

肝超声造影监测和早期诊断微小肝癌的应用价值

虞梅 梅琪 倪娟 钦晨 徐祥勇 傅庆印 沙红芳 翟凌云 王钢 张菁

上海市徐汇区大华医院超声影像科, 上海 200237

[摘要] **背景与目的:** 我国肝癌发病率高, 原发性肝癌常在肝硬化的基础上发生, 早期诊断较为困难。本研究应用实时超声造影对肝癌高危患者进行定期跟踪监测, 探讨其早期发现和诊断微小肝癌的临床应用价值。**方法:** 2011年2月—2013年11月针对320例肝癌高危患者进行定期的肝常规超声检查和追踪定位的肝超声造影检查, 根据肝内病灶在超声造影不同时相的增强表现特点鉴别诊断其良恶性。**结果:** 320例肝癌高危患者定期随访中, 经肝超声造影发现和诊断微小肝细胞癌20例, 并经手术病理证实, 包括直径 ≤ 1.0 cm肝癌7例、1.1~2.0 cm肝癌13例。其中6例(30.0%)呈不典型的“快进同出”型表现; 病灶小, 灰阶超声上呈等回声是超声造影表现不典型的主要因素。**结论:** 常规超声和超声造影对肝癌高危患者的定期跟踪监测, 可早期发现微小肝癌, 使患者得到及时治疗。

[关键词] 超声造影; 肝癌高危患者; 跟踪监测; 微小肝癌

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.03.008

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)03-0203-05

Surveillance and early diagnosis of small hepatocellular carcinoma with contrast-enhanced ultrasonography YU Mei, MEI Qi, NI Juan, QIN Chen, XU Xiang-yong, FU Qing-yin, SHA Hong-fang, ZHAI Ling-yun, WANG Gang, ZHANG Jing (Department of Ultrasound, Shanghai Dahua Hospital, Shanghai 200237, China)

Correspondence to: ZHANG Jing E-mail: dhyym@126.com

[Abstract] **Background and purpose:** The incidence of liver cancer is high in China. Primary liver cancers usually occur in patients with liver cirrhosis, which is a challenge for the early diagnosis of liver cancer. Our purpose is to investigate the efficacy of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in the early identification and diagnosis of small hepatocellular carcinoma (HCC) by regularly tracking and supervising the high risk population. **Methods:** A total of 320 high risk patients of HCC admitted in our hospital from February 2011 to November 2013 were enrolled in this prospective study. All patients underwent conventional ultrasound and hepatic CEUS. The differential diagnosis of malignant HCCs from benign ones was based on the enhancement patterns of hepatic lesions in different phases on CEUS. **Results:** Twenty patients were diagnosed as small HCC among 320 HCC high risk patients who were under regular surveillance using CEUS and all were pathologically confirmed. Seven of the 20 HCC cases were smaller than 1.0 cm and 13 measured 1.1-2.0 cm. There were 6 (30.0%) HCCs presented as “early wash-in and slow wash-out” atypical pattern of HCC. The small size of the lesion and iso-echogenicity were the main factors of atypical pattern of HCC on CEUS. **Conclusion:** Ultrasonography and CEUS surveillance is a useful strategy for the early detection of small HCCs in high risk patients, which can help them to receive proper therapeutic management in time.

[Key words] Contrast-enhanced ultrasonography; High risk patients with hepatocellular carcinoma; Tracking and supervising; Small hepatocellular carcinoma

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是慢性肝病患者最严重的并发症之一, 严重危害人类健康。我国肝癌的发病率及病死率分别占全球

的55%和53%, 近年来呈上升和年轻化趋势^[1]。超声检查是公认的肝癌首选筛查方法, 但由于肝恶性肿瘤、癌前病变等声像图的重叠性, 常规

超声对微小HCC的检出和诊断明显受限^[2]。超声造影谐波成像技术可敏感检测肝肿瘤微血管信号,显示肝内病灶不同时相的灌注特征,提高对肝癌诊断的准确性^[3]。本研究针对HCC高危患者进行定期常规彩超检查和跟踪,结合肝超声造影检查,探讨超声造影在早期诊断微小HCC的临床应用价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择2002年—2010年10月在我院长期随诊的诊断符合2000年《病毒性肝炎防治方案》标准的1 800例慢性肝病患者进行超声筛查。将肝硬化伴肝内有占位性病变的但不能定性的,或肝癌联合物指标(甲胎蛋白AFP或新型肝癌标志物Glypican-3)有1项增高而影像学上未发现占位性病变,或有肝癌家属史,或有乙肝或丙肝伴有肝功能损害的慢性肝病患者定为肝癌高危患者。2011年2月—2013年11月对320例肝癌高危患者进行每3个月1次的超声检查,并在常规超声检查基础上进行超声造影监测。

1.2 仪器与方法

造影用仪器Philips iU22彩色多普勒超声仪,探头型号C5-1,频率1~5 MHz,该机配有编码造影谐波技术,MI 0.06。造影剂选用Bracco公司SonoVue(声诺维),59 mg六氟化硫气体,用5 mL 0.9%NaCl溶液配制,形成平均直径为2.5 μm 的气体微泡,在体内可安全通过肺循环。每次经外周静脉团注1.5~2.0 mL微泡混悬液,随即推注5 mL 0.9%NaCl溶液。实时观察病灶的造影增强方式,以动态视频的形式储存造影过程。具体方法:①有目标病灶的肝超声造影检查,首先通过灰阶和彩色多普勒超声观察病灶的大小、形态、边界、回声和血流信号等情况;然后进入超声造影状态,全程观察病灶的造影增强及消退方式;②无目标的肝造影检

查,针对肝内无明确目标病灶的检查,首先是通过灰阶和彩色多普勒超声观察全肝情况;然后进行左右肝叶的超声造影观察,在动脉期、门脉期及延迟期不停侧动探头观察肝内是否存在异常造影剂填充区。如果在门脉期或延迟期肝内发现异常低回声区,明确目标部位进行再次超声造影观察。

1.3 图像分析

肝超声造影的整个动态过程分为动脉期(15~30 s)、门脉期(31~120 s)及延迟期(>121 s)^[3]。根据造影动态显示肝内结节的血流动力学特点,鉴别诊断其良恶性。HCC的超声造影特征为:动脉期病灶均匀或不均匀高增强,门静脉期或延迟期消退为低回声^[3-4],称为“快进快出”型,为典型HCC的增强模式;如果超声造影呈动脉期快速增强、门脉期及延迟期无明显减退,即“快进同出”型,为不典型HCC的增强模式;如果超声造影表现为肝内病灶区慢于肝实质增强,门脉期与延迟期呈回声与肝实质同步减退,亦即“慢进同出”型,则提示肝良性结节^[4]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件,定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;计量资料采用 t 检验、 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在320例HCC高危患者超声造影监测中,超声造影诊断微小HCC 20例,年龄11~82岁,平均(57.1 \pm 15.4)岁;其中男性14例,女性6例。所有肝癌病灶直径均 ≤ 2 cm,均经手术后病理确诊。依据中华医学会外科学分会肝脏外科学组2001年1月制定的标准,直径 ≤ 2 cm称为微小HCC^[6]。

2.1 HCC病灶大小与造影时间比较

本组20例微小HCC中,直径 ≤ 1.0 cm者7

例，动脉期增强平均时间为(15.1±3.1)s，消退期平均时间(236.1±149.2)s；直径1.1~2.0 cm者13例，动脉期增强时间(17.5±6.1)s，消退期(85.3±85.4)s。经统计，≤1.0 cm者的消退期明显晚于1.1~2.0 cm者(P=0.004 7)。

2.2 不同回声病灶造影时间比较

20例微小HCC中在造影前灰阶超声图像上表现为高回声3例、等回声5例、低回声9例和弱回声3例。弱回声组与高回声组比较，病灶造影

剂消退时间差异有统计学意义(P=0.008)；弱回声组与低回声组比较，病灶造影剂消退时间差异有统计学意义(P=0.049，表1)。

2.3 微小HCC造影增强模式比较

在20例微小HCC中，14例表现为“快进快出”型(占70.0%)；6例表现为“快进同出”型(占30.0%)，其中直径<1 cm者占4例(66.7%)；3例高回声微小HCC造影模式均表现为“快进快出”型(表2)。

表 1 常规超声不同回声类型病灶的超声造影时相比较

Tab. 1 Comparison of enhancement phases of different echogenic lesions on contrast-enhanced ultrasonography

Groups	n(%)	Size/mm	Arrive time/s	Wash-out/s
Hyperechoic	3(15%)	18.0±0.8	16.7±7.4	53.3±4.2 [†]
Isoechoic	5(25%)	16.4±2.0	16.8±6.7	118.0±137.9
Hypoechoic	9(45%)	11.0±4.7	17.9±4.7	129.0±132.6*
Poor-echoic	3(15%)	8.2±2.3	13.0±2.7	283.7±99.6 ^{†*}

[†]: There was statistical difference of wash-out time between the poor-echoic and hyperechoic groups (P=0.008); *: There was statistical difference of wash-out time between poor-echoic and hyperechoic group (P=0.049).

表 2 肝细胞癌超声造影增强模式比较

Tab. 2 Comparison of enhancement patterns of hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasonography

Enhancement Patterns	n	≤1.0 cm	1.1-2.0 cm	Hyper	Iso	Hypo	Poor
Early wash-in and early wash-out	14	3 [†]	11	3 ^{††}	3 ^{†††}	7 [*]	1 ^{**}
Early wash-in and slow wash-out	6	4	2	0	2	2	2

There was statistical difference between two groups; [†]: P=0.002; ^{††}: P=0.000 13; ^{†††}: P=0.000 7; ^{*}: P=0.013; ^{**}: P=0.000 1.

2.4 微小HCC患者微小病灶造影消退时间与病灶大小的关系

本组20例微小HCC病灶的造影剂消退时间与病灶大小呈负相关(r=0.69, P<0.05)，即结节越小，造影剂消退时间越晚(图1)。

2.5 在造影门脉期或延迟期提高微小HCC的检出率

本组20例微小HCC中有5例(25%)是在无目标肝超声造影检查中，于门脉期或延迟期扫查发现低回声区者，并再次经肝超声造影后确诊，其中4例常规超声呈等回声区(图2)，1例弱回声区。

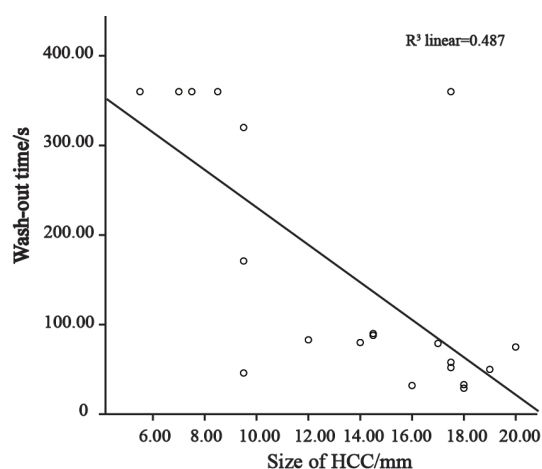


图 1 微小HCC病灶大小与造影剂消退时间的相关性

Fig. 1 The correlation between the size of HCC and wash-out time of contrast agent

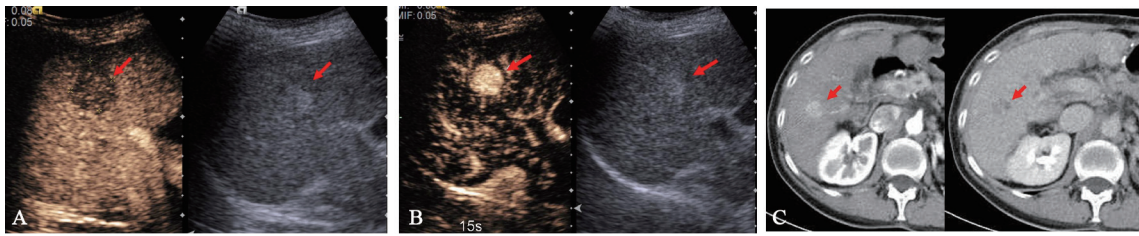


图2 常规超声图像

Fig. 2 Conventional ultrasound images

A: A hypoenhanced lesion (S7, left arrow) was detected at the portal phase of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) with no lesion detected on pre-contrast ultrasound. B: Based on the location of hypoenhancement at portal phase of previous CEUS, an hyperenhanced lesion (S7, left arrow) was detected at, arterial phase (15 s) of second CEUS; However, the lesion was iso-echoic on conventional ultrasound (right arrow). C: On contrast-enhanced CT, the lesion was hyperintensity in arterial phase (left arrow) and wash-out in portal phase (right arrow), which demonstrated a typical liver cancer.

3 讨 论

肝癌早期起病隐匿, 临床缺乏特异性症状, 超声检查是目前筛选肝癌的首选方法。由于HCC常在肝硬化的基础上发生, 肝硬化结节的多样性和复杂性致使普通超声诊断小肝癌的准确性较低^[2]。超声造影具有高灵敏度和更高的分辨率, 尤其是对于直径<2 cm的微小病灶, 实时超声造影鉴别诊断的准确性高于增强CT^[5-7], 显示了超声造影的应用前景。

超声造影下HCC典型的增强模式为“快进快出”型, 即早期动脉期瘤体完全增强, 而门脉期和延迟期呈低回声表现。本研究中12例微小HCC中超声造影增强模式为“快进快出”型, 6例呈“快进慢出或同出”型, 造影观察超过6 min造影剂未廓清。多数研究认为, 肝癌发生、发展伴随着其内血流动力学的一系列变化, 通常由不典型的肝动脉和门静脉双重供血逐渐转化为动脉供血为主的肝癌^[8-10]。此外, 小肝癌的瘤内血供类型还与瘤体分化程度密切相关。早期肝癌或分化程度较高的肝癌, 造影增强模式大多呈“快进慢出”型或呈“快进同出”型^[4,8-9]。

通过实际案例的研究, 超声造影能实时不间断观察肝内结节病灶增强特点, 捕捉增强过程中有助于诊断的所有细节, 及时进行鉴别诊断, 有助于提高微小HCC的诊断率。在无目标肝脏超声造影时, 一定要在动脉期、门脉期和延迟期扫查全肝, 检查有无常规超声未能发现

的微小病灶; 发现低回声区后再次注射造影剂观察目标区造影增强方式, 以明确良恶性的鉴别诊断。在20例微小HCC患者中, 其中5例是在无目标的定期肝超声造影检查中, 于门脉期或延迟期发现低回声区, 根据低回声区部位锁定目标区, 经再次肝超声造影重点关注才确诊为微小HCC。这些患者可能是因为AFP升高或其他资料疑有肝内肿瘤, 但常规超声检查未发现病灶, 首次由超声造影发现并确诊; 但也不能排除“快进同出”型微小HCC漏诊, 即灰阶二维超声未发现的病灶, 动脉期未锁定目标观察到造影增强模式, 而在门脉期及延迟期表现为不退而致使漏诊。

本研究发现, 在肝脏局灶性占位性病变的诊断方面, 肝超声造影与增强CT、MRI相比, 都能敏感地显示肝脏小占位的血供特征, 但超声操作简单、检查时间短, 节省了大量医疗资源; 由于微泡型超声造影剂对人体无明显不良反应, 安全性高; 且超声检查无电磁辐射, 实时动态, 可多次重复检查。故可将超声应用于慢性肝病中肝癌高危人群定期监测, 以提高肝病中占位性病变诊断的准确性, 提高肝硬化结节的良恶性鉴别诊断, 可定期追踪动态观察肿瘤的治疗前后病变情况。

肝癌的早期诊断是影响患者预后的最重要因素。因此, 针对大量的慢性肝病在基层医院应建立一支强大的慢性肝病患者追踪随访管理网络, 应用彩超进行定期肝脏检查, 针对肝癌高危人群则采用超声造影技术进行监测, 既

有效地降低了医疗成本又达到早发现早治疗的目的。

[参 考 文 献]

- [1] 杨秉辉, 夏景林, 黄力文, 等. 我国肝癌“临床相”30年的变迁—原发性肝癌3250例的对比研究 [J]. 中华医学杂志, 2003, 83(12): 1053-1057.
- [2] 王文平, 俞清, 袁锦芳, 等. 小肝癌的超声诊断 [J]. 中华超声影像学杂志, 1999, 8(4): 200-204.
- [3] DING H, WANG W P, HUANG B J, et al. Imaging of focal liver lesions: low mechanical index real-time ultrasonography with SonoVue [J]. J Ultrasound Med, 2005, 24(3): 285-297.
- [4] CLAUDON M, DIETRICH C F, CHOI B I, 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 [J]. Ultraschall Med, 2013, 34(1): 11-29.
- [5] CELLI N, GAIANI S, PISCAGLIA F, et al. Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007, 19(1): 3-14.
- [6] LI R, GUO Y, HUA X, et al. Characterization of focal liver lesions: Comparison of pulse-inversion harmonic contrast-enhanced sonography with contrast-enhanced CT [J]. J Clin Ultrasound, 2007, 35(3): 109-117.
- [7] 魏瑞雪, 王文平, 丁红, 等. 肝肿瘤实时灰阶谐波超声造影与动态增强螺旋CT对照研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2005, 14(10): 750-753.
- [8] 丁红, 王文平, 黄备建, 等. 超声造影检测和诊断小肝癌的价值 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2007, 14(1): 28-31.
- [9] KUDO M. Early detection and characterization of hepatocellular carcinoma: value of imaging multistep human hepatocarcinogenesis [J]. Intervirology, 2006, 49: 64-69.
- [10] 陈敏华, 戴莹, 严昆, 等. 超声造影对肝硬化合并小肝癌的早期诊断价值 [J]. 中华超声影像学杂志, 2005, 14(2): 116-120.

(收稿日期: 2014-01-23 修回日期: 2014-03-08)