

超声造影在中晚期肝细胞癌非手术治疗效果评估中的应用研究现状

廖曼丽, 周宏莲, 徐晓红* (广东医科大学附属第一医院超声科, 广东湛江 524001)

摘要: 中晚期肝细胞癌(HCC)的治疗以非手术治疗为主, 如何制定个性化的治疗方案或根据疗效及时调整方案是目前临床急需解决的关键问题, 因此, 早期准确地评估中晚期HCC的治疗效果尤为重要。目前, 公认的主要评估方式是增强CT和增强MRI, 但是CT具有放射性, 不适合反复多次检查; MRI价格昂贵、部分患者检查受限。超声造影(CEUS)能实时、动态、无辐射、高敏感性地识别肿瘤的活性。该文综述了CEUS在中晚期HCC非手术治疗效果评估中的应用研究现状。

关键词: 肝细胞癌; 非手术治疗; 效果; 超声造影

中图分类号: R 735; R 445 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2024) 03-0306-07

Current study of contrasted-enhanced ultrasound in the assessment of the effectiveness of non-surgical treatment of middle and advanced hepatocellular carcinoma

LIAO Man-li, ZHOU Hong-lian, XU Xiao-hong* (Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Non-surgical modalities was widely used in the treatment of middle and advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Thus, how to enact a personalized treatment plan or adjust the plan in time according to the efficacy is a key issue that needs to be urgently solved in the clinic nowadays, so it is especially important to accurately assess the efficacy of the treatment of middle and advanced HCC at an early stage. At present, enhanced computed tomography (CT) and enhanced magnetic resonance imaging (MRI) are the main assessment modalities. However, CT is radioactive and not suitable for repeated examinations while the MRI is expensive and limited for patients. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) has been considered a better way to detect the tumors with high sensitivity and dynamic and without radiation. We summarized the current research advances of ultrasonography in the evaluation of the efficacy of non-surgical treatment of middle and advanced HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; non-operative treatment; efficacy; contrasted-enhanced ultrasound

原发性肝癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其中肝细胞癌(HCC)是主要的病理类型^[1]。巴塞罗那分期(BCLC)是目前常用的HCC临床分期系统^[2], 分期中将多灶性HCC、肝功能保留、无肿瘤相关症状、无血管侵犯或肝外播散的患者, 以及表现为血管侵犯或肝外播散, 但仍相对健康, 且保留肝功能的患者定义为中晚期HCC患者。目前, 能够治疗HCC的方法只有手术切除和肝移植, 但是由于HCC起病隐蔽, 许多患者发现时已处于中晚期, 已到无法手术阶段, 而且肝移植的条件有限, 许多患者只能接受非手术治疗方式, 包括局部区域治疗和系统性全身治疗, 如经动脉化疗栓塞术(TACE)、经动脉放射栓塞术(TARE)、肝动脉灌注

化疗(HAIC)、靶向治疗及免疫治疗等。这些治疗效果的评估方法有增强CT、增强MRI、超声造影(CEUS)等, 其中CEUS有实时动态显示病灶的微细血流灌注、简便快捷、无辐射等优点, 已广泛应用于HCC的诊断、鉴别诊断、疗效评估及随访^[3]。本文就CEUS在中晚期HCC非手术治疗效果评估中的应用研究现状作一综述。

1 CEUS评估HCC非手术治疗效果的优势

目前, 增强CT和增强MRI是评价肿瘤治疗后活性组织残留的参考标准, 其中改良版的实体瘤评价标准(mRECIST)被广泛用于评价HCC非手术局部区域

收稿日期: 2024-01-06

基金项目: 广东医科大学科研基金立项资助项目(GDMUM2020033)

作者简介: 廖曼丽(1998-), 女, 在读硕士研究生, 住院医师, E-mail: liaoml15@163.com

通信作者: 徐晓红(1966-), 女, 博士, 主任医师, E-mail: 13828297586@139.com

治疗的反应^[4]。mRECIST评价标准通过对靶病灶、非靶病灶的内部强化变化及新发病灶情况综合性评估肿瘤的治疗效果,改善了以往仅用病灶体积变化评估治疗疗效的局限性。HCC非手术治疗后,病灶内往往出现缺血、缺氧、坏死而表现出来的肿瘤内动脉强化消失或减弱,但是在系统治疗后病灶内出现解剖学变化较生物学行为变化更晚,因此现有的研究多在探索能够早期评估肿瘤活力或血流灌注变化合适、有效的影像学手段,辅助患者个性化治疗方案的制定。CEUS是指在灰阶超声的基础上,通过静脉注入超声造影剂微泡,提高组织血流显示敏感性的检查手段。CEUS是纯血池显像,造影剂不会渗到血管外,不受组织回声变化影响,能动态、连续、直观地显示组织细微的微循环灌注情况,很好地区分活性组织的动脉高增强与凝固坏死区域的无增强^[5],如实时动态超声造影能够有效识别后肿瘤组织残留情况引导HCC微波消融治疗并提高肿瘤的完全消融率,减少肿瘤复发^[6]。在蓝思荣等^[6]的研究中对照组HCC在常规二维超声引导下进行经皮微波消融术治疗,而研究组HCC则在实时CEUS引导下进行,经比较发现,CEUS能更有效地识别术后肿瘤组织残留情况,提高肿瘤的完全消融率以及减少肿瘤的复发。研究发现,CEUS早期的血流灌注变化可以预测不同阶段HCC对不同治疗的长期反应^[7]。而且,术前基于CEUS和基于普美显增强MRI的影像组学在<5 cm的HCC微血管侵犯上具有相当的预测效能,两者结合的性能更高,能够辅助指导患者治疗方案的选择^[8]。Savsani等^[9]发现TACE术后4-6周进行二维和三维CEUS检查,检测残留HCC的灵敏度高于增强CT或MRI,但特异性较低。CEUS是HCC非手术治疗术前预测微血管侵犯、实时疗效评估及随访监测的确切手段。

其次,CEUS除了定性分析,还可进行定量分析。CEUS定量分析是指对CEUS的图像进行感兴趣区(ROI)勾画,通过分析软件对病灶的血流灌注进行分析,生成时间-强度曲线(TIC)和相对应的灌注参数的技术。灌注参数包含到达时间(RT)、达峰时间(TTP)、洗出时间(WT)、峰值强度(IMAX)、曲线下面积(AUC)、增强信号强度(ISI)等。CEUS定量分析具有量化局部灌注水平的能力,能够量化评估区域的血流灌注变化,减少超声检查操作者依赖性、主观性等缺陷^[10]。CEUS定量参数不仅能用于评估HCC的非手术治疗效果,而且CEUS定量参数的早期变化能够用于预测肿瘤对非手术治疗的有效性。Kuorda等^[11]的研究表明HCC患者在接受仑伐替尼治疗7 d后,

TIC定量参数在治疗有反应者与无反应者之间有差异,且与治疗8周后的CT评估效果相对应,能够帮助临床指导患者选择进一步的治疗方案。

另外,超声造影剂注入人体后约15 min随人体呼吸排出体外,注射前无需皮试,基本不经过肝肾排泄,可用于肝肾不全的患者,不良反应发生率低,安全性高。增强CT具有较高的空间分辨率,能够较整体地评估HCC非手术治疗后病灶的残余肿瘤情况,而多排螺旋CT增强扫描可以清晰显示HCC的供血动脉,以便介入医生在TACE之前充分了解肿瘤血管的起源、走向和形态^[12],但增强CT有放射性,短期内不能重复使用。增强MRI具有较高的软组织分辨率,具有多平面、多参数成像的优点,不同成像序列各有优势和不足,如在常规T1和T2加权成像序列上残余肿瘤和凝固性坏死、出血均表现为T1加权成像低信号和T2加权成像高信号,在两者的区分上意义不大,结合扩散加权成像和普美显增强MRI能很好地区分残余肿瘤和坏死组织,普美显增强MRI表现为动脉期结节状高增强和肝胆特异期低信号,对TACE术后残余HCC检出的敏感性高达96.97%^[13],但增强MRI价格相较昂贵,对患者的配合度要求较高。CEUS实时动态扫描能弥补CT或MRI定点扫描的局限性,是一种安全且成本较低的增强CT或MRI的替代监测手段,能够实时动态监测组织的所有血流灌注阶段,包括动脉期、门脉期、延迟期及血管后相,相较于增强CT和MRI具有更高的时间分辨率以及能在短时间内重复使用,并能反复、实时动态、直观地反映中晚期HCC非手术治疗前后的血流灌注改变,对疗效进行评估和随访,对于确保治疗效果和检测复发具有重要意义。综上,CEUS辅助增强CT或MRI能更加全面、准确地监测HCC非手术治疗效果。

2 CEUS在中晚期HCC非手术治疗效果评估中的应用

2.1 CEUS在TACE治疗效果评估中的应用

TACE是指将导管选择性或超选择性插入到肿瘤供血靶动脉后,使用抗肿瘤药物联合微粒、微球进行化疗性栓塞,使靶动脉闭塞,从而达到肿瘤缺血、缺氧坏死的目的。TACE是失去手术机会的HCC的首选治疗手段^[14],治疗后部分患者的肿瘤血供发生变化,病灶内可能会出现残留的活性组织。目前对于TACE治疗后的准确疗效评估手段并无统一定论,增强CT是HCC患者TACE术后疗效常用的影像学技术。但有研究表明,在增强CT中,HCC中浓聚的碘油呈现比周围

肝实质更亮的高密度影,而肿瘤活性组织增强时也表现为高于周围组织的高密度影,此时增强CT上病灶的碘油沉积难以与残留的活性组织区分,从而导致高估肿瘤对TACE的治疗反应^[15]。由于CEUS造影剂的摄取取决于病灶与周边肝组织的血管化程度,不受灰阶超声上病灶原始回声及邻近组织回声的影响。Liu等^[16]认为CEUS对TACE术后,尤其是对于碘油完全充满的残余肿瘤的检出更敏感、准确。TACE首次治疗后,残留的活性肿瘤可以诱导新生血管形成和持续生长,因此往往需要重复治疗维持对肿瘤的控制,介入放射学会指南推荐治疗后随访CT或MRI检测在局部区域治疗约4周后进行^[17]。但是对于这类患者,局部治疗后再次补充治疗是非常必要的,因此早期监测肿瘤活性更有意义。一项研究报告指出,CEUS在识别首次TACE术后残留活性肿瘤的供血血管的准确率为85%,术后残留肿瘤的检出率为100%,能够早期指导患者进一步的治疗选择^[18]。Cho等^[19]也发现CEUS对TACE治疗后肿瘤内血流残留的检出率优于多层螺旋CT,敏感性为100%,CEUS在治疗4周后便能识别所有患者的肿瘤残留,而在MRI上有半数患者的肿瘤残留在8周后才检出。Tian等^[20]发现TACE治疗后3、15、30 d的CEUS定量参数PI较治疗前降低,治疗前后比较差异有统计学意义。上述研究均表明CEUS可以作为评估肝癌TACE治疗效果的有效工具,在区分完全坏死和残余活性组织上具有与增强CT或MRI相当的能力,能够早期动态观察肿瘤活性组织。但是上述的研究多为单中心研究,且病例数均较少,目前尚不推荐CEUS作为评估TACE治疗效果的金标准^[21]。

2.2 CEUS在TARE治疗效果评估中的应用

TARE是指将载有放射性元素钇-90 (Y-90)的玻璃微球或树脂微球通过肝动脉注入到肝肿瘤, Y-90衰减发射出 β 射线,对肝癌进行高剂量内放射治疗。而Y-90衰变的平均和最大软组织穿透深度分别为2.5、12 mm,限制了其对区域以外组织的辐射。因此TARE是控制和降低肝脏肿瘤分期的有效和通用治疗方法,能够使不适合于肝移植标准的患者实现肿瘤降期^[22-23]。与消融治疗或化疗栓塞治疗不同的是放射栓塞导致的是肿瘤的长期坏死,影像学需要几个月才能表现出来,因此通常在治疗后1~3个月进行CT或MRI检查,观察最佳治疗反应可能需要长达6个月^[24]。研究发现, TARE有反应者在治疗2周后的CEUS表现为肿瘤血管减少,而无反应者表现为肿瘤灌注和血管的不变或者增加; CEUS观察到的肿瘤残余血管和

肿瘤的灌注变化与TARE治疗3~4个月后CT或MRI评估结果具有良好的相关性,能够帮助患者早期评估、干预^[25]。此外, Eisenbrey等^[26]研究表明CEUS微泡空化结合TARE具有一定的可行性,超声触发的微泡破坏能够增加肿瘤对TARE的敏感性,这一结果可能与蛋白质或脂质外壳包裹的微泡在足够的声压共振下对振荡压力波产生非线性但稳定的振荡,以及在较高的声压下微气泡通过气体扩散和惯性空化发生破坏相关,而惯性空化能够增加实体瘤对辐射的敏感性^[27]。目前,超声及CEUS在TARE疗效评估中的应用较少,由于TARE并不直接栓塞血管,所以对于这类患者治疗后即刻的疗效评估有待进一步研究。

2.3 CEUS在HAIC治疗效果评估中的应用

HAIC是一种通过肝动脉向肿块内注入高度浓缩化疗药物,从而增加肿瘤局部化疗药物浓度以促进其抗肿瘤作用的治疗方式。由于晚期HCC几乎所有血供都来自肝动脉,而正常的肝实质约70%来自门静脉供血,所以HAIC能够更大程度地通过肝动脉向肿瘤持续灌注高浓度的细胞毒性药物而达到肿瘤的杀伤作用。目前,HAIC联合靶向及免疫治疗被广泛用于中晚期HCC患者,表现出很好的疾病控制率,而且其治疗相关的不良反应是可控的^[28-29]。在既往关于HAIC治疗HCC的研究中,主要以RECIST或mRECIST结合CT或MRI影像学作为评估治疗反应的金标准^[30]。目前,超声及CEUS在HAIC治疗效果评估中的研究甚少,1例晚期HCC合并门静脉癌栓的患者通过HAIC治疗后利用CEUS清晰显示门静脉癌栓线条征消失,说明CEUS对HCC合并门静脉癌栓的患者HAIC治疗前后的评估有一定的价值^[31]。CEUS在其他局部区域治疗效果评估的研究表明其能定性及定量评估治疗前后实体瘤的血流灌注变化,尤其对于治疗后病灶主要表现为瘤内坏死而瘤体体积变化不明显的病例更有意义,未来仍需更多的研究来挖掘CEUS在HAIC治疗效果评估中的应用价值。

2.4 CEUS在靶向及免疫治疗效果评估中的应用

许多晚期肝癌患者在确诊时已经丧失了根治性治疗的机会,即使行根治性治疗,复发、转移的风险也很高,因此全身治疗具有重要意义。而靶向及免疫治疗是全身治疗的重要组成部分,也是中晚期HCC患者的主要治疗手段。Shiozawa等^[32]研究表明,CEUS到达时间参数成像(AtPI)的平均到达时间在低甲胎蛋白水平HCC患者索拉菲尼治疗前和治疗2周期后的差异有统计学意义($P<0.05$),表现为治疗2周期后平

均到达时间延长的患者具有更长的生存期, AtPI 成像具有早期评估索拉菲尼治疗低甲胎蛋白水平 HCC 患者的意义。研究发现, 仑伐替尼治疗 HCC 1 周后表现为血流量减少 >50% 的患者较治疗 4 周后才表现血流量减少患者的治疗效果更好, CEUS 早期血流评估有助于预测仑伐替尼对不可切除晚期 HCC 的治疗效果^[33]。在不可切除 HCC 中, 阿替丽珠单抗联合贝伐珠单抗治疗后 3~7 d, CEUS 结果表现为 TIC 血流量减少的患者疾病缓解率更高, 有助于早期预测接受阿替丽珠单抗联合贝伐珠单抗治疗的不可切除 HCC 的疗效^[34]。另一项研究也发现 HCC 患者在接受仑伐替尼治疗后 7 d, TIC 定量参数在治疗有反应者与无反应者斜率变化率 ($P=0.022$)、TTP ($P=0.019$) 和 AUC ($P=0.003$) 差异有统计学意义, CEUS 评估结果与治疗 8 周后的 CT 表现相对应, 具有早期预测评估疗效的作用^[35]。同时, 使用示卓安对比剂的 CEUS 获得的桔否期图像上的瘤周高增强环是预测抗 PD-1/ PD-L1 单药治疗反应的有效标志物^[36]。由此可见, CEUS 及其定量分析在晚期肝癌靶向及免疫治疗早期疗效评估及预测疗效上具有重要意义, 是实用的影像学疗效评估手段。

3 CEUS 在中晚期 HCC 合并门静脉癌栓 (PVTT) 评估中的应用

PVTT 是中晚期 HCC 的常见并发症, 由肝内的肿瘤直接侵犯门静脉或肝内肿瘤细胞随灌注血液的逆流进入门静脉导致预后差, 平均中位生存时间为 2.7~4 个月, 目前尚缺乏有效的治疗手段^[37]。大多数中晚期 HCC 伴有肝硬化门脉高压症的表现, 这类患者可能会出现门静脉血栓 (PVT)。在二维超声中, PVTT 与 PVT 表现相似, 二者间的主要鉴别点在于是否有血液供应。PVTT 由肿瘤细胞组成, 在 CEUS 中表现为动脉期的高增强以及门脉期、延迟期的低增强, 与 HCC 的 CEUS 表现一致。PVT 是由门脉高压引起门静脉血流缓慢导致, 主要成分为血小板、红细胞和纤维素, 是没有血液供应的, 在 CEUS 中表现为无造影剂填充。增强 CT 是 PVTT 的主要诊断工具, 可显示癌栓组织对造影剂的摄取, 从而区分肿瘤性与非肿瘤性门脉病变, 但是增强 CT 的时间分辨率较低, 不能实时动态地检测门静脉内栓子的血流灌注情况, 而且 CT 有潜在的肝肾毒性和电离辐射的缺点。一项荟萃分析显示 425 名受试者中, CEUS 诊断 PVTT 的敏感性和特异性分别为 0.94 (95%CI 0.89~0.97) 和 0.99 (95%CI 0.80~1.00),

CEUS 可以有效鉴别门静脉血栓和癌栓^[38]。另外, 在一项对 76 例 HCC 合并 PVTT 患者的研究发现, CEUS 对 PVTT 诊断及分型的准确率与增强 CT 相仿^[39]。CEUS 具有实时、动态的优点, 能够显示门脉病变的血流灌注情况, 尤其是对于 CT 扫描可能会遗漏的小的门静脉癌栓更显优势。因为 CEUS 是使用纯血池的造影剂, 能够实时动态识别栓子内的微小新生血管, 是鉴别门脉癌栓与血栓的重要工具, 可为中晚期 HCC 患者的临床分期提供指导。

4 CEUS 新技术在中晚期 HCC 疗效评估中的应用

4.1 影像融合技术

实时影像融合技术是指将来自相同或不同成像模态的图像进行叠加。该技术能够结合两种影像学手段的优点: 一是减少传统超声部分切面探查受限的情况; 二是减少因 CT 或 MRI 断层显像定点扫查的缺点而引起的评估限制, 其中主要是补充超声对部分靠近膈肌以及较高、较深病灶探查受限的缺点^[40]。研究表明, 与单纯的超声检查相比, 影像融合技术能提高 HCC 的检出率, 提供更准确的位置信息, 以便进行更精准的切除和消融治疗^[41]。一项研究表明, CEUS 与多层螺旋 CT 的图像融合可以在无辐射安全的情况下对患者 TACE 治疗效果进行可靠、高特异性的评估, 早期检测 TACE 治疗后残留的活性肿瘤^[42]。影像融合技术结合动态 CEUS 的高时间分辨率和 CT 或 MRI 断层显像的高空间分辨率的优点, 将精准定位和实时观察结合起来, 改善传统 CEUS 对较高、较深病灶探查受限的缺陷。

4.2 三维超声造影 (3D-CEUS) 技术

3D-CEUS 融合了二维超声造影 (2D-CEUS) 与三维超声成像技术的优点, 提供 3 个正交平面上的图像信息, 能更直观、更全面地显示血管的空间关系, 包括血管的周边和内部分布, 全面获取感兴趣区的血流灌注信息, 可以分为静态 3D-CEUS 和动态 3D-CEUS^[43]。由于肿瘤的本质上是立体结构, 从单个 CEUS 切面上的增强表现对病灶进行评估具有局限性, 与 2D-CEUS 对比, 3D-CEUS 能够完整地展示肿瘤全貌, 更全面地显示整个病灶的灌注情况, 弥补了 2D-CEUS 单一切面的局限性。有研究发现, TACE 治疗前后, 3D-CEUS 的灌注参数变化较 2D-CEUS 更显著, 3D-CEUS 可作为评估中晚期 HCC 患者 TACE 治疗后早期疗效的潜在影像学手段^[10]。Nam 等^[44] 研究发现, 3D-CEUS 的定量参数 PI 在 TACE 术后 1~2 周及 1 个月均表现为完

全治疗组低于未完全治疗组,而 2D-CEUS 的定量参数仅在 1 个月后才会有此表现,提示 3D-CEUS 能更早地观察 TACE 治疗后瘤体的血流灌注变化。3D-CEUS 能补充 2D-CEUS 单一切面的缺陷,在评估 HCC 治疗效果上更全面地展示肿瘤的血流灌注情况,是全面评估疗效的有效工具。

4.3 高帧率超声造影 (HiFR-CEUS)

HiFR-CEUS 是一种相干平面复合波成像,能对同一成像区域发射不同角度的平面波,将接收的信号进行调整后叠加以获得最终的超声图像。常规超声的频率为 10~15 帧/s, HiFR-CEUS 的帧率是常规超声的 4~10 倍,对造影剂的检出更敏感,能够明显提高图像的时间分辨率,更好地显示病灶的血液灌注细节,同时减少造影剂的破坏,延长造影剂在组织中的持续时间^[45]。目前,HiFR-CEUS 主要应用于肝局灶性病变的检出和诊断,一项比较常规 CEUS 和 HiFR-CEUS 在检测不同大小肝脏良恶性病变的研究表明^[46], HiFR-CEUS 相较于常规 CEUS 具有更高的敏感度(92.86%)、特异度(95.0%)和准确度(96.3%),对 1~3 cm 小病灶的检测更有价值。另一项研究发现,HiFR-CEUS 能更好地表征肝硬化患者随访过程中发现的微小病灶,具有更高的时间和空间分辨率,可以观察到常规 CEUS 无法观测到的灌注细节^[47]。目前尚未有研究应用 HiFR-CEUS 评估 HCC 治疗前后的血流灌注变化,但其在血流检测具有更高的时间、空间分辨率,同时具有可重复的优点,能够很好地分辨肿瘤的供应血管和血流灌注模式,非常适合用于实时比较肿瘤治疗疗效。

4.4 人工智能

人工智能是机器具有推理能力和执行如解决问题、识别对象、推断状态、做出决策等功能的算法,包括机器学习、神经网络、深度学习等^[48]。在医学领域中,基于影像组学的深度学习应用更为广泛。影像组学通常指在诊断图像中提取定量的、理想的、可重复的信息,能够提取人肉眼无法观察到的特征,为病变的诊断、鉴别诊断、疗效评估、随访预后等提供更多信息^[49]。但是与 CT 或 MRI 影像组学的研究数量相比,基于 CEUS 影像组学研究仍较少,主要应用在表征和预测 HCC 的恶性潜能和治疗效果上。一项研究使用 AI 影像组学分析动态 CEUS 图像和二维超声图像在预测 HCC 对 TACE 反应的价值,结果表明,HCC 对 TACE 的反应是在治疗前是可以高度预测的,基于动态 CEUS 的深度学习、CEUS 定量曲线和二维超声的 ROC 曲线下面积分别为 0.98、0.84 和 0.82,基于动态

CEUS 的深度学习影像组学模型取得了较好的预测性能,为指导临床个性化治疗的选择提供了帮助^[50]。埃德蒙森-斯坦纳分级是术前预测手术切除后肿瘤存活和复发的重要方法,Wang 等^[51]提出一种基于 CEUS 的 HCC 的埃德蒙森-斯坦纳自动分级方法,通过影像组学的方式提取图像特征构建预测模型,结果表明该自动分级方法具有很好的分类性能,为临床决策提供了很好的支持。人工智能目前在超声及 CEUS 的研究缺乏大规模的临床试验,相较于 CT 或 MRI,超声图像的相对不固定性、操作人员的依赖性和超声设备、参数设置的不一致是超声影像组学研究较少的重要原因。

5 小结与展望

CEUS 在中晚期 HCC 非手术治疗后残余肿瘤的检出、术后早期疗效的评估及预测等方面均具有较好的应用价值。CEUS 能够高效地鉴别 PVTT 和 PVT,有效地指导患者临床分期及治疗方案的选择;同时,CEUS 与各种新技术的结合弥补了 CEUS 在显像中的局限性,使 CEUS 在中晚期 HCC 治疗效果的评估更精准、全面。尽管目前现有的研究已经表明 CEUS 在中晚期 HCC 非手术治疗效果评估中具有较高的价值,并取得了一定的成果,但现有应用研究多为单中心研究,且大多数研究的病例数较少,未来仍需更多大样本、多中心的研究以确保数据的客观性,进一步深入探究 CEUS 在 HCC 非手术治疗疗效评估中的应用。总之,CEUS 在 HCC 非手术治疗效果评估中的研究应用仍处于不断成长的阶段,具有较大的进步空间,对其进行研究可为患者制定个性化治疗方案或根据疗效及时调整方案具有重要的意义。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] REIG M, FORNER A, RIMOLA J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update[J]. J Hepatol, 2022, 76(3): 681-693.
- [3] DIETRICH C F, NOLSØE C P, BARR R G, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the liver-update 2020 WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS[J]. Ultrasound Med Biol, 2020, 46(10): 2579-2604.
- [4] LLOVET J M, LENCIONI R. mRECIST for HCC: Performance

- and novel refinements[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 288-306.
- [5] DUROT I, WILSON S R, WILLMANN J K. Contrast-enhanced ultrasound of malignant liver lesions[J]. *Abdom Radiol*, 2018, 43(4): 819-847.
- [6] 蓝思荣, 温苑章, 李雄, 等. 实时超声造影引导下微波消融治疗原发性肝癌的临床观察[J]. *广东医科大学学报*, 2021, 39(1): 59-61.
- [7] FACCIA M, GARCOVICH M, AINORA M E, et al. Contrast-enhanced ultrasound for monitoring treatment response in different stages of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2022, 14(3): 481.
- [8] ZHENG R, ZHANG X, LIU B, et al. Comparison of non-radiomics imaging features and radiomics models based on contrast-enhanced ultrasound and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma within 5 cm[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(9): 6462-6472.
- [9] SAVSANI E, SHAW C M, FORSBERG F, et al. Contrast-enhanced US evaluation of hepatocellular carcinoma response to chemoembolization: A prospective multicenter trial[J]. *Radiology*, 2023, 309(1): e230727.
- [10] CAO J, DONG Y, FAN P, et al. Early evaluation of treatment response to transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The role of dynamic three-dimensional contrast-enhanced ultrasound[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2021, 78(4): 365-377.
- [11] KUORDA H, ABE T, FUJIWARA Y, et al. Change in arterial tumor perfusion is an early biomarker of lenvatinib efficacy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(19): 2365-2372.
- [12] 杨波, 李树平, 张慧, 等. 320 排容积CT评估原发性肝癌供血动脉的临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30(12): 1270-1275.
- [13] LIU H F, XU Y S, LIU Z, et al. Value of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging in detecting residual hepatocellular carcinoma after drug-eluting bead transarterial chemoembolization[J]. *Acad Radiol*, 2021, 28(6): 790-798.
- [14] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2023年版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(34): 2674-2694.
- [15] WATANABE Y, OGAWA M, KUMAGAWA M, et al. Utility of contrast-enhanced ultrasound for early therapeutic evaluation of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization [J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39(3): 431-440.
- [16] LIU M, LIN M X, LU M D, et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in evaluating the treatment response to transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma using modified RECIST[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(8): 2502-2511.
- [17] GABA R C, LOKKEN R P, HICKEY R M, et al. Quality improvement guidelines for transarterial chemoembolization and embolization of hepatic malignancy[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(9): 1210-1223.
- [18] WESSNER C E, SHAW C M, STANCZAK M, et al. Contrast-enhanced ultrasound identifies patent feeding vessels in transarterial chemoembolization patients with residual tumor vascularity[J]. *Ultrasound Q*, 2020, 36(3): 218-223.
- [19] CHO Y Z, PARK S Y, CHOI E H, et al. The usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in the early detection of hepatocellular carcinoma viability after transarterial chemoembolization: Pilot study[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2015, 21(2): 165.
- [20] TIAN H, WANG Q. Quantitative analysis of microcirculation blood perfusion in patients with hepatocellular carcinoma before and after transcatheter arterial chemoembolisation using contrast-enhanced ultrasound[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 68: 82-89.
- [21] SPÂRCHEZ Z, MOCAN T, RADU P, et al. Contrast enhanced ultrasonography in assessing the treatment response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Med Ultrason*, 2016, 18(1): 96.
- [22] GABR A, KULIK L, MOULI S, et al. Liver transplantation following yttrium-90 radioembolization: 15-year experience in 207-patient cohort[J]. *Hepatology*, 2021, 73(3): 998-1010.
- [23] VILLALOBOS A, WAGSTAFF W, GUO M, et al. Predictors of successful yttrium-90 radioembolization bridging or downstaging in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021: 1-14.
- [24] JOHNSON G E, PADIA S A. Yttrium-90 radiation segmentectomy[J]. *Semin Interv Radiol*, 2020, 37(5): 537-542.
- [25] DELANEY L J, TANTAWI M, WESSNER C E, et al. Predicting long-term hepatocellular carcinoma response to transarterial radioembolization using contrast-enhanced ultrasound: Initial experiences[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(9): 2523-2531.
- [26] EISENBREY J R, FORSBERG F, WESSNER C E, et al. US-triggered microbubble destruction for augmenting hepatocellular carcinoma response to transarterial radioembolization: A randomized pilot clinical trial[J]. *Radiology*, 2021, 298(2): 450-457.
- [27] EL KAFFAS A, CZARNOTA G J. Biomechanical effects of microbubbles: From radiosensitization to cell death[J]. *Future Oncol*, 2015, 11(7): 1093-1108.
- [28] ZHANG T Q, GENG Z J, ZUO M X, et al. Camrelizumab (a PD-1 inhibitor) plus apatinib (an VEGFR-2 inhibitor) and hepatic artery infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma in Barcelona Clinic Liver Cancer stage C (TRIPLLET): A phase II study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 413.

- [29] YI J, ZHU Z, LIU G, et al. Hepatic arterial infusion therapy for advanced hepatocellular carcinoma after systemic treatment failure: Multicenter, real-world study[J]. *Hepatol Res*, 2023, doi: 10. 1111/hepr. 14007. Online ahead of print.
- [30] MIYAKI D, KAWAOKA T, AIKATA H, et al. Evaluation of early response to hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma using the combination of response evaluation criteria in solid tumors and tumor markers: Early response to arterial chemotherapy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(4): 726-732.
- [31] KIRIKOSHI H, SAITO S, UENO N, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis by CEUS before and after hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *J Med Ultrason*, 2010, 37(3): 137-141.
- [32] SHIOZAWA K, WATANABE M, IKEHARA T, et al. Evaluation of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma with low α -fetoprotein in arrival time parametric imaging using contrast-enhanced ultrasonography[J]. *J Med Ultrason*, 2017, 44(1): 101-107.
- [33] KAMACHI N, NAKANO M, OKAMURA S, et al. Evaluating the therapeutic effect of lenvatinib against advanced hepatocellular carcinoma by measuring blood flow changes using contrast-enhanced ultrasound[J]. *Cancer Rep*, 2022, 5(2): e1471.
- [34] TAKADA H, YAMASHITA K, OSAWA L, et al. Prediction of therapeutic response using contrast-enhanced ultrasound in Japanese patients treated with Atezolizumab and Bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology*, 2023, 101(3): 173-184.
- [35] KUORDA H, ABE T, FUJIWARA Y, et al. Change in arterial tumor perfusion is an early biomarker of lenvatinib efficacy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(19): 2365-2372.
- [36] HUANG Z, ZHU R H, XIN J Y, et al. HCC treated with immune checkpoint inhibitors: A hyper-enhanced rim on Sonazoid-CEUS Kupffer phase images is a predictor of tumor response[J]. *Eur Radiol*, 2022, 33(6): 4389-4400.
- [37] CERRITO L, ANNICCHIARICO B E, IEZZI R, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with portal vein tumor thrombosis: Beyond the known frontiers[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(31): 4360-4382.
- [38] CHEN J, ZHU J, ZHANG C, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of portal vein thrombosis vs tumor-in-vein in HCC patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(5): 2871-2880.
- [39] 李业钊, 李红学, 刘军杰, 等. 超声造影定量分析在肝细胞癌门静脉癌栓诊断和分型中的价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(3): 298-300.
- [40] SCHWARZE V, RÜBENTHALER J, MARSCHNER C, et al. Advanced fusion imaging and contrast-enhanced imaging (CT/MRI-CEUS) in oncology[J]. *Cancers*, 2020, 12(10): 2821.
- [41] XU E, LONG Y, LI K, et al. Comparison of CT/MRI-CEUS and US-CEUS fusion imaging techniques in the assessment of the thermal ablation of liver tumors[J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 35(1): 159-167.
- [42] WOBSE H, WIEST R, SALZBERGER B, et al. Evaluation of treatment response after chemoembolisation (TACE) in hepatocellular carcinoma using real time image fusion of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and computed tomography (CT) - Preliminary results[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2014, 57(2): 191-201.
- [43] YI S, JINGLIANG C, RUIFANG Z. Contribution of 3-dimensional contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) compared with 2-dimensional CEUS in the analysis of liver tumors[J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(5): 1117-1128.
- [44] NAM K, STANCZAK M, LYSHCHIK A, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma transarterial chemoembolization using quantitative analysis of 2D and 3D real-time contrast enhanced ultrasound[J]. *Biomed Phys Eng Express*, 2018, 4(3): 035039.
- [45] JUNG E M, MORAN V O, ENGEL M, et al. Modified contrast-enhanced ultrasonography with the new high-resolution examination technique of high frame rate contrast-enhanced ultrasound (HiFR-CEUS) for characterization of liver lesions: First results[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2023, 83(1): 31-46.
- [46] FEI X, HAN P, JIANG B, et al. High frame rate contrast-enhanced ultrasound helps differentiate malignant and benign focal liver lesions[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(1): 26-33.
- [47] GIANGREGORIO F, GAROLFI M, MOSCONI E, et al. High frame-rate contrast enhanced ultrasound (HIFR-CEUS) in the characterization of small hepatic lesions in cirrhotic patients[J]. *J Ultrasound*, 2022, 26(1): 71-79.
- [48] MINTZ Y, BRODIE R. Introduction to artificial intelligence in medicine[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2019, 28(2): 73-81.
- [49] MAYERHOEFER M E, MATERKA A, LANGS G, et al. Introduction to radiomics[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 488-495.
- [50] LIU D, LIU F, XIE X, et al. Accurate prediction of responses to transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma by using artificial intelligence in contrast-enhanced ultrasound[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(4): 2365-2376.
- [51] WANG Y, YUAN D, SUN H, et al. Non-invasive preoperative prediction of Edmondson-Steiner grade of hepatocellular carcinoma based on contrast-enhanced ultrasound using ensemble learning[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1116129.