

· 临床研究 ·

超声造影诊断慢性肝病背景下最大径 ≤ 3 cm 肝细胞肝癌的临床价值

郑丽丽 林艳艳 李军建 冯梅晶 詹维伟 任新平

摘 要 **目的** 探讨超声造影(CEUS)对慢性肝病背景下最大径 ≤ 3 cm 肝细胞肝癌(HCC)的诊断价值。**方法** 选取我院收治的 189 例慢性肝病患者(共 252 个肝脏局灶性病变),均行 CEUS 检查,观察 HCC 增强模式,比较最大径 > 2 cm 与 ≤ 2 cm HCC 增强模式的差异。以组织病理学或临床诊断结果为金标准,计算 HCC 典型增强模式及其联合不典型增强模式对最大径 ≤ 3 cm HCC 的诊断准确率、灵敏度、特异度;绘制受试者工作特征曲线评估其诊断效能。**结果** 252 个病灶中, HCC 95 个(最大径 > 2 cm 39 个,最大径 ≤ 2 cm 56 个),其他恶性肿瘤 24 个,良性病灶 133 个。HCC 动脉期、门脉期、延迟期主要表现为高-等-低增强(38.95%, 37/95)和高-低-低增强(29.47%, 28/95)的典型增强模式,28.42%(27/95)呈不典型增强模式。最大径 > 2 cm HCC 典型增强模式占比高于最大径 ≤ 2 cm HCC(82.05% vs. 58.93%),不典型增强模式占比低于最大径 ≤ 2 cm HCC(12.82% vs. 39.27%),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。典型增强模式对最大径 ≤ 3 cm HCC 的诊断准确率、灵敏度、特异度分别为 84.52%、65.26%、96.18%,曲线下面积为 0.807;其联合不典型增强模式的诊断准确率、灵敏度、特异度分别为 93.65%、93.68%、93.63%,曲线下面积为 0.937;除特异度外,其余诊断效能与典型增强模式比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** HCC 病灶越小 CEUS 呈不典型增强模式占比越高;联合典型与不典型增强模式有助于提高对慢性肝病背景下最大径 ≤ 3 cm HCC 的诊断效能,具有较好的临床价值。

关键词 超声检查;造影剂;肝细胞肝癌;肝脏局灶性病变

[中图分类号]R445.1;R575

[文献标识码]A

Clinical value of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma with maximum diameter ≤ 3 cm under the background of chronic liver disease

ZHENG Lili, LIN Yanyan, LI Junjian, FENG Meijing, ZHAN Weiwei, REN Xinping

Department of Ultrasound, Xinrui Hospital of Xinwu District in Wuxi, Jiangsu 214028, China

ABSTRACT **Objective** To explore the value of contrast-enhanced ultrasound(CEUS) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma(HCC) with maximum diameter ≤ 3 cm under the background of chronic liver disease.**Methods** A total of 252 focal liver lesions in 189 patients with chronic liver disease who underwent CEUS examination in our hospital were selected. The enhancement pattern of focal liver lesions were observed, and the difference of enhancement pattern between maximum diameter > 2 cm and ≤ 2 cm HCC was compared. Taking the histopathological results or clinical diagnosis results as the gold standard, the diagnostic accuracy, sensitivity and specificity of typical enhancement pattern and its combination with atypical enhancement pattern for HCCs with maximum diameter ≤ 3 cm was calculated. Receiver operating characteristic curve was drawn to evaluate the diagnostic efficacy.**Results** There were 95 HCCs (39 with maximum diameter > 2 cm, 56 with maximum diameter ≤ 2 cm), 24 other malignant tumors and 133 benign lesions in 252 lesions. HCC showed typical enhancement patterns of hyper-iso-hypo enhancement (38.95%, 37/95) and hyper-hypo-hypo enhancement (29.47%, 28/95), and atypical enhancement patterns of 28.42% (27/95). The proportion of typical enhancement pattern of maximum diameter > 2 cm HCC was higher than that of maximum diameter ≤ 2 cm HCC (82.05% vs. 58.93%), and the proportion of atypical enhancement pattern was lower than that of maximum diameter ≤ 2 cm

作者单位:214028 江苏省无锡市新吴区新瑞医院 上海交通大学医学院附属瑞金医院无锡分院超声医学科(郑丽丽、李军建、冯梅晶);上海交通大学医学院附属瑞金医院超声科(林艳艳、詹维伟、任新平)

通讯作者:任新平, Email: peaceheart80@163.com

HCC (12.82% vs. 39.29%), the differences were statistically significant (both $P < 0.05$). The accuracy, sensitivity and specificity of typical enhancement pattern in the diagnosis of HCC with maximum diameter ≤ 3 cm were 84.52%, 65.26%, 96.18%, the area under the curve was 0.807. While the combination with atypical enhancement pattern were 93.65%, 93.68% and 93.63%, respectively, and the area under the curve was 0.937. Except for the specificity, the differences in other diagnostic efficacy were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** The smaller the HCC lesions, the higher the proportion of CEUS showed atypical enhancement pattern. The diagnostic efficacy of CEUS for HCCs with diameter ≤ 3 cm under the background of chronic liver disease can be improved by combining the typical and atypical enhancement patterns, which has good clinical value.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Hepatocellular carcinoma; Focal liver lesion

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国最常见的肝脏原发性恶性肿瘤, 发病高危因素主要有慢性乙型/丙型病毒性肝炎、酒精性/非酒精性脂肪性肝病等^[1-2]。慢性肝病可迁延发展为肝纤维化、肝硬化, 而肝硬化是 HCC 发生的独立危险因素^[1]。既往文献^[2-6]报道我国每年新发 HCC 病例约占全球病例的 50%, 但 5 年生存率不足 15%, 早期诊断最大径 ≤ 3 cm HCC 并进行根治性切除术可使患者获得更长的无进展生存期和更高的 5 年生存率, 且 HCC 最大径越小, 出现门脉期/延迟期低增强的占比越小。目前, 临床上常应用影像学检查方法诊断 HCC, 但病灶较小时多缺乏特征性的影像学表现, 因此准确诊断具有一定困难, 且最大径 > 2 cm 与 ≤ 2 cm 的病灶在临床诊治方面也有所不同^[2]。超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 可实时动态显示肿瘤微循环灌注情况, 对肝脏局灶性病变 (focal liver lesion, FLL) 的诊断效能可与增强 CT/MRI 相媲美^[7]。本研究旨在探讨 CEUS 对慢性肝病背景下最大径 ≤ 3 cm HCC 的诊断价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2018 年 1 月至 2021 年 1 月我院和上海交通大学医学院附属瑞金医院收治的慢性肝病患者 189 例, 男 130 例, 女 59 例, 年龄 31~83 岁, 平均 (56.44 ± 10.99) 岁; 共计 252 个 FLL, 病灶最大径 0.66~3.00 cm, 平均 (1.89 ± 0.59) cm。其中 119 例合并慢性乙型/丙型病毒性肝炎、肝硬化, 59 例合并脂肪性肝病, 10 例合并脂肪性肝病及慢性乙型病毒性肝炎、肝硬化, 1 例合并血吸虫性肝硬化。纳入标准: ①均行 CEUS 检查, 常规超声测得病灶最大径 ≤ 3 cm; ②均有慢性肝病病史, 包括慢性乙型/丙型病毒性肝炎、代谢相关脂肪性肝病、酒精性肝病及其他原因引起的肝硬化; ③均经组织病理学或临床诊断结果 (行增强 CT/MRI 检查且随访时间 ≥ 2 年) 确诊; ④均未行任何介入性或系统性治疗。排除标准: ①肝囊肿; ②临床及影像学检查资料不完整; ③CEUS 图像

不清晰。本研究经我院医学伦理委员会批准 (伦审号: RJ 2017-72), 所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 仪器与试剂: 使用迈瑞 Resona 7、Resona 8 和百胜 MyLab Twice 彩色多普勒超声诊断仪, SC5-1U、L9-3U、CA541 探头, 频率分别为 1~5 MHz、3~9 MHz、1~8 MHz。造影剂使用意大利 Bracco 公司生产的 SonoVue, 使用前注入 5 ml 生理盐水振荡均匀成混悬液备用。

2. 超声检查: 患者取仰卧位或左侧卧位, 嘱其平静呼吸, 先使用常规超声观察病灶大小、数目、位置、回声及形态, 选择病灶最大径切面作为 CEUS 观察切面, 采用低机械指数对比增强模式, 经肘前浅静脉快速团注 1.5 ml 造影剂混悬液, 尾随 5.0 ml 生理盐水冲管, 连续观察 6~8 min 动态图像。

3. 图像分析: 分别观察 CEUS 增强时相、增强程度、增强形态及造影剂消退时间。HCC 典型及不典型增强模式的诊断标准参照国际和国内相关 CEUS 指南及专家共识^[7-9], HCC 典型增强模式为动脉期高增强、门脉期等/低增强、延迟期低增强 (以下简称高-等-低增强或高-低-低增强); 不典型增强模式为动脉期高增强、门脉期高/等增强、延迟期等增强或无动脉期高增强但有延迟期低增强。非 HCC 恶性肿瘤典型增强模式为动脉期环形高增强, 消退时间 < 60 s; 良性结节典型增强模式为延迟期高/等增强, 其中血管瘤及局灶性结节性增生动脉期典型增强模式分别为周边结节样增强及轮辐状/离心性增强。比较最大径 > 2 cm 与 ≤ 2 cm HCC 增强模式的差异。由 2 名具有 10 年以上 CEUS 工作经验的医师对图像进行分析, 意见不一致时协商统一。

三、统计学处理

应用 SPSS 23.0 统计软件, 计数资料以频数或率表示, 采用 χ^2 检验。以组织病理学或临床诊断结果为金标准, 计算 HCC 典型增强模式及其联合不典型增强模式对最大径 ≤ 3 cm HCC 的诊断准确率、灵敏度、特异度; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评估其诊断效能,

曲线下面积(AUC)比较采用 *Delong* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、组织病理学或临床诊断结果

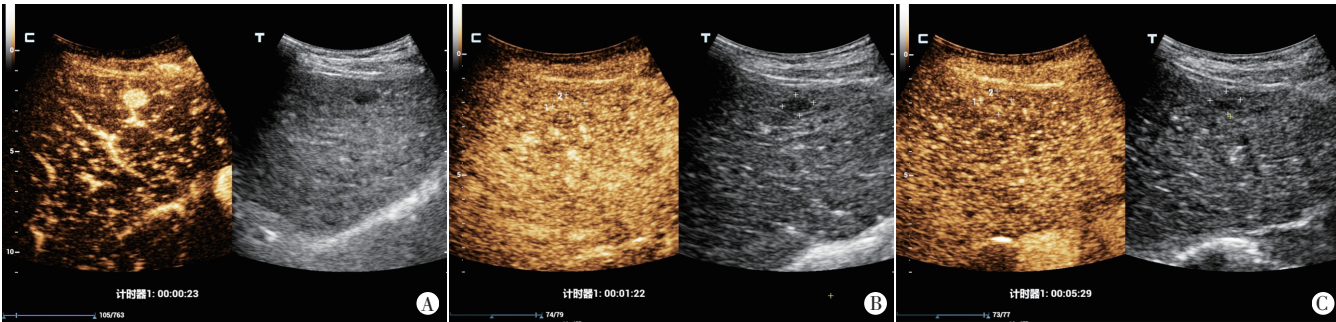
189例患者中恶性病灶119个,其中HCC 95个(最大径>2 cm 39个,最大径≤2 cm 56个),其他恶性肿瘤(other malignancy, OM)24个,包括转移性肝癌22个,肝内胆管细胞癌和肝细胞-胆管细胞混合型肝癌各1个;良性病灶133个,包括血管瘤55个,肝硬化相关结节40个,局灶性脂肪浸润/缺失29个,局灶性结节性增生7个,炎性结节2个。

二、良恶性FLL的CEUS表现

良恶性FLL的CEUS表现见表1和图1,2。95个HCC动脉期、门脉期、延迟期主要表现为高-等-低增强(38.95%,37/95)和高-低-低增强(29.47%,28/95)的典型增强模式,其中3个HCC消退时间<60 s;最大径>2 cm与≤2 cm HCC典型增强模式占比分别为82.05%(32/39)和58.93%(33/56),差异有统计学意义($\chi^2=5.69, P=0.0171$)。其次表现为动脉期高增强、门脉期高/等增强、延迟期等增强(13.68%,13/95)和无动脉期高增强但有延迟期低增强(14.74%,14/95)的不典型增强模式;其中最大径>2 cm与≤2 cm HCC不典型增强模式占比分别为12.82%(5/39)和39.29%(22/56),差异有统计学意义($\chi^2=7.92, P=0.0049$);3个HCC既无动脉期高增强也无延迟期低增强。24个OM中有17个消

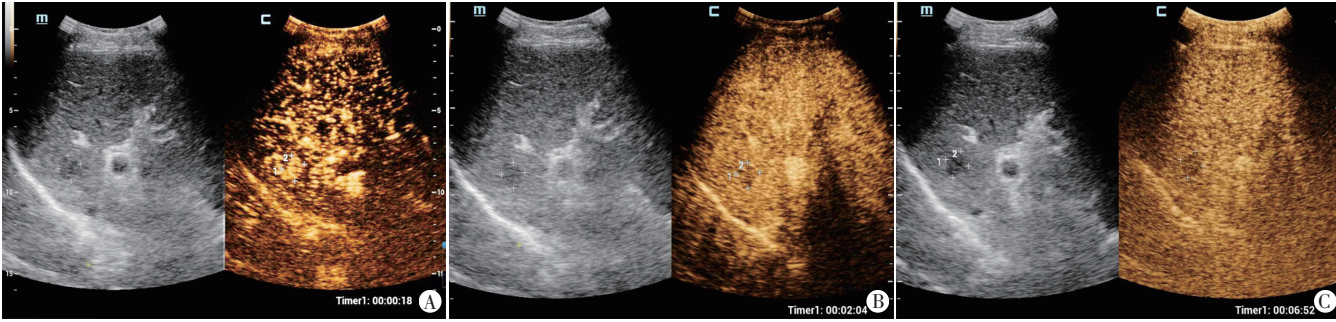
表1 良恶性FLL的CEUS表现

组织病理学或临床诊断结果	动脉期						门脉期			延迟期		
	高增强	等增强	低增强	环形高增强	周边结节样增强	轮辐状/离心性增强	高增强	等增强	低增强	高增强	等增强	低增强
恶性(119)												
HCC(95)	78	11	6	0	0	0	2	59	34	0	16	79
OM(24)	17	0	0	7	0	0	0	5	19	0	5	19
良性(133)												
血管瘤(55)	8	1	0	0	46	0	38	17	0	26	18	11
局灶性结节性增生(7)	3	0	0	0	0	4	0	6	1	0	4	3
炎性结节(2)	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
肝硬化相关结节(40)	5	20	15	0	0	0	1	39	0	1	39	0
局灶性脂肪浸润/缺失(29)	0	29	0	0	0	0	0	29	0	0	29	0



A:动脉期呈高增强;B:门脉期呈等增强;C:延迟期呈等增强

图1 一HCC患者(男,66岁,病灶大小1.3 cm×0.9 cm)CEUS图,呈不典型增强模式



A:动脉期呈高增强;B:门脉期呈低增强;C:延迟期呈低增强

图2 一HCC患者(男,55岁,病灶大小1.7 cm×1.6 cm)CEUS图,呈典型增强模式

退时间<60 s。

三、诊断效能分析

典型增强模式及其联合不典型增强模式诊断 HCC 情况见表 2、3。典型增强模式诊断 HCC 的准确率、灵敏度、特异度、AUC 分别为 84.52%、65.26%、96.18%、0.807(95% 可信区间:0.753~0.854);其联合不典型增强模式诊断 HCC 的准确率、灵敏度、特异度、AUC 分别为 93.65%、93.68%、93.63%、0.937(95% 可信区间:0.899~0.963);除特异度外,其余诊断效能比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见图 3。

表 2 典型增强模式诊断 HCC 情况 个

典型增强模式诊断	组织病理学或临床诊断结果		合计
	HCC	非 HCC	
HCC	62	6	68
非 HCC	33	151	184
合计	95	157	252

HCC:肝细胞肝癌

表 3 典型增强模式联合不典型增强模式
诊断 HCC 情况 个

典型增强模式联合不典型 增强模式诊断	组织病理学或临床诊断结果		合计
	HCC	非 HCC	
HCC	89	10	99
非 HCC	6	147	153
合计	95	157	252

HCC:肝细胞肝癌

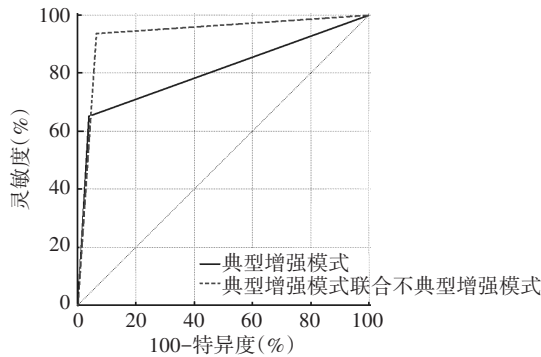


图 3 典型增强模式及其联合不典型增强模式诊断 HCC 的 ROC 曲线图

讨 论

HCC 多由肝硬化背景下再生结节、不典型增生结节等良性结节逐渐演变形成,此过程中结节的门静脉血供逐渐减少,动脉血供逐渐增加,导致处于疾病早期且最大径≤3 cm HCC 的影像学表现不典型,临床准确诊断存在一定困难。虽然已有大量研究^[10-12]证实了 CEUS 对 HCC 的诊断有效性,但关于最大径≤3 cm HCC 的研究相对较少。本研究旨在探讨 CEUS 对慢性肝病

背景下最大径≤3 cm HCC 的诊断价值。

国际和国内相关指南和共识^[7-9]认为 HCC 典型 CEUS 增强模式为动脉期高增强、门脉期等/低增强、延迟期低增强。韩莹莹等^[13]研究认为最大径≤3 cm HCC 动脉期均表现为高增强,而本研究中约 82.11%(78/95)的病灶表现如此,与 Fan 等^[14]和 Duan 等^[15]研究结果一致。提示临床工作中约 18% 最大径≤3 cm HCC 存在被 CEUS 误判的可能,需结合其他影像学检查或穿刺活检确诊。既往文献^[15]报道>97% 的 HCC 会出现门脉期/延迟期低增强,本研究中出现该征象的占比为 83.16%(79/95),分析原因可能与本研究中 HCC 最大径较小有关。世界超声医学与生物学联合会 2020 版世界超声造影指南^[7]指出,HCC 最大径越小,出现门脉期/延迟期低增强的占比越小,在最大径 2~3 cm 的 HCC 中约占 40%~60%,在最大径 1~2 cm 的 HCC 中仅占 20%~30%。本研究依据《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》^[2]将 HCC 分为最大径>2 cm 与≤2 cm,并比较其增强模式的差异,结果发现最大径>2 cm 与≤2 cm HCC 典型增强模式占比分别为 82.05%(32/39)和 58.93%(33/56),不典型增强模式占比分别为 12.82% 和 39.29%,差异均有统计学意义($\chi^2=5.69, 7.92, P=0.0171, 0.0049$)。与既往研究^[16]结果相似。分析原因可能与 HCC 病灶越小,其血供状态与周围肝组织越接近有关,即病灶内尚未形成新生肿瘤血管,仍由门静脉供血,其内仍存在类似正常肝组织的肝血窦,引流静脉尚未由肝静脉转变为门静脉。

Leoni 等^[17]研究显示,36.2% 的最大径≤3 cm HCC 表现为动脉期高增强、延迟期等增强的不典型增强模式,此模式联合动脉期高增强、延迟期低增强的典型增强模式诊断 HCC 的准确率、灵敏度均为 77%,而仅依据典型增强模式的诊断准确率、灵敏度分别为 41% 和 51%。由于部分最大径≤3 cm 的 HCC 未见典型影像学特征,若仅参考典型增强模式进行诊断具有一定困难,因此建议结合患者临床相关病史及不典型增强模式进行综合判断^[18-19]。本研究结果发现,HCC 典型增强模式联合不典型增强模式诊断 HCC 的准确率、灵敏度、特异度、AUC 分别为 93.65%、93.68%、93.63%、0.937(95% 可信区间:0.899~0.963),较仅依靠典型增强模式诊断得到了显著提高。分析原因为:造影剂消退被认为是肝脏恶性肿瘤的特征,慢性肝病背景下 HCC 是最易发生的恶性肿瘤,因此即使无动脉期高增强但有门脉期/延迟期低增强时仍高度怀疑 HCC;另一方面,部分分化较好的 HCC 在延迟期仍呈等增强,因

此联合不典型增强模式可提高对此类 HCC 的诊断效能。

本研究的局限性:①为单中心研究,样本量较小;②未将最大径 ≤ 2 cm 的 HCC 进一步细分为 >1 cm 组及 ≤ 1 cm 组进行分析;③未将 CEUS 对最大径 ≤ 3 cm HCC 的诊断效能与增强 CT/MRI 进行对比。今后将进一步深入探讨。

综上所述, HCC 病灶越小 CEUS 呈不典型增强模式占比越高;联合典型及不典型增强模式有助于提高对慢性肝病背景下最大径 ≤ 3 cm HCC 的诊断效能,具有较好的临床价值。

参考文献

- [1] 阿比丹·拜合提亚尔,郭津生.慢性肝病病因特异与非特异的肝细胞肝癌发生机制[J].西南医科大学学报,2021,44(6):593-600.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J].中华消化外科杂志,2022,21(2):143-168.
- [3] Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 global cancer statistics? [J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1):22.
- [4] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5):555-567.
- [5] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma [J]. Hepatology, 2018, 67(1):358-380.
- [6] 张艳芳,许亮亮,徐明清.影响中国肝癌的分期方案标准 Ia 期肝细胞癌患者预后及微血管侵犯的危险因素分析[J].中国普外基础与临床杂志,2023,30(11):1-5.
- [7] Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS [J]. Ultrasound Med Biol, 2020, 46(10):2579-2604.
- [8] 中国医师协会超声医师分会.中国超声造影临床应用指南[M].北京:人民卫生出版社,2017:86-108.
- [9] 《中华肝脏病杂志》编辑委员会,中华医学会肝病学会肝癌学组.肝细胞癌前病变的诊断和治疗多学科专家共识(2020 版)[J].临床肝胆病杂志,2020,36(3):514-518.
- [10] Schwarze V, Marschner C, Völckers W, et al. The diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for evaluating hepatocellular carcinoma (HCC) juxtaposed to MRI findings; a retrospective single-center analysis of 292 patients [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2020, 76(2):155-160.
- [11] 郑丽丽,任新平,李若坤,等.超声造影 LI-RADS 2017 版与 MRI LI-RADS 2018 版对肝内局灶性病变恶性风险的预测价值[J].中华超声影像学杂志,2022,31(8):671-677.
- [12] Terzi E, Iavarone M, Pompili M, et al. CEUS LI-RADS. Italy Study Group Collaborators. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules [J]. J Hepatol, 2018, 68(3):485-492.
- [13] 韩莹莹,梅琪,翟凌云,等.65 例小肝细胞癌的超声造影图像特征分析[J].肿瘤影像学,2021,30(3):180-184.
- [14] Fan PL, Ding H, Mao F, et al. Enhancement patterns of small hepatocellular carcinoma (≤ 30 mm) on contrast-enhanced ultrasound: correlation with clinicopathologic characteristics [J]. Eur J Radiol, 2020, 132(11):109341.
- [15] Duan Y, Xie X, Li Q, et al. Differentiation of regenerative nodule, dysplastic nodule, and small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a contrast-enhanced ultrasound-based multivariable model analysis [J]. Eur Radiol, 2020, 30(9):4741-4751.
- [16] Mei Q, Yu M, Chen Q. Clinical value of contrast-enhanced ultrasound in early diagnosis of small hepatocellular carcinoma (≤ 2 cm) [J]. World J Clin Cases, 2022, 10(24):8525-8534.
- [17] Leoni S, Piscaglia F, Granito A, et al. Characterization of primary and recurrent nodules in liver cirrhosis using contrast-enhanced ultrasound: which vascular criteria should be adopted? [J]. Ultraschall Med, 2013, 34(3):280-287.
- [18] 李宏军,罗佳文,张琰,等.乙型肝炎病毒相关早期肝细胞癌影像学检查与诊断标准共识[J].临床肝胆病杂志,2021,37(4):787-791.
- [19] Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. Hepatology, 2018, 67(4):1560-1599.

(收稿日期:2023-04-03)