

影像引导肝癌的冷冻消融治疗专家共识（2020版）

柳明¹, 刘超², 李成利^{1*}, 肖越勇^{3*}, 亚洲冷冻治疗学会, 中国医药教育协会介入微创治疗专业委员会, 山东省医师协会肿瘤介入医师分会 (1. 山东省医学影像学研究所, 山东 济南 250021; 2. 山东省泰安市中心医院, 山东 泰安 271000; 3. 中国人民解放军总医院第一医学中心, 北京 100853)

关键词: 影像引导; 肝癌; 冷冻消融; 专家共识

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1008-1070 (2020) 05-0489-04

doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2020.05.008

1 概述

肝细胞癌是原发性肝癌的主要病理学类型, 占85%~90%^[1-2]。在我国, 慢性乙型肝炎病毒感染是肝细胞癌主要病因, 大部分肝细胞癌患者经历乙型病毒性肝炎、肝硬化长期发展过程, 具有富血供、多中心起源特点, 早期即可侵犯门静脉小分支并发生肝内转移, 且患者多合并严重的肝硬化、肝功能异常, 大多数患者就诊时已失去手术治疗机会, 符合手术切除条件的病例仅占就诊病例的20%~30%, 且手术切除后复发率高达40%~70%^[3-4]。转移性肝癌多来源于结直肠癌的转移, 由于病灶往往为多发, 失去外科手术切除的机会, 内科治疗包括化疗的效果不理想。近年来, 局部消融治疗得到了广泛应用, 其具有对肝功能影响少、创伤小、疗效确切、重复

性好等特点。研究显示对于直径≤3.0cm的肝细胞癌, 局部消融与外科手术疗效无明显差异, 使一些不适合手术切除的肝癌患者亦可获得根治机会^[5]。

冷冻治疗是肝癌局部消融的常用方法之一, 1963年Cooper首先将冷冻消融应用于临床, 20世纪80年代以液氮作为冷媒的消融术开始应用于肝脏、前列腺等实体肿瘤的治疗, 90年代起氩氦冷冻系统研制成功并用于临床, 它采用针状冷冻器, 利用氩气快速制冷, 可使探针头处温度下降至-140℃, 而氦气可使靶组织温度从-140℃缓慢复温至20~40℃, 氩氦冷冻系统的快速冷冻速率及复温性能优于液氮冷冻器^[6]。冷冻治疗肿瘤的主要作用机制为冷冻对靶组织的物理性杀伤灭活, 冷冻引起微血管收缩、血栓形成导致微血管栓塞, 冻融导致肿瘤细胞

*通信作者

- with CT guidance[J]. Radiology, 1992, 185(1): 274-276.
- [21] Park CH, Han K, Hur J, et al. Comparative effectiveness and safety of preoperative lung localization for pulmonary nodules: A systematic review and meta-analysis[J]. Chest, 2017, 151(2): 316-328.
- [22] Thistlethwaite PA, Gower JR, Hernandez M, et al. Needle localization of small pulmonary nodules: Lessons learned[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 155(5): 2140-2147.
- [23] Rostambeigi N, Scanlon P, Flanagan S, et al. CT Fluoroscopic-guided coil localization of lung nodules prior to video-assisted thoroscopic surgical resection reduces complications compared to hook wire localization[J]. J Vasc Interv Radiol, 2019, 30(3): 453-459.
- [24] Lizza N, Eucher P, Haxhe JP, et al. Thoracoscopic resection of pulmonary nodules after computed tomographic-guided coil labeling[J]. Ann Thorac Surg, 2001, 71(3): 986-988.
- [25] Wang ZX, Li L, Zhang Z, et al. High-resolution computed tomography features and CT-guided microcoil localization of subcentimeter pulmonary ground-glass opacities: radiological processing prior to video-assisted thoracoscopic surgery[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(5): 2676-2684.
- [26] Lenglinger FX, Schwarz CD, Artmann W. Localization of pulmonary nodules before thoracoscopic surgery: value of percutaneous staining with methylene blue[J]. AJR Am J Roentgenol, 1994, 163(2): 297-300.
- [27] Nomori H, Horio H, Naruke T, et al. Fluoroscopy-assisted thoracoscopic resection of lung nodules marked with lipiodol[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 74(1): 170-173.
- [28] Nomori H, Horio H. Colored collagen is a long-lasting point marker for small pulmonary nodules in thoracoscopic operations[J]. Ann Thorac Surg, 1996, 61(4): 1070-1073.
- [29] Iwasaki Y, Nagata K, Yuba T, et al. Fluoroscopy-guided barium marking for localizing small pulmonary lesions before video-assisted thoracic surgery[J]. Respir Med, 2005, 99(3): 285-289.
- [30] Kerrigan DC, Spence PA, Crittenden MD, et al. Methylene blue guidance for simplified resection of a lung lesion[J]. Ann Thorac Surg, 1992, 53(1): 163-164.
- [31] Chella A, Lucchi M, Ambrogi MC, et al. A pilot study of the role of TC-99 radionuclide in localization of pulmonary nodular lesions for thoracoscopic resection[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2000, 18(1): 17-21.

(收稿日期: 2020-02-26)

(本文编辑: 杨倩)

破裂及诱导特异性与非特异性的抗肿瘤免疫反应^[7]。

冷冻消融治疗的路径有经皮、腹腔镜及开腹3种方式,其中影像引导经皮入路应用最多。虽然影像引导下的冷冻消融创伤小、花费低、重复性好,但是也存在一定的风险。为了规范影像引导下肝癌冷冻消融的患者选择和技术操作流程,并提高治疗效果、减少手术风险性,特制定本共识供临床参考。

2 肝癌冷冻消融适应证和禁忌证

2.1 适应证 ①肝癌直径 $\leq 5\text{cm}$,或3~5个肿瘤、最大直径 $\leq 3\text{cm}$;②原发性小肝癌拒绝外科手术者,或单发肿瘤外科手术后发现切缘有残余或复发者;③转移性肝癌病灶超过3个无法外科切除,且原发部位肿瘤能够得到有效治疗者;④无血管、胆管和邻近器官侵犯;⑤肝功能分级Child-Pugh A/B级,或经保肝治疗达到该标准;⑥不能手术切除的直径 $> 5\text{cm}$ 的单发肿瘤或直径 $> 3\text{cm}$ 的多发肿瘤,可行姑息性消融或与经导管动脉栓塞化疗等其他治疗方法联合治疗。

2.2 禁忌证 ①一般情况差(ECOG > 2 分),或合并重要脏器如心、脑、肝、肾等严重功能障碍者;②肿瘤巨大或呈弥漫性生长;③肝功能分级Child-Pugh C级,经保肝治疗无法改善;④肝门部肿瘤,紧靠胆管主干或主支,有门静脉主干、一级分支或肝静脉癌栓;⑤活动性感染,尤其是胆系合并感染者;⑥不可纠正的凝血功能障碍及严重血象异常,有严重出血倾向者;⑦神志不清或精神障碍者;⑧有其他部位转移瘤无法得到有效治疗的患者。

3 术前准备

3.1 患者术前准备 ①术前应详细询问病史并对患者进行全面检查,以评估患者全身情况及对手术的耐受性;②术前常规行心电图、肝肾功能、血常规及凝血、肿瘤标志物等检查;③术前充分沟通并签署冷冻消融治疗知情同意书,包括患者的病情、治疗的必要性、手术方式、并发症、预后及替代治疗方案等;④完善术前影像学检查,两周内的肝脏超声造影、强化CT或MRI检查,必要时行PET-CT检查,用以明确病灶与血管、胆管及周围重要组织器官的关系,并预先设计进针路线、消融范围及冷冻探针组合模型;⑤术前半小时内预防性应用止血、镇痛、镇静等药物,保留静脉通道;⑥术前停止服用抗凝及活血药物1周以上;⑦对患者进行心理疏导并训练平静状态下屏气。

3.2 器械与材料准备 ①超声、CT或MRI及相应的引导与监控治疗设备;②多功能心电监护仪;③手术

相关器材、低温冷冻消融系统及配套穿刺针;④无菌胶皮袋及温盐水、变温毯、无菌纱布、敷贴、吸氧装置;⑤急救车及药品:麻醉、镇静、镇痛药及止血药、降压药、糖皮质激素等,以及常规急救设备(除颤仪、呼吸机、气管插管等)。

4 冷冻引导方式及操作要点

4.1 冷冻消融引导方式

4.1.1 超声引导 超声引导是一种方便、高效的引导方式,能够提供实时的引导与监控,冷冻时冰球表面呈强回声伴清晰声影,复温后消融区域呈不均匀回声增强,边界欠清^[8-9]。但其引导与监控易受肝脏质地、肥胖、回声盲区等影响,部分患者应用受限。

4.1.2 CT引导 CT引导是比较常用的引导方式,具有较高的空间分辨率,其定位精确度高,并可以进行三维重建,便于选择穿刺路径,避免重要结构的损伤。CT在冷冻消融过程中能够清晰显示冰球范围,利于消融范围的监测^[10-11]。但CT的软组织分辨率欠佳,导致部分肝脏病灶显示不清,影响术前、术中定位的准确性。另外CT导致的电离辐射损伤也是其弊端之一。

4.1.3 MRI引导 肝脏多模态MRI具有软组织分辨率高、多序列成像、功能成像及特殊对比剂成像的优势,在术中定位直径 $\leq 2.0\text{cm}$ (尤其是 $\leq 1.0\text{cm}$)的肝癌方面具有显著优势。MRI任意方位成像的能力使术者更容易设计避开膈肌、胃肠道等重要结构,安全地穿刺入路,并且利于术中多个方位监控消融范围,减少肝脏相邻器官冷冻损伤导致的并发症^[12-15]。不足之处是MRI手术中器械必须具有MRI兼容性,价格相对昂贵,同时成像时间相对较长。

4.2 操作步骤 ①根据病变的部位、大小选择合适的体位,可使患者采取仰卧、侧卧或斜位,俯卧位较少应用;②行超声、CT或MRI扫描,对比术前影像资料,必要时进行强化扫描,明确病变位置,设计穿刺路径及确定皮肤穿刺点并标记;③术中实时监测患者血压、血氧饱和度、心率和心电图等;④手术区域备皮、消毒、铺巾;⑤麻醉方案可以选择局部麻醉或联合静脉镇痛、静脉麻醉、硬膜外麻醉或全身麻醉等;⑥在无菌生理盐水中行低温冷冻探针测试,确保系统运行正常;⑦依据病变的部位、大小及形态,合理选择冷冻探针的数目,多针组合时按照1.5~2.0cm间距适型排列;⑧在影像设备的引导下,采用步进式穿刺,将单根或多根低温冷冻靶向探针准确穿刺至病灶内,并再次行影像学扫描确认探针处于目标位置;⑨开启氩气低温冷冻治疗,

冷冻过程中应用影像设备动态监测消融范围,可灵活调整消融针功率,使冰球覆盖超过病灶边缘1cm以上且不损伤毗邻的周围重要组织,冷冻通常持续12~15min后,开启氩气进行复温3~5min,重复冷融治疗过程共两次;⑩治疗结束后进行全面肝脏扫描,检测是否存在出血、肿瘤破裂等并发症。

4.3 注意事项 ①设计进针路径时,应注意避开肋骨、胃、肠及胆囊等结构,避免术中冷冻能量沿探针传递损伤空腔脏器,导致胆瘘及肠瘘;②如果冷冻治疗应用CT或MRI进行术中引导及监控,则术前应锻炼患者呼吸配合,每次扫描时屏气幅度一致,平静呼气末屏气最常应用;③包膜下肝癌,穿刺路径设计应经过部分正常的肝组织,减少肿瘤破裂出血及腹腔内播散的机会;④治疗近膈顶的肝癌,尽可能经肋膈角下方进针,避免探针经过肋膈角、膈肌,损伤肺组织,且冷冻过程中注意控制消融范围,必要时采取水隔离技术,勿伤及膈肌;⑤靠近腹壁的病灶进行冷冻治疗,应在体表穿刺点敷温水囊,避免冻伤腹壁和皮肤;⑥靠近胆囊及胃肠道的病变冷冻治疗时,术中监控病变,使冷冻冰球外缘勿达到胆囊和胃肠,防止冻伤后穿孔;⑦靠近大血管的病变进行手术时,需应用较多数目的冷冻探针,因大血管能够迅速带走冷冻能量,使形成的冷冻冰球较小,影响治疗效果;⑧直径3~5cm但影像学检查显示边界不清呈浸润性生长的病灶,冷冻消融范围应相应扩大,超过病变显示范围1.5cm以上^[16];⑨直径>5cm的病灶,可通过多针穿刺和多点布针的方法尽可能适形、全面地消融病灶,也可根据情况行姑息性治疗,部分灭活肿瘤、减轻肿瘤负荷或延缓病情进展,以延长患者生存时间和提高生存质量。

4.4 术后处理 ①穿刺部位加压包扎、保温、卧床24h;②多功能心电监护仪实时监测生命体征变化;③禁食24h,给予保肝、止血及营养支持治疗。

5 并发症防治

肝癌冷冻消融治疗的不良反应主要有术后寒战发热、肝区疼痛、血清酶升高和血小板减少等,并发症包括感染、出血、胸腔积液、皮肤冻伤、肋间神经损伤、冷休克、胆瘘和肠瘘、肝功能衰竭等。充分术前准备、严格操作规范、准确定位与穿刺及术中动态监控是减少并发症发生率的重要方法。

5.1 不良反应 寒战发热、肝区疼痛、血清酶升高和血小板减少等不良反应经过对症处理多能短期内恢复正常。

5.2 感染 主要有肝脓肿、穿刺点感染等。预防:

严格无菌操作,术后可应用抗生素预防感染。

5.3 腹腔内出血 常有腹胀、腹痛,严重时可有冷汗或血压下降及休克症状。原因主要是肿瘤较为表浅,穿刺后肿瘤破裂,或者患者凝血功能差,肝脏穿刺点出血。预防:严格掌握适应证,对肝硬化凝血功能差的患者,纠正后再治疗,术前、术后常规给予血凝酶等止血药物肌肉或静脉注射。

5.4 皮肤冻伤 冷冻治疗肝脏周边靠近肝包膜的病变较易出现,冷冻过程中能量沿探针传递对穿刺位点的皮肤和腹壁造成冻伤。在多针冷冻同一病灶时应注意拉开皮肤进针点的间距,避免多枚探针沿同一位点进针造成能量叠加从而加重冻伤。另外在体表穿刺点敷温水囊也能够减少冷冻对皮肤和腹壁的冻伤。

5.5 胸腔积液 肝肿瘤冷冻治疗常出现右侧反应性的胸腔积液,尤其是冷冻治疗近膈顶的病灶。持续时间过长、反复出现的胸腔积液可于抽液引流后行胸膜粘连术。

5.6 肋间神经损伤 肋间神经损伤可出现进针侧腹部疼痛,可应用止痛药物对症处理。

5.7 冷休克 较少出现,必要时静脉或肌肉注射地塞米松,并给予变温毯复温治疗。

5.8 胆瘘、肠瘘 靠近胆囊及胃肠道的病变冷冻治疗时,术中监控病变使冷冻冰球外缘勿达到胆囊和胃肠,且术后禁食24h。术前穿刺路径的设计,严禁经过胃、胆囊及肠道。

5.9 肝功能衰竭 主要原因是治疗前肝硬化程度严重,肝功能差,或者发生严重并发症(如感染、出血等)。应严格掌握适应证,肝功能Child-Pugh C级、大量腹水、严重黄疸等病例均为禁忌证,术后注意预防其他并发症的发生,预防感染,积极保肝治疗。

6 疗效评价

6.1 局部疗效评估 推荐方案是在消融后1个月左右,复查动态增强CT或MRI,或超声造影,以评价消融效果。消融效果可分为:①完全消融:经动态增强CT或MRI扫描,或超声造影随访,肿瘤消融病灶动脉期未见强化或MRI多模态与功能成像显示肿瘤组织灭活,提示肿瘤完全坏死;②不完全消融:经动态增强CT或MRI扫描,或超声造影随访,肿瘤消融病灶内动脉期局部有强化,提示有肿瘤残留。

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,以便及时发现可能

的局部复发病灶和肝内新发病灶,利用消融微创安全、简便和易于反复实施的优点,有效地控制肿瘤进展。

6.2 肿瘤标记物 原发性肝癌以血清甲胎蛋白水平作为评价指标,转移性肝癌多以癌胚抗原作为评价指标,要求每2~3个月复查1次。

7 冷冻消融和其他治疗方法的联合治疗

肝癌发生机制的多样性和复杂性给临床治疗带来了很大的困难,单一治疗方法很难取得好的疗效。近年来,对于不能手术切除的中晚期肝癌,可以采用联合方法治疗。多用于直径>5cm的肿瘤,冷冻可使癌细胞通透性增加,同时减小肿瘤范围,减少化疗药物用量,减轻药物不良反应。另一方面,肝动脉栓塞化疗术栓塞肿瘤供血动脉,减少肿瘤的血供,这样肿瘤组织的热池效应受到抑制,使靶区温度更容易降低,提高了治疗效果^[17-18]。无水乙醇治疗肝癌是接受度及性价比较高的微创治疗方法,无水乙醇通过改变渗透压使细胞脱水、蛋白质凝固坏死,直接破坏肿瘤供血动脉,最后引起癌细胞萎缩、缺血坏死,但其渗透范围较小,可联合冷冻用于肿瘤周边有危险组织的部位,起到互补治疗的作用^[19]。另外,肝癌局部冷冻治疗可与免疫治疗、靶向治疗、抗病毒治疗、中医药治疗等方法联合,以达到巩固疗效、延长患者生存期的目的^[20]。

参与编写专家(按姓氏拼音排列):郭宏骞(南京鼓楼医院),何祥萌(山东省医学影像学研究所),胡凯文(北京中医药大学东方医院),黎海亮(河南省肿瘤医院),李家平(中山大学附属第一医院),李雷(青岛市中心医院),罗凌飞(应急总医院),李培培(聊城市肿瘤医院),李肖(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院),李晓光(北京医院),李文涛(复旦大学附属肿瘤医院),鲁东(中国科学技术大学附属第一医院),牛立志(广州复大肿瘤医院),司同国(天津市肿瘤医院),宋伟(山东省立医院),孙继泽(青岛市中心医院),王洪武(应急总医院),王忠敏(上海交通大学医学院附属瑞金医院),邢文阁(天津市肿瘤医院),许玉军(山东省医学影像学研究所),杨坡(哈尔滨医科大学附属第四医院),杨武威(中国人民解放军总医院第五医学中心),于国华(潍坊市人民医院),袁春旺(首都医科大学附属北京佑安医院),张肖(中国人民解放军总医院第一医学中心),朱丽平(寿光市中医医院),张彦舫(深圳市人民医院),周志刚(郑州大学第一附属医院),朱旭(北京大学肿瘤医院)

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 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(10204): 1145-1158.
- [3] Wei W, Jian PE, Li SH, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after curative resection for hepatocellular carcinoma patients with solitary tumor and microvascular invasion: a randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. Cancer Commun (Lond), 2018, 38(1): 61.
- [4] Chen Q, Shu C, Laurence AD, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: A multicentre, randomised clinical trial[J]. Gut, 2018, 67(11): 2006-2016.
- [5] 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(3): 321-328.
- [6] Zhang X, Tian J, Zhao L, et al. CT-guided conformal cryoablation for peripheral NSCLC: initial experience[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(11): 3354-3362.
- [7] Vanderbrink BA, Rastinehad A, Caplin D, et al. Successful conservative management of colorenal fistula after percutaneous cryoablation of renal-cell carcinoma[J]. J Endourol, 2007, 21(7): 726-729.
- [8] Yang Y, Wang C, Lu Y, et al. Outcomes of ultrasound-guided percutaneous argon-helium cryoablation of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2012, 19(6): 674-684.
- [9] 周亮, 陈志贤, 潘忠保, 等. 超声引导下经皮微波消融与冷冻消融治疗高风险部位肝癌的对照研究[J/CD]. 中华介入放射学电子杂志, 2019, 7(3): 190-196.
- [10] 吴斌, 肖越勇, 张肖, 等. 肝癌冷冻消融治疗中CT和MRI引导效果对照研究[J]. 中华放射学杂志, 2012, 44(8): 856-862.
- [11] Orlicchio A, Bazzocchi G, Pastorelli D, et al. Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT monitoring: initial experience[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008, 31(3): 587-594.
- [12] Wu B, Xiao YY, Zhang X, et al. Magnetic resonance imaging-guided percutaneous cryoablation of hepatocellular carcinoma in special regions[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010, 9(4): 384-392.
- [13] Shimizu T, Sakuhara Y, Abo D, et al. Outcome of MR-guided percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2009, 16(6): 816-823.
- [14] 李成利, 韩沛伦, 王立刚, 等. 高场开放式MR自由手透视技术引导冷冻消融37例膈顶部肝细胞癌临床实践[J/CD]. 肝癌电子杂志, 2017, 4(4): 51-57.
- [15] Wang L, Liu C, Liu J, et al. MRI-Guided cryoablation of hepatic dome hepatocellular carcinomas using 1-T open high-field-strength scanner [J]. AJR Am J Roentgenol, 2019: 1-9. [published online ahead of print].
- [16] Song KD. Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma [J]. Clin Mol Hepatol, 2016, 22(4): 509-515.
- [17] Cui W, Fan W, Huang K, et al. Large hepatocellular carcinomas: Treatment with transarterial chemoembolization alone or in combination with percutaneous cryoablation[J]. Int J Hyperthermia, 2018, 35(1): 239-245.
- [18] Zeng JY, Piao XH, Zou ZY, et al. Cryoablation with drug-loaded bead embolization in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy analysis[J]. Oncotarget, 2018, 9(7): 7557-7566.
- [19] Ansari D, Andersson R. Radiofrequency ablation or percutaneous ethanol injection for the treatment of liver tumors[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(10): 1003-1008.
- [20] Kirstein MM, Wirth TC. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Internist(Berl), 2020, 61(2): 164-169.

(收稿日期: 2020-02-26)

(本文编辑: 杨倩)