

超声造影对胆管细胞癌与肝细胞癌的鉴别诊断价值

洪德娜 朱桂新 张敬红 李 冰

摘 要 **目的** 探讨超声造影鉴别诊断胆管细胞癌与肝细胞癌的价值。**方法** 选取我院经病理确诊的 42 例胆管细胞癌患者(胆管细胞癌组)与 114 例肝细胞癌患者,其中肝细胞癌患者按照不同分化程度分为高分化组、中分化组、低分化组,每组各 38 例。各组均行超声造影检查获得始增时间、达峰时间、始退时间、持续时间、始增强度及峰值强度;行免疫组化检测获得微血管密度(MVD);比较各组上述参数差异。应用 Pearson 相关分析法分析超声造影参数与 MVD 的关系;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各超声造影参数鉴别诊断胆管细胞癌与肝细胞癌的效能。**结果** 胆管细胞癌组始增时间、峰值强度均高于高、中、低分化组(均 $P < 0.05$);胆管细胞癌组达峰时间与高、中分化组比较,差异均无统计学意义;胆管细胞癌组达峰时间高于低分化组($P < 0.05$),始退时间、持续时间、MVD 均低于高、中、低分化组(均 $P < 0.05$)。胆管细胞癌组始增强度与高、中、低分化组比较,差异均无统计学意义。相关性分析显示,达峰时间、峰值强度与 MVD 均呈负相关(均 $P < 0.05$);持续时间、始增强度与 MVD 均呈正相关(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,始增时间、达峰时间、始退时间、持续时间、始增强度、峰值强度及其联合应用鉴别诊断胆管细胞癌与肝细胞癌的曲线下面积分别为 0.695、0.799、0.655、0.624、0.635、0.639、0.995,联合应用的 AUC 高于各参数单独应用(均 $P < 0.05$)。**结论** 超声造影可有效鉴别胆管细胞癌与肝细胞癌,为临床治疗提供客观依据。

关键词 超声检查;造影剂;胆管细胞癌;肝细胞癌;微血管密度

[中图分类号]R445.1;R575

[文献标识码]A

Value of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma

HONG Dena, ZHU Guixin, ZHANG Jinghong, LI Bing

Department of Ultrasound, Chaoyang Central Hospital, Liaoning 122000, China

ABSTRACT **Objective** To explore the value of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. **Methods** The clinical data of 42 patients with cholangiocarcinoma (cholangiocarcinoma group) and 114 patients with hepatocellular carcinoma diagnosed by pathology were retrospectively analyzed. The patients with hepatocellular carcinoma were divided into well-, medium- and poorly-differentiated group according to different degrees of differentiation, with 38 cases in each group. All groups underwent contrast-enhanced ultrasound examination to obtain the initial increase time, peak time, initial regression time and duration, immunohistochemical detection was performed to obtain microvessel density (MVD), the differences of above parameters were analyzed. Pearson correlation analysis method was used to analyze the relationship between contrast-enhanced ultrasound parameters and MVD. ROC curve was drawn to analyze the efficacy of each contrast-enhanced ultrasound parameters in the differential diagnosis of cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. **Results** The initial increase time and peak intensity of cholangiocarcinoma group were higher than those of well-, medium- and poorly-differentiated groups (all $P < 0.05$). There were no statistically significant difference in the peak time of cholangiocarcinoma group compared with the well- and medium-differentiated groups. The peak time of cholangiocarcinoma group was higher than that of poorly differentiated group ($P < 0.05$). The initial regression time, duration, and MVD of the cholangiocarcinoma group were lower than those of the well-, medium- and poorly-differentiated groups (all $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the initial enhancement between the cholangiocarcinoma group and well-, medium- and poorly differentiated groups. Correlation analysis showed that peak time and peak intensity were negatively correlated with MVD (both $P < 0.05$), duration and initial enhancement were positively correlated with MVD (both $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of initial increase time, peak time, initial regression time,

duration, initial enhancement, peak intensity, and their combination for differential diagnosis of cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma were 0.695, 0.799, 0.655, 0.624, 0.635, 0.639, 0.995, respectively. The area under the curve of combined application was higher than that of each parameter alone (all $P < 0.05$). **Conclusion** Contrast-enhanced ultrasound can distinguish cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma which can provide an objective basis for clinical treatment.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Cholangiocarcinoma; Hepatocellular carcinoma; Microvessel density

由于肝细胞癌与胆管细胞癌的生物行为、治疗方法及预后均不相同,故准确鉴别诊断尤为重要。肝细胞癌发生于慢性肝病的基础上,而胆管细胞癌多发生于正常肝脏组织中,且预后极差。研究^[1]表明,肿瘤新生血管越多,癌组织生长越活跃,易在病灶组织发展过程中大量释放生成因子,促使新生血管形成,加上肝细胞癌具有血管依赖性病变的特点,可在一定程度上促使新生血管生成,而新生血管在癌细胞的发生、发展及转移过程中具有重要作用,因此临床将肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)作为衡量肿瘤血管生成的标准。随着影像学技术的发展,超声造影已成为诊断肝癌的重要方法,本研究旨在探讨超声造影鉴别诊断胆管细胞癌与肝细胞癌的价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2015 年 5 月至 2019 年 8 月我院经病理确诊的胆管细胞癌患者 42 例(胆管细胞癌组)和肝细胞癌患者 114 例,其中肝细胞癌患者按照不同分化程度^[1]分为高分化组、中分化组、低分化组,每组各 38 例。胆管细胞癌中,男 22 例,女 20 例,年龄 46~58 岁,平均(52.12±1.23)岁,体质指数(23.45±1.05)kg/m²;高分化组中,男 18 例,女 20 例,年龄 43~55 岁,平均(52.16±1.27)岁,体质指数(23.49±1.09)kg/m²;中分化组中,男 19 例,女 19 例,年龄 45~57 岁,平均(52.14±1.25)岁,体质指数(23.52±1.02)kg/m²;低分化组中,男 21 例,女 17 例,年龄 44~58 岁,平均(52.19±1.19)岁,体质指数(23.47±1.07)kg/m²。纳入标准:①原发性肝癌的诊断标准参考《原发性肝癌诊断、分型、分期标准的探讨》^[2];②临床资料完整;③超声造影检查前 1 周未服用影响心率及全身循环的药物;④认知功能正常。排除高血压病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、合并慢性阻塞性肺疾病及脑卒中患者。各组一般资料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. 仪器与试剂:使用 GE Logiq E 9 彩色多普勒超声诊断仪,凸阵探头,频率 3.5 MHz,机械指数 0.08~

0.12;配备实时超声造影成像技术及时间-强度曲线分析软件。造影剂为 SonoVue(意大利 Bracco 公司)。

2. 超声造影检查:患者取平卧位,先行常规超声检查,观察病变部位、边界、血流分级;然后经肘静脉团注造影剂 2.4 ml,生理盐水 5.0 ml 冲管,启动动态录像记录,连续观察 6 min 造影图像,应用时间-强度分析软件将取样框置入病灶感兴趣区,自动绘制时间-强度曲线,获得始增时间、达峰时间、始退时间、持续时间、始增强度及峰值强度。所有参数均检测 3 次,取平均值;所有操作均由同一超声医师严格按照操作步骤完成。

3. MVD 检测:根据病理结果选取标本中心部位(非坏死处)进行组织切片、染色,染成棕黄色或棕褐色的内皮细胞作为阳性血管计数,取 3 次检测的平均值为 MVD 值。所有操作均由同一病理医师严格按照操作步骤完成。

三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用方差分析,组间两两比较行 t 检验。相关性分析采用 Pearson 相关性分析法;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各超声造影鉴别诊断胆管细胞癌与肝细胞癌的价值,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、各组超声造影检查结果比较

胆管细胞癌组始增时间和峰值强度高于均高、中、低分化组,达峰时间高于低分化组(均 $P < 0.05$);胆管细胞癌组达峰时间与高、中分化组比较差异均无统计学意义。胆管细胞癌组始退时间、持续时间均低于高、中、低分化组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);始增强度与高、中、低分化组比较差异无统计学意义。见表 1 和图 1。

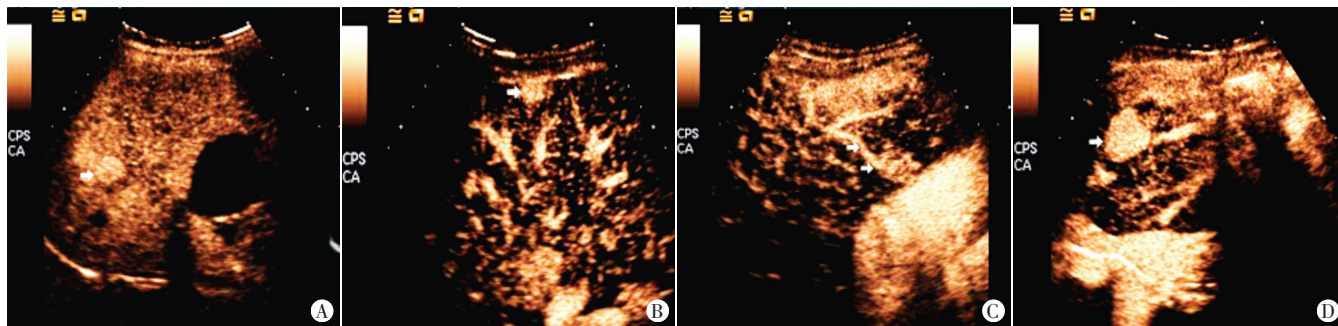
二、MVD 检测结果

胆管细胞癌组、高分化组、中分化组、低分化组 MVD 分别为(38.71±2.45)个/0.75 mm²、(51.25±5.65)个/0.75 mm²、(73.45±8.78)个/0.75 mm²、(110.05±12.32)个/0.75 mm²,差异有统计学意义($F=588.768, P < 0.001$)。见图 2。

表1 各组超声造影参数比较($\bar{x}\pm s$)

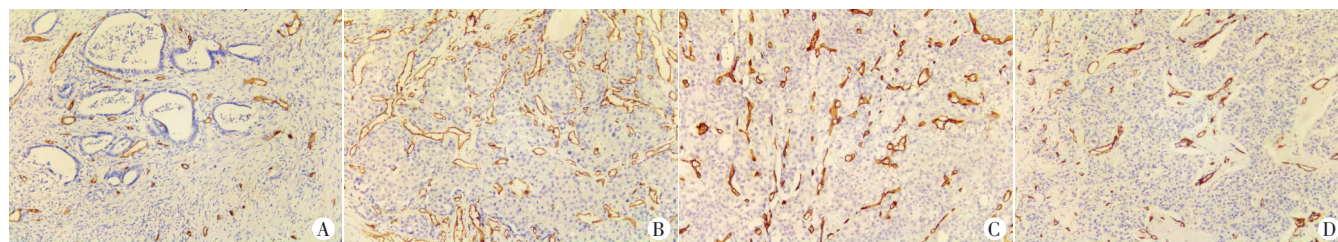
组别	始增时间(s)	达峰时间(s)	始退时间(s)	持续时间(s)	始增强度(dB)	峰值强度(dB)
胆管细胞癌组	15.12±2.32	25.30±3.12	30.35±4.05	19.21±1.05	-65.42±1.25	-45.05±3.65
高分化组	13.82±2.05 [#]	26.78±4.52	45.89±8.23 [#]	105.32±10.02 [#]	-65.35±1.22	-41.25±2.41 [#]
中分化组	14.42±3.05 [#]	25.26±4.15	36.79±4.52 [#]	85.78±7.02 [#]	-65.11±1.18	-40.18±2.19 [#]
低分化组	13.08±1.98 [#]	21.82±2.89 [#]	33.14±3.05 [#]	72.12±5.65 [#]	-65.78±1.37	-40.92±2.32 [#]
F值	5.263	12.176	63.579	1238.134	1.848	25.898
P值	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	0.141	<0.001

与高分化组比较, * $P<0.05$; 与胆管细胞癌比较, [#] $P<0.05$



A:胆管细胞癌组,始增时间为15.36 s,峰值时间为25.39 s,始退时间为30.61 s,持续时间为19.35 s,始增强度为-65.81 dB,峰值强度为-46.31 dB; B:高分化组,始增时间为13.71 s,峰值时间为26.81 s,始退时间为45.77 s,持续时间为105.81 s,始增强度为-65.44 dB,峰值强度为-41.32 dB; C:中分化组,始增时间为14.23 s,峰值时间为26.17 s,始退时间为36.42 s,持续时间为85.17 s,始增强度为-65.49 dB,峰值强度为-40.51 dB; D:低分化组,始增时间为13.17 s,峰值时间为22.84 s,始退时间为32.85 s,持续时间为73.52 s,始增强度为-65.99 dB,峰值强度为-40.85 dB

图1 各组超声造影图



A:胆管细胞癌组; B:低分化组; C:中分化组; D:高分化组

图2 各组病理图(HE染色, ×200)

三、相关性分析

相关性分析显示,达峰时间、峰值强度与MVD均呈负相关($r=-0.226$ 、 -0.274 ,均 $P<0.05$),持续时间、始增强度与MVD均呈正相关($r=0.349$ 、 0.246 ,均 $P<0.05$)。

四、ROC曲线分析

各超声造影参数单独及联合应用鉴别诊断胆管细胞癌与肝细胞癌的ROC曲线分析见图3和表2。始增时间、峰值时间、始退时间、持续时间、始增强度、峰值强度及其联合应用鉴别诊断胆管细胞癌与肝细胞癌的AUC分别为0.695、0.799、0.655、0.624、0.635、0.639、0.995,联合应用的AUC高于各参数单独应用(均 $P<0.05$)。

讨论

肝细胞癌与胆管细胞癌均为原发性肝癌,两者病

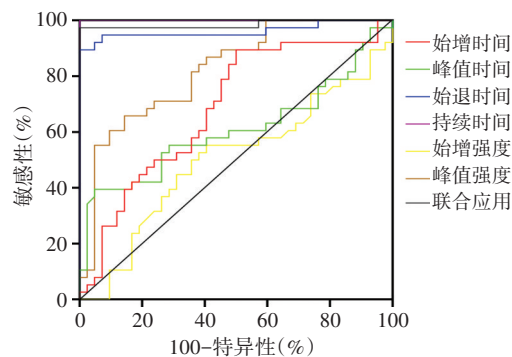


图3 各超声造影参数单独及联合应用鉴别诊断胆管细胞癌与肝细胞癌的ROC曲线图

理类型不同,血流动力学亦不相同,临床多采用常规超声对二者进行鉴别诊断,由于胆管细胞癌的常规超声表现缺乏特征性,故不易与肝细胞癌、肝内转移癌等区分^[3]。超声造影可通过显示病灶内血流灌注情况

表 2 超声造影参数单独及联合应用鉴别诊断胆管细胞癌与肝细胞癌的 ROC 曲线分析

参数	AUC	标准误	P 值	95% 可信区间		截断值	约登指数	敏感性(%)	特异性(%)
				下限	上限				
始增时间	0.695	0.047	0.000	0.603	0.787	14.055 s	0.401	84.20	55.90
峰值时间	0.799	0.038	0.000	0.725	0.872	23.83 s	0.545	84.20	70.30
始退时间	0.655	0.043	0.004	0.570	0.739	36.335 s	0.370	89.50	47.50
持续时间	0.624	0.044	0.021	0.538	0.710	79.21 s	0.576	97.40	60.20
始增强度	0.635	0.053	0.013	0.531	0.738	-66.11 dB	0.269	44.70	82.20
峰值强度	0.639	0.049	0.010	0.544	0.734	-41.84 dB	0.271	73.70	53.40
联合应用	0.995	0.005	<0.001	0.985	1.000	13.234	0.991	100	89.10

AUC:曲线下面积

为疾病的诊断提供参考依据。研究^[4]显示,胆管细胞癌有活性的肿瘤细胞主要位于肿瘤周边,病灶组织伴有不同程度的纤维化,而纤维化组织又多位于肿瘤中央,且伴有不同程度的凝固性坏死灶,与二者交织在一起,为超声造影检查提供了有利条件。

超声造影显示肝细胞癌病灶表现为动脉相快速均匀高增强,消退则呈低增强,动脉相呈不均匀高增强时提示肝细胞癌患者存在不同程度的坏死、纤维化及透明样变性;若周边见 3 个高增强病灶,说明肝细胞癌患者内部出现大片坏死或纤维化^[5]。有研究^[6]显示,肝细胞癌患者门静脉相、延迟相的超声造影回声与癌细胞的分化程度直接相关。本研究结果显示,高、中、低分化组始退时间、持续时间比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);其中高分化组始退时间较中、低分化组更晚,而持续时间较中、低分化组更长(均 $P < 0.05$)。分析原因为早期及分化程度较低的肝细胞癌患者不仅有滋养动脉供应,在一定程度上还接受门静脉供血,中、低分化患者始退时间和持续时间的缩短也与血供减少相关^[7]。本研究结果显示,胆管细胞癌组始退时间、持续时间均低于高、中、低分化组(均 $P < 0.05$),分析原因为胆管细胞癌内缺乏动静脉分流,因此血供较少,动脉相呈不均匀低增强,当门脉相造影剂迅速消退时会呈现更明显的低增强,而肝细胞癌内具有较多的血管数量,其血流速度快、血供多,因此动脉相表现与胆管细胞癌相反,临床可根据该表现区分肝细胞癌与胆管细胞癌^[8]。

新生血管形成是肿瘤血流灌注量增加的主要原因,亦是超声造影显像特征形成的病理学基础。MVD 可评估肿瘤新生血管的生成,故临床认为原发性肝癌患者的超声造影参数与 MVD 密切相关。本研究结果显示,高、中、低分化组及胆管细胞癌组 MVD 表达量比较差异有统计学意义($P < 0.05$),与谢国平等^[9]研究结果一致。本研究超声造影检查显示,低分化组达峰时间较其他组更短,原因为肿瘤单位体积内的血管数量

较多、管腔较大,当造影剂进入病灶内,易较快达到峰值。另外,受血管壁侵蚀的影响,低分化肝细胞癌患者易形成动静脉瘘,使动脉血流速度加快及流量增加,导致达峰时间提前。故临床认为达峰时间在一定程度上能够反映肝细胞癌的 MVD,对预测该病的浸润、转移及复发具有重要意义。

本研究还发现达峰时间与 MVD 呈负相关($P < 0.05$),间接佐证了“达峰时间能反映肝细胞癌的 MVD”的结论,与潘建强等^[10]研究结果一致。本研究 ROC 曲线分析显示,始增时间、达峰时间、始退时间、持续时间、始增强度、峰值强度及其联合应用鉴别诊断胆管细胞癌与肝细胞癌的 AUC 分别为 0.695、0.799、0.655、0.624、0.635、0.639、0.995,联合应用的 AUC 高于各参数单独应用(均 $P < 0.05$),故建议上述参数联合诊断,以提高检出率。

综上所述,超声造影能有效鉴别胆管细胞癌与肝细胞癌,可通过时间-强度曲线定量参数评估肿瘤的分化程度,反映肿瘤内新生血管,为临床治疗提供客观依据。但本研究为回顾性分析,样本量相对较少,今后需大样本多中心研究。

参考文献

- [1] 吴晓贝,罗鸿昌,李开艳,等.超声造影 LI-RADS 分类在肝细胞癌诊断中的应用价值[J].中华超声影像学杂志,2018,27(11):936-941.
- [2] 李伟道.原发性肝癌诊断、分型、分期标准的探讨[J].中华肝脏病杂志,1997,5(3):129-130.
- [3] 陈佳,文利,龚明福,等.Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 评价肝细胞肝癌分化程度[J].放射学实践,2018,33(12):1277-1281.
- [4] 刘潇,何年安,叶显俊,等.超声造影对肝细胞癌与肝转移癌的鉴别诊断价值分析[J].实用肝脏病杂志,2020,23(1):94-97.
- [5] 王妍妍,季莉丽.声触诊组织量化技术与超声造影定量分析对原发性肝癌鉴别诊断价值及其与肿瘤血管生成相关性[J].肝脏,2018,23(8):705-708.
- [6] Lunsford KE, Court C, Lee YS, et al.P propensity-matched analysis of patients with mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation [J]. Liver Transplant, 2018, 24(10):1384-1397.
- [7] 范宏森,郑晓林,邹玉坚,等.动态增强 MRI 药代动力学参数与肝细

胞癌组织分化程度,微血管密度的关系[J].山东医药,2019,59(25):68-70.

- [8] Chen LD, Ruan SM, Liang JY, et al. Differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma in high-risk patients: a predictive model using contrast-enhanced ultrasound[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(33): 114-126.

[9] 谢国平,何志忠,李霞.肝细胞癌实时超声造影灌注参数与肿瘤微血管的相关性[J].安徽医药,2020,24(2):366-369.

- [10] 潘建强,盛陈卓娅,张浩.原发性肝细胞癌微血管密度与其超声造影血流灌注量参数的相关性[J].世界华人消化杂志,2019,27(9):565-569.

(收稿日期:2020-12-02)

· 病例报道 ·

Ultrasonic manifestations of skin juvenile xanthogranuloma: a case report

皮肤幼年性黄色肉芽肿超声表现 1 例

杨裕佳 阮晓苗 张丁月 邱 迺

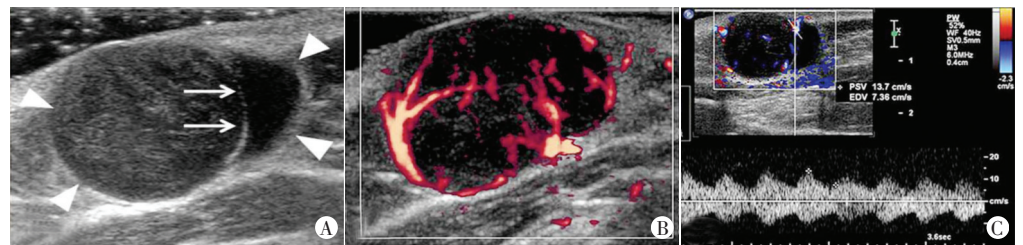
[中图分类号]R445.1

[文献标识码]B

患儿男,4个月10d,因发现右肩部包块3个月且呈进行性增大就诊。无外伤史和传染病史,无类似家族疾病史。体格检查:右肩部扪及一黄色圆顶形包块,大小约2.0 cm×2.0 cm×1.3 cm,质硬,活动度差,边界清楚,无压痛,表面皮肤未见破溃红肿。超声检查:右侧肩部皮肤层及皮下脂肪

层见一大小约2.0 cm×1.3 cm×1.9 cm团块状低回声,边界清楚,形态规则,内回声不均,可见线状强回声分隔,周边见环状强回声(图1A);能量多普勒示团块内可探及丰富点线状血流信号(图1B),CDFI于团块内探及点线状血流信号,呈低速低阻动脉频谱,收缩期峰值流速13.7 cm/s,舒张末期血流速度7.36 cm/s,阻力指数0.46(图1C);团块周围皮肤皮下组织未见明显异常。超声提示:右侧肩部皮肤皮下脂肪层实质性占位,考虑肿瘤可能。后行肿块完整切除术,免疫组化检查:肿瘤细胞CD68(+),CD163(+),EMA(-),CD1a(-),Myogenin(-),Langerin(-),S-100(-),Desmin(-)。BRAF基因突变分析:未检出15号外显子点突变(V600E)。结合免疫组化考虑为幼年性黄色肉芽肿(JXG)。

讨论:JXG临床较少见,多为单发,常发生于婴儿期和幼儿期,部分患者出生时可发现,好发于头皮、面部、躯干部等,临床表现为黄色或红色的丘疹、结节,多数患者3~6年可自行消退或趋于稳定。JXG多累及皮肤皮下组织,也可累及内部脏器和中枢神经系统。典型病理表现为组织细胞、泡沫细胞、杜盾巨细胞(Touton巨细胞)、异物巨细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸粒细胞浸润。JXG免疫组化染色CD68、CD163、聚束蛋白、HLA-DR和CD14表达均为阳性,但S-100、CD1a均为阴性。皮肤JXG一般采取保守治疗,也可手术切除,切除彻底后不易复发。



A:声像图示包块内可见线状强回声分隔(细箭头示),周边可见环状强回声(三角箭头示);B:能量多普勒于团块内探及丰富点线状血流信号;C:CDFI示团块内探及点线状血流信号,呈低速低阻动脉频谱

图1 皮肤幼年性黄色肉芽肿超声图像

皮肤JXG超声表现鲜见报道,本例患儿超声表现为皮肤皮下层内部回声不均匀的团块状低回声,边界清楚,形态规则,内部血供丰富,与文献^[1]报道隆突性皮肤纤维肉瘤的超声图像特征相似,但后者好发于中青年,团块周边多无环状强回声。本病需与钙化上皮瘤、婴幼儿血管瘤、化脓性肉芽肿等相鉴别。钙化上皮瘤超声表现为皮下、累及或紧贴皮肤层的团状低回声,边界清晰,形态规则,内回声不均匀,可见点状、斑片状强回声钙化,超声扫查时仔细观察有无钙化或囊性变可能有助于鉴别诊断。婴幼儿血管瘤局部皮肤常呈鲜红色或暗红色,超声表现多为皮肤和(或)皮下的团块状低回声,内回声不均匀,边界清楚,形态规则,内部血流信号丰富。化脓性肉芽肿局部皮肤多呈红色,超声表现多为皮肤层和(或)皮下层的团块状低回声,边界清楚,形态规则,内部回声均匀,直径较小。总之,超声具有经济、无创、方便等优势,不仅可作为皮肤JXG的重要影像学检查手段,还有助于进一步鉴别诊断。

参考文献

- [1] 刘志兴,陈莉.超声诊断隆突性皮肤纤维肉瘤的应用价值[J].南昌大学学报(医学版),2017,57(6):48-50,61.

(收稿日期:2020-06-08)

作者单位:610041 成都市,四川大学华西医院超声科

通讯作者:邱迺,Email:wsqiuli@126.com