

•临床研究 Clinical research•

超声引导与 CT 引导原发性肝癌射频消融对比分析

吴林霖, 施一翔, 刘敬禹, 江旭, 杨朝爱, 杨继金

【摘要】 目的 对比超声及 CT 两种引导方式下进行原发性肝癌射频消融(RFA)治疗的手术时间、安全性及临床疗效。**方法** 回顾性分析 2009 年 9 月至 2014 年 10 月收治的肝细胞肝癌 RFA 治疗患者 158 例,其中超声引导下 59 例;CT 引导下 99 例;统计使用超声/CT 引导两种方式进行 RFA 治疗过程中手术用时的差别、术中不良反应及术后并发症,随访两组患者的局部复发率、无疾病进展时间(PFS)和总生存期(OS)。**结果** 两组患者术后严重不良反应率差异无明显统计学意义($P=0.193, >0.05$),安全性相当。超声组平均手术时间(26.03 min)小于 CT 组平均手术时间(61.78 min),两组差异有显著统计学意义($P<0.000 1$)。超声组与 CT 组的局部复发率无统计学差异。超声组的 PFS 和 OS 分别为 287.0(157.9~416.1 d)和 1 907.0 d(1 281.7~2 532.3 d)。CT 组的 PFS 和 OS 分别为 272.0(177.9~366.1) d 和 1 932 d。两者差异均无明显统计学意义。**结论** 原发性肝癌患者在超声和 CT 引导下均能够完成肝肿瘤的 RFA 治疗,其中超声引导更加简单快捷,操作时间短,疗效相比 CT 引导无明显差别。

【关键词】 射频消融; 超声引导; CT 引导; 原发性肝癌

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2019)-012-1162-05

US-guided versus CT-guided radiofrequency ablation for HCC: comparison of curative effects WU Linlin, SHI Yixiang, LIU Jingyu, JIANG Xu, YANG Chaoli, YANG Jijin. Department of Interventional Radiology, Affiliated Changhai Hospital of Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: YANG Jijin, E-mail: jijinyang@sina.com

【Abstract】 Objective To compare the time spent for operation, safety and clinical curative effect of ultrasound-guided (US-guided) radiofrequency ablation (RFA) with those of CT-guided RFA in treating hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** From April 2010 to November 2014, 158 admitted patients with HCC received US-guided RFA (US group, $n=59$) or CT-guided RFA (CT group, $n=99$). The time spent for RFA procedure, intraoperative adverse reactions and postoperative complications were compared between the two groups. The patients were followed up to observe the local recurrence rate, progression-free survival (PFS) time and overall survival (OS) time. **Results** There was no significant difference in the occurrence rate of postoperative serious adverse reactions between the two groups ($P=0.193$). The safety of the two groups was the same. The average time spent for RFA procedure in US group was 26.03 minutes which was obviously lower than 61.78 minutes in CT group, the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.000 1$). No statistically significant difference in the local recurrence rate existed between the two groups. The PFS and OS in US group were 287.0 d (157.9-416.1 d) and 1 907.0 d (1 281.7-2 532.3 d) respectively, which were 272.0 d (177.9-366.1 d) and 1 932 d respectively in CT group (as the number of deaths in CT group did not exceed 50%, it was not able to estimate the 95% confidence interval). The differences in PFS and OS between the two groups were not statistically significant. **Conclusion** RFA, regardless of under US guidance or under CT guidance, can be successfully accomplished in HCC patients. US-guided RFA is simpler and quicker, the time

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.012.010

基金项目: 国家临床重点专科军队建设项目(008011001010)、济宁医学院青年教师科研扶持基金(JY2016KJ014)

作者单位: 200433 上海 海军军医大学附属长海医院介入科(吴林霖、施一翔、刘敬禹、江旭、杨朝爱、杨继金); 山东省滕州市中心人民医院(吴林霖)

通信作者: 杨继金 E-mail: jijinyang@sina.com

spent for procedure is shorter, and its curative effect for HCC is similar to that of CT-guided RFA. (J Intervent Radiol, 2019, 28:1162-1166)

【Key words】 radiofrequency ablation, ultrasound guidance; CT guidance; hepatocellular carcinoma

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,因其发病隐匿,很多患者发现时已失去了手术机会。但随着介入微创技术的发展,影像引导下的局部消融治疗、介入治疗在肝癌治疗领域得以广泛应用^[1]。射频消融(RFA)属于热消融的一种,在影像引导下,通过热效应引起肝肿瘤组织发生凝固性坏死^[2]。常用的引导方式有超声引导、CT引导和MR引导,目前临床应用最多的是超声引导和CT引导。这两种引导方式各有其局限性和便捷性,操作者也会根据各自的习惯及病灶位置大小等,采用不同的引导方式。不同的引导方式是否会导致治疗效果的差别,本研究就此进行探讨,为引导方式的选择提供更多的理论支持。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 回顾性分析 2009 年 9 月至 2014 年 10 月在本院介入科行 RFA 治疗原发性肝癌患者,根据入选标准和排除标准纳入研究首次做 RFA 治疗即纳入本研究。符合随访要求的共 158 例,其中男 143 例,女 15 例,年龄 31~80 岁。根据引导方式的不同分为超声组和 CT 组。所有 RFA 治疗前 2 周内行增强 CT 或增强 MRI 检查,明确病灶位置、大小、比邻,制定消融方案。两组之间的基本资料无统计学差异。(表 1)

1.1.2 入选标准 ①符合原发性肝癌临床诊断标准和/或病理学诊断标准,直径 ≤ 5 cm 的单发肿瘤;②肝功能 Child-Pugh 分级 A 或 B;③影像学检查未见主要门静脉癌栓及/或肝静脉癌栓形成;④无肝外转移,无明显凝血功能障碍;⑤无肝性脑病、大量腹腔积液;⑥预期生存期大于 6 个月。

1.1.3 排除标准 ①肿瘤直径 > 6 cm;或 > 3 个结节;②肝功能 Child-Pugh C;③转移性肝癌;④合并门静脉、肝静脉或下腔静脉癌栓;⑤不可纠正的凝血功能障碍;⑥预期生存期 ≤ 6 个月。

1.1.4 射频仪器 美国 RITA1500 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,

表1 两组人口统计学资料的比较

参数	B 超(n=59)	CT(n=99)	统计量	P 值
性别/n(%)			0.038 ^a	0.254
男	55(93.2)	93(93.9)		
女	4(6.8)	6(6.1)		
年龄/岁			0.201 ^a	0.655
平均	57.0 \pm 10.8	57.0 \pm 10.0		
范围	31~79	36~80		
肝功能分级/n(%)			0.043 ^a	0.328
A 级	57(96.6)	95(96.0)		
B 级	2(3.4)	4(4.0)		
BCLC 分期/n(%)			0.021 ^a	1.000
B 期	40(67.8)	66(66.7)		
C 期	19(32.2)	33(33.3)		
病灶大小/n(%)			2.828 ^a	0.202
≤ 1 cm	43(72.9)	75(75.8)		
> 1 cm, ≤ 3 cm	16(27.1)	20(20.2)		
> 3 cm, ≤ 5 cm	0(0)	4(4.0)		

^a 卡方统计, ^c 试验

16 G 电极针可伞状打开, 单次消融形成直径 2.0~5.0 cm 球形凝固灶。射频针采用美国 RITA Starburst TMXL 多极针, 由 9 根外裹绝缘材料的钛合金电极针组成, 5 点位温度监控, 展开呈类圆形伞状, 最大直径 5 cm。

1.1.5 超声仪器 超声采用飞利浦 E2 彩超仪, 探头频率 2.5~5.0 MHz。

1.1.6 CT 机器 采用 Siemens Somatom Cardiac 64 层扫描仪, 扫描条件 120 Kp, 160 mA, 扫描层厚为 5 mm。

1.2 方法

1.2.1 操作 手术操作均由同一位具有 20 年以上介入治疗经验的主任医师完成。RFA 前行肝脏 MR 增强或 CT 增强扫描, 明确病灶位置、大小、数目、边界及邻近血管毗邻关系, 制定消融方案。本研究为回顾性研究, 选择引导方式由医师根据病灶大小、位置、邻近有无大血管或重要脏器及个人习惯等综合因素考虑。通常情况下, 靶病灶先进行超声观察, 如果超声能够完整显示病灶, 且有良好的进针路线, 并确保一次进针能够彻底消融, 则选择超声引导。若考虑病灶位置较特殊, 超声完全显示较困难, 或进针路线中无法避开重要血管或脏器, 或一次消融不能彻底灭活, 则考虑使用 CT 引导。消融后 1 个

月开始随访,随访至 2018 年 6 月。从术后 1 个月开始,至少每 3 个月行一次 CT 增强或 MR 增强检查,判断肿瘤有无活性。消融后消融边缘边界清,增强后无强化,定义为无活性。

1.2.2 治疗过程 为提高患者术中舒适程度及耐受度,术前及术中给予镇痛治疗。术前盐酸哌替啶注射液 100 mg,地西洋注射液 10 mg 肌注,盐酸曲马多注射液 200 mg 静滴。术前明确病灶位置、大小、数目、边界及邻近血管毗邻关系,制定消融方案,2%盐酸利多卡因 10 mL 局部麻醉,穿刺至病灶中心,术中根据病灶的大小打开针伞,消融范围包括肿瘤及周边 0.5~1.0 cm 肝组织,如针伞不能完全包括肿瘤,则采用多点消融,以完全消融肿瘤。手术成功的标志:消融完成后,再次 CT 扫描或超声探查:CT 扫描下液性密度灶完全覆盖原肿瘤病灶区域。超声示相关区域内完全为高回声覆盖。完全消融的评价:术后 1 个月,增强 MR 检查,消融后消融边缘边界清,增强后无强化,定义为肿瘤无活性,完全消融。边缘或内部存在强化定义为“肿瘤残留”。首次复查 MRI 提示肿瘤完全坏死和/或肿瘤指标正常,之后消融灶明显增大、存在边缘或内部增强和/或肿瘤指标下降后再次出现升高,定义为“肿瘤局部复发”。

1.3 统计学方法

本研究所有的统计分析均采用 SPSS 20.0 统计分析软件进行。所有指标的统计学比较均采用双侧检验, p 值小于 0.05 将被认为差别有统计学意义。

计量资料均采用“例数”、“中位数(四分位数)”的格式进行描述。假设检验须先对两组资料进行正态性检验与方差齐性检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。对两组的组间比较,数据符合正态分布且方差齐性,采用两独立样本比较的 t 检验,符合正态分布但方差不齐,则采用 Welch-Satterthwaite 校正的 t 检验,不符合正态分布则采用两独立样本比较的 Wilcoxon 秩和检验(Wilcoxon Mann-Whitney Test)。Kaplan-Meier 法分析疾病无进展期(PFS)和总生存期(OS)。Log-rank 做两组之间生存资料的差异检验。

2 结果

2.1 一般资料

超声组和 CT 组手术成功率均为 100%,术中和术后无严重并发症发生。共统计 158 个病灶,术前两组患者的一般情况进行统计学比较,两组的性别比例、年龄分布、肝功能分级、病灶大小等组间差异

均不具有统计学意义。(表 1)行单因素分析发现:生存期(OS)与 BCLC 分期相关,与病灶大小无关。而 PFS 与病灶大小有关,与分期无关。(表 2、3)

表2 单因素的总体生存率 Log-rank 检验

变量	比较	卡方	P 值
性别	男/女	1.423	0.233
年龄	≥ 60 岁/ <60 岁	2.149	0.143
肝功能分级	B 级比 A 级	0.096	0.757
病灶大小	≤ 1 cm /(>1 cm, ≤ 3 cm)比 (>3 cm, ≤ 5 cm)	2.362	0.307
BCLC 分级	C 期/B 期	4.9426	0.026

表3 单因素的 PFS Log-rank 检验

变量	比较	卡方	P 值
性别	男比女	0.492	0.483
年龄	≥ 60 岁比 <60 岁	0.011	0.917
肝功能分级	B 级比 A 级	0.707	0.401
病灶大小	≤ 1 cm 比(>1 cm, ≤ 3 cm)比 (>3 cm, ≤ 5 cm)	8.238	0.015
BCLC 分级	C 期比 B 期	0.455	0.500

2.2 术中不良反应与术后并发症

术中最显著的不良反应为疼痛,疼痛发生率两组分别为:超声组:42.2%(25/59),CT 组:62.6%(62/99),两组差异有统计学意义 $P<0.05$ 。术后不良反应发生率较高的是消化道反应(包括恶心、呕吐、胃部不适等),超声组:25.4%(15/59),CT 组:45.45%(45/99),两组差异有统计学意义 $P<0.05$ 。其余术后不良反应发热、呃逆等及出血、胆汁瘤、迟发性胸腔积液等并发症发生率较低,差异无明显统计学意义。(表 4)

表4 两组患者术中及术后不良反应发生率的比较 n

组别	N	疼痛	消化道反应	发热	胸闷	胸腔积液	出血	胆汁瘤	呃逆
超声	59	25	15	7	6	1	0	1	0
CT	99	62	45	12	14	2	1	2	4
χ^2 值		6.129	11.118	1.094*					
P 值		0.01	0.001	0.193*					

*因分组例数过少,将术后不良反应合并统计。

2.3 引导时间

两组的穿刺时间与操作时间来看,超声组对比 CT 组差异有显著的统计学意义,穿刺时间超声组为 5.71(5.35~6.10) min,CT 组为 29.27(26.77~32.02) min, $P<0.000 1$ 。操作时间超声组为 26.03(24.49~27.60) min,CT 组为 61.78(48.40~65.59) min, $(P<0.000 1)$ 。两组间差异与病灶位置无关。(表 5)

2.4 生存期分析

随访期间,术后 1 个月行增强 MRI 或增强 CT 检查,完全消融率为 98.7%(156/158)。术后超声组

表5 超声组与 CT 组操作时间分析

参数	超声	CT 穿刺	统计量	P 值
穿刺时间/min	5.71 (5.35~6.10)	29.27 (26.77~32.02)	-13.283	<0.000 1
操作时间/min	26.03 (24.49~27.60)	61.78 (48.40~65.59)	-14.844	<0.000 1

1、3、5 年的局部复发率为 58.0%、89.5%、91.3%，CT 组：1 年、3 年、5 年的局部复发率为：60.8%、88.7%、92.5%。两组资料使用 log-rank 检验： $\chi^2=0.006$ ， $P=0.94$ ， $P>0.05$ ，差异无统计学意义。术后 1、2、3、5 年累计生存率；超声组分别为 94.9%、72.5%、67.2%、50.7%及 CT 组为 93.9%、83.8%、67.4%、58.4%。两组患者的 PFS 分别为 287.0(157.9~416.1) d(超声组)和 272.0(177.9~366.1) d(CT 组)。两组患者的 OS 分别为超声组 1 907.0 d(1 281.7~2 532.3) d；CT 组：1 932 d(死亡人数未超过 50%，故无法估计 95%置信区间)(CT 组)，两组资料使用 log-rank 检验： $\chi^2=0.861$ ， $P=0.354$ ， $P>0.05$ ，差异无统计学意义。(表 6)。见图 1、图 2。

表6 两组 PFS 和 OS 分析

变量	超声 (n=59)	CT (n=99)	χ^2 值	P 值
FPS 中位数/d (95%置信区间)	287.0 (157.9~416.1)	272 (177.9~366.1)	0.006	0.94
局部复发率/%				
1 年	58.0	60.8		
3 年	89.5	88.7		
5 年	91.3	92.5		
总体生存中位数/d (95%置信区间)	1 907.0 (1 281.7~2 532.3)	1 932.0 (NA*)	0.861	0.354
总体生存率/%				
1 年	94.9	93.9		
3 年	67.2	67.4		
5 年	50.7	58.4		

* 死亡人数未超过 50%，故无法估计 95%置信区间

3 讨论

近年来，RFA 已逐渐成为治疗中晚期原发性肝癌的重要方法，并在早期肝癌中亦能达到媲美外科手术的效果^[1]。目前，最常用的影像引导手段为超声和 CT，本课题回顾性分析了两种引导手段的临床疗效的区别。在 2012 年中华医学会放射学分会介入学组制定的经皮肝脏肿瘤 RFA 治疗操作规范专家共识中认为无论是超声或是 CT 引导都是安全有效的。超声引导的优点在于操作相对方便，场地灵活，通过超声多维扫描，灵活选择穿刺途径，可实时引导，确保避开大血管、胆道、韧带结构进针，安全性更高。而 CT 引导相对于超声引导定位更准确，图像

疾病无进展生存期

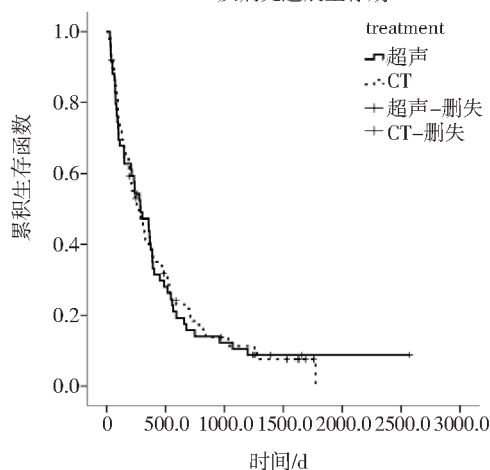


图1 PFS 的 KM 曲线

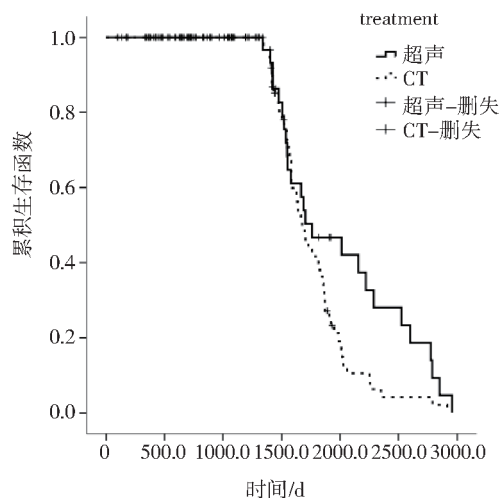


图2 OS 的 KM 曲线

更清晰，更能保证穿刺针在病灶的中心层面或最佳位置。并且对于膈顶、血管旁、肠管旁等特殊部位的病灶具有独特优势，特别是一些在超声上无法清晰显示的病灶，可以在 CT 引导下结合肝脏增强 MR 来确定肿瘤位置，RFA 过程中产生的回声变化也不会影响消融范围的判断^[2]，避免残留。究竟哪种引导方式更胜一筹，本研究拟通过评价两种引导方式的局部控制率、不良反应等数据，为临床治疗提供依据。

本研究结果示所有患者术中未出现影响治疗过程的严重不良反应，术后无不可转归的严重并发症。超声及 CT 引导的安全性相当。且不良反应的发生情况与引导方式无关，术中不良反应以疼痛为主，主要与热消融的消融性质及消融方式有关。术后不良反应的发生主要与止疼药物的应用及肿瘤的位置有关。

本研究结果显示两组的局部复发率和 PFS 超声组略低于 CT 组,但无统计学差异。原因可能在于超声引导时超声图像无法完整显示电极针在病灶内分布,肿瘤病灶为不规则球形时,布针不均匀;且 RFA 时超声图像的回声变化,会影响肿瘤边界及消融效果的判断^[3-5];而 CT 引导治疗后对消融范围及消融程度的判断更加准确客观,所以理论上超声引导下残留率相对较高。但这是与操作者的操作水平及操作经验密切相关,对于高水平的操作者来讲,丰富的经验可以保证超声引导消融治疗后全面的评估消融范围已完全覆盖病灶。因此本研究最终结果两组引导方式的局部复发率及无疾病进展时间无差别。

本研究中超声组的 3 年病死率为 32.8%,生存率为 67.2%;CT 组的 3 年病死率为 32.6%,生存率为 67.4%。B 超组的 5 年病死率为 49.3%,生存率为 50.7%;CT 组的 5 年病死率为 41.6%,生存率为 58.4%。CT 组的生存时间长于超声组,差异不具有统计学意义。研究中对影响生存期的各项指标行单因素分析,肿瘤大小是影响局部控制率和生存期的独立因素,本研究入组的约 2/3 的患者肿瘤<3 cm 且肝功能为 A 级的患者为 96.23%,因肿瘤较小,且研究对象的肝功能较好,因此总的生存期较长。两者生存期差异无统计学意义,说明两种引导方式对消融效果的影响无差别。这与文献的研究结果相符^[6-8]。

超声组的穿刺时间比 CT 穿刺的时间大大缩短,统计学差异显著,原因在于通过超声的实时引导,熟练的操作者能够直接进针,通过实时控制患者的呼吸,针尖可以始终在视野范围内,甚至有些位置的肿瘤可以一针到位不需要二次调整。这就大大缩短了穿刺时间。而 CT 引导时,定位图像扫描,体表标记的摆放及确认,进针方向的预定,进针过程中需分步,确保进针方向不偏离等等,反复多次的扫描,大大延长了操作时间。本次研究中一般需要 CT 扫描 6~10 次才能穿刺到位,平均花费 20~40 min,整个射频过程一般为 40~90 min,而超声引导下消融时间明显缩短,穿刺成功一般需要 3~

10 min,射频过程需要 20~30 min 即可完成。操作时间有明显统计学差异。结合本研究的结果,肝癌结节如果可以在超声上明确显示的,建议使用超声引导,可有效缩短操作时间,确保避开大血管及重要脏器,避免 CT 的辐射。对于高水平的操作者而言,超声引导不会增加病灶的残留率。

总之,本研究可提示 ①超声引导与 CT 引导在安全性和适用性上无差别,超声引导下治疗过程短;②超声引导下的肿瘤局部复发率与 CT 引导无差别;③超声引导与 CT 引导生存期无差别;④PFS 与病灶大小有关,OS 与肝癌分期有关,与引导方式无关。本研究在临床进行 RFA 治疗原发性肝癌的过程中,提供了选择引导方式的选择。临床医生可根据自身条件,选择合适的引导方式。

[参考文献]

- [1] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 70-76.
- [2] 经翔, 丁建民, 王彦冬, 等. 射频消融和微波消融治疗肝癌的比较[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 306-310.
- [3] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 426-432.
- [4] 周平盛, 王延明, 钱国军, 等. 微波消融治疗单发 5 cm 以下肝细胞肝癌预后及其危险因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 712-717.
- [5] 原强, 靳勇, 白旭明, 等. 经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌及术后复发性肝癌的疗效比较及预后因素分析[J]. 中国介入影像与治疗学, 2016, 13: 146-150.
- [6] 任炜, 杨薇. 射频消融治疗复发性肝癌疗效及预后因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 923-927.
- [7] 倪嘉延, 孙宏亮, 骆江红, 等. 经皮穿刺射频消融治疗原发性肝癌随机对照试验 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21: 711-717.
- [8] Wu J, Chen P, Xie YG, et al. Comparison of the effectiveness and safety of ultrasound- and CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of non-operation hepatocellular carcinoma[J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21: 637-642.

(收稿日期:2018-09-01)

(本文编辑:俞瑞纲)