

CEUS features of hepatitis B virus-related combined hepatocellular-cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: Comparative study

HUANG Guangliang, YE Jieyi, ZHANG Xiaoer, WANG Wei,
HUANG Xiaowen, LYU Mingde, XIE Xiaoyan*

(Department of Medical Ultrasound, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University,
Institute of Diagnostic and Interventional Ultrasound, Guangzhou 510080, China)

[Abstract] **Objective** To comparatively analyze CEUS features of hepatitis B virus (HBV)-related combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (CHC) and hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Thirty-one patients with HBV-related CHC and 31 patients with HBV-related HCC confirmed by pathology were enrolled and CEUS features were compared. **Results** On CEUS, HBV-related CHC and HBV-related HCC mainly manifested as hyper-enhanced in arterial phase and hypo-enhanced in portal phase and delayed phase. No significant differences of enhancement level on CEUS were found between HBV-related CHC and HBV-related HCC. When the maximum diameter of tumor ≤ 3.0 cm, both HBV-related CHC and HBV-related HCC were mainly homogeneous enhancement ($P=1.000$). When the maximum diameter of tumor more than 3.0 cm, diffuse heterogeneous enhancement and peripheral irregular rim-like enhancement were more commonly observed in HBV-related CHC, while diffuse heterogeneous enhancement was more commonly noted in HBV-related HCC ($P=0.001$). **Conclusion** The enhancement pattern of HBV-related CHC > 3.0 cm has relative specific performance.

[Key words] Liver neoplasms; Ultrasonography; Hepatitis B virus

DOI:10.13929/j.1672-8475.201703004

乙型肝炎相关性混合型肝癌与乙型肝炎相关性肝细胞癌 CEUS 表现比较

黄光亮, 叶洁仪, 张晓儿, 王伟, 黄晓文, 吕明德, 谢晓燕*

(中山大学附属第一医院超声医学科, 中山大学超声诊断与介入超声研究所, 广东 广州 510080)

[摘要] **目的** 比较乙型肝炎相关性混合型肝癌(CHC)与乙型肝炎相关性肝细胞癌(HCC)的 CEUS 表现。**方法** 收集经病理确诊的乙型肝炎相关性 CHC 患者 31 例及乙型肝炎相关性 HCC 患者 31 例, 比较其 CEUS 表现。**结果** 乙型肝炎相关性 CHC 及乙型肝炎相关性 HCC 患者均以动脉期高增强, 门静脉期/延迟期消退为低增强为主, 两者间各期增强水平的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。病灶最大径 ≤ 3.0 cm 时, 乙型肝炎相关性 CHC 与乙型肝炎相关性 HCC 多为均匀增强($P=1.000$); 病灶最大径 > 3.0 cm, 乙型肝炎相关性 CHC 以不均匀增强或周边不规则带状增强为主, 而乙型肝炎相关性 HCC 以不均匀增强为主, 差异有统计学意义($P=0.001$)。**结论** 病灶 > 3.0 cm 时, 乙型肝炎相关性 CHC 的增强模式具有相对特征性。

[关键词] 肝肿瘤; 超声检查; 肝炎病毒, 乙型

[中图分类号] R735.7; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2017)08-0494-05

[基金项目] 国家自然科学基金(81501493)、广东省科技计划项目(2013B021800124)。

[第一作者] 黄光亮(1981—), 男, 广东汕头人, 博士, 主治医师。研究方向: 超声诊断与介入治疗。E-mail: venice0016@163.com

[通信作者] 谢晓燕, 中山大学附属第一医院超声医学科, 中山大学超声诊断与介入超声研究所, 510080。E-mail: xxy1992@live.cn

[收稿日期] 2017-03-03 **[修回日期]** 2017-06-21

混合型肝癌(combined hepatocellular-cholangio-carcinoma, CHC)是原发性肝癌的一种少见类型^[1-2],易发生门静脉侵犯及淋巴结转移^[3],术前正确诊断 CHC 对选择治疗方案有重要意义^[4]。目前,CEUS 已广泛应用于肝脏局灶性病变的诊断^[5],但关于 CHC CEUS 表现的研究^[6]鲜见。由于临床对该病认识不足,加上乙型肝炎病毒感染是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的主要病因,故多数乙型肝炎相关性 CHC 术前被误诊为 HCC^[7-9]。本研究旨在比较乙型肝炎相关性 CHC 与 HCC 的 CEUS 表现,以提高术前诊断水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2005 年 6 月—2015 年 12 月在我院经病理证实的乙型肝炎相关性 CHC 患者 31 例,其中男 26 例、女 5 例,年龄 18~69 岁,平均(51.0±10.6)岁。29 例经手术病理证实,2 例经活检病理证实。另随机选取同期经病理证实的乙型肝炎相关性 HCC 患者 31 例,男 30 例,女 1 例,年龄 39~78 岁,平均(50.3±13.8)岁。患者的一般资料见表 1。

1.2 仪器与方法 采用 Toshiba Aplio XV 超声诊断仪,配备 PVT-375BT 探头,频率 1.9~6.0 MHz,内置造影特定成像技术——对比谐波成像(contrast harmonic imaging, CHI),机械指数 0.05~0.08;采用 Siemens Acuson Sequoia 512 超声诊断仪,配备 4 V1 探头,频率 1.0~4.0 MHz,内置造影特定成像技术——对比脉冲序列(contrast pulse sequencing, CPS),机械指数 0.15~0.21。造影剂采用声诺维,经肘前静脉团注 2.4 ml,之后以 5 ml 生理盐水冲管。检查时先常规扫查肝脏和病灶再行 CEUS,连续观察病灶 5 min。

1.3 图像分析 由 2 名高年资超声医师共同分析图像,常规超声主要观察病灶形态、大小、数目、回声、边界,有无肝内胆管扩张,有无血管癌栓及肿大淋巴结等。注射造影剂后观察动脉期(8~30 s)、门静脉期(31~120 s)、延迟期(121~300 s),分析病变增强水平和增强模式。多发病灶选择最大病灶进行分析。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

乙型肝炎相关 CHC 与 HCC 患者一般资料比较均为统计学差异(P 均 > 0.05 , 表 1)。

2.1 常规超声表现 乙型肝炎相关性 CHC 病灶大小 2.0~13.0 cm, 平均(6.7±3.8)cm;乙型肝炎相关性 HCC 病灶大小 1.4~16.3cm, 平均(7.4±3.5)cm。其中乙型肝炎相关性 CHC 及乙型肝炎相关性 HCC 病灶最大径 ≤ 3.0 cm 者均为 4 例, > 3.0 cm 者 7 例。乙型肝炎相关性 CHC 与乙型肝炎相关性 HCC 在大小、形态、数目、回声、边界、邻近肝内胆管扩张、血管癌栓及肝门部淋巴结肿大间的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05 , 表 2)。

2.2 CEUS 表现 乙型肝炎相关性 CHC 与乙型肝炎相关性 HCC 患者在动脉期、门静脉期、延迟期增强水平差异均无统计学意义(P 均 < 0.05);在增强模式上两者差异有统计学意义($P = 0.007$),见表 3。

2.3 不同病灶大小增强水平的比较 病灶最大径 ≥ 3 cm 或 < 3 cm 时,乙型肝炎相关性 CHC 与乙型肝炎相关性 HCC 患者增强水平差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 4。

表 1 乙型肝炎相关性 CHC 与乙型肝炎相关 HCC 患者的一般资料($n=31$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	甲胎蛋白(例)		癌胚抗原(例)		CA19-9(例)		白蛋白 (g/L)
			≤20 μg/L	>20 μg/L	≤5μg/L	>5 μg/L	≤35 U/ml	>35 U/ml	
乙型肝炎相关性 CHC	26/5	51.0±10.6	8	23	25	6	18	13	39.1±4.9
乙型肝炎相关性 HCC	30/1	50.3±13.8	10	21	28	3	28	3	39.3±4.8
<i>t</i> /χ ² 值	—	−0.237	0.313		—		8.424		0.099
<i>P</i> 值	0.195	0.813	0.576		0.473		0.004		0.922

类别	总胆红素 (μmol/L)	丙氨酸氨基转 移酶(U/L)	天门冬氨酸氨基 转移酶(U/L)	凝血时间(s)	Child-Pugh 分级	
					A	B
乙型肝炎相关性 CHC	17.1±18.6	54.3±39.3	52.6±43.9	13.0±1.3	29	2
乙型肝炎相关性 HCC	22.1±26.8	54.5±49.0	56.1±41.8	13.1±1.4	28	3
<i>t</i> 值	0.774	0.021	0.325	0.441	—	
<i>P</i> 值	0.442	0.983	0.746	0.661	1.000	

注:—:采用 Fisher 精确概率法

表 2 乙型肝炎相关性 CHC 与乙型肝炎相关性 HCC 常规超声和 CEUS 比较($n=31$)

组别	最大径 (cm)	病灶大小(例)		肿瘤形态(例)		肿瘤数目(例)		肿瘤回声(例)			
		≤3 cm	>3 cm	规则	不规则	单发	多发	低	等	高	混合回声
乙型肝炎相关性 CHC	6.70±3.80	4	27	21	10	26	5	17	3	2	9
乙型肝炎相关性 HCC	7.40±3.50	4	27	22	9	21	10	13	2	7	9
t/χ^2 值	0.698	—		0.076		2.199		3.511			
P 值	0.488	1.000		0.783		0.138		0.319			

类别	肿瘤边界(例)		肝内胆管扩张(例)		血管癌栓(例)		淋巴结肿大(例)	
	有	无	有	无	有	无	有	无
乙型肝炎相关性 CHC	16	15	4	27	6	25	2	29
乙型肝炎相关性 HCC	23	8	1	30	7	24	1	30
χ^2 值	3.387		—		0.097		—	
P 值	0.066		0.354		0.755		1.000	

注:—:采用 Fisher 精确概率法

表 3 乙型肝炎相关性 CHC 与乙型肝炎相关性 HCC 患者 CEUS 表现比较(例, $n=31$)

组别	动脉期增强水平			门静脉期增强水平			延迟期增强水平			增强模式		
	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	均匀增强	不均匀增强	周边不规则带状增强
乙型肝炎相关性 CHC	31	0	0	1	4	26	0	2	29	8	12	11
乙型肝炎相关性 HCC	30	1	0	0	6	25	0	0	31	6	23	2
χ^2 值	—			1.420			—			9.974		
P 值	1.000			0.492			0.492			0.007		

注:—:采用 Fisher 精确概率法

表 4 不同病灶大小乙型肝炎相关性 CHC 与乙型肝炎相关性 HCC 患者 CEUS 增强水平的比较(例)

病灶最大径	动脉期			门静脉期			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
≤ 3 cm									
乙型肝炎相关性 CHC	4	0	0	0	2	2	0	1	3
乙型肝炎相关性 HCC	4	0	0	0	0	4	0	0	4
P 值	1.000			0.429			1.000		
> 3 cm									
乙型肝炎相关性 CHC	27	0	0	1	2	24	0	1	26
乙型肝炎相关性 HCC	26	1	0	0	6	21	0	0	27
P 值	1.000			0.202			1.000		

2.4 不同病灶大小增强模式比较 病灶最大径 ≤ 3.0 cm 时,乙型肝炎相关性 CHC 与乙型肝炎相关性 HCC 患者 CEUS 增强模式差异无统计学意义($P=1.000$);病灶 > 3.0 cm 时,乙型肝炎相关性 CHC 与乙型肝炎相关性 HCC 患者 CEUS 增强模式差异有统计学意义($P=0.001$),见表 5,图 1、2。

3 讨论

本研究结果显示大部分乙型肝炎相关性 CHC 病灶动脉期呈高增强,门静脉期/延迟期消退为低增强,呈“快进快出”,与典型 HCC 的 CEUS 表现相似,提示

表 5 不同病灶大小乙型肝炎相关性 CHC 与乙型肝炎相关性 HCC 患者 CEUS 增强模式比较(例)

病灶最大径	增强模式		
	均匀增强	不均匀增强	周边不规则带状增强
≤ 3 cm			
乙型肝炎相关性 CHC	2	1	1
乙型肝炎相关性 HCC	3	0	1
> 3 cm			
乙型肝炎相关性 CHC	6	11	10
乙型肝炎相关性 HCC	3	23	1

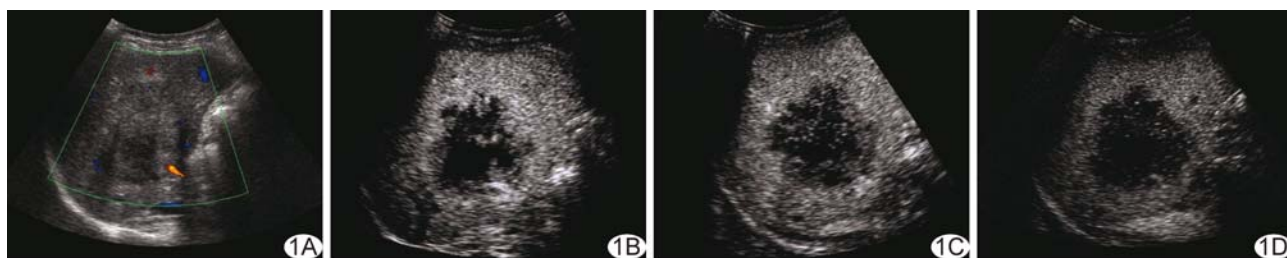


图1 患者女, 57岁, 乙型肝炎相关性 CHC A. 常规超声显示肝 S6 混合回声肿物, 类圆形; B. CEUS 动脉期病灶呈周边不规则带状高增强; C、D. 门静脉期、延迟期病灶呈周边不规则带状低增强



图2 患者男, 58岁, 乙型肝炎相关性 HCC A. 多普勒超声显示肝 S6 低回声病灶, 类圆形, 血供稀少; B. CEUS 动脉期病灶呈均匀高增强; C. 延迟期病灶呈低增强(箭)

CHC 与 HCC 均以动脉供血为主。CHC 的 CEUS 增强模式主要有均匀增强、不均匀增强和周边不规则带状增强。对于最大径 ≤ 3.0 cm 的病灶, CHC 与 HCC 均以均匀增强为主。当病灶较小时, 肿瘤内发生坏死的机会相对较小。研究^[10]报道, HCC 较小时, 90% 以上在 CEUS 为均匀增强。目前鲜见关于 ≤ 3.0 cm CHC 的 CEUS 报道。由于病例数较少, ≤ 3.0 cm 的 CHC 是否以均匀增强为主尚需积累更多的病例证实。对于病灶最大径 > 3.0 cm 的肿瘤, 乙型肝炎相关性 CHC 的增强模式与乙型肝炎相关性 HCC 不同, 乙型肝炎相关性 HCC 以不均匀增强为主 (23/31, 74.19%), 乙型肝炎相关性 CHC 除不均匀增强外, 最多见的增强模式是周边不规则带状增强, 与 Li 等^[6]的报道一致。Li 等^[6]分析 45 个 CHC 的 CEUS 表现, 其中 31 个病灶 (68.89%) 的增强模式为周边不规则带状增强和不均匀增强。CHC 的病理基础为肿瘤内同时含有肝细胞癌及胆管细胞癌成分^[2]。如以 HCC 成分为主, CHC 的增强模式与 HCC 相似, 主要表现为不均匀增强, 病灶中央由于营养不足而出现坏死无增强区^[10]。如以胆管细胞癌成分为主, 则会出现相对特征性的增强模式, 即周边不规则带状增强。当病灶周边具有丰富的胆管细胞和肿瘤血管, 中央以纤维间质或

坏死组织为主时, CHC 在 CEUS 上表现为周边不规则带状增强^[11]。本研究表现为周边不规则带状增强的乙型肝炎相关性 CHC 者 11 例, 而乙型肝炎相关性 HCC 仅 2 例。因此, 对于有肝炎病史的患者, 肝内肿块呈周边不规则带状增强时, 除考虑 HCC 外, 还需考虑 CHC 的可能。CHC 与 HCC 的手术方式与预后不同, 有学者^[12-13]建议 CHC 除切除肿块之外, 还需常规清扫腹膜后的淋巴结, 且 CHC 预后比 HCC 差。

本研究的不足: 样本量相对较小, 尤其 < 3 cm 的 CHC 只有 4 例, 尚需增加样本量进行分析; 未将肿瘤标志物及 CEUS 表现纳入综合分析, 未来仍需进一步研究。

综上所述, 病灶 > 3.0 cm 的乙型肝炎相关性 CHC 的 CEUS 表现与 HCC 有所不同, 具有相对特征性。

[参考文献]

- [1] Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. Am J Pathol, 1949, 25(4):647-655.
- [2] 陈枫, 李宏军, 赵晶, 等. 混合型肝癌的多期增强影像表现及与其他类型原发性肝癌的比较. 中国医学影像技术, 2017, 33(2): 212-216.

- [3] de Lope CR, Tremosini S, Forner A, et al. Management of CHC. *J Hepatol*, 2012, 56(Suppl 1):S75-S87.
- [4] Sasaki A, Kawano K, Aramaki M, et al. Clinicopathologic study of mixed hepatocellular and cholangiocellular carcinoma: Modes of spreading and choice of surgical treatment by reference to macroscopic type. *J Surg Oncol*, 2001, 76(1):37-46.
- [5] Konopke R, Bunk A, Kersting S. The role of contrast-enhanced ultrasound for focal liver lesion detection: An overview. *Ultrasound Med Biol*, 2007, 33(10):1515-1526.
- [6] Li R, Yang D, Tang CL, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: Clinical characteristics, imaging features of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography. *BMC Cancer*, 2016, 16:158.
- [7] 肖开银, 彭民浩. 原发性肝癌流行病学研究进展. *中国普外基础与临床杂志*, 2000, 7(4):272-274.
- [8] Chu KJ, Lu CD, Dong H, et al. Hepatitis B virus-related combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: Clinicopathological and prognostic analysis of 390 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(2):192-199.
- [9] Zuo HQ, Yan LN, Zeng Y, et al. Clinicopathological characteristics of 15 patients with combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6(2):161-165.
- [10] Liu GJ, Xu HX, Lu MD, et al. Enhancement pattern of hepatocellular carcinoma: Comparison of real-time contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography. *Clin Imaging*, 2006, 30(5):315-321.
- [11] Chen LD, Xu HX, Xie XY, et al. Enhancement patterns of intrahepatic cholangiocarcinoma: Comparison between contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced CT. *Br J Radiol*, 2008, 81(971):881-889.
- [12] Tang D, Nagano H, Nakamura M, et al. Clinical and pathological features of Allen's type C classification of resected combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: A comparative study with hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(7):987-998.
- [13] Uenishi T, Hirohashi K, Shuto T, et al. Surgery for mixed hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 2000, 47(33):832-834.

《中国介入影像与治疗学》投稿要求(三)

17 统计学方法 需注明使用的统计学软件名称和版本,以及所使用的统计学方法。率的计算保留小数点后两位,年龄需要提供 $\bar{x}$ 或者中位年龄,保留小数点后一位。

18 图片 研究论著类论文和短篇报道均需附有相应患者的影像学资料,图片分辨率应在 300 dpi 以上, JPG/JPEG 格式,有良好的清晰度和对比度,最好是医院图像工作站中直接提取的图像。每图下面应标有图序号、图题、图说(解释图片内容的文字),文中应有图位。图中箭示或文字应有说明,病理图应注明染色方法及放大倍数。

19 表格 本刊采用三线表,表格列于文后,每表应标有表序号、表题,文中应有表位。

20 参考文献 严格按照国家标准 GB 7714-2015《文后参考文献著录规则》中规定,采用“顺序编码制”。仅限于作者直接阅读的近 5 年的文献,尽量不用二次文献,无特殊需要不必罗列众所周知的教科书或某些陈旧史料,提倡引用国内外同行新近发表的研究论文为参考文献,引用论点必须准确无误,不能断章取义。除短篇报道外,论文参考文献应至少来源于 5 种以上的期刊,研究论著类论文参考文献不少于 13 条,综述类论文参考文献应在 20 条以上,以反映论文的科学依据,以及对前人科学工作的继承性。参考文献的编排应按每条文献在文中出现的先后顺序逐条列于文后,并在文内引用处用右上角加方括号注明角码。参考文献书写格式如下:

- [1] Lopera JE, Trimmer CK, Lamba R, et al. MDCT angiography of mesenteric bypass surgery for the treatment of chronic mesenteric ischemia. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(5):1439-1445.
- [2] 李雷, 王文辉, 邹英华, 等. 症状性下肢动脉疾病与肾动脉狭窄的相关性. *中国介入影像与治疗学*, 2013, 10(6):325-328.