

·指南与共识 Guidelines and consensus·

复合式冷热消融系统治疗原发性肝癌
中国专家共识(2023)

中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤消融治疗专业委员会

【摘要】 局部消融术后复发和转移是影响肝癌患者远期生存的主要因素。新一代复合式冷热消融系统(康博刀)整合了深低温冷消融和热消融的优点,彻底破坏原位肝癌的同时最大程度释放肿瘤抗原,以达到控制肝癌复发和转移的目的。复合式冷热消融通常在超声或 CT 引导下经皮穿刺进行,根据肿瘤大小及部位选择局部麻醉或全身麻醉方式,主要适合于单发肿瘤直径 <5 cm,多发肿瘤(≤ 3 枚)最大直径 <3 cm 者。术后根据情况给予保肝及对症等治疗,1 个月左右通过肝脏 MRI 或增强 CT 评估疗效并进入后期随访。为规范复合式冷热消融系统在肝癌中的应用,经中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会和肿瘤消融治疗专业委员会肝癌消融治疗专家充分讨论后达成本专家共识。

【关键词】 原发性肝癌;复合式冷热消融系统;操作规范;专家共识

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-10-0949-05

Chinese expert consensus on Co-Ablation System for the treatment of primary liver cancer (2023 edition) Committee of Minimally Invasive Therapy in Oncology, Chinese Anti-Cancer Association; Committee of Ablation Therapy in Oncology, Chinese Anti-Cancer Association

Corresponding author: SHI Yaoping (Affiliated Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University), E-mail:shi_yaoping@163.com; MENG Zhiqiang (Affiliated Cancer Hospital of Fudan University), E-mail: mengzhq@yeah.net; ZHAI Bo (Affiliated Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University), E-mail: zhaiboshi@sina.com

【Abstract】 Clinically, the recurrence and metastasis of liver cancer after local ablation therapy have been the main factors affecting the long-term survival of patients with liver cancer. As a new generation of composite cryoablation and thermal ablation system, Co-Ablation System creatively integrates the advantages of profound hypothermia cryoablation and thermal ablation, which can maximize the release of tumor antigen while completely destroying liver cancer in situ, thus, the purpose of controlling liver cancer recurrence and metastasis can be achieved. Co-Ablation System treatment is usually carried out through percutaneous puncture under ultrasound or CT guidance. The selection of local anesthesia or general anesthesia is based on the size and location of the liver cancer. Co-Ablation System treatment is mainly suitable for single tumor with diameter <5 cm and multiple tumors (≤ 3 tumor lesions) with a maximum diameter <3 cm. After ablation, protection of liver function and symptomatic treatment are employed according to patient's condition. About one month after ablation, MRI or contrast-enhanced CT examination is performed to evaluate the therapeutic efficacy, then, the patients are followed up regularly. In order to standardize the application of Co-Ablation System in treating liver cancer, the Committee of Minimally Invasive Therapy in Oncology and the Committee of Ablation Therapy in Oncology, Chinese Anti-Cancer Association, have organized domestic experts engaged in liver cancer ablation therapy to make a professional and in-depth discussion and to compose this expert consensus on Co-Ablation System for the treatment of primary liver cancer. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 949-953)

【Key words】 primary liver cancer; Co-Ablation System; operation specification; expert consensus

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.10.001

基金项目: 国家重点研发计划资助(2020YFC0122305)

通信作者: 史瑶平 (上海交通大学医学院附属仁济医院) E-mail: shi_yaoping@163.com

孟志强 (复旦大学附属肿瘤医院) E-mail: mengzhq@yeah.net

翟博 (上海交通大学医学院附属仁济医院) E-mail: zhaiboshi@sina.com

在中国原发性肝癌发病率及死亡率分别占恶性肿瘤的第 4 位和第 2 位^[1-2],包括肝细胞癌、胆管细胞癌和肝细胞-胆管细胞混合型癌三种病理类型,其中肝细胞癌占 75%~85%^[3],在本指南中“肝癌”一词特指肝细胞癌。

肝癌消融治疗是一种采用物理或化学的方法直接灭活肿瘤的局部治疗手段^[4-5],主要包括微波消融、射频消融、激光消融、高强度超声聚焦消融、冷冻消融、不可逆电穿孔、经皮无水乙醇注射、经皮瘤内无水乙酸注射治疗等。早期肝癌可通过直接消融获得局部根治,而中期肝癌则基本采取局部消融联合经肝动脉化疗栓塞等技术的综合治疗策略^[6-10]。

复合式冷热消融系统巧妙地整合了深低温冷冻治疗 and 高温热疗的优点,在同一微细消融针中实现了宽泛的温度控制(-196℃至 80℃),突破了既往单一冷冻消融或热消融的局限性^[11],其主要特点包括:①治疗痛感低,耐受性好,尤其适用于高龄高危患者;②可实时影像监测,治疗边界清晰,安全性好;③使用液氮等耗材,成本极低、易于获取,便于推广。近年来,复合式冷热消融系统已大量应用于肺癌、肝癌、肾癌、胰腺癌等实体肿瘤的治疗,临床疗效和安全性得到了验证。为进一步规范复合式冷热消融系统在原发性肝癌中的应用,特制定本专家共识以供参考。

1 设备简介及治疗原理

1.1 设备简介

复合式冷热消融系统(康博刀)是我国自主研发的集深低温冷冻治疗与高温热疗功能于一体的先进肿瘤微创医疗设备,突破液氮消融针的微细化技术瓶颈,在同一微细消融针中实现了宽泛的温度控制(-196℃至 80℃),使肿瘤组织发生不可逆坏死。

1.2 治疗原理

复合式冷热消融破坏肿瘤细胞的作用机制主要包括^[12-16]:①直接细胞损伤:低温引起的细胞内外冰晶会对细胞膜和细胞器造成机械性损伤破坏,并导致细胞脱水;此外,冷冻后组织细胞的蛋白质变性导致其热敏性增加,后续加热过程中肿瘤破坏更彻底。其次,在冷冻过程中,微小的热应力会造成微观结构的变化,而较大的热应力则会引发更严重的机械性损伤;②肿瘤微血管衰竭:低温损伤肿瘤血管内皮细胞,导致微血栓形成,进而引发肿瘤缺血缺氧;冷热交替产生的再灌注损伤则会进一步加重

血管内皮损伤,促使肿瘤缺血坏死;③诱导机体免疫反应:一系列体内外基础实验证实,复合式冷热消融可以改善肿瘤的免疫微环境;④细胞凋亡:治疗区边缘组织的亚致死性损伤引发细胞凋亡。

1.3 复合式冷热消融系统治疗免疫响应

研究表明,高低温多模态治疗后:①可释放大量的 HSP70,诱导骨髓源性抑制细胞(MDSCs)分化为成熟的树突细胞,提高免疫递呈能力,从而增强 T 效应细胞(CD⁴⁺和 CD⁸⁺T)活化^[15];②增加细胞毒 T 细胞(CTL)浸润,诱导免疫细胞进入肿瘤碎片^[17];③诱导的急性 IL-6 在启动级联先天性和适应性抗肿瘤免疫应答中起重要作用,导致 CD⁴⁺T 细胞分化^[18]。上述机制充分显示,高低温多模态消融技术具有更强的机体免疫反应诱导能力。

1.4 复合式冷热消融系统治疗优势^[19-22]

该治疗系统通过整合深低温冷冻消融和高温热疗优点,有效扩大了冷冻消融的作用范围,同时解决了以往冷冻消融存在的不足,如肿瘤坏死不够彻底、易复发、针道出血风险高及针道种植风险等,具有鲜明的临床优势。

2 治疗原则

复合式冷热消融系统治疗肝癌应遵循以下原则:术前对患者一般身体情况、重要脏器功能、肿瘤特征等进行全面评估,明确治疗目标。根据肿瘤位置及大小选择合适的影像引导方式,确定穿刺路径、布针方案以及消融参数设置。消融过程中应密切监控患者的病情变化,根据情况及时调整治疗方案和处置措施;术后及时预防和治疗可能发生的并发症和合并症。根据患者具体情况采取综合性、个体化治疗,并进行科学随访。

3 影像引导下经皮穿刺消融的适应证和禁忌证

3.1 适应证

①不适合或不愿外科切除,或术后复发的肝癌;直径≤5 cm 的单发肿瘤,或多发肿瘤(≤3 枚)且最大直径≤3 cm;不伴有血管、胆管及邻近器官侵犯,无肝外转移;②单发大肝癌(直径>5 cm),或最大直径>3 cm 的多发肿瘤,复合式冷热消融可作为根治或姑息性综合治疗的一部分,推荐消融联合经动脉化疗栓塞、药物等技术的综合治疗方案;③距离周围重要脏器或结构<0.5 cm 者,推荐采取“液体隔离带”、腹腔镜辅助下或开腹途径下消融,也可联合粒子植入、无水乙醇注射等技术。

3.2 禁忌证

①弥漫性肝癌;②一般情况差(ECOG>2分),或合并主要脏器严重的功能障碍;③肝功能 Child-Pugh C 级,经积极护肝治疗后无改善;④不可纠正的凝血功能障碍:血小板计数(PLT)<60×10⁹/L,凝血酶原时间(PT)延长>3 s;⑤意识障碍、顽固性大量腹水或恶液质;⑥活动性感染,尤其合并胆道系统感染。

4 术前准备

4.1 设备和材料

复合式冷热消融系统;超声或 CT 等影像引导设备;心电监护仪;手术相关器材;急救设备及药品;全身麻醉需配备呼吸机和相关设备。

4.2 术前检查

(1)详细询问病史和全面体格检查:尤其注意有无高血压、心脏病、糖尿病等病史以及近期是否存在抗凝治疗。

(2)术前检查:血、尿、粪常规,肝功能、肾功能、凝血功能、电解质、血糖水平,肿瘤标志物(如甲胎蛋白、异常凝血酶原等),感染筛查(乙型肝炎和丙型肝炎血清标志物、梅毒抗体、HIV 抗体),血型鉴定。胸片、心电图、必要的超声和内镜检查等。

(3)影像学检查:4 周之内的上腹部增强 CT 或 MRI,明确肿瘤大小、数目和位置,尤应注意与肝内重要管道结构以及周围重要脏器之间的关系。

4.3 患者准备

①患者和/或家属(被委托人)签署知情同意书;②全身麻醉需禁食 8 h、禁水 4 h;③建立静脉通道;④患者术前教育。

5 麻醉与消毒

依据肿瘤的大小、数目及位置选择局部麻醉或全身麻醉。对于大肝癌、多发性肝癌,预计手术时间较长、无法配合手术等情况的患者,建议采用全身麻醉。手术过程中严格执行无菌操作技术规范。

6 消融操作

①根据肿瘤的大小和位置选择合适的治疗部位、皮肤穿刺点、穿刺路径及消融针数目;②手术区域消毒、铺巾;③选择合适的麻醉方式;④在超声或 CT 等影像设备的引导下,将单根或多根复合式冷热消融针准确穿刺至肿瘤内,在穿刺过程中应当避免对肝脏内的主要血管和胆管造成损伤;⑤按预先设

定方案进行复合式冷热消融:冷冻过程一般持续 10~20 min,冷冻结束后进行复温,可采用加热复温或自然复温,前者温度最高可至 80℃,持续 5~10 min,一次冷冻和一次复温为一个冻融循环;根据肿瘤情况确定冻融循环次数,一般重复 2~3 次;⑥消融范围应超出肿瘤边缘 5~10 mm,治疗过程中需监测消融范围及与周围正常组织器官的毗邻关系等变化,及时调整消融参数或停止治疗;⑦术中必须进行心电监护;⑧必要的针道消融;⑨消融结束后需观察肝周及腹腔有无积液、积血等改变。

7 术后处理

术后常规禁食、监测生命体征 4h,卧床 6h 以上,注意监测血常规、肝肾功能等,常规给予补液、护肝、止血等治疗,高危患者应给予抗生素预防感染;发生并发症应积极处理。

8 并发症及处理

8.1 消融后一般反应

主要表现为发热、肝区疼痛、乏力、纳差等不适。一般能短期内恢复正常,必要时给予止痛、退热等对症治疗。

8.2 消融灶感染

消融灶感染大都经由胆道感染诱发,如合并胆管损伤,发生胆汁积聚,则容易发展为肝脓肿。预防措施包括术中严格无菌操作,对于高危患者(如既往接受胆肠吻合术、胆道支架植入术、大肝癌、多发肝癌等)围手术期可适当预防性应用抗生素。

8.3 针道出血

针道出血包括肝包膜下出血、腹腔内出血和胆道出血三种情形。肝包膜下出血主要表现为患者突发肝区剧烈疼痛,出血大部分情况为自限性,出血量大时可伴有休克表现;少量腹腔内出血可无明显症状,大量腹腔出血时常有腹胀、腹痛及休克症状;胆道出血主要表现为呕血及血便。确诊出血后应积极止血及对症治疗,必要时输血、抗休克治疗;内科保守治疗效果不佳,应及时行动脉造影寻找出血血管并予以栓塞止血,如动脉栓塞止血仍无效,则应尽快行外科手术止血。预防措施包括严格掌握适应证,对于凝血功能差的患者,在治疗前应进行纠正;减少穿刺次数,避免穿刺大血管;针道消融降低出血风险;消融结束后应行超声或 CT 扫描,明确有无出血情况;术前、术后常规应用止血药物。

8.4 上消化道出血

主要原因是食管胃底静脉曲张破裂出血、急性胃黏膜出血以及应激性溃疡出血。对于存在门静脉高压伴食管胃底静脉曲张的患者,术前术后应给予胃黏膜保护剂,如出现严重呕吐,应及时控制,避免诱发食管胃底静脉曲张破裂出血。如发生出血,可根据食管胃底静脉曲张破裂出血的处理原则予以诊治。急性胃黏膜出血及应激性溃疡出血主要予以内科止血和保护胃黏膜为主,部分患者可能需要行内镜下止血。

8.5 皮肤冻伤、冷休克

皮肤冻伤主要在对靠近肝脏包膜肿瘤进行冷冻消融时发生,预防措施主要包括:在穿刺局部行热盐水袋保温;多针冷冻消融时注意避免皮肤进针点间距过近。冷休克发生率极低,预防措施主要是保暖措施到位,对较大的肿瘤可进行分次冷冻消融。

8.6 针道肿瘤种植转移

临床罕见,尽量减少穿刺次数以及针道消融,是减少针道种植转移的有效措施。

8.7 肝功能衰竭

肝硬化程度重、肝功能差以及消融后出现严重并发症,如感染、出血等,是术后发生肝功能衰竭的主要原因。严格掌握复合式冷热消融的适应证,严重黄疸、大量腹水及肝功能 Child-Pugh C 级等病例均为禁忌证。围手术期应注意护肝、预防感染及对症支持治疗。

8.8 空腔脏器损伤

主要指肿瘤靠近或直接与胆囊、胃肠道等空腔脏器粘连时,消融过程中容易损伤上述脏器,严重可造成穿孔,危害极大。对于上述部位的肿瘤,应尽可能采用腹腔镜下或者开腹直视下进行消融治疗,同时对邻近的脏器进行隔离保护。

9 疗效评估及随访

9.1 局部疗效评估

消融治疗后 1 个月左右进行肝脏动态增强 CT 或 MRI,或超声造影,以评估治疗效果。①完全消融:肿瘤消融区域内未见强化,提示肿瘤完全坏死;②不完全消融:肿瘤消融区域内动脉期局部有强化,提示有肿瘤残留。对治疗后有肿瘤残留者,可以进行再次消融治疗,若 2 次消融后仍存在肿瘤残留,则确定为消融失败,应选择其他的治疗方法。

9.2 随访

完全消融后应定期随访复查,通常情况下每隔 2~3 个月复查超声、MRI 或 CT、肿瘤标志物(甲胎蛋白、异常凝血酶原等),以便及时发现可能的局部复发灶和肝内新发病灶。1 年后复查时间间隔可延长至 3~6 个月。

[编委名单(按姓氏汉语拼音排序):范卫君(中山大学附属肿瘤医院)、古善智(湖南省肿瘤医院)、韩建军(山东省肿瘤医院)、胡效坤(青岛大学附属医院)、黄明(云南省肿瘤医院)、黄学全(陆军军医大学西南医院)、纪建松(丽水市中心医院)、焦德超(郑州大学第一附属医院)、靳勇(苏州大学附属第二医院)、黎海亮(河南省肿瘤医院)、李成利(山东省立医院)、李辉(焦作市人民医院)、李家平(中山大学附属第一医院)、李晓光(北京医院)、李玉亮(山东大学第二医院)、林征宇(福建医科大学附属第一医院)、刘凌晓(复旦大学附属中山医院)、鲁东(中国科学技术大学附属第一医院)、马亦龙(广西医科大学附属肿瘤医院)、孟志强(复旦大学附属肿瘤医院)、牛立志(暨南大学附属复大肿瘤医院)、邵海波(中国医科大学附属第一医院)、史瑶平(上海交通大学医学院附属仁济医院)、孙军辉(浙江大学医学院附属第一医院)、唐喆(浙江大学医学院附属第二医院)、王徽(吉林省肿瘤医院)、王忠敏(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、吴建兵(南昌大学第二附属医院)、向华(湖南省人民医院)、肖越勇(解放军总医院)、徐栋(浙江省肿瘤医院)、杨继金(上海长海医院)、杨坡(哈尔滨医科大学附属第四医院)、杨武威(解放军总医院第五医学中心)、杨正强(中国医学科学院肿瘤医院)、叶欣(山东第一医科大学第一附属医院)、余松远(上海市第十人民医院)、翟博(上海交通大学医学院附属仁济医院)、张开贤(滕州市中心人民医院)、朱海东(东南大学附属中大医院)、朱晓黎(苏州大学附属第一医院)、庄一平(江苏省肿瘤医院)]

[参考文献]

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394: 1145-1158.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.

- [3] 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.
- [4] Zou YW, Ren ZG, Sun Y, et al. The latest research progress on minimally invasive treatments for hepatocellular carcinoma [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2023, 22: 54-63.
- [5] Qian K, Zhang F, Allison SK, et al. Image-guided locoregional non - intravascular interventional treatments for hepatocellular carcinoma: current status[J]. J Interv Med, 2021, 4: 1-7.
- [6] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2006, 243: 321-328.
- [7] Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 57: 794-802.
- [8] 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]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36:277-292.
- [9] El - Agawy W, El - Ganainy SA, Gad MAA, et al. Combined transarterial chemoembolization with microwave ablation versus microwave alone for treatment of medium sized hepatocellular carcinoma[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2022, 22: 77-85.
- [10] 朱诗迪, 郑琳. 经皮穿刺热消融术在肝细胞癌中的临床应用进展[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31:1224-1227.
- [11] Liu J, Zhou Y, Yu T, et al. Minimally invasive probe system capable of performing both cryosurgery and hyperthermia treatment on target tumor in deep tissues[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2004, 13: 47-57.
- [12] Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14: 199-208.
- [13] Yan JF, Deng ZS, Jing L, et al. New modality for maximizing cryosurgical killing scope while minimizing mechanical incision trauma using combined freezing-heating system[J]. J Med Device, 2007, 129: 264-271.
- [14] Chen Z, Meng L, Jing Z, et al. Progress in the cryoablation and cryoimmunotherapy for tumor [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1094009.
- [15] Zhu J, Zhang Y, Zhang AL, et al. Cryo-thermal therapy elicits potent anti - tumor immunity by inducing extracellular Hsp70 - dependent MDSC differentiation[J]. Sci Rep, 2016, 6: 27136.
- [16] Shen Y, Liu P, Zhang A, et al. Tumor microvasculature response to alternated cold and heat treatment[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2005, 2005: 6797-6800.
- [17] Dong J, Liu P, Zhang A, et al. Immunological response induced by alternated cooling and heating of breast tumor[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2007, 2007: 1491-1494.
- [18] Liu K, He K, Xue T, et al. The cryo-thermal therapy-induced IL - 6 - rich acute pro - inflammatory response promoted DCs phenotypic maturation as the prerequisite to CD4⁺T cell differentiation[J]. Int J Hyperthermia, 2018, 34: 261-272.
- [19] 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会, 中国医师协会介入医师分会, 中国临床肿瘤学会(CSCO)放射介入治疗专家委员会, 等. 冷热多模态消融治疗肝脏恶性肿瘤操作规范专家共识[J]. 中国介入影像与治疗学, 2021, 18:23-27.
- [20] 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会, 中国医师协会介入医师分会, 中国临床肿瘤学会(CSCO)放射介入治疗专家委员会, 等. 经皮穿刺冷热多模态消融治疗肺部恶性肿瘤操作规范专家共识[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17: 705-710.
- [21] 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会, 上海市抗癌协会实体肿瘤聚焦诊疗专业委员会. 影像导引肝脏恶性肿瘤多模态消融治疗技术专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:603-607.
- [22] Yang W, An Y, Li Q, et al. Co-ablation versus cryoablation for the treatment of stage III - IV non-small cell lung cancer: a prospective, noninferiority, randomized, controlled trial(RCT)[J]. Thorac Cancer, 2021, 12: 475-483.

(收稿日期:2023-07-10)

(本文编辑:茹实)