

❖腹部影像学

Comparasion of contrast-enhanced ultrasound in diagnosis of cholangiocarcinoma and different differentiated hepatocellular carcinoma

YANG Bowen, LIAO Jintang*, WANG Yibin, TIAN Ting

(Department of Ultrasound, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To compare the characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) and different differentiated hepatocellular carcinoma (HCC) by CEUS and evaluate the diagnostic value of CEUS. **Methods** The cases who underwent CEUS and were pathologically demonstrated as ICC ($n=34$) and HCC ($n=136$) were observed. The characteristics of ICC and different differentiated HCC in conventional ultrasound and CEUS were analyzed, and the diagnostic efficiency of wash-out time were calculated. **Results** ICC had higher percentage (24/34, 70.59%) of washout emerging in early portal phase than those of HCC. And ICC had lower percentage (0; 4/34, 11.76%) of washout emerging in middle and late portal phase than poorly and moderate differentiated HCC. Poorly differentiated HCCs had higher percentage (16/41, 39.02%) of washout emerging in middle portal phase than well differentiated HCC. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio of washout time in diagnosis of ICC were 82.35% (28/34), 91.18% (124/136), 70.00% (28/40), 95.38% (124/130), 89.41% (152/170), 9.4, 0.2, respectively. The rise time of ICC and well, moderate and poorly differentiated HCC were (13.03±3.49)s, (13.80±3.04)s, (14.89±4.12)s, (16.00±3.38)s, respectively, and the difference was significant ($F=4.369$, $P<0.05$). The rise time of ICC was significantly higher than that of well differentiated HCC ($P<0.05$). **Conclusion** The CEUS performances are different significantly among ICCs and different differentiated HCCs, which has value for the differential diagnosis.

[Key words] Cholangiocarcinoma; Carcinoma, hepatocellular; Ultrasonography; Contrast media; Cell differentiation

DOI:10.13929/j.1003-3289.201610003

胆管细胞癌与不同分化程度肝细胞癌 CEUS 特征的对比研究

杨伯文, 廖锦堂*, 王译斌, 田 婷

(中南大学湘雅医院超声影像科, 湖南 长沙 410008)

[摘要] **目的** 比较肝内胆管细胞癌(ICC)和不同分化程度肝细胞癌(HCC)CEUS表现对 ICC 和不同分化程度 HCC 的鉴别诊断价值。**方法** 回顾性分析经病理证实的 34 例 ICC(ICC 组)和 136 例不同分化程度的 HCC 患者高、中、低分化(HCC 组)的常规超声及 CEUS 表现,并评价 CEUS 始退时间对 ICC 的诊断效能。**结果** ICC 组在门静脉早期开始消退的比例(24/34, 70.59%)均高于各 HCC 组,在门静脉中期开始消退的比例(0/34)和在门静脉晚期/延迟期开始消退的比例(4/34, 11.76%)均低于中、高分化 HCC 组,差异均有统计学意义(P 均 <0.008)。低分化 HCC 组在门静脉中期开始消退的比例(16/41, 39.02%)高于高分化 HCC 组($P<0.008$)。CEUS 诊断 ICC 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率、阳性似然比及阴性似然比分别为 82.35%(28/34)、91.18%(124/136)、70.00%(28/40)、95.38%(124/130)、

[第一作者] 杨伯文(1991—),女(满族),辽宁丹东人,在读硕士,医师。研究方向:腹部及介入超声。E-mail: 1227103245@qq.com

[通信作者] 廖锦堂,中南大学湘雅医院超声影像科,410008。E-mail: 1078360278@qq.com

[收稿日期] 2016-10-01 [修回日期] 2017-02-21

89.41%(152/170)、9.4、0.2。ICC 及低、中、高分化 HCC 组病灶 CEUS 始增时间分别为 (13.03 ± 3.49) s、 (13.80 ± 3.04) s、 (14.89 ± 4.12) s、 (16.00 ± 3.38) s, 差异有统计学意义 ($F=4.369, P<0.05$), ICC 组始增时间早于高分化 HCC 组 ($P<0.05$)。结论 不同分化程度 HCC 和 ICC 的 CEUS 表现存在差异, CEUS 对其鉴别诊断有一定的参考价值。

[关键词] 胆管癌; 癌, 肝细胞; 超声检查; 造影剂; 细胞分化

[中图分类号] R735.7; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2017)05-0713-05

原发性肝癌病理分为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 和混合细胞癌。肝内 ICC 发生于肝内 2 级及以上胆管分支, 约占原发性肝癌的 5%~30%^[1], 目前 ICC 的发病率和病死率仍不断上升, HCC 和 ICC 的生物学行为和预后不同, 因此鉴别诊断对指导临床治疗有重要意义。ICC 的常规超声表现缺乏特异度, 难以与 HCC 相鉴别。近年来, CEUS 广泛应用于肝占位性病变的诊断和鉴别诊断, 并取得了良好的效果。本研究通过分析经病理证实的 ICC 和 HCC 的 CEUS 特征, 探讨其对两者的鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月—2016 年 6 月我院经手术或穿刺病理证实的 34 例 ICC 患者和 136 例 HCC 患者。ICC 组 ($n=34$), 男 26 例, 女 8 例, 年龄 34~67 岁, 平均 (52.8 ± 10.2) 岁; 根据 Edmondson 肿瘤病理分级法将 HCC 患者分为 3 组, 包括低分化 HCC 组 (IV 级; $n=41$), 男 38 例, 女 3 例, 年龄 32~67 岁, 平均 (48.9 ± 7.4) 岁; 中分化 HCC 组 (II、III 级; $n=64$), 男 55 例, 女 9 例, 年龄 20~78 岁, 平均 (51.4 ± 12.4) 岁; 高分化 HCC 组 (I 级; $n=31$), 男 25 例, 女 6 例, 年龄 18~73 岁, 平均 (52.6 ± 10.2) 岁。对多发病灶者选取最大肿块为研究对象。所有患者于术前或穿刺前 1 周内行 CEUS 检查, 检查前患者均未行放疗或化疗等治疗。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens S2000 超声诊断仪, 4C1 探头, 频率 2~5 MHz, 配备脉冲反向谐波成像技术。先行二维及彩色多普勒超声扫查, 记录病变位置、最长径、回声、数目 (单发/多发)、边界 (清楚/不清) 及 CDFI 血流分级^[2]等, 随后行 CEUS, 造影剂使用声诺维 (SonoVue, Bracco 公司)。经肘部浅静脉团注 2.4 ml 造影剂, 随即注入 5 ml 生理盐水, 同时启动动态录像记录并连续观察 6 min。

1.3 图像分析 由 2 名从事 CEUS 5 年以上的医师协商分析造影图像。据 CEUS 指南^[3]将研究时相分为动脉期 (0~30 s)、门静脉期 (31~120 s) 和延迟期 (121~240 s)。门静脉期进一步分门静脉早期 (31~

60 s)、中期 (61~90 s) 和晚期 (91~120 s)。消退定义为紧随动脉相高增强后出现的门静脉相和/或延迟相的低增强。记录病灶的始增及始退时间, 并分析每个病灶的增强模式。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布的资料比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法; 2 组间比较采用两独立样本 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料间的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法, 两两比较调整检验水准 $\alpha=0.008$ 。以病理结果为金标准, 计算诊断 ICC 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率、阳性似然比及阴性似然比。

2 结果

ICC 组与低、中、高分化 HCC 组患者性别构成比差异无统计学意义 ($\chi^2=4.354, P=0.217$), 年龄分布差异无统计学意义 ($F=1.088, P=0.356$)。

2.1 常规超声 ICC 及不同分化 HCC 组肿瘤最大径、血流分级及回声差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。ICC 组病灶多表现为形态不规则 (29/34, 85.29%)、边界不清 (19/34, 55.88%) 的低回声 (14/34, 41.18%) 肿块。各组病灶常规超声表现见表 1。

2.2 CEUS ICC 组在动脉期增强过程中, 17 例 (17/34, 50.00%) 表现为周边厚环/薄环状高/等增强, 并于部分病灶中可见“树枝状”由周边向中央延伸的增强, 此种增强方式的病灶最长径为 (63.53 ± 26.37) mm。7 例 (7/34, 20.59%) 为均匀高增强, 3 例 (3/34, 8.82%) 为均匀等增强, 1 例 (1/34, 2.94%) 为均匀低增强, 均匀增强的病灶最长径为 (40.36 ± 22.50) mm。周边环状增强最长径大于均匀增强病灶, 差异有统计学意义 ($t=2.399, P=0.024$)。另外 6 例 (6/34, 17.65%) 为不均匀高增强。所有 ICC 病灶均在延迟期呈低/等增强。HCC 组的病灶均于动脉期呈现典型的均匀或不均匀高/等增强, 门静脉或延迟期呈低/等增强。

ICC 组与不同分化 HCC 组在动脉期、门静脉各期及延迟期开始消退的比例差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见图 1、2。其中, ICC 组门静脉早期开始消退的比例均显著高于各分化 HCC 组 ($P<0.008$),

门静脉中期开始消退的比例均显著低于低、中分化 HCC 组 ($P < 0.008$), 门静脉晚期/延迟期开始消退的比例均显著低于中、高分化 HCC 组 ($P < 0.008$)。低分化 HCC 组在门静脉中期开始消退的比例显著高于高分化 HCC 组 ($P < 0.008$), 见表 2。ICC 组始退时间集中于门静脉早期 (24/34, 70.59%), 并有 4 例 (4/34, 11.76%) 于动脉期即开始消退。

以动脉期或门静脉早期开始消退诊断为 ICC, 门静脉中、晚期及延迟期开始消退为 HCC, 诊断 ICC 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率、阳性似然比及阴性似然比分别为 82.35% (28/34)、91.18% (124/136)、70.00% (28/40)、95.38% (124/130)、89.41% (152/170)、9.4、0.2。

ICC 组及低、中、高分化 HCC 组病灶造影始增时间分别为 (13.03 ± 3.49)s、(13.80 ± 3.04)s、(14.89 ± 4.12)s、(16.00 ± 3.38)s, 差异有统计学意义 ($F = 4.369$, $P < 0.05$)。两两比较, ICC 组始增时间早于高分化 HCC 组, 差异具有统计学意义 ($P = 0.007$), 余各

组之间差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

3 讨论

ICC 临床表现及实验室检查缺乏特异性, 发现时多已处于中晚期, 由于治疗方法与其他肝肿瘤不同^[3], 因此早发现、早诊断十分重要。超声造影剂是纯血池显像剂, 可显示病灶的微循环血流灌注情况^[4]。观察分析病灶的造影增强模式可为疾病的诊断和鉴别诊断提供更多的信息和依据。

本研究显示 ICC 组多表现为形态不规则、边界不清的低回声占位, 血流信号多为点状或短线状, Ⅲ级血流较少见 (4/34, 11.76%), 有研究^[2]显示其阻力指数 (resistance index, RI) > 0.6 , 是相对有鉴别价值的常规超声表现。CEUS 时, ICC 主要以周边环状高或等增强 (17/34, 50.00%) 为主, 与既往研究^[5-6]报道相符, ICC 的此种增强模式与其组织学特征相关, 研究^[6]显示典型 ICC 的中央主要由不同程度的纤维坏死组织组成, 而周边由富有活性的肿瘤细胞组成, 血供较丰富。周边典型环状增强的病灶最长径大于均匀增强

表 1 ICC 和不同分化程度 HCC 常规超声表现

组别	最大径(mm)	回声[例(%)]					数目[例(%)]	
		低	等	高	强弱不等	混合	单发	多发
ICC 组	60.1 ± 30.4	14(41.18)	2(5.88)	10(29.41)	7(20.59)	1(2.94)	26(76.47)	8(23.52)
低分化 HCC 组	58.2 ± 35.1	17(41.46)	4(9.76)	12(29.27)	7(17.07)	1(2.44)	33(80.49)	8(19.51)
中分化 HCC 组	55.1 ± 42.6	26(40.63)	6(9.38)	17(26.56)	15(23.44)	0	61(95.31)	3(4.69)
高分化 HCC 组	40.0 ± 24.8	14(45.16)	3(9.68)	13(41.94)	0	1(3.23)	28(90.32)	3(9.68)
F/χ^2 值	2.114	4.263	—	2.424	8.516	—	—	—
P 值	0.100	0.234	0.945	0.489	0.036	0.373	0.021	—

组别	形态[例(%)]		边界[例(%)]		CDFI 血流分级[例(%)]			
	规则	不规则	清楚	不清	0 级	I 级	II 级	III 级
ICC	5(14.71)	29(85.29)	15(44.12)	19(55.88)	10(29.41)	5(14.71)	15(44.12)	4(11.76)
低分化 HCC 组	24(58.54)	17(41.46)	31(75.61)	10(24.39)	8(19.51)	12(29.27)	17(41.46)	4(9.76)
中分化 HCC 组	45(70.31)	19(29.69)	51(79.69)	13(20.31)	18(28.13)	16(25.00)	22(34.38)	8(12.50)
高分化 HCC 组	24(77.42)	7(22.58)	25(80.65)	6(19.35)	12(38.71)	8(25.80)	10(32.26)	1(3.23)
χ^2 值	34.860		16.314		3.242	2.316	1.536	— *
P 值	< 0.001		0.001		0.356	0.510	0.674	0.562

注: * : 采用 Fisher 精确概率法

表 2 ICC 与不同分化程度的 HCC 始退时期比较[例(%)]

组别	动脉期	门静脉早期	门静脉中期	门静脉晚期	延迟期	未消退
ICC 组	4(11.76)	24(70.59)	0	0	4(11.76)	2(5.88)
低分化 HCC 组	1(2.44)	5(12.20)	16(39.02)	5(12.20)	11(26.83)	3(7.32)
中分化 HCC 组	0	5(7.81)	14(21.88)	16(25.00)	27(42.19)	2(3.13)
高分化 HCC 组	0	1(3.23)	3(9.68)	7(22.58)	17(54.84)	3(9.68)
χ^2 值	— *	65.861	20.397	11.474	16.145	— *
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05

注: * : 采用 Fisher 精确概率法

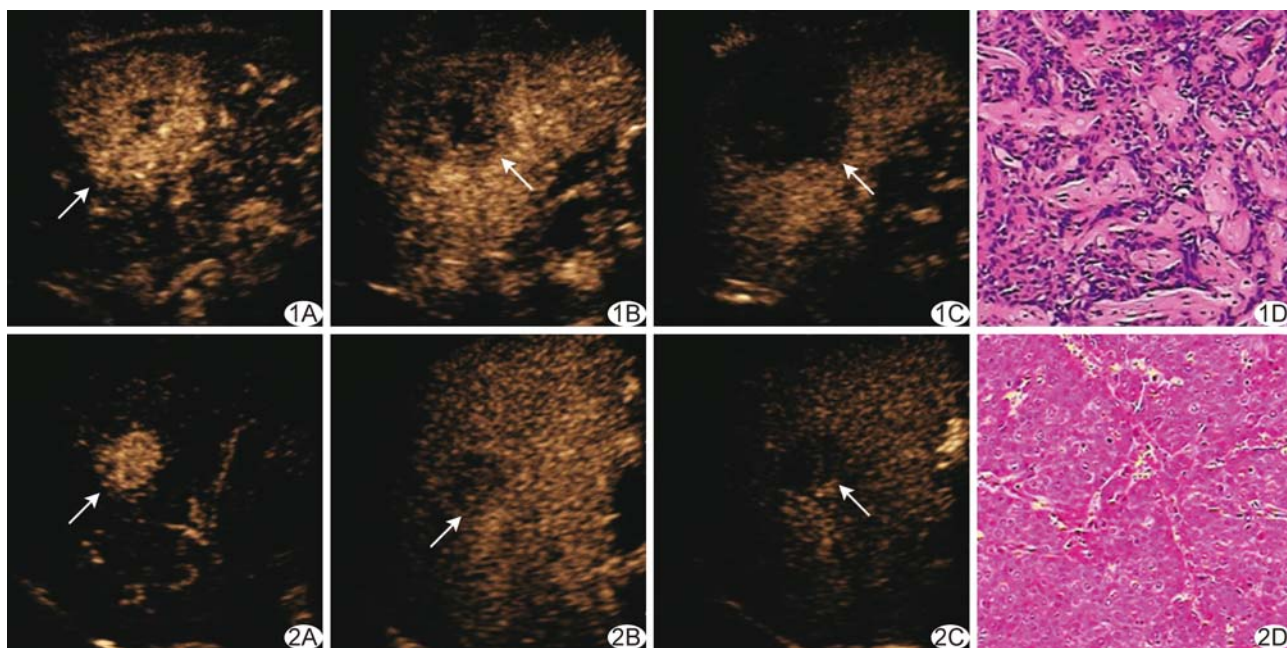


图1 患者女,66岁,右肝后叶,ICC A. CEUS动脉期呈环状增强(箭); B. 动脉期(25 s)开始消退(箭); C. 门静脉期为低增强(箭); D. 病理图(HE, ×200) 图2 患者男,61岁,右肝前叶,中分化 HCC A. CEUS动脉期增强(箭); B. 门静脉晚期(94 s)开始消退(箭); C. 延迟期为低增强(箭); D. 病理图(HE, ×200)

的病灶($t=2.399$, $P=0.024$)。本研究肝门部 ICC ($n=4$)均未见典型的周边环状增强,而显示为均匀或不均匀强化,此类型 ICC 样本数较少,有待于进一步研究。

既往报道^[7] ICC 和 HCC 的 CEUS 始增时间无明显差异,且未纳入不同分化程度 HCC 与 ICC 进行比较。本研究显示 ICC 和高分化 HCC 始增时间差异有统计学意义($P=0.007$),且 ICC 及低、中、高分化 HCC 病灶造影始增时间均值逐步递增。有研究^[8-9]表明 ICC 始退时间早于 HCC,约 50% 的 ICC 在注入造影剂后 60 s 内开始消退。另有报道^[10]发现 87.9% 的 ICC 在注入造影剂后 60 s 内消退,而 HCC 仅为 16%。本研究结果显示 82.35% (28/34) 的 ICC 在 60 s 内消退,与上述研究^[10]结果相似,但上述研究未纳入不同分化程度 HCC 的病例。由于病灶生物学活性不同,其造影剂消退时间会产生差异。本研究结果表明 ICC 组始退时间主要集中于门静脉早期(24/34, 70.59%),并有 4 例 ICC 于动脉期即开始消退;低、中、高分化 HCC 组始退时间分别集中于门静脉中期(16/41, 39.02%)、延迟期(27/64, 42.19%)、延迟期(17/31, 54.84%)。分析原因为 ICC 以侵袭方式生长为主,侵犯门静脉使其管腔闭塞,当其未侵犯动脉时可见动脉血供代偿性增加,故造影动脉期呈高增强;门静脉期因

管腔闭塞无造影剂灌注,表现为低增强;部分无门静脉管腔闭塞者造影表现与 HCC 相似。而大部分 HCC 是多步骤演变的过程,在此过程中肿瘤的新生血管增多,随分化程度的降低,肿瘤肝动脉供血增加而门静脉供血减少^[11],且肿瘤常合并动静脉瘘,造影剂直接经动静脉瘘廓清^[12]。因此,低、中、高 HCC 的始增及始退时间均依次延长。本研究以动脉期或门静脉早期开始消退作为 ICC 的诊断标准,诊断 ICC 的敏感度 82.35%、特异度 91.18%、阳性预测值 70.00%、阴性预测值 95.38%、准确率 89.41%,有较高的鉴别诊断价值。

综上所述,不同分化程度的 HCC 和 ICC 的 CEUS 表现存在差异,分析造影参数,结合常规超声表现,有助于提高对 ICC 的诊断能力,对肝肿瘤的定性诊断及病理分化程度判定有一定帮助。

[参考文献]

- [1] Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, et al. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: A systematic review of the current literature. J Am Coll Surg, 2009, 208(1):134-147.
- [2] 毛枫,王文平,李超伦,等.彩色多普勒超声诊断周围型肝内胆管细胞癌的价值.中华肝胆外科杂志,2012,18(10):750-752.
- [3] Kim SA, Lee JM, Lee KB, et al. Intrahepatic mass forming

- cholangiocarcinomas: Enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern—correlation with clinicopathologic findings. *Radiology*, 2011, 260(1): 148-157.
- [4] Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver-update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(2):187-210.
- [5] 毛枫, 张兴伟, 李超伦, 等. 周围型肝内胆管细胞癌: 超声造影与增强 CT 对照. *中国医学影像技术*, 2013, 29(9):1477-1480.
- [6] 孙灿辉, 李子平, 徐辉雄, 等. 周围型肝内胆管细胞癌的 CT 和超声双期增强的比较研究. *中国医学影像技术*, 2008, 24(1):101-103.
- [7] 林学英, 林礼务, 高上达, 等. 实时双幅灰阶超声造影在肝细胞癌与胆管细胞癌鉴别诊断中的价值. *中华超声影像学杂志*, 2006, 15(6):425-427.
- [8] Vilana R, Forner A, Bianchi L, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology*, 2010, 51(6):2020-2029.
- [9] Galassi M, Iavarone M, Rossi S, et al. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. *Liver Int*, 2013, 33(5): 771-779.
- [10] Li R, Yuan MX, Ma KS, et al. Detailed analysis of temporal features on contrast enhanced ultrasound may help differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *PLoS One*, 2014, 9(5):e98612.
- [11] Jang HJ, Kim TK, Burns PN, et al. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: Comparison with histologic differentiation. *Radiology*, 2007, 244(3): 898-906.
- [12] 范智慧, 陈敏华, 戴莹, 等. 原发性肝细胞癌不同分化程度超声造影模式分析. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2006, 3(3):152-154.

本刊可以直接使用的英文缩略语

经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)
经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)

彩色多普勒血流显像(color Doppler flow imaging, CDFI)
彩色多普勒能量图(color Doppler energy, CDE)
组织速度成像(tissue velocity imaging, TVI)
应变率成像(strain rate imaging, SRI)
速度向量成像(velocity vector imaging, VVI)
脉冲多普勒(pulsed wave Doppler, PWD)
多普勒组织成像(Doppler tissue imaging, DTI)
彩色多普勒成像(color Doppler imaging, CDI)
超声造影(contrast enhanced ultrasound, CEUS)
正电子发射型计算机断层扫描(positron emission computed tomography, PET)
单光子发射型计算机断层扫描(single photon emission

computed tomography, SPECT)

发射型计算机断层扫描(emission computed tomography, ECT)

氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)
亚甲基二磷酸盐(MDP)
心电图(electrocardiogram, ECG)
仿真内窥镜(virtual endoscope, VE)
微血管密度(microvessel density, MVD)
受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)
医学数字成像和传输(digital imaging and communications in medicine, DICOM)
图像存储与传输系统(picture archiving and communications system, PACS)
感兴趣区(region of interest, ROI)
世界卫生组织(World Health Organization, WHO)