

常规超声引导困难的肝恶性肿瘤在不同影像引导方式下行消融治疗的研究进展

郭晓彤^{1,2}, 李成利^{1,2*}

¹山东大学医学融合与实践中心, 山东 济南

²山东省立医院, 山东 济南

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月11日; 发布日期: 2023年3月17日

摘要

随着医学成像技术的进步, 肝肿瘤的早期诊断率不断提高, 根据中国肝癌临床分期与治疗路线图, 消融技术目前认为是治疗极早期肝癌、不能手术的肝癌和少结节性肝转移瘤的推荐治疗方法, 超声是最常用于肝恶性肿瘤消融治疗的影像引导方式, 但并不是所有肝内病变都可以在常规超声影像上清晰显示或有安全的进针路径, 随着电磁导航、增强影像等技术的发展, 已经有多种影像引导方式用于克服此类难题, 本文将针对常规超声引导困难的肝恶性肿瘤, 在不同影像引导方式下行消融治疗的最新研究进展进行概述。

关键词

肝恶性肿瘤, 超声引导困难, 热消融, 影像引导

Research Progress in the Different Image-Guided Ablation of Malignant Liver Tumors for Which Conventional Ultrasound Guidance Is Difficult

Xiaotong Guo^{1,2}, Chengli Li^{1,2*}

¹Medical Integration and Practice Center, Shandong University, Jinan Shandong

²Shandong Provincial Hospital, Jinan Shandong

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 11th, 2023; published: Mar. 17th, 2023

*通讯作者 Email: chenglichina1966@163.com

文章引用: 郭晓彤, 李成利. 常规超声引导困难的肝恶性肿瘤在不同影像引导方式下行消融治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3782-3787. DOI: [10.12677/acm.2023.133542](https://doi.org/10.12677/acm.2023.133542)

Abstract

Major advances in medical imaging technologies have continued to improve rates of liver tumor diagnosis during the early stages of disease. Per the clinical staging and treatment roadmap of hepatocellular carcinoma in China, ablation techniques are currently considered to be the recommended treatment for early-stage or inoperable liver cancer, and some cases of nodular liver metastases. The most commonly used imaging guidance for ablation procedures targeting liver tumors is ultrasound-based. However, some hepatic lesions fail to display well on ultrasound images, while in other cases a safe injection path may not be visible. The development of novel enhanced imaging techniques, electromagnetic navigation approaches, and other technologies has provided new opportunities for guidance aimed at overcoming this issue. The present study summarizes the most recent progress in research focused on ablation therapy as a treatment for malignant liver tumors that are poorly suited to conventional ultrasound guidance.

Keywords

Liver Tumor, Difficulty in Ultrasonic Guidance, Thermal Ablation, Image Guidance

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞肝癌是我国第四大常见致死原因[1], 此外, 肝脏是结直肠癌患者最常见的转移部位, 切除仍然被认为是治疗原发性和继发性肝癌的金标准。然而, 在超过 75%的病例中, 手术切除是不可能的。根据中国肝癌临床分期与治疗路线图显示, 消融目前是极早期肝癌、不能手术的肝癌和少结节性肝转移瘤(尤其是病变 ≤ 3 cm)的推荐治疗方法[1]。目前, 超声(Ultrasound US)是最常用的肝肿瘤消融治疗的影像引导方式, 但超声影像容易受到背景组织(较严重肝硬化)、病灶位置(靠近膈肌、尾状叶)、病灶大小(病灶太小)等因素的影响, 使得部分病灶在常规超声上显示不明或消融路径不充分。最好的影像引导方式不仅是能准确勾画出靶肿瘤, 还能勾画出消融过程中可能有损伤风险的关键结构, 此外还需要在规划消融针精准置入的路径方面发挥关键作用, 因此, 影像学的精准引导是局部消融治疗的关键[2]。为了更好的指导消融, 需要新技术的应用, 本文将针对常规超声引导困难的肝肿瘤, 在不同影像引导方式下行消融治疗的最新研究进展进行概述。

2. 超声引导下肝肿瘤消融治疗

2.1. 融合成像(Fusion Imaging, FI)

肝消融术中的融合成像主要采用电磁导航技术[3], 该技术主要包括三个部分: 磁场发生器、位置传感器及位置传感器单元, 磁场发生器产生磁场, 从而使安装在超声探头上的位置传感器产生感应电流, 随着探头的移动, 位置传感器中的感应电流相对于磁场发生变化, 利用这些信息, 安装在超声探头内的位置传感器单元计算出位置传感器的准确位置, 从而确定超声探头的方向和位置, 将已获得的肝脏 CT/MRI 的横断位图像与实时超声图像通过平面和点的精准配准进行融合, 使实时 US 图像和融合的 CT

或 MR 图像能够并排或重叠显示[4]。融合成像是一种融合两种不同成像方式的技术, 由于可以弥补单一模式成像的固有局限性, 提高病变的检出率, 而被应用于指导肝消融治疗。融合成像主要包括 CT/MRI-US、3DUS-CEUS 两种主要形式, 但在 3DUS 重建图像上无法显示的肝脏病变, 是不足以作为融合成像参考的, 故针对常规超声引导困难的肝肿瘤, 目前主要采用 CT/MRI-US 融合成像进行指导[5]。

DONG 等人[6]研究表明在常规超声上显示不明显的 49 例肝癌病灶, CEUS 对其检出率为 42.9%, CEUS-CEMRI 融合图像对其检出率为 95.9%, 证实了融合成像可以显著提高常规超声显示不明显肝肿瘤的检出率。Ahn 等人[7]的一项前瞻性研究显示在融合成像引导下消融治疗的肝肿瘤中, 97.1% (236/243) 获得了完全的局部控制, 局部肿瘤进展的累积发生率分别为 1.1%、3.2% 和 4.7% (分别为 6、12 和 24 个月), 这与仅由常规超声引导的消融手术获得的结果一致, 甚至更好[8], 表明采用融合成像引导肝肿瘤消融治疗是可行有效的。Mauri 等人[8]在一项回顾性研究中评估了对在增强 CT/MRI 上可检出, 但在常规 US 无法检出或在 CEUS 无法检出/不完全显示的 295 例肝肿瘤行融合成像引导消融治疗的可行性, 结果显示 295 个肿瘤中有 266 个肿瘤消融成功, 技术成功率为 90.2%, 且肝细胞肝癌病例(95.7%)与转移瘤病例(95.5%, $p = 1.000$)在技术成功率方面无统计学差异, 证实了 CT/MRI-US 融合成像技术的可行性。从目前的研究来看 CT/MRI-US 融合成像引导热消融治疗常规超声无法检出的肝恶性肿瘤, 是可行且有效的。

目前融合成像也存在一些难点, 患者需要保持稳定平稳的呼吸状态, 如果呼吸幅度过大或心跳过快引起肝脏变形和移位会与术前采集的 CT/MRI 图像存在误差, 从而影响图像配准, 怎样实现更高精度的图像配准是未来的融合成像技术需要克服的困难。且图像融合所需的时间很大程度上取决于操作者的经验水平, 对术者的要求比较高, 经验不足的医生会导致融合成像耗时太长, 增加了整体手术时间。

2.2. 超声造影(Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS)

随着第二代超声造影剂(声诺维(Sonovue)、Sonazoid)的开发及应用, 显著提高了超声的诊断效率。它是一种低溶解度的气体造影剂, 可以在低机械指数下成像, 有效地抑制组织信号, 连续动态评价肝肿瘤的血流状态, 延长了实时超声成像指导时间, 提高了超声的信噪比, 因此可以增加病变的显著性, 有助于定位 US 上未显示/显示不清的肿瘤[9]。

这项技术已被引入指导肝肿瘤的消融治疗, 2003 年 NUMATA 等人[10]首次报道了常规超声上未被发现的 9 个肝癌结节在增强超声引导下经皮消融治疗成功。此后陆续有文献报道 CEUS 可以增加病变的显著性, 可用于指导常规超声显示不明显或未见显示肝肿瘤的消融治疗, 且可达到完全消融[11][12][13]。最早对 CEUS 指导微波消融治疗此类病变的一项回顾性研究中, 107 个常规超声不明显的肝癌结节在 CEUS 上成功显示了 105 个, 并在 CEUS 引导下微波消融治疗, 技术成功率为 98.13%, 随访 12~54 个月(中位数 18 个月), 局部肿瘤进展率为 1.9%, 结果证实超声造影引导下微波消融是治疗常规超声不明显的肝细胞癌的一种有效可行的治疗方法[14]。常规超声无法区别有活力的组织和坏死区, 故无法发现治疗后肝肿瘤的局部残留或局部复发病灶, CEUS 的使用对于识别和定位肝肿瘤的局部残留/复发是必不可少的。Francica 等人[11]在一项多中心回顾性指出, 对常规超声上不明显或未显示的靶点病变, 或在超声下难以识别的经动脉化疗栓塞术(Transarterial Chemoembolization, TACE)或射频消融(Radiofrequency Ablation, RFA)治疗后的存活组织, 这些被证明是 CEUS 指导消融的常见指征, 说明 CEUS 在指导消融手术方面显示了更好的可见性和有效性, 使复发疾病的早期识别和治疗成为可能。

相较于融合成像技术, CEUS 引导的消融无需求助于复杂和昂贵的融合成像系统, 它很容易与传统的 B 型超声模式互换, 而不需要额外的专门工具, 且在实时成像和在同一检查中更容易重复性等优势使其在指导消融治疗的方案中得到越来越多的采用。但 CEUS 也存在一些不足及局限性, 虽然大多数肝癌在动脉期表现为高强化, 但部分病变表现为等回声或静脉期及延迟期没有廓清作用, 即使在 CEUS 上也

无法明确显示。靶肿瘤从注射造影剂开始直至肝实质失去强化一般为 5 分钟, 虽然二代造影剂已经在一定程度上延长了超声成像时间, 但在这段时间内要完成肿瘤的靶定及精准引导消融针到靶病灶还是非常困难的, 对术者的要求比较高(术者需要更多的临床技能与经验), 经验不足的医生往往需要多次注射和扫描。

3. 磁共振引导下肝肿瘤消融治疗

MRI 因具有多参数多模态成像、任意平面成像、软组织分辨率高、无骨和气体伪影等固有优势, 大大提高了其对肝脏肿瘤的诊断率。有研究分析了 638 名成年肝硬化患者的数据, US、CT 和 MRI 对于肝硬化背景下病变的敏感性分别为 46%、65% 和 72% [15]。且随着肝脏特异性造影剂(普美显(Gd-EOB-DTPA))的开发及应用, 显著提高了对于直径 < 2 cm 小肝癌的早期诊断率[16]。基于 MRI 的诊断优势, 近年来 MRI 引导肝恶性肿瘤消融治疗的方式逐渐发展起来。由于肺组织和肋骨阻挡, US 不能很好地显示靠近膈顶的小病变, 特别是在严重的肝硬化患者, 且由于位置较高, 即使 US 可以显示, 因很难选择安全的穿刺路径, 超声引导也是十分困难的[17]。

Chen、Xu 等人[18] [19]研究发现 MRI 引导微波/射频消融治疗肝膈顶下小肝癌病灶完全消融率高, 局部肿瘤进展率低, 是安全可行的, 可作为今后膈顶下小肝癌病灶消融的首选方法。李成利等人[20]对 37 例肝膈顶部肝癌行冷冻消融治疗, 结果显示手术成功率为 100%, 术后 6 个月、1 年局部肿瘤进展率分别为 2.7%、5.4%, 整体生存率分别为 100%、97.3%, 证实 MRI 引导膈顶部肝癌冷冻消融是可行有效的。MRI 指导肝膈顶部肿瘤消融治疗的最大优势是可以任意平面成像, 设计与膈膜平行、不穿过横膈膜和肺组织的安全穿刺入路, 引导消融针精准置入, 从而减少穿刺术的并发症, 提高技术成功率, 而不需要人工腹水的辅助。Lin 等[2]在 MRI 引导肝肿瘤微波消融的可行性和疗效的研究中, 入组标准之一是至少有一个肿瘤只在 MRI 上可见而在平扫 CT 或 US 下不可见, 结果显示技术成功率为 100%, 在平均随访时间 (11.43 ± 5.29) 内未发现局部复发, 表明 MRI 引导常规超声未显示的肝脏肿瘤的微波消融是可行且有效的。从目前研究结果发现, MRI 引导肝恶性肿瘤消融治疗的局部进展率很低, 这可能与平扫 MRI 能准确评估消融术后即刻的疗效有关。因消融后坏死区的在 T2WI 上信号降低, T1WI 上信号增强, 当 T1WI 高信号和 T2WI 低信号坏死区边缘完全包绕肿瘤至少 5 mm 以上, 则被认为完全坏死, 这种术后即刻治疗反应评估降低了肿瘤残留率。

关于磁共振, 目前研究较多的是证实磁共振引导下对膈顶部或比较小的肝恶性肿瘤行消融治疗是可行及有效的, 但研究方向仅局限于导致超声引导困难的某一因素, 针对各种因素导致的超声引导困难的肝恶性肿瘤行 MRI 引导热消融治疗疗效的报道很少, 但 MRI 对于这类病变的高检出率说明很适合用其来指导消融治疗, 希望未来有更多的研究去证实。

4. CT 引导下肝肿瘤消融治疗

CT 由于软组织分辨率低, 很多肝脏病变与邻近结构的关系无法准确显示, 且在引导病变消融术中因操作过程中无法实时监测而需要反复扫描, 增加了患者和医生的辐射剂量。随着电磁导航(EMN)技术的不断发展, 计算机辅助电磁导航系统逐渐被应用于 CT 引导的介入治疗中。在一项前瞻性随机临床试验中发现, 计算机辅助电磁导航系统提高了 CT 引导介入治疗的准确性, 并明显减少 CT 扫描次数, 降低了术中患者和放射科医生所接受的辐射剂量[21]。与传统的 CT 引导相比, 该导航系统可以将采集的 CT 图像存储在系统中, 在术中提供实时多平面交互成像, 可实时观察电极针尖相对于病变的位置, 正是这些优势提高了治疗的准确性并减少了术中扫描次数[22]。

近年来这一技术也逐渐应用于辅助 CT 引导肝恶性肿瘤的消融治疗。在已有的电磁导航辅助 CT 引导

及常规 CT 引导下进行肝肿瘤消融治疗的对照研究中, EMN 技术优化了消融手术过程, 减少了患者的辐射暴露, 但手术的有效率相较于传统 CT 是否得到改善仍需要进一步的研究[23] [24]。EMN 系统还可以辅助 CT 指导常规 US 上无法显示的肝病变的消融治疗, Volpi 等人[25]首次将 EMN 用于辅助 CT 引导消融治疗超声难以显示的肝内小病灶, 这些病灶在常规轴位 CT 图像引导下也很难触及, 结果显示 14 个肝细胞肝癌及 13 个转移瘤术后随访 3 个月、6 个月均达到 100%完全消融, 且无重大并发症发生, 说明 EMN 可安全有效的应用于超声无法显示且常规 CT 引导也很难触及的肝内病灶的经皮肝消融治疗。电磁导航系统应用于 CT 引导肝恶性肿瘤的消融治疗是介入放射学的一个重要发展, 可以使需要双斜针道轨迹的疑难病例如超声无法显示的肝内病变在技术上可行, 并增加消融的成功率。

计算机辅助电磁导航系统也存在一些不足, 它只适用于 CT 扫描可见显示的肝肿瘤, 对于 CT 扫描呈等密度的肝脏病变, 是没有意义的, 且因设备价格昂贵, 增加了患者的住院花费, 实用度不高。

综上所述, 针对常规超声引导困难的肝恶性肿瘤, 随着电磁导航、增强影像等技术的发展, 各种影像引导方式已经成功用于解决这一难题, 扩大了治疗的可能性, 但不同影像引导方式都有各自的局限性, 目前还没有对各种影像引导方式指导此类病变消融治疗有效性的随机对照研究, 因此这类病变目前还没有明确的指导模式。希望未来有大样本及多中心研究进行科学评估, 为此类病变提供一个最优解。

参考文献

- [1] 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022(3): 241-273.
- [2] Lin, Z., Chen, J., Yan, Y., *et al.* (2019) Microwave Ablation of Hepatic Malignant Tumors Using 1.5T MRI Guidance and Monitoring: Feasibility and Preliminary Clinical Experience. *International Journal of Hyperthermia*, **36**, 1216-1222. <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1690166>
- [3] Minami, Y., Minami, T., Hagiwara, S., *et al.* (2018) Ultrasound-Ultrasound Image Overlay Fusion Improves Real-Time Control of Radiofrequency Ablation Margin in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *European Radiology*, **28**, 1986-1993. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5162-8>
- [4] Minami, Y. and Kudo, M. (2021) Image Guidance in Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Contrast-Enhanced Ultrasound and Fusion Imaging. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 593636. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.593636>
- [5] Xu, E., Long, Y., Li, K., *et al.* (2019) Comparison of CT/MRI-CEUS and US-CEUS Fusion Imaging Techniques in the Assessment of the Thermal Ablation of Liver Tumors. *International Journal of Hyperthermia*, **35**, 159-167. <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1487591>
- [6] Dong, Y., Wang, W.P., Mao, F., *et al.* (2016) Application of Imaging Fusion Combining Contrast-Enhanced Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in Detection of Hepatic Cellular Carcinomas Undetectable by Conventional Ultrasound. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **31**, 822-828. <https://doi.org/10.1111/jgh.13202>
- [7] Ahn, S.J., Lee, J.M., Lee, D.H., *et al.* (2017) Real-time US-CT/MR Fusion Imaging for Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **66**, 347-354. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.003>
- [8] Mauri, G., Cova, L., de Beni, S., *et al.* (2015) Real-Time US-CT/MRI Image Fusion for Guidance of Thermal Ablation of Liver Tumors Undetectable with US: Results in 295 Cases. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **38**, 143-151. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-0897-y>
- [9] Barr, R.G., Huang, P., Luo, Y., *et al.* (2020) Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of the Liver: A Review of the Clinical Evidence for Sonovue and Sonazoid. *Abdominal Radiology (NY)*, **45**, 3779-3788. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02573-9>
- [10] Numata, K., Isozaki, T., Ozawa, Y., *et al.* (2003) Percutaneous Ablation Therapy Guided by Contrast-Enhanced Sonography for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *AJR American Journal of Roentgenology*, **180**, 143-149. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.1.1800143>
- [11] Francica, G., Meloni, M.F., Riccardi, L., *et al.* (2018) Ablation Treatment of Primary and Secondary Liver Tumors under Contrast-Enhanced Ultrasound Guidance in Field Practice of Interventional Ultrasound Centers. A Multicenter study. *European Journal of Radiology*, **105**, 96-101. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.05.030>
- [12] Kim, E.J., Kim, Y.S., Shin, S.K., *et al.* (2017) Contrast-Enhanced Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation in Inconspicuous Hepatocellular Carcinoma on B-Mode Ultrasound. *Turkish Journal of Gastroenterology*, **28**, 446-452.

- <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.17104>
- [13] Bansal, S., Gui, J., Merrill, C., *et al.* (2019) Contrast-Enhanced US in Local Ablative Therapy and Secondary Surveillance for Hepatocellular Carcinoma. *Radiographics*, **39**, 1302-1322. <https://doi.org/10.1148/rg.2019180205>
- [14] Liu, F., Yu, X., Liang, P., *et al.* (2011) Contrast-Enhanced Ultrasound-Guided Microwave Ablation for Hepatocellular Carcinoma Inconspicuous on Conventional Ultrasound. *International Journal of Hyperthermia*, **27**, 555-562. <https://doi.org/10.3109/02656736.2011.564262>
- [15] Yu, N.C., Chaudhari, V., Raman, S.S., *et al.* (2011) CT and MRI Improve Detection of Hepatocellular Carcinoma, Compared with Ultrasound Alone, in Patients with Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **9**, 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.09.017>
- [16] Li, X.Q., Wang, X., Zhao, D.W., *et al.* (2020) Application of Gd-EOB-DTPA-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, **18**, 219. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01996-4>
- [17] Ronot, M., Purcell, Y. and Vilgrain, V. (2019) Hepatocellular Carcinoma: Current Imaging Modalities for Diagnosis and Prognosis. *Digestive Diseases and Sciences*, **64**, 934-950. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05547-0>
- [18] Chen, J., Lin, Z., Lin, Q., *et al.* (2020) Percutaneous Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma in Hepatic Dome under MR-Guidance: Clinical Safety and Efficacy. *International Journal of Hyperthermia*, **37**, 192-201. <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1728397>
- [19] Xu, K., Li, Z., Wang, C., *et al.* (2022) 3.0-T Closed MR-Guided Microwave Ablation for HCC Located under the Hepatic Dome: A Single-Center Experience. *International Journal of Hyperthermia*, **39**, 1044-1051. <https://doi.org/10.1080/02656736.2022.2107717>
- [20] 李成利, 韩沛伦, 王立刚, 等. 高场开放式 MR 自由手透视技术导引冷冻消融 37 例膈顶部肝细胞癌临床实践[J]. 肝癌电子杂志, 2017, 4(4): 51-57.
- [21] Durand, P., Moreau-Gaudry, A., Silvent, A.S., *et al.* (2017) Computer Assisted Electromagnetic Navigation Improves Accuracy in Computed Tomography Guided Interventions: A Prospective Randomized Clinical Trial. *PLOS ONE*, **12**, e0173751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173751>
- [22] Ahmed, M., Solbiati, L., Brace, C.L., *et al.* (2014) Image-Guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria—A 10-Year Update. *Radiology*, **273**, 241-260. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132958>
- [23] 章浙伟, 刘璐璐, 邵国良, 等. 四维电磁导航系统辅助 CT 引导下肝肿瘤热消融的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27(8): 750-754.
- [24] Zhang, Z., Shao, G., Zheng, J., *et al.* (2020) Electromagnetic Navigation to Assist with Computed Tomography-Guided Thermal Ablation of Liver Tumors. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, **29**, 275-282. <https://doi.org/10.1080/13645706.2019.1649699>
- [25] Volpi, S., Tsumakidou, G., Loriaud, A., *et al.* (2019) Electromagnetic Navigation System Combined with High-Frequency-Jet-Ventilation for CT-Guided Hepatic Ablation of Small US-Undetectable and Difficult to Access Lesions. *International Journal of Hyperthermia*, **36**, 1051-1057. <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1671612>