



· 论 著 ·

# 超声造影在肝上皮样血管内皮瘤与原发性肝癌鉴别诊断中的研究

徐亚丹, 沈海云, 毛 枫, 张小龙, 黄备建, 王文平

复旦大学附属中山医院超声科, 上海市影像医学研究所, 上海 200032

**[摘要]** 目的: 探讨超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 在肝上皮样血管内皮瘤 (hepatic epithelioid hemangioma, HEHE) 与肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 鉴别诊断中的价值。方法: 分析20例HEHE患者共31个病灶和43例HCC患者共43个病灶的CEUS图像, 观察病灶的增强特点。结果: 31个HEHE病灶中, 16个整体增强, 8个树枝样增强, 7个环状增强; 而43个HCC病灶中, 41个整体增强, 1个树枝样增强, 1个环状增强 ( $P<0.05$ )。在增强时相上, 11个HEHE病灶快于周围正常肝实质增强, 20个病灶与周围正常肝实质同步增强; 而41个HCC病灶快于周围正常肝实质增强, 2个病灶与周围正常肝实质同步增强 ( $P<0.05$ )。在增强强度达峰值时, 13个HEHE病灶呈等增强, 10个病灶呈高增强, 8个病灶呈低增强; 而38个HCC病灶呈高增强, 5个呈等增强 ( $P<0.05$ ); 23个HEHE病灶增强均匀, 8个病灶增强不均匀; 而27个HCC病灶增强均匀, 16个增强不均匀 ( $P>0.05$ )。所有病灶在门静脉期及延迟期快速减退呈低回声改变, 但HEHE减退时间快于HCC ( $P<0.05$ )。结论: CEUS在HEHE与HCC鉴别诊断中具有重要的意义。

**[关键词]** 超声造影; 肝上皮样血管内皮瘤; 肝细胞癌

DOI: 10.19732/j.cnki.1008-617X.2018.04.006

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2018)04-0274-05

**Contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of hepatic epithelioid hemangioma and hepatocellular carcinoma** XU Yadan, SHEN Haiyun, MAO Feng, ZHANG Xiaolong, HUANG Beijian, WANG Wenping (Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Wenping E-mail: puguang61@126.com

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the diagnosis value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the differentiation of hepatic epithelioid hemangioma (HEHE) and hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** The image characteristics of CEUS were retrospectively analyzed in 31 HEHE lesions and 43 HCC lesions which were confirmed by pathology. **Results:** In the arterial phase, 16 HEHE lesions showed global enhancement, 8 branch enhancement and 7 rim-like enhancement, while 41 HCC lesions showed global enhancement, 1 branch enhancement and 1 rim-like enhancement ( $P<0.05$ ). Synchronous enhancement was observed in 20 HEHE lesions on CEUS and rapid enhancement was observed in 11 lesions, while 41 HCC lesions presented rapid enhancement and 2 lesions presented synchronous enhancement ( $P<0.05$ ). At peak time, compared to the normal liver parenchyma, hypo-enhancement, iso-enhancement and hyper-enhancement were observed in 8, 13, 10 HEHE lesions, and in 0, 5, 38 HCC lesions, respectively ( $P<0.05$ ). Regarding the enhancement homogeneity, 23 HEHE lesions were homogeneous and 8 were heterogeneous while 27 HCC lesions were homogeneous and 16 were heterogeneous. All lesions displayed hypoecho in the portal venous and delayed phases. The decrease time in HEHE was shorter than HCC. **Conclusion:** CEUS is significantly important in the differential diagnosis of HEHE and HCC.

**[Key words]** Contrast-enhanced ultrasound; Hepatic epithelioid hemangioma; Hepatocellular carcinoma

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81371577); 上海市医学领军人才项目; 上海市科学与技术委员会课题 (16411968400)。

通信作者: 王文平 E-mail: puguang61@126.com

肝上皮样血管内皮瘤 (hepatic epithelioid hemangioendothelioma, HEHE) 是一种罕见的原发于肝脏的低中度恶性肿瘤, 1984年由Ishak等<sup>[1]</sup>首次报道, 在人群中发病率低于 $1/10^6$ <sup>[2]</sup>。近几年来随着影像学和病理学的发展, HEHE的发病率呈明显升高趋势。然而, 国内外关于HEHE的超声表现报道极少, 大部分为个案报道, 尤其在超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 方面报道鲜见且病例数较少, 因此大部分超声科医师对HEHE的超声表现并不熟悉。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是发生于肝脏中的最常见恶性肿瘤, 其发病率逐年上升。由于HEHE的预后、治疗方式与HCC不同, 为了防止将HEHE误诊为最常见的HCC, 本研究探讨了CEUS在HEHE与HCC鉴别诊断中的作用, 以提高HEHE的诊断率。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

连续收集2004年1月—2016年10月在上海复旦大学附属中山医院超声科接受CEUS并经手术病理证实为HEHE的患者20例, 其中男10例, 女10例, 年龄24~74岁, 平均 $(43.6 \pm 13.9)$ 岁, 病灶直径13~81 mm, 平均 $(35.7 \pm 13.5)$  mm。其中, 12例肝功能血液指标异常, 2例乙型肝炎病毒抗原阳性, 甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 检测均正常, 1例癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA) 轻度升高 $(6.5 \text{ ng/mL})$ , 2例糖类抗原19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 不同程度升高 (分别为37.9、56.1 ng/mL)。

随机连续收集2016年1月—2016年6月在上海复旦大学附属中山医院超声科接受CEUS并经手术或穿刺病理证实为HCC的患者43例, 其中男35例, 女7例, 年龄28~78岁, 平均 $(55.5 \pm 12.9)$ 岁, 病灶直径7~129 mm, 平均 $(42.2 \pm 28.8)$  mm。其中, 25例肝功能血液指标异常, 32例乙型肝炎病毒抗原阳性, 1例为丙型肝炎病毒携带者, 26例AFP不同程度升高 $[22.2 \sim 60\ 500 \text{ ng/mL}]$ , 平均 $(6\ 223.4 \pm 16$

$484.8) \text{ ng/mL}]$ , 3例CEA不同程度升高 $[6.1 \sim 6.5 \text{ ng/mL}]$ , 平均 $(6.4 \pm 0.23) \text{ ng/mL}]$ , 6例CA199不同程度升高 $[21.5 \sim 280.6 \text{ ng/mL}]$ , 平均 $(84.0 \pm 97.3) \text{ ng/mL}]$ 。

排除标准: ① 图像质量欠佳; ② 患者呼吸配合不佳; ③ 录像时间较短( $<5 \text{ min}$ ); ④ 针对肝脏病灶做过任何治疗。

### 1.2 超声仪器与检查方法

超声诊断仪器使用TOSHIBA Aplio 500型、GE Logiq E9型、PHILIPS iU22型彩色多普勒超声诊断仪, 均配有实时CEUS软件, 探头频率1~6 MHz, 造影剂均使用意大利BRACCO公司生产的SonoVue。对于多发病灶, 选取二维常规超声中图像最清晰的病灶, 进入造影模式, 经肘静脉团注法注射造影剂2.4 mL, 然后快速注入5 mL 0.9% NaCl溶液冲洗管套针。观察所选取病灶的造影表现, 包括病灶增强开始时间、达峰时间、开始减退时间及动脉期病灶增强方式和不同时期的特点。将不同时期分为动脉期(0~40 s)、门静脉期(41~120 s)、延迟期( $>120 \text{ s}$ )。每个病灶持续观察5~10 min, 图像均用超声仪器全程同步录像并存盘, 如需重复造影则两次间隔时间 $>15 \text{ min}$ 。最后, 将造影资料全程回放, 由2名高年资超声科医师进行分析并作出判断。

### 1.3 统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件, 对两组数据进行统计分析, 计量资料比较采用 $t$ 检验或秩和检验, 计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

20例HEHE患者主要特点 (表1~2) 如下。二维超声上全部患者病灶均为多发, 7例出现不同程度的脂肪肝背景。8个病灶表现为低回声, 12个病灶表现为稍低回声, 5个病灶表现为等回声, 6个病灶表现为高回声, 共选取31个病灶进行CEUS。31个病灶平均增强开始时间为 $(15.5 \pm 5.3) \text{ s}$ , 达峰时间为 $(20.1 \pm 6.6) \text{ s}$ , 等回声时间为 $(22.8 \pm 4.1) \text{ s}$ , 开始减退时间为 $(27.0 \pm 9.1) \text{ s}$ , 明显低回声时间为

( $37.0 \pm 13.8$ ) s。在增强方式上, 动脉期16个病灶表现为整体增强, 8个病灶表现为树枝样增强(图1), 7个病灶表现为环状增强。在增强时相上, 11个病灶快于周围正常肝实质增强, 20个病灶与周围正常肝实质同步增强。在增强强度达峰值时, 13个病灶与周围正常肝实质强度相等, 10个病灶高于周围正常肝实质, 8个病灶低于周围正常肝实质; 23个病灶增强均匀, 8个病灶增强不均匀。门静脉期及延迟期31个病灶均减退呈低回声改变。

43例HCC患者主要特点(表1~2)如下。二维超声上11例患者多发, 32例患者单发, 38例患者出现不同程度的肝硬化背景。共选取43个病灶观察, 18个病灶表现为低回声, 7个病灶表现为稍低回声, 1个病灶表现为等回声, 8个病灶表现为高回声, 9个病灶表现为混合回声。43例患者均选取1个病灶进行CEUS, 43个病灶平均增强开始时间为( $17.9 \pm 3.9$ ) s, 达峰时间为( $24.6 \pm 5.2$ ) s, 等回声时间为( $35.2 \pm 10.5$ ) s, 开始减退时间为( $66.7 \pm 35.8$ ) s, 明显

低回声时间为( $92.3 \pm 41.6$ ) s。在动脉期增强方式上, 41个病灶表现为整体增强, 1个病灶表现为环状增强, 1个病灶表现为树枝样增强。41个病灶快于周围正常肝实质增强, 2个病灶与周围正常肝实质同步增强。在增强强度达峰值时, 38个病灶高于周围正常肝实质, 5个病灶与周围正常肝实质强度相等; 27个病灶增强均匀, 16个病灶增强不均匀。门静脉期14个病灶呈等回声, 8个病灶呈稍低回声, 21个病灶呈低回声; 延迟期6个病灶呈等回声, 8个病灶呈稍低回声, 29个病灶呈低回声。

在动脉期增强方式上, HCC与HEHE之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在峰值强度上, HCC与HEHE之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在增强时相上, HCC与HEHE之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在减退时间上, HCC与HEHE之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在增强均匀程度上, HCC与HEHE之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

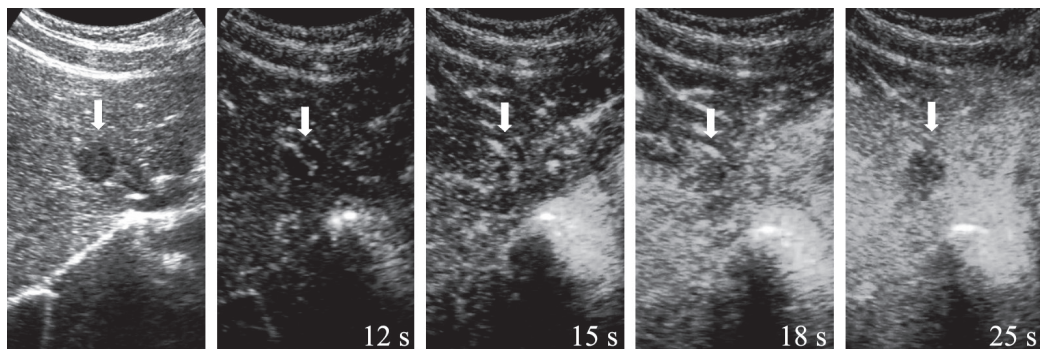


图1 男, 30岁, 二维图像上表现为低回声, 注射造影剂后, 12 s病灶内部开始与周围正常肝实质同步增强, 表现为树枝样增强, 15 s达峰值, 强度与周围正常肝实质基本相等, 18 s开始减退, 25 s表现为明显低回声改变

表1 HEHE和HCC的增强时间特点

肿瘤类型	增强开始时间/s	达峰时间/s	等回声时间/s	稍低回声时间/s	低回声时间/s
HCC	$17.9 \pm 3.9$	$24.6 \pm 5.2$	$35.2 \pm 10.5$	$66.7 \pm 35.8$	$92.3 \pm 41.6$
HEHE	$15.5 \pm 5.3$	$20.1 \pm 6.6$	$22.8 \pm 4.1$	$27.0 \pm 9.1$	$37.0 \pm 13.8$

表2 HEHE和HCC的增强特点(病灶个数)

肿瘤类型	增强方式			增强时相			达峰值强度		
	整体	环状	树枝状	快于	同步	慢于	高于	等于	低于
HCC	41	1	1	41	2	0	38	5	0
HEHE	16	7	8	11	20	0	10	13	8

### 3 讨论

HEHE是罕见发生于肝脏的间叶来源肿瘤,恶性潜在在肝血管瘤与肝血管肉瘤之间。好发于30~40岁,女性稍多见<sup>[3-4]</sup>。无特殊临床表现,多为右上腹痛、腹部不适及腹胀等<sup>[5]</sup>,个别患者可出现Budd-Chiari综合征<sup>[6]</sup>。其病因及发病机制均不明确,实验室检查指标及肿瘤标记无特殊性。本组HEHE患者AFP均正常,仅1例CEA轻度升高,与以往报道基本一致<sup>[7]</sup>。大多数患者于体检时发现,术前常被误诊为HCC、肝内胆管细胞癌、转移性肝癌等其他恶性肿瘤<sup>[4-5]</sup>。HEHE的确诊依靠组织病理学及免疫组织化学,大体标本呈灰黄色或灰白色,质地较韧,组织病理上肿瘤细胞主要由树突状细胞和上皮样细胞组成,部分细胞内可见空泡,内含红细胞,类似于印戒样细胞,形成特征性的胞质内血管分化,证明了其血管源性。Dietze等<sup>[8]</sup>将其分为3种病理类型。①周围型:肿瘤细胞主要集中于肝组织周围,中央为肿瘤细胞较少的纤维硬化区;②细胞型:肿瘤细胞与萎缩的肝细胞、纤维组织混杂在一起;③瘢痕型:稀疏的肿瘤细胞散在分布于致密的纤维组织内。大多数HEHE患者中,3种病理类型可以交叉混合,而不同病理类型可以互相转化。不同的病理类型决定了病灶增强方式的不同。HCC是最常见的肝脏恶性肿瘤,其他肝脏肿瘤常被误诊为HCC,而HEHE又是发病率极低的肝脏肿瘤之一,因此需要鉴别HEHE与HCC之间CEUS特征的不同点,以防止将HEHE误诊为HCC。近几年来肝癌的发病率逐年上升,且多发生于乙型肝炎病毒携带者,临床上男性较多见,AFP大多升高<sup>[9]</sup>。本组患者中有60.5%(26/43)AFP升高,与HEHE不同,且本组HEHE患者年龄明显较HCC小。

本组HEHE患者全部表现为多发病灶,与之前报道一致<sup>[5,10-11]</sup>,但肝脏质地正常,病理上均未出现肝硬化,二维超声表现上病灶回声多以低或稍低常见;而大多数HCC患者病灶为单发,且出现不同程度的肝硬化,病灶回声较多样复杂。在CEUS上,HCC多以整体增强为主,而

HEHE增强方式较多样,虽以整体增强最多见,但环状增强及树枝样增强比例明显较HCC高。之前Dong等<sup>[12]</sup>报道25例HEHE患者中出现17例环状增强,比例明显高于本组,推测可能与病理学分型不同有关,也可能与两项研究病例数均较少不具有代表性相关。在增强时相上,本组HCC以动脉期病灶快速增强,门静脉期及延迟期快速减退的“快进快出”常见,与以往报道一致<sup>[9]</sup>;而HEHE以动脉期与肝实质同步增强,门静脉期及延迟期快速减退的“同进快出”多见,且发现HEHE减退速度明显快于HCC。在门静脉期及延迟期HEHE病灶全部快速减退表现为低回声;而小部分HCC仍呈等回声或减退较缓慢,可能与HCC的分化程度相关,分化程度较高的HCC呈“慢出”型<sup>[13-14]</sup>。在病灶增强强度达峰值时,HEHE以等增强较多见,部分甚至呈低增强,可能与HEHE为低中度恶性肿瘤血供不丰富相关;而大多数HCC呈高增强,少数不典型呈等增强表现。此时两者增强均匀度并无差异,不能以此鉴别。之前有部分研究<sup>[15-16]</sup>发现,HEHE的CEUS以同步增强为主,增强程度为轻度,此点与本组HEHE特点基本一致,但尚需大样本资料进一步论证。

综上所述,HEHE患者较HCC患者年轻,女性比例较高,肿瘤标记如AFP等一般数值正常,临床情况较好;二维超声上HEHE病灶多发比例明显较HCC高,肝脏质地多不伴有肝硬化背景,且病灶二维回声较HCC均匀;在CEUS上,HEHE多为“同进快出”模式,而HCC多为“快进快出”模式,HCC减退时间慢于HEHE;在增强程度达峰值时,HEHE多为等增强或低增强,而HCC大多为高增强。本研究结果显示,CEUS可以为临床无创性鉴别HCC与HEHE提供依据。本研究存在一定的局限性,如样本量偏少,且全部造影特点为肉眼判断,未做定量分析,有待后续大样本进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] ISHAK K G, SESTERHENN I A, GOODMAN Z D, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases [J]. Hum Pathol, 1984, 15 (9): 839-852.

- [ 2 ] WEISS S W, ENZINGER F M. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma [ J ] . *Cancer*, 1982, 50 (5): 970-981.
- [ 3 ] MAKHLOUF H R, ISHAK K G, GOODMAN Z D. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases [ J ] . *Cancer*, 1999, 85 (3): 562-582.
- [ 4 ] MEHRABI A, KASHFI A, FONOUNI H, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy [ J ] . *Cancer*, 2006, 107 (9): 2108-2121.
- [ 5 ] 李巧媚, 周华邦, 胡和平. 肝上皮样血管内皮瘤17例临床和病理特征分析 [ J ] . *中华消化杂志*, 2014, 34 (8): 527-530.
- [ 6 ] WALSH M M, HYTIROGLOU P, THUNG S N, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver mimicking Budd-Chiari syndrome [ J ] . *Arch Pathol Lab Med*, 1998, 122 (9): 846-848.
- [ 7 ] 孙淑杰, 连兴宇, 赵新颜. 肝上皮样血管内皮瘤文献复习及临床特点分析 [ J ] . *临床和实验医学杂志*, 2012, 11 (9): 654-656.
- [ 8 ] DIETZE O, DAVIES S E, WILLIAMS R, et al. Malignant epithelioid haemangioendothelioma of the liver: a clinicopathological and histochemical study of 12 cases [ J ] . *Histopathology*, 1989, 15 (3) : 225-237.
- [ 9 ] 刘 丹, 杨松青, 张 钧. 原发性肝癌超声造影诊断价值探讨 [ J ] . *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21 (9): 698-700.
- [ 10 ] 贾旭春, 颜临丽, 储 玮, 等. 穿刺活检诊断原发性肝上皮样血管内皮瘤7例临床病理分析 [ J ] . *诊断病理学杂志*, 2015, 22 (11): 669-673.
- [ 11 ] 钟 岚, 张秀辉, 何 度, 等. 肝上皮样血管内皮瘤9例临床病理分析及文献复习 [ J ] . *中国普外基础与临床杂志*, 2015, 22 (2): 224-229.
- [ 12 ] DONG Y, WANG W P, CANTISANI V, et al. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven hepatic epithelioid hemangioendothelioma [ J ] . *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (19): 4741-4749.
- [ 13 ] 白 敏, 杜联芳, 张雪梅, 等. 低机械指数连续实时超声造影对肝细胞肝癌的诊断价值 [ J ] . *临床超声医学杂志*, 2008, 10 (8): 523-526.
- [ 14 ] 夏 宇, 姜玉新, 戴 晴, 等. 肝细胞肝癌超声造影增强模式对分化程度的诊断价值 [ J ] . *协和医学杂志*, 2014, 5 (1): 46-49.
- [ 15 ] 张小龙, 曹佳颖, 王文平. 肝上皮样血管内皮瘤超声造影表现(附2例报告) [ J ] . *肿瘤影像学*, 2015, 24 (4): 317-318.
- [ 16 ] SCHWEITZER N, SOUDAH B, GEBEL M, et al. Gray scale and contrast-enhanced ultrasound imaging of malignant liver tumors of vascular origin [ J ] . *United European Gastroenterol J*, 2015, 3(1): 63-71.

(收稿日期: 2018-02-25 修回日期: 2018-05-08)