

## 动态CEUS-TIC定量分析对复发性小肝癌的诊断价值

靳丽嘉, 唐一植, 陈鹏, 刘继奎

363医院/西南医科大学附属成都363医院超声医学中心, 四川 成都 610041

**【摘要】目的:**研究动态超声造影时间-强度曲线(CEUS-TIC)定量分析对复发性小肝癌的诊断价值。**方法:**选取接受肝癌切除术后的159例复发性小肝癌患者197个病灶,经病理确诊,患者均接受CEUS检查,以病理确诊结果为标准,分析恶性组和良性组CEUS参数以及各时相灌注模式等差异,并采用受试者特征曲线(ROC)分析动态CEUS-TIC定量参数对复发性小肝癌的诊断价值,计算敏感度、特异性和曲线下面积(AUC)。**结果:**CEUS显示良性病灶84个,恶性病灶113个,CEUS对恶性病灶诊断的准确率为85.61%(113/132);恶性组始增时间、达峰时间、等增强开始时间以及低增强开始时间显著短于良性组( $t=4.929, t=11.231, t=5.400, t=9.652, P<0.05$ );两组动脉期不同时相分布比较,差异无统计学意义( $Z=0.700, P>0.05$ ),恶性组门脉期高增强或等增强以及延迟期低增强比例显著高于良性组( $Z=2.280, Z=2.160, P<0.05$ );始增时间、达峰时间、等增强开始时间和低增强开始时间各参数联合诊断的特异度(92.30%)和AUC(0.942)高于各参数单一诊断的特异度(66.20%、75.40%、43.10%、84.60%)和AUC(0.767、0.808、0.710、0.838)。**结论:**动态CEUS-TIC定量分析对复发性小肝癌具有良好的诊断价值,是一种简单、可行的诊断复发性小肝癌的检查方法。

**【关键词】**肝癌;动态超声造影;时间-强度曲线;诊断价值

**【中图分类号】**R735.7

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2022)04-0459-05

## Diagnostic value of dynamic CEUS-TIC quantitative analysis in recurrent small hepatocellular carcinoma

JIN Lijia, TANG Yizhi, CHEN Peng, LIU Jikui

Center of Ultrasound, 363 Hospital/Chengdu 363 Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Chengdu 610041, China

**Abstract: Objective** To explore the value of dynamic contrast-enhanced ultrasound time-intensity curve (CEUS-TIC) quantitative analysis to diagnose recurrent small hepatocellular carcinoma. **Methods** A total of 197 lesions in 159 patients with recurrent small hepatocellular carcinoma after hepatectomy were selected and confirmed by pathology. All patients underwent CEUS examination. The pathological diagnostic results were taken as the standards to analyze the differences in CEUS parameters and perfusion patterns in each time phase between malignant group and benign group. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of dynamic CEUS-TIC quantitative parameters in recurrent small hepatocellular carcinoma, and the sensitivity, specificity and area under the curve (AUC) were calculated. **Results** CEUS showed that there were 84 benign lesions and 113 malignant lesions. The accuracy rate of CEUS in the diagnosis of malignant lesions was 85.61% (113/132). The initial time of enhancement, time to peak, initial time of iso-enhancement and initial time of hypo-enhancement in malignant group were significantly shorter than those in benign group ( $t=4.929, 11.231, 5.400, 9.652; P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in the arterial phase distribution between two groups ( $Z=0.700, P>0.05$ ), and the proportions of hyper- or iso-enhancement in portal phase and hypo-enhancement in delayed phase in malignant group were significantly higher than those in benign group ( $Z=2.280, 2.160; P<0.05$ ). The specificity and AUC of the combined diagnosis of initial time of enhancement, time to peak, initial time of iso-enhancement and initial time of hypo-enhancement were 92.30% and 0.942, higher than those of single diagnosis of each parameter which were 66.20%, 75.40%, 43.10%, 84.60%, and 0.767, 0.808, 0.710, 0.838, respectively. **Conclusion** Dynamic CEUS-TIC quantitative analysis has good diagnostic value in recurrent small hepatocellular carcinoma, and it is a simple and feasible method for diagnosing recurrent small hepatocellular carcinoma.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma; dynamic contrast-enhanced ultrasound; time-intensity curve; diagnostic value

**【收稿日期】**2021-09-14

**【基金项目】**四川省科技厅重点研发项目(2019YFS0444);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(18PJ193)

**【作者简介】**靳丽嘉,研究方向:超声医学,E-mail: jinlijia\_107@163.com

**【通信作者】**唐一植,主任医师,研究方向:超声医学,E-mail: 10022624@qq.com

前言

小肝癌是一种高致死率、高复发率的常见恶性肿瘤,我国小肝癌发病率位居全世界首位<sup>[1]</sup>。外科手术切除是治疗小肝癌的常用手段,但治疗后患者肝癌细胞可能出现复发、转移,进而推动病情进展,不利于患者预后生存<sup>[2]</sup>。因此,肝癌切除术后,对患者进行及时复查十分必要。近年来,随着超声造影(CEUS)技术的飞速发展以及新型超声造影剂的逐渐应用,肝内实质性占位的诊断效能显著提升<sup>[3]</sup>。有研究指出CEUS可对肝内小病灶及其治疗效果进行准确评估和诊断<sup>[4]</sup>。CEUS图像分析不仅能判断复发性小肝癌的性质,同时动态超声造影时间-强度曲线(CEUS-TIC)定量分析可为复发病灶的诊断提供可靠依据<sup>[5]</sup>。本研究拟探讨动态CEUS-TIC定量分析对复发性小肝癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2017年12月至2019年12月在363医院进行CEUS检查的159例肝癌切除术后复发性小肝癌患者,共197个病灶,均经病理确诊。患者包括男134例,女25例;年龄28~79岁,平均(51.03±10.64)岁。本次研究经医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:①经病理检查确诊为肝癌,无肝外转移;②肿瘤直径≤3.0 cm;③复发患者均为初发肿瘤手术切除治疗后,首次复发;④均为乙肝(丙肝)肝硬化患者;⑤患者可配合接受检查,同意签署知情同意书。排除标准:①合并近期接受其他局部治疗者;②造影剂过敏者;③严重冠状动脉病变者。

1.3 方法

采用GE LOGIQ E9超声诊断仪进行CEUS检查,探头频率为3.0~5.0 MHz,机械指数<0.04~0.08,将造影剂(意大利Bracco公司,声诺维SonoVue)溶于5 mL 0.9%生理盐水中。常规检查肝内病灶位置、大小、回声,选取进行观察的最佳切面;经患者外周肘静脉注射2.4 mL造影剂后,快速推注5 mL生理盐水,嘱咐患者控制呼吸和频率,确保探头稳定,实时观察目标病灶以及四周肝实质回声强度变化特征,观察4~6 min,储存病灶全部时相,包括动脉期(0~40 s)、门脉期(41~120 s)以及延迟期(121~360 s);记录注射造影剂后病灶高增强开始时间、等增强开始时间、低增强开始时间以及达峰时间,并分析图像质量满意的病灶TIC。诊断复发的标准<sup>[6]</sup>:动脉期出现增强,门脉期或延迟期开始消退,且回声低于四周肝实质

组织,判断为复发病灶,纳入恶性组,而病灶增强及消退时间与周围肝实质同步,判断为增生结节,纳入良性组。

1.4 观察指标

(1)观察CEUS对复发性小肝癌的诊断价值;(2)观察恶性组和良性组CEUS时相变化情况,包括始增时间、达峰时间、等增强开始时间以及低增强开始时间;(3)观察恶性组和良性组CEUS各时相表现;(4)评估动态CEUS-TIC定量参数对复发性小肝癌的诊断价值,计算敏感度和特异度,敏感度=真阳性/(真阳性+假阴性)×100%,特异度=真阴性/(真阴性+假阳性)×100%。

1.5 统计学分析

采用SPSS20.0软件分析数据,计量数据均符合正态分布和方差齐性分布,以均数±标准差描述,比较行 $t$ 检验;计数数据以百分比(%)描述,比较行 $\chi^2$ 检验;等级资料比较行秩和检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC),并计算敏感度、特异性和曲线下面积(AUC), $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CEUS表现

CEUS显示良性病灶84个,恶性病灶113个,CEUS对恶性病灶诊断的准确率为85.61%(113/132),见表1和图1。

表1 CEUS对复发性小肝癌的诊断价值  
Table 1 Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in recurrent small hepatocellular carcinoma

病理诊断	病灶数	CEUS	
		良性	恶性
良性	65	59	6
恶性	132	25	107
合计	197	84	113

2.2 两组CEUS时相变化情况比较

恶性组始增时间、达峰时间、等增强开始时间以及低增强开始时间显著短于良性组( $P<0.05$ ,表2)。

2.3 两组CEUS各时相表现比较

两组动脉期不同时相分布比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),恶性组门脉期高增强或等增强以及延迟期低增强比例显著高于良性组( $P<0.05$ )。见表3。

2.4 动态CEUS-TIC定量参数对复发性小肝癌的诊断价值

始增时间、达峰时间、等增强开始时间和低增强

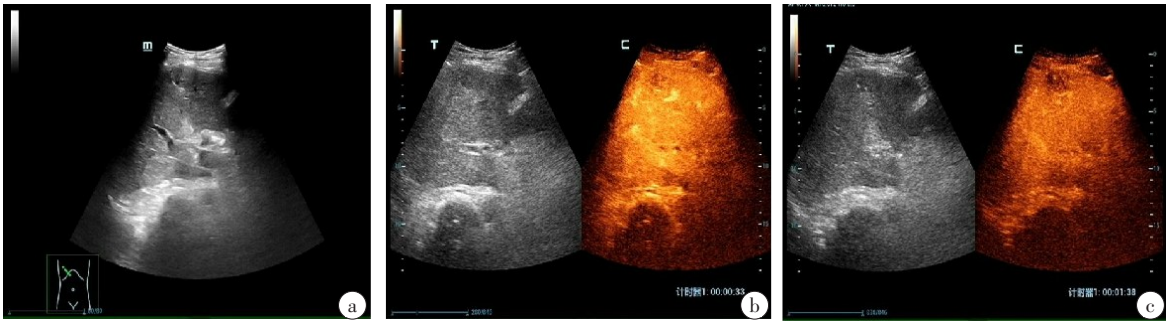


图1 患者,男,56岁,小肝癌合并乙型肝炎肝硬化

Figure 1 A 56-year-old male patient with small hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus cirrhosis

a: 超声二维图像,超声显示一个2.8 cm低回声结节;b: 超声造影动脉期,CEUS显示动脉期呈不均匀强化结节(造影剂给药后33 s);

c: 超声造影延迟期,CEUS显示延迟期消退结节(造影剂给药后98 s)

表2 两组CEUS时相变化情况比较( $\bar{x} \pm s, s$ )

Table 2 Comparison of CEUS time phase changes between two groups (*Mean*±*SD, s*)

组别	病灶数	始增时间	达峰时间	等增强开始时间	低增强开始时间
良性组	65	21.46±3.74	33.15±4.40	47.88±5.41	108.53±10.96
恶性组	132	19.07±2.90	26.09±4.02	43.75±4.86	91.23±12.23
<i>t</i> 值		4.929	11.231	5.400	9.652
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组CEUS各时相表现比较

Table 3 Comparison of CEUS findings at each time phase between two groups

组别	病灶数	动脉期			门脉期			延迟期		
		高增强	等增强	低增强	高增强	等增强	低增强	高增强	等增强	低增强
良性组	65	63	2	0	0	31	34	0	4	61
恶性组	132	125	7	0	16	42	74	0	23	109
<i>Z</i> 值		0.700			2.280			2.160		
<i>P</i> 值		0.485			0.023			0.031		

开始时间各参数联合诊断的特异度和AUC 高于各参数单一诊断的特异度和AUC,见表4和图2。

表4 动态CEUS-TIC定量参数对复发性小肝癌的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of dynamic CEUS-TIC quantitative parameters in recurrent small hepatocellular carcinoma

指标	敏感度/%	特异度/%	AUC(95% CI)
始增时间	78.80	66.20	0.767(0.688~0.845)
达峰时间	75.80	75.40	0.808(0.742~0.875)
等增强开始时间	90.90	43.10	0.710(0.634~0.786)
低增强开始时间	68.20	84.60	0.838(0.777~0.899)
各参数联合	78.80	92.30	0.942(0.911~0.973)

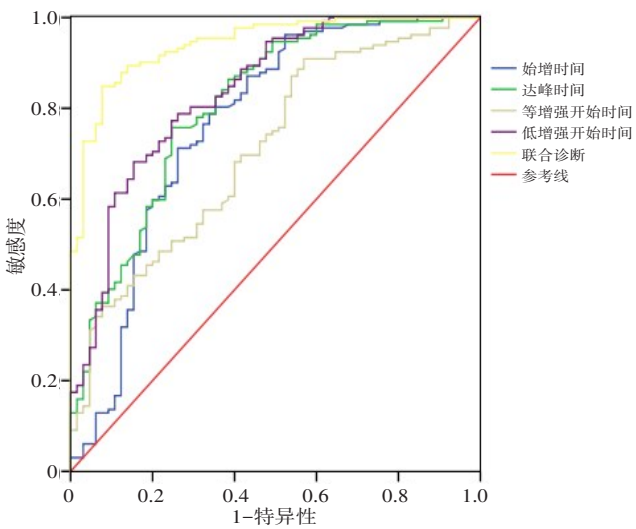


图2 动态CEUS-TIC定量参数诊断复发性小肝癌的ROC曲线图

Figure 2 Receiver operating characteristic curves of dynamic CEUS-TIC quantitative parameters in the diagnosis of recurrent small hepatocellular carcinoma

3 讨论

原发性肝癌早期缺乏明显临床症状和体征,难



以发现。小肝癌是一种直径 $<3\text{ cm}$ 的原发性肝癌类型,随着影像学检查技术的发展,小肝癌检出率不断提升<sup>[7]</sup>。手术治疗为小肝癌的主要治疗手段,但术后较高的复发率仍然是患者术后预后较差的主要原因<sup>[8]</sup>。有研究发现肝癌患者术后5年复发率高达约50%<sup>[9]</sup>。复发性小肝癌病灶由于体积较小,临床症状不明显,故影像学检查成为其临床诊断的重要方式<sup>[10]</sup>。

原发性肝癌患者大多数合并肝硬化以及慢性肝病,而经过肝癌手术切除的复发性肝癌患者因手术治疗均在一定程度上损害了肝组织、肝内解剖以及血供状况,使得其肝硬化程度更加严重<sup>[11]</sup>。对于复发性小肝癌,常规超声识别肝内微小病灶存在困难,而彩色多普勒超声对病灶内血流信号的检出率较低<sup>[12]</sup>。CEUS作为常规超声的补充,能够显示病灶组织微血管灌注情况,CEUS可在低机械指数下持续进行动态显像,实时显示造影剂进入病灶以及周围肝实质后直至消退的全过程,能够敏感、动态地显示肝癌病灶内血流动力学特点<sup>[13]</sup>。有研究显示CEUS可明显提高对小肝癌定性诊断的准确性<sup>[14]</sup>。温瑜鹏等<sup>[15]</sup>研究表明以动脉期快速高增强和门脉期或延迟期呈低增强作为肝癌复发的诊断指标,CEUS诊断肝癌复发的准确率为87.5%。本研究结果表明CEUS显示良性病灶84个,恶性病灶113个,恶性病灶诊断准确率为85.61%(113/132),与既往研究一致,提示CEUS对复发性小肝癌有一定的鉴别和诊断价值。

小肝癌患者术后复发转移的病理特点为血管增生,依靠供血的肝动脉分布扭曲,血供特点在动脉期达到峰值,在门脉期以及延迟期呈明显低回声,表现为“快进快出”的典型特征<sup>[16]</sup>。但也有研究提出复发性小肝癌较2 cm以上肿瘤在动脉期、门脉期和延迟期出现等回声比例均升高<sup>[17]</sup>。故部分复发性小肝癌也可表现“快进慢出”的不典型特征。本研究结果表明两组动脉期不同时相分布比较差异无统计学意义,恶性组门脉期高增强或等增强以及延迟期低增强比例显著高于良性组,由此可见复发性小肝癌病灶存在明显的血流动力学异常。具体而言,恶性组患者CEUS时相表现为动脉期高增强,即为肝动脉供血为主,供血动脉扩张、迂回,造影剂可快速进入;而门脉期和延迟期恶性组患者CEUS时相表现以低回声改变为主,符合肝癌病灶内血管异常增生的特点<sup>[18]</sup>。本研究发现恶性组始增时间、达峰时间、等增强开始时间以及低增强开始时间显著短于良性组。分析原因,通常来说细胞分化程度越低,对应的动脉血管越丰富,CEUS表现为典型的动脉期增强和门脉

期消退的特征,而复发性小肝癌患者肝硬化更加严重,肝实质灌注强度较弱,故其肝实质灌注持续时间对应缩短,因此相比于良性组,恶性组CEUS始增时间、达峰时间、等增强开始时间以及低增强开始时间更短<sup>[19]</sup>。赖全图等<sup>[20]</sup>也指出复发性肝癌和原发性肝癌CEUS时相表现既有相同的地方,又有不同之处,不仅表现为“快进快出”增强模式,也表现为“快进慢出”模式,充分认识复发性肝癌CEUS的多样性以及复杂性,可提高CEUS对复发病灶的诊断价值,总之CEUS对肝癌术后复发肿瘤有一定的诊断价值。同时,本研究还表明始增时间、达峰时间、等增强开始时间和低增强开始时间各参数联合诊断的特异度和AUC高于各参数单一诊断,由此可见动态CEUS-TIC定量参数分析可取得良好的诊断效能,提高诊断准确率。因此,对于有小肝癌病史的患者,在超声随访中如若发现可疑病灶,需要对其CEUS表现进行客观分析。对于动脉期明显增强的新发病灶,不论其门脉期和延迟期是否呈明显低回声表现,均需首要考虑小肝癌复发。

## 【参考文献】

- [1] 俞顺章. 通过“预防为主”切断母婴传播促进我国乙型肝炎和肝癌发病率持续下降[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(12): 1650-1653. YU S Z. Facilitating the continuous decline on the incidence rates of hepatitis B and liver cancer through cutting off the mother-to-child viral transmission, based on the “prevention first” strategy, in China [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2019, 40(12): 1650-1653.
- [2] CHEN H, JIA W. Progress in hepatectomy for hepatocellular carcinoma and peri-operation management [J]. Genes Dis, 2020, 7(3): 320-327.
- [3] DUROT I, WILSON S R, WILLMANN J K. Contrast-enhanced ultrasound of malignant liver lesions [J]. Abdom Radiol, 2018, 43(4): 819-847.
- [4] 张盛斌, 全艳. 超声造影对肝硬化合并肝内微小结节的诊断价值[J]. 中国数字医学, 2018, 13(2): 16-18. ZHANG S B, QUAN Y. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasonography in liver cirrhosis complicated with intrahepatic small nodules [J]. China Digital Medicine, 2018, 13(2): 16-18.
- [5] 徐肖静, 吴俊, 李惠, 等. 超声造影引导常规超声检查阴性复发性肝细胞性肝癌射频消融近期疗效分析[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(3): 401-405. XU X J, WU J, LI H, et al. Contrast-enhanced ultrasound guided radiofrequency ablation for conventional ultrasound negative recurrent hepatocellular carcinoma: analysis of the recent therapeutic efficacy [J]. The Journal of Practical Medicine, 2018, 34(3): 401-405.
- [6] 徐小兰, 刘振华, 王微, 等. 超声造影与增强CT对小肝癌的诊断价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(6): 84-86. XU X L, LIU Z H, WANG W, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound and enhanced CT to the diagnosis of small hepatocellular carcinoma [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2019, 33(6): 84-86.
- [7] 刘婷, 时宏, 田景坤, 等. 1.5T MRI诊断肝癌术后复发微小肝癌的价值[J]. 肝脏, 2018, 23(12): 1151-1152. LIU T, SHI H, TIAN J K, et al. Value of 1.5T MRI in the diagnosis of small recurrent hepatocellular carcinoma after surgery [J]. Chinese Hepatology, 2018, 23(12): 1151-1152.
- [8] 董德成, 孙明辉, 张培铭. 原发性肝癌的治疗方法与术后肿瘤复发和生活质量的关系[J]. 医学临床研究, 2019, 34(6): 1084-1086. DONG D C, SUN M H, ZHANG P M. Analysis of the relationship

- between surgical treatment and postoperative tumor recurrence and postoperative quality of life in patients with primary liver cancer[J]. *Journal of Clinical Research*, 2019, 34(6): 1084-1086.
- [9] 严康, 刘玮, 秦学敏, 等. 老年复发性小肝癌患者行再切除术与经皮射频消融术的疗效分析[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2020, 32(5): 286-289.
- YAN K, LIU W, QIN X M, et al. Clinical analysis of reoperation vs percutaneous radiofrequency ablation in treatment of elderly patients with recurrent small hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery*, 2020, 32(5): 286-289.
- [10] 苏泳诗, 于新发. 小肝癌临床治疗研究进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2019, 34(2): 82-86.
- SU Y S, YU X F. Progress in clinical treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2019, 34(2): 82-86.
- [11] CIPRIANI F, RATTI F, ALDRIGHETTI L. Laparoscopic liver resections at the gates of 2020: a stand-alone field of hepatobiliary surgery[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(3): 371-373.
- [12] 王奔, 刘军杰, 陈苗, 等. 彩色多普勒超声血流参数对肝细胞癌患者术后早期复发的预测价值研究[J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(2): 39-42.
- WANG D, LIU J J, CHEN M, et al. Predictive value of color Doppler ultrasonography in postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2019, 36(2): 39-42.
- [13] 马策, 刘昕, 穆维娜. 超声造影评分在ACR甲状腺影像报告和数据分析系统分类中的应用[J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 27(7): 547-551.
- MA C, LIU X, MU W N. Contrast-enhanced ultrasound scoring in ACR thyroid imaging report and data system stratification[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2019, 27(7): 547-551.
- [14] DIETRICH C F. Contrast-enhanced ultrasound of benign focal liver lesions[J]. *Ultraschall Med*, 2019, 40(1): 12-29.
- [15] 温瑜鹏, 刘彦君. 超声造影对原发性肝癌术后复发转移的诊断价值[J]. *肝脏*, 2018, 23(4): 321-322.
- WEN Y P, LIU Y J. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound on postoperative recurrence and metastasis of primary hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Hepatology*, 2018, 23(4): 321-322.
- [16] AUER T A, FISCHER T, GARCIA S R, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in focal liver lesions (FLL) with inconclusive findings on cross-sectional imaging[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2020, 74(3): 327-339.
- [17] LIU F, LIU D, WANG K, et al. Deep learning radiomics based on contrast-enhanced ultrasound might optimize curative treatments for very-early or early-stage hepatocellular carcinoma patients[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(4): 397-413.
- [18] 付小兵, 袁建军, 杨龙, 等. 甲胎蛋白阴性复发性小肝细胞性肝癌的超声造影特征分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(6): 469-473.
- FU X B, YUAN J J, YANG L, et al. Characteristics of contrast-enhanced ultrasound in alpha-fetoprotein-negative recurrent small hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2020, 42(6): 469-473.
- [19] 吴亚丽, 李丹, 毛雯. 超声检查在肝硬化背景下肝细胞肝癌中的诊断价值[J]. *癌症进展*, 2019, 17(10): 1174-1177.
- WU Y L, LI D, MAO W. Diagnostic value of ultrasonography in hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis[J]. *Oncology Progress*, 2019, 17(10): 1174-1177.
- [20] 赖全图, 李果, 周琴, 等. 超声造影对肝癌肝移植术后复发肿瘤的诊断价值[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(7): 1216-1218.
- LAI Q T, LI G, ZHOU Q, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound on recurrent tumor after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2018, 33(7): 1216-1218.

(编辑:黄开颜)