

· 综 述 General review ·

消融术治疗高危部位肝癌相关技术研究进展

王竞立, 赵 辉

【摘要】 消融治疗以其微创、疗效确切及可重复性好等特点,对包括肝细胞肝癌、肝内胆管细胞癌、转移性肝癌等在内的各类型肝癌的起着十分重要的作用。对于 ≤ 3 cm 的病灶,消融治疗的疗效已可媲美手术切除。但当病灶位于肝门部、膈顶部、大血管旁及毗邻胃肠道等高危部位时,肝癌的消融疗效还不尽如人意。近年来,各种导航技术及消融辅助手段的出现帮助操作者提高了手术成功率,减少了周围脏器损伤,从而使肝癌消融变得更加安全和有效。该文对导航技术及消融术中各种辅助手段的相关原理、临床应用作一综述。

【关键词】 肝癌; 导航技术; 辅助手段; 消融

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2020)-04-0431-04

Ablation treatment of liver cancers located at high risk areas: research progress of ablation-related technology WANG Jingli, ZHAO Hui. Department of Intervention, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu Province 226001, China

Corresponding author: ZHAO Hui, E-mail: zhaohui800@163.com

【Abstract】 Being a minimally-invasive therapy with reliable curative effect and excellent repeatability, the ablation technique plays a very important role in the treatment of various types of liver cancers, including hepatocellular carcinoma (HCC), intrahepatic cholangiocarcinoma, metastatic liver cancer, etc. For lesions with diameter ≤ 3 cm, the curative effect of ablation has been comparable to that of surgical resection. But for lesions located at some special sites, such as at the hilum of liver, top of diaphragm, close to large vessels, adjacent gastrointestinal tract, etc. the curative effect of ablation therapy is often not as good as expected. In recent years, various newly-developed navigation techniques and ablation auxiliary means can help operators improve the success rate of operation and reduce the injury of surrounding organs, which makes the ablation therapy of liver cancers more safe and effective. This paper aims to make a comprehensive review about the principles and clinical application of navigation technology and the various auxiliary means in ablation treatment. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 431-434)

【Key words】 liver cancer; navigation technique; auxiliary means; ablation

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,包括肝细胞肝癌、肝内胆管细胞癌、转移性肝癌等在内的各类型肝癌,手术治疗或肝移植曾是唯一可以治愈的手段。然而肝癌的手术切除率仅为 20%~25%。消融治疗因具有微创、疗效确切及可重复性好等特点,在肝癌的非手术治疗中起着十分重要的作用。早在 2005 年,即有国内学者研究表明经皮射频消融治疗直径小于 3 cm 的肝细胞癌与手术切除效果相同, NCCN 指南也指出包括射频消融、微波消融、冷冻消融等治疗可以治愈小于 3 cm 的病灶^[1-2]。也有较多的文献

报道消融治疗转移性肝癌取得了良好的效果,这些研究都为消融治疗肝癌奠定了基础。

从病理学上看,肝癌除了肉眼可见的主病灶外,还有癌周微静脉浸润灶及卫星转移灶,要达到所谓治愈肝癌的效果,消融范围需要覆盖主病灶、癌周微静脉浸润灶及卫星转移灶^[3]。一般认为消融边界要超过影像学所见病灶本身 0.5 cm,在保证安全的前提下可适当扩大消融范围以达到更好的疗效。而一旦病灶位于某些高危部位时,包括距离门静脉一、二级分支或者肝门部的胆管、肝静脉、下腔静脉主干

5 mm 以内,毗邻肝周围脏器如心肺、胆囊、胃肠道、肝包膜下或膈肌 5 mm 以内^[4],一方面操作者会顾及损伤周围脏器而无法达到完全消融的目的,另一方面由于周围脏器的影响,影像设备引导消融时可能无法准确定位病灶而使消融不完全,甚至使操作者放弃对这些病灶的消融治疗。导航技术及消融术中各种辅助手段的应用提高了手术成功率,减少了操作者进针次数,保护了周围脏器,使消融治疗更加安全和有效,在完全消融率方面已初见成效。下面对以上两类技术的原理及应用作一综述。

1 导航技术的发展

消融治疗的开展离不开影像学的参与。要完成一个安全有效的消融术,必须要有术前影像学检查及进针路线规划、术中影像引导、术后影像学的疗效评估等^[5]。现临床常用的成像工具包括超声成像、CT、MRI 等,其中超声和 CT 最为常用。无论使用哪种成像方式,对操作者来说,如何将一组二维影像信息在脑海中重建为三维立体结构,同时规划出穿刺路径、定位针尖位置都是最大的难题。影像导航技术的出现帮助解决了这一问题^[6]。

现临床上已在使用的电磁导航系统,其基本原理是利用已知空间分布的磁场,根据磁感应器在磁场中获得的数据实现对磁场中物体定位。通过能在 CT 和 MRI 影像中被识别的配准工具实现 CT/MRI 影像和磁场坐标系的配准,在二维 CT 或 MRI 图像上事先显示好目标点、进针点和进针路径、进针距离。使用特制的具有磁感应功能的消融针实现在磁场中的实时定位,可以在二维 CT/MRI 图像上实时显示进针状态。李智等^[7]利用电磁导航技术对位于膈肌下的包括原发性肝癌和转移性肝癌的 19 个病灶共行 32 次热消融治疗,技术成功率达 100%,术后 1 个月的影像学检查提示 16 个(84.2%)病灶完全消融。在此基础上,还可使用带磁感应装置的超声探头记录探头的运动轨迹,在超声引导下将超声图像与 CT/MRI 实时融合,按照之前计划好的进针路径实现实时引导进针^[8]。

现具有三维影像重建功能的消融手术导航系统已初步应用于临床,该系统可将三维影像重建技术与手术导航技术相结合。其功能主要有术前三维影像重建,包括肿瘤及周围血管、脏器的分割与重建;肿瘤区域消融方案规划,即术前模拟进针及消融热场,保证消融区域覆盖肿瘤并保证安全消融边

界;术中消融针穿刺路径的引导、定位^[9]。术中还可以将病灶消融范围与术前病灶范围融合实时监控消融进程并在术后辅助消融疗效评估^[10]。在术前重建影像足够完整、清晰的前提下,电磁导航系统可提供小于 1 mm 误差的精确定位^[11]。Liu 等^[6]采用电磁导航技术辅助微波消融。通过术后 3 d 的超声造影评估完全消融率发现,采用三维影像重建导航技术组的 44 个肿瘤中 43 个(97.72%)达到完全消融,在二维图像上使用导航技术的 64 个肿瘤中 51 个(79.69%)达到完全消融, $P=0.01$ 。三维组 1 例出现间歇性发热、寒战 1 周,经抗炎治疗 1 周后症状逐渐消失。二维组 1 例出现门静脉血栓,术后第 2 天门静脉血栓减少,随访未见扩大。随访期间无严重并发症发生。与普通二维导航技术比较,三维影像重建导航技术更具优势,必将得到越来越广泛的应用。此外,还有比电磁导航系统更加精确的光学导航系统,该系统通过摄影机捕捉安装在消融针上的发光二级光发射的红外光或标记球反射的红外光实时显示消融针与靶点的相对位置并将其投影到三维重建图像上实现实时引导消融,光学导航系统的精度可达到 0.1 mm^[12]。Zhou 等^[13]将光学导航技术应用于猪模型的肝脏冷冻消融,其结果证实光学导航技术安全、有效。但导航过程中光路不可被阻挡,对操作的便利性有一定影响,且现有的设备体积较大、造价高,应用于临床尚需更多的改进。现也有研究将手术导航系统与手术机器人结合,手术机器人按照导航规划好的进针路线代替手动穿刺完成手术操作,避免了手的抖动和疲劳感^[13-14]。

影像导航技术的发展也带动了不可逆电穿孔消融技术的发展。不可逆电穿孔消融常需多针联合,并需要相关软件拟定出仿真消融范围及布针数,在影像导航技术帮助下更易实施。同时,不可逆电穿孔消融可有效避免消融区域周围血管和胆管的损伤,造成的细胞凋亡还可以诱导细胞吞噬组织碎片,加快局部肝组织的再生,应用于以上高危部位的病灶较热消融也更加安全。不可逆电穿孔治疗常用以下参数:电场强度 1 500~3 000 V/cm,脉冲数 70~90 个,脉冲宽度 70~90 μ s,电极间距 1.5~2 cm,电极暴露长度 1.5~2 cm,电流 20~40 A。Niessen 等^[15]一项回顾性研究发现,对包括原发性肝癌、胆管癌、直肠癌肝转移和其他转移瘤的高危部位肝癌行不可逆电穿孔治疗,随访 6 周,103 个病灶中 95 个(92.2%)实现了完全消融,术后仅有 1 例患者出现了心率失常。病灶大小在 3 cm 以下的患者

中位生存期是 24.5 个月,但病灶在 3 cm 以上的患者中位生存期只有 12.9 个月,两者生存期几乎差了 1 倍。不可逆电穿孔消融是一种安全有效的消融方法,但对大病灶疗效有限。目前正在开发的双极探针将扩大消融区。在动物模型上的研究表明,单个双极探针可以达到大于 4 cm 的消融区。该技术有望在将来进一步扩大不可逆电穿孔消融的应用^[16]。

此外,位于膈肌下的病灶很容易受到呼吸运动的影响,从而降低消融操作精度。上述导航系统可以配合相关的呼吸控制技术如高频喷射通气技术(使用高呼吸频率和较低的潮气量减少肺和腹部器官运动)、麻醉患者气管内导管暂时性断开技术等,从而控制好呼吸运动,减少消融操作时误差^[17]。

2 消融技术中的各种辅助手段

2.1 各种隔离液及隔离胶的应用

2.1.1 胆管冷却技术 经皮肝胆管穿刺引流术(PTCD)可以向胆道内灌注冷却液预防热损伤胆管,对管扩张的患者可直接穿刺胆管行 PTCD 术。有报道在肝门处的肿瘤离胆管主支小于 5 mm 时,消融后的胆管损伤率高达 39%~46%,保护组与非保护组的胆管损伤率分别是 0 和 34%。对于胆管无明显扩张的患者可以先经皮穿刺胆囊加压注入稀释后的对比剂使胆管扩张方便行 PTCD 术,向 PTCD 管持续灌注 4℃冷却液方便消融治疗。葛乃建等^[18]采用该技术进行功率 60~100 W 微波消融,共治疗 12 例患者,术后未出现 PTCD 相关并发症,只出现 1 例胆汁瘤与微波消融术有关,经引流及对症处理后好转。术后 1 个月肿瘤完全消融率达 100%,在平均 20 个月随访时间内,仅 1 例出现原位复发。

2.1.2 人工腹水和人工胸水的应用 通过向腹腔内或胸腔内注射冷却液形成声窗和隔热带改善病灶的超声显示并减少热损伤是常用的消融辅助技术。人工腹水相对操作简单,一般使用 0.9%NaCl 溶液或 5%葡萄糖溶液。葡萄糖溶液对电流的绝缘性较好,对于非糖尿病患者,葡萄糖溶液更适用于射频消融治疗。陈建等^[19]一项回顾性研究中标使用微波消融治疗仪(输出功率 50~80 W,时间 10~12 min)对位于高危部位的原发性肝癌消融,1 个月后将使用人工腹水与不使用人工腹水的膈面、脏面的病灶的完全消融率进行比较,差异有统计学意义(93.2%比 76.1%,94.3%比 72.2%, $P<0.01$)。

对于某些有腹腔手术史的患者,由于腹腔内脏器粘连可能无法使用人工腹水。此时对于位于膈顶

部的病灶可选择人工胸水办法。郭光辉等^[20]采用单肺通气联合人工胸水技术辅助热消融治疗共 21 例患者,取得了良好效果。术中气管插管使消融同侧肺萎陷的同时应用人工胸水,既减少了呼吸运动及肺气对病灶显示的影响,也保护了肺脏。术中人工胸水用量平均约 750 mL,仅为传统单独应用人工胸水量的三分之一,术后随访 1 个月,病灶均完全消融。

2.1.3 隔离胶 为了防止消融针在烧灼过程中损伤周围脏器,消融针工作段常会完全埋入病灶或在肝实质内,但这不可避免的会使肿瘤边缘区无法得到很好的消融,此时可在肝脏表面注射隔离胶隔离周围脏器。有体外实验发现消融时以透明质酸钠作为隔离胶,其内最高温度为 41℃。该技术允许消融针工作段部分超出肝脏表面进入透明质酸钠隔离层,从而使肿瘤有更多完全消融的机会。Toyoda 等^[21]使用该技术对 28 例病灶位于肝脏表面的患者进行射频消融,术后未见腹腔内炎症或周围脏器的粘连,腹壁及邻近器官无热损伤。在平均随访时间 9.7 个月的时间里,28 例患者中仅有 1 例出现局部复发。

2.1.4 胆囊水剥离术 病灶毗邻胆囊时,为预防胆囊炎甚至胆囊穿孔的发生,可考虑胆囊水剥离术。该技术通过在胆囊窝内注入一定量(40~100 mL) 0.9%NaCl 溶液分离胆囊与肝实质,使紧贴着胆囊的病灶从胆囊旁分离约 10 mm,从而安全消融胆囊旁病灶。但有时需多针,多角度穿刺注入冷却液才能达到完全分离胆囊的目的^[22]。同时,可在术前 2~3 h 嘱患者适当进食油腻食物促进胆汁排空缩小胆囊,Garmon 等^[23]报道了 3 例使用该胆囊水剥离术辅助微波消融治疗胆囊旁病灶的患者,无急性或迟发性胆囊并发症,术后疼痛较轻。随访 9 个月,无局部复发。

2.2 腹腔镜下应用消融技术

腹腔镜下使用消融可直视或使用腹腔镜超声。主要可用于靠近胃肠道、胆囊、心包等处的肝脏表面病灶。其主要优势有:①清楚地显示肿瘤,准确判断肿瘤的位置和数目,对影像学未发现的病灶也有可能在直视下被发现;②在穿刺过程中可以避开肠管和周围大血管、心包等重要脏器,且对周围的粘连组织通过探查钳等牵拉或按压可避免消融针的热损伤;③更好地观察肝癌的消融程度和范围,减少体外影像学引导下的伪像和盲区^[24]。现也有研究对>5 cm 的突出肝包膜的病灶采取经皮微波消融深部病灶联合经腹腔镜消融浅部病灶取得了一定效果。Wang 等^[25]对 51 例肝癌患者进行腹腔镜下微

波消融突出肝包膜的病灶消融,1 个月后复查,47 例为肿瘤完全消融,完全消融率为 92.2%。总队列的中位无进展生存期和中位总生存期分别为 11 个月(95% 可信区间为 7.573~14.427 个月)和 34 个月(95% 可信区间为 27.244~40.756 个月),其中有 2 例发生急性肾衰,1 例发生高胆红素血症,对症处理后均好转。

消融治疗在肝癌治疗上有广阔的前景,国内外均有大量报道表明其有效性及安全性。但对于高危部位肝癌使用上述两类技术辅助消融,文献中大多只报道一定时间内的完全消融率。对于患者的生存率报道较少,需要进一步研究来证实上述相关消融技术的优越性。在实际工作中,面对高危部位的肿瘤消融需结合肿瘤大小、部位及与邻近脏器的关系、患者意愿等合理应用以上技术。在精准医疗和个体化治疗的医疗大背景下,医用导航系统必将在消融治疗中得到越来越广泛的应用。其对减少手术时间、提高手术安全性和有效性有不可替代的作用,相信可以在临床上得到很好的应用来造福患者。

[参 考 文 献]

- [1] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 70-76.
- [2] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16: 170-199.
- [3] Lai EC, You KT, Ng IO, et al. The pathological basis of resectum margin for hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg, 1993, 17: 786-790.
- [4] Yang W, Yan K, Wu GX, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in difficult locations: strategies and long-term outcomes[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21: 1554-1566.
- [5] 郑加生, 范卫君, 胡凯文, 等. 影像引导肝脏肿瘤热消融治疗技术临床规范化应用专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 97: 1864-1869.
- [6] Liu F, Cheng Z, Han Z, et al. A three-dimensional visualization preoperative treatment planning system for microwave ablation in liver cancer: a simulated experimental study[J]. Abdom Radiol (NY), 2017, 42: 1788-1793.
- [7] 李 智, 倪才方, 李 炜, 等. 基于电磁导航的影像引导系统在膈顶部肝癌消融中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 969-972.
- [8] 朱金彪, 黄 枢. 融合成像磁导航系统在肝癌局部消融中应用[J]. 临床军医杂志, 2016, 44: 213-215.
- [9] 赵金哲, 钱志余, 李赓韬. 肝癌微波消融仿真与手术计划系统研究进展[J]. 生命科学仪器, 2018, 16: 83-93.
- [10] 黄 妮, 朱才义, 柯渠青. 超声评估肝癌微波消融边界的研究进展[J]. 中华医学超声杂志·电子版, 2017, 14: 15-18.
- [11] Seeberger R, Kane G, Hoffmann J, et al. Accuracy assessment for navigated maxillo-facial surgery using an electromagnetic tracking device[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2012, 40: 156-161.
- [12] Bernstein JM, Daly MJ, Chan H, et al. Accuracy and reproducibility of virtual cutting guides and 3D-navigation for osteotomies of the mandible and maxilla[J]. PLoS One, 2017, 12: e0173111.
- [13] Zhou K, Zhang Z, Figini M. Combined magnetic resonance imaging and optical surgical navigation system guidance of percutaneous liver cryoablation in a porcine model[J]. Am J Transl Res, 2018, 10: 1532-1537.
- [14] 侯姣姣, 杨荣寿, 林钦永, 等. 基于光学导航的全自动肝癌消融精准机器人穿刺系统[J]. 中国医疗器械杂志, 2018, 42: 27-30.
- [15] Niessen C, Thumann S, Beyer L, et al. Percutaneous irreversible electroporation: long-term survival analysis of 71 patients with inoperable malignant hepatic tumors[J]. Sci Rep, 2017, 7: 43687.
- [16] Wandel A, Ben-David E, Ulusoy BS, et al. Optimizing irreversible electroporation ablation with a bipolar electrode[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27: 1441-1450.
- [17] Beyer LP, Wiggermann P. Planning and guidance: new tools to enhance the human skills in interventional oncology[J]. Diagn Interv Imaging, 2017, 98: 583-588.
- [18] 葛乃建, 黄 剑, 杨业发, 等. 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[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 35-39.
- [19] 陈 建, 金 霞, 陈 晓, 等. 人工腹水对膈面、脏面原发性肝癌微波消融治疗中的应用价值[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23: 7-12.
- [20] 郭光辉, 许尔蛟, 郑荣琴, 等. 单肺通气联合人工胸水辅助经皮热消融治疗肝膈顶部肝癌[J]. 中华超声影像学杂志, 2015, 24: 959-962.
- [21] Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Placement of a sodium hyaluronate solution onto the liver surface as a supportive procedure for radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas located on the liver surface: a preliminary report[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23: 1639.e1-1645.e1.
- [22] 王征征, 周进学, 李庆军, 等. 腹腔镜辅助射频消融治疗特殊部位肝硬化肝癌的临床疗效[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32: 835-838.
- [23] Garnon J, Koch G, Caudrelier J, et al. Hydrodissection of the gallbladder bed: a technique for ablations located close to the gallbladder[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2019, 42: 1029-1035.
- [24] de la Serna S, Vilana R, Sanchez-Cabus S, et al. Results of laparoscopic radiofrequency ablation for HCC. Could the location of the tumour influence a complete response to treatment? A single European centre experience[J]. HPB (Oxford), 2015, 17: 387-393.
- [25] Wang T, Zhang XY, Lu XJ, et al. Laparoscopic microwave ablation of hepatocellular carcinoma at liver surface: technique effectiveness and long-term outcomes[J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18: 1-9.

(收稿日期: 2019-04-18)

(本文编辑: 俞瑞纲)