

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.24.015

文章编号: 1005-8982(2017)24-0070-05

## 小肝细胞癌超声声像图与射频消融预后关系研究

吴汤娜,符少清,刘秉彦

(海南省人民医院 超声科,海南 海口 570311)

**摘要:目的** 研究小肝细胞癌(SHCC)B超分类与射频消融(RFA)预后相关性。**方法** 回顾性分析 2006 年 1 月 -2010 年 12 月在该院接受 RFA 治疗的 SHCC 患者 97 例。根据超声影像图,将患者分为两类:1 型,有晕征( $n=29$ );2 型,无晕征( $n=68$ )。2 型进一步分为 3 个亚型:2a 型,均匀高回声( $n=9$ );2b 型,低回声,边缘平滑( $n=43$ );2c 型( $n=16$ ),低回声,边缘不规则或不清晰。由于病例数量小,该研究将 2a 型 SHCC 患者排除在外。**结果** 2b 型、1 型和 2c 型患者 2 年复发率分别为 26%、42%和 69%,2b 型和 2c 型( $P=0.008$ ),以及 1 型和 2c 型( $P=0.005$ )差异有统计学意义。2b 型、1 型和 2c 型患者 5 年生存率分别为 89%、43%和 65%。2b 型生存时间长于其他类型( $P_{1\text{型和}2b\text{型}}=0.009$ ;  $P_{2b\text{型和}2c\text{型}}=0.008$ )。多因素分析表明 B 超分型是与无复发生存率( $P=0.027$ )和生存( $P=0.003$ )均独立相关的变量。**结论** SHCC B 超分型是 RFA 预后的预测因子。

**关键词:** B 型超声;肝细胞癌;射频消融;复发;预后

**中图分类号:** R735.7

**文献标识码:** A

## Study on correlation between ultrasonography and prognosis of radiofrequency ablation in SHCC

Tang-na Wu, Shao-qing Fu, Bing-yan Liu

(Department of Ultrasound, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

**Abstract: Objective** To study the correlation between ultrasonography and prognosis of radiofrequency ablation (RFA) in hepatocellular carcinoma (SHCC). **Methods** A total of 97 cases of SHCC with RFA were included in a retrospective analysis from January 2006 to December 2010. Patients were divided into 2 types according to ultrasound images: type 1, with halo sign ( $n=29$ ); type 2, without halo sign ( $n=68$ ). Type 2 was further categorized into three subgroups: type 2a, homogenous hyperecho ( $n=9$ ); type 2b, hypoecho with smooth margins ( $n=43$ ); and type 2c ( $n=16$ ), hypoecho with irregular or unclear margins. Patients with type 2a SHCC were excluded due to the small number of cases. **Results** Two-year recurrence rates for type 2b, type 1 and type 2c were 26%, 42% and 69%, respectively, with significant differences between type 2b and type 2c ( $P=0.008$ ), and between type 1 and type 2c ( $P=0.005$ ). Five-year survival rates were 89%, 43% and 65%, respectively. Survival time of type 2b was significantly longer than that of other types (type 1 vs type 2b,  $P=0.009$ ; type 2b vs type 2c,  $P=0.008$ ). Multivariate analysis identified that ultrasound classification was independent of recurrence ( $P=0.027$ ) and survival ( $P=0.003$ ). **Conclusion** B-mode ultrasound classification of SHCC is a predictive factor of prognosis of RFA.

**Keywords:** b-mode ultrasound; hepatocellular carcinoma; radiofrequency ablation; recurrence; prognosis

肝细胞癌治疗策略的制定要依据肿瘤直径和数目、肝功能及行为状态等<sup>[1]</sup>。根据 2015 年美国 NCCN 肝癌治疗指南<sup>[2]</sup>和中国原发性肝癌诊疗规范(2011 年

版)<sup>[3]</sup>,对于肿瘤数目 $\leq 3$ 个、每个病变直径 $\leq 3$ cm、不适合切除的小肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, SHCC),实施侵害性切除的经皮局部治疗。经皮射频

消融(radiofrequency ablation, RFA)是目前常见的用于不可切除 SHCC 局部治疗的有效方法, RFA 能局部有效控制肿瘤, 且其预后优于经皮无水乙醇注射治疗(percutaneous ethanol injection therapy, PEIT)<sup>[4]</sup>。因此, SHCC 治疗通常采用 RFA, 而不是 PEIT。最近, 也有报道采用 RFA 治疗早期可切除 HCC 患者, 其切除适应证是: 单个肿瘤直径 >2 cm 或 3 个结节直径 <3 cm、行为状态为 0、Child-Pugh 分级为 A 或 B<sup>[5]</sup>。

多项研究均报道, RFA 后肿瘤快速侵犯性复发、伴有血管侵犯、肝内播散、种植或转移, 尤其是低分化 HCC 患者中种植风险较高<sup>[6-9]</sup>。据报道, RFA 治疗低分化 HCC 预后较差。即使肿瘤直径较小时, 大部分低分化 HCC 患者表现出微血管侵犯和肝内转移<sup>[9]</sup>。因此, 单独利用 RFA 不但不能有效治疗低分化 SHCC, 甚至还可能导致肿瘤播散或转移。因此确定 SHCC 治疗策略时, 明确 HCC 分化程度至关重要。

SHCC 的 B 超声像图各不相同。但目前国内尚未见 B 超声像图和 SHCC 预后关系的研究报道。以往研究报道 SHCC 的 B 型超声检查与组织分化和甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)血清水平有关, AFP 是预后较差的标志物<sup>[10]</sup>。存在不规则或不清晰的边缘对筛选低分化 SHCC 非常重要。本研究旨在确定 B 超分型与 RFA 后复发和存活的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2006 年 1 月 -2010 年 12 月在海南省人民医院接受 RFA 治疗 97 例初期富血管 HCC ( $\leq 3$  个肿瘤, 所有肿瘤直径  $\leq 3$  cm) 患者的临床资料。富血管 HCC 诊断基于对比增强 CT、动态 MRI 或超声造影动脉期中发现肿瘤染色。如果任一诊断影像技术在动脉期中发现肿瘤染色, 平衡期染色退去, 则认为影像诊断具有确定性。患者接受 RFA 治疗前, 明确患者肿瘤分期、肝炎病因、Child-Pugh 分级、肿瘤标志物水平(AFP 和脱 -  $\gamma$  - 羧基凝血酶原)、纤维化分期。RFA 适应证如下: ①影像诊断中无血管侵犯; ②无严重腹水; ③血小板计数  $\geq 5 \times 10^9/\text{mm}^3$ ; ④凝血酶原时间  $\geq 50\%$ ; 总胆红素  $< 3 \text{ mg/dl}$ ; ⑤无远端转移; ⑥原则上  $\leq 3$  个肿瘤, 所有肿瘤直径  $\leq 3$  cm。关于肿瘤位置(即靠近主干血管、邻近器官)没有设置排除标准。此外, 只要认为可实现完全消融, 即使当不符合上述肿瘤大小和数量标准时, 所有 HCC 复发患者都接受重复 RFA。患者对本研究知情同意, 治

疗方案经海南省人民医院伦理委员会知情同意。

### 1.2 RFA

采用美国 RF-2000<sup>TM</sup> 型肿瘤射频治疗仪(Radio Therapeutics 公司), RFA 术前准备和消毒等方法同腹部常规手术, 进行利多卡因(局部浸润麻醉 + 静脉麻醉), B 超检查肝脏, 选择穿刺治疗点, 接上射频治疗仪, 射频的能量由小到大贯序治疗, 功率从 20 W 起, 每 1 min 调高 20 W, 90 W 后维持阻抗上升到最高, 此时射频治疗仪停止工作即完成 1 次治疗。

### 1.3 反应评估与随访

最后疗程结束后 1 ~ 3 d 通过对比增强 CT 或 MRI 评估治疗反应。完全反应定义为整个病变无增大, 影像上有安全缘。进行额外消融直至确认每个结节完全消融。每 3 ~ 4 个月在门诊利用对比增强 CT 或 MRI 及肿瘤标志物水平对所有患者进行随访。

### 1.4 B 型超声成像

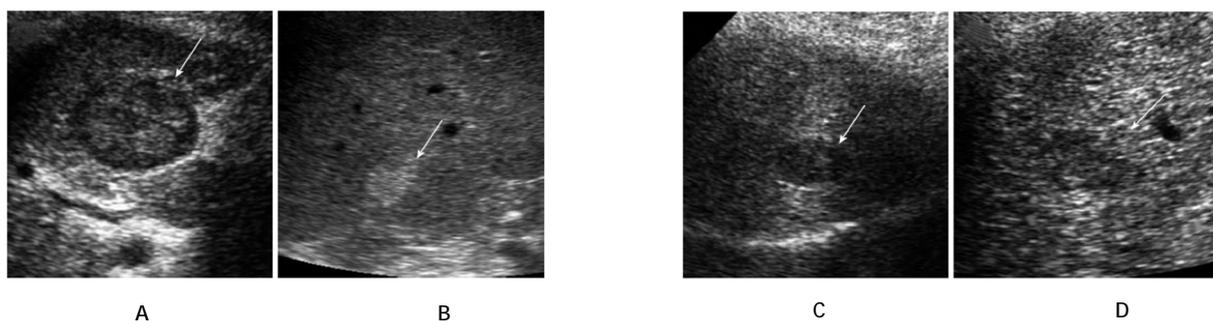
B 超检查前禁食 8 ~ 12 h。受检者取仰卧位, 采用 ACUSON X300 型彩色多普勒超声诊断仪(德国西门子公司), 探头频率为 3.5 MHz, 作常规肝脏扫查, 按《超声诊断学》各种疾病诊断标准进行诊断。

### 1.5 B 型超声分型

B 超检测见晕征为 1 型, 无晕征为 2 型。此外, 依据内部回声水平和边缘特征对 2 型结节进一步分型: 均匀高回声评价为 2a 型, 边缘规则的低回声结节为 2b 型, 边缘不规则或不清晰的低回声结节为 2c 型。RFA 前 1 个月获得 B 型超声影像。由 2 位经验丰富的超声影像技术员根据超声影像图对 SHCC 进行分型, 当 2 位技术员分型存在差异时, 通过讨论达成一致。如果 HCC 包含 2 个或 3 个结节, 选择最大的结节分型。B 超分型结果如下: 29 例患者为 1 型, 9 例患者为 2a 型, 43 例患者为 2b 型, 16 例患者为 2c 型。考虑到 2a 型 HCC 患者数量较少, 将该患者排除在本研究之外。见图 1。

### 1.6 甲胎蛋白和异常凝血酶原检测

清晨抽取受检者空腹外周静脉血 3-5 ml, 经低温离心机离心后, 用促凝管采血后将分离制备血清, 储存于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱低温保存备用。异常凝血酶原(Des  $\gamma$  carboxyprothrombin, DCP)的测定仪器使用美国生产的 BIOTEK 全自动酶标仪, 试剂盒采用法国 Stago 公司提供的试剂盒, 采用酶联免疫法(ELISA)进行测定; 甲胎蛋白( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)的测定仪器采用罗氏 2010 电化学发光仪, 试剂盒采用上海罗氏诊断产品有限公司生产试剂盒, 采用罗氏电化学



A-D: 结节直径 <3 cm 的肝细胞癌根据有无晕征分为 1 型(有晕征, A)和 2 型(无晕征); 2 型 SHCC 进一步分为 3 个亚型: 2a 型(均匀高回声, B), 2b 型(边缘规则的低回声结节, C), 2c 型(边缘不规则或不清晰的低回声结节, D)。箭头所示为肝癌结节

图 1 小肝细胞癌 B 超影像图分类

发光法进行测定。

### 1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用方差分析, 计数资料以率 (%) 表示, 比较做  $\chi^2$  检验, Kaplan-Meier 法, 多因素分析接受 RFA 治疗的 SHCC 患者的预后影响因素,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组患者基线参数、复发率及生存率比较

各组间肿瘤数目、肿瘤直径、肿瘤分期和肝炎活

性等级差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。2b 型平均肿瘤直径小于其他类型。2b 型平均肿瘤数量小于 2c 型。2c 型中 III 期比例比其他类型更高。同样, 2c 型比其他类型更常出现严重的肝炎活动等级。2c 型的平均 AFP 平高于其他类型。平均随访问隔为 1 018d。结果 2b 型、1 型和 2c 型患者 2 年复发率分别为 26%、42% 和 69%, 差异有统计学意义 ( $P_{\text{总}} = 0.003$ ,  $P_{2b \text{ 型和 } 2c \text{ 型}} = 0.008$ ,  $P_{1 \text{ 型和 } 2c \text{ 型}} = 0.005$ )。5 年生存率分别为 89%、43% 和 65%, 差异有统计学意义 ( $P = 0.000$ ), 2b 型生存时间长于 1 型和 2c 型 ( $P = 0.009$  和 0.008)。见表 1。

表 1 3 组患者相关因素基线资料的比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	HBV 阳性 / 阴性	肿瘤数目 / (个, $\bar{x} \pm s$ )	肿瘤直径 / (mm, $\bar{x} \pm s$ )	肝炎活动等级 (A0-1/2-3) / 例
1 型 ( $n=29$ )	66.4 ± 9.5	23/6	28/1	1.2 ± 0.4	22.5 ± 3.8	7/22
2b 型 ( $n=43$ )	66.9 ± 8.7	25/18	36/7	1.2 ± 0.5	19.0 ± 5.2	14/29
2c 型 ( $n=16$ )	69.3 ± 6.8	8/8	14/2	1.6 ± 0.7	23.1 ± 5.6	10/6
$F/\chi^2$ 值	0.274	0.875	0.362	1.273	4.827	1.947
$P$ 值	0.554	0.085	0.241	0.046	0.003	0.032

组别	Child-Pugh 分级 (A/B)	肿瘤分期 / (I / II / III)	纤维化分期 (F0-2/3, 4)	AFP / (ng/ml)	DCP / (mAU/ml)
1 型 ( $n=29$ )	16/13	10/15/4	8/21	124 ± 246	223 ± 489
2b 型 ( $n=43$ )	31/12	28/13/2	10/33	118 ± 274	210 ± 482
2c 型 ( $n=16$ )	9/7	4/7/5	7/9	207 ± 406	299 ± 486
$F/\chi^2$ 值	0.347	3.829	0.326	0.261	0.172
$P$ 值	0.272	0.006	0.298	0.564	0.817

### 2.2 SHCC 患者 B 超分型后无复发生存和总生存率比较

B 超分型各组患者无复发生存曲线见图 2。结果显示 2c 型无复发生存率最低。B 超分型后各组患者生存曲线见图 3, 结果显示 2b 型生存率最高 ( $\chi^2 = 5.276$ ,  $P = 0.000$ ), 1 型和 2c 型生存率比较差异无统计学意义。

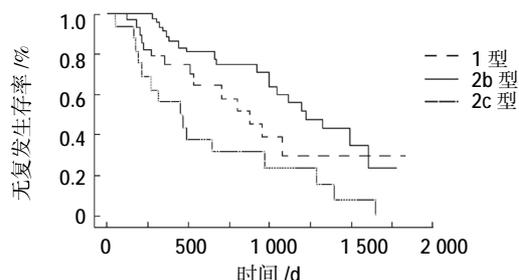


图 2 B 超分型后 3 组患者无复发生存率比较

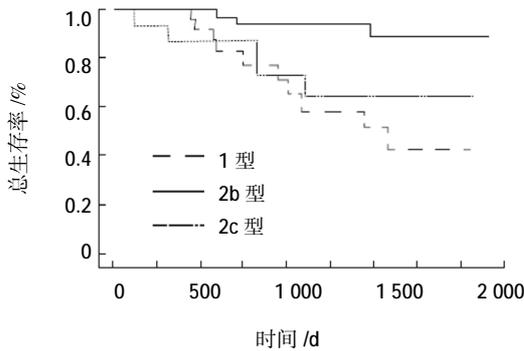


图 3 B 超分型后 3 组患者总生存率比较

### 2.3 影响接受 RFA 治疗的 SHCC 患者预后影响因素

多因素回归分析显示 B 超分型 2c 型是肿瘤复发的唯一独立预后因素,B 超分型 1 型是生存期的唯一独立预后因素。见表 2、3。

表 2 无复发生存率的多因素分析

参数	HR	95%CI		P 值
		下限	上限	
<b>肿瘤分期</b>				
I	1			
II	0.645	0.283	1.467	0.296
III	2.540	0.784	8.224	0.120
<b>AFP</b>				
阴性	1			
阳性	1.531	0.642	3.649	0.337
<b>B 超分型</b>				
2b 型	1			
1 型	1.850	0.878	3.899	0.106
2c 型	2.438	1.107	5.373	0.027

表 3 总生存率的多因素分析

参数	HR	95%CI		P 值
		下限	上限	
<b>肿瘤分期</b>				
I	1			
II	1.189	0.406	3.481	0.752
III	3.763	0.896	15.796	0.070
<b>B 超分型</b>				
2b 型	1			
1 型	7.146	1.924	26.538	0.003
2c 型	3.055	0.668	13.970	0.150

## 3 讨论

本研究结果表明,B 型超声影像分型是影响接

受 RFA 治疗的 SHCC 患者复发和疾病结局的独立预后因子。本研究结果与以往其他研究均表明 B 型超声影像分型能够评价 HCC 的恶变潜能<sup>[9]</sup>。

直径 ≤ 3 cm 原发性 HCC 接受 RFA 治疗患者中,B 型超声影像分型最多的是 2b 型, 随后依次是 1b 型、2c 型和 2a 型。因此, 超声类型分布容易产生实质性偏差。以往研究表明,B 超声分型的 2a 型 HCC 平均直径最小, 且多为脂肪沉积的高分化 HCC<sup>[10]</sup>。因此, 在超声分析中, 2a 型 HCC 恶变可能性最低。本组富血管 HCC 患者 B 超分型后仅包括 9 例 2a 型患者, 由于数量不足, 将该患者排除在本研究之外。然而, B 超分型中 2a 型 HCC 患者预后可能最理想。

与 1 型和 2c 型相比, 2b 型患者复发间隔较长, 疗效较好。当然, 2b 型患者平均肿瘤直径 > 1 型和 2c 型, 肿瘤分期为早期的患者比例也较高。2b 型的疗效也可能是得益于该原因。但多因素分析发现, 与肿瘤直径或分期比较, 超声分型是影响复发和生存的独立预后因素。因此可以认为, 2b 型 HCC 恶变可能性低于 1 型和 2c 型。

B 超影像分型中的 1 型表示边缘清晰有晕征的 HCC。晕征表示纤维囊, 纤维囊多见于去分化和中分化 HCC。相反, 2c 型超声影像常见于低分化 HCC, 表现为无晕征圈、边缘不规则或不清晰。此外, 2c 型超声影像常见于 AFP 阳性 HCC, 因此 2c 型 HCC 恶变可能性高于 1 型 HCC。分析无复发生存曲线发现 2c 型 HCC 包括多数早期复发病例, 提示 2c 型 HCC 恶变可能性高。相反, 1 型和 2c 型 HCC 患者间生存率无差异。目前研究发现, 肿瘤直径、肿瘤数目、肿瘤分期、组织学低分化、安全缘不足、对 RFA 不确定的肿瘤位置如邻近大血管或肝脏表面、肝炎 C 病毒和 (或) 肝炎 B 病毒感染、AFP 水平、肝纤维化、血小板计数等是影响接受 RFA 治疗的 SHCC 患者的复发因素<sup>[11-13]</sup>。SANTAMBROGIO 等研究报道, 术中超声评分能够预测根治后 HCC 复发<sup>[14]</sup>。本研究发现, HCC 复发的风险因子不仅包括以往报道的肿瘤数目、肿瘤分期和肿瘤标志物, 还包括超声影像类型。此外, 多因素分析发现, B 超分型 2c 型是复发的唯一独立预后因素。因此, 与以往报道的风险因素比较, 超声影像类型与 HCC 患者 RFA 后复发的相关性更紧密。

另一方面, 迄今为止报告的 RFA 预后因素与复发风险因素大致相同。除肿瘤直径、肿瘤数目、肿瘤分期及肿瘤分化等级和肿瘤标志物外, 也有报道表明患者年龄和肝功能 (Child 分级) 是 RFA 的预后因

素。本研究发现,肿瘤分期和 B 型超声影像类型都代表预后因子,多因素分析将超声影像类型确定为唯一的独立风险因子。因此对复发和预后,B 超影像分型与 RFA 疗效的关系比先前报告的风险因子更加紧密。此外,超声影像类型与 RFA 治疗后复发和疗效密切相关的原因是本研究制订的 B 型超声分类密切反映 HCC 宏观类型,能够确定低分化、恶变可能性高的 SHCC。

综上所述,本研究证实 B 超分型是 SHCC 患者接受 RFA 治疗的独立预后因素,该发现对制定 SHCC 治疗决策有重要意义。即使患者满足 RFA 治疗指征,也应依据 B 超分型和肿瘤标志物水平评估肿瘤恶变的可能性。由于 1 型和 2c 型 SHCC 具有较高的恶变可能性,应谨慎制订更为有效的治疗策略,如肝脏切除或同期肝动脉化疗栓塞等,而非仅仅选择 RFA。

#### 参 考 文 献:

- [1] 杨甲梅,沈伟峰. 肝细胞癌综合治疗选择与策略[J]. 中华普外科手术学杂志: 电子版, 2014, 8(1): 16-19.
- [2] BRUIX J, SHERMAN M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3): 1020-1022.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 20(11): 929-946.
- [4] QI X, TANG Y, AN D, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2014, 48(5): 450-457.
- [5] European association for the study of the liver. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Hepatology*, 2012, 56(4): 908-943.
- [6] SEKI T, TAMAI T, IKEDA K, et al. Rapid progression of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous radiofrequency ablation in the primary tumour region[J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2001, 13(3): 291-294.
- [7] TAKADA Y, KURATA M, OHKOHCHI N. Rapid and aggressive recurrence accompanied by portal tumor thrombus after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. *International Journal of Clinical Oncology*, 2003, 8(5): 332-335.
- [8] TENG W, LIU K W, LIN C C, et al. Insufficient ablative margin determined by early computed tomography may predict the recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation[J]. *Liver Cancer*, 2015, 4(1): 26-38.
- [9] 朱阳波,徐骁,郑树森. 小肝癌患者微血管侵犯与肝移植后肿瘤复发及预后相关性研究[J]. 浙江大学学报(医学版), 2014, 43(6): 658-663.
- [10] MORIBATA K, TAMAI H, SHINGAKI N, et al. Assessment of malignant potential of small hypervascular hepatocellular carcinoma using B-mode ultrasonography[J]. *Hepatology Research*, 2011, 41(3): 233-239.
- [11] YAMANAKA Y, SHIRAKI K, MIYASHITA K, et al. Risk factors for the recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, 11(14): 2174-2178.
- [12] KIM Y S, RHIM H, CHO O K, et al. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors[J]. *European Journal of Radiology*, 2006, 59(3): 432-441.
- [13] 文兆明. 肝癌射频消融后肝内局部复发的相关因素[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(11): 1929-1931.
- [14] SANTAMBROGIO R, COSTA M, STRADA D, et al. Intraoperative ultrasound score to predict recurrent hepatocellular carcinoma after radical treatments[J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2011, 37(37): 7-15.

(唐勇 编辑)