



· 论 著 ·

CEUS联合MRI实时导航技术对小肝癌检出价值的研究

林乐武^{1, 2}, 陆清^{2, 3}, 袁海霞^{1, 2}, 毛枫^{2, 3}, 曹佳颖^{2, 3}, 李翠仙^{2, 3}, 吴爱琴¹, 王文平^{1, 2, 3}

1. 复旦大学附属中山医院厦门医院超声科, 福建 厦门 361015;

2. 复旦大学附属中山医院超声科, 上海 200032;

3. 复旦大学超声医学与工程研究所, 上海 200030

[摘要] 目的: 探讨超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 联合磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 实时导航 (real-time navigation) 技术对小肝癌检出价值的研究。方法: 回顾并分析临床疑诊为小肝癌的31例患者共40个肝内病灶的超声图像, 在行实时导航检查前增强MRI均提示肝内有增强灶, 且单一病灶最大径均 ≤ 20 mm。比较常规超声和实时导航在小肝癌检出率上的差异, 分析影响实时导航检出率的因素。结果: 40个肝内病灶中9个经手术后或穿刺病理学检查确诊, 31个经临床综合诊断确诊。均行CEUS联合MRI实时导航检查, 融合成功率100.0%。常规超声肝内病灶检出率为32.5% (13/40), 实时导航检出率为92.5% (37/40), 两者间在检出率方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在不同大小的小肝癌病灶组, 实时导航的检出率分别为88.9% (16/18, 6~10 mm)、100% (16/16, 11~15 mm) 及83.3% (5/6, 16~20 mm), 实时导航在不同大小的肝内病灶检出率上差异无统计学意义 ($P = 0.359$)。在不同肝叶的小肝癌病灶组, 实时导航检出率分别为尾状叶100.0% (2/2), 左外叶100.0% (7/7), 左内叶100.0% (8/8), 右前叶81.8% (9/11), 右后叶91.7% (11/12), 实时导航在不同肝叶的肝内病灶检出率上差异无统计学意义 ($P = 0.658$)。在不同回声类型的小肝癌病灶组, 实时导航检出率分别为88.9% (24/27, 等回声) 及100.0% (13/13, 稍低及低回声), 实时导航在不同回声类型的肝内病灶检出率上差异无统计学意义 ($P = 0.538$)。结论: CEUS联合MRI实时导航技术有助于提高小肝癌的检出率。

[关键词] 肝癌; 超声造影; 磁共振成像; 实时导航

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2022.02.012

中图分类号: R735.7; R445.1; R445.2 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2022)02-0181-06

Value of CEUS combined with MRI real-time navigation technology in the detection of small liver cancer

LIN Lewu^{1, 2}, LU Qing^{2, 3}, YUAN Haixia^{1, 2}, MAO Feng^{2, 3}, CAO Jiaying^{2, 3}, LI Cuixian^{2, 3}, WU Aiqin¹, WANG Wenping^{1, 2, 3} (1. Department of Ultrasound, Xiamen Branch, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen 361015, Fujian Province, China; 2. Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Institute of Ultrasound Medicine and Engineering, Fudan University, Shanghai 200030, China)

Correspondence to: WANG Wenping E-mail: puguang61@126.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) combined with magnetic resonance imaging (MRI) real-time navigation technology in the detection of small liver cancer. **Methods:** The ultrasonic images of 40 intrahepatic lesions in 31 patients with clinically suspected small liver cancer were analyzed retrospectively. Before real-time navigation, enhanced MRI showed that there were enhanced lesions in the liver, and the maximum diameter of a single lesion was ≤ 20 mm. To compare the difference between conventional ultrasound and real-time navigation in the detection rate of small liver cancer, and analyze the factors affecting the detection rate of real-time navigation. **Results:** Among the 40 intrahepatic lesions, 9 lesions were confirmed by surgery or biopsy, and 31 lesions were confirmed by comprehensive clinical diagnosis. All patients underwent CEUS combined with MRI real-time navigation examination, and the fusion success rate was 100.0%. The detection rate of intrahepatic lesions by conventional ultrasound was 32.5% (13/40) and that by real-time navigation was 92.5% (37/40), and the difference in detection rate between the two was statistically significant ($P < 0.05$). In the groups of small liver cancer lesions of

基金项目: 上海申康中心重大临床研究项目 (SHDC2020CR1031B); 上海市临床重点专科项目 (shslczdkz03501); 上海市自然科学基金项目 (20ZR1452800)

通信作者: 王文平 E-mail: puguang61@126.com

different sizes, the detection rates of real-time navigation were 88.9% (16/18, 6-10 mm), 100.0% (16/16, 11-15 mm) and 83.3% (5/6, 16-20 mm), respectively, and the detection rates of intrahepatic lesions of different sizes by real-time navigation were not statistically significant ($P=0.359$). In the groups of small liver cancer lesions in different liver lobes, the detection rates of real-time navigation were 100.0% (2/2) in the caudate lobe, 100.0% (7/7) in the left lateral lobe, 100.0% (8/8) in the left medial lobe, 81.8% (9/11) in the right anterior lobe and 91.7% (11/12) in the right posterior lobe, respectively, and there was no statistical significance in the detection rate of intrahepatic lesions in different liver lobes by real-time navigation ($P=0.658$). In the groups of small liver cancer lesions with different echo types, the detection rates of real-time navigation were 88.9% (24/27, iso-echoic) and 100.0% (13/13, slightly lower echo and hypo-echoic), respectively, and there was no statistically significant difference in the detection rate of intrahepatic lesions of different echo types by real-time navigation ($P=0.538$). **Conclusion:** CEUS combined with MRI real-time navigation technology helps to improve the detection rate of small liver cancer.

[**Key words**] Liver cancer; Contrast-enhanced ultrasound; Magnetic resonance imaging; Real-time navigation

肝癌在中国肿瘤致死病因中排名第二, 在常见的恶性肿瘤中排名第四位^[1]。国外的相关研究^[2]报道肝癌患者的5年生存率仅为18%, 严重影响人类的生命健康。肝癌治疗后高复发是影响患者预后的重要因素, 射频消融术 (radiofrequency ablation, RFA) 因其创伤小、并发症少等特点, 已成为肝癌复发重要的治疗方式^[3]。大部分肝肿瘤局部消融治疗均需超声引导下进行, 因此超声对病灶的检出尤其重要。但复发性小肝癌病灶在常规超声上常表现为等回声、边界不清等特征, 难以清晰地显示病灶, 因此很难用常规超声引导消融治疗。超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 联合磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 实时导航技术能将MRI容积成像与CEUS相融合, 在融合软件的引导配合下, 常规超声上找到病灶可疑区域, 进行CEUS检查, 从而更准确地对病灶进行定位检出, 有助于后续超声引导消融治疗的进行以及病灶消融效果的评估^[4]。本文回顾并收集了常规超声检查无法显示或无法确诊的小肝癌患者, 在消融术前进行实时导航检查, 以探讨该技术在提高这类病灶检出率中的临床应用价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择临床诊断为小肝癌的患者共31例 (共40个病灶), 其中男性29例, 女性2例, 年龄37~85岁, 平均年龄 (57.2 ± 11.1) 岁, 28例伴

有肝硬化或慢性肝炎。回顾并分析其常规超声及CEUS联合MRI实时导航图像, 其中经手术或穿刺病理学检查确诊的病灶9个, 经临床综合确诊病灶31个。本研究获得医学伦理委员批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 仪器

采用美国GE公司的Logiq E20或Logiq E9超声诊断仪, 具有CEUS与影像融合导航技术, 探头频率为1.0~6.0 MHz。超声造影剂使用意大利Bracco公司生产的声诺维 (SonoVue), 将5 mL生理盐水加注到59 mg干粉剂中, 振荡均匀后制成混悬液。

采用德国Siemens公司的MAGNETOM Amira 1.5 T或美国GE公司的Discovery MR 750 3.0 T MRI扫描仪对腹部进行动态增强扫描。

1.3 方法

所有肝内病灶均行MRI增强扫描: 经肘静脉团注钆布醇注射液或钆喷替酸葡甲胺, 于注射后行3期扫描, 分别为20~30 s (动脉期)、70~80 s (门静脉期) 及180 s (平衡期)。

常规超声: 应用二维超声及彩色多普勒超声检查肝内病灶, 记录病灶所在的位置、大小、回声类型及血流情况等信息。MRI提示肝内增强灶, 而常规超声未检出者, 记为等回声病灶, 病灶大小、位置等信息则以CEUS联合MRI实时导航为准。

CEUS联合MRI实时导航: 通过影像存储与传输系统 (picture archiving and communication system, PACS), 将MRI图像导入超声仪器内置的导航系统中, 以清晰地显示病灶的MRI图像

序列为融合图像。连接磁感应器与超声仪器，将磁感应器靠近患者，观察信号强度，调节磁感应器至适宜位置。打开选定的MRI图像序列，使得超声图像和MRI图像在超声仪器的屏幕上同时显示。超声探头确定初始导航平面，以肝内特征性结构（如门脉左支矢状段的囊部或胆囊颈部等）为参照物，进行对位匹配融合，并进行细微调节，观察导航状态下超声显示肝内结构图像与MRI所示图像的一致性，在冻结图像后，用同步测量标志检测MRI显示特征性结构，查看同步测量标志在超声图像中的位置及对应情况，二者间距离误差 ≤ 5 mm，则认为配对成功，否则重新配对。以MRI序列上清晰显示病灶的切面为标准切面，开启CEUS模式，同屏双幅显示观察，经肘正中静脉团注SonoVue 1.5~2.4 mL，用5 mL生理盐水快速团注冲管，持续观察5~10 min，存储CEUS联合MRI实时导航的全过程动态图像。记录CEUS上肝脏病灶的大小、增强模式等信息。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示；计数资料以百分率表示，行 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病灶一般情况

31例患者40个肝内病灶均为MRI发现，病灶最大径均 ≤ 20 mm，平均为 (11.42 ± 3.17) mm。病灶位于尾状叶2个，左外叶7个，左内叶8个，右前叶11个，右后叶12个。

2.2 CEUS联合MRI实时导航融合情况

40个病灶均完成超声图像与MRI图像配对融合，符合融合标准，配对融合成功率为100%。

2.3 病灶检出情况

小肝癌CUES联合MRI实时导航表现见图1~2，在导航状态下，MRI所示病灶在超声造影图像上呈现“快进快退”表现。

常规超声检出肝内病灶共13个（32.5%，13/40），CEUS联合MRI实时导航检出肝内病灶

共37个（92.5%，37/40），两者间在检出率方面差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

在不同回声类型的小肝癌病灶检出上，CEUS联合MRI实时导航检出率：等回声病灶88.9%（24/27），稍低及低回声病灶100.0%（13/13）。实时导航在不同回声类型的肝内病灶的检出率方面差异无统计学意义（ $P=0.538$ ）。

在不同位置的小肝癌病灶检出上，CEUS联合MRI实时导航检出率：尾状叶100.0%（2/2），左外叶100.0%（7/7），左内叶100.0%（8/8），右前叶81.8%（9/11），右后叶91.7%（11/12）。实时导航在不同位置的肝内病灶的检出率方面差异无统计学意义（ $P=0.658$ ）。

在不同大小的小肝癌病灶检出上，CEUS联合MRI实时导航检出率：88.9%（16/18，6~10 mm）、100.0%（16/16，11~15 mm）、83.3%（5/6，16~20 mm），实时导航在不同大小的肝内病灶的检出率方面差异无统计学意义（ $P=0.359$ ）。

3 讨 论

肝癌患者术后有较高的复发率和转移率，且复发后常不表现任何临床症状和体征，对肝癌术后的远期疗效有着较大的影响，故术后定期的影像学随访复查已成为肝癌早期复发诊断的重要途径^[5]，如能对肝癌复发实现早发现、早治疗，可明显改善复发患者的存活率及预后。

超声检查因其在操作上简便、灵活、实时，且无创、价廉，成为许多国家肝癌诊疗指南^[6-7]上推荐的一线筛查方法。但复发性肝癌患者肝脏背景复杂，慢性肝病及肝硬化造成的肝脏回声增粗不均，多次手术、消融等治疗造成的肝脏局部形态、回声失常等原因，使得复杂肝脏背景下一旦出现复发灶，常规超声检查在区分肿瘤与肝硬化结节上存在很大困难^[8]。消融治疗以其微创、高效、并发症少的优点广泛应用于小肝癌的治疗，而术前残留复发灶的准确检出、消融过程中的精准定位是充分、适宜消融的重要保证。

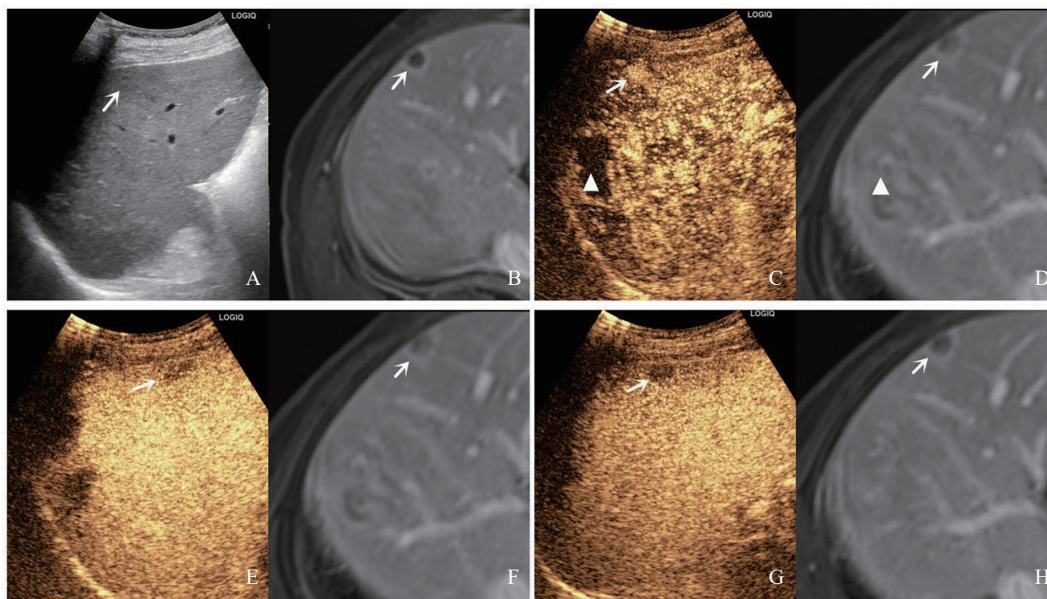


图1 典型病例1(患者, 男性, 56岁, 胃癌肝转移消融后复发) 超声图像

在CEUS联合MRI导航下, 定位于肝S7段包膜下环状增强灶同一解剖断面, 常规超声未见明显病灶回声(A、B箭头所示); 行CEUS检查, 注射超声造影剂26 s后, 与MRI所示病灶对应位置CEUS图像上可见一快速增强区, 大小约13 mm × 10 mm(C、D箭头所示), 其下方见团块状不增强区(C、D三角形所示), 为既往消融治疗后改变; 注射超声造影剂后约60 s, 该病灶在CEUS图像上呈稍低回声, 边界模糊(E、F箭头所示); 注射超声造影剂后约210 s, 病灶呈明显低回声, 边界清晰(G、H箭头所示), 病灶呈“快进快退”表现。

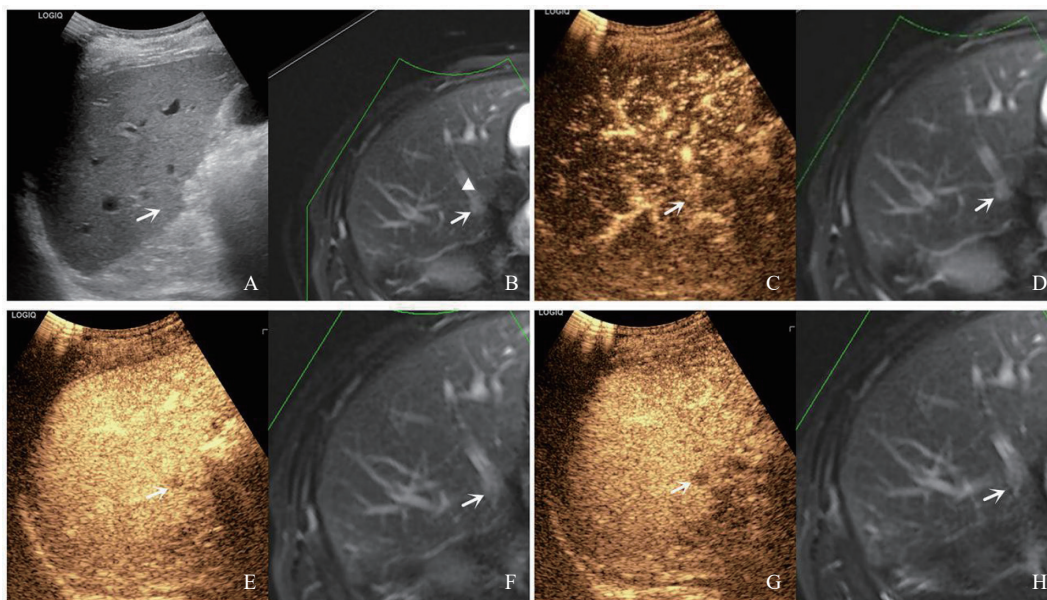


图2 典型病例2(患者, 男性, 61岁, 结肠癌肝转移综合治疗后复发) 超声图像

在CEUS联合MRI导航下, 定位于肝S5段紧贴门脉右后支(B三角形所示)稍增强灶同一解剖断面, 常规超声未见明显病灶回声(A、B箭头所示); 行CEUS检查, 注射超声造影剂26 s后, 与MRI所示病灶对应位置CEUS图像上可见一轻度增强区(C、D箭头所示); 注射超声造影剂后约36 s, 该病灶在CEUS图像上呈稍低回声, 边界模糊(E、F箭头所示), 大小约8 mm × 6 mm; 注射超声造影剂后约140 s, 病灶呈明显低回声, 边界清晰(G、H箭头所示), 病灶呈“快进快退”表现。

肝肿瘤的CEUS检查是通过将一定量的微泡造影剂注入到外周静脉,在数分钟的时间内观察病灶内部在动脉期、门脉期及延迟期增强的情况,从而了解病灶内部血供特征,进而明确肿瘤性质。Zhou等^[9]针对132例患者147个 ≤ 20 mm的病灶进行CEUS检查,发现首次CEUS的检出率为71.4% (105/147),但若病灶直径 ≤ 10 mm时,检出率则下降到55.9% (38/68),这显示了CEUS在小肝癌检出方面的不足。此外,CEUS对高位置(膈顶部)及脏面等边缘位置肿瘤检查时,容易受到肺及胃肠道气体的干扰、肋骨遮挡而导致视野受限。

MRI在软组织中的高分辨率使得其在肝内血管、胆管的显示上有较大的优势,有助于清楚地显示肿瘤的局部侵袭情况,且其相对于超声检查,在直径 < 1 cm的小肝癌中具有更高的检出率、灵敏度及特异度^[10]。多篇文献^[11-12]报道,MRI诊断肝癌的灵敏度、特异度分别为0.79~0.88、0.90~0.94。虽然MRI在肝癌的检出上有较大的优势,但其存在检查时间过长、体内金属植入物患者存在禁忌等因素,无法满足小肝癌的早期诊断,且目前MRI仍无法实现实时引导下的热消融治疗。

鉴于两种不同原理的影像学检查方法在小肝癌的诊断上各有优劣^[13],CEUS联合MRI实时导航技术应运而生。CEUS联合MRI实时导航技术通过融合MRI容积成像与CEUS图像,在内置的融合软件引导配合下,同屏双幅成像,在常规超声上找到的可疑病灶区域进行CEUS检查,从而更准确地对病灶进行定位检出,有利于观察到病灶的完整造影时相,进而提高小肝癌的诊断效能。

Dong等^[14]研究发现,实时虚拟导航技术联合CEUS对常规超声显示困难的小肝癌病灶检出率(95.9%,47/49)优于单独应用CEUS(42.9%,21/49),表明导航技术联合CEUS在降低肝脏隐匿性病灶的漏诊率和误诊率方面具有价值。田江克等^[15]对68个肝硬化背景下肝癌病灶进行分析发现,CEUS单独诊断小肝癌病灶的灵敏度、特异度及准确度分别为60.0%、69.5%

和63.2%,而CEUS联合影像导航灵敏度、特异度及准确度分别为86.6%、78.3%和83.8%。毛枫等^[16]针对26个常规超声显示不清的病灶进行CEUS联合MRI实时导航检查,发现CEUS联合MRI实时导航检出率(26/26,100.0%)明显高于单独采用CEUS的检出率(18/26,69.2%)。上述研究均展现出CEUS联合MRI实时导航技术在提高小肝癌病灶检出率方面的优势。

本研究中常规超声检查对小肝癌病灶的检出率为32.5% (13/40),CEUS联合MRI实时导航对小肝癌病灶的检出率为92.5% (37/40),两者在检出率方面差异有统计学意义($P < 0.05$),说明CEUS联合MRI实时导航有助于小肝癌病灶的检出,研究结果与相关报道^[14-20]相符。

本研究中增强MRI提示而常规超声无法检出的等回声小肝癌病灶,受限于局部肝切除造成的肝脏形态失常、消融治疗后局部肝组织回声紊乱以及肝硬化结节背景,常规超声检查也仅能锁定病灶大致范围,但依然无法检出。而CEUS联合MRI实时导航下,肝癌特征性的“快进快退”等超声灌注特征,使我们有信心检出该病灶,并对肝癌作出准确诊断。本研究中,CEUS联合MRI实时导航在常规超声无法检出的等回声病灶中,亦有较高的检出率88.9% (24/27),而对于稍低及低回声病灶的检出率达到了100.0% (13/13),这也表明了CEUS联合MRI实时导航技术对等回声病灶检出率明显高于常规超声的优越性。CEUS联合MRI实时导航技术在不同回声类型的肝内病灶的检出上差异无统计学意义($P = 0.538$),也说明实时导航在各种不同回声类型的小肝癌病灶检出上都具备较好的效能。

本研究中,实时导航在不同位置($P = 0.658$)、不同大小($P = 0.359$)的小肝癌病灶检出上差异无统计学意义,这说明实时导航可以在一定程度上消除超声检查的不足。但本研究中仍有3个病灶在CEUS联合MRI实时导航下亦无法检出,分析原因可能有:① 3个未检出病灶的位置分别位于肝脏膈顶部、肝包膜下及术区边缘,被肺部气体或胃肠道气体所遮盖,影响了超声联合MRI导航技术的发挥;② 病灶的直径过

小, 未检出的3个病灶中其中有2个病灶大小仅为10 mm, 基于我们判定的融合标准(在冻结图像后, 用同步测量标志检测MRI显示特征性结构, 查看同步测量标志在超声图像中的位置及对应情况, 二者间距离误差 ≤ 5 mm), 患者的呼吸运动对病灶检出的结果存在一定影响。

CEUS联合MRI实时导航技术在小肝癌病灶上有较高的诊断准确度, 有助于小肝癌病灶的早期发现, 值得临床推广应用。

[参 考 文 献]

- [1] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状 [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(3): 145-149.
- [2] JEMAL A, WARD E M, JOHNSON C J, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2014, featuring survival [J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(9): dx030.
- [3] LIANG P, YU J, YU X L, et al. Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multicentre analysis of 1 363 treatment-naive lesions in 1 007 patients in China [J]. Gut, 2012, 61(7): 1100-1101.
- [4] MINAMI Y, KUDO M. Ultrasound fusion imaging of hepatocellular carcinoma: a review of current evidence [J]. Dig Dis, 2014, 32(6): 690-695.
- [5] 刘城林, 梁 昆, 于礼建. 复发性肝癌治疗的研究进展与展望 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(84): 23-27.
- [7] CATURELLI E, SOLMI L, ANTI M, et al. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study [J]. Gut, 2004, 53(9): 1356-1362.
- [8] MIYAMOTO N, HIRAMATSU K, TSUCHIYA K, et al. Contrast-enhanced sonography-guided radiofrequency ablation for the local recurrence of previously treated hepatocellular carcinoma undetected by B-mode sonography [J]. J Clin Ultrasound, 2010, 38(7): 339-345.
- [9] ZHOU Y, WANG Y D, WANG F M, et al. Additional diagnostic value of fusion imaging of CEUS and first CEUS of invisible hepatic lesions ≤ 2 cm [J]. J Ultrasound Med, 2021, 40(6): 1173-1181.
- [10] MIN J H, KIM Y K, CHOI S Y, et al. Detection of recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection: non-contrast liver MR imaging with diffusion-weighted imaging versus gadolinic acid-enhanced MR imaging [J]. Br J Radiol, 2018, 91(1090): 20180177.
- [11] LAN H L, LIN G S, ZHONG W Z. A meta-analysis of the added value of diffusion weighted imaging in combination with contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma lesser or equal to 2 cm [J]. Oncol Lett, 2020, 20(3): 2739-2748.
- [12] LEE Y J, LEE J M, LEE J S, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis [J]. Radiology, 2015, 275(1): 97-109.
- [13] MINAMI Y, NISHIDA N, KUDO M. Therapeutic response assessment of RFA for HCC: contrast-enhanced US, CT and MRI [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(15): 4160-4166.
- [14] DONG Y, WANG W P, MAO F, et al. Application of imaging fusion combining contrast-enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging in detection of hepatic cellular carcinomas undetectable by conventional ultrasound [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(4): 822-828.
- [15] 田江克, 李志艳, 李 猛, 等. 虚拟导航超声造影与常规超声造影检查肝硬化背景小肝癌的诊断价值比较 [J]. 传染病信息, 2016, 29(5): 284-287.
- [16] 毛 枫, 董 怡, 王依平, 等. 超声造影联合影像导航在小肝癌微创诊治中的应用研究 [J]. 肿瘤影像学, 2019, 28(2): 84-89.
- [17] MINAMI Y, KUDO M. Image guidance in ablation for hepatocellular carcinoma: contrast-enhanced ultrasound and fusion imaging [J]. Front Oncol, 2021, 11: 593636.
- [18] SCHWARZE V, RÜBENTHALER J, MARSCHNER C, et al. Advanced fusion imaging and contrast-enhanced imaging (CT/MRI-CEUS) in oncology [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(10): E2821.
- [19] MINAMI Y, KUDO M. Ultrasound fusion imaging technologies for guidance in ablation therapy for liver cancer [J]. J Med Ultrason (2001), 2020, 47(2): 257-263.
- [20] RENNERT J, GEORGIEVA M, SCHREYER A G, et al. Image fusion of contrast enhanced ultrasound (CEUS) with computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) using volume navigation for detection, characterization and planning of therapeutic interventions of liver tumors [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2011, 49(1-4): 67-81.

(收稿日期: 2021-11-10 修回日期: 2022-01-25)