

超声对肝细胞肝癌诊断价值及其与肿瘤血管生成相关性分析^{*}

苏 岩(内蒙古医科大学附属医院超声诊断科,内蒙古呼和浩特 010050)

【摘要】 目的 探讨肝细胞肝癌的诊断价值及其与肿瘤血管生成的相关性。**方法** 选取内蒙古医科大学附属医院及内蒙古自治区医院 2009 年 4 月至 2012 年 12 月收治的 82 例肝细胞肝癌患者,于术前对所有患者进行超声造影检查,通过时间—强度曲线获得肿瘤组织及癌旁组织的峰值强度(PI),在手术后将术中切除的标本进行病理及免疫组织化学染色,测量肿瘤及癌旁组织的微血管密度(MVD)。比较肿瘤与癌旁组织的 PI 与 MVD,并作相关性分析。**结果** 肿瘤病灶的 PI 与 MVD 为(40.39±10.74)dB、(53.52±18.16),均明显高于癌旁组织的(19.64±5.87)dB、(23.05±8.85),差异有统计学意义($P<0.01$);肿瘤病灶与癌旁组织 PI 值均与 MVD 值呈正相关($r=0.759, P=0.021$)。**结论** 超声检查能够较为客观详细地对肝细胞肝癌患者的病灶性质作出评价,且超声造影定量灌注参数与肿瘤组织中的 MVD 相关性较高,该项指标可为临床进一步诊断及治疗提供有力依据。

【关键词】 超声造影; 肝细胞肝癌; 微血管密度; 相关性分析
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.027 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)06-0784-02

中国乙型肝炎病毒携带者约为 1.1 亿,其中 1 000 万以上的患者合并有不同程度的肝硬化,慢性乙型肝炎患者约为 3 200 万,20% 的慢性乙型肝炎患者最终会发展为肝癌,我国每年死于肝癌的患者约为 10 万人。超声显像是目前肝细胞肝癌诊断最常用的手段,它具有操作简单、无创、可重复性强、患者接受度大等优点,但对于肿瘤局部血液供应并不能进行客观的反应^[1]。血管生成是肝癌等实质性恶性肿瘤发生、发展、侵袭、转移的基础,而微血管密度(MVD)对于恶性肿瘤新生血管形成情况有着客观的反应。超声造影是在传统超声技术上发展而来的一种新检查手段,除对肝脏占位性病变有着较高的诊断及鉴别诊断外,还能呈现肿瘤的血液灌注情况。可通过动态期相性造影增强变化对肿瘤的微循环及新生血管进行评价^[2-3]。选取本院 2009 年 4 月至 2012 年 12 月收治的 82 例肝细胞肝癌患者,探讨超声对肝细胞肝癌的诊断价值及其与肿瘤血管生成的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院及内蒙古自治区医院 2009 年 4 月至 2012 年 12 月收治的 82 例肝细胞肝癌患者,所有患者均经细胞学穿刺及手术标本切除后病理检查确诊为肝细胞肝癌。其中男 56 例,女 26 例,年龄 42~67 岁,平均年龄(52.3±5.4)岁,共 92 个肿瘤病灶,肿瘤直径 1.9~10.7 cm,平均(5.9±2.3)cm。

1.2 方法 先用二维超声与彩色多普勒超声对患者病灶进行探查,对肿瘤病灶位置、大小、数目、肿瘤内部及周边血供情况、回声特征进行记录。启动超声仪 LOGIQ E9,将探头频率设置为 2.5~5.0 MHz,对输出功率进行调整,确保探头的机械指数低于 0.05。于患者的肘部浅静脉以团注方式注入超声造影剂(磷脂微囊的六氟化硫微泡,Bracco 公司产,产品名 SonoVue,使用前与生理盐水震荡混匀),注射过程持续 4~6 s。同时对肿瘤病灶及周围肝组织的灌注及回声增强情况进行

动态观察。整个造影过程持续 6~8 min,由高清录像带对扫查过程进行记录。打开 ACQ 程序,设置感兴趣区域,选取肿瘤内部增强最明显的部分及相邻的癌旁组织,通过时间—强度曲线对瘤体及癌旁组织的峰值强度(PI)进行计算。患者于术中所切下的标本采用抗 CD34 单克隆抗体 SP 法免疫组织化学染色,阳性标准为血管内皮细胞的胞质内出现棕黄色颗粒。将免疫组织化学阳性结果的血管内皮细胞所在的血管作为一个血管计数,将位于同一切面的同一个血管的头尾作为两个微血管计数。于显微镜下选取微循环丰富且肿瘤细胞浸润较为严重的区域,并将其置于高倍镜视野下,选取背景清晰且染色良好的 5 个视野,并对其中的微血管条数进行计算,根据 Weidner 提出的计算方法计算 MVD。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较使用 t 检验,PI 与 MVD 的相关性检验采用直线相关性分析,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肿瘤病灶与癌旁组织 PI 及 MVD 比较 肿瘤病灶的 PI 与 MVD 均明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 肿瘤病灶与癌旁组织 PI 值及 MVD 值比较($\bar{x}\pm s$)

检测部位	<i>n</i>	PI(dB)	MVD
肿瘤病灶	82	40.39±10.74	53.52±18.16
癌旁组织	82	19.64±5.87	23.05±8.85
<i>t</i>		15.352	13.658
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 肿瘤病灶与癌旁组织 PI 值与 MVD 值的直线相关性分析结果 肿瘤病灶与癌旁组织 PI 值均与 MVD 值呈正相关

^{*} 基金项目:内蒙古自然科学基金(2011MS112)。

($r=0.759, P=0.021$), 见图 1。

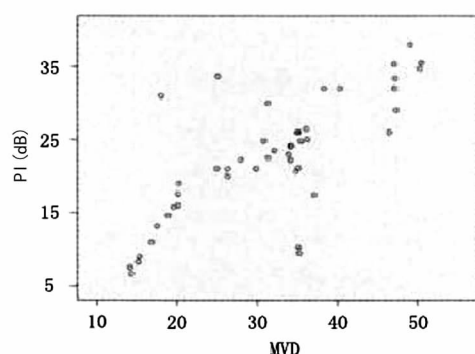


图 1 肿瘤病灶与癌旁组织 PI 值与 MVD 值的直线相关性散点图

3 讨论

肝细胞肝癌常发生在肝硬化的基础上,高分化肝癌由肝硬化再生结节发展为不典型再生结节后形成。在肝硬化转变为肝癌的过程中,向肝硬化结节供血的血管逐渐由门静脉转化为肝动脉,最终肝动脉的血供越来越多并最终成为肿瘤病灶的滋养血管。肿瘤的分化程度越低,其内部组织与血管的排列结构越为紊乱,恶性程度越高。大样本研究显示,不同时期肝癌的治疗效果差距较大,小肝癌若在早期进行有效的治疗与干预,患者术后生存时间与生存质量会得到明显的提升。

随着医学影像学技术的高速发展,肝细胞肝癌的确诊率逐年升高。超声造影技术不仅能检出病灶,还能对肿瘤进行定性诊断^[4]。通过进入肿瘤内部微循环的造影剂联合低机械指数连续成像的方法,对肿瘤内部的血液灌注进行动态观察,因此对肿瘤临床病理诊断具有一定的价值。随着研究的深入,众多学者认为新生血管在肝癌的发生、发展、复发及转移中占据了重要的地位,且对治疗方案的选择与对患者预后评价有着较高的价值^[5]。研究表明当实体肿瘤直径大于 2 mm 后,即可诱发瘤体内微血管增殖,此时肿瘤有新生血管提供的营养,其代谢产物排出的速度得到增加,细胞数量开始迅速增加,浸润与转移的潜能也随之增加^[6-7]。所以 MVD 能较好地反应肿瘤的生物行为,更有学者认为 MVD 是肝细胞肝癌患者预后的独立危险因素^[8]。但 MVD 的检测需要获取组织学标本,并进行免疫组织化学染色,所耗费的时间与精力较多,且很难在患者手术前开展。与测定肿瘤的 MVD 相比,超声造影不仅简单,便捷,且具有较高的可操作性,也易于让患者接受^[9-10]。造影剂在进入到机体后,不会被任何组织或细胞摄取,客观性较强,而肝脏肿瘤的血供本来就十分丰富,通过对不同时相的增强模式进行分析,肿瘤内部的血液灌注可以得到完整的展现^[11]。本研究超声造影检查结果显示,肿瘤组织的时间-强度曲线升支较为陡直,且到达顶峰的速度快,肿瘤组织的 PI 与 MVD 均明显高于癌旁组织($P<0.05$),肿瘤组织与癌旁组织的 PI 均与 MVD 呈正相关($r=0.759, P=0.021$)。该结果说明肿瘤的血供越丰富,进入瘤体的造影剂也就越多,随之产生的回声反射也就越强,强化程度则越明显。

综上所述,超声检查能较为客观详细地对肝细胞肝癌患者

的病灶性质作出评价,且超声造影定量灌注参数与肿瘤组织中的 MVD 相关性较高,该项指标可以为临床进一步诊断及治疗提供有力的依据。

参考文献

- [1] 白敏,杜联芳,顾继英. 肝细胞肝癌超声造影评估血管生成的初步研究[J]. 中国超声医学杂志,2012,28(3):251-254.
- [2] Sugimoto K, Moriyasu F, Saito K, et al. Hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: early detection of treatment response and major adverse events by contrast-enhanced US[J]. Liver Int, 2013, 33(4): 605-615.
- [3] 王志会,胡向东,钱林学. 人肝癌裸鼠模型的超声造影峰值强度与血管生成关系的研究[J]. 中国超声医学杂志, 2012, 28(12): 1060-1062.
- [4] Lassau N, Koscielny S, Chami L, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: early evaluation of response to bevacizumab therapy at dynamic contrast-enhanced US with quantification—preliminary results [J]. Radiology, 2011, 258(1): 291-300.
- [5] Thaker AA, Razjouyan F, Woods DL, et al. Combination therapy of radiofrequency ablation and bevacizumab monitored with power Doppler ultrasound in a murine model of hepatocellular carcinoma[J]. Int J Hyperthermia, 2012, 28(8): 766-775.
- [6] 黄婷,董常峰,罗婷婷,等. 小肝癌与肝硬化再生结节的超声造影定量分析的临床价值[J]. 中国超声医学杂志, 2012, 28(8): 733-736.
- [7] 王坤坤,张峰,郑雅茹,等. 超声造影量化分析在原发性肝细胞癌介入治疗后残存血供评价中的应用研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(4): 379-381.
- [8] 廖继安,王爱玉,张化诚,等. 不同分化程度、不同病理类型小肝癌患者超声造影表现分析[J]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2012, 9(2): 136-141.
- [9] Moschouris H, Malagari K, Gkoutzios P, et al. Intermediate and advanced hepatocellular carcinoma treated with the antiangiogenic agent sorafenib. Evaluation with unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography [J]. Med Ultrason, 2012, 14(2): 87-94.
- [10] Zhong ZS, Kai L, Rong QZ, et al. A feasibility study for determining ablative margin with 3D-CEUS-CT/Mr image fusion after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. Ultraschall Med, 2012, 33(7): 250-255.
- [11] 魏瑞雪,王文平,姚秀忠,等. 复发性肝细胞肝癌超声造影与 MRI 增强血流动力学对比研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2012, 21(11): 953-956.