

精准制导技术应用于肝脏肿瘤诊断 与治疗中国专家共识(2024 版)

中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会 中国医疗保健国际交流促进会
肝脏肿瘤学分会

通信作者:王宏光,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肝胆外科,北京 100021,Email:wanghongguang301@163.com;
毕新宇,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
肿瘤医院肝胆外科,北京 100021,Email:beexy1971@163.com;蔡建强,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肝胆外科,北京
100021,Email:caijianqiang@cicama.ac.cn

【摘要】 大多数肝脏恶性肿瘤初诊时即处于中晚期,预后不佳。早期诊断和治疗是改善肝脏恶性肿瘤疗效的关键。近年随着肝脏恶性肿瘤治疗方法和理念的不断发展和进步,极大改善了肝脏恶性肿瘤的预后,但是目前外科手术切除仍是肝脏恶性肿瘤治疗的首选方式。精准肝切除是达到最佳手术效果的技术保障,而术前精准评估、术中实时定位病灶和实时引导切除仍是精准切除的重中之重。为提高肝脏恶性肿瘤术前诊断、术中精准切除和术后疗效,中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会及中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会组织行业领域专家,围绕肝脏肿瘤精准定位和导航的相关要点开展深入讨论并形成《精准制导技术应用于肝脏肿瘤诊断与治疗中国专家共识(2024 版)》,以期指导临床实践,推动学科发展。

【关键词】 肝肿瘤; 精准制导技术; 全氟丁烷微球超声造影; 精准肝切除; 吲哚菁绿; 肿瘤消融

基金项目:国家自然科学基金(82272963);北京市自然科学基金(4222058);中国科学院科技创新基金(2021-I2M-1-066)

Chinese expert consensus on precision guidance technology in diagnosis and treatment of liver tumors(2024 edition)

Hepatobiliary and Pancreatic Disease Prevention and Control Specialty Society of Chinese Prevention Medicine Association, Hepato-Oncology Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Healthcare

Corresponding authors: Wang Hongguang, Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer Hospital of Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Beijing 100021, China, Email: wanghongguang301@163.com; Bi Xinyu, Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer Hospital of Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Beijing 100021, China, Email: beexy1971@163.com; Cai Jianqiang, Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer Hospital of Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Beijing 100021, China, Email: caijianqiang@cicama.ac.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240325-00179

收稿日期 2024-03-25

引用本文:中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会.精准制导技术应用于肝脏肿瘤诊断与治疗中国专家共识(2024 版)[J].中华消化外科杂志,2024,23(4): 514-526. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240325-00179.



【Abstract】 Most patients with liver malignant tumors are diagnosed as in the middle or advanced stages when first diagnosed, while the prognosis is quite poor in these stages. Early diagnosis and treatment are the key to improve the curative effect of liver malignant tumors. Recently, with the sustainable development and progress of the treatment method, the prognosis of liver malignant tumors has been greatly improved. The surgical resection is still the first-choice in the treatment of liver malignant tumors. Precise hepatectomy is the guarantee to achieve the best surgical results, while precise preoperative assessment, intraoperative real-time lesion localization and real-time guidance are the priority to the precise hepatectomy. In order to improve the preoperative diagnosis, precise intraoperative resection and postoperative curative effect of liver malignant tumors, the Hepatobiliary and Pancreatic Disease Prevention and Control Specialty Society of Chinesees Prevention Medicine Association and the Hepato-Oncology Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Healthcare organize experts to conduct in-depth discussion on the key points of precise localization and navigation of liver tumors and formulated the *Chinese Expert Consensus on Precision Guidance Technology in Diagnosis and Treatment of Liver Tumors (2024 Edition)*, which could guide the clinical practice and promote the development of the subject.

【Key words】 Liver neoplasms; Precision guidance technology; Contrast-enhanced ultrasound with perflubutane microspheres; Precise hepatectomy; Indocyanine green; Tumor ablation

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82272963); Natural Science Foundation of Beijing (4222058); CAMS Innovation Fund for Medical Science (2021-I2M-1-066)

肝脏恶性肿瘤主要包括原发性肝癌和转移性肝癌。国际癌症研究机构 GLOBOCAN2020 癌症统计数据显示:中国原发性肝癌发病率居恶性肿瘤第 5 位,每年的死亡人数接近新发病人数^[1]。长期以来,以肝细胞癌为主的原发性肝癌(以下简称“肝癌”)是我国居民的重大疾病负担。近年来,随着手术切除、肝脏移植、消融治疗、介入治疗、放射治疗、靶向治疗以及免疫等治疗方法的发展及综合治疗理念的进步,肝癌预后得到较大改善,但 5 年总生存率仍低至 14.1%^[2]。其主要原因包括:(1)肝癌高危人群筛查普及率低,早期诊断率低,导致 70%~80% 患者确诊时已是中晚期。(2)目前外科手术切除仍然是肝癌的首选治疗方式,但由于术中肝癌微小病灶检出和安全切缘标定方面的精准性不足,严重影响术后无瘤生存和长期预后,使肝癌切除术后 5 年复发率高达 50%~70%^[3-5]。

临床常见的转移性肝癌(metastatic hepatic carcinoma, MHC)主要来自结直肠癌、胃癌和乳腺癌^[6-8]。治疗有赖于原发肿瘤的生物学特性,因此不同瘤种,方法迥异。乳腺癌、胃癌以及胰腺癌等转移瘤恶性程度高,手术切除后生存率极低,不建议首选手术切除,多需要转化治疗后评价^[9-11]。结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)是临床最常见的 MHC,是可通过外科治疗获得无瘤状态的 MHC^[12-14]。与其他治疗方法比较,手术切除仍是最佳选择^[15-16]。

CRLM 切除术后患者 5 年生存率为 20%~58%,10 年生存率为 18%~27%,而未经手术切除的 CRLM 患者中位生存时间仅 6~12 个月^[17-18]。在手术患者中,R₀切除的 5 年生存率可达 50%,而无法根治性切除的 5 年生存率<10%。

因此,精准肝切除是达到最佳手术效果的技术保障。其以微创、根治、安全为目的,以最小创伤彻底清除病灶,并保留足够功能肝体积,降低术后并发症发生率、复发率及病死率。在众多核心技术中,实时导航、精准定位是重中之重。

《精准制导技术应用于肝脏肿瘤诊断与治疗中国专家共识(2024 版)》(以下简称“共识”),首次把军事学概念“制导技术”引入临床应用^[19]。制导技术的核心是精确引导和精确控制技术,强调定位、导航、命中精度技术兼容,杀伤威力大但附带破坏性小。这与精准外科的技术核心相吻合,特别是近年来新型超声造影剂的发展和荧光辅助技术的普及,使得制导技术在临床实践中成为现实,亟待规范化指导与推广。

本共识依托于中华医学会及中国研究型医院学会,遵循《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》推荐的共识制订程序^[20]。在国际实践指南注册与透明化平台(practice guideline registration for transparency, PREPARE, <http://guidelines-registry.cn>)注册,注册号为 IPGRP-2022CN135。参

与专家成立指导组、撰写组、讨论组和评估组 4 个工作组。在肝肿瘤术前诊断、术中扫查、解剖定位导航以及辅助消融与切除等环节提出临床问题,通过 Web of Science、PubMed 和中国知网等电子数据库,检索并评价 2000 年以后的文献,形成指导性推荐意见。本共识依据推荐与评价分级系统(the grading of recommendations, assessment, development and evaluations, GRADE)进行证据质量和推荐强度评价(表 1 和表 2)。本共识提供的推荐意见不仅基于证据质量,采用德尔菲法进行专家调研和投票,投票设“同意”“不同意”和“不明确意见,有建议”3 个选项,每项推荐意见获得≥75% 专家同意方达成共识,可以公布。

表 1 证据等级
Table 1 Level of evidence

证据级别	描 述
Ia	证据源于对多项随机对照研究的 Meta 分析结果
Ib	证据源于≥1 项设计良好的随机对照研究结果
IIa	证据源于≥1 项设计良好的前瞻性非随机对照研究结果
IIb	证据源于≥1 项设计良好的其他类型干预性临床研究结果
III	证据源于设计良好的非干预性研究,如描述性研究,相关性研究等
IV	证据源于专家委员会报告或权威专家的临床经验报道

表 2 推荐意见级别
Table 2 Grading of recommendations

推荐等级	描 述
A	良好的科学证据提示该医疗行为带来明确获益;建议医师对患者实施该医疗行为
B	现有证据表明该医疗行为可带来中度获益,超过其潜在风险;医师可建议或对患者实施该医疗行为
C	现有证据表明该医疗行为可能获益较小,或获益与风险接近;医师可根据患者个体情况有选择地向患者建议和实施该医疗行为
D	现有证据表明该医疗行为无获益,或其潜在风险超过获益;医师不宜向患者实施该医疗行为
I	缺乏科学证据,或现有证据无法评价该医疗行为的获益与风险;医师应帮助患者理解该医疗行为存在的不确定性

一、制导技术指导的精准术前诊断

(一)全面的术前影像学评估

术前影像学评估可进行病灶定性及定位诊断,包括肿瘤大小、数目、位置、肿瘤分期分型以及与重要脉管结构的毗邻关系,是设计手术方案的重要依据。

影像学检查包括超声、CT 和 MRI,其中钆塞酸

二钠 MRI(gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriaminepentaacetic acid,EOB-MRI)是较为特殊的具有肝脏特异性的检查之一^[21-22]。EOB-MRI 检查不仅能动态评价肿瘤的血管性,而且能通过肝细胞摄取造影剂进行肝脏特异性成像,为术前病灶定位和手术规划提供影像学参考。EOB-MRI 检查还可发现额外的小病灶,改变治疗方案。1 项回顾性研究结果显示:经增强 CT 检查诊断为肝细胞癌并制订相应手术方案,再行 EOB-MRI 检查,41.2% 的肝细胞癌患者治疗方案发生改变^[23]。部分肝硬化患者中,EOB-MRI 检查有助于鉴别肝纤维化导致血流灌注改变以及肝硬化增生结节与小肝细胞癌^[24]。

与增强 CT 和 MRI 检查比较,超声造影检查结合了超声与影像对比剂的特点,具有实时动态显像的优势,可以更完整地观察整个血管相表现,为客观评价各时间窗提供更准确的依据。超声造影剂由充气微球(或微泡)组成,经肺排泄,无心肾毒性,不影响甲状腺功能,过敏反应发生率远低于碘对比剂和钆对比剂,适用于肾功能不全患者^[25]。目前我国普遍使用的第二代超声造影剂以六氟化硫微泡(声诺维,SonoVue®)和全氟丁烷微球(示卓安,Sonazoid®)为主。全氟丁烷微球不同于其他造影剂,其可聚集在脏器的内皮网状系统,例如肝和脾。该特点与肝实质内特异性巨噬细胞 Kupffer 细胞(网状内皮细胞)的吞噬作用有关^[26]。全氟丁烷微球被 Kupffer 细胞吞噬后在一定时间内仍能保持完整并对超声波散射产生谐波进行成像。因此,全氟丁烷微球具有除血管相(动脉相、门静脉相和延迟相)之外的 Kupffer 相,增强造影效果>1 h^[27-28]。由于肝脏病变或肿瘤部位 Kupffer 细胞显著减少或缺失,在全氟丁烷微球超声造影的 Kupffer 相期与周围肝实质增强有明显不同,常表现为“黑洞征”。因此,Kupffer 相进行全肝扫查,可发现其他影像学检查未发现的新病灶。1 项荟萃分析结果显示:全氟丁烷微球超声造影(Sonazoid-contrast enhanced ultrasound, S-CEUS)鉴别诊断肝脏恶性肿瘤具有很高的灵敏度和特异度^[29],高于增强 CT 检查(灵敏度为 95.4% 比 85.2%, $P=0.037$;准确度为 94.7% 比 82.3%, $P=0.032$)^[30];与增强 MRI 检查相当(灵敏度为 97.6% 比 85.4%, $P=0.125$;准确度为 84.5% 比 79.3%, P 值未报到)^[31]。若 S-CEUS 联合增强 MRI 或增强 CT 检查能极大提高肝恶性肿瘤的诊断性能^[32]。使用基于全氟丁烷微球的“缺损再灌注”技术,即在 Kupffer 相下进行动脉期再灌注显像,可以更好地诊断肝细胞癌,特

别是小肿瘤^[33-34]。但 S-CEUS 与其他超声造影检查一样,对部分深层的或膈下区域病灶的诊断效能相对有限。而术中 S-CEUS,如腹腔镜超声造影检查,可提高困难部位肿瘤的可见性,并有利于改善外科治疗效果^[35]。

安全性而言,全氟丁烷微球不经肾脏排泄,没有造影剂相关性肾病或肾源性系统性纤维化的风险,可用于肾功能不全患者^[27]。另外,全氟丁烷微球不良反应发生率低,且大部分为轻度不良反应,无相关死亡病例报道^[36-37]。

推荐意见 1: 推荐 MRI 或 CT 联合 S-CEUS 检查进行术前评估,有助于精准诊断及手术规划。对于肾功能不全患者,推荐 S-CEUS 作为首选的增强影像学检查。(证据级别: Ia, 推荐级别: A)

(二) S-CEUS 检查在肝脏微小病灶中的应用

全氟丁烷微球可提供足够的观察时间窗,在行增强 CT 检查后再行 S-CEUS 检查,可以提高对长径 < 1 cm 的微小病灶的诊断性能,并有助于精准判断目标病灶边界^{[[38-39]}。S-CEUS 检查对长径 ≤ 1 cm 的肝脏微小病灶的检出率优于 CT 检查^[37],对于长径 ≤ 2 cm 的病灶诊断效能可与增强 MRI 检查媲美^[40]。1 项对肝细胞癌高危患者行 S-CEUS 检查的前瞻性研究结果显示:新发现 16 个灰阶超声未检测到结节,大小为 6~13 mm,并经组织学证实为肝细胞癌,2 个病灶经手术切除、14 个病灶行 RFA,平均随访 2.3 年,结节均未复发^[41]。1 项纳入 656 例患者的前瞻性 RCT 结果显示:与灰阶超声检查比较,S-CEUS 检查可显示更小病灶^[42]。在转移癌方面,1 项回顾性研究结果显示:S-CEUS 检查的诊断性能,可发现未被增强 CT 检查识别的隐匿性病灶,并可改变最终治疗方案^[43]。对于长径 < 14 mm 小乳腺癌肝转移病灶,与超声检查比较,S-CEUS 检查展现出更高灵敏度和准确度^[44]。

推荐意见 2: S-CEUS 检查能发现其他影像学检查无法显示的微小病灶,可有效提高诊断效能。(证据级别: Ib, 推荐级别: A)

(三) CRLM 转化治疗后无活性病灶的判断

初诊时仅 20%~30% 的 CRLM 患者适合手术治疗^[45]。部分患者在术前接受转化治疗,从而提高可切除性^[46-47]。有研究结果显示:转化治疗的缓解率可达 48%~73%,完全切除率可达 29%~43%;缓解率和切除率之间存在强关联性^[48]。对接受转化治疗的 CRLM 使用 EOB-MRI 检查评估,可有效确定增强 CT 检查无法显示的“消失病灶”(disappeared

liver metastases, DLM),指导肿瘤根治^[49]。S-CEUS 检查在诊断 CRLM 方面具有一定优势。S-CEUS 检查依靠病灶的动脉血管增强程度(相对强化或低血管化伴或不伴边缘样增强),以及门静脉期和延迟期病变廓清的早晚和程度等标准,加上 Kupffer 相提供的额外信息进行诊断及鉴别诊断,对 CRLM 的诊断灵敏度增加至 80%~90%,特异度达到 95%~98%^[32,50],略高于 CT 检查,与 MRI 检查结果相当^[32,44]。这将有效指导肿瘤根治性手术。

推荐意见 3: 推荐 CRLM 病灶转化治疗后应用 EOB-MRI 检查或 S-CEUS 检查评估,指导后续肿瘤根治性手术。(证据级别: Ia, 推荐级别: A)

(四) 肝储备功能的检测

准确评估患者肝储备功能对于指导手术方式的选择极为重要。吲哚菁绿清除试验是目前广泛应用的实时动态检测肝储备功能的定量方法,并已常规应用于肝脏术前的肝储备功能评估。吲哚菁绿在体内 20 min 后即有 97% 从肠道排出,不参与体内化学反应。无肠肝循环、无淋巴液逆流、不经肾等其他肝外脏器排泄。通过监测定量注射入血的吲哚菁绿被肝脏实质细胞膜摄取、转运、排泄入胆道系统的动态代谢过程即可量化评估肝储备功能^[51]。术前吲哚菁绿清除试验可辅助减少切除组织并增加剩余肝脏体积,有助于精准切除,并可避免不必要的手术^[52-53]。我国国家卫生健康委员会颁布的《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》中也提到 ICG R15 < 30% 是施行手术切除的必要条件之一^[54]。已有的研究结果显示:术前 ICG R15 与术后肝功能不全发生率呈正相关^[55]。

推荐意见 4: 推荐术前常规行吲哚菁绿清除试验,精准评估患者肝储备功能,指导手术方式选择,降低术后肝功能不全等并发症发生率。(证据级别: IIb, 推荐级别: B)

二、制导技术指导的精准外科手术

(一) 术中再评估

1. 术中超声造影检查对术前影像学未发现病灶的诊断

与术前影像学诊断技术比较,术中超声检查灵敏度平均约为 94.6%,优于 CT 检查,与 EOB-MRI 检查类似。而与传统的术中超声检查比较,术中超声造影检查具有更高灵敏度^[56]。利用全氟丁烷微球特有的 Kupffer 相,不仅可以在更持久的增强造影检查背景下完成全肝扫查,发现术前未检测到的病灶^[39,57-64],而且可以对新发现病灶进行术中实时“再

灌注”鉴别诊断,即在 Kupffer 相发现“黑洞征”病灶,再次注射全氟丁烷微球,观察目标病灶的血流灌注情况^[30,65],改变术前制订的手术方案^[58-60,62-63,66]。

全氟丁烷微球术中超声造影检查对肝脏手术中新发现病灶鉴别诊断的系列研究见表 3。全氟丁烷微球术中超声造影检查灵敏度>97%,准确度>90%,术中检出恶性病灶占恶性病灶总数的 4%~17%。这证实 S-CEUS 检查对术中新发现病灶的高效诊断能力,且对原发性肝癌和转移性肝癌的诊断效能相当。已有的研究突显了全氟丁烷微球术中超声造影检查对微小(直径≤1 cm)病灶的诊断能力,其灵敏度优于 EOB-MRI 检查^[34]。研究者对比普通 MRI 检查和 EOB-MRI 检查分别联合全氟丁烷

微球术中超声造影检查对于 CRLM 病灶的诊断效果,发现 EOB-MRI 联合全氟丁烷微球术中超声造影检查可发现更多病灶^[59]。

推荐意见 5:行肝脏手术时,推荐应用全氟丁烷微球术中超声造影检查进行全肝扫查,有助于发现术前未发现病灶,特别是微小病灶,并通过“再灌注”技术进行鉴别诊断。(证据级别:IIa,推荐级别:B)

推荐意见 6:推荐术前 EOB-MRI 结合术中全氟丁烷微球超声造影检查,有助于提高诊断效能。(证据级别:III,推荐级别:C)

2. 术中超声造影检查对手术切除方案的影响
肝肿瘤手术切除需要结合术前影像学评估及

表 3 全氟丁烷微球术中超声造影检查发现新病灶和鉴别诊断的研究^a
Table 3 Researches of contrast-enhanced intraoperative ultrasound with perflubutane microspheres for detection of new lesion and differential diagnosis

作 者	发表年份	研究类型	诊 断	病例数(例)	术前发现病灶	
					长径(cm)	数量(个)
Uchiyama 等 ^[58]	2010 年	前瞻性研究	结直肠癌肝转移	22	2.2(0.6~5.8)	—
Nanashima 等 ^[39]	2011 年	—	肝细胞癌	25	3.4±1.9	—
			结直肠癌肝转移	20		
			其他	5		
Arita 等 ^[61]	2011 年	前瞻性研究	肝细胞癌	192	1.6(0.2~20)	—
Takahashi 等 ^[59]	2012 年	前瞻性研究	结直肠癌肝转移	102	—	—
Mitsunori 等 ^[60]	2013 年	前瞻性研究	肝细胞癌	52	3(0.5~14)	—
Abo 等 ^[67]	2015 年	前瞻性研究	肝细胞癌	56	—	—
			结直肠癌肝转移	36		
			其他	25		
Arita 等 ^[62]	2015 年	前瞻性研究	结直肠癌肝转移	100	—	—
Li 等 ^{[66]b}	2021 年	前瞻性研究	转移性肝癌	27	—	—
王子承等 ^[64]	2022 年	—	转移性肝癌	28	—	36
段文斌等 ^[63]	2022 年	—	肝细胞癌	49	2.07±0.51	56

作 者	术中新发病灶			新发恶性病灶/ 恶性病灶总数 (%)	诊断效能(%)				
	总数(个)	恶性病灶(个)	恶性病灶长径 (cm)		灵敏度	特异度	阳性预 测值	阴性预 测值	准确度
Uchiyama 等 ^[58]	3	3	0.7(0.4~1.1)	3.8	98.1	—	96.3	—	94.4
Nanashima 等 ^[39]	3	1 个肝细胞癌	0.8	16.7	—	—	—	—	—
		2 个结直肠癌肝转移	0.3 和 0.5						
Arita 等 ^[61]	79	17	0.65(0.2~2.0)	4.6	65.0	94.0	—	—	87.0
Takahashi 等 ^[59]	19	19	—	4.9	97.1	59.1	95.4	70.3	93.2
Mitsunori 等 ^[60]	10	8	0.7(0.4~1.3)	9.4	97.6	—	91.2	—	—
Abo 等 ^[67]	—	—	—	—	98.0	83.0	99.0	71.0	97.0
Arita 等 ^[62]	22	17	0.5(0.2~1.0)	7.1	99.0	—	98.0	—	97.0
Li 等 ^{[66]b}	—	8	0.4~0.9	9.8	97.5	94.1	98.8	88.9	97.0
王子承等 ^[64]	3	均为结直肠癌肝转移	—	7.7	—	—	—	—	—
段文斌等 ^[63]	3	3	—	5.4	—	—	—	—	—

注:^a该表只汇总了原发性肝癌和转移性肝癌研究,不含结直肠癌肝转移化疗后查找消失病灶研究;^b该研究含 17 例结直肠癌肝转移患者和 10 例其他肝转移癌患者;“—”为此项无

术中超声造影检查对病灶的数量、性质和位置再确定,及时对手术方案作出调整,以求更好的治疗效果。借助全氟丁烷微球特殊的 Kupffer 相可以精准定位肝肿瘤病灶与肝内主要血管的关系,从而准确规划切线。这对非解剖性肝切除有重要意义^[59]。与之相似,其他 CRLM 手术切除研究结果显示:Kupffer 相对重新规划切除范围的有效性和重要性,并对约 70% 的患者施行更大范围切除(表 4)^[58,62,66]。

推荐意见 7:行肝脏手术时,应用全氟丁烷微球术中超声造影检查可优化肝切除手术方案,提高手术效率。(证据级别:IIa,推荐级别:A)

转化治疗后,部分 CRLM 会在影像学上消失成为 DLM,然而这种消失是否达到病理学意义的消失(complete response,CR),仍需仔细评估^[46]。对比目前常用影像学技术对 DLM 的诊断灵敏度,MRI 检查优于 CE-CT 检查,EOB-MRI 检查优于 MRI 检查;而 MRI 联合术中超声造影检查不仅可以提高灵敏度,更将准确度提高>80%^[46]。与不同影像学检查比较,全氟丁烷微球术中超声造影检查发现 DLM 的灵敏度显著高于 EOB-MRI 检查。此外,全氟丁烷微球超声造影检查还可用来预测和评估肝脏恶性肿瘤转化治疗疗效^[68-69]。全氟丁烷微球术中超声造影检查扫描转化治疗后消失的结直肠癌

肝转移病灶的系列研究见表 5^[49,68]。

推荐意见 8:推荐在转化治疗后的 CRLM 术中行全氟丁烷微球术中超声造影检查,有助于发现化疗后 CT、MRI 检查中消失的病灶。(证据级别:IIa,推荐级别:B)

3. 吲哚菁绿对病灶性质的判断

术中超声检查可直接在脏器表面扫查,对微小病灶的诊断有明显优势^[72],但术中超声检查对于位置较浅的病灶,诊断灵敏度较差^[73]。术中吲哚菁绿显像可发现较为靠近肝表面的病灶^[74-76]。术中超声和吲哚菁绿荧光显像检查可协同互补,有效提高病灶检出率^[77]。与现有的吲哚菁绿介导近红外一区荧光成像技术比较,近红外二区荧光成像技术具有更好的肝癌浅表微小病灶诊断灵敏度和效能^[78]。

推荐意见 9:肝脏手术中,推荐应用吲哚菁绿荧光成像技术联合术中超声检查,有助于显示浅表肿瘤。(证据级别:IIb,推荐级别:B)

(二)精准肝切除

1. 吲哚菁绿在精准肝切除中的辅助价值

解剖性肝切除术理念是 1985 年由 Makuuchi 教授等提出来的手术概念,是精准肝切除在实践层面的概念,其强调目标肝蒂的精准定位和解剖处理,切除其支配区域,同时保留功能肝体积^[79-80]。解剖

表 4 全氟丁烷微球术中超声造影检查对术前方案的影响

Table 4 Effects of contrast-enhanced intraoperative ultrasound with perflubutane microspheres for preoperative schedule									
作 者	发表年份	研究类型	诊 断	病例数 (例)	新发癌灶数量 与所属患者例数比	切除范围			
						扩大	缩小	不变	不干预
Uchiyama 等 ^[58]	2010 年	前瞻性研究	结直肠癌肝转移	32	3/-	2/3	-	1/3	-
Takahashi 等 ^[59]	2012 年	前瞻性研究	结直肠癌肝转移	102	19/-	7/19	5/19 ^a	-	-
Mitsunori 等 ^[60]	2013 年	前瞻性研究	肝细胞癌	52	10/9	3/5	-	-	-
Arita 等 ^[62]	2015 年	前瞻性研究	结直肠癌肝转移	100	22/19	14/19	-	-	-
Li 等 ^[66]	2021 年	前瞻性研究	转移性肝癌	27	8/7	5/7	1/7	-	1/7
王子承等 ^[64]	2021 年	-	转移性肝癌	28	3/3	1/3	-	-	-

注:^a切除方案取消因为术中超声造影检查确认术前诊断误判为恶性肿瘤;“-”为文中未提及

表 5 全氟丁烷微球术中超声造影检查发现新辅助治疗后消失的结直肠癌肝转移病灶

Table 5 Detection of disappeared liver metastasis by contrast enhanced intraoperative ultrasound with perflubutane microspheres after neoadjuvant therapy													
作 者	发表年份	病例数 (例)	CRLM 数量 (个)	发现 DLM 的患者 (例)	DLM 数量 (个)	CPR/切除 DLM	CCR/ 残余 DLM	平均随 访时间 (月)	复发率 (%)	EOB-MRI 检查灵 敏度	CE-IOUS 检查灵 敏度	判为 CR 的 DLM(术前 影像)	判为 CR 的 DLM(CE- IOUS)
Arita 等 ^[70]	2014 年	72	234	11	32	10/37	4/7	-	-	93%	100%	41%	75%
Tani 等 ^[71]	2017 年	82	619	20	111	24/56	3/4	-	-	71%	100%	45%	96%
Oba 等 ^[49]	2018 年	184	764	59	275	103/233	36/42	27	14	48%	93%	65%	92%

注:CRLM 为结直肠癌肝转移;DLM 为“消失”的肝转移病灶;CPR 为完全病理学缓解;CCR 为完全临床意义上的缓解;EOB-MRI 为钆塞酸二钠磁共振成像;CE-IIOUS 为术中超声造影;CR 为完全缓解;“-”为此项无

性肝切除术可降低肿瘤随门静脉血流转移扩散的风险,降低复发率,提高术后生存率^[81-84]。当肿瘤病灶的最大直径为2~5 cm,肝脏功能及储备功能较好(如 Child-Pugh A 级),解剖性肝切除术效果最好^[85]。实施精准解剖性肝切除术,需要对肝脏表面的预切除肝段边界,血管解剖结构以及肝断面进行精准标记^[86]。吲哚菁绿荧光染色技术是首选方法。

吲哚菁绿可获得肝表面确切持久的荧光染色,既解决美蓝染色时间短、易洗脱的问题,也可解决缺血线肝段标记法存在的肝表面粘连或肝硬化导致的染色范围不清晰的问题,且无须阻断肝动脉,成功率高^[5, 87-89]。吲哚菁绿联合术中超声检查可明确标志性解剖结构,精准定位预切除肝段边界和管道解剖结构。离断肝实质过程中,采用吲哚菁绿荧光显像,通过肿瘤病灶和周围组织荧光信号的对比,不断调整切面以确保阴性切缘,精准离断肝实质。

随着微创技术的发展,腹腔镜手术是目前肝癌切除术的主流技术。腹腔镜解剖性肝切除术是普遍认为的一种安全性高、疗效好的技术^[90]。吲哚菁绿荧光显像技术引导的腹腔镜解剖性肝切除术能够更好地标记肿瘤,可视化肿瘤边界,实现术中精准定位,提高腹腔镜解剖性肝切除术的治疗效果^[91-92]。

推荐意见 10:推荐在解剖性肝切除术应用吲哚菁绿荧光染色技术,尤其是腹腔镜解剖性肝切除术中。(证据级别: II a, 推荐级别: B)

2. 吲哚菁绿在精准肝切除中的应用实践

吲哚菁绿荧光肝段染色方法分为正染法和反染法^[90, 93]。正染法即通过术中解剖第一肝门(鞘内或鞘外)或劈开肝脏等,或通过术中超声检查辨别预切除肝段的门静脉分支,使用细针穿刺并注入吲哚菁绿溶液行预切除肝段或肝叶的荧光显影(图

1A);反染法即通过 Glisson 蒂鞘外解剖方法找到目标肝蒂并阻断,然后经体静脉注入吲哚菁绿使保留的肝脏荧光显影(图 1B)。对于开腹解剖性肝切除术,正染法和反染法都比较简单和方便^[94]。但对于腹腔镜解剖性肝切除术,由于其视野缺乏、操作空间狭窄,所以对于不同肝段染色方法的选择至关重要。关于这一点,目前国内外还没有统一标准。有专家认为:单一肝段或亚肝段染色,建议选用正染法,染色成功率比较高^[95-96]。也有专家认为:单一肝段或亚肝段染色也可以用反染法且成功率高^[97-99]。对于联合肝段、肝区或半肝切除时,由于目标肝蒂数量增加会提升穿刺困难,有专家推荐选择反染法^[95],反染法比正染法成功率更高^[89],而反染法失败的案例主要集中在多支肝蒂供应肝段^[95]。总体而言,正染法的成功率和腹腔镜超声下穿刺技术有关,反染法的成功率和鞘内鞘外的解剖方法以及吲哚菁绿的用量相关^[100]。吲哚菁绿的用量方面,反染法中吲哚菁绿计量为 0.025~25 mg/例,大多文献推荐 2.5 mg/例;正染法中吲哚菁绿计量为 0.025~12.5 mg/例,大多文献推荐 0.25 mg/例^[101]。不管正染法还是反染法,总体要求是尽量减少吲哚菁绿用量。从可操作性而言,如果可以通过不切开肝实质或仅少量切开肝实质即可游离目标肝蒂,则选择反染法更加实用快捷;如需要切开大量肝实质才能达到目标肝蒂时则推荐正染法,但正染法需要很好的术中超声技术^[102]。有研究报道通过目标肝段的门静脉穿刺注射美蓝、吲哚菁绿和全氟丁烷微球超声造影剂,可以构建目标肝段的三维图像,并能简单方便地对预切除肝段边界,血管解剖结构进行确定^[5, 89]。

推荐意见 11:在行精准肝切除术时,推荐根据术前影像和术中超声探查确定肿瘤位置和血管分布,根据肝蒂解剖明确分离显露及穿刺注射难度,合理选择正染法和反染法。

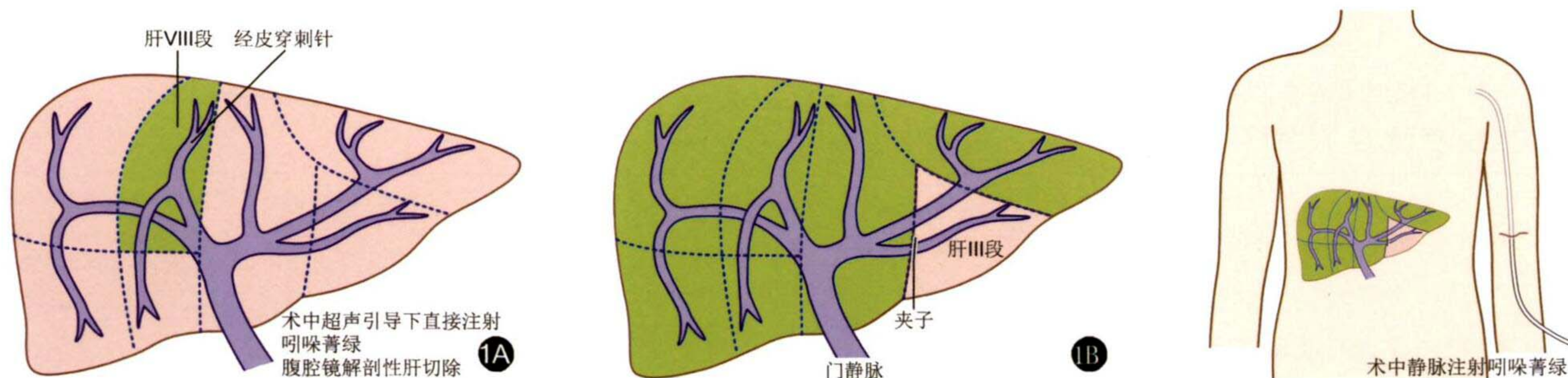


图 1 吲哚菁绿正染法和反染法示意图 1A: 吲哚菁绿正染法; 1B: 吲哚菁绿反染法

Figure 1 Schematic plot of positive staining and negative staining with indocyanine green 1A: Positive staining with indocyanine green; 1B: Negative staining with indocyanine green

对于非解剖性肝切除术,术中超声检查可以帮助外科医师准确判断病灶大小和性质、明确肿瘤与重要管道结构的关系、辨明肝实质离断方向等,有助于提高手术的安全性和有效性^[56,103]。吲哚菁绿荧光显像可以直观、简单、精确地实时定位肝脏表浅位置的病灶,明确肿瘤病灶的性质和边界,从而在肝实质离断过程中,保证手术切缘的阴性;对于深部病灶,通过劈开肝实质后,也可以定位病灶及其边界,提高肿瘤根治切除率,降低切缘阳性率^[104-106]。

推荐意见 12:在行非解剖性肝切除术时,推荐使用术中超声联合吲哚菁绿荧光显像技术精确判断切除范围,确保肿瘤切缘阴性。(证据级别: IIb, 推荐级别: B)

3. 肝肿瘤消融

消融是肝肿瘤精准治疗的重要方法,根据消融方式可分为RFA、微波消融、激光消融等,其中RFA是最常用的消融方式^[107]。根据路径选择,包括经皮、开腹及腹腔镜等入路。相对手术切除,肿瘤消融具有创伤小的特点,对于符合标准的肝肿瘤,如肿瘤长径 ≤ 3 cm,消融亦可以获得与切除相当的远期效果^[108-110]。

精准制导技术是实施消融不可或缺的技术,超声定位是核心技术之一,而S-CEUS检查提高了超声定位的准确性和治疗的有效性。相对于普通超声检查,S-CEUS检查可显著提高消融完全率,降低局部复发率,对于肝细胞癌和CRLM均可延长无瘤生存时间^[35,111]。2011年Masuzaki等^[112]的研究结果显示:在经皮RFA手术中,由于肿瘤在Kupffer相背景下的特殊表现,S-CEUS检查相对于普通超声检查可提高肿瘤发现率,减少由于肿瘤消融不完全导致的再次消融次数。2015年Nishigaki等^[113]在术后3 h行S-CEUS检查以评价消融边界,对于边界不足者再次行RFA,其5年的复发率仅2.3%。S-CEUS检查在Kupffer相背景下的“再灌注”成像也有助于发现新病灶,且有助于消融后判断消融边界^[33]。2023年国内的1项研究结果显示:射频术后即刻“再灌注”显像可实时评价消融边界,从而提高对于消融效果评估的时效性,避免二次手术^[35]。

腹腔镜辅助肝肿瘤RFA相对于经皮途径在局部缓解和远期生存获益方面均显示出优效或等效的结论^[114-115]。特别是对于位于膈顶、肝Ⅶ段、肝Ⅷ段等经皮定位困难的肿瘤,腹腔镜辅助消融可显著提高消融完全率和总生存率^[35,116]。而腹腔镜联合S-CEUS检查,相对于普通超声可显著提高消融完

全率,延长CRLM患者的无瘤生存时间^[35]。

推荐意见 13:在行肝肿瘤消融时,推荐行S-CEUS检查辅助肿瘤定位及扫查新病灶,消融后可即刻行再灌注判断消融边界。(证据级别: IIb, 推荐级别: B)

推荐意见 14:对于经皮超声检查无法显示或无穿刺路径的特殊位置肿瘤(如肝Ⅶ段、Ⅷ段、Ⅰ段),推荐腹腔镜超声联合S-CEUS检查提高肿瘤的可及性,提高治疗率。(证据级别: IIb, 推荐级别: B)

《精准制导技术应用于肝脏肿瘤诊断与治疗中国专家共识(2024版)》编审委员会成员名单

组长:

窦科峰 空军军医大学附属西京医院
蔡建强 中国医学科学院肿瘤医院
陈敏山 中山大学肿瘤防治中心
梁 萍 中国人民解放军总医院
卢实春 中国人民解放军总医院

成员(按姓氏汉语拼音排序):

曹大勇 中国医学科学院肿瘤医院
陈 雄 新疆维吾尔自治区人民医院
陈亚进 中山大学孙逸仙纪念医院
陈拥军 上海交通大学医学院附属瑞金医院
成 伟 湖南省第三人民医院
邓艳红 中山大学附属第六医院
杜顺达 北京协和医院
樊海宁 青海大学附属医院
洪德飞 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
蒺卫东 中国科学技术大学附属第一医院
蒋小峰 广州医科大学附属第二医院
匡 铭 中山大学附属第一医院
梁 霄 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
李 非 首都医科大学宣武医院
栗光明 首都医科大学附属北京佑安医院
李海民 空军军医大学附属西京医院
刘连新 中国科学技术大学附属第一医院
卢 鹏 中国人民解放军总医院海南医院
宋京海 北京医院
宋天强 天津市肿瘤医院
孙 备 哈尔滨医科大学附属第一医院
谭海东 中日友好医院
陶开山 空军军医大学附属西京医院
王海久 青海大学附属医院
王 恺 南昌大学第二附属医院
王立明 大连医科大学第二附属医院
王 琳 空军军医大学附属西京医院
王文涛 四川大学华西医院

王晓颖 复旦大学附属中山医院
 韦军民 北京医院
 吴力群 青岛大学附属医院
 仵正 西安交通大学第一附属医院
 修典荣 北京大学第三医院
 杨红 广西医科大学第一附属医院
 杨建辉 湖南省人民医院
 于铭 空军军医大学附属西京医院
 袁玉峰 武汉大学中南医院
 张洪义 北京天坛医院
 张宗利 山东大学齐鲁医院
 赵宏 中国医学科学院肿瘤医院
 赵建军 中国医学科学院肿瘤医院
 朱继业 北京大学人民医院

执笔:

王宏光 中国医学科学院肿瘤医院
 毕新宇 中国医学科学院肿瘤医院
 许静涌 北京医院
 车旭 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院

秘书:

蒙轩 中国医学科学院肿瘤医院

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global Cancer Statistics 2020[R].
- [2] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125):1023-1075. DOI:10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [3] 樊嘉,孙燕.NCCN肿瘤学临床实践指南(NCCN指南):消化系统肿瘤指南(译)[M].北京:人民卫生出版社,2017.
- [4] 樊嘉,秦叔逵,沈锋,等.中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南 2020[M].北京:人民卫生出版社,2020.
- [5] Inoue Y, Arita J, Sakamoto T, et al. Anatomical liver resections guided by 3-dimensional parenchymal staining using fusion indocyanine green fluorescence imaging[J]. Ann Surg, 2015, 262(1):105-111. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000775.
- [6] Xu J, Fan J, Qin X, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (version 2018)[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(3):725-736. DOI:10.1007/s00432-018-2795-1.
- [7] Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, et al. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines[J]. Gastric Cancer, 2014, 17(2):206-212. DOI:10.1007/s10120-013-0299-x.
- [8] Cummings MC, Simpson PT, Reid LE, et al. Metastatic progression of breast cancer: insights from 50 years of autopsies[J]. J Pathol, 2014, 232(1):23-31. DOI:10.1002/path.4288.
- [9] Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured?[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(7):456-463. DOI:10.1093/jnci/djq029.
- [10] Linhares E, Monteiro M, Kesley R, et al. Major hepatectomy for isolated metastases from gastric adenocarcinoma[J]. HPB (Oxford), 2003, 5(4):235-237. DOI:10.1080/13651820310015815.
- [11] de Ridder JA, Lemmens VE, Overbeek LI, et al. Liver resection for metastatic disease; a population-based analysis of trends[J]. Dig Surg, 2016, 33(2):104-113. DOI:10.1159/000441802.
- [12] Dimick JB, Wainess RM, Cowan JA, et al. National trends in the use and outcomes of hepatic resection[J]. J Am Coll Surg, 2004, 199(1):31-38. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2004.03.005.
- [13] Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment[J]. Ann Oncol, 2010, 21(Suppl 5):v93-v97. DOI:10.1093/annonc/mdq222.
- [14] 中国医师协会外科医师分会,中华医学会外科学分会胃肠外科学组,中华医学会外科学分会结直肠外科学组,等.中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023版)[J].中华消化外科杂志, 2023, 22(1):1-28. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20221228-00762.
- [15] Cooper AB, Curley SA. Surgical treatment of colorectal liver metastases[J]. Chin Clin Oncol, 2013, 2(2):15. DOI:10.3978/j.issn.2304-3865.2013.03.02.
- [16] Hao CY, Ji JF. Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer: strategies and controversies in 2006[J]. Eur J Surg Oncol, 2006, 32(5):473-483. DOI:10.1016/j.ejso.2006.02.016.
- [17] Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival[J]. Ann Surg, 2004, 240(4):644-658. DOI:10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6.
- [18] Kato T, Yasui K, Hirai T, et al. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions[J]. Dis Colon Rectum, 2003, 46(10 Suppl):S22-S31. DOI:10.1097/01.DCR.0000089106.71914.00.
- [19] 冯翠菊.现代武器智慧的眼睛——精确制导技术[J].现代物理知识, 2008, 20(1):41-44.
- [20] 陈耀龙,杨克虎,王小钦,等.中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J].中华医学杂志, 2022, 102(10):697-703. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [21] Zeng MS, Ye HY, Guo L, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging for focal liver lesions in Chinese patients: a multicenter, open-label, phase III study[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12(6):607-616. DOI:10.1016/s1499-3872(13)60096-x.
- [22] Jhaveri KS, Fischer SE, Hosseini-Nik H, et al. Prospective comparison of gadoxetic acid-enhanced liver MRI and contrast-enhanced CT with histopathological correlation for preoperative detection of colorectal liver metastases following chemotherapy and potential impact on surgical plan[J]. HPB (Oxford), 2017, 19(11):992-1000. DOI:10.1016/j.hpb.2017.06.014.
- [23] Yoo SH, Choi JY, Jang JW, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is better than MDCT in decision making of curative treat-

- ment for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9):2893-2900. DOI:10.1245/s10434-013-3001-y.
- [24] Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, et al. Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoteric acid-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2010, 256(1):151-158. DOI: 10.1148/radiol.10091885.
- [25] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(4):317-370. DOI:10.1007/s12072-017-9799-9.
- [26] Watanabe R, Matsumura M, Munemasa T, et al. Mechanism of hepatic parenchyma-specific contrast of microbubble-based contrast agent for ultrasonography: microscopic studies in rat liver[J]. *Invest Radiol*, 2007, 42(9):643-651. DOI:10.1097/RLI.0b013e31805f2682.
- [27] Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver-update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(2):187-210. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002.
- [28] Watanabe R, Matsumura M, Chen CJ, et al. Gray-scale liver enhancement with Sonazoid (NC100100), a novel ultrasound contrast agent; detection of hepatic tumors in a rabbit model[J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(9):1272-1277. DOI:10.1248/bpb.26.1272.
- [29] Yang Y, Liu C, Yan J, et al. Perfluorobutane contrast-enhanced ultrasonography for the diagnosis of HCC: a systematic review and meta-analysis[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(10):4619-4628. DOI:10.1007/s00261-021-03141-5.
- [30] Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, et al. Sonazoid-enhanced ultrasonography for diagnosis of hepatic malignancies: comparison with contrast-enhanced CT[J]. *Oncology*, 2008, 75(Suppl 1):42-47. DOI:10.1159/000173423.
- [31] 吴旋音, 田果, 曹红翠, 等. Sonazoid 超声造影与增强磁共振成像对肝脏局灶性病变的诊断价值比较[J]. *中华超声影像学杂志*, 2021, 30(6):494-499. DOI: 10.3760/cma.j.cn131148-20201223-00963.
- [32] Hsiao CY, Chen PD, Huang KW. A prospective assessment of the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound, dynamic computed tomography and magnetic resonance imaging for patients with small liver tumors[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9):1353. DOI:10.3390/jcm8091353.
- [33] Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Newly developed novel ultrasound technique, defect reperfusion ultrasound imaging, using sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology*, 2010, 78(Suppl 1):40-45. DOI:10.1159/000315229.
- [34] Kudo M. Defect reperfusion imaging with Sonazoid®: a breakthrough in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2016, 5(1):1-7. DOI:10.1159/000367760.
- [35] Xu J, Liu Y, Wu M, et al. Role of Sonazoid enhanced ultrasound assistant laparoscopic radiofrequency ablation in treating liver malignancy—a single-center retrospective cohort study[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(8):9075-9084. DOI: 10.1002/cam4.5613.
- [36] Lv K, Zhai H, Jiang Y, et al. Prospective assessment of diagnostic efficacy and safety of Sonazoid(TM) and SonoVue (®) ultrasound contrast agents in patients with focal liver lesions[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(10):4647-4659. DOI:10.1007/s00261-021-03010-1.
- [37] Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(1):86-95. DOI:10.2214/AJR.08.1618.
- [38] Shagdarsuren B, Tamai H, Shingaki N, et al. Contribution of contrast-enhanced sonography with perfluorobutane microbubbles for diagnosis of recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *J Ultrasound Med*, 2016, 35(7):1383-1391. DOI:10.7863/ultra.15.08042.
- [39] Nanashima A, Tobinaga S, Abo T, et al. Usefulness of Sonazoid-ultrasonography during hepatectomy in patients with liver tumors: a preliminary study[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(2):152-157. DOI:10.1002/jso.21782.
- [40] Kawada N, Ohkawa K, Tanaka S, et al. Improved diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma with gadolinium ethoxybenzyl diethylene triamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography[J]. *Hepatol Res*, 2010, 40(9):930-936. DOI:10.1111/j.1872-034X.2010.00697.x.
- [41] Kudo M, Hatanaka K, Kumada T, et al. Double-contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(2):368-370. DOI: 10.1038/ajg.2010.432.
- [42] Kudo M, Ueshima K, Osaki Y, et al. B-mode ultrasonography versus contrast-enhanced ultrasonography for surveillance of hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter randomized controlled trial[J]. *Liver Cancer*, 2019, 8(4):271-280. DOI:10.1159/000501082.
- [43] Kobayashi K, Maruyama H, Kiyono S, et al. Histology-based assessment of sonazoid-enhanced ultrasonography for the diagnosis of liver metastasis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(10):2151-2158. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2017.06.014.
- [44] Mishima M, Toh U, Iwakuma N, et al. Evaluation of contrast Sonazoid-enhanced ultrasonography for the detection of hepatic metastases in breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2016, 23(2):231-241. DOI:10.1007/s12282-014-0560-0.
- [45] Imai K, Adam R, Baba H. How to increase the resectability of initially unresectable colorectal liver metastases: a surgical perspective[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2019, 3(5):476-486. DOI:10.1002/ags3.12276.
- [46] Barimani D, Kauppila JH, Stureson C, et al. Imaging in disappearing colorectal liver metastases and their accuracy: a systematic review[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1):264. DOI:10.1186/s12957-020-02037-w.
- [47] Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22):3677-3683. DOI:10.1200/JCO.2008.20.5278.
- [48] Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(8):1311-1319. DOI:10.1093/annonc/mdi246.
- [49] Oba A, Mise Y, Ito H, et al. Clinical implications of disappearing colorectal liver metastases have changed in the era of hepatocyte-specific MRI and contrast-enhanced intraoperative ultrasonography[J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(8):708-714. DOI:10.1016/j.hpb.2018.02.377.

- [50] Luo W, Numata K, Morimoto M, et al. Three-dimensional contrast-enhanced sonography of vascular patterns of focal liver tumors: pilot study of visualization methods[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 192(1): 165-173. DOI: 10.2214/AJR.08.1107.
- [51] 王铭, 唐红. 吲哚菁绿清除试验的临床应用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(6): 1183-1187. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.06.036.
- [52] Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors [J]. *Hepatology*, 1997, 26(5): 1176-1181. DOI: 10.1053/jhep.1997.v26.pm0009362359.
- [53] Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years[J]. *Arch Surg*, 2003, 138(11): 1198-1206. DOI: 10.1001/archsurg.138.11.1198.
- [54] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(2): 143-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220124.00053.
- [55] 元云飞, 李国辉, 李锦清, 等. 术前肝储备功能评估对原发性肝癌手术的价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 1995, 17(5): 377-380.
- [56] Kamiyama T, Kakisaka T, Orimo T. Current role of intraoperative ultrasonography in hepatectomy[J]. *Surg Today*, 2021, 51(12): 1887-1896. DOI: 10.1007/s00595-020-02219-9.
- [57] Joo I. The role of intraoperative ultrasonography in the diagnosis and management of focal hepatic lesions[J]. *Ultrasonography*, 2015, 34(4): 246-257. DOI: 10.14366/usg.15014.
- [58] Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, et al. Combined use of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography and a fluorescence navigation system for identifying hepatic metastases[J]. *World J Surg*, 2010, 34(12): 2953-2959. DOI: 10.1007/s00268-010-0764-1.
- [59] Takahashi M, Hasegawa K, Arita J, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography using perfluorobutane microbubbles for the enumeration of colorectal liver metastases[J]. *Br J Surg*, 2012, 99(9): 1271-1277. DOI: 10.1002/bjs.8844.
- [60] Mitsunori Y, Tanaka S, Nakamura N, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound for hepatocellular carcinoma: high sensitivity of diagnosis and therapeutic impact[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2013, 20(2): 234-242. DOI: 10.1007/s00534-012-0507-9.
- [61] Arita J, Takahashi M, Hata S, et al. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound using Sonazoid in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(6): 992-999. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31822518be.
- [62] Arita J, Ono Y, Takahashi M, et al. Routine preoperative liver-specific magnetic resonance imaging does not exclude the necessity of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in hepatic resection for colorectal liver metastasis[J]. *Ann Surg*, 2015, 262(6): 1086-1091. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001085.
- [63] 段文斌, 薛蓉, 王子承, 等. 术中 Sonazoid 超声造影在特殊部位肝细胞癌经腹腔镜微波消融中的应用价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(7): 880-889. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.004.
- [64] 王子承, 段文斌, 魏荣光, 等. 术中超声及术中超声造影在巨大肝恶性肿瘤手术治疗中的应用(附视频)[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(7): 920-929. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.009.
- [65] Barr RG, Huang P, Luo Y, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the liver: a review of the clinical evidence for SonoVue and Sonazoid[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45(11): 3779-3788. DOI: 10.1007/s00261-020-02573-9.
- [66] Li C, Liu Y, Xu J, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography with kupffer phase may change treatment strategy of metastatic liver tumors—a single-centre prospective study[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 789-796. DOI: 10.2147/TCRM.S317469.
- [67] Abo T, Nanashima A, Tobinaga S, et al. Usefulness of intraoperative diagnosis of hepatic tumors located at the liver surface and hepatic segmental visualization using indocyanine green-photodynamic eye imaging[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(2): 257-264. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.09.008.
- [68] Huang Z, Zhu RH, Xin JY, et al. HCC treated with immune checkpoint inhibitors: a hyper-enhanced rim on Sonazoid-CEUS Kupffer phase images is a predictor of tumor response[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(6): 4389-4400. DOI: 10.1007/s00330-022-09339-5.
- [69] 左慧, 陈雯, 杨豪, 等. Sonazoid 超声造影评估转移性肝癌化疗疗效的应用价值[J]. *临床超声医学杂志*, 2022, 24(11): 816-821. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2022.11.005.
- [70] Arita J, Ono Y, Takahashi M, et al. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in identifying disappearing liver metastases from colorectal carcinoma after chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(Suppl 3): S390-S397. DOI: 10.1245/s10434-014-3576-y.
- [71] Tani K, Shindoh J, Akamatsu N, et al. Management of disappearing lesions after chemotherapy for colorectal liver metastases: relation between detectability and residual tumors[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(2): 191-197. DOI: 10.1002/jso.24805.
- [72] Stavrou GA, Stang A, Raptis DA, et al. Intraoperative (contrast-enhanced) ultrasound has the highest diagnostic accuracy of any imaging modality in resection of colorectal liver metastases[J]. *J Gastrointest Surg*, 2021, 25(12): 3160-3169. DOI: 10.1007/s11605-021-04925-2.
- [73] Numata K, Morimoto M, Ogura T, et al. Ablation therapy guided by contrast-enhanced sonography with Sonazoid for hepatocellular carcinoma lesions not detected by conventional sonography[J]. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(3): 395-406. DOI: 10.7863/jum.2008.27.3.395.
- [74] Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, et al. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging[J]. *Cancer*, 2009, 115(11): 2491-2504. DOI: 10.1002/cncr.24291.
- [75] Mondal SB, Gao S, Zhu N, et al. Real-time fluorescence image-guided oncologic surgery[J]. *Adv Cancer Res*, 2014, 124: 171-211. DOI: 10.1016/B978-0-12-411638-2.00005-7.
- [76] Kudo H, Ishizawa T, Tani K, et al. Visualization of subcapsular hepatic malignancy by indocyanine-green fluorescence imaging during laparoscopic hepatectomy[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(8): 2504-2508. DOI: 10.1007/s00464-014-3468-z.
- [77] Jones AD, Wilton JC. Can intra-operative fluorescence play a significant role in hepatobiliary surgery? [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(9): 1622-1627. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.02.015.
- [78] Hu Z, Fang C, Li B, et al. First-in-human liver-tumour surgery guided by multispectral fluorescence imaging in the

- visible and near-infrared-I/II windows[J]. *Nat Biomed Eng*, 2020,4(3):259-271. DOI:10.1038/s41551-019-0494-0.
- [79] 董家鸿,黄志强.精准肝切除——21 世纪肝脏外科新理念[J]. *中华外科杂志*,2009,47(21):1601-1605.
- [80] Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy[J]. *Surg Gynecol Obstet*,1985,161(4):346-350.
- [81] 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会,《中华消化外科杂志》编辑委员会.腹腔镜解剖性肝切除手术操作流程及技术标准中国专家共识(2023 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2023,22(7):810-823. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-2023 0714-00410.
- [82] Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey[J]. *Surgery*,2008,143(4):469-475. DOI:10.1016/j.surg.2007.12.003.
- [83] Yamashita Y, Taketomi A, Itoh S, et al. Longterm favorable results of limited hepatic resections for patients with hepatocellular carcinoma: 20 years of experience[J]. *J Am Coll Surg*,2007,205(1):19-26. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.069.
- [84] Kim YK, Han HS, Yoon YS, et al. Total anatomical laparoscopic liver resection of segment 4 (S4), extended S4, and subsegments S4a and S4b for hepatocellular carcinoma[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*,2015,25(5):375-379. DOI:10.1089/lap.2014.0443.
- [85] 张雅敏,王建.解剖性肝切除与非解剖性肝切除对肝癌预后影响的研究进展[J]. *中华外科杂志*,2016,54(12):947-950. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.12.016.
- [86] Shindoh J, Hasegawa K, Inoue Y, et al. Risk factors of post-operative recurrence and adequate surgical approach to improve long-term outcomes of hepatocellular carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*,2013,15(1):31-39. DOI:10.1111/j.1477-2574.2012.00552.x.
- [87] Ishizawa T, Saiura A, Kokudo N. Clinical application of indocyanine green-fluorescence imaging during hepatectomy[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*,2016,5(4):322-328. DOI:10.21037/hbsn.2015.10.01.
- [88] Miyata A, Ishizawa T, Tani K, et al. Reappraisal of a dye-staining technique for anatomic hepatectomy by the concomitant use of indocyanine green fluorescence imaging[J]. *J Am Coll Surg*,2015,221(2):e27-e36. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2015.05.005.
- [89] Chiow A, Rho SY, Wee I, et al. Robotic ICG guided anatomical liver resection in a multi-centre cohort: an evolution from "positive staining" into "negative staining" method[J]. *HPB (Oxford)*,2021,23(3):475-482. DOI:10.1016/j.hpb.2020.08.005.
- [90] Ishizawa T, Zuker NB, Kokudo N, et al. Positive and negative staining of hepatic segments by use of fluorescent imaging techniques during laparoscopic hepatectomy[J]. *Arch Surg*,2012,147(4):393-394. DOI:10.1001/archsurg.2012.59.
- [91] Ueno M, Hayami S, Sonomura T, et al. Indocyanine green fluorescence imaging techniques and interventional radiology during laparoscopic anatomical liver resection (with video)[J]. *Surg Endosc*,2018,32(2):1051-1055. DOI:10.1007/s00464-017-5997-8.
- [92] Mizuno T, Sheth R, Yamamoto M, et al. Laparoscopic Glissonian pedicle transection (Takasaki) for negative fluorescent counterstaining of segment 6[J]. *Ann Surg Oncol*,2017,24(4):1046-1047. DOI:10.1245/s10434-016-5721-2.
- [93] Felli E, Ishizawa T, Cherkaoui Z, et al. Laparoscopic anatomical liver resection for malignancies using positive or negative staining technique with intraoperative indocyanine green-fluorescence imaging[J]. *HPB (Oxford)*,2021,23(11):1647-1655. DOI:10.1016/j.hpb.2021.05.006.
- [94] Makuuchi M, Imamura H, Sugawara Y, et al. Progress in surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology*, 2002,62(Suppl 1):74-81. DOI:10.1159/000048280.
- [95] 王宏光.吲哚菁绿肝段染色在腹腔镜肝癌切除中应用及意义[J]. *中国实用外科杂志*,2018,38(4):376-378. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.04.09.
- [96] Aoki T, Koizumi T, Mansour DA, et al. Ultrasound-guided preoperative positive percutaneous indocyanine green fluorescence staining for laparoscopic anatomical liver resection[J]. *J Am Coll Surg*,2020,230(3):e7-e12. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2019.11.004.
- [97] Terasawa M, Ishizawa T, Mise Y, et al. Applications of fusion-fluorescence imaging using indocyanine green in laparoscopic hepatectomy[J]. *Surg Endosc*,2017,31(12):5111-5118. DOI:10.1007/s00464-017-5576-z.
- [98] Urade T, Sawa H, Iwatani Y, et al. Laparoscopic anatomical liver resection using indocyanine green fluorescence imaging[J]. *Asian J Surg*,2020,43(1):362-368. DOI:10.1016/j.asjsur.2019.04.008.
- [99] Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, et al. A novel navigation for laparoscopic anatomic liver resection using indocyanine green fluorescence[J]. *Ann Surg Oncol*,2018,25(13):3982. DOI:10.1245/s10434-018-6768-z.
- [100] Xu Y, Chen M, Meng X, et al. Laparoscopic anatomical liver resection guided by real-time indocyanine green fluorescence imaging: experience and lessons learned from the initial series in a single center[J]. *Surg Endosc*,2020,34(10):4683-4691. DOI:10.1007/s00464-020-07691-5.
- [101] Wakabayashi T, Cacciaguerra AB, Abe Y, et al. Indocyanine green fluorescence navigation in liver surgery: a systematic review on dose and timing of administration[J]. *Ann Surg*,2022,275(6):1025-1034. DOI:10.1097/SLA.0000000000005406.
- [102] Wang X, Teh C, Ishizawa T, et al. Consensus guidelines for the use of fluorescence imaging in hepatobiliary surgery[J]. *Ann Surg*,2021,274(1):97-106. DOI:10.1097/SLA.0000000000004718.
- [103] Lubner MG, Mankowski Gettle L, Kim DH, et al. Diagnostic and procedural intraoperative ultrasound: technique, tips and tricks for optimizing results[J]. *Br J Radiol*,2021,94(1121):20201406. DOI:10.1259/bjr.20201406.
- [104] Peyrat P, Blanc E, Guillermet S, et al. HEPATOFUO: a prospective monocentric study assessing the benefits of indocyanine green (ICG) fluorescence for hepatic surgery[J]. *J Surg Oncol*,2018,117(5):922-927. DOI:10.1002/jso.25011.
- [105] Liu B, Liu T, Su M, et al. Improving the surgical effect for primary liver cancer with intraoperative fluorescence navigation compared with intraoperative ultrasound[J]. *Med Sci Monit*,2019,25:3406-3416. DOI:10.12659/MSM.916423.
- [106] Aoki T, Murakami M, Koizumi T, et al. Determination of the surgical margin in laparoscopic liver resections using infrared indocyanine green fluorescence[J]. *Langenbecks Arch Surg*,2018,403(5):671-680. DOI:10.1007/s00423-018-

- 1685-y.
- [107] Maruyama H, Takahashi M, Ishibashi H, et al. Ultrasound-guided treatments under low acoustic power contrast harmonic imaging for hepatocellular carcinomas undetected by B-mode ultrasonography[J]. Liver Int, 2009, 29(5): 708-714. DOI:10.1111/j.1478-3231.2008.01875.x.
- [108] Ng K, Chok K, Chan A, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Br J Surg, 2017, 104(13): 1775-1784. DOI:10.1002/bjs.10677.
- [109] Kim GA, Shim JH, Kim MJ, et al. Radiofrequency ablation as an alternative to hepatic resection for single small hepatocellular carcinomas[J]. Br J Surg, 2016, 103(1): 126-135. DOI:10.1002/bjs.9960.
- [110] Lee HW, Lee JM, Yoon JH, et al. A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Treat Res, 2018, 94(2): 74-82. DOI:10.4174/astr.2018.94.2.74.
- [111] Dohmen T, Kataoka E, Yamada I, et al. Efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. Intern Med, 2012, 51(1): 1-7. DOI:10.2169/internalmedicine.51.6042.
- [112] Masuzaki R, Shiina S, Tateishi R, et al. Utility of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(4): 759-764. DOI:10.1111/j.1440-1746.2010.06559.x.
- [113] Nishigaki Y, Hayashi H, Tomita E, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid for the assessment of therapeutic response to percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2015, 45(4): 432-440. DOI:10.1111/hepr.12370.
- [114] Jeon HJ, Eun HS, Kwon IS, et al. Outcomes of laparoscopic radiofrequency ablation versus percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. Surg Endosc, 2023, 37(7): 5176-5189. DOI:10.1007/s00464-023-09956-1.
- [115] Eun HS, Lee BS, Kwon IS, et al. Advantages of laparoscopic radiofrequency ablation over percutaneous radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(9): 2586-2600. DOI:10.1007/s10620-017-4688-6.
- [116] Kwak MH, Lee MW, Ko SE, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation versus percutaneous radiofrequency ablation for subphrenic hepatocellular carcinoma[J]. Ultrasonography, 2022, 41(3): 543-552. DOI:10.14366/usg.21241.

《中华消化外科杂志》微信公众平台更新上线

《中华消化外科杂志》微信公众平台将本着高效、便捷、低耗服务消化外科同道为宗旨,及时发布《中华消化外科杂志》每期刊发文稿,第一时间更新消化外科领域学术动态。《中华消化外科杂志》小程序“消化菁英荟”及时发布本刊最新资讯。

《中华消化外科杂志》微信公众平台主要包括以下栏目和内容:

微 官 网:本刊概览:每期快报 过往期刊 指南共识

学术动态:编委风采 最新资讯 精华转载

投稿指南:关于本刊 稿约通则

每期快报:介绍本刊最新内容提要,引领读者快速了解当期重点

过往期刊:提供本刊2007—至今每期目次及PDF全文免费阅读

指南共识:提供本刊近年来刊登的指南与共识(含解读)PDF全文免费阅读

编委风采:介绍本刊编委基本情况及研究方向,搭建与专家沟通交流的桥梁

最新资讯:及时提供本刊最新消息,反映

本刊发展动态

精华转载:转载各大医学网站的精华信息

关于本刊:介绍本刊概况

稿约通则:介绍本刊稿件要求



本刊网站



本刊微信



微信小程序



微信视频二维码

