

# 超声对无水乙醇治疗肝细胞癌早期疗效的评价

侯秀娟, 王洪波, 王虹, 王晓蕾, 刘爱武

侯秀娟, 王洪波, 王虹, 王晓蕾, 刘爱武, 哈尔滨医科大学附属第二医院超声科 黑龙江省哈尔滨市 150086  
通讯作者: 刘爱武, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路 246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院超声科.  
houxiujuan@126.com  
电话: 0451-86605925  
收稿日期: 2007-07-19 修回日期: 2007-08-20

## Assessment of early-term effects of percutaneous ethanol injection by ultrasonography examination of hepatocellular carcinoma

Xiu-Juan Hou, Hong-Bo Wang, Hong Wang, Xiao-Lei Wang, Ai-Wu Liu

Xiu-Juan Hou, Hong-Bo Wang, Hong Wang, Xiao-Lei Wang, Ai-Wu Liu, Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China  
Correspondence to: Dr. Ai-Wu Liu, Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. houxiujuan@126.com  
Received: 2007-07-19 Revised: 2007-08-20

### Abstract

**AIM:** To determine the clinical value of evaluating the early-term therapeutic effects of percutaneous ethanol injection (PEI) for hepatocellular carcinoma (HCC) by two-dimensional (2D) and color Doppler ultrasonography.

**METHODS:** One hundred and thirty-seven patients with HCC (156 foci, 1.4–5.0 cm in diameter) received PEI. One week after the period of treatment, significant changes on 2D ultrasonography, and the disappearance or exact blood flow signals on color doppler flow imaging (CDFI) and color doppler energy (CDE) were observed. Heavy needle histological biopsies were also performed for pathological diagnosis.

**RESULTS:** Compared to the gold standard of pathological results, the sensitivity for evaluating foci of complete necrosis on 2D ultrasonography, CDFI and CDE were 33.3%, 50.0%, and

77.8%, respectively; accuracy was 71.2%, 78.8%, and 90.4%, respectively; while kappa values were 0.278 ( $P < 0.05$ ), 0.486 ( $P < 0.01$ ) and 0.779 ( $P < 0.01$ ), respectively.

**CONCLUSION:** Dynamic monitoring of PEI is important for 2D ultrasonography, CDFI and CDE. CDFI and CDE show promise for evaluating the early-term therapeutic effects of PEI. CDE sensitively demonstrate residual blood flow signals in peritumoral and intratumoral regions after PEI, and thus have clinical value for selecting therapeutic opportunities and target areas for improving the therapeutic effects of PEI.

**Key Words:** Two-dimensional and color doppler ultrasonography; Percutaneous ethanol; Interventional therapy; Hepatocellular carcinoma; Early-term therapeutic effect

Hou XJ, Wang HB, Wang H, Wang XL, Liu AW. Assessment of early-term effects of percutaneous ethanol injection by ultrasonography examination of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(24): 2643-2647

### 摘要

**目的:** 探讨二维及彩色多普勒超声评价无水乙醇治疗肝细胞癌早期疗效的临床应用价值。

**方法:** 经皮无水乙醇瘤内注射(PEI)治疗137例肝细胞癌患者(156个肿块, 肿块直径1.4-5.0 cm), 于PEI疗程结束后1 wk, 采用二维声像图(2D)、彩色多普勒血流显像(CDFI)、彩色多普勒能量图(CDE)检查技术, 以2D的特定改变、CDFI及CDE血流信号显示的有无作为评价PEI早期疗效的观察指标, 并行组织学活检病理检查。

**结果:** 以病理检查结果为金标准, 2D, CDFI, CDE评价PEI治疗后肿瘤的灭活情况, 其敏感性分别为: 33.3%, 50.0%, 77.8%, 准确性分别为: 71.2%, 78.8%, 90.4%, Kappa值分别为: 0.278( $P < 0.05$ ), 0.486( $P < 0.01$ ), 0.779( $P < 0.01$ )。

### ■背景资料

经皮无水乙醇瘤内注射(PEI)广泛适用于治疗小肝癌、不能手术切除以及复发的肝癌, 其治疗目的是使肿瘤原位发生完全性坏死。如何及早发现PEI治疗后肿瘤是否完全灭活直接影响PEI的疗效。彩色多普勒超声在实时引导介入治疗及疗效评价方面具有独特的优势。

## ■研究前沿

对肝癌介入治疗疗效评估方面,实时超声造影已经成为新的研究热点,但超声造影评价标准尚未统一。

**结论:** 2D, CDFI, CDE动态监控PEI治疗过程对指导治疗意义重大, CDFI, CDE评价PEI早期疗效结果客观可靠, CDE可以敏感而直观的显示PEI治疗后肿瘤周边及内部残存的血流信号, 对指导PEI治疗时机及靶目标的选择以提高疗效具有重要的临床应用价值。

**关键词:** 二维及彩色多普勒超声; 无水乙醇; 介入治疗; 肝细胞癌; 早期疗效

侯秀娟, 王洪波, 王虹, 王晓蕾, 刘爱武. 超声对无水乙醇治疗肝细胞癌早期疗效的评价. 世界华人消化杂志 2007;15(24):2643-2647

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2643.asp>

## 0 引言

肝细胞癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率均居恶性肿瘤的前列。PEI治疗肝细胞癌是开展最早、应用最普遍的微创介入治疗方法。如何及早发现PEI治疗后肿瘤是否完全灭活直接影响PEI的疗效。本文回顾分析137例肝细胞癌患者共156个肿块治疗前后二维及彩色多普勒超声变化特点, 探讨超声评价PEI治疗肝细胞癌早期疗效的可行性及实用性。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 我院2002-12/2006-12资料完整的肝细胞癌患者137例, 共156个肿块, 均经病理检查确诊。男114例, 女23例, 年龄19-76(平均47.5)岁。肿块直径1.4-5.0 cm, 并且每个肿块均检测CDFI及CDE血流信号。

**1.2 方法** 使用西门子Sonoline Elegra及西门子Sonoline Antares彩色多普勒超声诊断仪(探头频率3.5-4.2 MHz), 2D观察PEI治疗前后肿块大小、边界、内部回声, 启动CDFI、CDE观察肿块内部及周边血流分布情况, 并对血流分布进行分级: 0级: 未见血流, 肿块周边及肿块内未见血流信号; I级: 少量血流, 肿块周边或肿块内可见1-2个短棒状血流信号; II级: 中量血流, 肿块周边有3-4个短棒状血流信号, 肿块内有1-2个长条状血流信号; III级: 多量血流, 肿块周边大部分被血流信号包绕, 肿块内有2个以上长条状血流信号。在超声实时监视引导下用21G PTC针采用由深及浅的多点旋转注射技术对肿块进行PEI治疗, 估计无水乙醇用量: 注射量(mL) = 肿块直径(cm)+1.5, 并根据注射时无水乙醇在肿块内的弥散程度及弥散范围(覆盖肿瘤周边约10

mm范围)作适当调整; 疗程按肿块直径(cm)+1计算, 每周注射2-3次。于PEI疗程结束后1 wk, 完成上述检查后, 在超声引导下用16G自动活检枪对肿块行病理组织学活检。

**统计学处理** SAS6.12统计软件包进行分析, 配对资料 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

本组156个肿块, 治疗前多数肿块表现为边界模糊或周边回声减低低回声肿块, 少数表现为等回声、高回声及高低不均匀的混合性回声。PEI疗程结束后1 wk 2D表现见表1: 大部分肿块内部以高回声型为主(62.8%), 小部分肿块为混合性回声型或低回声型; 大部分肿块边界失去原有边界回声, 表现为高回声环或低回声环。

156个肿块PEI治疗前及疗程结束后CDFI及CDE血流显示情况见表2: PEI疗程结束后大部分肿块血流信号消失, 小部分肿块能检出血流信号, 但较治疗前明显减少。

利用2D评价PEI疗程结束后1 wk肿块完全灭活的标准是: (1) 肿块大小: 肿块较治疗前缩小; (2) 肿块回声: 无治疗前肿块回声表现, 呈弥漫性高回声或强回声光团; (3) 肿块边界: 失去治疗前肿块边界回声, 代之以高回声或低回声环围绕。PEI疗程结束后1 wk观察肿块变化具备上述3条标准者则视为肿块完全灭活, 记为2D(-), 否则视为肿块未完全灭活, 记为(+). 利用CDFI评价PEI疗程结束后1 wk肿块完全灭活的标准是: 肿块内部及周边均未检出血流信号视为肿块完全灭活, 记为CDFI(-), 检出血流信号则视为肿块未完全灭活, 记为CDFI(+); 同时对肿块行CDE检查, CDE(-)及CDE(+)判断方法同CDFI。上述2D, CDFI, CDE检测结束后, 经皮经肝对肿块行组织学活检病理检查, 检查结果有癌细胞残存者记为(+), 未见癌细胞残存者记为(-)。上述检查结果见表3。

以病理结果作为判断标准, 用2D, CDFI, CDE评价PEI治疗后肿块是否灭活的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值, 阴性预测值及Kappa值见表4。

## 3 讨论

无水乙醇能够引起肿瘤组织细胞发生凝固性坏死, 同时肿瘤血管闭塞, 血供中断导致肿瘤缺血性坏死。多次反复注射无水乙醇使这种坏死作用累积, 使治癌作用趋于完全<sup>[1-4]</sup>。完全灭活的

表 1 PEI疗程结束后肿块二维声像图表现

肿块大小(n)	边界表现			内部回声			
	模糊	低回声环	高回声环	低回声	等回声	高回声	混合回声
缩小(38)	3	3	32	2	0	31	5
无变化(77)	10	29	38	3	0	52	22
增大(41)	8	28	5	5	0	12	24

表 2 PEI治疗前及疗程结束后肿块CDFI及CDE血流显示情况

治疗前血流分级	n	CDFI				n	CDE			
		治疗后血流分级					治疗后血流分级			
		0	I	II	III		0	I	II	III
I	66	66	0	0	0	33	33	0	0	0
II	57	36	21	0	0	69	45	24	0	0
III	33	18	9	6	0	54	30	15	9	0
合计	156	120	30	6	0	156	108	39	9	0

表 3 PEI疗程结束后2D, CDFI, CDE及病理检查结果

病理	2D			CDFI			CDE		
	+	-	合计	+	-	合计	+	-	合计
+	18	36	54	27	27	54	42	12	54
-	10	92	102	6	96	102	3	99	102
合计	28	128	156	33	123	156	45	111	156

肿块由于纤维组织增生逐渐表现为弥漫性高回声; 而未被完全灭活的肿块则表现为高低回声不均匀或仍残存治疗前肿块的回声特点. 但是治疗后因有炎性渗出、炎细胞浸润以及组织坏死, 肿块可表现为高低回声不均匀, 肿块的周边回声也因炎症渗出及散在出血而表现为低回声环. 肿块的大小因炎症渗出、浸润以及肿块的扩大治疗均可造成肿块较治疗前增大或无明显变化, 从而造成2D评价结果出现假阳性; 又因为肿块灭活时二维声像图表现不尽一致<sup>[5]</sup>, 加之肿块的二维声像图表现只是凭观察者对图像的观察判断, 主观影响因素比较大, 因此早期评判缺乏客观指标, 存在较大的误差. 所以综合以上分析, 2D评价PEI疗效效果很差, 其Kappa值仅为0.278( $P<0.05$ ). 2D评价PEI疗效时仅有特异性比较高(90.4%), 因为PEI治疗后肿块在短期内缩小或显示不清, 表明疗效显著, 肿块基本上达到完全灭活, 但是肿块直径的缩小, 一般在治疗后2-3 mo左右才能发生明显的变化, 因为肿瘤组织的坏死吸收需要一定的时间<sup>[5]</sup>. 因此2D不适宜作为评价PEI早期疗效的指标, 以免延误最佳治疗时

表 4 2D, CDFI, CDE评价PEI治疗后肿瘤灭活结果

评价方法	敏感性(%)	特异性(%)	准确性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	Kappa值
2D	33.3	91.2	71.2	66.7	72.1	0.278 <sup>a</sup>
CDFI	50.0	94.1	78.8	81.8	78.0	0.486 <sup>b</sup>
CDE	77.8	97.1	90.4	93.3	89.2	0.779 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ .

机, 或者徒劳地增加治疗次数, 给患者造成不必要的痛苦及经济负担. 但是2D可以实时监控PEI治疗过程及随诊PEI的远期疗效.

大量的实验和临床研究表明, 90%以上的肝细胞性肝癌为多供血肿瘤, 肝癌的滋养血管主要为动脉, 少数为门静脉<sup>[6-7]</sup>. 肝癌的血供特点是应用CDFI及CDE进行肝癌诊断、治疗监控及疗效评估的基础. 本组156个肿块, 治疗前肿块血流显示II-III级分布CDE的检出率为78.8%(123/156), CDFI的检出率为57.6%(90/156), 因较小或早期肝癌以动脉供血为主并

#### ■创新盘点

本文比较系统、全面地研究了二维、彩色多普勒血流显像、彩色多普勒能量图在评价PEI早期疗效方面的优缺点, 并与病理组织学对比, 及早发现了未被灭活的肿瘤组织, 同时避免了对已灭活的肿瘤组织进行过度治疗, 提高了PEI的疗效.

#### ■应用要点

二维及彩色多普勒超声检查可重复性好, 能够动态实时监控PEI治疗的全过程, 为肝癌治疗提供准确的定位和血流信息, 评价早期疗效结果可靠, 是PEI治疗肝癌首选、实用、可靠的影像监控及评价手段.

## ■名词解释

PEI即经皮无水乙醇瘤内注射:是指在临床确诊为肝癌的前提下,利用超声装置显示肿瘤,并在其引导下将穿刺针经皮肤经肝直接插向肿瘤部位注射无水乙醇的技术。

伴门静脉供血,肿块内动脉血管较少且分支细小,血流阻力大,血流速度低,CDFI对血流的检查受到局限<sup>[8-9]</sup>。CDE信噪比及空间分辨率等均明显优于CDFI,对肝癌内的低速血流显示良好,不仅能较准确地显示肝癌的动脉供血,同时可显示门静脉供血,即CDE能全面而准确地评价肝癌的血供<sup>[10-11]</sup>。文献报道CDE血流检出的敏感性是CDFI的2-3倍<sup>[12-14]</sup>,本组CDE及CDFI检查结果没有如此显著,其原因主要是本研究在搜集研究对象时将肿块内未显示CDFI血流信号者全部排除,另外随着超声仪器性能的改善,CDFI的分辨率也随之提高。

经PEI治疗后,无水乙醇造成肿瘤内及周边血管变性,血管内皮细胞破坏,血栓形成,血管扭曲变细及血管闭塞。随着无水乙醇对肿块内及周边血管的不断破坏,肿块内及周边血流逐渐减少直至消失,这既是CDFI及CDE评价PEI疗效的病理组织学基础,也是肿瘤组织灭活的一个原因。

由表3及表4可知,三者评价PEI疗效,准确性最高的是CDE: 90.4%,其次是CDFI: 78.8%和2D: 71.2%,敏感性最高的是CDE 77.8%,其次是CDFI 50%,2D 33.3%;而在特异性方面CDE较CDFI和2D略高,分别是97.1%,93.3%和90.4%。经配对资料 $\chi^2$ 检验,三者Kappa值分别为: CDE: 0.779( $P<0.01$ ),表示与活检病理结果一致性好; CDFI: 0.486( $P<0.01$ ),表示与活检病理结果一致性较好; 2D: 0.278( $P<0.05$ ),表示与活检病理结果一致性差。肿块内及周边的血流显示相对于2D声像图改变比较客观和敏感,受主观因素影响较小,因此对PEI疗效的评价,CDFI及CDE的准确性、敏感性均较2D高,与文献报道接近<sup>[15-16]</sup>。又由于CDE对低速血流的检出率以及空间分辨率等较CDFI高,因此CDE对血流的检出率明显高于CDFI,评价PEI疗效的敏感性CDE高于CDFI,与文献报道一致<sup>[17-18]</sup>。CDFI不易显示低速血流而低估了肿块的血流,因此CDFI的假阴性率较CDE高,分别为50%和22.2%。CDFI和CDE各有6例和3例假阳性,是因为有3例肿块位于肝左叶后上段距离心脏较近,血流显示受心脏搏动影响,还有3例假阳性可能是色彩闪烁和倒错引起。

从以上的综合分析可知,对PEI疗效的评价,CDE最敏感、准确和特异,其次是CDFI,其特异性较高,但是准确性和敏感性较低,最差的是2D,但是在实时监控无水乙醇弥散程度方面是2D所

特有的。因此利用2D实时监控无水酒精的注射过程及穿刺活检,利用CDE及CDFI监控评价PEI早期疗效以显示肿块是否灭活及灭活的程度,不仅客观、准确,而且简单、方便、易行,对指导PEI的治疗时机及靶目标的选择意义重大。

## 4 参考文献

- 1 Lee MJ, Mueller PR, Dawson SL, Gazelle SG, Hahn PF, Goldberg MA, Boland GW. Percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatic tumors: indications, mechanism of action, technique, and efficacy. *AJR* 1995; 164: 215-220
- 2 Lin LW, Lin XY, He YM, Gao SD, Xue ES, Lin XD, Yu LY. Experimental and clinical assessment of percutaneous hepatic quantified ethanol injection in treatment of hepatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3112-3117
- 3 Luo BM, Wen YL, Yang HY, Zhi H, Xiao XY, Ou B, Pan JS, Ma JH. Percutaneous ethanol injection, radiofrequency and their combination in treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6277-6280
- 4 林礼务, 何以枚, 高上达, 叶真, 薛恩生, 林晓东, 俞丽云, 林学英. 超声介入无水酒精量化治疗肝癌的临床评价. *中国超声医学杂志* 2003; 19: 49-52
- 5 杨龙, 林礼务, 薛恩生, 何以枚, 高上达, 林晓东, 俞丽云. 超声造影对乙醇消融量化治疗肝癌疗效评判与随访价值. *中国医学影像技术* 2006; 22: 1219-1222
- 6 罗福成. 肝癌血供的彩色多普勒超声检查研究进展. *实用肝脏病杂志* 2005; 8: 372-375
- 7 王知力, 唐杰, 李俊来, 罗渝昆, 安力春, 程志刚, 鲁通, 邵秋杰, 董宝玮. 肝细胞肝癌超声造影与血管生成的关系. *中国医学影像学杂志* 2007; 15: 107-109
- 8 王燕, 王文平, 丁红, 黄备建, 毛枫, 徐智章. 多普勒阻力指数在小肝癌定性诊断中的价值. *中国医学影像技术* 2003; 19: 63-66
- 9 曹兵生, 梁萍. 多普勒超声在肝癌诊断中的应用进展. *中华超声影像学杂志* 2000; 9: 125-127
- 10 Imamura M, Shiratori Y, Shiina S, Sato S, Obi S, Okudaira T, Teratani T, Kato N, Akahane M, Ohtomo K, Minami M, Omata M. Power Doppler sonography for hepatocellular carcinoma: factors affecting the power Doppler signals of the tumors. *Liver* 1998; 18: 427-433
- 11 李治安. 临床超声影像学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 49-53
- 12 赵丽雅, 阎吉正, 舒博学. 彩色多普勒能量图检测肝血池的临床应用. *中华超声影像学杂志* 2000; 9: 77-79
- 13 Sumi S, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yamamoto H, Urata J, Nishiharu T, Takahashi M. Power Doppler sonography assessment of tumor recurrence after chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 67-71
- 14 曾燕容. 肝癌血供的多普勒超声研究进展. *中国医学影像技术* 2002; 18: 1081-1083
- 15 Koito K, Namieno T, Ichimura T, Hirokawa N, Syonai T, Hareyama M, Katsuramaki T, Hirata K, Nishi M. Power doppler sonography: evaluation of hepatocellular carcinoma after treatment with transarterial embolization or percutaneous ethanol injection therapy. *AJR* 2000; 174: 337-341
- 16 林学英, 林礼务. 经皮超声介入无水酒精治疗肝癌及其疗效评估方法的进展. *临床超声医学杂志* 2003; 5: 290-291

- 17 Castroagudin JF, Delgado M, Martinez SM, Abdulkader I, Bustamante M, Martinez J, Segade FR, Conde R, Varo E. Doppler ultrasonography for the assessment of tumor necrosis after percutaneous ethanol injection prior to liver transplantation as adjuvant therapy of hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2005; 37: 1493-1495
- 18 Sato S, Shiratori Y, Imamura M, Teratani T, Obi S, Koike Y, Imai Y, Yoshida H, Shiina S, Omata M. Power Doppler signals after percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma predict local recurrence of tumors: a prospective study using 199 consecutive patients. *J Hepatol* 2001; 35: 225-234

编辑 程剑侠 电编 张敏

#### ■同行评价

本文评价了超声对无水乙醇治疗肝细胞癌的早期疗效, 选题较好, 紧紧结合临床, 样本量较大, 数据统计可靠, 结论可信, 对临床具有很好的指导意义, 是一篇很好的文章。

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《肿瘤冷冻治疗学》出版

由徐克成教授和牛立志博士主编的《肿瘤冷冻治疗学》近日由上海科技教育出版社出版. 全书50万字, 彩色印刷, 图文并茂.

冷冻疗法是一种既古老又现代的微创消融技术. 20世纪80年代后, 随着影像技术的进步和新的冷冻设备的诞生, 现代冷冻治疗逐步建立起来. 以氩氦冷冻技术为代表的现代冷冻疗法, 从最初应用于治疗前列腺癌, 已发展到治疗各种实质性肿瘤, 包括肝癌、胰腺癌、肺癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、妇科肿瘤和各种软组织肿瘤等. 本书系统详细介绍了冷冻治疗各种肿瘤的方法、适应证、疗效、不良反应, 对冷冻疗法的机制、冷冻与免疫及化疗的关系、冷冻治疗肿瘤的有效性和安全性等, 均作了详细阐述; 不仅综述了大量文献, 而且介绍了作者自己临床应用冷冻治疗的经验, 列举了大量典型病例. 中华医学会会长、中国工程院院士钟南山为本书作序, 评价本书“为我国第一本肿瘤冷冻治疗专著, ……反映了当代肿瘤冷冻治疗最新成果, 对临床研究和实践具有指导价值.” 国际冷冻外科学会主席Franco Lugini博士认为本书“总结3000余例肿瘤治疗的经验, ……这些手术大多数是经皮完成, 这一点非常重要. 他们提供了充实的材料和详细的评估, ……为世界临床冷冻治疗的应用作出了杰出贡献.” 著名消化病专家、上海交通大学仁济医院终身教授萧树东对本书中与他“专业相关的内容有着浓厚的兴趣. ……冷冻不仅如同手术切除一样, 能消除肿瘤本身, 而且能发挥全身性免疫促进或免疫清除作用, 而这些是手术所不可能达到的.” 亚太消化内镜学会会长曹世植教授认为本书使他“深深体会到作为一个成功的医生, 认真的态度和高超的技艺是有效治疗的关键.” 周殿元教授、孟宪镛教授和张静仁教授也对本书作了高度评价 (徐克成).