

超声造影在困难部位恶性肿瘤放射性粒子植入治疗中的应用价值

吕鉴尧¹, 刘明¹, 田文硕¹, 徐明¹, 邓琅辉², 刘保娴¹, 谢晓燕^{1*}
(中山大学附属第一医院 1.超声波科, 2.检验医学部, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨超声造影(CEUS)在困难部位恶性肿瘤放射性粒子植入治疗中的应用价值。【方法】超声造影引导下对 24 例共 31 个困难部位(肿瘤边缘与胆囊、肝门部、胃肠、左右门静脉主干或三支肝静脉、下腔静脉距离不足 0.5 cm)的恶性肿瘤行放射性碘粒子植入治疗术。分别于术前和术后 1、3、6、12 月进行增强 CT 及超声造影随访。根据 RECIST 判定标准评价局部疗效,根据超声造影早期增强程度评估病灶血供变化。【结果】平均随访时间 11 个月,范围 1~46 个月。增强 CT 显示术后 1、3、6、12 月总有效率分别为 0%、7.7%、21.1%及 54.6%。超声造影显示术后 1、3、6、12 月富血供病灶所占比例分别为 89.7%、50.0%、36.8%及 27.3%。无严重并发症及粒子植入相关死亡发生。【结论】超声造影在困难部位恶性肿瘤放射性粒子植入治疗中能安全有效地引导放射性粒子的植入,对肿瘤局部疗效的评判也具有一定的帮助。

关键词: 超声造影;放射性粒子;植入治疗;恶性肿瘤

中图分类号:R445.1 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2015)01-0126-05

Application Value of Contrast-enhanced Ultrasound in Radioactive Seeds Implantation to Malignant Neoplasm in the Region of Difficulty

LÜ Jian-yao¹, LIU Ming¹, TIAN Wen-shuo¹, XU Ming¹, DENG Lang-hui², LIU Bao-xian¹, XIE Xiao-yan^{1*}
(1. Institute of Diagnostic and Interventional Ultrasound, 2. Department of Medical Ultrasonics and Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangdong Provincial Center for Diagnostic Ultrasound and Interventional Therapy, Guangzhou 510080, China)

Corresponding author: XIE Xiao-yan, E-mail: xxy1992@21cn.com

Abstract: 【Objective】 To investigate the application value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in evaluating radioactive seeds implantation to malignant neoplasm in the region of difficulty. 【Methods】 CEUS-guided radioactive seeds implantations were performed in 31 malignant neoplasm in the region of difficulty of 24 cases (the distance from the malignant neoplasm margin to gallbladder, hepatic portal, gastrointestinal tract, the left and right main branch of portal vein, hepatic vein or inferior vena cava less than 0.5 cm). The follow-up time was pre-therapy, 1 month, 3 months, 6 months and 1 year after therapy. According to RECIST, the change of tumor size was evaluated by contrast-enhanced tomography (CECT), and the change of tumor blood supply was evaluated by the early features of CEUS. 【Results】 The median of follow-up time was 11 months; the range was 1 - 46 months. CECT showed the overall response rates were 0%, 7.7%, 21.1% and 54.6% in 1 month, 3 months, 6 months and 1 year after the implantation, respectively. CEUS showed the ratio of hypervascular lesions were 89.7%, 50.0%, 36.8% and 27.3% in 1 month, 3 months, 6 months and 1 year after the implantation, respectively. Neither serious complication nor death related to implantation happened for all cases. 【Conclusion】 In the procedure of radioactive seeds implantation to malignant neoplasm in the region of difficulty, CEUS could guide the implantation safely and effectively, and evaluate the local therapeutic effect of the implantation.

Key words: contrast-enhanced ultrasound; radioactive seeds; implantation therapy; malignant neoplasm

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(1): 126-130]

收稿日期:2014-07-13

基金项目:国家自然科学基金(81371555);广东省医学科研基金(A2013194)

作者简介:吕鉴尧,主治医师,研究方向:腹部及浅表器官超声诊断; *通信作者:谢晓燕,教授,博士生导师, E-mail: xxy1992@21cn.com

射频消融(RFA)由于其疗效较肯定,目前已成为恶性肿瘤患者的主要疗法之一,但是其中部分恶性肿瘤与胆囊、肝门部、胃肠道及大血管等重要器官相邻近,导致操作难度系数增大,术后并发症发生率和肿瘤复发率更高^[1]。而放射性粒子植入有效杀伤半径小(仅为0.5~1.0 cm),因此其危险系数相对较低,并发症的发生率也较低^[2]。但放射性粒子植入治疗后短期内病灶大小变化缓慢,而且可能仍会有血供,仅根据病灶的大小变化应用RECIST标准来评估其疗效,可能得到片面的甚至不真实的结果。因此,寻求一个合理的方式或标准来评判放射性粒子植入治疗这类起效缓慢的治疗方法尤为重要。本研究应用超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)引导粒子植入治疗困难部位恶性肿瘤并评价其局部疗效,旨在探讨超声造影的应用价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2009年6月至2011年11月,对24例患者共31个病灶进行放射性粒子植入治疗。患者男14例,女10例,平均年龄(58±26)岁,病灶平均直径3.6 cm,范围1.3~6.0 cm。31个病灶中包括胰头癌6个,肝细胞癌腹膜转移及肝细胞癌门脉转移各4个,肝细胞癌腹膜后淋巴结转移、肝移植术后肝癌门静脉转移、复发性肝门部胆管癌及胰头癌腹膜后淋巴结转移各2个,复发性肝癌、胆总管癌肝内转移、胰头癌肝内转移、肾癌肝内转移、乳腺癌右膈顶转移、乳腺癌脾门处转移、宫颈癌腹腔转移、牙龈鳞癌右颈部转移及直肠癌骶尾部转移各1个。26个病理确诊,5个临床确诊(明确原发肿瘤病史及典型影像学表现)。24例患者均为恶性肿瘤晚期或恶性肿瘤转移患者,但均未合并多器官转移,患者术前癌症疼痛明显。本组病例结节边缘至少与胆囊、肝门部、胃肠、左右门静脉主干或三支肝静脉、下腔静脉等器官组织中的一个距离不足0.5 cm,定义为接近重要结构的困难部位肿瘤^[3]。

1.2 检查仪器、检查方法和放射性粒子

Toshiba Aquilion 64 排螺旋CT,扫描方法:先对肿物进行平扫,扫描条件为螺距5、层厚5 mm。用高压注射器将非离子型对比剂按1.5 mL/kg注射量,以2~3 mL/s流率由肘前静脉注射,注射后

延迟30 s行肿物扫描。Acuson Sequoia 512 超声诊断仪,探头频率1.0~4.0 MHz,内置造影特定成像技术对比脉冲序列,Toshiba Aplio 超声诊断仪,探头频率1.0~4.0 MHz,内置造影特定成像技术对比谐波成像。造影剂采用SonoVue(意大利Bracco公司产品)。按常规方法配制,经肘前静脉团注,每次用量2.4 mL。18 G 粒子植入针、植入枪及碘125放射性粒子。碘125放射性粒子由天津赛德生物制药有限公司提供,外形为圆柱体钛管外壳封装体,长度为4.5 mm,外径0.8 mm,半衰期为59.43 d,组织穿透距离1.7 cm,活度为0.3~1.0 mCi,常用活度为0.7 mCi。

1.3 治疗流程

术前先根据CT/MRI和超声检查结果,按照放射性粒子植入治疗计划系统,确定植入粒子的数量和空间排列。首先对病灶行二维超声检查,然后启用超声造影模式,注入造影剂后观察病灶血供范围和分布情况,并行粒子植入治疗操作。植入治疗时采用局部麻醉,在超声造影引导下18 G 植入针穿刺至瘤体内后用粒子枪后退式植入粒子,视瘤体大小不同粒子间距0.5~1.0 cm不等,边缘至超声造影所示的肿瘤边界外0.5 cm。粒子植入时,根据超声造影提示的瘤体形态等间距适形放置,对病灶血流灌注异常丰富的区域植入粒子相对密集,对超声造影提示为坏死液区的范围植入的粒子间距加大,其间注意避开胆囊、胰管、胃肠、大血管等重要器官组织。术后马上行超声检查粒子分布情况,如果粒子分布不均,予以补种。植入完成后拔除穿刺针压迫止血,常规卧床休息8h。术中术后医患均根据防护要求穿铅衣,进行辐射防护及相关物品处理。

1.4 随访及疗效评估标准

粒子植入术后1、3、6、12月后(含1年)分别复查增强CT和超声造影。比较治疗前后增强CT所示病灶大小及超声造影早期增强水平。观察31个结节术后大小的变化,根据RECIST标准判断手术疗效。RECIST疗效评定标准具体为:所有靶病灶消失,无新病灶出现,肿瘤标志物降至正常,并至少维持4周,为完全缓解(Complete Response, CR);靶病灶最大径之和减少≥30%,并至少维持4周,为部分缓解(Partial Response, PR);靶病灶最大径之和增加≥20%,或出现新病灶,为疾病进展(Progressive Disease, PD);靶病灶最大径之和缩

小未达 PR, 或增大未达 PD, 为疾病稳定(Stable Disease, SD)。有效率为(CR+PR)/可以评价的总例数 $\times 100\%$ 。由 2 名医师对治疗前后超声造影增强早期图像进行读图, 意见不一致时讨论决定。把增强早期水平由高到低分为高、中等、低和无增强 4 级。

1.5 统计学分析

定量资料用均数 \pm 标准差或中位数表示。定性资料用百分数表示。统计学软件采用 SPSS 19.0。

2 结 果

2.1 粒子植入情况及生存期

按照放射性粒子植入治疗计划系统, 确定植入粒子的数量和空间排列, 统一采用后退式粒子植入方式, 共植入粒子 349 个, 平均每个病灶植入粒子 11 个(范围 4~35 个)。随访时间平均 11 个月, 范围 1~46 个月。平均生存期 10.8 个月, 范围 1.0~45.0 个月。

2.2 病灶大小的变化

根据 RECIST 标准, 术后 1、3、6、12 月的总有效率分别为 0%、7.7%、21.1%及 54.6%(表 1)。粒子植入后早期肿瘤体积缩小不明显, 6 个月后总有效率逐步升高。

2.3 病灶血供的变化

根据超声造影的早期增强水平, 术后 1、3、6、12 月的富血供病灶所占比例依次递减为 89.7%、50.0%、36.8%及 27.3%。粒子植入后 6 个月时富血供肿瘤比例已明显减少(表 2; 图 1, 2)。

2.4 安全性

除 11 例患者出现较轻的恶心、呕吐、食欲减退等胃肠道症状, 所有患者未出现胰痿、感染、出血休克等严重并发症, 未发现粒子移位及丢失。无粒子植入相关的死亡。

3 讨 论

随着影像诊断水平和治疗水平的不断提高, 肿瘤病人存活时间越来越长, 同时, 患者对治疗手段的要求也越来越高, 越来越多的时候需要针对邻近重要器官组织的困难部位恶性肿瘤进行治疗。此类肿瘤一经确诊多为中晚期, 大部分已失去手术切除的机会。例如胰腺癌, 其手术切除率不足 20%, 5 年生存率仅为 5%^[4]。因此, 临床一直致力于探索研究新的治疗方法, 以期提高这些患者的生存率及提高其生活质量。放射性粒子组织间植入治疗正是在这样一种背景下引入的一种近距离放疗手段。其治疗原理是将具有放射性的核素经

表 1 病灶局部疗效(RECIST 标准)

Table 1 The local therapeutic efficacy of lesions (RECIST)

	1 month after therapy	3 months after therapy	6 months after therapy	1 year or more after therapy
CR	0	0	0	3(27.3%)
PR	0	2(7.7%)	4(21.1%)	3(27.3%)
SD	27(93.1%)	24(92.3%)	15(78.9%)	4(36.4%)
PD	2(6.9%)	0	0	1(9.1%)
Lose to follow-up(dead)	2(0)	5(3)	12(10)	20(18)
Response rate	0	7.7%	21.1%	54.6%

Note: CR, Complete Response; PR, Partial Response; SD, Stable Disease; PD, Progressive Disease; Response rate, (CR+PR)/The total number of cases can be evaluated $\times 100\%$

表 2 病灶不同时间超声造影增强早期水平

Table 2 The early features of CEUS in different time point of leisons

	Pre-therapy	1 month after therapy	3 months after therapy	6 months after therapy	1 year or more after therapy
Hyper-enhancement	30(96.8%)	26(89.7%)	13(50.0%)	7(36.8%)	3(27.3%)
Iso-enhancement	1(3.2%)	1(3.4%)	5(19.2%)	3(15.8%)	4(36.4%)
Hypo-enhancement	0	2(6.9%)	7(26.9%)	5(26.3%)	0
No-enhancement	0	0	1(3.8%)	4(21.1%)	4(36.4%)
Lose to follow-up(dead)	0	2	5(3)	12(10)	20(18)

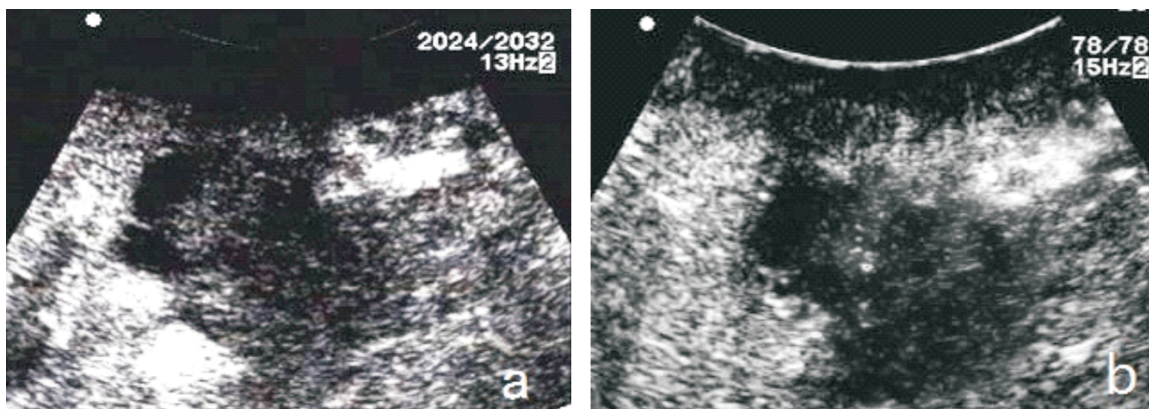


图1 胰头癌放射性粒子植入术后超声造影增强早期变化

Fig.1 The change of early phase of CEUS in carcinoma of pancreatic head before and after seeds implantation

A: CEUS of carcinoma of pancreatic head before therapy; B: CEUS of carcinoma of pancreatic head after therapy. A: iso-enhancement visualized by CEUS of carcinoma of pancreatic head before therapy; B: hypo-enhancement visualized by CEUS of carcinoma of pancreatic head 1 month after therapy.



图2 肝细胞癌腹膜转移放射性粒子植入术后超声造影增强早期变化

Fig.2 The change of early phase of CEUS in peritoneal metastatic lesion from hepatocellular carcinoma after seeds implantation

A-C: Peritoneal metastatic lesion in liver incision margin. A: hyper-enhancement visualized by CEUS 1 month after therapy; B: iso-enhancement visualized by CEUS 3 months after therapy; C: no-enhancement visualized by CEUS 1 year after therapy, and the lesion shrank.

术中或超声、CT引导下植入到肿瘤组织内或肿瘤周围，通过放射性核素持续释放射线达到对肿瘤细胞进行杀伤的目的。目前最常用的籽源为碘 125 放射性粒子。放射性粒子组织间植入对抑制肿瘤生长、提高肿瘤的局控率和患者生存率以及改善患者生活质量方面已得到国内外学者的普遍重视和认可^[5]。放射性碘粒子适形性好，能作用于不同时相的细胞，能连续不断地杀死肿瘤干细胞，在 DNA 合成后期及有丝分裂期为敏感期，少量的射线即能破坏肿瘤的繁殖能力^[6]。由于其具有微创、安全、使用范围广、副作用小且疗效好的特点，现已在临床上得到广泛应用^[7]。

目前，评价粒子植入疗效的方法仍以增强 CT 为主，主要观察肿瘤大小的变化，对肿瘤血供变化

的观察尚有待研究。本研究采用超声造影引导粒子植入和利用超声造影评估病灶术后血供水平的变化情况，尝试从肿瘤功能状态变化方面来对疗效作出评估，实现疗效评价从形态学显像向组织器官和肿瘤灌注的功能性显像跃进。超声导向在引导过程中能实时了解肿瘤内部及周边的血流情况，有利于引导避开大血管，减少出血、胰瘘等并发症，而与常规超声相比，超声造影则更有利于发现边界不清的癌灶，确定肿瘤浸润范围及其与周围血管、脏器的关系，辅助制定治疗方案并准确引导定位。有研究表明，超声造影下部分（以肝转移癌为例，比例为 47.0%）恶性肿瘤患者最大肿瘤径线测量值较常规超声增大 0.3cm 以上，而且肿瘤越大其周围存在微小癌浸润的范围可能越大^[10]。

同时,对于常规超声难以区分的肿物内实性坏死区,超声造影则能予以区分,利于制定更合理的粒子布针方案和客观评价其疗效。本研究中,患者术后疼痛均得到不同程度缓解,无一例发生严重并发症,这与超声造影术前能对病灶的大小、数量准确判断,术中精确引导穿刺,术后有效地对局部疗效进行评估和随访密不可分^[9]。

本文数据显示 31 个结节粒子植入治疗术后早期,CECT 显示病灶的大小无明显变化。若以 RECIST 标准评判,治疗效果是不佳的。以术后 6 个月为例,31 个结节的总有效率(CR+PR)到术后 6 个月时仅为 21.1%,总有效率要到术后 1 年时才达到 50%。而根据超声造影早期表现提示处于富血供状态的病灶所占比例也随时间逐步减少,于术后 3 个月时已提示富血供病灶比例减少到 50%了。因此,从判断疗效的时间点来说,超声造影能反映治疗效果的时间是早于增强 CT 的。当然,本文采用的是回顾性分析方法,没有具体的分组,缺乏严格的前瞻性研究,可能存在病例选择,例数不足等缺点,还需要收集更多的病例进一步观察对比。

综上所述,超声造影在困难部位恶性肿瘤放射性粒子植入治疗中能较有效安全地引导放射性粒子的植入,能起到姑息治疗的作用,对肿瘤局部疗效的评判也具有一定的帮助。对于此类起效缓慢的治疗手段疗效的判断,应采用超声造影动态观察、多次随访的方式,可更早地、较客观全面地反映其实际疗效。应用超声造影判断病灶血供时若能采用定量式评估,则可为临床判断疗效和制定下一步治疗方案提供更加科学和准确的依据。

参考文献

- [1] Fonseca AZ, Santin S, Gomes LG, et al. Complications of radiofrequency ablation of hepatic tumors: Frequency and risk factors[J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(3): 107-113.
- [2] Huang Q, Chen J, Chen Q, et al. Computed tomographic-guided iodine-125 interstitial implants for malignant thoracic tumors[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(11): 2061-2066.
- [3] 谢晓燕,殷晓煜,吕明德,等.超声引导经皮射频消融治疗肝癌局部疗效影响因素的探讨[J].*中华肝胆外科杂志*, 2004, 10(10): 676-678.
- Xie XY, Yin XY, Lu MD, et al. Influencing factors of local therapeutic efficacy of ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation for liver cancer[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2004, 10(10): 676-678.
- [4] 朱永强,陈俊英,郭剑峰. CT 引导下超声引导下 125I 粒子植入治疗晚期胰腺癌的临床疗效分析[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20(04): 283-286.
- Zhu YQ, Chen JY, Guo JF, et al. CT-guided 125I seed implantation for the treatment of advanced pancreatic carcinoma: a clinical therapeutic analysis[J]. *Intervent Radiol*, 2011 20(04): 283-286.
- [5] Schuricht AL, Spitz F, Barbot D, et al. Intraoperative radiotherapy in the combined-modality management of pancreatic cancer[J]. *Am Surg*, 1998, 64(11): 1043-1049.
- [6] 翁志成,杨维竹,江娜,等. CT 引导下碘 125 放射性粒子植入治疗肝癌门静脉癌栓的疗效评价[J].*介入放射学杂志*, 2010, 19(07): 535-539.
- Weng ZC, Yang WZ, Jiang N, et al. Evaluation of CT-guided 125I seed implantation combined with transcatheter arterial chemoembolization in treating portal vein tumor thrombus associated with hepatocellular carcinoma [J]. *Intervent Radiol*, 2010, 19(07): 535-539.
- [7] 贾莹,于晓玲,梁萍,等.超声引导下碘 125 粒子植入治疗腹膜后转移性淋巴结[J]. *中国医疗设备*, 2013, 28(12): 24-27.
- Jia Y, Yu XL, Liang P, et al. Ultrasound-guided 125I seed implantation in treatment of retroperitoneal metastatic lymph node [J]. *China Medical Devices*, 2013, 28(12): 24-27.
- [8] 吴洁,杨薇,尹珊珊,等.超声造影引导射频消融治疗肝转移癌疗效[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18(05): 479-484.
- Wu J, Yang W, Yin SS, et al. Efficacy of treatment on liver metastases by contrast enhanced ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation[J]. *Chin J Bases Clin General Surg*, 2011, 18(05): 479-484.
- [9] 吴新财,薛玉,陈宝定,等.超声造影在肝癌病灶诊断及引导射频消融治疗中的应用价值[J].*实用医学影像杂志*, 2013, 14(06): 408-410.
- Wu XC, Xue Y, Chen BD, et al. The value of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of liver cancers and guidance of radiofrequency ablation[J]. *JPMI*, 2013, 14(06): 408-410.

(编辑 徐杰)