

· 临床研究 ·

# 超声造影在肝转移性神经内分泌肿瘤鉴别诊断及引导消融治疗中的应用价值

梁 娴 符 慧 黄 利

**摘要** **目的** 探讨超声造影在肝转移性神经内分泌肿瘤(NETLM)鉴别诊断及引导消融治疗中的应用价值。**方法** 选取 29 例 NETLM 患者(NETLM 组)和 30 例非 NETLM 患者(NNETLM 组),两组均行超声造影检查,获得时间-强度曲线定量参数始增时间、达峰时间、减退时间、峰值强度,比较两组上述参数的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各定量参数单独及联合诊断 NETLM 的效能。对 29 例 NETLM 患者行超声造影引导下消融治疗,观察肿瘤灭活情况。**结果** NETLM 组达峰时间、减退时间、峰值强度分别为(23.52±4.44)s、(44.55±9.41)s、(19.79±3.45)dB,均高于 NNETLM 组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );两组始增时间比较差异无统计学意义。ROC 曲线分析显示,始增时间、达峰时间、减退时间、峰值强度诊断 NETLM 的曲线下面积分别为 0.549、0.657、0.809、0.777,联合应用诊断的曲线下面积为 0.945,与各参数单独诊断比较差异均有统计学意义( $Z=2.172、3.728、2.172、2.469$ ,均  $P<0.05$ )。29 例 NETLM 患者均顺利完成超声造影引导下消融治疗,其中 26 例经 1 次消融肿瘤完全灭活,2 例经 2 次消融完全灭活,1 例于消融后接受化疗干预后灭活。**结论** 超声造影对 NETLM 有较好的诊断价值;且其引导下治疗可提高一次性消融成功率。

**关键词** 超声检查;造影剂;神经内分泌肿瘤;肝转移;消融

[中图分类号]R445.1;R736

[文献标识码]A

## Value of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis and guided ablation treatment of liver metastatic neuroendocrine tumors

LIANG Xian, FU Hui, HUANG Li

Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China

**ABSTRACT** **Objective** To investigate the application value of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis and guided ablation treatment of liver metastatic neuroendocrine tumors (NETLM). **Methods** A retrospective analysis of 30 patients with non-neuroendocrine metastatic liver cancer (NNETLM) and 29 patients with NETLM were admitted. Contrast-enhanced ultrasound was performed in both groups. The quantitative parameters of time-intensity curve, such as time to increase, peak time, decrease time and peak intensity, were obtained. The differences of the above parameters between the two groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of each quantitative parameter in diagnosing NNETLM individually and combined. Twenty-nine patients with NETLM were treated with contrast-enhanced ultrasound-guided ablation, the condition of tumor inactivation was observed. **Results** The peak time, the decrease time, the peak intensity of NETLM group were (23.52±4.44)s, (44.55±9.41)s, and (19.79±3.45)dB, respectively, which were higher than those of NNETLM group, and the differences were statistically significant (all  $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in the time to increase between the two groups. ROC curve analysis showed that the area under the curve of time to increase, peak time, decrease time, and peak intensity for differential diagnosis of NETLM were 0.549, 0.657, 0.809, and 0.777, respectively, and the area under the curve of combined diagnosis was 0.945, which was statistically significant compared with the individual diagnosis of each parameter ( $Z=2.172, 3.728, 2.172, 2.469$ , all  $P<0.05$ ). All 29 NETLM patients successfully completed contrast-enhanced ultrasound-guided ablation, 26 patients were completely inactivated by only one ablation, 2 patients were completely inactivated by 2 ablations, and 1 patient received chemotherapy intervention after ablation to achieve inactivation. **Conclusion** Contrast-enhanced ultrasound has high value in the diagnosis of NETLM, and it can improve the success rate of one-time ablation.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Contrast agent; Neuroendocrine tumors; Liver metastases; Ablation

神经内分泌肿瘤是弥散在神经内分泌系统中的异质性肿瘤,好发于胰腺、胃肠道等部位。文献<sup>[1]</sup>报道,肝脏也逐渐成为神经内分泌肿瘤转移的常见部位,临床表现为腹胀、消瘦、腹部包块、乏力等症状,缺少特异性表现,常被患者忽略,故需尽早开展诊疗,延缓病情进展<sup>[2]</sup>。超声是肿瘤筛查的常用影像学手段,具有操作简便、无创、可重复性佳等优势,但肝转移性神经内分泌肿瘤(NETLM)的超声图像缺乏特异性,二维超声上肿瘤回声与肝实质回声差异较小,易引起漏误诊<sup>[3]</sup>。超声造影可定性、定量分析肝内病灶,通过观察病灶血供情况和组织灌注状态,提高诊断准确率<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨超声造影鉴别诊断 NETLM 及引导消融治疗的临床应用价值。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2018 年 4 月至 2021 年 3 月我院收治的经穿刺活检确诊的 29 例 NETLM 患者(NETLM 组)和 30 例非 NETLM 患者(NNETLM 组)。NETLM 组中男 19 例,女 10 例,年龄 42~75 岁,平均(58.95±4.32)岁,体质量指数 22~26 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.46±1.23)kg/m<sup>2</sup>,临床表现为消瘦、发热、乏力、右上腹疼痛、右上腹胀等;均为单发病灶,平均最大径(24.19±6.65)mm;原发灶包括肠道 22 例,胰腺 5 例,胃部 2 例。纳入标准:①经肝脏组织穿刺或手术病理确诊;②入院后均行超声造影检查。排除标准:①既往有造影剂过敏史;②合并心、脑、肺等重要脏器功能损害;③术前接受生长抑素等治疗;④既往接受全身系统性治疗;⑤合并混合型肝癌、肝外胆管癌、原发性肝癌等其他肝脏肿瘤;⑥检查资料不完整或图像质量不佳者。NNETLM 组中男 19 例,女 11 例,年龄 41~76 岁,平均(58.76±4.41)岁,体质量指数 22~27 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.86±1.33)kg/m<sup>2</sup>;均为单发病灶,平均最大径(25.67±6.38)mm。两组年龄、性别、体质量指数、病灶最大径比较差异均无统计学意义。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

### 二、仪器与方法

1. 超声造影检查:使用 GE Logiq E 9 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 2~6 MHz;造影剂使用 SonoVue(意大利博莱科公司),使用前注入 5.0 ml 生理盐水振荡均匀成混悬液备用。患者取平卧位,二维超声观察病灶形态、大小、位置、回声;选择最佳观察切面,根据病灶深度调节声功率输出,机械指数<0.1。然后行超声造影检查,经左肘静脉注入 2.4 ml 造影剂混悬液,尾

随 5.0 ml 生理盐水冲管。同时启动计时器,实时观察病灶区域回声强度和灌注情况,于动脉相、门脉相、延迟相观察病灶灌注增强表现,连续观察造影图像 5 min 并存盘。启动机器内置分析软件,将取样框置于病灶感兴趣区(1/2 面积肝实质或周围同水平等面积作为对照组),获得时间-强度曲线及其定量参数,包括始增时间、减退时间、达峰时间、峰值强度,均重复测量 3 次取平均值。检查结果由两名具有 10 年以上工作经验的超声医师采用双盲法评估,意见不一致时协商统一。

2. 超声造影引导下消融治疗:使用 MTI-5DT 微波治疗仪(南京长城医疗设备有限公司),微波热凝消融针 15 G,微波输出频率(2450±30)MHz,输出功率 0~120 W。患者取左侧卧位或平卧位,行全麻或局麻,于超声引导下确定肿瘤位置,明确入路,布针、消毒、铺巾,引入穿刺针后导入微波小容器,并在病灶边缘 10 mm 处放置 20 G 测温针。微波消融时动态监测温度变化,根据肿瘤大小适当调整作用时间和输出功率,共消融 20 min,消融后再行超声检查,若发现强化病灶则需再次行单极射频针治疗。术后 3 个月复查超声,观察病灶灭活情况。

3. 疗效判断标准<sup>[5]</sup>:①病灶内部或周边可探及少量血流信号,出现信号增强判为病灶进展;②病灶内部或周边未探及血流信号,呈低回声区判为病灶完全灭活。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较采用 *t* 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析超声造影定量参数诊断 NETLM 的效能,曲线下面积(AUC)比较行 *Z* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、NETLM 常规超声表现

29 例 NETLM 常规超声表现为病灶内部回声分布尚均匀,边界欠清;4 例呈低回声,2 例呈稍低回声,18 例呈稍高回声,5 例呈高回声;病灶与周围肝实质分界尚清 10 例,欠清晰 18 例,不清晰 1 例;10 例病灶周边可见环状无回声区;5 例病灶内部可见无回声区,大小 17~21 mm,边界欠清。

### 二、两组超声造影定量参数比较

NETLM 组达峰时间、减退时间、峰值强度均高于 NNETLM 组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05);两组始增时间比较差异无统计学意义。见表 1 和图 1,2。

表1 两组超声造影定量参数比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	始增时间 (s)	达峰时间 (s)	减退时间 (s)	峰值强度 (dB)
NETLM组	17.85±3.15	23.52±4.44	44.55±9.41	19.79±3.45
NNETLM组	17.53±3.31	21.19±3.39	33.49±7.33	16.55±2.41
<i>t</i> 值	0.380	2.270	5.046	4.194
<i>P</i> 值	0.705	0.027	<0.001	<0.001

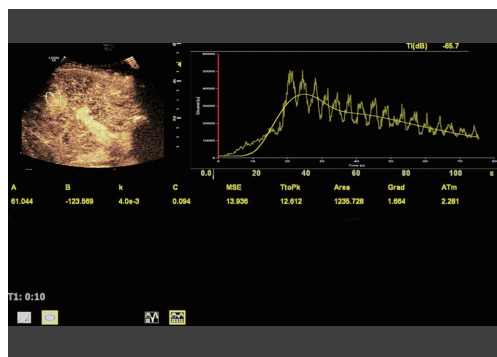


图1 NETLM组超声造影时间-强度曲线图

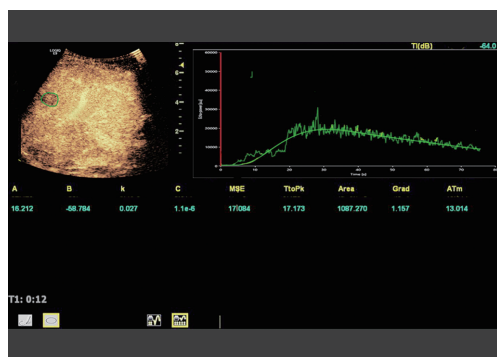


图2 NNETLM组超声造影时间-强度曲线图

### 三、ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示,始增时间、达峰时间、减退时间、峰值强度诊断 NETLM 的 AUC 分别为 0.549、0.657、0.809、0.777,将上述超声造影定量参数纳入 Logistic 回归分析,获得联合诊断的公式:四项联合=始增时间+0.046/0.769×达峰时间+(-0.250)/0.769×减退时间+(-0.631)/0.769×峰值强度,联合应用诊断的 AUC 为 0.945,与各参数单独诊断比较差异均有统计学意义( $Z=2.172、3.728、2.172、2.469$ ,均  $P<0.05$ )。见表 2 和图 3。

### 四、消融治疗效果及并发症情况

1. 消融治疗效果:29 例 NETLM 患者均顺利完成治疗,其中 26 例经 1 次消融肿瘤完全灭活,2 例经 2 次消融完全灭活,1 例于消融后接受化疗干预达到灭活。3 个月后随访发现 1 例病灶呈局部进展。同一患者消融前后超声图像见图 4。

2. 并发症情况:29 例 NETLM 患者中,1 例术后

表2 超声造影定量参数单独及联合应用诊断 NETLM 的 ROC 曲线分析

参数	AUC(95%可信区间)	<i>P</i> 值	敏感性 (%)	特异性 (%)	截断值
始增时间	0.549(0.400~0.699)	0.514	48.3	70.0	18.5 s
达峰时间	0.657(0.517~0.798)	0.038	48.3	80.0	23.5 s
减退时间	0.809(0.700~0.918)	0.000	51.7	100	46.5 s
峰值强度	0.777(0.656~0.898)	0.000	58.6	86.7	18.5 dB
联合应用	0.945(0.890~1.000)	0.000	86.2	93.3	-

AUC:曲线下面积

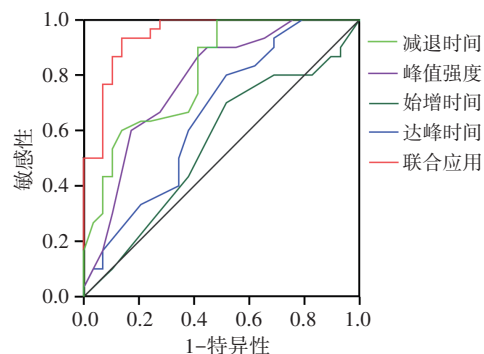
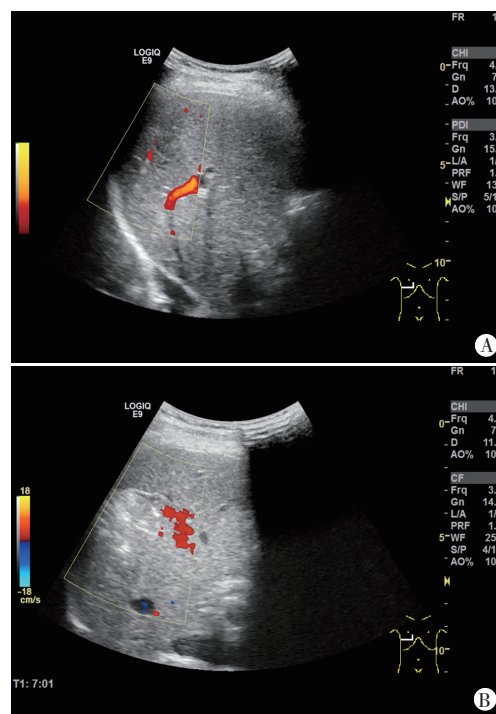


图3 超声造影定量参数单独及联合应用诊断 NETLM 的 ROC 曲线图



A: 消融前病灶内部探及杆状彩色血流信号;B: 消融后病灶内部未探及彩色血流信号

图4 同一肝右前叶转移瘤患者消融前后超声图像

出现发热,持续 3 d,经物理降温、退热药物干预后好转;1 例术后进针处出现局部疼痛,无肌肉紧张、反跳痛,口服止痛药物后好转;1 例老年患者因病灶邻近膈肌,且有心脏病史,术后第 2 天出现急性冠状动脉综合征,给予利尿、扩张冠状动脉、低流量吸氧对症处理后好转。其余患者均未见并发症发生。

## 讨 论

神经内分泌肿瘤可以发生在人体任何部位,最常见的为胃、肠、胰腺等消化系统神经内分泌肿瘤,近年来 NETLM 发生率呈上升趋势,若未及时干预,可影响患者生活质量,故需尽早明确诊断并及时治疗。常规超声是神经内分泌肿瘤的首选检查方法,但其对 NETLM 的敏感性较低;超声造影能更准确地显示病变内血流灌注状态,为肝内病变诊断及鉴别诊断提供更多有价值的信息<sup>[6]</sup>。另有研究<sup>[7]</sup>发现超声造影能够早期显示分支状瘤内血管,经造影剂充盈后,可伴随高增强结节,周围呈低回声,从而更好地为临床诊断提供依据。目前,超声造影对 NETLM 诊断效能的研究仍处于初步阶段,本研究旨在探讨超声造影在鉴别诊断 NETLM 及引导消融治疗中的临床价值。

研究<sup>[8]</sup>发现,NETLM 超声造影常表现为动脉相快速增强,呈稍高回声。本研究结果显示,NETLM 组达峰时间、减退时间、峰值强度均高于 NNETLM 组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );两组始增时间比较差异无统计学意义,与严华<sup>[9]</sup>的研究结果相似,进一步说明 NETLM 以均匀增强及“快进慢出”或“快进快出”的增强-减退模式为主,利于病理分级的评估。分析原因为:①NETLM 病灶内纤维组织和坏死成分少,肿瘤实质成分多,增强持续时间较长,加之肝转移是由肝动脉供血,门静脉参与较少,导致较多新生血管生成,峰值强度增高,减退时间延长,与肝实质回声对比明显;②NETLM 大多为富血供肿瘤,以肝动脉供血为主,经肘静脉注射造影剂后,动脉相呈完全填充,表现为“快进”。本研究常规超声检查显示,NETLM 患者中 4 例病灶呈低回声,2 例呈稍低回声,与周围肝实质比较无明显差异,与部分分化较高的肝细胞特征相似,表明门静脉可能参与 NETLM 血供<sup>[10]</sup>,但相关机制尚待今后进一步探索。

超声造影时间-强度曲线能直观显示肿瘤内血管造影剂的流量、流速变化,量化评价肿瘤内血管的灌注模式和丰富程度,有效辨别病灶类型。为进一步探讨超声造影定量参数对 NETLM 的诊断效能,本研究将始增时间、达峰时间、减退时间、峰值强度纳入 ROC 曲线分析,结果显示其诊断 NETLM 的 AUC 分别为 0.549、0.657、0.809、0.777,联合应用诊断的 AUC(0.945)高于各参数单独应用(均  $P < 0.05$ ),进一步说明联合应用对 NETLM 的诊断价值较高,可为临床制定治疗方案提供参考。

目前 NETLM 的主要治疗方法为外科手术,微波消融具有操作简便、创伤小、安全性高等优势。有学者<sup>[11]</sup>发现术前、术中精准定位有助于顺利切除病灶,

安全性较高。本研究结果显示,29 例 NETLM 患者均于超声造影引导下顺利完成消融治疗,89.65% 的患者仅 1 次治疗后肿瘤完全灭活,且术后并发症发生率低,表明超声造影引导下消融治疗能更好地改善预后,提高一次性治疗成功率。分析原因为:①超声造影能明确病灶大小、范围、数量、形态及血流情况,有助于顺利完成消融治疗,保证适形灭活肿瘤;②超声仪器的计算机模拟系统能够结合测温系统,实时监测治疗期间温度,避免灼伤周围正常组织;③根据超声影像特征设定个体化方案,能够提高治疗成功率,且在超声造影引导下治疗可完全灭活覆盖肿瘤外缘 5 mm 内组织,降低复发率<sup>[12]</sup>。

综上所述,超声造影对 NETLM 有较好的鉴别诊断价值;且其引导下治疗可提高一次性消融成功率,改善预后,具有较好的临床应用价值。

## 参考文献

- [1] Del Prete M, Di Sarno A, Modica R, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound to define prognosis and predict response to biotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(12): 1373-1380.
- [2] 冯秋霞,刘娜娜,张海龙,等.原发性肝脏神经内分泌肿瘤的影像学表现[J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(4): 598-602.
- [3] 周艳珂,王敬敏,田婧,等.肝脏神经内分泌肿瘤与肝细胞癌超声学特征的差异比较[J]. *肝脏*, 2020, 25(7): 686-688.
- [4] Kira O, Alain D, Julia E, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation: a new therapeutic approach for pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(7): 2637-2647.
- [5] Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study [J]. *Endoscopy*, 2019, 51(9): 836-842.
- [6] 曹东明,景香香,林运旺.肝转移癌超声造影增强模式表现分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(3): 431-434.
- [7] 王文清.肝脏原发性和转移性神经内分泌肿瘤的超声造影表现对比[J]. *肝脏*, 2020, 25(5): 55-57.
- [8] 黄京智,苏丽娅,陈洁,等.肝转移性神经内分泌肿瘤与转移性腺癌超声特征的对比研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36(4): 343-347.
- [9] 严华.超声造影在诊断肝脏转移性神经内分泌肿瘤中的价值[J]. *肝脏*, 2019, 24(8): 902-904.
- [10] 汪瀚韬,王文平,张小龙,等.超声造影在神经内分泌来源及非神经内分泌来源转移性肝癌中鉴别诊断的应用价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(11): 981-985.
- [11] 吴禾禾,马春亮,唐源,等.超声引导下金标植入在 SBRT 治疗肝脏恶性肿瘤中的价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36(11): 1006-1008.
- [12] 申健,加静,王桃英,等.腹腔镜超声引导下射频消融治疗大肠癌肝转移的临床应用分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2018, 23(5): 575-577.

(收稿日期:2021-12-04)