

Arrival time parametric imaging of contrast enhanced ultrasound for differential diagnosis of gallbladder lesions

TANG Hewen, ZHANG Zhongyi, CONG Yue, WU Wei*, YIN Shanshan,

DAI Ying, YAN Kun, YANG Wei

(Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research [Ministry of Education/Beijing], Beijing 100142, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of arrival time parametric imaging (ATPI) of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) for differential diagnosis of gallbladder lesions. **Methods** Data of 25 patients with gallbladder carcinoma and 22 with benign gallbladder lesions who received CEUS and cholecystectomy were reviewed. ATPI system was used to analyze CEUS imaging. The artery patterns of the lesions on ATPI in artery phase were evaluated. Then quantitative parameters, including arrival time of gallbladder lesions, arrival time of surrounding liver as well as the time difference (ΔT) were analyzed. **Results** The artery patterns were different between benign and malignant gallbladder lesions in artery phase ($P < 0.001$). Malignant lesions often presented as branched and irregular artery pattern, while benign lesions tended to present as scattered dot and linear artery pattern, but the arrival time of them were not statistical different ($P > 0.05$). However, ΔT (the arrival time difference of lesions and the surrounding liver) of in benign (-0.21 ± 1.37)s and malignant (-2.69 ± 1.37)s lesions were statistically significant ($P < 0.001$). Taken -1.05 s as the cut off value of ΔT , the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive and value accuracy in differentiating gallbladder carcinoma from benign lesions was 81.80%, 92.00%, 85.20%, 90.00% and 87.20%, respectively. **Conclusion** Artery patterns and parameters of ATPI of CEUS are helpful to differential diagnosis of benign and malignant gallbladder lesions.

[Keywords] gallbladder neoplasms; gallbladder diseases; ultrasonography; arrival time parametric image

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.06.000

超声造影到达时间参数成像鉴别诊断胆囊病变

唐鹤文, 张仲一, 丛悦, 吴薇*, 尹珊珊, 戴莹, 严昆, 杨薇

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

[摘要] **目的** 观察超声造影到达时间参数成像鉴别诊断胆囊病变的价值。 **方法** 回顾分析 25 例胆囊癌和 22 例胆囊良性病变胆囊患者的超声检查资料, 根据到达时间参数成像评估灌注动脉模式, 评价到达时间参数, 包括病灶到达时间、同深度肝组织到达时间、病灶与同深度肝组织的到达时间差 (ΔT)。 **结果** 胆囊良恶性病变间灌注动脉模式差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。恶性病变动脉模式多呈分支型和不规则型, 良性病变多呈散在点状型和单支型, 而病灶到达时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。良恶性病变之间 ΔT [造影剂到达胆囊与到达同深度肝组织的时间差, 分别为 (-0.21 ± 1.37)s 和 (-2.69 ± 1.37)s] 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。取 ΔT 截断值为 -1.05 s, 其诊断敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为 81.80%、92.00%、85.20%、90.00% 和 87.20%。 **结论** 超声造影到达时间参数成像有助于鉴别诊断胆囊良恶性病变。

[基金项目] 首都临床特色应用研究与成果推广项目 (Z151100004015186)。

[第一作者] 唐鹤文 (1989—), 女, 辽宁沈阳人, 博士, 医师。研究方向: 腹部和浅表器官超声诊断。E-mail: tanghewen_bch@163.com

[通信作者] 吴薇, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 100142。E-mail: wuwe@163.com

[收稿日期] 2019-10-30 **[修回日期]** 2020-02-12

〔关键词〕 胆囊肿瘤; 胆囊疾病; 超声检查; 到达时间参数成像

〔中图分类号〕 R735.8; R445.1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1003-3289(2020)06-0000-00

胆囊癌是最常见的胆道恶性肿瘤,发病率约 1/10 万~2/10 万,临床无特异性表现,早期不易被发现,患者中位生存期仅 6 个月,5 年生存率仅 5%^[1]。超声对鉴别息肉样病变与结节型胆囊癌、不典型胆囊炎症与厚壁型胆囊癌等存在困难。超声造影(contrast enhanced ultrasound, CEUS)能实时动态观察病灶血流灌注特征,反映其血管结构特点,有助于鉴别良恶性病变^[2]。到达时间参数成像(arrival time parametric imaging, ATPI)用颜色编码显示病灶及其周围组织任意点的造影剂微泡到达时间,在静态图像上叠加 CEUS 强度与微泡到达时间,有助于分析病变血供特点及鉴别诊断^[3-5]。本研究以 ATPI 观察胆囊良恶性病变的灌注动脉形态和到达时间及其鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月—2018 年 12 月于北京大学肿瘤医院接受胆囊超声检查(包括 CEUS),之后接受手术治疗并获得病理诊断的胆囊病变患者。排除标准:①呼吸或移动致图像质量差,无法行 ATPI 分析;②常规超声所示病变在 CEUS 中始终无增强。

1.2 常规超声和 CEUS 由具有 5 年以上胆囊 CEUS 经验、主治及以上职称医师进行检查。采用 GE Logiq E9 超声仪,GE C1-5-D 探头(频率 2.0~5.0 MHz),造影剂为声诺维(Bracco 公司),按照说明书进行配制。嘱患者检查前空腹 8 h 以上。以常规超声模式扫查胆囊及周围肝组织,清楚显示胆囊病灶后,测量其大小,记录肝背景、病灶回声、彩色多普勒超声是否显示血流信号以及胆囊壁完整性等特征;进入腹部 CEUS 条件,嘱患者平静呼吸,待图像稳定后经肘静脉团注 1.5 ml 造影剂,续以 5 ml 生理盐水冲管,并与推注造影剂同时开始计时,保持超声图像显示病变最大切面,连续留存 120 s DICOM 格式动态图像以备分析。

1.3 ATPI 以 Logiq E9 with XDclear 仪器自带 ATPI 软件分析留存的 DICOM 动态图像,由 1 名具有 5 年以上胆囊 CEUS 经验的主任医师解读图像。

用颜色编码显示胆囊病灶和周围肝组织造影剂到达时间,将造影剂到达胆囊时间设定为初始时间,以红色、橙色、黄色、粉色、浅绿色、深绿色、靛青色、浅蓝色及深蓝色依次代表到达时间(图

1)。以褐色代表造影剂到达胆囊前时间,紫色代表编码时间段后更晚时间。软件自动生成造影剂到达时间参数图像,并叠加在 B 模式图像上。对存储动态编码图像及完全编码后的最终静态图像进行分析。

根据文献[6]将动脉模式分为以下 4 种形态:①散在点状型:病灶动脉期呈斑点状增强,无明显血管形态;②单支型:动脉期病灶内见明显单支血管;③分支型:动脉期病灶内见放射状分支样血管;④不规则型:动脉期病灶内见多条血管,分布杂乱不规则。

1.4 计算到达时间参数 在储存的到达时间参数动态编码图上任意回放造影剂逐渐到达的编码过程,定帧即得到任一时间点已到达造影剂的组织编码图像;使用软件测量模式获得图像上任一点的造影剂到达时间。使用回放功能,于胆囊病灶内造影剂最早能被观察到的时间点定帧,测量编码点到达时间,即为胆囊病的到达时间。避开胆囊动脉及肝动脉,以同法测量同深度肝组织到达时间。以上均测量 3 次,取平均值。

定量参数:①胆囊病灶的造影剂到达时间;②同深度肝组织的造影剂到达时间;③造影剂到达胆囊与到达同深度肝组织的时间差(ΔT), ΔT =胆囊病灶的到达时间-同深度肝组织的到达时间。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计分析软件。连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 t 检验比较均值。分类变量用 χ^2 检验分析。绘制 ROC 曲线,计算 AUC,得到鉴别胆囊良恶性病变最佳 ΔT 截断值,计算敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率。良性和恶性病变的肝背景用曼-惠特尼非参检验分析, ΔT 与肝背景的相关性用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

最终纳入 47 例患者,男 21 例,女 26 例,年龄 33~81 岁,平均(61.8±12.2)岁。其中胆囊癌 25 例,胆囊良性病变 22 例,包括胆固醇息肉 3 例,胆囊管状腺



图 1 彩色编码顺序

瘤 6 例,胆囊腺肌症 6 例,急、慢性胆囊炎 5 例,黄色肉芽肿性胆囊炎 2 例;病灶最大径 0.60~7.60 cm,平均(2.70±1.49)cm。良性与恶性病变最大径及胆囊壁完整与否差异有统计学意义(P 均 <0.001),而性别、年龄、病灶回声及病灶有无血流等特征差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 胆囊恶性和良性病变患者一般资料及常规超声特征

组别	男/女 (例)	年龄 (岁)	肝背景(例)			病灶最大径 (cm)	回声(例)				血流(例)		壁完整与否(例)	
			正常肝	脂肪肝	肝硬化		高	低	等	混合	有	无	完整	破坏
恶性($n=25$)	10/15	64.5±11.5	16	9	0	3.44±1.55	7	11	4	3	19	6	4	16
良性($n=22$)	11/11	58.5±12.4	14	8	0	1.86±0.84	6	7	7	2	11	11	21	6
t/χ^2 值	0.47	1.80		-0.25		4.29					3.43		15.41	
P 值	0.491	0.079		0.980		<0.001					0.064		<0.001	

2.1 胆囊病灶动脉模式 25 例胆囊癌中,12 例动脉形态表现为分支型(图 2A~2C),9 例为不规则型(图 2D~2F),4 例为散在点状型。22 例良病变中,14 例表现为散在点状型(图 2J~2L),7 例为单支型(图 1G~2I),1 例为分支型。胆囊良性与恶性病变动脉形态差异具有统计意义($P<0.001$)。见表 2。

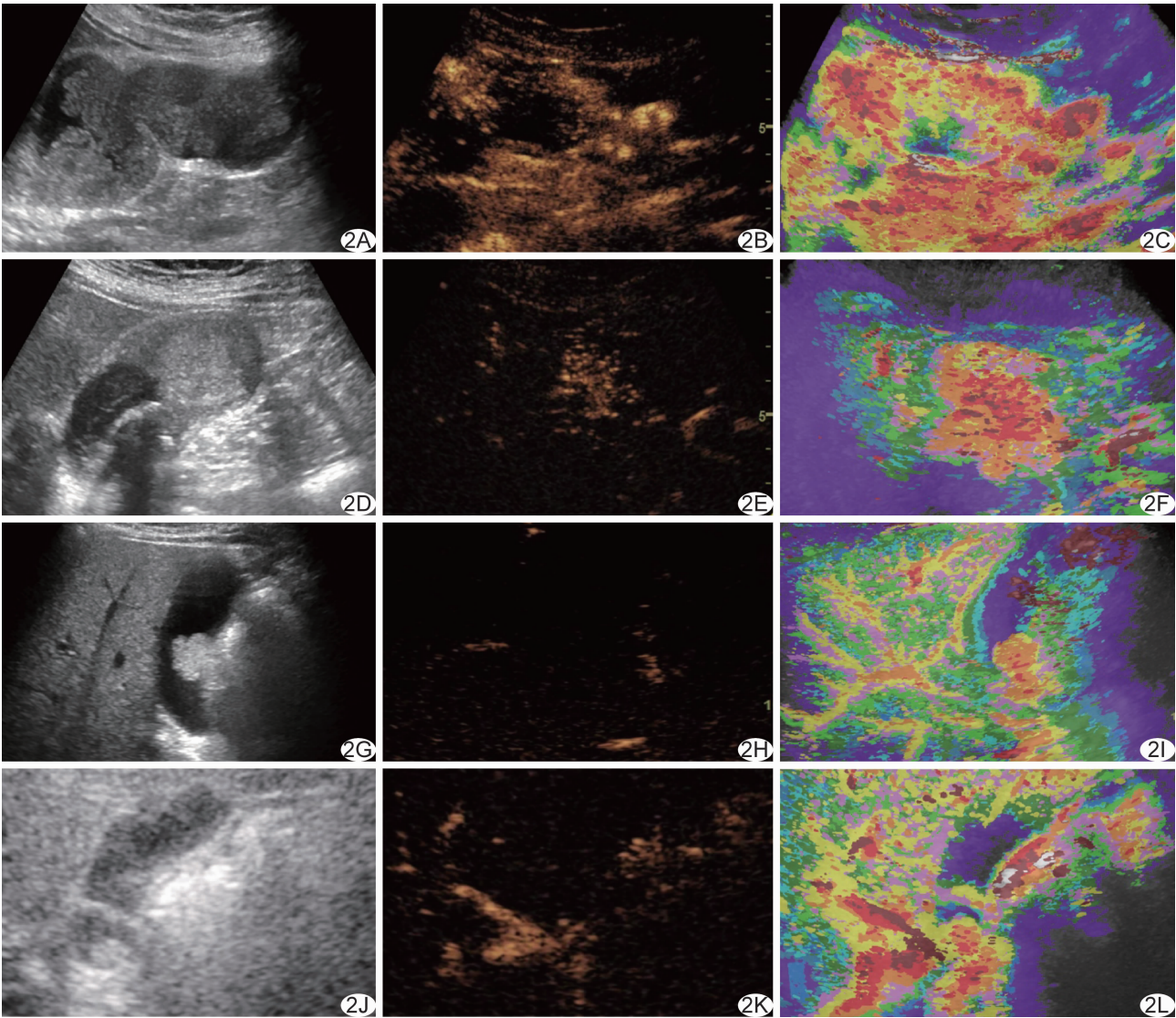


图 2 ATPI 胆囊病变动脉形态 A~C. 48 岁女性,胆囊癌,动脉呈分支型;D~F. 79 岁女性,胆囊癌,动脉呈不规则型;G~I. 45 岁男性,胆囊管状腺瘤,动脉呈单支型;J~L. 33 岁男性,胆囊管状腺瘤,动脉呈散在点状(A、D、G 和 J 均为常规超声图,B、E、H 和 K 均为 CEUS 上的灌注动脉模式,C、F、I 和 L 均为 ATPI 上的灌注动脉模式)

表 2 胆囊良、恶性病变 ATPI 动脉模式[例(%)]

组别	散在点状	单支型	分支型	不规则型
恶性($n=25$)	4(16.00)	0	12(48.00)	9(36.00)
良性($n=22$)	14(63.60)	7(31.80)	1(4.50)	0
χ^2 值	30.80			
P 值	<0.001			

2.2 到达时间参数 胆囊癌与胆囊良性病灶造影剂到达时间差异无统计学意义($P>0.05$),恶性与良性病灶同深度肝组织到达时间与 ΔT 差异均有统计学意义(P 均<0.05),见表 3、图 3。 ΔT 与肝背景间无明显相关($r=0.103, P=0.491$)。ROC 鉴别胆囊癌与胆囊良性病变时,选取-1.05 s 为 ΔT 最佳截断值,诊断敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分

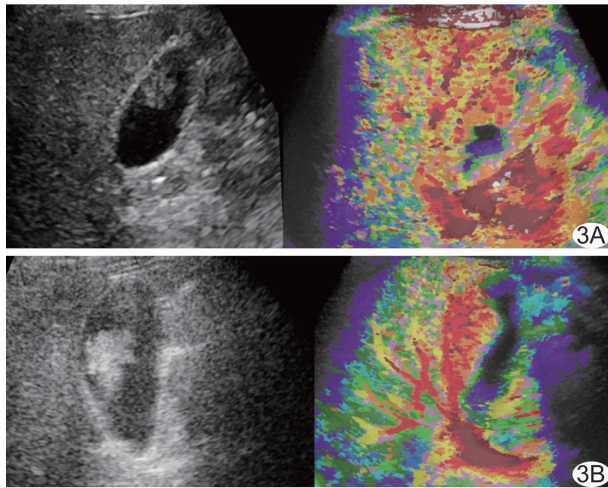


图 3 胆囊腔内回声结节,结节形态不规则,胆囊壁完整 A. 患者女,41 岁,病灶动脉呈散在点状,病灶到达时间与肝脏到达时间差-0.40 s; B. 患者女,39 岁,胆囊癌,病灶动脉呈分支型,病灶到达时间与肝脏到达时间差为-2.70 s

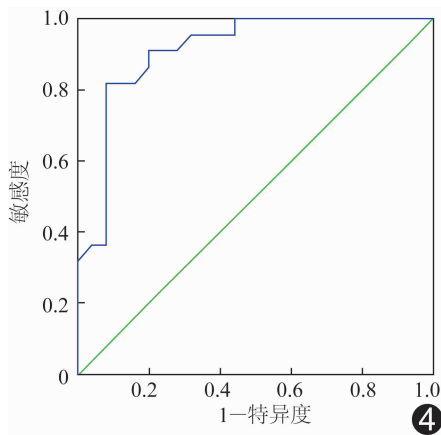


图 4 ΔT 鉴别胆囊良恶性病变的 ROC 曲线
AUC=0.912, ΔT 截断值为-1.05 s

表 3 胆囊良恶性病灶的到达时间参数($\bar{x} \pm s$)

类别	到达时间参数		
	胆囊病灶	同深度肝组织	ΔT
恶性病变($n=25$)	14.72 $\pm$ 4.09	17.41 $\pm$ 4.52	-2.69 $\pm$ 1.37
良性病变($n=22$)	14.50 $\pm$ 3.27	14.70 $\pm$ 2.68	-0.21 $\pm$ 1.37
t 值	0.200	2.450	-6.200
P 值	0.841	0.018	<0.001

别为 81.80%、92.00%、85.20%、90.00% 和 87.20%, AUC 为 0.912。

3 讨论

胆囊动脉多起自肝右动脉^[7-8]。胆囊由胆囊动脉供血,CEUS 时相分为动脉期(0~30 s)和静脉期(30~120 s)^[9-10]。对于 CEUS 鉴别诊断胆囊癌的价值仍有争议。2011 年欧洲超声医学与生物学联合会指南认为 CEUS 不能用于鉴别诊断胆囊良恶性病变^[11],而 2017 年指南则提出 CEUS 可鉴别慢性胆囊炎与胆囊癌,如廓清时间<35 s、胆囊壁完整性被破坏及侵犯周围肝组织等高度提示胆囊癌^[9]。目前 CEUS 鉴别诊断胆囊病变的价值越来越受到肯定^[12]。胆囊良性病变 CEUS 动脉模式多表现为单支型,而不规则动脉模式提示病变^[12-13],原因可能在于恶性病灶血管发育不完全、结构紊乱,而良性病灶的血管多为正常胆囊动脉分支逐级变细而形成^[13]。

ATPI 技术用颜色编码造影剂微泡到达 ROI 时间,可在显示肿瘤血流灌注形态的同时提供更客观的彩色编码图像^[3,14]。不同大小的病灶从开始增强到完全增强的时间不同。对于不同病灶,彩色编码的总时间可能不同,但对同一病灶,各种颜色所代表的时间间隔相同。目前此技术多用于研究肝结节,如将到达时间用红色和黄色编码,直观比较其灌注模式^[3],以鉴别不典型肝细胞肝癌与肝局灶性结节性增生,以及通过判断肿瘤血管到达时间变化预测合并低甲胎蛋白的进展性肝细胞肝癌对索拉非尼的治疗反应^[4]。YIN 等^[5]应用 ATPI 鉴别浅表肿大淋巴结的性质,取得良好效果。

本研究中 ATPI 在 B 模式静态图像上叠加 CEUS 强度与微泡到达时间信息,同时颜色的顺序变化趋势代表血流灌注方向,因而能比常规 CEUS 更直观地显示胆囊病灶灌注动脉模式,有助于医师获得动脉模式信息。例如,对于图 2B 病灶,仅从图像上并不容易判读到其为分支型、不规则型或散在点状,需要反复阅读留取的 CEUS 动态图像;图 2C 为对应的 ATPI,非常清晰地显示其为放射分支状的灌注动脉。

胆囊与肝右叶供血血管均为肝右动脉,正常胆囊壁与肝脏在动脉期增强起始时间相同。造影剂到达时间可能受到多种因素影响,如患者循环功能、肝背景及造影剂推注速度等,胆囊病变及肝实质造影剂到达时间均不适合作为单一诊断参数。为此本研究引入造影剂到达胆囊病变与到达肝脏的时间差(ΔT)作为诊断参数,同时良恶性组间肝背景差异无统计学意义,以排除上述因素的影响。相对于周围肝组织,胆囊恶性病灶的增强时间明显早于良性病灶,原因可能在于胆囊癌血管发育不完全,动脉流速加快^[15],有待进一步探索。到达时间参数有助于鉴别诊断胆囊良恶性病变,以 $\Delta T = -1.05$ s 为截断值,具有良好的诊断效能。

本研究的主要局限性:①样本量有限,尤其良性病变病理类型较分散;②病灶体积均较大,仅 2 例病灶最大径 <1 cm(分别为 0.6 cm 和 0.9 cm),使本研究结果更适用于 >1 cm 的胆囊病灶;③CEUS 较耗时,需连续留存 120 s 的动态图像,患者难以持续屏息,呼吸剧烈时影响图像质量;④CEUS 并不能对所有病灶均显示灌注血管长轴,导致难以判断部分病灶的灌注动脉模式;⑤超声医师解读数据时存在主观性。

综上,ATPI 有助于识别胆囊病变灌注动脉模式,较常规 CEUS 更加客观、直接,同时能够判断胆囊病变与周围肝组织造影剂到达时间差,对于鉴别诊断胆囊良恶性病变具有良好价值。

[参考文献]

- [1] HUNDAL R, SHAFFER E A. Gallbladder cancer: Epidemiology and outcome[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6:99-109.
- [2] 张仲一, 吴薇, 严昆, 等. 超声造影诊断胆囊实性病变: 与常规超声、增强 CT/MRI 对比[J]. 中国介入影像与治疗学, 2014, 11(5): 302-305.
- [3] LI W, WANG W, LIU G J, et al. Differentiation of atypical hepatocellular carcinoma from focal nodular hyperplasia: Diagnostic performance of contrast-enhanced us and microflow imaging[J]. Radiology, 2015, 275(3):870-879.
- [4] SHIOZAWA K, WATANABE M, IKEHARA T, et al. Evaluation of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma with low alpha-fetoprotein in arrival time parametric imaging using contrast-enhanced ultrasonography [J]. J Med Ultrason (2001), 2017, 44(1):101-107.
- [5] YIN S S, CUI Q L, FAN Z H, et al. Diagnostic value of arrival time parametric imaging using contrast-enhanced ultrasonography in superficial enlarged lymph nodes[J]. J Ultrasound Med, 2019, 38(5):1287-1298.
- [6] 费翔, 罗渝昆. 胆囊超声造影指南解读与图像分析[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2018, 15(1):5-9.
- [7] KEPLINGER K M, BLOOMSTON M. Anatomy and embryology of the biliary tract [J]. Surg Clin North Am, 2014, 94(2): 203-217.
- [8] ANDALL R G, MATUSZ P, du PLESSIS M, et al. The clinical anatomy of cystic artery variations: a review of over 9800 cases [J]. Surg Radiol Anat, 2016, 38(5):529-539.
- [9] SIDHU P S, CANTISANI V, DIETRICH C F, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: Update 2017 (Short Version) [J]. Ultraschall Med, 2018, 39(2):154-180.
- [10] COKKINOS D D, ANTYP A E G, TSOLAKI S, et al. Contrast-enhanced ultrasound examination of the gallbladder and bile ducts: A pictorial essay [J]. J Clin Ultrasound, 2018, 46(1):48-61.
- [11] PISCAGLIA F, NOLSOE C, DIETRICH C F, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications[J]. Ultraschall Med, 2012, 33(1):33-59.
- [12] ZHUANG B, LI W, WANG W, et al. Contrast-enhanced ultrasonography improves the diagnostic specificity for gallbladder-confined focal tumors [J]. Abdom Radiol (NY), 2018, 43(5):1134-1142.
- [13] NUMATA K, OKA H, MORIMOTO M, et al. Differential diagnosis of gallbladder diseases with contrast-enhanced harmonic gray scale ultrasonography [J]. J Ultrasound Med, 2007, 26(6):763-774.
- [14] WAKUI N, TAKAYAMA R, KANEKAWA T, et al. Usefulness of arrival time parametric imaging in evaluating the degree of liver disease progression in chronic hepatitis C infection [J]. J Ultrasound Med, 2012, 31(3):373-382.
- [15] LI D, DONG B W, WU Y L, et al. Image-directed and color Doppler studies of gallbladder tumors [J]. J Clin Ultrasound, 1994, 22(9):551-555.