



## 肠癌肝转移灶超声造影增强方式的肿瘤相关影响因素分析

张小龙, 陆清, 王希, 袁海霞, 汤阳, 陈凯玲, 王文平

引用本文:

张小龙, 陆清, 王希, 等. 肠癌肝转移灶超声造影增强方式的肿瘤相关影响因素分析[J]. 中国临床医学, 2020, 27(2): 240-244.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192157>

### 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

#### 同时性结直肠癌原发灶和肝转移灶中KRAS基因突变的一致性分析

Consistency analysis of KRAS mutation between primary tumors and paired liver metastases in synchronous colorectal live metastasis

中国临床医学. 2019, 26(4): 549-554 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190830>

#### 肝脏局灶性结节性增生的临床诊疗分析

Retrospective analysis on diagnosis and treatment of patients with focal nodular hyperplasia

中国临床医学. 2016, 23(5): 591-596 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160882>

#### 生长因子受体结合蛋白2表达与结直肠癌进展和预后的相关性

The relationship between growth factor receptor-bound protein 2 expression and the progression and prognosis of colorectal cancer

中国临床医学. 2016, 23(5): 570-575 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160103>

#### 超声造影对原发性腹膜后神经鞘瘤的诊断价值

Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in primary retroperitoneal schwannoma

中国临床医学. 2019, 26(3): 391-394 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190045>

#### WHO组织病理学分型及血清AFP、CA19-9对混合型肝细胞-肝内胆管细胞癌患者手术后预后评估的价值

Prognostic value of WHO histopathological classification and serum levels of AFP and CA19-9 in post-surgical patients with combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma

中国临床医学. 2018, 25(5): 693-699 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180573>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192157

## 肠癌肝转移灶超声造影增强方式的肿瘤相关影响因素分析

张小龙, 陆清, 王希, 袁海霞, 汤阳, 陈凯玲, 王文平\*

复旦大学附属中山医院超声科, 上海 200032

**[摘要]** **目的:**探索肠癌肝转移灶超声造影增强方式的肿瘤相关影响因素。**方法:**收集2015年3月至2018年3月就诊于复旦大学附属中山医院, 未经治疗的同时性肠癌肝转移且原发灶及转移灶可直接同期根治性切除的76例病例资料。行术前肝脏超声造影检查后, 根据转移灶的增强方式分为3组: 环状增强组16例, 整体不均匀增强组29例, 整体均匀增强组31例。比较3组病例的临床病理特征, 利用统计学方法分析转移灶增强方式的肿瘤相关影响因素。**结果:**肠癌肝转移灶增强方式的影响因素分别是造影病灶最大径、肝转移灶体积之和、癌结节状态、术前血清癌抗原19-9(CA19-9)水平及癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)水平, 独立影响因素分别是造影病灶最大径、肝转移灶体积之和及术前CA19-9水平。**结论:**超声造影增强方式具有肿瘤临床病理特征基础, 对判断肿瘤情况有一定价值, 能否反映肝脏的肿瘤负荷, 判断肿瘤标志物水平, 与癌结节的关系, 能否有助于临床做预后判断值得进一步探究。

**[关键词]** 超声造影; 肝转移; 结直肠癌; 同期切除; 增强方式

**[中图分类号]** R 445.1 **[文献标志码]** A

### Analysis of tumour-associated influencing factors for enhancement pattern of colorectal liver metastases in contrast-enhanced ultrasonography

ZHANG Xiao-long, LU Qing, WANG Xi, YUAN Hai-xia, TANG Yang, CHEN Kai-ling, WANG Wen-ping\*

Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate tumour-associated influencing factors for enhancement pattern of colorectal liver metastases (CLM) in contrast-enhanced ultrasonography (CEUS). **Methods:** Previously untreated patients with CLM were continuously recruited from applicants of our institute. Liver CEUS was performed in patients with surgically resectable primary and secondary cancer. 76 patients were finally incorporated into the analysis. After preoperative contrast-enhanced ultrasonography of liver, according to enhancement patterns, it was divided into three groups: ring enhancement group (16 cases), global inhomogeneous enhancement group (29 cases) and global homogeneous enhancement group (31 cases). Tumour-associated clinicopathological characteristics was compared between three groups. Then influencing factors of enhancement pattern and the interrelationship were further analyzed. **Results:** Influencing factors of enhancement pattern were size of index lesion, sum of volume of liver metastases, tumour deposits status, preoperative CA19-9 level and carcino-embryonic antigen (CEA) level. The independent influencing factors of enhancement pattern were size of index lesion, sum of volume of liver metastases and preoperative CA19-9 level. **Conclusions:** Enhancement pattern of CLM in CEUS does have tumour-associated clinicopathological bases, It has certain value for judging tumor condition, whether contrast-enhanced ultrasound can reflect the tumor load of the liver, judge the level of tumor markers, the relationship between contrast-enhanced ultrasound and tumor nodule and whether it can be helpful for clinical prognosis judgment should be further explored.

**[Key Words]** contrast-enhanced ultrasonography; liver metastases; colorectal carcinoma; simultaneous resection; enhancement pattern

超声造影作为一种实时的对比增强检查, 可以显示肝局灶性病变的动态增强过程。“快进快退”是肝恶性肿瘤典型的超声造影表现<sup>[1]</sup>, 相对于常见的原发性肝细胞肝癌, 转移性肝癌常见的超声造影

表现更为多样<sup>[2-3]</sup>。然而, 目前对转移性肝癌超声造影表现多样性的认识还不够深入。首先, 肝转移是肿瘤在病程发展中的一个阶段性表现, 转移性肝癌是伴有肝转移的多种肿瘤, 而非一种肿瘤, 不同肿

**[收稿日期]** 2019-11-27

**[接受日期]** 2020-02-11

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81571676)。Supported by Natural Science Foundation of China(81571676)。

**[作者简介]** 张小龙, 博士生, 住院医师。E-mail: ntzx190@163.com

\* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990, E-mail: puguang61@126.com

瘤可比性有限。其次,大多数转移性肝癌在确诊时 就已失去根治性手术的机会,以常见的肠癌肝转移 为例,80%~90%的病例无法行根治性手术<sup>[4]</sup>,因 此,要获取转移性肝癌完整的临床病理资料也比较 困难。最后,由于大多数转移性肝癌无法根治性切 除,而其他治疗难免会改变肿瘤原本的特征,继而 影响临床资料的可靠性。因此,本研究以临床常见 的同时性肠癌肝转移(synchronous colorectal liver metastases)为对象,仅选取其中未经治疗而直接同 期手术切除的病例,即肠道手术组和肝脏手术组共 同一次性切除原发灶及转移灶的病例。分析肠癌 肝转移灶超声造影增强方式的影响因素及内在差 异,增进对超声造影增强方式的认知,探索该影像 特征的潜在临床价值。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 收集 2015 年 3 月至 2018 年 3 月 复旦大学附属中山医院肠癌肝转移多学科门诊病 例资料,共纳入 76 例。纳入标准:确诊前未接受结 直肠癌及肝转移治疗;活检标本病理诊断为肠腺癌, 临床诊断同时伴有局限于肝内的转移;原发灶及转移 灶能够通过外科手术同期根治性切除。排除标准:患 者存在重要器官功能障碍;不能耐受同期切除手术。

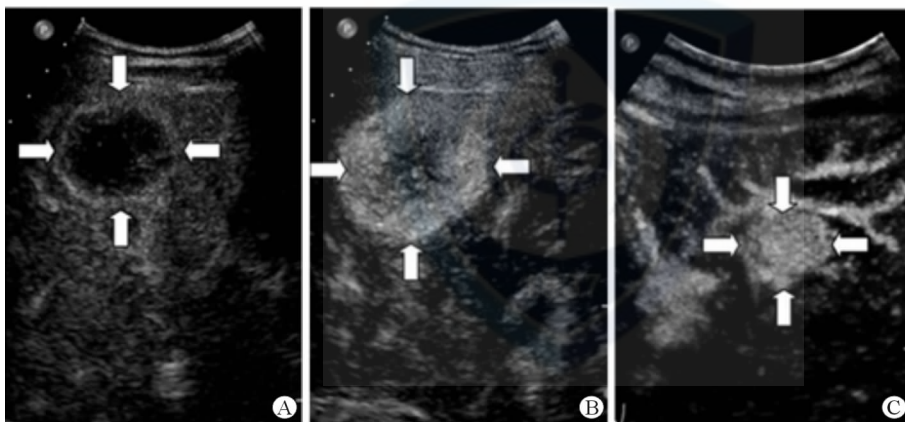


图 1 根据病灶内造影剂的填充情况划分的 3 种增强方式

A: 环状增强; B: 整体不均匀增强; C: 整体均匀增强

1.4 肿瘤的临床病理特征 血清学特征来源于术 前评估,分析术前肿瘤标志物癌胚抗原(carcino- embryonic antigen, CEA)及血清癌抗原 19-9 (CA19-9)有无升高。原发灶特征和转移灶特征来 源于术中探查、手术标本剖检、病理检查及基因检 测,原发灶特征根据肿瘤的最大径、位置(肿瘤位于 盲肠和结肠脾曲之间为右,脾曲及脾曲以远为左)、

病例入组由我院肠癌肝转移多学科团队完成,均征得 患者及家属同意,并签署知情同意书。

1.2 超声检查仪器与方法 利用 IU22 超声诊断 仪(C5-1, 1~5 MHz, Philips Medical Systems, 美国)行超声造影检查。首先用常规超声扫查肝脏, 并选择造影的病灶。造影病灶的选择标准:(1)可 显示病灶的最大层面或中央层面;(2)观察切面内 包含可供对比的肝实质;(3)选择满足标准 1 和 2 的 最大病灶。然后切换到超声造影模式,对所选病灶 行超声造影检查。将 2.4 mL 造影剂 SonoVue (Bracco 公司,意大利)的混悬液经肘静脉注入后, 推注 5 mL 生理盐水,在实时谐波超声造影状态下 (MI<0.1)观察病灶的超声造影表现。

1.3 增强方式的划分及分组 根据病灶增强达峰 时病灶内造影剂的填充情况划分增强方式:(1)环 状增强:病灶周边见造影剂呈连续或不连续的环形 填充,见图 1A;(2)整体不均匀增强:病灶内大部见 造影剂填充,有不增强区,见图 1B;(3)整体均匀增 强:造影剂完全填充整个病灶,见图 1C,以上划分未 考虑病灶增强部分强化程度的差异。

根据上述增强方式将 76 例病例分为 3 组:环状 增强组(16 例),整体不均匀增强组(29 例),整体均 匀增强组(31 例)。

浸润深度、脉管癌栓及神经束侵犯情况、癌结节状 态、是否有黏液腺癌成分、Ki-67 指数、组织学分级、 RAS 及 BRAF 基因状态分析;转移灶特征根据灰阶 超声上造影病灶的回声及最大径、转移灶的个数、 分布(单叶或左右双侧叶)、组织学分级及肝转移灶 的体积之和(根据病理医生测量的转移灶的 3 个径 线相乘并除以 2 计算)分析。

1.5 统计学处理 统计软件使用 SPSS 19.0, 分类资料的比较选用  $\chi^2$  检验及 Fisher 精确概率法, 并采用 Bonferroni 法校正  $P$  值, 即  $\alpha$  除以 3 (多重比较的次数), 多重比较检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.033 (0.10 除以 3), 多重比较有意义的特征则纳入 logistic 回归分析。单因素分析中检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.10, 多因素分析中检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

2.1 多重比较分析结果 结果 (表 1) 显示, 多重比较中 3 组病例的术前 CA19-9 及 CEA 水平、癌结节状态、造影病灶最大径及肝转移灶体积之和差异有统计学意义 ( $P < 0.033$ ), 其余差异均无统计学意义 ( $P > 0.033$ )。

表 1 3 组病例的基本资料和肿瘤相关临床病理特征

指 标	环状增强组 ( $n = 16$ )	整体不 均匀增强组 ( $n = 29$ )	整体均 匀增强组 ( $n = 31$ )	$P$ 值
年龄/岁				$>0.033$
<60	7	14	17	
$\geq 60$	9	15	14	
性别				$>0.033$
男	12	19	19	
女	4	10	12	
原发灶位置				$>0.033$
左	13	24	26	
右	3	5	5	
原发灶大小				$>0.033$
<7 cm	11	16	15	
$\geq 7$ cm	5	13	16	
原发灶组织学分级				$>0.033$
<Ⅲ	13	20	24	
$\geq$ Ⅲ、未分化型	3	9	7	
RAS 基因状态				$>0.033$
野生型	9	15	20	
突变型	7	14	11	
BRAF 基因状态				$>0.033$
野生型	16	28	31	
突变型	0	1	0	
Ki-67 指数				$>0.033$
<80% 阳性	7	12	16	
$\geq 80\%$ 阳性	9	17	15	
黏液腺癌成分				$>0.033$
有	4	4	2	
无	12	25	29	
浸润深度				$>0.033$
<T4	12	18	24	
$\geq$ T4	4	11	7	

续表 1

指 标	环状增强组 ( $n = 16$ )	整体不 均匀增强组 ( $n = 29$ )	整体均 匀增强组 ( $n = 31$ )	$P$ 值
淋巴结转移				$>0.033$
阳性	13	21	19	
阴性	3	8	12	
癌结节状态				0.018
阳性	12	12	10	
阴性	4	17	21	
神经束侵犯				$>0.033$
阳性	12	17	18	
阴性	4	12	13	
脉管癌栓				$>0.033$
阳性	8	12	11	
阴性	8	17	20	
转移灶个数				$>0.033$
<3	12	19	20	
$\geq 3$	4	10	11	
转移灶组织学分级				$>0.033$
<Ⅲ	13	22	25	
$\geq$ Ⅲ、未分化型	3	7	6	
转移灶分布				$>0.033$
单叶	9	17	21	
双侧叶	7	12	10	
肝转移灶体积之和				$<0.001$
<7.7 cm <sup>3</sup>	5	9	24	
$\geq 7.7$ cm <sup>3</sup>	11	20	7	
造影病灶回声				$>0.033$
低回声	7	15	16	
高回声	9	14	15	
造影病灶最大径				$<0.001$
<31 mm	4	13	27	
$\geq 31$ mm	12	16	4	
术前 CEA 水平				0.028
$\leq 5$ ng/mL	4	2	11	
$> 5$ ng/mL	12	27	20	
术前 CA19-9 水平				$<0.001$
$\leq 37$ U/mL	5	12	27	
$> 37$ U/mL	11	17	4	

2.2 肿瘤影响因素分析 结果 (表 2) 显示, 环状增强组的影响因素分别为造影病灶最大径  $\geq 31$  mm、肝转移灶体积之和  $\geq 7.7$  cm<sup>3</sup>、癌结节阳性及术前 CA19-9 升高, 其中造影病灶最大径  $\geq 31$  mm 及 CA19-9 升高为独立影响因素。整体不均匀增强组的影响因素分别为造影病灶最大径  $\geq 31$  mm、肝转移灶体积之和  $\geq 7.7$  cm<sup>3</sup>、术前 CA19-9 升高及 CEA



升高,其中肝转移灶体积之和 $\geq 7.7 \text{ cm}^3$ 及CA19-9升高为独立影响因素。整体均匀增强组的影响因素分别为造影病灶最大径 $< 31 \text{ mm}$ 、肝转移灶体积

之和 $< 7.7 \text{ cm}^3$ 、癌结节阴性、术前CA19-9正常及CEA正常,其中CA19-9正常及造影病灶最大径 $< 31 \text{ mm}$ 为独立影响因素。

表2 3组增强方式影响因素的回归分析结果

组别	影响因素	单因素 logistic 回归		多因素 logistic 回归	
		OR	P 值	OR(95%CI)	P 值
环状增强组 (n = 16)	造影病灶最大径 $\geq 31 \text{ mm}$	6.000	0.005	6.825(1.815,25.686)	0.004
	肝转移灶体积之和 $\geq 7.7 \text{ cm}^3$	2.668	0.098		
	癌结节阳性	5.181	0.010		
	术前CA19-9升高	4.082	0.020	4.762(1.319,17.242)	0.017
整体不均匀增强组 (n = 29)	造影病灶最大径 $\geq 31 \text{ mm}$	2.385	0.073		
	肝转移灶体积之和 $\geq 7.7 \text{ cm}^3$	3.584	0.011	4.016(1.418,11.364)	0.009
	术前CA19-9升高	3.021	0.024	3.425(1.227,9.615)	0.019
	术前CEA升高	6.329	0.021		
整体均匀增强组 (n = 31)	造影病灶最大径 $< 31 \text{ mm}$	11.118	$< 0.001$	29.409(5.964,144.957)	$< 0.001$
	肝转移灶体积之和 $< 7.7 \text{ cm}^3$	7.576	$< 0.001$		
	癌结节阴性	2.298	0.072		
	术前CA19-9正常	11.111	$< 0.001$	29.412(5.952,142.857)	$< 0.001$
	术前CEA正常	3.571	0.027		

### 3 讨论

转移性肝癌具有多种超声造影表现<sup>[2-3]</sup>,且以动脉期增强方式为主,但目前对增强方式差异的研究较少。本研究借助肠癌肝转移病例通过同期手术获得的完整资料,全面分析超声造影增强方式的肿瘤相关影响因素,以深化对该影像特征的认识并初步探索其潜在的临床价值。

本研究结果表明,肠癌肝转移灶超声造影增强方式的影响因素分别是造影病灶的最大径、肝转移瘤体积之和、术前肿瘤标志物水平以及癌结节状态,包括了转移灶、外周血及原发灶3个方面的特征。

对于肝转移灶,本研究发现病灶的最大径越大,越容易表现为环状增强,病灶的最大径越小,越容易表现为整体均匀增强,这与以往研究<sup>[5]</sup>结果一致。本研究中多数病例不止一个转移灶,所以未能建立造影病灶在影像学和病理学上的对应联系,继而难以实现增强方式与病灶内部微观病理结构的对照。根据结果推测,转移灶增大,可能病灶内部的液化坏死区也随之产生,且随病灶增大而逐渐增多,继而呈现出整体均匀、不均匀及环状的增强方式。然而,本研究还发现肝转移灶体积之和越小,越易表现为整体均匀增强,体积之和越大,越易表

现为环状增强和整体不均匀增强,这说明转移灶的增强方式还反映了整个肝脏的肿瘤负荷,这一发现是以往研究未曾报道的。

本研究结果显示,术前CEA和CA19-9水平也是超声造影增强方式的影响因素,正常的术前肿瘤标志物水平与整体均匀增强相关,而升高的肿瘤标志物水平与环状增强及整体不均匀增强相关。到目前为止,之前的研究尚未报道这一影像学血清学的相关性。本研究认为,对于不同增强方式的肿瘤,肿瘤标志物在肿瘤发生和转移机制中所起的作用可能有所差异。虽然这种相关性的确切解释仍有待进一步研究,但该发现增进了对超声造影增强方式的认知。

考虑到转移癌与原发癌的关系,本研究对原发灶的特征进行了较为详细的分析。结果显示,原发灶的组织学分级、病理成分、肿瘤分期和基因状态等绝大多数特征与增强方式无关,但癌结节是个例外。癌结节是指在结直肠周围脂肪组织和系膜内与原发肿瘤不连续的、无淋巴结结构,但在淋巴结引流区域的肿瘤结节<sup>[6]</sup>。癌结节和神经束侵犯、脉管癌栓一样,是原发肿瘤局部非连续性播散的一种表现。但不同于其他的局部非连续性播散,国际抗癌联盟/美国癌症联合会(Union for International Cancer Control/American Joint Committee on

Cancer, UICC/AJCC)制定的肠癌 TNM 分期标准已将癌结节纳入了 N 分期<sup>[6]</sup>,这足见癌结节状态是肠癌十分重要的病理特征。同样,之前的研究也未曾报道该影像学病理学的相关性。

多因素分析结果显示,术前 CA19-9 水平、造影病灶的最大径及肝转移灶体积之和是超声造影增强方式的独立影响因素。值得注意的是,本研究优先选择最大的病灶做造影,可能正因如此,造影病灶的最大径也间接反映了肝脏的肿瘤负荷情况,所以本研究认为肝肿瘤负荷和术前 CA19-9 水平是肠癌肝转移灶超声造影增强方式的独立影响因素。

从预后的角度来看,特别是上述影响因素对肠癌肝转移患者根治术后的预后有何影响,本研究进行了相关文献的回顾。关于肿瘤负荷,一项基于 929 例病例的研究<sup>[7]</sup>显示,肝转移灶直径大于或等于 5 cm 是肝转移切除术后的不利预后因素。对于术前肿瘤标志物水平,一项包含 141 例肠癌肝转移病例的研究<sup>[8]</sup>以多个界值进行分组比较,结果一致表明,高的术前 CA19-9 水平是肝转移切除术后的不利预后因素。同样的,另一项包含 113 例 IV 期肠癌病例的预后研究<sup>[9]</sup>显示,术前 CEA 水平升高是同期根治术后的不利预后因素。至于癌结节状态,一项大样本系统回顾研究<sup>[10]</sup>发现癌结节阳性与不利的预后指标和病理学危险因素均相关。结合本研究结果发现,与整体均匀增强相关的特征总是相对有利的预后因素(较轻的肿瘤负荷、术前正常的肿瘤标志物水平和癌结节阴性),而与整体不均匀增强和环状增强相关的特征总是不利的预后因素(较重的肿瘤负荷、术前升高的肿瘤标志物水平和癌结节阳性)。尽管本研究作为一项临床研究,难以充分解释增强方式与肿瘤临床病理特征相关的原因,但本研究认为转移灶的增强方式是否有助于临床病例的预后判断,值得探究。由于本研究中病例的生存资料仍在随访中,所以超声造影增强方式的预后意义还有待后续研究。同时本研究还发现,环状增强与整体不均匀增强有诸多共同的影响因素,且二者的影响因素总与整体均匀增强的影响因素相互排斥,所以本研究认为,在预后研究中将病例分为整体均匀增强和非整体均匀增强(环状增强及整体不均匀增强)是一个较为合理的分组方法。

本研究的局限性:首先,本研究中超声造影增强方式的划分是超声医师的主观判断,尽管简便易

行,但是缺乏定量指标;其次,本研究的样本均是可切除的肠癌肝转移病例,所以不能确定本研究的结果是否适用于不可切除的病例;最后,本研究是单中心小样本研究,研究结果仍需多中心大样本研究的证实。

综上所述,肠癌肝转移灶的超声造影增强方式具有肿瘤临床病理特征基础,且每种增强方式的影响因素在预后方面具有一致性,总是有利或不利的预后因素。超声造影增强方式能否反映肝脏的肿瘤负荷,判断肿瘤标志物水平,与癌结节的关系,能否有助于临床做预后判断值得进一步探究。

## 参考文献

- [1] 陈敏华,严昆,戴莹,等.肝超声造影应用指南(中国)(2012年修改版)[J].中华超声影像学杂志,2013,22(8):696-722.
- [2] 黄汝哨,林晋华,刘丹,等.超声造影对最大径 $\leq 2$ cm转移性肝癌的诊断价值:与增强CT的对比研究[J].中华超声影像学杂志,2018,27(6):486-490.
- [3] 王文平,李超伦,丁红,等.转移性肝癌的实时超声造影诊断[J].中华超声影像学杂志,2008,17(2):127-129.
- [4] ARRU M, ALDRIGHETTI L, CASTOLDI R, et al. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer[J]. World J Surg, 2008, 32(1):93-103.
- [5] 陈重,邓旦,廖明松,等.超声造影诊断转移性肝癌[J].中国医学影像技术,2010,26(4):718-720.
- [6] EDGE S B, BYRD D R, COMPTON C C, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- [7] REES M, TEKKIS P P, WELSH F K, et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients[J]. Ann Surg, 2008, 247(1):125-135.
- [8] LU Z, PENG J, WANG Z, et al. High preoperative serum CA19-9 level is predictive of poor prognosis for patients with colorectal liver oligometastases undergoing hepatic resection[J]. Med Oncol, 2016, 33(11):121.
- [9] MIYOSHI N, OHUE M, YASUI M, et al. Novel prognostic prediction models for patients with stage IV colorectal cancer after concurrent curative resection[J]. ESMO Open, 2016, 1(3):e000052.
- [10] NAGTEGAAL I D, KNIJN N, HUGEN N, et al. Tumor deposits in colorectal cancer: improving the value of modern staging—a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(10):1119-1127.