

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.08.036

超声造影引导下微波消融术治疗肝癌的临床效果分析*

王秋程¹ 程文^{1△} 张翠¹ 孙一欣¹ 邢长宏² 毕玉美¹

(1 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院超声科 黑龙江 哈尔滨 150081; 2 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院麻醉科 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要 目的:评估超声造影(CEUS)引导下微波消融(MWA)治疗肝癌的有效性及应用价值。**方法:**108例肝癌患者,共147个病灶经MWA治疗。根据患者在做常规超声检查时,是否有扫查不清晰的结节或其他影像学检查提示可能存在多发结节等,分成CEUS组和对照组。CEUS组41名患者,年龄(57.9±7.8)岁,共57个病灶,平均直径(2.4±1.5)cm,经超声造影引导下微波消融治疗。对照组67名患者,年龄(55.5±8.9)岁,共90个病灶,平均直径(2.6±1.7)cm,常规超声引导下同种条件行微波消融治疗。治疗后对两组患者进行6~12个月随访。**结果:**CEUS组的57个病灶均清晰显示其位置、数目、大小、边界、形态,完全消融的结节为55个,未完全消融的结节为2个。对照组67名患者的90个病灶,完全消融的病灶78个;未完全消融的结节12个。CEUS组完全消融率高于病例对照组(96.49% VS 86.67%; $P < 0.05$)。随访6~12个月后发现,CEUS组完全消融率高于病例对照组($P < 0.05$),差异有统计学意义。**结论:**CEUS能更好的显示病灶的位置、数目、大小,更精确显示病灶边界、范围,造影引导下MWA是一种有效提高完全消融效率的方法,具有较大应用价值。

关键词: 超声造影;肝癌;微波消融;常规超声

中图分类号: R735.7, R445.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)08-1532-04

Clinical Analysis of Microwave Ablation on the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Contrast-enhanced Ultrasound*

WANG Qiu-cheng¹, CHENG Wen^{1△}, ZHANG Cui¹, SUN Yi-xin¹, XING Chang-hong², BI Yu-mei¹

(1 Department of Ultrasound, Cancer Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China;

2 Department of Anesthesiology, Cancer Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT Objective: To assess the clinical effects and value of microwave ablation (MWA) on the treatment of hepatocellular carcinoma under the assistance of the contrast-enhanced ultrasound (CEUS). **Methods:** 108 patients with hepatocellular carcinoma were involved in this study. CEUS group including 41 patients with 57 lesions were treated by CEUS-guided MWA. Control group including 67 patients with 90 lesions were treated by MWA guided under conventional ultrasound. Mean diameters of the lesions in the two groups were (2.4±1.5) cm and (2.6±1.7) cm, respectively. MWA were performed on CEUS or conventional ultrasound with the patients under unconscious intravenous general anaesthesia. The follow-up time were 6-12 months of two groups of patients after treatment. **Results:** In the CEUS group, the location, number, size, margin and shape of the 57 lesions were identified clearly on CEUS. 55 (96.49%, 55/57) lesions were completely treated and 2 (3.50 %, 2/57) lesions were incompletely treated by MWA. In the case-control group, there were 78 (86.67 %, 78/90) lesions completely treated and 12 (13.33%, 12/90) lesions were incompletely treated. The ratio of complete ablation in the CEUS group is higher than that in case-control group ($P=0.048$). **Conclusions:** CEUS is more sensitive of presenting the location, number, size, invasive range and micro-vessel of the lesions that should be an efficient and feasible method for MWA on the treatment of patient with hepatocellular carcinoma.

Key words: Contrast-enhanced ultrasound; Hepatocellular carcinoma; Microwave ablation; Conventional ultrasound

Chinese Library Classification(CLC): R735.7, R445.1

Article ID: 1673-6273(2014)08-1532-04

前言

肝癌是常见的恶性肿瘤之一,给人类健康带来巨大威胁,

寻求更有效的治疗肝癌肿瘤的方法已成为研究热点^[1]。微波消融(microwave ablation, MWA)因具有消融温度高、组织穿透性强、消融范围大、疗效确实、并发症较少等优点,已广泛应用于

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(D201170)

作者简介:王秋程(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向:超声介入与分子影像学,电话:13836134350, E-mail: haerbincss@126.com

△通讯作者:程文, E-mail: chengwen69@yahoo.com

(收稿日期:2013-09-30 接受日期:2013-10-25)

肝癌结节的治疗,并成为有效的治疗手段^[2-4]。MWA 术前需要借助一些影像手段,如,常规超声及超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)、CT (Computer Tomography)、MRI (Magnetic Resonance Imaging)等制定术前治疗计划。术前治疗计划的制定是非常重要的,它预先制定了消融的时间、温度,并预测消融效果,更有助于提高消融治疗的精度。超声引导,具有操作及扫查范围灵活,可重复性强,且能够实时动态观察等优点,常用于引导 MWA。然而,由于一些肿瘤自身的性状或体积大小、形态等因素,常规超声显示不精确或无法显示。CEUS 对肿瘤微循环变化敏感性高,可以更加清楚显示肿物的边界、形态、血供情况。且造影剂 SonoVue 对人体无毒,副作用少,可以安全使用^[7]。本文利用 CEUS 对病灶能更清楚的显示,及对病灶良、恶性更好的分析的优势,来引导 MWA 进行治疗。

1 资料及方法

1.1 研究对象

2011 年 12 月至 2012 年 8 月,共 108 例患者共 147 个病灶入选,病灶直径为 0.6 cm~7.7 cm。其中,经 CEUS 引导下 MWA 治疗病灶 57 个;普通二维超声引导下 MWA 治疗病灶 90 个。符合入选 CEUS 引导下 MWA 治疗的肝癌患者条件如下:(1)常规超声病灶边界显示不清,模糊,形状不规则,和/或常规超声下未显示病灶,而超声造影,增强 CT 或 MRI 显示有明显病灶者;(2)病灶最大直径 ≤ 8 cm;(3)无门静脉瘤栓;(4)出凝血时间长于 25 s,凝血酶原活度高于 50 %者,血小板计数高于 $60 \times 10^9/L$;(5)至少有一个病灶经病理活检证实为原发性肝细胞癌;(6)拒绝手术或病灶位置及整体状态不宜手术。

1.2 仪器与方法

CEUS 组造影剂采用 SonoVue(声诺维,意大利博莱科公司,5ml/支)。超声仪器采用西门子 Sequoia 512 (Acuson, Mountain View, CA),4C1 探头,探头频率为 2.5 MHz~5.0 MHz。微波仪器为中国南京康友医疗的 KY-2000,包括频率为 2450 MHz 的微波发生器,两个水泵装置及两个同轴电缆,可以分别连接两根消融针;微波发生器能产生 1 W~100 W 的能量。微波针为康友一次性无菌微波消融针,外径为 15 G,针长 18 cm,消融有效长度为 3 cm,工作时,内部冷循环系统。消融前,两组所有患者均经肝脏常规超声,CEUS,增强 CT 和/或 MRI 检查。CEUS 组造影采用西门子 Sequoia 512,4C1 造影探头,频率为 1.5 MHz,机械指数为 0.19;CEUS 的图像可由机器自动存储成片段,整个记录过程约为 4 min。向 SonoVue 瓶中注入 5 mL 生理盐水,用力摇至气泡分布均匀,备用;造影剂分两次使用,每次注入 2.4 mL。再次确定病灶数目、位置、大小,并与其他影像学检查结果做对比,并制定 MWA 方案,如:使用一根针或是两根针,进针点及方向等。准备就绪后注入造影剂,并在造影条件下引导 MWA 进针。MWA 期间,患者采取仰卧位,静脉全麻(丙泊酚, $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ~ $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;芬太尼, $1\text{--}2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)。进针要注意进针位置和方向,与周围重要器官(肠管,胆囊,大血管等)的位置关系,用两根针时要注意针距。使用测温针者,测温针置于重要器官与病灶之间,距造影后病灶边缘的距离约为 0.5 cm。MWA 功率为 80 W,消融时间为 5 min~10 min(平均 $7.5 \text{ min} \pm 1.3 \text{ min}$),消融过程中冷循环系统一直保

持开放,消融仪操作者注视消融检测系统并向操作者及时报告消融功率,时间,杆温。病例对照组在二维超声引导下,以增强 CT 做对照,采用同 CEUS 组同等消融条件治疗。两组每次消融的功率,时间均准确记录。治疗过程中,消融范围要覆盖病灶边界 $>0.5 \text{ cm}$ 且 $\leq 1.0 \text{ cm}$,或覆盖造影后显示的边界 $>0.5 \text{ cm}$ 且 $\leq 1.0 \text{ cm}$ 为准^[8];再保证完全覆盖的同时也要缩小消融范围,多保留正常肝组织。疗效评估以 CEUS、增强 CT 和 MRI 观察,以及血清肿瘤标记物来评价。治疗后第 1 个月,以后每 3 个月随访一次,一年后固定每 6 个月随访一次。若每次随访,消融区域都无明显异常,则可按照此规律复诊。若发现异常区域或结节,则要进一步检查或考虑再次行微波消融。数据记录中,消融 1 个月复查,造影显示消融区域将原肿瘤区域全部覆盖,边缘未见异常增强的残留区域及新生灶,则为“完全消融”。若造影后,在消融区域及周边有异常增强或新生卫星灶,则为“未完全消融”。消融 6 个月行 CEUS 检查,观察消融情况,并与同期增强 CT 或 MRI 检查结果比较;抽血化验,检测甲胎蛋白(AFP)值。

1.3 统计学分析

所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理。用 χ^2 检验比较两组病例的完全消融率、残留率及复发率, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;t 检验比较两组患者年龄、性别、肿瘤大小、AFP 等的组间差别, $P > 0.05$ 差异无统计学意义。

2 结果

2.1 病理结果

CEUS 组,原发性肝癌的恶性病灶为 53 个,病理均为肝细胞癌,增生结节为 2 个,血管瘤 2 个。病例对照组中,恶性病灶为 82 个,病理结果均为肝细胞癌,增生结节 5 个,血管瘤为 3 个。

2.2 造影检查结果

CEUS 组 57 个病灶中,38 个病灶 CEUS 后呈动脉期造影剂快速进入、增强,门脉期快速退出;15 个病灶呈动脉期增强不明显,门脉期快速退出,符合肝恶性肿瘤的特征;4 个增强及快速退出不明显,为增生结节。其中,新发现 9 个常规超声显示不清的结节,与患者增强 CT 图像显示的病灶相符,其中有 5 个呈“快进快退”,2 个呈现“快退”,2 个为增生结节。造影后有 42 个病灶较常规超声范围增大;23 个常规超声显示边界模糊不清的病灶,CEUS 后显示边界清楚。CEUS 组完全消融(96.49 %)55 个病灶(见图 1);未完全消融(3.50 %)2 个病灶。病例对照组完全消融(86.67 %)78 个病灶;未完全消融(13.33 %)12 个病灶(表 1)。

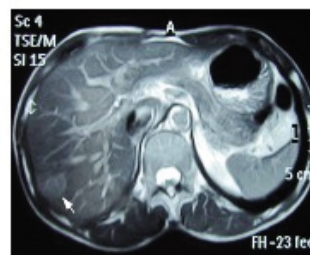


图 1 a 患者,男,51 岁,增强 MRI, T2W1 示肝右叶肿物呈高信号

Fig.1a A male patient,51 years old, was found with a mass in the right lobe of the Liver, which was enhancement in T2W1 in MRI



图 1b 常规超声显示:肿物呈略高回声,边界模糊,形态不规则

Fig. 1b The mass is slightly hyper-echoic, with an blurry margin and irregular shape

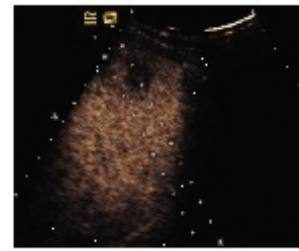


图 1c CEUS 肿物呈“快退”表现,肿物边界显示清楚,范围更加明确。微波消融针在两线中间经引导,插入肿物

Fig.1c The mass performed very slightly enhancement and wash out quickly on CEUS, on which the margin, boundary and shape of the mass were showed clearly. The antenna was inserted along with the two dotted line into the mass

表 1 造影组与对照组消融率的比较

Table 1 Comparison of the ablation ratio between CEUS group and Case control group

Groups	Completely treated, n [#]	Incompletely treated, n	Ratio of completely treated, %
CEUS group	55	2	96.5
Case control group	78	12	86.7
summation	133	14	90.5

Note: * P=0.048, P<0.05, vs case control group. # n stands for number.

2.3 随访结果

6 个月后复查,CEUS 组除以上 2 例外,仍有 1 例 CEUS、增强 CT 均显示有边缘强化,随后行二次 MWA。病例对照组另有 2 例 CEUS 周边呈异常增强,1 例增强较明显,CEUS 后大小为 0.3 cm× 0.4 cm;1 例为轻度强化,与同期 CT 比较,可见强化区域。两组比较,消融效果差异仍有意义(P<0.05)。

2.4 并发症情况

两组主要的并发症多为发热和手术区疼痛、呕吐、不适;发热出现在术后 12 h~48 h 内,温度为 37.3℃~38.1℃,经治疗后消退。病例对照组 1 例术后 24h 肝被膜下及皮下渗血,范围分别为 10 cm× 21 cm,10 cm× 15 cm;1 例肝被膜下出血,范围约 4 cm× 17 cm,可能因多次进针消融病灶或退针时针道凝血不彻底导致。其他可能并发症,如肾功、肝功受损,感染,针道种植转移,血栓等均未出现,且未出现死亡病例。

2.5 实验室检查结果

术后 3 个月 AFP 值均明显下降或降至正常水平,两组之间差异均无显著性意义(P>0.05)。两组间患者年龄、性别、肿瘤大小差异均无显著性意义(P>0.05)。

3 讨论

MWA 是局部热消融肝脏肿瘤的有效方法之一。引导 MWA 穿刺进针时的影像方法选择在治疗中十分重要,除精确制定消融方案与准确操作,实时监视与控制对完全消融肿瘤病灶也起到了重要作用^[9]。超声引导下的 MWA 比 CT 或 MRI 引导的 MWA 应用更为广泛,可实时动态观察肿瘤,从不同切面、多角度监测肿瘤病灶。但由于肿瘤自身性状因素、生长部位受气体遮挡、体积较小、形状不规则等原因,常规超声无法清晰显示,或显示病灶范围不完全;或肝硬化患者中,肿瘤病灶与周围组织辨别起来较困难,这给消融针的准确进入带来一定难度

^[10];消融过程中,消融区域由于气体干扰,使病灶在常规超声上不能被准确的辨认,增加病灶的残留机会。

CEUS 可以实时动态监测肿瘤微血管灌注情况,能更好地显示细小低速血流,增强肿瘤组织与正常组织间的回声差异^[7]。Catalano O 等^[11]研究发现,CEUS 可清晰显示周围微血管浸润所勾勒出的肿瘤形状,不仅肿瘤显示增大,还有 46.67%的病灶显示形态更不规则。与增强 CT 相比,由于造影剂微泡在血管中独特的性能,能更好的呈现病灶的良、恶性特征。并且对于 1 cm 以下的病灶,CEUS 可重复性高,且诊断能力优于增强 CT^[12,13]。SonoVue 为第二代造影剂,只在血管内停留不进入胞间隙,能清晰、连续地诠释清除时相。且造影剂无毒,过敏等的副作用极少^[7,14]。增强 MRI 能显著缩短组织中质子的弛豫时间,增强图像的清晰度和对比度,体内外均具有极高的稳定性^[15,16],但是由于一些患者自身的限制因素,如,心脏换瓣、心脏起搏器及腔内铁磁性植入物等,限制了 MRI 的检查范围。

热消融消灭肿瘤的目的是为了提高完全消融效率,安全范围不够大,边缘仍有活性是复发的重要因素之一^[17]。由于消融后产生气体,常规超声无法清晰显示消融后的几何立体图形。根据消融针之间热场叠加原理,当两针间距大到一定程度,各个球形的消融区之间可能残留无法重叠消融到的盲区,则可能致使消融不彻底^[18,19]。CEUS 不受气体的干扰,可清晰的显示病灶边界或首次消融后坏死范围,判断消融边界是否残留活性组织。且对于常规超声显示不清的病灶,CEUS 后可以清楚的显示,避免了病灶遗漏。本研究中,CEUS 引导 MWA 组,完全消融率为 96.49%;病例对照组的完全消融率为 86.67%,可见前者优于后者。CEUS 组的完全消融不但效率高于对照组,且病灶残留率和复发率低于对照组,这说明 CEUS 的应用弥补了常规超声的不足,提高了 MWA 消融率。与以往常规超声引导下 MWA 相比的完全消融效率相比,本文中 CEUS 组的完全消融

率增高^[20]。完全消融效率的也在低昂程度上与医师操作技术相关。操作医师时刻监视超声显示器中消融区域的声像图变化,发现消融范围有偏差等情况应及时调整进针角度及方向,以进针次数最少达到完全消融的效果。避免多次进针,可减少肿瘤沿针道种植转移的机会及出血。

此外,CEUS 引导 MWA 可减少出血等并发症的发生机会。术后出血是 MWA 较常见的并发症之一,其原因可能包含以下几点:1、肝癌合并肝硬化患者凝血功能差。2、反复多次进针增加损伤血管的机会。3、近肝表面的肿瘤因缺少周围正常肝脏组织的压迫,针道易于出血。4、针道消融时间不够或效果不好。CEUS 引导下,肿物显示的更加明确、清晰,从而有利于以最少的进针次数达到完全消融的目的,避免多次、反复进针带来的出血、感染、发热等。因此,CEUS 在一定程度上提高了 MWA 的安全性,从而应为临床广泛使用。

本研究不足之处在于随访时间较短,未能观察比较两组患者长期预后及生存率情况。今后将继续对研究的患者进行随访,利用 CEUS 技术引导 MWA 及进行疗效评价。总之,CEUS 引导下 MWA 清晰地显示病灶位置、大小,明确消融范围,避免病灶遗漏及残留,增加消融效率,为肝癌 MWA 治疗提供了治疗方案,具有广泛的应用价值。

参考文献(References)

- [1] Hussain SA, Ferry DR, El-Gazzaz G, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. *Annals of Oncology*, 2001,12(2): 161-172
- [2] Bruix J, Hessheimer AJ, Forner A, et al. New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2006,25 (27): 3848-3856
- [3] 于杰,梁萍.微波与射频消融的技术现状和肝癌临床治疗对比[J]. *医学研究杂志*, 2008,37(10): 21-24
Yu Jie, Liang Ping. Current situations of microwave ablation and radio frequency ablation and their comparisons in hepatocellular carcinoma[J]. *J Med Res*, 2008,37(10): 21-24
- [4] Dong BW, Liang P, Yu XL, et al. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: Results in 234 patients[J]. *Am J Roentgenol*, 2003,180 (6):1547-1555
- [5] Sato M, Watanabe Y, Tokui K, et al. CT-guided treatment of ultrasonically invisible hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(8): 2102-2106
- [6] Kurumi Y, Tani T, Naka S, et al. MR-guided microwave ablation for malignancies[J]. *Int J Clin Oncol*, 2007, 12(2): 85-93
- [7] Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for the contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update[J]. *Ultraschall Med*, 2008, 29 (1): 28-44
- [8] Yu J, Liang P, Yu X, et al. A comparison of microwave ablation and bipolar radio frequency ablation both with an internally cooled probe: results in ex vivo and in vivo porcine livers[J]. *Eur J Radiol*, 2011, 79 (1): 124-130
- [9] Bruix J, Hessheimer AJ, Forner A, et al. New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2006, 25 (27): 3848-3856
- [10] Rode A, Bancel B, Douek P, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2001, 25(3): 327-336
- [11] Cata lano O, E spositoM, NunziataA, et al. Mu ltiphase helical CT findings after percutaneous ablation procedures for hepatocellular carcinoma[J]. *Abdom Imaging*, 2000, 25(6): 607-614
- [12] Leyen decker, Dodd GD, Halff GA, et al. Sonographically observed echogenic response during intraoperative radio frequency ablation of cirrhotic livers: pathologic correlation [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 178(5): 1147-1151
- [13] Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence[J]. *Radiology*, 2004, 232(2): 420-430
- [14] Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2006, 32(9): 1369-1375
- [15] 文艳玲,工藤正俊,罗葆明,等.编码谐波造影在原发性肝癌经肝动脉栓塞和射频消融联合治疗中的应用 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2003,12(11):664-667
Wen Yan-ling, Masatoshi Kudo, Luo Bao-ming, et al. Coded harmonic angio: assessment of the therapeutic response in hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial embolization and radio frequency ablation [J]. *Chin J Ultrasonogr*, 2003,12(11): 664-667
- [16] 崔伟珍,陈焕伟,谢守松,等.超声造影评价氩氦刀消融治疗肝脏恶性肿瘤的疗效[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2009,6(6):533-536
Cui Wei-zhen, Chen Huan-wei, Xie Shou-song, et al. Contrast-enhanced ultrasound evaluation of efficacy of argon-helium cryoablation in the treatment of liver malignancies [J]. *Chin J Interv Imaging Ther*, 2009, 6(6): 533-536
- [17] Kim YS, Rhim H, Cho OK, et al. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Analysis of the pattern and risk factors [J]. *Eur J Radiol*, 2006, 59(3): 432-441
- [18] LiangP, GaoY, ZhangH, et al. Microwave ablation in the spleen for treatment of secondary hypersplenism: a preliminary study [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(3): 692-696
- [19] Sun Y, Cheng Z, Dong L, et al. Comparison of temperature curve and ablation zone between 915- and 2450-MHz cooled-shaft microwave antenna: Results in ex vivo porcine livers [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81 (3):553-557
- [20] 董宝玮,梁萍,于晓玲,等.超声引导经皮微波消融治疗早期原发性肝癌的远期疗效[J]. *中华医学杂志*, 2006,86(12):797-800
Dong Bao-wei, Liang Ping, Yu Xiao-ling, et al. Long term results of percutaneous sonographically guided microwave ablation therapy of early stage hepatocellular carcinoma [J]. *Natl Med J China*, 2006, 86 (12):797-800