

❖腹部影像学

Quantitative evaluation on hypervascular liver metastasis and hepatocellular carcinoma in contrast enhanced ultrasound

HAN Feng, ZOU Ru-hai, PEI Xiao-qing, LIN Xi,
ZHOU Jian-hua, LI An-hua, XIONG Yong-hong*(Department of Ultrasound, National Key Laboratory of Oncology in Southern China,
Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of quantitative evaluation on hypervascular liver metastasis and hepatocellular carcinoma (HCC) in CEUS. **Methods** Twenty-five patients with hypervascular liver metastasis and 82 patients with HCC confirmed pathologically underwent CEUS, and the tumors were quantitatively evaluated and statistical analyzed. **Results** The washout time (WT) and enhancement duration time (EDT) of liver metastasis was $(26.59 \pm 9.34)s$ and $(10.60 \pm 3.58)s$, respectively, while of HCC was $(61.99 \pm 50.97)s$ and $(46.42 \pm 50.45)s$, respectively ($t=3.93$, -3.54 , $P<0.01$). Using WT and EDT at the standard cut-off value of 28.5 s and 15.5 s had the maximum Youden index, and resulted in the sensitivity of 87.36% and 85.37%, while the specificity of 75.01% and 92.03%, respectively. There was no significant statistical difference in arrival time and time to peak between hypervascular liver metastasis and HCC. **Conclusion** According to quantitative analysis parameters EDT and WT, hypervascular liver metastasis and hepatocellular carcinoma can be differentiated conveniently and noninvasively with CEUS.

[Key words] Ultrasonography; Liver neoplasms; Diagnosis, differential

超声造影定量分析鉴别富血供转移性肝癌与肝细胞肝癌

韩 峰, 邹如海, 裴小青, 林 僖, 周建华, 李安华, 熊永红*

(华南肿瘤学国家重点实验室 中山大学肿瘤防治中心超声科, 广东 广州 510060)

[摘要] **目的** 探讨 CEUS 定量分析在鉴别诊断富血供转移性肝癌与肝细胞癌(HCC)中的作用。**方法** 回顾分析经病理证实的 25 例富血供转移性肝癌及 82 例 HCC 患者资料, 对其 CEUS 结果进行比较和定量分析。**结果** 富血供转移性肝癌的流出时间(WT)为 $(26.59 \pm 9.34)s$, 增强持续时间(EDT)为 $(10.60 \pm 3.58)s$, HCC 的 WT 为 $(61.99 \pm 50.97)s$, EDT 为 $(46.42 \pm 50.45)s$, 差异均有统计学意义($t=3.93$, -3.54 , P 均 <0.01)。以 WT 为 28.5 s 及 EDT 为 15.5 s 区分转移性肝癌与 HCC, 约登指数最大, 敏感度和特异度分别为 87.36%、75.01%、85.37%、92.03%。富血供转移性肝癌及 HCC 在造影剂到达时间、达峰时间等方面差异无统计学意义。**结论** 根据定量分析参数 WT 和 EDT, CEUS 可以简便、无创地对富血供转移性肝癌和 HCC 进行鉴别诊断。

[关键词] 超声检查; 肝肿瘤; 诊断, 鉴别

[中图分类号] R735.7; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2011)10-2079-04

近年来, 随着 CEUS 的应用, 鉴别诊断肝脏转移

性肿瘤和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的准确率大幅提高, 但部分无坏死的富血供转移瘤在 CEUS 中与 HCC 均表现为造影剂快进快出, 易于混淆。本研究采用 CEUS 定量分析, 对富血供转移性肝癌与 HCC 的各种参数进行比较, 以期找出较敏感的参数用于鉴别诊断。

[基金项目] 广东省科学技术厅科技计划项目(2008B030301107)。

[作者简介] 韩峰(1979—), 男, 山东淄博人, 博士, 讲师。研究方向: 超声医学。E-mail: hanfeng@sysucc.org.cn

[通讯作者] 熊永红, 华南肿瘤学国家重点实验室 中山大学肿瘤防治中心超声科, 510060。E-mail: xiongyh@sysucc.org.cn

[收稿日期] 2011-04-05 [修回日期] 2011-06-27

1 资料与方法

1.1 一般资料 在 2007 年 4 月—2009 年 4 月于我科接受 CEUS 检查并均获得病理结果的肝脏肿瘤患者 107 例中,选择富血供转移性肝癌 25 例(早期强化明显且高于周围肝实质),男 15 例,女 10 例,年龄 12~82 岁,平均 (56.8 ± 19.2) 岁,其中直肠癌肝转移 17 例,肺癌肝转移 3 例,胃癌、乳腺癌肝转移各 2 例,卵巢癌肝转移 1 例,病灶直径 7~78 mm;HCC 82 例,男 71 例,女 11 例,年龄 26~78 岁,平均 (50.4 ± 12.0) 岁,病灶直径 12~121 mm,Edmondson 分级 I 级 8 例,II 级 51 例,II~III 级 14 例,III 级 8 例,IV 级 1 例。

1.2 仪器与方法 使用 Siemens Acuson Sequoia 512 彩色多普勒成像仪,配有增强脉冲序列(contrast pulse sequencing, CPS)造影成像技术,4C2 探头,频率 2~5 MHz。对所有患者进行常规超声检查,记录病灶的大小、位置、边界、有无坏死、回声特征和血流信息。选定肿瘤的最佳扫查位置和最大切面,转换至造影模式,设机械指数(mechanical index, MI)为 0.19,帧频为 8 帧/秒。造影剂为 Brocca SonoVue,使用前用 5 ml 生理盐水溶解造影剂冻干粉,震荡摇匀后每次抽取 2.4 ml 经肘部浅静脉快速团注,然后用 3 ml 生理盐水快速冲管。在注射造影剂的同时启动计时器,连续实时观察 1 min,将动态图像存储于仪器硬盘中。

1.3 造影图像分析 脱机采用 Tomtec Sonoliver 分析软件绘制时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC),分别描绘肿瘤及周边正常肝组织的 TIC。参照文献[1]的方法描绘病灶内的 ROI,面积不小于病灶面积的 20%,但不达其边缘,且避开大血管、坏死区及囊性变区。软件自动勾画 ROI 的 TIC,获得各项定量分析参数,包括到达时间(arrival time, AT)、达峰时间(time to peak, TTP)、流出时间(washout time, WT),其中 WT 指肿瘤 TIC 与周围正常肝实质在曲线下降时的相交点,即肿瘤回声开始低于周围肝实质的时间点。计算增强持续时间(enhancement duration time, EDT), $EDT = WT - AT$ 。

1.4 统计学分析 根据病理检查结果,应用 SAS 8.1 统计软件处理所获得的资料。采用 t 检验比较富血供转移性肝癌与 HCC 的 WT、EDT、AT、TTP,对 WT、EDT 采用 SPSS 15.0 统计学软件分别绘制 ROC 曲线,并采用 Z 检验进行比较,同时采用方差分析对不同病理等级的 HCC 进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 超声表现 25 例富血供转移性肝癌中,15 例为单发病灶,10 例为多发病灶;病灶以低回声为主(18/25, 72.00%),9 例周边可见明显晕环回声;彩超检查在 9 例肿瘤内部可探及血流信号。82 例 HCC 中,65 例为单发病灶,17 例为多发病灶,病灶以低回声为主(77/82, 93.90%);彩超检查可于 75 例肿瘤内部探及血流信号。

2.2 CEUS 表现 25 例富血供转移性肝癌动脉相均为高回声(图 1),门脉相与延迟相均为低或无回声。82 例 HCC 动脉相均为高回声(图 2);门脉相低回声 6 例,高回声 3 例,其余为等回声;延迟相 1 例高回声,5 例接近无回声,其余为低回声。

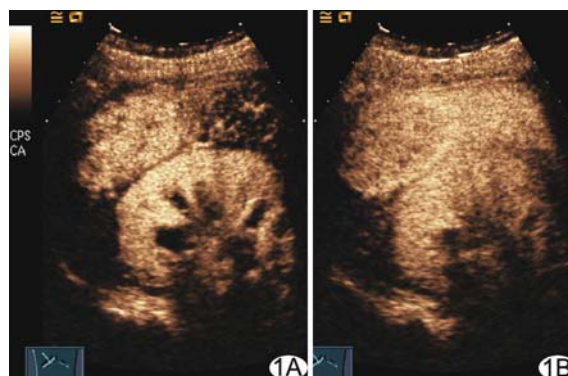


图 1 富血供转移性肝癌 CEUS 图 A. 动脉相早期(15 s),肿瘤明显增强,呈高回声; B. 动脉相中期(28 s),造影剂迅速消退,呈低回声

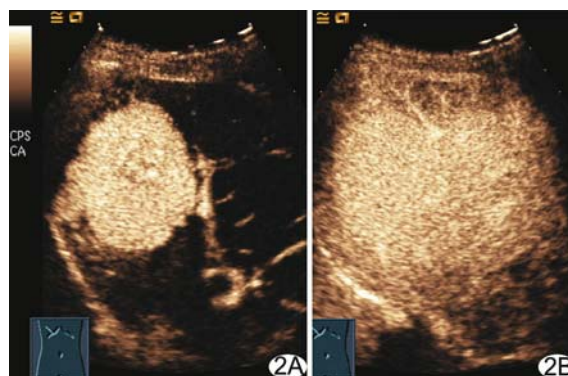


图 2 HCC 的 CEUS 图 A. 动脉相早期(15 s),肿瘤明显增强,呈高回声; B. 动脉相晚期(40 s),仍呈稍高回声

2.3 定量参数分析 富血供转移性肝癌的 WT 和 EDT 较 HCC 患者明显减短(图 3),差异有统计学意义($t = 3.93, -3.54, P$ 均 < 0.01)。富血供转移性肝癌与 HCC 的 AT 和 TTP 极为接近,差异无统计学意义($t = 0.66, 0.09, P > 0.05$),见表 1。

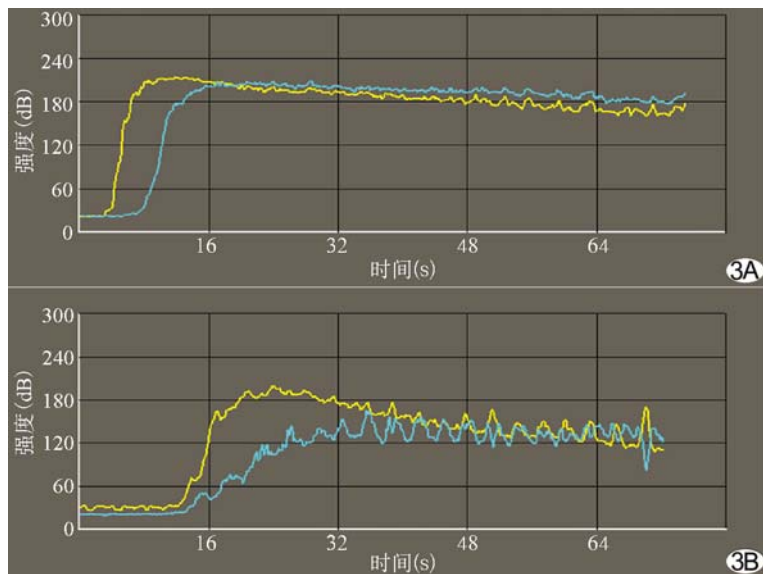


图 3 富血供转移性肝癌与 HCC 的 TIC A. 富血供转移性肝癌(黄色)及癌旁同深度肝实质(蓝色)的 TIC,可见富血供转移性肝癌在增强后造影剂迅速流出,明显快于 HCC; B. HCC(黄色)及癌旁同深度肝实质(蓝色)的 TIC,可见 HCC 在增强后造影剂流出,但速度低于转移瘤

2.4 不同病理分级 HCC 的参数比较 不同病理分级 HCC 的 WT、EDT、AT 及 TTP 差异均无统计学意义 ($F=0.41, 1.71, 0.47, 0.27, P$ 均 >0.05 , 表 1)。

表 1 富血供转移性肝癌及 HCC 的定量分析结果(s, $\bar{x} \pm s$)

组别	WT	EDT	AT	TTP
富血供转移性肝癌	26.59±9.34	10.60±3.58	13.59±3.62	21.06±5.11
HCC	61.99±50.97	46.42±50.45	14.63±3.79	21.17±5.13
I 级	73.75±52.61	59.50±53.63	14.44±2.92	24.00±3.74
II 级	59.06±49.94	44.16±45.84	14.34±2.70	18.00±2.64
II~III 级	61.86±63.30	48.29±63.93	13.57±2.68	18.11±2.89
III~IV 级	68.00±57.64	49.89±57.18	16.50±6.31	25.75±6.23

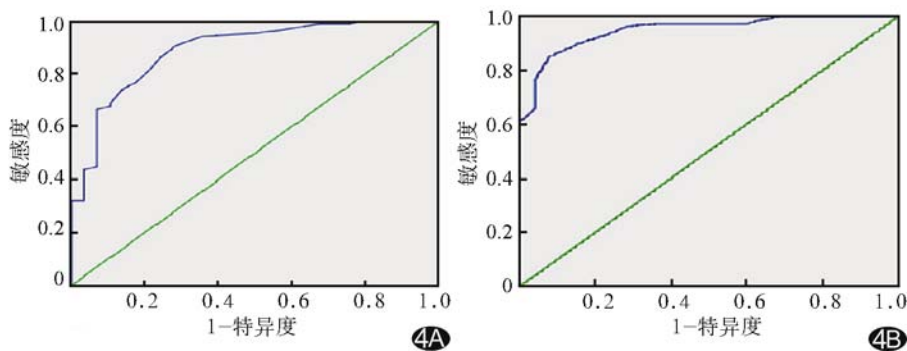


图 4 富血供转移性肝癌与 HCC 患者 WT、EDT 的 ROC A. WT 曲线下面积 0.89, 标准误 0.036; B. EDT 曲线下面积 0.95, 标准误 0.021

2.5 ROC 曲线分析 WT 和 EDT 的曲线下面积分别为 0.89、0.95(图 4)。区分富血供转移性肝癌与 HCC 的 WT 界值为 28.5 s, 约登指数 0.624, 敏感度和特异度分别为 87.36% 和 75.01%; EDT 的界值为 15.5 s, 约登指数 0.774, 敏感度和特异度分别为 85.37% 和 92.03%。对 WT 和 EDT 的 ROC 曲线进行 Z 检验, 两参数间差异无统计学意义 ($Z=1.44, P=0.075$)。

3 讨论

HCC 是肝脏最常见的原发恶性肿瘤。肝脏具有双重血供, 好发转移瘤, 我国转移性肝癌的发生率约为 HCC 的 1.2 倍^[2]。对转移性肝癌的 CEUS 研究^[3-8] 较多, Gültekin 等^[3] 发现, 与常规二维超声相比, CEUS 可显著提高对肝脏转移瘤的检出率, 敏感度从 63% 提高到 91%, 特异度从 66% 提高到 88%。对于检出肝脏转移瘤, 尤其是直径小于 1 cm 的病灶, CEUS 不亚于、甚至优于增

强 CT 和增强 MRI^[4]。徐辉雄等^[6] 报道 CEUS 诊断转移性肝癌的敏感度和特异度分别为 86% 和 100%。Leen 等^[5] 对准备接受手术的 60 例转移瘤患者行

CEUS 检查, 由于在部分患者发现了新的病灶, 而部分疑为转移的病灶被确诊为良性, 使其中 29.8% 患者的原定治疗方案发生了改变。

HCC 及转移性肝癌的常规二维超声表现复杂多样, 常有交叉, 特别是单发且体积较大的转移性肝癌, 单纯二维超声诊断更加困难。转移性肝癌的动脉增强形态多样, 可表现为高增强、低增强、不均匀增强甚至囊性改变; 而富血供转移性肝癌在 CEUS 动脉相中常表现为与 HCC 相似的高增强。本组中 5 例转移性肝癌被误诊为 HCC, 3 例 HCC 被误诊为转移性肝癌。分析原因, 被误诊为 HCC 的转移性肝癌多是体积较大的单发病灶, 同时原发肿瘤病史缺乏; 被误诊为转移瘤的 HCC 则多有其他器官原发肿

瘤病史,或为肝内多发病灶。CEUS 技术为超声鉴别诊断肝转移瘤和 HCC 提供了新的方法。本研究中,所有病例均经病理证实,且在转移性肝癌中去除了低增强及易于诊断的典型环形增强病例,仅观察易与 HCC 混淆的动脉相高增强的富血供肝转移瘤。

本研究结果显示,转移性肝癌的 TIC 表现为 WT 及 EDT 明显缩短,可能与转移性肝癌为单纯动脉供血有关。动物实验^[9-10]证明,小肝癌的血供来自于肝动脉与门静脉;随着肿瘤增大,肿瘤血管发生改变,动脉血供增多,门静脉血供减少,门静脉分支受压,管腔变窄,但肿瘤结节周边仍有门静脉供血。目前就转移性肝癌的血供来源尚存较多争议,对肝动脉参与转移性肝癌供血已达成广泛共识,争议的焦点在于门静脉是否参与转移性肝癌的血供。有研究者^[11]认为转移性肝癌接受双重供血,不仅接受肝动脉也接受门静脉供血,且以肝动脉供血为主,门静脉供血次之,门静脉主要参与肿瘤边缘的血供;另外一些研究者^[12-13]则认为门静脉不参与转移性肝癌的供血。近年李智岗等^[14]分别经肝动脉及肠系膜上动脉插管注射对比剂进行 CT 灌注扫描,观察肝转移瘤的血供,发现 23 例经肠系膜上动脉注射对比剂后肿瘤均未见明确增强,认为肝动脉是肝转移瘤的唯一血供来源。正是这种与 HCC 在血供上的不同,使转移性肝癌与 HCC 的 CEUS 表现有所不同,虽然在动脉相早期均表现为明显增强,呈高回声,但到动脉相晚期及门脉相早期,转移性肝癌缺少门静脉血流供给,到达肿瘤内部的造影剂较周围肝组织明显减少而呈低回声,而 HCC 存在门静脉血供,此时表现为稍高或等回声。

WT 及 EDT 两个指标均可用于鉴别转移性肝癌与 HCC。AT 易受注射部位等因素的影响而不同,WT 又受 AT 的影响,而 EDT 不受其影响,因此可靠性较 WT 为高。本研究中 AT 和 TTP 间差异并无统计学意义,有待于扩大样本量进一步研究。

根据动静脉渡越时间的改变,可在出现影像学表现之前提示存在肝转移瘤。该方法也可用于鉴别转移性肝癌与 HCC,但受肝硬化等背景条件的限制,且对操作与分析要求较高。而根据 CEUS 定量分析参数 EDT 和 WT,无需额外的特殊切面即可对富血供转移

性肝癌和 HCC 进行鉴别诊断,简便易行,结果可靠,易于推广与掌握。

[参考文献]

- [1] Huang-Wei C, Bleuzen A, Bourlier P, et al. Differential diagnosis of focal nodular hyperplasia with quantitative parametric analysis in contrast-enhanced sonography. *Invest Radiol*, 2006, 41(3): 363-368.
- [2] 张天泽,徐光炜. 肿瘤学. 天津:天津科学技术出版社, 2005:1613.
- [3] Gültekin S, Yücel C, Özdemir H, et al. The role of late-phase pulse inversion harmonic imaging in the detection of occult hepatic metastases. *J Ultrasound Med*, 2006, 25(9):1139-1145.
- [4] Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN, et al. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study. *Radiology*, 2003, 227(2):361-370.
- [5] Leen E, Ceccotti P, Mouq SJ, et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection. *Ann Surg*, 2006, 243(2):236-240.
- [6] 徐辉雄,吕明德,谢晓燕,等. 超声造影对肝脏肿瘤定性诊断的研究. *中国实用外科杂志*, 2004, 24(11):669-671.
- [7] 李猛,于晓玲,梁萍,等. 超声造影对肝脏转移瘤的诊断应用价值. *医学影像学杂志*, 2008, 18(2):179-182.
- [8] 康春松,刘睿宏,杨永生,等. 肝转移瘤超声造影临床应用研究. *中国医学影像技术*, 2007, 23(3):424-427.
- [9] Ackerman NB. Experimental studies on the role of the portal circulation in hepatic tumor vascularity. *Cancer*, 1986, 58(8):1653-1657.
- [10] 袁建华,陈方宏,俞文强,等. 间接门静脉数字减影造影对肝癌血供的研究. *介入放射学杂志*, 1999, 8(2):85-88.
- [11] Voboril R. Blood supply of metastatic liver tumors: an experimental study. *Int Surg*, 2005, 90(2):71-77.
- [12] Kitajima K, Kuwata Y, Hayashi M, et al. Ring enhancement on T1-weighted GRE images after ferucarbotran administration for hepatic metastasis: comparison with pathological findings: case report. *Radiat Med*, 2005, 23(1):75-79.
- [13] Gonda T, Ishida H, Yoshinaga K, et al. Microvasculature of small liver metastases in rats. *J Surg Res*, 2000, 94(1):43-48.
- [14] 李智岗,黄景香,李顺宗,等. 肝转移瘤的血供. *北京大学学报:医学版*, 2008, 40(2):146-150.