

## 超声造影对肝癌栓塞化疗术后早期微循环灌注 28 例观察

郭涛<sup>1)</sup>, 胥莹<sup>2)</sup>, 刘桂兰<sup>2)</sup>, 李迎春<sup>3)</sup>, 吴华美<sup>2)</sup>, 杨晋辉<sup>2)</sup>

(1) 复旦大学附属华山医院北院急诊 ICU, 上海 201907; 2) 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科;  
3) 放射科, 云南昆明 650101)

**[摘要]** **目的** 利用超声造影 (CEUS) 观察原发性肿瘤 (HCC) 行栓塞化疗术后微循环改变, 评估其对介入治疗及疗效判断的临床价值. **方法** 28 例 (32 个病灶) 接受 TACE 治疗, 比较术后半年内 CEU、CT、DSA 结果, 分析 32 个病灶残留/复发的情况、复发时间及原因. **结果** 32 个病灶中, 15 个病灶三项检查均提示肿瘤灭活完全, 无残留血供, 17 个病灶有残留/复发. CEUS 检出 19 个阳性病灶, CT 检出 14 个阳性病灶. 敏感性, 诊断符合率分别 CEU 100%, 86.67%; CT 82.7%, 82.24%. **结论** CEUS 较 CT 更敏感、直观地观测肿瘤微循环, 可作为早期复发评估的可靠方法, 并为后续序贯治疗提供依据.

**[关键词]** 超声造影; 肝癌; 肝动脉栓塞化疗; 数字减影

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 03-0063-05

## The Clinical Observation of the Early Microcirculation of 28 Cases of Tanscatheter Arterial Chemoembolization Through Contrast-enhanced Ultrasound

GUO Tao<sup>1)</sup>, XU Ying<sup>2)</sup>, LIU Gui-lan<sup>2)</sup>, LI ying-chun<sup>3)</sup>, WU Hua-me<sup>2)</sup>, YANG Jin-hui<sup>2)</sup>

(1) ICU of Emergency Department, Huashan Hospital North, Fudan University, Shanghai 201907; 2) Dept. of Hepatic-biliary-pancreatic Medicine; 3) Dept. of Radiology, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the changes of microcirculation of primary hepatocellular carcinoma (HCC) after Tanscatheter Arterial chemoembolization (TACE) through contrast-enhanced ultrasound (CEUS), and evaluate the clinical value and efficacy of the interventional therapy. **Methods** 28 cases (32 lesions) who received TACE therapy were observed. CEU, computer tomography (CT), and digital subtraction (DSA) results within six months after operation were compared, meanwhile, the residual/recurrent cases, the recurrence time and reasons of the 32 lesions were analyzed. **Results** Among the 32 lesions, 15 were completely inactivated with no residual blood supply, 17 were residual/recurrent. CEUS detected 19 positive lesions, while CT detected 14. The sensitivity and diagnosis rates of CEU were 100%, 86.67%, while CT were 82.7%, 82.24%. **Conclusion** CEUS which can directly observe the microcirculation of carcinoma is more sensitive than CT, so it can be used as a reliable method for the assessment of early recurrence, furthermore, it may provide the basis for subsequent sequential therapy.

**[Key words]** Contrast-enhanced ultrasound; Hepatocellular carcinoma; Tanscatheter arterial chemoembolization; Digital subtraction

**[基金项目]** 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (09Y0165)

**[作者简介]** 郭涛 (1975~), 男, 山东招远县人, 医学硕士, 主要从事消化介入专业及急救专业临床工作.

**[通讯作者]** 胥莹. E-mail: xuying\_0505@163.com

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国常见的恶性肿瘤。全球发病率已超过 626 万/年, 约 100 万人/年死于该病, 且起病隐匿, 就诊时大多数已属中晚期。手术切除率不到 20%。相当一部分患者丧失手术机会。在目前有肯定疗效的非手术方法中, 经导管肝动脉栓塞化疗 (Transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是公认的肝癌非手术治疗首选方法<sup>[1]</sup>, 已为临床广泛应用, 其原理是利用栓塞剂及化疗药物灌注栓塞肿瘤供血动脉, 使肿瘤细胞缺血、缺氧坏死达到治疗目的<sup>[2,3]</sup>。但由于对肿瘤特殊生物学特性及认识的局限性, 无法一次彻底杀死肿瘤细胞, 仍有部分肿瘤未能完全灭活而具有复发特性, 需要多次治疗。新生血管的形成是肿瘤浸润、扩散、复发的基础<sup>[4]</sup>。如何准确检测肿瘤内部血供变化, 了解栓塞血管是否再通, 是否存在肝动脉, 门静脉双向供血, 何时需要复治, 国内目前尚无明确统一的检查方法及最合理的治疗方案, 存在争议。本研究利用现今最好的人体微血管造影剂对 28 例 HCC 行 TACE 患者进行超声造影检查, 连续动态观察 TACE 术后早期肿瘤病灶内微循环灌注情况, 并与增强 CT 及 DSA 作比较, 旨在判断何种方法能判断何时早期复发, 便于指导再次 TACE 时机的选择或方案的改进, 确定合理随访时机及方法, 及时为患者提供一个更加完善的序贯方案以提高生存质量、延长患者生存期。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择昆明医科大学第二附属医院 2010 年 1 月至 2012 年 4 月收住院的中晚期原发性肝癌 28 例, 男性 22 例, 女性 6 例, 年龄 32 ~ 67 岁, 平均 (46 ± 1.3) 岁, 肿瘤病灶 32 个, 直径 1.2 ~ 11 cm。纳入标准: (1) 符合原发性肝癌的诊断标准 (病理诊断或临床诊断); (2) 全部患者均行 TACE 治疗 1 ~ 4 次。排除弥漫性肝癌, 转移性肝癌, 肝癌术后患者。对 32 个病灶于 TACE 术后半年内分别行 CEUS、增强 CT 扫描及肝功能, 肿瘤标志物检查, 随访过程中对疑有复发者立即行 DSA 检查, 必要时再行 TACE 术及其他介入手术。

### 1.2 仪器与方法

**1.2.1 超声造影成像** 使用带有超声造影成像软件的 Philips IU22 彩色多普勒超声诊断仪。探头频率 2 ~ 5 MHz、机械指数 0.04 ~ 0.10。造影剂选用 SonoVue (Bracco, Italy), 造影微泡为磷脂微囊的六氟化硫 (SF<sub>6</sub>), 微囊直径平均 2.5 μm, PH

4.5 ~ 7.5, 用 5 mL 生理盐水混匀后, 抽取 2.4 mL 经前臂浅静脉团注, 继之注射 5 mL 生理盐水冲管。

**1.2.2 超声造影方法** 常规超声扫查肝脏, 确定病灶后, 记录病灶的位置、大小、回声及病灶内血供情况。继而转换至造影模式, 注射造影剂后最快速扫描全肝采集 6 min 动态图像并存储于超声诊断仪的内置硬盘中。造影结束后由两位有经验的超声医师回放分析诊断。超声造影过程分为动脉期、门脉期、延迟期 3 个阶段 (动脉期 10 ~ 30 s; 门脉期, 31 ~ 120 s; 延迟期, 121 ~ 360 s)。分别观察各造影阶段造影剂在肿瘤病灶内的分布情况。观察不同时相病灶的增强水平及形态评价瘤内血供情况。动脉期, 门静脉期病灶内出现高回声、等回声增强, 和/或肝实质期低回声, 认为肝癌存活。若 3 个时期均无造影剂填充, 则认为肿瘤灭活。

**1.2.3 HCT 检查及分析** 同期行 HCT 检查, 采用 CT Twin (Elscint), 造影剂为优维显 (碘普罗胺注射液)。HCT 评价依据碘油沉积情况和动态增强模式。碘油沉积不完全且病灶区有增强, 视为肿瘤存活。碘油沉积密集完全或碘油沉积不完全但肿瘤区于动脉期, 门静脉期无增强, 认为肿瘤完全灭活。

**1.2.4 TACE 方法** DSA 检查均使用 GE—LCV+ 数字减影系统, 5F Yashiro 导管经 Seldiger 技术, 由股动脉穿刺插管经股动脉至腹腔干动脉或肠系膜上动脉, 行肝固有动脉或者肝左右叶、段动脉的造影检查。证实血供支配, 分布后将化疗药物及碘化剂充分混合成乳剂注入肿瘤供血的肝动脉, 依碘化油沉积是否密集, 周围是否出现门静脉小分支为界。常用剂量: 碘化油 5 ~ 10 mL, 表阿霉素 40 mg, 丝裂霉素 10 ~ 20 mg, 也可用卡铂 200 ~ 300 mg, 氟尿嘧啶 0.75 ~ 1 g。

**1.2.5 疗效评价** 将 CEUS、HCT、DSA 检查结果进行比较。肿瘤介入治疗后疗效判断的最终诊断依据<sup>[5]</sup>是: 综合 2 种以上的影像学结果 (超声、HCT、MRI、DSA), 肿瘤标志物水平, 6 个月以上随访综合判断或穿刺活检得出结论。

### 1.3 统计学处理

使用 SPSS 统计软件, 采用配对  $\chi^2$  检验来判断 CEUS、HCT、DSA 间在肝癌 TACE 介入治疗后效果的差异,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2 种诊断的吻合系数 Kappa=0.814, 说明两种

诊断方法的吻合度有统计学意义. 2种诊断的吻合系数  $Kappa=0.874$ , 说明两种诊断方法的吻合度有统计学意义且较强. 结合上表的数据分析可发现 CEUS 的诊断吻合度 ( $Kappa=0.874$ ) 优于 HCT ( $Kappa=0.814$ ); 灵敏度 CEUS100% (17/17), HCT82.74%(14/17).

28例患者32个病灶治疗前行增强CT检查, 均于动脉期见病灶内或周边有明显增强的高密度影, 门静脉期减退, 延迟期呈低密度, 显示病灶为高血供型或周边环血供型. 25个病例为单个病灶结节型, 也有巨块型, 3例为有相邻2个结节的病灶. 超声造影结果显示32个病灶中, 13个(40.6%)的病灶在动脉期、门静脉期、延时期均无增强, 提示病灶完全灭活, 余19个(59.4%)的病灶多于动脉期增强, 少数2个在门静脉期双期增强, 提示病灶未完全灭活, 治疗不完全, 表现为病灶部分区域或病灶边缘于动脉相出现结节状、月牙状、楔形不规则形的增强, 与周围肝实质区部分对比显著. HCT检查显示18个病灶碘油沉积完全, 周边无增强, 提示完全灭活. 14个病灶表现为碘油沉积不完全, 缺损区于动脉期有高密度、等密度增强, 其中2个病灶出现动-静脉瘘, 提示肿瘤复发、转移. 表1说明若以DSA为对照, 在诊断符合率方面CEUS与DSA对阳性结果的判断存在统计学差异( $\chi^2=24.81, P<0.05$ ). 而CEUS的诊断符合率(86.67%)与HCT(82.24%)相比具有显著统计学差异, 见表1. 与国内多组报道一致<sup>[6]</sup>.

HCT与CEUS不一致中的3个HCT无增强, 其中2个CEUS见病灶内不均匀点状、条状动脉期血供, 经DSA检查见病灶内部肿瘤点、片状染色, 证实为肿瘤残留. 1个CEUS见病灶侧缘月牙状动脉期供血, 原栓塞动脉闭塞, 由另一细小分支供血动脉造影见肿瘤染色, 提示复发, 存在3例假阴性. 而另外2个HCT无增强, CEUS见周边动脉期环状增强, 少许造影剂填充, 被错误诊断为肿瘤组织残留, 行肝穿证实为周边炎性组织, 渐消退, 半年后病灶稳定无复发. CEUS/HCT与DSA诊断一致

性检验表2、表3说明CEUS的诊断吻合度( $Kappa=0.874$ )与HCT( $Kappa=0.814$ )有明显差异.

表4对17例肿瘤残留/复发灶给予DSA复查, 再次TACE治疗观察, 其中13个病灶CEU见部分区域动脉期明显强化, 部分可见供血动脉, HCT示病灶碘油部分沉积, 缺损区明显强化, 经DSA复查显示肿瘤内部分染色丰富, 再次行TACE, 大部分碘油沉积良好. 3个HCT无复发征象者但CEUS可见病灶内部分动脉期增强, DSA示肿瘤内部点、片状染色, 栓塞化疗后碘油沉积少.

表1 CEUS、HCT与DSA评估TACE术后残留/复发的比较 ( $n=32$ )

Tab. 1 The Comparison of residual/recurrent rate after TACE respectively assessed by CEUS, HCT and DSA ( $n=32$ )

诊断方法	阳性	阴性	诊断符合率 (%)
CEUS	19	13	86.67 <sup>△</sup>
HCT	14	18	82.24 <sup>*</sup>
DSA	17	15	100.00

与DSA比较, <sup>\*</sup> $P<0.05$ ; 与HCT比较, <sup>△</sup> $P<0.05$ .

表2 HCT与DSA结果一致性检验

Tab. 2 The consistency test of the results of HCT and DSA

HCT	DSA		Kappa值	P
	阳性	阴性		
阳性	14	0	0.814	0.000
阴性	3	15		

表3 CEUS与DSA结果一致性检验

Tab. 3 The consistency test of the results of CEUS and DSA

CEUS	DSA		Kappa值	P
	阳性	阴性		
阳性	17	2	0.874	0.000
阴性	0	13		

表4 DSA检查结果及再次行TACE的疗效 ( $n=17$ )

Tab. 4 The results of DSA and the efficacy of the secondary TACE ( $n=17$ )

分组	CEUS及HCT均有增强	CEUS有增强而CT无增强
例数	14	3
DSA结果	病灶残存/复发	血供丰富
再次TACE疗效	碘油沉积良好	碘油沉积好

### 3 讨论

肝癌的主要病理解剖学特点是肝内动脉扩张变形, 异常增大, 血管移位, 新生肿瘤血管, 动-门静脉或动-静脉瘘形成. 因此选择 TACE 是目前最有效、微创、恢复较快的介入方法. 其成功的关键就是要达到全面毁损肿瘤的目标, 否则即便局部治疗成功, 仍会有复发, 疗效一方面依赖于瘤体组织灭活, 另一方面有赖于肿瘤血流的阻碍程度, 后者决定着中远期疗效, 复发不容忽视. 如何选用较有效、准确、快速的方法尽早检出术后残存/复发病灶, 及准确判断肿瘤供血情况, 对后续方案的制定, 提高 HCC 患者质量有着重要意义.

TACE 常规加入碘油作为靶向化疗的载体, 可以提高治疗作用, 临床常用增强 CT 来判断疗效, HCT 可观察到栓塞后碘油聚集形态及周边是否有异常强化, 若碘油沉积完全或动脉期、门静脉期无增强, 认为肿瘤完全灭活, 但对肿瘤内残存病灶显示欠佳, 这是由于 TACE 后病灶血流减少减慢且碘油聚集区密度高掩盖了残余肿瘤在 CT 上的增强表现, 从而干扰了 CT 的正确的判断. 本组中 3 个 HCT 阴性病灶, CEU 及 DSA 证实为乏血供型残余瘤, 内部病灶在 CT 上被高密度碘油屏蔽, 出现假阴性, 说明 HCT 不易检出病灶内微小改变.

本研究用新型超声造影剂 Sonovue 为磷脂包裹的 SF6 微泡, 包裹的 SF6 微泡在较低的声强度下能产生很好的非线性振动而不破裂, 在血循环中存在时间长, 在肝内可观察 6 min, 对低速血流敏感性高, 可动态了解肿瘤内微血管的血流灌注全过程<sup>[7]</sup>, 于造影剂注入后 1~40 s 的动脉期, 可见其经滋养动脉期快速流入使之增强, 门脉相廓清呈低回声, 呈现“快进快出”模式, 由于 CEUS 不仅显示了血流灌注, 还可显示周围浸润状况. 本组 CEUS 检出的 19 个阳性病灶中 17 个符合最终诊断, 全部检测出残留/复发灶, 而增强 CT 检出 14 个阳性病灶, CEUS 的灵敏度为 100% (17/17) 明显优于 HCT 82.74% (14/17). CEUS 误诊 2 个为复发, 在 CEUS 上表现为病灶周边薄而均一的环状增强灶, 而 CT 及 DSA 未见异常, 经肝穿证实为炎性组织, 存在假阳性, 以 DSA 为标准, CEUS 的诊断符合率 (86.67%) 与 HCT (82.24%) 相比具有显著统计学差异 ( $\chi^2 = 17.03, P < 0.05$ ), 明显优于 HCT.

DSA 是评价疗效最为特异的方法, 但费用高,

有创性. 其能较清晰地显示残存/复发病灶的肿瘤染色, 血管走行分布侵袭情况, 准确判断灭活及残癌范围. 对本组检出的 17 个病灶, 其中 HCT 和 CEUS 均提示增强的 14 个 DSA 检查显示肿瘤色丰富, 表现为有原来供血动脉再通、也有侧枝血管建立、动-静脉瘘、新发肿瘤染色. 再次行 TACE, 大部分碘油沉积良好. 3 个 HCT 未检出但 CEUS 可见病灶内部分动脉期增强, DSA 示肿瘤内部极边缘点、片状染色, 栓塞化疗后碘油沉积少. 对于本组重复 TACE 诊疗者, 部分追踪随访一年以上, 凡病灶为丰富血供者, 疗效尚稳定. 而对乏血供者, 有动-静脉瘘或已有肝内转移者, TACE 后病灶始终有血供, 治疗不完全, 疗效不佳, 进展快. 有 1 例 HCT, CEUS 发现病灶边缘双期增强, 但 DSA 无异常染色病例, 未行 TACE, 3 月后复发转移, 考虑为门静脉供血所致. 因部分肿瘤为双供血, 门静脉血供占 5~10%<sup>[8]</sup>, 尤其供应肿瘤生长, 浸润活跃的周边区. 可见 DSA 仍有不足之处, 可因病灶小, 位于包膜下, 插管超选未到位, 转移灶乏血供, 造影剂不足等而漏诊<sup>[9]</sup>, 临床应配合其它检查综合诊断. 再因患者多数有肝硬化基础, 肝功能 child B-C 级, 对化疗不能耐受. 故不应多次重复 TACE, 避免无效治疗减少肝损伤尤为重要, 应换用其它介入疗法.

据统计, TACE 术后均复发时间为 10.6 个月<sup>[10]</sup>, 本组观察半年内早期复发情况, 多数发生在 TACE 后 1 月, 也有 3 月、4 月、5 月. 术后 1 月发生者与病灶体积大, 多支供血有关, 需要分次堵塞滋养动脉. 而 4、5 月发生者可因病灶乏血供, 病灶小, 插管超选未到位, 有动-静脉瘘或已有肝内转移者, 疗效不佳. 介入方案 (常规于第 1、2、6 月 TACE), 后 4 月的间隔期较长, 复查不紧密时易延误病情.

TACE 后短期内病灶中的坏死成分和存活肿瘤均有碘油沉积, 经 2 周后存活组织的碘油方被逐渐清除<sup>[11]</sup>, 而肿瘤体积大小明显的改变也在术后 4 月左右. 故早期不宜用 HCT 随访, 而且碘剂也干扰 HCT 观察残留情况, 所以当肿瘤体积改变不明显时, 利用 CEUS 可检出直径 40  $\mu\text{m}$  新生血管的能力<sup>[12]</sup>, 无造影剂溢出伪差无创、重复性好的特点, 建议每月 1 次 CEUS 密集检查, 早期发现复发灶, 为科学评估疗效提供事实依据, 减少凭经验统计、调整方案的盲目性.

总之, (1) 超声造影可较早发现 TACE 术后病灶内微循环改变, 提高残存/复发灶的发现. 具有实时、方便、无辐射、可重复、不受碘油干

扰的特点,适于TACE后的疗效评价,是可靠的辅查工具,建议在早期每月1次CEUS密集检查.

(2) TACE介入间隔期不宜过长,应以CEUS为主综合判断,选择重复TACE或加用如射频消融,微波,无水酒精注射等合理的序贯治疗方案.

CEUS较增强CT更敏感地检测出TACE术后早期复发灶,能在不同时相动态观察肿瘤内部微循环状态.甚至能弥补DSA不足之处,检出肿瘤是否有门静脉供血,易发现微小病灶,卫星病灶.

肿瘤复发时间大多数在TECE术后1月,也有的在术后3月、4月、5月.原因常与与病灶体积大、多支供血,需要分次堵塞滋养动脉,栓塞动脉再通,病灶乏血供,病灶小插管超选未到位,有侧支循环建立,有动静脉瘘,肝内转移,也与介入方案(常规于第1、2、6月TACE)间隔时间长有关.

对TACE再治疗的选择应依据复发特点而定,对血供丰富、栓塞完全者,可重复TACE,但在间歇期应密集CEUS随访.反复TACE疗效差者,应避免重复损肝的无效TACE治疗,换用其它序贯治疗(如射频消融,微波,冷冻,激光).简言之,CEUS能敏感直观地观察肿瘤的微循环,较早检出复发灶,其方便、无辐射、可重复性可作为TACE后疗效评价的可靠的辅查工具,并指导后续的综合治疗方案的调整.

#### [参考文献]

- [1] 沈海洋,杨光,刘瑞宝,等.原发性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后肝区疼痛的临床意义[J].介入放射学杂志,2010,19(4):297-298.
- [2] 刘鹏飞,刘荣华,徐荷.原发性肝癌术后预防性TACE的意义[J].中华肝胆外科杂志,2007,22(1):21-23.
- [3] 李枕瑞,郭彦君,田光辉.肝癌的肝外动脉供血及其介入治疗[J].中华肿瘤杂志,2008,24(1):28.
- [4] SPARCHEZ Z,RADU P,ANTON O,et al. Contrast enhanced ultrasound in assessing therapeutic response in ablative treatments of hepatocellular carcinoma[J]. Gastrointestinal Liver Dis,2009,18(2):243-248.
- [5] RICC P,CANTIAANI V,DRUDI F,et al. Is contrast-enhanced US alternative to spiral CT in the assessment outcome of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma[J]. Ultraschall Med,2009,30(3):252-258.
- [6] SOBIATI L,LERALE T,TONOLENI M,et al.Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound [J]. Eur J Radiol,2011,51(s):s19-s23.
- [7] 何明颖,黄莹,梁礼凭,等. MRI与SCT在原发性肝癌经TACE治疗后随访的对比研究[J].临床放射学杂志,2008,27(12):1684-1688.
- [8] NATHALIE LASSAU,MICHELE LAMURAGLIA LINDA CHANI,et al.Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib:monitoring response with contrast-enhanced sonography[J]. AJR,2006,187:1267-1273.
- [9] 吕昕亮,张坤,朱锦德.门静脉化疗栓塞预防肝癌切除术后复发的临床分析[J].中华肝胆外科杂志,2010,1(18):15-18.
- [10] 王琼瑶,谢其根,杨章庚.超声造影,CT,DSA对肝癌肝动脉栓塞术后残存血供及后续治疗方案的评估作用[J].现代肿瘤医学,2009,12(17):2387-2389.
- [11] 李敬东,刘健,赵兴友.实时超声造影在肝癌介入术中的应用价值[J].临床外科杂志,2010,9(18):594-596.
- [12] 吕珂,姜玉新,戴晴.超声造影在肝恶性肿瘤介入治疗疗效评估中的应用价值[J].中华医学影像技术,2007,23(1):98-101.

(2015-02-01收稿)