

超声造影即时评估对高强度聚焦超声治疗肝癌疗效及其生存率的影响研究

赖小伟 陈方红 黄岩花

[摘要] 目的 探究超声造影即时评估对高强度聚焦超声治疗肝癌的临床疗效及其生存率的影响。方法 选择90例行高强度聚焦超声治疗肝癌患者,分为造影组和对照组各45例,造影组在超声造影引导下高强度聚焦超声治疗肝癌,对照组则单纯应用高强度聚焦超声治疗肝癌。90例肝癌患者均随访2年。统计并比较两组病灶灭活率、病灶残留率、病灶遗漏率;治疗1个月后甲胎蛋白(AFP)变化及生存率。结果 造影组患者的病灶灭活率明显高于对照组,而病灶残留率、病灶遗漏率明显低于对照组(χ^2 分别=26.41、11.12、10.08, P 均 <0.05)。造影组患者的AFP值下降人数所占比例明显高于对照组,而升高人数所占比例、无变化人数所占比例明显低于对照组(χ^2 分别=5.07、11.07、4.11, P 均 <0.05)。造影组患者6个月、1年、2年的生存率均明显高于对照组(χ^2 分别=5.29、4.44、4.49, P 均 <0.05)。结论 超声造影即时评估有助于提高高强度聚焦超声治疗肝癌的疗效,提高病灶整体灭活率及患者的生存率。

[关键词] 超声造影; 高强度聚焦超声; 肝癌; 疗效

Influence of contrast-enhanced ultrasound guided with high intensity focused ultrasound therapy on the curative effect and survival rate in patients with liver cancer

LAI Xiaowei, CHEN Fanghong, HUANG Yanhua.

Department of Ultrasound Diagnosis, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, China

[Abstract] **Objective** To explore the influence of contrast-enhanced ultrasound guided with high intensity focused ultrasound therapy on the curative effect and survival rate in patients with liver cancer. **Methods** Totally 90 patients with liver cancer who underwent high intensity focused ultrasound were selected and divided into the imaging group and the control group with 45 cases in each. The control group was given high intensity focused ultrasound therapy, and imaging group was given contrast-enhanced ultrasound guided with high intensity focused ultrasound therapy. 90 cases of liver cancer were followed up for 2 years. The inactivation rate, residual rate, and omission rate of the lesion, the change of the AFP value after 1 month, and survival rate between two groups were compared. **Results** The inactivation rate of the lesion of the imaging group was significantly higher than that of the control group, while the residual rate and omission rate of the lesion were significantly lower than those of the control group ($\chi^2=26.41, 11.12, 10.08, P<0.05$). The proportion that the AFP value declines of imaging group was significantly higher than the control group, while the proportion of that the AFP value rise and did not change were significantly lower than the control group ($\chi^2=5.07, 11.07, 4.11, P<0.05$). The survival rates of 6 months, 1 year and 2 years of the imaging group were significantly higher than those of the control group ($\chi^2=5.29, 4.44, 4.49, P<0.05$). **Conclusion** Contrast-enhanced ultrasound is helpful to improve the curative effect of high intensity focused ultrasound therapy on the patients with liver cancer and increase the inactivation rate of the lesion and the survival rate.

[Key words] ultrasonography; high intensity focused ultrasound; liver cancer; curative effect

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.06.006

基金项目:浙江省科学技术厅第四批重大科技专项(2013C03010),浙江省医药卫生科技计划项目(2015KYB453)

作者单位:323000 浙江丽水,丽水市中心医院超声诊断科

肝癌属于临床常见的恶性肿瘤之一,该癌症的临床症状不明显,大部分患者确诊时常处于中晚期,失去了最佳的手术治疗时机。目前,临床上

常采用综合治疗来缩小肿瘤体积,为手术治疗创造条件^[1-3]。近年来,随着医疗技术的不断改进和发展,激光、超声波消融肿瘤治疗术、冷冻、微波等技术已被逐渐应用于肝癌的治疗中^[4,5]。本次研究旨在探究超声造影的即时评估对高强度聚焦超声治疗肝癌患者疗效及其生存率的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年4月至2015年4月来丽水市中心医院就医的90例肝癌(118个病灶)患者,纳入标准:①经病理学确诊为肝癌;②原发性肝

癌;③均为外科手术无法切除或不宜进行手术、放疗或不愿接受手术治疗,自愿接受高强度聚焦超声进行治疗的患者。排除伴随有其他重大疾病的患者;对造影剂过敏及不适宜行三维超声造影检查的患者。90例患者中男性51例、女性39例;年龄50~80岁,平均(58.71±8.70)岁;病灶直径2~6 cm,平均病灶直径为(4.27±1.59)cm,肝癌分期I期45例、II期37例、III期8例。90例肝癌患者分为造影组 and 对照组,各45例。两组肝癌患者年龄、病灶大小、肝癌分期见表1,两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组患者一般资料比较

| 组别 | n | 性别(男/女) | 平均年龄/岁 | 平均病灶直径/cm | 肝癌分期/例 | | |
|-----|----|---------|------------|-----------|--------|-----|------|
| | | | | | I期 | II期 | III期 |
| 造影组 | 45 | 25/20 | 58.72±8.68 | 4.30±1.57 | 23 | 18 | 4 |
| 对照组 | 45 | 26/19 | 58.69±8.71 | 4.24±1.61 | 22 | 19 | 4 |

1.2 方法 对照组患者单纯采用高强度聚焦超声治疗:使用HIFU-2001型高强度聚焦超声肿瘤治疗系统(由上海交大新地实业公司生产),结合患者治疗前的检查结果为患者制定治疗方案,并结合肿瘤大小合理制定治疗次数:直径小于5 cm的病灶实施3次治疗,直径5~10 cm的病灶实施4~6次治疗,直径大于10 cm的病灶实施5~10次治疗,两天一次,每次30~60 min^[6,7]。在治疗过程中,按照先深后浅的治疗原则。

造影组患者采用超声造影引导下联合高强度聚焦超声治疗:采用S2000彩色多普勒超声诊断仪(由德国西门子公司生产)以及造影剂六氟化硫微泡(由Bracco公司生产),超声探头频率设置为3.5 MHz,于治疗前及治疗后10 min对患者实施超声造影检查,观察病灶组织的血供情况,记录肿瘤的大小、位置及数量,了解病灶组织内部是否存在残留血供和遗漏病灶,并对未完全灭活的病灶实施高强度聚焦超声补充治疗^[8-10]。

1.3 评估指标 90例肝癌患者均随访2年。随访期间未出现脱落情况。①比较两组肝癌患者治疗1周后病灶灭活情况。病灶灭活:肿瘤中心区域回声明显增强,但是病灶边缘的回声比较低。病灶残留:肿瘤周边回声在治疗前后无明显变化,可在肿瘤内部显示出点状彩色血流信号。病灶的遗漏:肿瘤周边回声在治疗前后无明显变化。②与治疗前比较,治疗1个月后甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)值的

变化情况;③比较两组6个月、1年和2年生存率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料采用率(%)表示,组间比较分别采用 t 检验和 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 超声造影图见封三图1~4

由封三图1可见,肝右叶可见大小约48 mm×39 mm中等实性回声,边界尚清。由封三图2可见,肝右叶实性占位动脉相呈高增强不均匀强化。由封三图3可见,肝右叶实性占位动脉相强化区域减弱呈低增强的时间强度曲线。由封三图4可见,高强度聚焦超声治疗1个月后复查超声造影,肝右叶三个时相均无造影剂灌注。

2.2 两组肝癌患者治疗1周后病灶灭活情况比较见表2

表2 两组肝癌患者治疗1周后病灶灭活情况比较/个(%)

| 组别 | 病灶数 | 病灶灭活 | 病灶残留 | 病灶遗漏 |
|-----|-----|------------|------------|----------|
| 造影组 | 60 | 37(61.67)* | 23(38.33)* | 0* |
| 对照组 | 58 | 9(15.52) | 40(68.97) | 9(15.52) |

注:*,与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,造影组患者的病灶灭活率明显高于对照组,而病灶残留率、病灶遗漏率明显低于对照组(χ^2 分别=26.41、11.12、10.08, P 均<0.05)。

2.3 两组肝癌患者治疗1个月后较治疗前AFP值

的变化情况比较见表3

表3 两组肝癌患者治疗1个月后较治疗前AFP值的变化情况比较/例(%)

| 组别 | n | 升高 | 下降 | 无变化 |
|-----|----|----------|------------|-----------|
| 造影组 | 45 | 2(4.44)* | 37(82.22)* | 6(13.33)* |
| 对照组 | 45 | 9(20.00) | 22(48.89) | 14(31.11) |

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见, 与治疗前比较, 造影组患者治疗1个月后的AFP值下降人数所占比例明显高于对照组, 而升高人数所占比例、无变化人数所占比例明显低于对照组(χ^2 分别=5.07、11.07、4.11, P 均 < 0.05)。

2.4 两组肝癌患者的生存率比较见表4

表4 两组肝癌患者的生存率比较/例(%)

| 组别 | n | 6个月 | 1年 | 2年 |
|-----|----|-----------|------------|------------|
| 造影组 | 45 | 45(100)* | 40(88.89)* | 37(82.22)* |
| 对照组 | 45 | 40(88.89) | 32(71.11) | 28(62.22) |

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表4可见, 造影组患者6个月、1年、2年的生存率均明显高于对照组(χ^2 分别=5.29、4.44、4.49, P 均 < 0.05)。

3 讨论

大部分肝癌患者的临床症状不明显, 来院就诊时常失去了最佳的手术治疗机会, 只能接受放疗或化疗, 但有研究显示, 部分肝癌患者对化疗或放疗不敏感^[11-13], 因此, 有必要对患者实施其他的综合疗法。

近些年, 冷冻、酒精注射、微波、激光、射频等技术获得了较快的发展, 虽然利用上述技术治疗肝癌可取得一定的治疗效果, 但上述治疗方法仍然存在非适形治疗或有创性^[14-16], 且较难使治疗区剂量均匀分布, 对体积较大肿瘤的效果不显著。而相比于上述治疗技术, 高强度聚焦超声治疗属于一种新型无创性超声波热消融肿瘤治疗技术, 与手术或放化疗治疗相比, 高强度聚焦超声治疗能选择性杀伤病灶组织, 且对机体的创伤较小, 起效较快, 同时该治疗方法具有以下优点: ①可以直接破坏肿瘤组织, 对其进行运动性扫描, 有助于完全覆盖肿瘤组织^[17]; ②有助于临床医师区分治疗区和非治疗区, 对聚焦区以外组织损伤较小^[18]; ③可反复多次治疗, 直至肿瘤组织被破坏; ④具有组织穿透性、可聚焦性、无创性以及可视性等特点。而有较多研究报道表明, 虽然该治疗方法治疗肝癌的效果确切, 但对于首次治

疗肝癌后肿瘤是否完全被灭活不能判断^[19, 20], 所以, 为保证治疗效果, 同时还需对患者实施相关辅助治疗。

本次研究对肝癌患者分别实施高强度聚焦超声治疗、超声造影即时评估联合高强度聚焦超声治疗, 结果发现, 造影组患者的病灶灭活率明显高于对照组(P 均 < 0.05), 而病灶残留率、病灶遗漏率明显低于对照组(P 均 < 0.05), 说明聚焦超声治疗可以制定足够的安全消融范围, 在超声造影引导下, 不仅能够进行补充治疗, 同时能够有效防止病灶的扩散, 使得患者的术后情况得到改善。同时本次研究还发现, 造影组患者的AFP值下降率明显高于对照组(P 均 < 0.05), 而升高率、无变化率明显低于对照组(P 均 < 0.05), 且造影组患者6个月、1年、2年的生存率均明显高于对照组(P 均 < 0.05), 这提示对肝癌患者实施超声造影即时评估联合高强度聚焦超声治疗可显著提高病灶灭活率, 降低病灶遗漏率, 有助于改善和控制患者病情, 提高患者的生存率。三维超声造影用于高强度聚焦超声治疗后肝癌患者的疗效评估中具有观察角度多、视野广阔、能察觉微小残留灶、能够显示病灶的灭活及残存情况、多角度显示肿瘤新生血管等优势, 而且操作简单, 可反复进行检查, 可动态监测患者的病情及治疗效果。

超声造影即时评估联合高强度聚焦超声治疗肝癌具有较明显的疗效, 有助于提高病灶灭活率和患者的生存率。

参考文献

- 1 钟志强, 陈首名, 李非, 等. MRI 监控高强度聚焦超声联合 Sono Vue 损伤山羊肝脏组织的增效研究[J]. 中国介入影像与治疗学, 2015, 12(9): 559-562.
- 2 杨连芝, 李平. 增强 CT 与超声造影评价射频消融治疗肝癌疗效的临床对比研究[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(4): 44-45.
- 3 王希, 王文平. 纳米生物技术在 HIFU 抗肿瘤治疗中的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2016, 43(6): 732.
- 4 韩国宏, 帖君. 转移性肝癌的介入治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(3): 171-174.
- 5 Wang S, Yang C, Zhang J, et al. First experience of high-intensity focused ultrasound combined with transcatheter arterial embolization as local control for hepatoblastoma[J]. Hepatology, 2014, 59(1): 170-177.
- 6 姚晖, 龚金兰, 李莉, 等. 立体定向放疗联合高强度聚焦超声治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 实用癌症杂志, 2014,

- 12(1):11-12.
- 7 Leslie TA, Kennedy JE, Illing RO, et al. High-intensity focused ultrasound ablation of liver tumours: can radiological assessment predict the histological response[J]. *Brit J Radiol*, 2014, 12(9):123-125.
 - 8 王法. 肝动脉化疗栓塞术联合射频消融术治疗小肝癌的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2013, 27(5):447-451.
 - 9 杨昆, 王学文, 赖钊, 等. 射频消融联合肝动脉化疗栓塞对 HCC 患者炎性、氧化应激反应及肿瘤活性因子指标影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(4): 531-534.
 - 10 Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2012[J]. *Brit J Radiol*, 2013, 34(01): 11-29.
 - 11 李雪, 蓝爱琴, 李佩琼. 子宫腺肌症患者血清 MMP2/9 的相关性及 PVA 联合重组人血管内皮抑素介入治疗的机制分析[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(5):9-11.
 - 12 Cranston D. A review of high intensity focused ultrasound in relation to the treatment of renal tumours and other malignancies[J]. *Ultrason Sonochem*, 2015, 27(9): 654-658.
 - 13 陈岚芬, 李丹丹, 黄进, 等. 超声引导单极冷循环射频消融联合 TACE 治疗肝癌的对比研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2014, 30(3): 238-242.
 - 14 房殿春. 重庆消化病学发展 30 年回眸—写在第 14 届全国消化系疾病学术会议在重庆召开之际[J]. *重庆医学*, 2014, 43(29): 3850-3854.
 - 15 Chan ACY, Cheung TT, Fan ST, et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy versus radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(4): 686-692.
 - 16 杜海峰, 魏长宏, 王作志, 等. 体部伽玛刀联合高强度聚焦超声治疗中晚期原发性肝癌的疗效观察[J]. *医学综述*, 2015, 21(3): 566-568.
 - 17 Wu F. High intensity focused ultrasound: a noninvasive therapy for locally advanced pancreatic cancer[J]. *WJG*, 2014, 20(44): 16480.
 - 18 龙云铸, 李丹, 谭英征, 等. 恩替卡韦联合水飞蓟宾葡甲胺片在乙肝相关性肝癌术后治疗的临床研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 11(1): 35-37.
 - 19 张凯, 李征, 蔺淑梅, 等. 射频消融术联合无水乙醇注射治疗肝癌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(11):1322-1328.
 - 20 Dimceviski G, Kotopoulos S, Bjanec T, et al. A human clinical trial using ultrasound and microbubbles to enhance gemcitabine treatment of inoperable pancreatic cancer[J]. *J Control Release*, 2016, 243(9): 172-181.

(收稿日期 2017-07-23)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第 617 页)

- 3 徐建国. 盐酸羟考酮的药理学和临床应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(5):511-513.
- 4 杨波, 张卫东, 夏彦民, 等. 盐酸羟考酮注射液对大鼠急性肺损伤的保护作用及机制分析[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(31):2498-2501.
- 5 Berridge JC. Influence of cardiac output on the correlation between mixed venous and central venous oxygen saturation[J]. *Br J Anaesth*, 1992, 69(4):409-410.
- 6 Schilling T, Kozian A, Kretschmar M, et al. Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation [J]. *Br J Anaesth*, 2007, 99(3):368-375.
- 7 张红芹, 王地萍, 黎平, 等. 七氟醚预处理或后处理对胸外科手术单肺通气患者肺内分流的影响[J]. *重庆医学*, 2014, 43(30):3991-3993.
- 8 Jin YW, Zhao X, Li HB, et al. Effects of sevoflurane and propofol on the inflammatory response and pulmonary function of perioperative patients with one-lung ventilation [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(3):781-785.
- 9 Schilling T, Kozian A, Huth C, et al. The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery [J]. *Anesth Analg*, 2005, 101(4): 957-965.

(收稿日期 2017-07-03)

(本文编辑 蔡华波)