

•非血管介入 Non-vascular intervention•

残留复发性肝肿瘤射频消融治疗——超声造影的应用价值

严 昆, 陈敏华, 李荣杰, 吴 薇, 张仲一, 王延杰, 杨 薇

【摘要】 目的 探讨对比增强超声(CEUS)在肝脏残留复发性恶性肿瘤进行射频消融(RFA)治疗的临床应用。**方法** 517 例原发性肝癌(HCC)、肝转移癌患者经各种治疗后残留或局部复发拟行 RFA 治疗,共 619 个病灶为研究对象。复发 HCC 281 例 290 灶,病灶大小平均(3.4 ± 1.5)cm,其中 CEUS 引导治疗组 150 例 154 灶,常规超声引导组 131 例 136 灶。另复发肝转移癌 236 例 329 灶,病灶大小平均(3.1 ± 1.3)cm,其中 CEUS 引导治疗组 152 例 198 灶,常规超声引导组 84 例 131 灶。**结果** 复发 HCC CEUS 组与常规组治疗结果比较:1 个月肿瘤灭活率分别为 96.1%和 89.7%($P = 0.032$);肿瘤局部复发率各为 9.7%和 17.6%($P = 0.049$);两组间差异均有统计学意义。复发肝转移癌 CEUS 组与常规组治疗结果比较:1 个月肿瘤灭活率 88.4%和 87.0%($P = 0.712$);肿瘤局部复发率 16.7%和 23.7%($P = 0.117$),两组间差异均无统计学意义。**结论** CEUS 指导 RFA 治疗复发 HCC,可有效提高早期灭活率,降低局部复发。

【关键词】 超声检查;造影剂;肝肿瘤;射频消融术

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-06-0496-04

The clinical application of contrast enhanced ultrasonography in radiofrequency ablation therapy for residual and recurrent hepatic neoplasms YAN Kun, CHEN Min-hua, LEE Jung-chieh, WU Wei, ZHANG Zhong-yi, WANG Yan-jie, YANG Wei. Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: CHEN Min-hua, E-mail: minhuachen@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To discuss the clinical application of contrast enhanced ultrasonography (CEUS) in radiofrequency ablation (RFA) treatment for residual and recurrent hepatic neoplasms. **Methods** A total of 517 cases of primary hepatocellular carcinoma (HCC) or hepatic metastases with residual or recurrent hepatic neoplasms after different kinds of treatment were treated with RFA. A total of 619 lesions were used as study subjects. The average size of the 290 lesions detected in 281 patients with recurrent HCC was (3.4 ± 1.5) cm. CEUS-guided RFA group included 150 cases (154 lesions in total), while conventional US-guided RFA group included 131 cases (136 lesions in total). A total of 329 lesions were detected in 236 cases with recurrent hepatic metastases, and the mean size of the lesions was (3.1 ± 1.3) cm, of which CEUS-guided RFA group included 152 cases (198 lesions in total) and conventional US-guided RFA group included 84 cases (131 lesions in total). **Results** In recurrent HCC, the one-month tumor necrosis rate of CEUS group and conventional US group was 96.1% and 89.7% respectively ($P = 0.032$), and the local recurrence rate was 9.7% and 17.6% respectively ($P = 0.049$). The differences between the two groups were statistically significant. In recurrent hepatic metastases, the one-month tumor necrosis rate of CEUS group and conventional US group was 88.4% and 87.0% respectively ($P = 0.712$), and the local recurrence rate was 16.7% and 23.7% respectively ($P = 0.117$). No significant differences existed between the two groups.

Conclusion For the treatment of recurrent HCC, CEUS-guided radiofrequency ablation

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.06.009

基金项目:北京市科技计划“首都市民健康项目”培育项目(Z111107067311026);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2013-3-086);国家自然科学基金(81101745)

作者单位:100142 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室

通信作者:陈敏华 Email: minhuachen@vip.sina.com

can effectively improve the early necrosis rate and decrease local recurrence rate. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 496-499)

【Key words】 ultrasonography; contrast agent; hepatic neoplasm; radiofrequency ablation

射频消融(RFA)治疗肝癌是一项安全有效的局部微创疗法,已被临床广泛应用。超声作为理想的引导治疗手段具有定位准确、实时监控等优点,但在肝脏肿瘤治疗后残留活性部分及复发癌的定性、引导定位方面常常遇到困难。对比增强超声(contrast enhanced ultrasonography, CEUS)可以确定肿瘤活性区域,与增强 CT 有良好一致性^[1-3],本文探讨 CEUS 指导 RFA 治疗肝脏残留复发恶性肿瘤的临床应用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 一般临床资料 2004 年—2012 年,517 例肝脏恶性肿瘤患者经各种治疗后残留活性或局部复发者(以下简称残留复发癌),共 619 个病灶为研究对象,分为原发性肝癌(HCC)、肝转移癌两类。

HCC 281 例 290 灶,病灶大小 1.1 ~ 8.0 cm,平均 (3.4 ± 1.5) cm。残留复发癌来源于:手术切除后 146 例,介入治疗后 95 例,RFA 后 10 例,乙醇消融治疗后 9 例,肝移植后 9 例,伽马刀治疗后 4 例,微波消融治疗后 3 例,其他治疗后 5 例。其中,手术后、介入治疗后复发 HCC 占 85.8%。复发 HCC 行 RFA 治疗中,CEUS 引导治疗组 150 例 154 灶,常规超声引导为对照组 131 例 136 灶,两组病灶大小差异无统计学意义。

肝转移癌 236 例 329 灶,病灶大小 0.8 ~ 7.0 cm,平均 (3.1 ± 1.3) cm。残留复发癌来源于:化疗后 173 例,介入治疗后 28 例,手术切除后 9 例,放疗后 8 例,靶向治疗后 4 例,RFA 后 3 例,乙醇消融治疗后 1 例,其他治疗后 10 例。其中,化疗及介入治疗后占 85.2%。复发肝转移癌行 RFA 治疗中,CEUS 引导治疗组 152 例 198 灶,常规超声引导为对照组 84 例 131 灶。

1.1.2 RFA 治疗器材 常规超声、CEUS 及引导治疗使用超声诊断仪为 GE Logiq E9、PHILIPS IU22、Aloka α -10 型,探头频率为 2.0 ~ 5.0 MHz。RFA 治疗使用美国 RITA RFA 系统 1500 型、美国 Cool-tip RFA 系统 CTRF220 型和德国 Celon RFA 系统,射频发生器频率为 460 ~ 480 kHz,最大功率 200 ~ 250 W,电极针 14 ~ 16 G。

1.2 方法

所有肝肿瘤患者均行经皮 RFA 治疗,由具有多年超声引导及肝肿瘤 RFA 治疗经验的医师完成。设计消融区尽量覆盖肿瘤病灶并超出其周围 0.5 ~ 1.0 cm,转移癌有条件者需 ≥ 1 cm。应用 Celon 射频治疗仪器,使用 2、3 支射频针为一组针同时进行,2 针的针间距最大 1.5 cm,3 针的针间距最大 2.0 cm,肿瘤较大时采取一组治疗后,再布针的多组重叠消融模式。应用 RITA 或 Cool-tip 射频治疗仪器,使用 1 支可扩展的多极伞针或直针,一次消融最大径约 5 cm,肿瘤较大时采用多个消融灶重叠消融模式^[4]。所有患者均采用静脉注射 2.5 ~ 5 mg 咪达唑仑及 50 ~ 100 μ g 芬太尼诱导的镇静麻醉下进行。详细记录 RFA 治疗参数。

1.2.1 CEUS 组治疗方法 RFA 治疗前行 CEUS 检查。采用超声对比剂为 SonoVue 冻干粉制剂。注入 5 ml 0.9%氯化钠溶液与冻干粉末振荡溶解制成悬浊液备用。先用基波超声扫查确定病灶可能的位置,然后选择最佳切面进入造影状态,调节声输出功率、焦距、增益,根据不同仪器调节机械指数,使其范围为 0.08 ~ 0.10。20 G 套管针穿刺患者肘静脉后快速团注 1.2 ~ 2.4 ml 对比剂悬浊液,迅速用 5 ml 0.9%氯化钠溶液冲洗套管针,开始注射对比剂的同时启动超声仪内置计时器。CEUS 观察肝肿瘤部位、大小、边界,动脉期至实质期动态变化,并详细记录。根据 CEUS 肿瘤动脉期大小,制订消融方案。

RFA 治疗时,应用超声引导装置将射频针迅速插入 CEUS 显示的肝肿瘤部位进行 RFA 治疗。对小病灶或超声不能清晰显示的微小灶,采用双幅图像显示模式,其中基波图像可清晰显示穿刺针位置,CEUS 图像可确定肿瘤位置和范围,这样可以明确小肿瘤位置进行准确引导治疗;大病灶依 CEUS 显示肿瘤大小设计多个消融灶多点布针;多血供肿瘤在 CEUS 肝动脉增强期可进行定位、进针治疗,少血供肿瘤常在肝实质期对比剂廓清时引导进针。当肿瘤在实质期出现对比剂廓清时,引导进针有更充裕的时间。

1.2.2 常规超声引导作为对照组 RFA 治疗时仅根据常规超声显示的病灶范围,选择不同针型进行一次或多点重叠消融。

1.2.3 疗效评价及随访 RFA 治疗后 1 个月行增强 CT 或 MRI 和实验室检查;其后每 3 个月随访 1 次。增强 CT 或 MRI 显示 RFA 治疗后消融灶动脉期无增强,为边界清晰的低密度区,可确定为肿瘤病灶灭活;治疗后病灶内外出现动脉期增强区,确定肿瘤为局部残存或复发。HCC 患者常规定期行血清甲胎蛋白检测,肝转移癌进行 CEA、CA19-9 等检测。以 RFA 治疗后 1 个月增强 CT 或 MRI 判断肿瘤早期灭活率;根据随访结果,原治疗灶周围有活性区判断为肿瘤局部复发。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

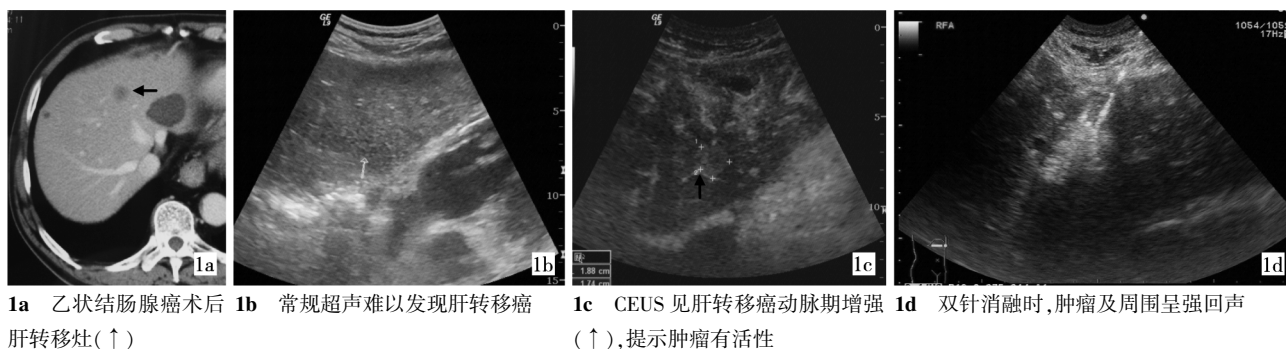


图 1 CEUS 检出常规超声不为发现的转移灶

肝转移癌 CEUS 组中,77 处(38.9%)造影后病变范围较常规超声增大,50 处(25.3%)较常规超声减小,57 处(28.8%)与常规超声相等,14 处(7.1%)常规超声显示不清而 CEUS 得以显示。残存活性的肝转移癌 CEUS 引导组与超声组治疗结果见表 2,两组间比较差异无统计学意义。

表 2 残存活性的肝转移癌 RFA 治疗效果

组别	病例数	病灶数	肿瘤 1 个月灭活率/%	局部复发率/%	随访时间/月	平均随访时间/月
CEUS 组	152	198	88.4	16.7	9 ~ 63	17
US 组	84	131	87.0	23.7	3 ~ 92	21
P 值			0.712	0.117		

应用 CEUS 或常规超声引导治疗时,HCC 与肝转移癌患者,肿瘤 1 个月灭活率、局部复发率见表 3。

表 3 复发性 HCC 与残留活性肝转移癌 RFA 治疗效果比较

组别	CEUS 组		US 组	
	1 个月灭活率/%	局部复发率/%	1 个月灭活率/%	局部复发率/%
HCC	96.1	9.7	89.7	17.6
肝转移癌	88.4	16.7	87.0	23.7
P 值	0.009	0.060	0.494	0.224

2 结果

HCC CEUS 组中,90 处病灶(58.4%)造影后病变范围较常规超声增大,35 处病灶(22.7%)范围较常规超声减小,16 处(10.4%)范围与常规超声相等,13 处(8.4%)常规超声显示不清而 CEUS 得以显示(图 1)。复发性 HCC 的 CEUS 引导组与常规超声引导组治疗结果见表 1,肿瘤 1 个月灭活率及局部复发率两组间差异有统计学意义。

表 1 复发 HCC 的 RFA 治疗效果

组别	病例数	病灶数	肿瘤 1 个月灭活率/%	局部复发率/%	随访时间/月	平均随访时间/月
CEUS 组	150	154	96.1	9.7	3 ~ 92	23
US 组	131	136	89.7	17.6	3 ~ 143	29
P 值			0.032	0.049		

应用 CEUS 引导 RFA 治疗复发性 HCC 与肝转移癌,肿瘤 1 个月灭活率两组间差异有统计学意义,HCC 1 个月灭活率优于肝转移癌。

3 讨论

超声引导 RFA 具有实时、操作灵活简便等优点,已成为肝癌局部微创治疗的主要影像引导手段。但当肿瘤显示不清、不能准确判断肿瘤的位置及边界,可造成消融目标偏差;对肿瘤浸润范围判断不足,使 RFA 治疗安全范围不够,治疗后残留活性或出现局部复发。经过各种治疗后仍然残留活性或复发的肝脏恶性病灶,常不易被常规超声准确识别。

肝脏恶性肿瘤中约 98% HCC 及 88%肝转移癌具有动脉期和(或)门脉期增强的 CEUS 特点^[5],使 CEUS 能够明确肿瘤性质并可实现准确定位。CEUS 对肝细胞癌的检出率较常规超声明显增高,约 90%常规超声显示不清的肝细胞癌经 CEUS 可以检出,其中包括局部治疗残存活性病灶及新发病灶。CEUS 对肝转移癌的检出率比常规超声明显提高,且与增强 CT 相近^[6-7]。本研究 CEUS 组共 27 灶常规超声图

像不能清晰显示肿瘤,而 CEUS 可显示病灶并可在实时 CEUS 引导下实施准确的消融治疗。对这类患者的准确治疗,得益于 CEUS 引导技术。

以往研究显示,CEUS 后增强范围较常规超声显示的肿瘤范围增大,反映肿瘤周边大量新生血管形成,此区域肿瘤新生血管与浸润生长癌组织互为因果,使肿瘤不断增大、向周围侵袭^[8]。CEUS 可反映癌组织旁肿瘤新生血管状况,间接提示瘤旁可能已出现肿瘤浸润。按照 CEUS 后显示的肿瘤范围进行治疗,对复发性 HCC 而言,肿瘤 1 个月灭活率较常规超声引导组有显著提高,同时局部复发率有明显减低,这也说明依照 CEUS 显示的肿瘤范围进行治疗,可获得更好的局部疗效。

Nakazawa 等^[9]研究显示,消融区域边缘的安全距离小于 0.5 cm 是肿瘤进展的独立危险因素。本研究则证实常规超声引导 RFA 治疗,即使达到 0.5 cm 安全范围,仍可能低估病灶大小,导致安全范围不足,可能导致未灭活肿瘤 1 个月内局部复发。因此,对于原发性肝癌,应用 CEUS 引导,可以更准确有效地完全灭活肿瘤。

一些乏血供肝转移癌在 CEUS 动脉期仅显示肿瘤周边增强,而实质期及延迟期呈廓清表现,甚至其中一些病灶在常规超声不能显示^[7],这些肿瘤需在 CEUS 实质期进行引导定位治疗。肝转移癌化疗后,CEUS 显示肿瘤活性常发生在局部或周边,应用 CEUS 指导治疗可更有针对性,虽然治疗结果与常规超声引导差异无显著统计学意义,但 CEUS 引导可对局部复发率有小幅减少。根据 CEUS 结果扩大消融范围,有望提高肝转移癌消融疗效。但肝转移癌的复发与病程及机体状况等相关,RFA 仅为灭活肿瘤的一种局部治疗手段,提高总体疗效需更深入研究并探讨综合治疗。

关于进针时机,与肿瘤增强时相有关。动脉期增强明显的富血供肿瘤,可以在动脉期进针,但动脉期短暂,需要提前做好各项准备。部分残留活性或复发肝癌仅在动脉期增强、实质期无明显廓清,故只能利用短暂的动脉期进针,才能准确插入适当位置,获得完全消融。肝肿瘤 CEUS 动脉期增强且实质期廓清,或动脉期增强不明显但实质期廓清者,可选择实质期进针。多数肝转移癌实质期病灶显示更清晰且持续时间长约 6 min,完全可以满足引导、定位、布针等操作。

CEUS 存在局限性,当残留活性病灶位置不佳,例如肿瘤与体表距离过深、位于膈下等超声扫查盲

区,应用超声或 CEUS 引导进行消融治疗较困难,可选择超声与 CT 或 MR 融合导航技术进行定位引导,或选择 CT 等引导进行治疗^[10-12]。

[参考文献]

- [1] 葛勇胜,许戈良,李建生,等. 增强 CT 和超声造影检查在肝癌射频消融中的应用价值[J]. 肿瘤, 2012, 32: 462 - 465.
- [2] 丁红,王文平,魏瑞雪,等. 实时灰阶超声造影和螺旋 CT 诊断肝肿瘤的比较研究 [J]. 中国医学影像技术, 2004, 20: 728 - 730.
- [3] 严昆,陈敏华,杨薇,等. 超声造影评价肝恶性肿瘤射频治疗疗效—与常规超声及增强 CT 比较 [J]. 中华超声影像学杂志, 2005, 14: 655 - 658.
- [4] Chen MH, Yang W, Yan K, et al. Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients—mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process[J]. Radiology, 2004, 232: 260 - 271.
- [5] Dai Y, Chen MH, Yin SS, et al. Focal liver lesions: can SonoVue-enhanced ultrasound be used to differentiate malignant from benign lesions? [J]. Invest Radiol, 2007, 42: 596 - 603.
- [6] Frieser M, Kiesel J, Lindner A, et al. Efficacy of contrast-enhanced US versus CT or MRI for the therapeutic control of percutaneous radiofrequency ablation in the case of hepatic malignancies[J]. Ultraschall Med, 2011, 32: 148 - 153.
- [7] Wu J, Yang W, Yin S, et al. Role of contrast-enhanced ultrasonography in percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases and efficacy evaluation [J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25: 143 - 154.
- [8] 曾燕荣,陈敏华,严昆,等. 超声造影界定肝癌浸润范围的应用价值[J]. 中华医学杂志, 2006, 86: 3294 - 3298.
- [9] Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin [J]. AJR, 2007, 188: 480 - 488.
- [10] Rennert J, Georgieva M, Schreyer AG, et al. Image fusion of contrast enhanced ultrasound (CEUS) with computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) using volume navigation for detection, characterization and planning of therapeutic interventions of liver tumors [J]. Ultraschall Med, 2011, 49: 67 - 81.
- [11] 李凯,许尔蛟,郑荣琴,等. 融合成像超声造影术中即时评估肝癌射频消融疗效 [J]. 中华超声影像学杂志, 2013, 22: 587 - 590.
- [12] Koh YH, Choi JI, Kim HB, et al. Computed tomographic-guided radiofrequency ablation of recurrent or residual hepatocellular carcinomas around retained iodized oil after transarterial chemoembolization[J]. Korean J Radiol, 2013, 14: 733 - 742.

(收稿日期:2014-02-17)

(本文编辑:俞瑞纲)