

·非血管介入 Non-vascular intervention·

肝转移癌射频消融治疗方案制定——超声造影的应用价值

吴 薇, 吴 洁, 武金玉, 严 昆, 杨 薇, 李荣杰, 张仲一, 陈敏华

【摘要】 目的 探讨超声造影(CEUS)在肝转移癌经皮射频消融(RFA)治疗前的应用价值。**方法** 2001 年 7 月—2012 年 12 月期间经皮 RFA 治疗的肝转移癌共 267 例 485 灶为本研究对象。其中 180 例 251 灶 RFA 治疗前行 CEUS 检查并确定 RFA 治疗方案 (CEUS 组), 另 87 例 234 灶为 RFA 治疗前未行 CEUS 检查(对照组)。两组病例的各项临床资料差异均无统计学意义($P < 0.05$)。治疗后采用增强 CT 或(和)MRI、CEUS 及肿瘤标志物检查定期随访判断疗效。**结果** CEUS 组中, 25.1%(63/251 灶)的 CEUS 测值较常规超声增大 3 mm 以上; 8.8%(22/251 灶)CEUS 后显示清晰; 造影后发现新病灶 41 灶。RFA 治疗后, 肿瘤早期灭活率 CEUS 组与对照组分别为 95.2%(239/251 灶)、92.7%(217/234 灶), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。局部复发率 CEUS 组低于对照组, 分别为 12.4%(31/251)、19.7%(46/234) ($P < 0.05$)。局部复发时间 CEUS 组与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 肝转移癌经皮 RFA 治疗前行 CEUS 检查有助于准确判断病灶大小及数目, 制订有效治疗方案, 从而提高肿瘤早期灭活率、降低复发新生率。

【关键词】 超声检查; 对比剂; 肝转移癌; 消融术

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2014)-06-0487-04

Application value of contrast - enhanced ultrasonography in managing liver metastases before percutaneous radiofrequency ablation treatment WU Wei, WU Jie, WU Jin-yu, YAN Kun, YANG Wei, LEE Jung-chieh, ZHANG Zhong-yi, CHEN Min-hua. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Ultrasound, Peking University School Of Oncology, Beijing Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

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

【Abstract】 Objective To assess the value of contrast - enhanced ultrasonography (CEUS) before percutaneous radiofrequency ablation (RFA) in treating patients with liver metastases. **Methods** A total of 267 patients with 485 liver metastatic lesions were treated with percutaneous RFA in authors' department during the period from July 2001 to December 2012. Among them, 180 patients with 251 lesions received CEUS examination before RFA and based on CEUS findings the treatment scheme was made (CEUS group), and other 87 patients with 234 lesions without use of preoperative CEUS were used as control group. No significant differences in clinical data existed between the two groups ($P < 0.05$). Contrast-enhanced CT/MRI, CEUS and laboratory tests were regularly employed to evaluate the clinical results after RFA therapy. **Results** In CEUS group, 25.1% of the lesions (63/251) determined by CEUS were 3 mm larger than that determined by conventional US. 8.8% of the lesions (22/251) were more clear on CEUS findings. In addition,

41 new lesions were detected only on CEUS. No significant differences in early tumor necrosis rate existed between the two groups: 95.2% (239/251) vs. 92.7% (217/234) ($P > 0.05$). The local recurrence rate of CEUS group was lower than that of the control group: 12.4% (31/251) vs. 19.7% (46/234) ($P < 0.05$). No significant differences in the recurrence time existed

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2014.06.007

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (863 计划) 专题课题 (2007AA02Z4B8); 北京市科技计划“首都市民健康项目”培育项目 (Z111107067311026)

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(吴薇、吴洁、严昆、杨薇、李荣杰、张仲一、陈敏华); 哈尔滨市第一医院超声科(武金玉)

通信作者: 陈敏华 E-mail: minhuachen@vip.sina.com

between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** CEUS performed before RFA treatment for patients with liver metastases is very useful for accurately judging the size and number of the lesions, which is very helpful in making therapeutic scheme. Therefore, preoperative CEUS can significantly increase early tumor necrosis rate and decrease the local recurrence rate. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 487-490)

【Key words】 ultrasonography; contrast media; liver metastasis; radiofrequency ablation

目前普遍认为,经皮射频消融(RFA)是治疗原发性和转移性肝癌的有效方法^[1-4]。常规超声是最常用的引导经皮 RFA 治疗肝脏恶性肿瘤的影像技术,但对于常规超声显示困难的肿瘤则成为射频治疗的难题^[5]。

超声造影技术 (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS) 能灵敏、准确地实时显示肝脏肿瘤供血^[6-7], 逐渐应用于 RFA 治疗肝恶性肿瘤中, 包括治疗前对常规超声显示不清的肿瘤的检出及定位^[8-9], 并引导、监测治疗过程^[10], 以及评价早期疗效等^[11]。我中心也报道了 CEUS 在经皮 RFA 治疗原发性肝癌和肝转移癌的应用价值^[12-14]。本研究通过回顾性分析, 拟探讨经皮 RFA 治疗肝转移癌前 CEUS 检查的价值, 并分析疗效。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 2001 年 7 月—2012 年 12 月, 北京大学临床肿瘤学院超声科超声引导经皮 RFA 治疗肝转移癌 267 例 485 处病灶, 治疗前根据临床资料、增强 CT/MRI 和(或)穿刺活检病理诊断确诊肝转移癌。患者由于年龄大、不能耐受手术、肿瘤位置不佳等原因不宜或不愿手术而选择 RFA 治疗。根据 RFA 治疗前 30 min 内有无接受 CEUS 检查分为 CEUS 组及对照组, 其中 2004 年 5 月—2012 年 12 月期间治疗的 180 例 251 灶为 CEUS 组, 2001 年 7 月—2012 年 12 月期间未行 CEUS 检查的 87 例 234 灶为对照组。两组患者临床资料(性别、年龄、原发肿瘤部位、肝转移癌数目、大小、位置等)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者治疗前 1 个月内行增强 CT 或 MRI 检查。CEUS 组 180 例年龄 31 ~ 86 岁, 平均(58 ± 11)岁; 对照组 87 例年龄 33 ~ 76 岁, 平均(58 ± 9)岁($P = 0.774$)。肿瘤最大直径分别为 CEUS 组 1.0 ~ 6.5 cm, 平均(2.8 ± 1.2)cm; 对照组 0.8 ~ 6.9 cm, 平均(2.8 ± 1.4)cm($P > 0.05$)。

本研究中经皮 RFA 治疗入选标准为: ① 单发肿瘤 < 7 cm; ② 多发肿瘤 ≤ 3 个, 且最大肿瘤 ≤ 3 cm; ③ 凝血酶原活动度大于 50%, 血小板 $\geq 50 \times$

$10^9/L$; ④ 原发肿瘤和(或)肝外转移灶已手术切除或放化疗后疗效稳定。本研究获得医院伦理委员会批准, CEUS 检查及 RFA 治疗前患者均签署知情同意书, 随访至 2013 年 12 月。

1.1.2 射频仪器 根据肿瘤大小、形态及位置选择 RFA 仪器。有以下 2 种: ① 美国 RITA 1500 型 RFA 系统 (Model 1500; RITA Medical System, Mountain View, CA, USA), 主机最大功率 200 W, 发生器频率 460 kHz, 14 G 电极针可伞状展开, 单次消融形成直径 2.0 ~ 5.0 cm 球形凝固灶。② 德国 CelonLab POWER RFA 系统 (CelonLab POWER RF ablation system, Germany), 主机最大功率 250 W, 额定输出频率(470 ± 10)kHz, 连接 2 ~ 3 支电极针, 裸针区针尖长 3 ~ 4 cm。在双极和多极模式中, 形成的凝固范围和形状取决于针尖长度、电极针数量、间距以及功率、治疗时间。如 3 支 T40 针按等边三角形分布, 间距 < 3 cm, 可形成最大直径 5.5 cm 的椭球体。

1.2 方法

1.2.1 超声仪及检查方法 CEUS 采用 GE LOGIQ 9 (GE Healthcare, Milwaukee, WI) 或 Aloka α -10 (Aloka Co, Ltd, Tokyo, Japan), 探头频率 2.5 ~ 5.0 MHz, 其中 Aloka α -10 小凸阵探头配有穿刺架, 用于引导 RFA 治疗。2 组病例均先行常规超声检查记录肿瘤的位置、大小、数目及彩色多普勒血流。CEUS 组 RFA 治疗前 30 min 内用超声对比剂 SonoVue (Bracco, Milan, Italy) 行造影检查, 首先观察目标病灶的各时相灌注模式。实质期扫查全肝, 观察有无其他异常廓清灶, 对可疑区域再次注射对比剂 1.0 ~ 2.4 ml 进行检查。造影检查全程记录在超声仪硬盘, 回放资料记录肿瘤的位置、大小、数目及与周围重要结构(如肠管、膈肌、大血管等)关系。CEUS 检查由有 2 年以上肝脏造影检查经验并参与 RFA 治疗的医师完成。

1.2.2 治疗过程 术中麻醉采用利多卡因局麻联合静脉麻醉(丙泊酚每次 1 ~ 2 mg/kg 联合芬太尼 50 ~ 100 μ g)。CEUS 组根据造影显示的肿瘤数目、大小、形态、与周围结构的关系并参考增强 CT/MRI 结果设定布针消融方案, 造影显示的肿瘤周围子灶

同时给予消融;对照组根据常规超声、增强 CT/MRI 检查结果制订治疗方案。较大肿瘤采用多灶叠加方案进行 RFA^[15],由深至浅依次消融,消融治疗范围为覆盖肿瘤超过瘤周 0.5 ~ 1.0 cm。术中监测血压、脉搏、呼吸等生命体征,术后住院留观 1 ~ 2 d。所有患者由 2 位有 5 年以上介入超声经验包括肝肿瘤 RFA 治疗的医师完成。

1.2.3 疗效评价与随访 患者于 RFA 治疗后 1 个月行增强 CT 或 MRI 检查,消融治疗后肿瘤及瘤周无异常增强或退出认为肿瘤灭活。此后,门诊规律随访,检查项目包括肿瘤标志物、增强 CT 或(和)MRI、CEUS 等,第 1 年每 3 个月复查 1 次,1 年后每 6 个月复查 1 次。原消融灶旁出现异常增强及退出认为局部复发。

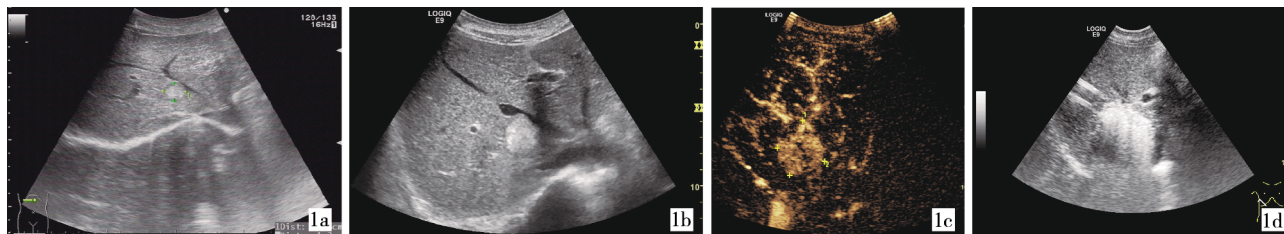
1.3 统计分析

应用 SPSS13.0 统计软件(SPSS, Inc, Chicago, IL USA)进行统计分析。两组病例的临床资料及治疗后的灭活、复发情况比较采用 *t* 检验及 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CEUS 组造影前后肿瘤大小、数目的比较

CEUS 组 180 例中每例最大肿瘤设为靶目标,在同一切面用常规超声及造影测量靶目标的最大直径。251 灶中有 63 灶(25.1%)CEUS 测值较常规超声增大 3 mm 以上(图 1);另有 8.8%(22/251)病灶 CEUS 后较常规超声显示清晰;另外 CEUS 发现 41 处新病灶,常规超声检查均呈等回声,从而未能显示,CEUS 后实质期对比剂廓清呈低增强,显示清晰,给予 RFA 治疗。



1a RFA 治疗前 2 个月,常规超声可见肝 S8 区实性占位,1.6 cm × 1.3 cm,区病灶较前增大,并压迫肝左静脉,大脉期可见肝 S8 区病灶较常扩大 RFA 治疗,治疗过程中病灶呈邻近肝左静脉
1b RFA 治疗前,常规超声可见肝 S8 区病灶较前增大,并压迫肝左静脉,大脉期可见肝 S8 区病灶较常扩大 RFA 治疗,治疗过程中病灶呈邻近肝左静脉
1c RFA 治疗前,CEUS 动 3.1 cm,门脉期廓清呈低增强
1d 根据 CEUS 所示病灶范围进行

图 1 肝转移癌 CEUS 和常规超声对比并显示对治疗的指导意义

2.2 肿瘤灭活与复发情况

RFA 治疗后肿瘤早期灭活率 CEUS 组为 95.2%(239/251 灶),对照组为 92.7%(217/234 灶),二者差异无统计学意义($\chi^2 = 0.93, P = 0.34$)。局部复发率 CEUS 组低于对照组,分别为 12.4%(31/251)、19.7%(46/234),二者差异有统计学意义, ($\chi^2 = 4.29, P = 0.04$)。

CEUS 组随访 3 ~ 69 个月,平均(10.2 ± 10.5)个月,对照组随访 3 ~ 92 个月,平均(19.1 ± 17.5)个月。局部复发时间 CEUS 组(2 ~ 28)个月,平均(6.4 ± 5.9)个月;对照组(2 ~ 19)个月,平均(5.5 ± 4.6)个月,两者差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 并发症

患者治疗后可有不同程度腹痛、胃肠道不适或低热(< 38℃),近膈肌肿瘤有肩部反射性疼痛及少量反应性胸腔积液,观察或对症处理即可。较严重并发症共 5 例,2 例(1.1%)发生在 CEUS 组,被膜下出血 1 例,RFA 止血成功;1 例胰腺癌肝转移患者治

疗后消融灶合并感染,穿刺置管引流后改善。对照组 3 例(3.4%),针道转移 1 例;2 例胰腺癌肝转移瘤 RFA 治疗后出现胆汁漏,保守治疗缓解。

3 讨论

有研究表明,RFA 治疗前常规应用对比剂检查,53 例(12%)乏血供肝转移癌比增强螺旋 CT 显示更清晰,从而改变了治疗策略^[10]。本研究,CEUS 组的早期疗效较对照组明显提高。

文献报道,肝转移癌经皮 RFA 治疗后的复发率高达 11% ~ 42%^[16-17]。肿瘤的大小和数目是影响肿瘤灭活和复发的最重要的因素之一^[2]。对较大、边界不清晰的肿瘤,常规超声不易准确测量肿瘤大小^[12,14],导致消融不彻底和早期复发。本研究显示,25.1%(63/251 灶)CEUS 测值较常规超声增大 3 mm 以上,根据 CEUS 结果进行 RFA 治疗,可有效灭活肿瘤、降低局部复发率。CEUS 对转移癌射频治疗的价值还表现在可以发现并清晰显示常规超声显示困难

的病灶^[18],本组有 8.8%(22/251)病灶 CEUS 后显示更清晰,且有新的发现,并给予及时 RFA 治疗,提高了疗效。本组中,CEUS 组早期肿瘤灭活率与对照组虽然无统计学差异,但局部复发率明显低于对照组。因此,CEUS 能更清晰显示肿瘤边界及浸润范围,参考 CEUS 结果,准确定位扩大消融,能更好达到一次性彻底灭活,特别是对较大肿瘤的治疗,可降低局部复发率。

此外,CEUS 有助于预防及减少并发症。肝转移癌多数沿门脉迁移,故好发于门脉旁及肝表面,CEUS 可明确肿瘤与肝内大血管、胆管及邻近脏器的关系,治疗时指导避开大血管,同时还可有效判断 RFA 治疗中或治疗后有无活动性出血。

本研究的局限性:① 本研究肝转移癌的来源不同,不同原发部位肿瘤生物学特性不同,势必影响患者生存期,因此未做生存期比较;② 对照组病例多为本中心稍早时期接受 RFA 治疗的肝转移癌患者,但两组病例均在一个中心完成,治疗计划、术者及治疗前临床资料均无显著性差异,2 组疗效时间因素影响不大。

总之,肝转移癌经皮 RFA 治疗前行超声造影检查有助于准确判断病灶大小及数目,制订有效治疗方案,从而提高肿瘤早期灭活率、降低复发新生率,延长患者生存期。

[参考文献]

- [1] 房星宇,于 森,杨倚天,等.肝动脉化疗栓塞及射频消融治疗胰腺神经内分泌肿瘤肝转移的疗效和生存分析[J].介入放射学杂志,2013,22: 377 - 380.
- [2] Meloni MF, Andreano A, Laeseke PF, et al. Breast Cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation—intermediate and long-term survival rates [J]. Radiology, 2009, 253: 861 - 869.
- [3] Jin Y, Cai YC, Cao Y, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma liver metastases improves response to treatment and survival outcomes [J]. J Surg Oncol, 2012, 106: 322 - 326.
- [4] 彭国文,李晓群.射频消融及组合方案治疗特殊/高危部位肝癌的中远期疗效[J].介入放射学杂志,2013,22: 525 - 528.
- [5] Dai Y, Chen MH, Fan ZH, et al. Diagnosis of small hepatic nodules detected by surveillance ultrasound in patients with cirrhosis: Comparison between contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced helical computed tomography [J]. Hepatol Res, 2008, 38: 281 - 290.
- [6] Wen YL, Kudo M, Zheng RQ, et al. Characterization of hepatic tumors: value of contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic angio[J]. AJR, 2004, 182: 1019 - 1026.
- [7] Zheng YL, Yin XY, Xie XY, et al. Value of contrast-enhanced ultrasonography in assessing the vascularity of liver metastases: comparison with contrast-enhanced computed tomography [J]. J Ultrasound Med, 2010, 29: 1403 - 1410.
- [8] Solbiati L, Tonolini M, Cova L. Monitoring RF ablation[J]. Eur Radiol, 2004, 14: P34 - P42.
- [9] Minami Y, Kudo M, Kawasaki T, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with percutaneous radiofrequency ablation: usefulness of contrast harmonic sonography for lesions poorly defined with B-mode sonography [J]. AJR, 2004, 183: 153 - 156.
- [10] Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, et al. Guidance and control of percutaneous treatments with contrast-enhanced ultrasound[J]. Eur Radiol, 2003, 13: N87 - N90.
- [11] Kim CK, Choi D, Lim HK, et al. Therapeutic response assessment of percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: utility of contrast-enhanced agent detection imaging [J]. Eur J Radiol, 2005, 56: 66 - 73.
- [12] Chen MH, Yang W, Yan K, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound in planning treatment protocols for hepatocellular carcinoma before radiofrequency ablation[J]. Clin Radiol, 2007, 62: 752 - 760.
- [13] Chen MH, Wu W, Yang W, et al. The use of contrast-enhanced ultrasonography in the selection of patients with hepatocellular carcinoma for radio frequency ablation therapy [J]. J Ultrasound Med, 2007, 26: 1055 - 1063.
- [14] 武金玉,陈敏华,严 昆,等.超声造影对肝转移癌射频消融的应用价值[J].中华超声影像学杂志,2008,17: 307 - 311.
- [15] 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.
- [16] Gillams AR, Lees WR. Five-year survival following radiofrequency ablation of small, solitary, hepatic colorectal metastases [J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19: 712 - 717.
- [17] Sorensen SM, Mortensen FV, Nielsen DT. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival [J]. Acta radiol, 2007, 48: 253 - 258.
- [18] 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.

(收稿日期:2014-03-03)

(本文编辑:俞瑞纲)