术相关并发症;ENBD 组有 4 例并发症($P = 0.037$):1 例患者术后黑便,ENBD 管引流出血性胆汁,考虑胆道出血,ERCP 检查发现十二指肠乳头活动性出血,遂行局部喷洒凝血药及肽夹止血。3 例患者术后出现急性胰腺炎,经奥曲肽、苯磺酸加贝脂等对症支持治疗均好转。

2.4 MWA 相关并发症

两组各有 1 例术后胆汁瘤。PTCD 组患者经皮肝穿刺引流及营养支持治疗后好转。ENBD 组患者之前无胆管保护下 MWA 术后肿瘤有残留,ENBD 置管时造影示肿瘤侧胆管损伤狭窄(图 2①②),胆管冷却保护下 MWA 治疗后,还是出现黄疸、高热,CT 检查示胆管损伤胆汁瘤形成(图 2③),经皮肝穿刺胆汁瘤引流后黄疸及胆道感染好转(图 2④)。

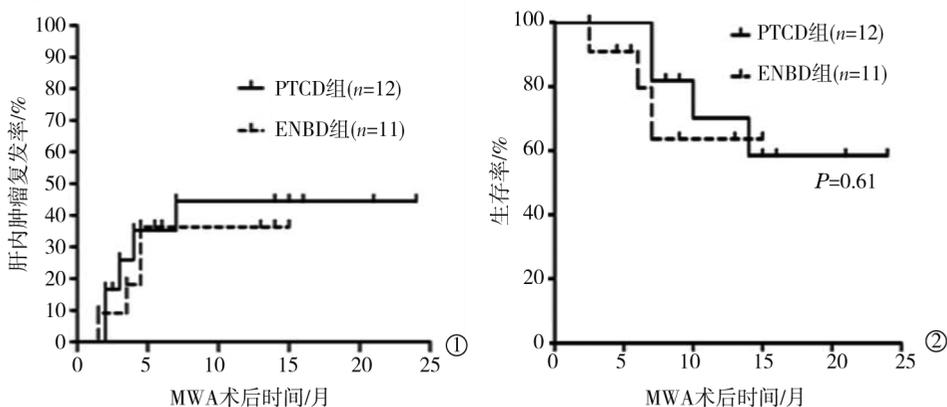
2.5 肿瘤复发与死亡

平均随访 20 个月(3~36 个月)。所有患者 MWA 术后 1 个月 CT/MR 检查示肿瘤完全坏死。两组各有 1 例 MWA 术后原位复发,PTCD 组患者再次行 PTCD 胆管冷却保护下 MWA 根治;ENBD 组患者原位复发肿瘤侵犯胆管致梗阻性黄疸,遂行 PTCD 联合胆道支架植入再行 MWA 治疗。长期随访,PTCD 组 5 例、ENBD 组 4 例患者肝内复发,之后行 MWA 或 TACE 等综合治疗,侵犯门静脉或胆管的行管道内消融治疗。至末次随访,PTCD 组 4 例、ENBD 组 3 例患者死亡。两组原位复发率、肝内复发率及死亡率均无明显差异(图 3)。



①ERCP 示(箭头)右侧肝管损伤狭窄;②右侧肝管放置 ENBD 管;③胆管损伤胆汁瘤形成;④经皮肝穿刺胆汁瘤引流

图 2 MWA 后肝胆管损伤和情况



①各组患者无肿瘤复发率;②各组患者生存率

图 3 两组复发和生存比较

3 讨论

肝癌治疗 MWA 操作简单、时间短、可重复性好,瘤体内温度高(>100℃)、热沉降效应影响小、病灶坏死彻底,且患者创伤小、耐受性好、费用低而备受关注^[6]。但也应注意其并发症,如胆管损伤、腹腔出血、肝肾功能衰竭、肝脓肿等,胆管热损伤可致:胆管狭窄、胆汁瘤、胆管穿孔、胆道出血、胆漏、胆汁性腹膜炎等^[7]。有报道 MWA 并发症发生率为 10.2%~11.1%,胆管热损伤为 0~25.6%(平均 11.7%)^[8]。各种胆管损伤并发症的出现,明显增加了肿瘤复发率及患者死亡率^[9]。近肝门区肿瘤,很易损伤肝门部胆管。研究报道距中央主肝管 5.0 mm 内的肝癌射频消融后胆管损伤的发生率高达 39%~46%^[3,10]。因此,有学者认为近肝门部肝癌不适合消融,距肝门部主肝管 1.2~2.0 cm 范围内为肝癌消融禁区。

诸多学者想到采用胆管冷却保护技术,避免消融时胆管热损伤,如经开腹切开胆总管置管入中央肝管,或切除胆囊后经胆囊管置管,在快速灌注冷 0.9%NaCl 溶液下进行禁区内肝癌的消融治疗。该法可有效保护肝胆管免受热损伤,同时肿瘤可获完全消融^[11-12]。Lieberman 等^[13]首先提出经 ERCP 插管至肿瘤旁胆管,再在 ENBD 管灌注冷却 0.9%NaCl 溶

液下行肝癌消融,患者近肝门部肿瘤完全坏死,未见胆管损伤。Ohnishi 等^[3]采用该技术对近肝门部肝癌患者行冷却保护与非保护组对比研究,胆管损伤发生率为 2.5%和 46%。Ogawa 等^[10]采用同样的对比研究,保护组与非保护组胆管损伤发生率为 0 和 39%。以上研究表明经 ENBD 管胆管冷却保护可有效避免胆管热损伤。

杨业发等^[14]采用经 PTCD 置管胆管冷却保护技术,观察的病例术后肿瘤均完全坏死,无明显胆管热损伤。经 PTCD 管胆管冷却与 ENBD 管相比,其优点有:①无鼻胆管难以忍受的不适感;②PTCD 管短,且在 DSA 透视下操作完成,位置更为精确,置管不易移位或脱落;③灌注冷却液顺 PTCD 管直接流入肠道,流量大,患者易耐受;ENBD 组患者,我们不采用先前人员研究留置的 5~6 F 鼻胆管,更换为 7.5 F 管,且行十二指肠乳头切开。此外,给冷却输液袋持续加压,确保冷却液的持续灌注,可增加流量^[5]。

两组病例随访,就冷却技术而言,ENBD 组有 4 例(36.4%)并发症:3 例急性胰腺炎,1 例胆道出血。与其它研究中 ERCP 术后并发症发生率相似^[3,10]。另外,十二指肠乳头切开会增加 ERCP 术后并发症的发生,特别是急性胰腺炎和胆道出血^[15]。PTCD 组

未见明显胆道出血、胰腺炎等严重并发症,但也应关注患者不注意致 PTCD 管脱落,引起胆漏、胆汁性腹膜炎、出血等并发症。MWA 术后两组各有 1 例患者出现胆汁瘤,可能系胆管热损伤所致,应考虑冷却保护时胆道是否存在梗阻状况,冷却未能达到应有的效果;1 例患者为再次胆道保护行局部复发灶消融,推测胆管损伤可能会出现叠加效应。胆道损伤处理方法应首选经 ERCP、PTCD 引流治疗,或同时支架植入^[16]。

两组患者平均随访 20 个月,各有 1 例患者原位复发。随着时间延长,两组逐渐有患者出现肝内复发,根据具体情况行综合治疗,侵犯门静脉或胆管的行管道内消融治疗^[17-18]。至末次随访,PTCD 组 4 例、ENBD 组 3 例患者死亡。两组原位复发率、肝内复发率及死亡率均无明显差异。胆管冷却灌注时,冷却液带走大量热量,胆管旁肿瘤温度下降,消融时少量肿瘤细胞会免受高温的破坏,导致肝癌原位复发。MWA 受冷却灌注“热沉降效应”较小,故可使消融区域内更大范围肿瘤细胞坏死^[19]。至于肝内肿瘤复发,多为原来肝内就有多发肿瘤的患者,这些患者可能原先就存有小的肿瘤未能被影像学检测出,或者其肝脏土壤易于再生肿瘤,与胆管冷却、MWA 无明显相关性。

综上所述,近肝门部肝癌根治性 MWA 中,经 PTCD 与 ENBD 置管灌注冷却液是防止胆管热损伤可行、有效的方法,前者技术相关性并发症更少。

[参考文献]

- [1] Lau WY, Lau SH. The current role of radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16: 122-126.
- [2] De Cobelli F, Marra P, Ratti F, et al. Microwave ablation of liver malignancies: comparison of effects and early outcomes of percutaneous and intraoperative approaches with different liver conditions: New advances in interventional oncology: state of the art [J]. *Med Oncol*, 2017, 34: 49.
- [3] Ohnishi T, Yasuda I, Nishigaki Y, et al. Intraductal chilled saline perfusion to prevent bile duct injury during percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23: e410-e415.
- [4] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL - EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2012, 56: 908-943.
- [5] 葛乃建, 黄剑, 杨业发, 等. 经内镜鼻胆管引流胆管冷却保护技术在肝癌 MWA 中的应用 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2016, 33: 34-38.
- [6] Abdelaziz A, Elbaz T, Shousha HI, et al. Efficacy and survival analysis of percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma: an Egyptian multidisciplinary clinic experience [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28: 3429-3434.
- [7] Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, et al. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35: 868-874.
- [8] Ong SL, Gravante G, Metcalfe MS, et al. Efficacy and safety of microwave ablation for primary and secondary liver malignancies: a systematic review [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21: 599-605.
- [9] Kondo Y, Shiina S, Tateishi R, et al. Intrahepatic bile duct dilatation after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: impact on patient's prognosis [J]. *Liver Int*, 2011, 31: 197-205.
- [10] Ogawa T, Kawamoto H, Kobayashi Y, et al. Prevention of biliary complication in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma-cooling effect by endoscopic nasobiliary drainage tube [J]. *Eur J Radiol*, 2010, 73: 385-390.
- [11] Dominique E, El Otmany A, Goharin A, et al. Intraductal cooling of the main bile ducts during intraoperative radiofrequency ablation [J]. *J Surg Oncol*, 2001, 76: 297-300.
- [12] Lam VW, Ng KK, Chok KS, et al. Safety and efficacy of radiofrequency ablation for periductal hepatocellular carcinoma with intraductal cooling of the central bile duct [J]. *J Am Coll Surg*, 2008, 207: e1-e5.
- [13] Lieberman S, Goldin E, Lotem M, et al. Irrigation of the bile ducts with chilled saline during percutaneous radiofrequency ablation of a hepatic ocular melanoma metastasis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2004, 183: 596-598.
- [14] 杨业发, 伍路, 申淑群, 等. 胆管冷却技术在中央胆管旁肝癌 MWA 术中的应用 [J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 1408-1451.
- [15] Navaneethan U, Konjeti R, Venkatesh PG, et al. Early precut sphincterotomy and the risk of endoscopic retrograde cholangiopancreatography related complications: an updated meta-analysis [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2014, 6: 200-208.
- [16] Christoforidis E, Vasiliadis K, Goulimaris I, et al. A single center experience in minimally invasive treatment of postcholecystectomy bile leak, complicated with biloma formation [J]. *J Surg Res*, 2007, 141: 171-175.
- [17] 葛乃建, 于晓河, 杨业发, 等. 新型胆道射频消融导管在离体猪肝应用的实验研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 9: 790-794.
- [18] 葛乃建, 杨业发, 申淑群, 等. 经皮穿刺射频消融治疗门静脉癌栓 15 例 [J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 883-886.
- [19] Pillai K, Akhter J, Chua TC, et al. Heat sink effect on tumor ablation characteristics as observed in monopolar radiofrequency, bipolar radiofrequency, and microwave, using ex vivo calf liver model [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e580.

(收稿日期:2017-05-02)

(本文编辑:俞瑞纲)