❖腹部影像学

Predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma according to hepatobiliary stage peritumoral hypointensity during gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid enhanced MRI

LU Xinyu，*LU Jian**，*ZHANG Tao*，*ZHANG Xueqin*，*CHEN Peipei*，*JIANG Jifeng*，*DING Ding*，*DU Sheng*

（*Department of Radiology*，*Nantong Third Hospital Affiliated to Nantong University*，*Nantong* 226006，*China*）

[**Abstract**] **Objective** To investigate the value of hepatobiliary stage peritumoral hypointensity during gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid（Gd-EOB-DTPA）enhanced MR scanning for predicting microvascular invasion（MVI）of hepatocellular carcinoma（HCC）. **Methods** Data of 102 patients with HCC confirmed by pathology who received Gd-EOB-DTPA enhanced MRI were retrospectively analyzed. The patients were divided into MVI positive group and MVI negative group according to pathological findings. Then the presence or absence of hepatobiliary stage peritumoral hypointensity on enhanced MRI were evaluated，the shapes of MVI were depicted，and the sizes of HCC lesions were measured on MRI. The rates of peritumoral hypointensity were compared between groups and between different sized tumors，and the difference of peritumoral hypointensity shapes were analyzed and compared between groups. The sensitivity，specificity，accuracy，positive predictive value（PPV）and negative predictive value（NPV）for peritumoral hypointensity in predicting MVI of HCC were calculated. **Results** Among 102 patients，31 were found with MVI（MVI positive group）while 71 were not（MVI negative group）with pathological examinations. MRI showed peritumoral hypointensity in 26 patients，with 0.72－8.96 cm HCC（the median size 2.83 cm）. Among 102 patients，HCC ≤3 cm was detected in 57 cases，>3 cm in 45 cases. Peritumoral hypointensity was observed in 20 patients in MVI positive group and 6 patients in MVI negative group（$\chi^2=35.71$，$P<0.01$），while no significant difference of the shapes of peritumoral hypointensity was found between 2 groups（$P=0.78$）. Among patients with peritumoral hypointensity，4 were found with HCC ≤3 cm and 22 with HCC >3 cm（$\chi^2=23.21$，$P<0.01$）. The sensitivity，specificity，accuracy，PPV and NPV of peritumoral hypointensity for predicting MVI of HCC patients was 64.52%（20/31），91.55%（65/71），83.33%（85/102），76.92%（20/26）and 85.53%（65/76），respectively，for patients with HCC ≤3 cm was 37.50%（3/8），97.96%（48/49），89.47%（51/57），75.00%（3/4）and 90.57%（48/53），respectively，and for those with HCC >3 cm was 73.91%（17/23），77.27%（17/22），75.56%（34/45），77.27%（17/22）and 73.91%（17/23），respectively. **Conclusion** Hepatobiliary stage peritumoral hypointensity during Gd-EOB-DTPA enhanced MRI had high specificity for predicting MVI of HCC，especially for patients with ≤3 cm HCC.

[**Keywords**] carcinoma，hepatocellular；microvascular invasion；contrast media；magnetic resonance imaging

DOI：10.13929/j.issn.1003-3289.2020.09.018

[**基金项目**] 江苏省研究生科研与实践创新计划（SJCX19-0867）、南通市科技计划项目（MSZ18145）。

[**第一作者**] 陆心雨（1995—），女，江苏太仓人，在读硕士，医师。研究方向：腹部影像诊断。E-mail：540282755@qq.com

[**通信作者**] 陆健，南通大学附属南通第三医院影像科，226006。E-mail：whg678@sina.com

[**收稿日期**] 2019-08-14　[**修回日期**] 2020-03-07

钆塞酸二钠增强 MRI 肝胆期瘤周低信号预测肝细胞癌微血管侵犯

陆心雨,陆 健*,张 涛,张学琴,陈培培,姜吉锋,丁 丁,杜 圣
(南通大学附属南通第三医院影像科,江苏 南通 226006)

[摘 要] **目的** 观察钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)增强 MRI 肝胆期瘤周低信号预测肝细胞癌(HCC)微血管侵犯(MVI)的价值。**方法** 回顾性分析 102 例接受肝脏 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的经病理确诊的 HCC 患者,根据病理结果显示是否存在 MVI 分为 MVI 阳性组及 MVI 阴性组。评估增强 MRI 肝胆期是否存在瘤周低信号及其形状,测量肿瘤最大径;比较组间瘤周低信号差异及不同大小肿瘤瘤周低信号出现率的差异,分析 2 组瘤周低信号形状的差异;计算肝胆期图像瘤周低信号预测 HCC MVI 的敏感度、特异度、准确率、阳性预测值(PPV)及阴性预测值(NPV)。**结果** 102 例 HCC 中,病理显示 31 例存在 MVI(MVI 阳性组),71 例不存在(MVI 阴性组)。MRI 示 26 例存在瘤周低信号;HCC 最大径 0.72～8.96 cm,中位数 2.83 cm;其中 57 例≤3 cm,45 例>3 cm。MVI 阳性组 20 例、MVI 阴性组 6 例存在瘤周低信号,组间肝胆期瘤周低信号出现率差异有统计学意义($\chi^2=35.71$,$P<0.01$),而瘤周低信号形状差异无统计学意义($P=0.78$)。4 例 HCC≤3 cm、22 例>3 cm 患者存在瘤周低信号($\chi^2=23.21$,$P<0.01$)。肝胆期瘤周低信号预测 HCC MVI 的敏感度、特异度、准确率、PPV 及 NPV 分别为 64.52%(20/31)、91.55%(65/71)、83.33%(85/102)、76.92%(20/26)及 85.53%(65/76),对≤3 cm HCC 患者分别为 37.50%(3/8)、97.96%(48/49)、89.47%(51/57)、75.00%(3/4)及 90.57%(48/53),>3 cm HCC 患者分别为 73.91%(17/23)、77.27%(17/22)、75.56%(34/45)、77.27%(17/22)及 73.91%(17/23)。**结论** Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期瘤周低信号预测 HCC 发生 MVI 特异度较高,对≤3 cm HCC 尤高。

[关键词] 癌,肝细胞;微血管侵犯;对比剂;磁共振成像
[中图分类号] R735.7;R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2020)09-1350-05

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝脏最常见的原发性恶性肿瘤[1],其周围肝实质是微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)高发区域。MVI 又称微血管癌栓,主要指显微镜下见于内皮细胞衬覆的血管腔之内的癌细胞巢团[2],多见于癌旁肝组织内门静脉小属支(含肿瘤包膜内血管),是 HCC 切除术后早期复发的独立危险因素[3-4],故术前预测 MVI 对选择治疗方案及评估预后具有重要价值。目前已有多项采用影像学征象预测 MVI 研究报道[5-6],但结果各异。依据钆塞酸二钠(gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)增强 MRI 肝胆期瘤周低信号预测 MVI 的特异度较高[7],但其与 MVI 的关系尚未完全明确。本研究探讨根据 HCC 患者 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期瘤周低信号预测 MVI 的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月—2019 年 1 月 102 例于南通大学附属南通第三医院因 HCC 而接受肝脏部分切除术患者,男 66 例,女 36 例,年龄 28～82 岁,平均(57.5±9.7)岁。纳入标准:①术前 1 个月内接受 Gd-EOB-DTPA 增强 MR 检查;②术后病理确诊 HCC;③图像完整且清晰。排除标准:①术前接受肿瘤局部治疗,包括射频消融、放射治疗或经导管动脉化学治疗栓塞术等;③MRI 发现门静脉、肝静脉、下腔静脉等大血管及其主要分支/属支受侵或存在癌栓;③肝外转移。

1.2 仪器与方法 采用 Philips 3.0 T Achieva MR 扫描仪,16 通道腹部线圈,采集腹部 MRI。先行 MR 平扫,采集 T2WI-SPAIR、DWI(b=0、800 s/mm^2)及正反相位 T1WI;之后以流率 1.0～1.5 ml/s 经肘静脉推注对比剂 Gd-EOB-DTPA(德国拜耳医药保健有限公司)0.1 ml/kg 体质量,采用 T1 高分辨率各向同性容积激发扫描(T1 high resolution isotropic volume excitation, THRIVE)序列,TR 3.0 ms,TE 1.5 ms,层厚 2.5 mm,层间距 0 mm,矩阵 250×230,FOV 380 mm×320 mm,NEX 1,于注射对比剂后 20 s、1 min及 3 min 采集动脉期、门静脉期及移行期轴位图像,于10 min及 20 min 后采集肝胆期图像。

1.3 图像分析 由 2 名具有 8 年以上腹部影像学诊断经验的主治医师或副主任医师以盲法独立评估增强肝胆期 MRI 瘤周低信号,意见不一致时经讨论决定。肝胆期瘤周低信号指肿瘤周围低于正常肝实质信号、高于肿瘤本身信号的区域;少数 HCC 病灶肝胆期表

现为等或高信号，其瘤周异常信号区信号强度低于病灶而高于其低信号环[7]，根据瘤周低信号区形状分为楔形、不规则形、火焰状或线样瘤周低信号。存在多发病灶时，仅评估体积最大且远离其他病灶者。2 名医师分别于轴位及冠状位肝胆期(20 min)图像上测量肿瘤长径，定义为肿瘤大小，取其均值为最后结果。

1.4　病理学检查　由 2 名具有 10 年以上病理诊断经验的副主任医师观察病理组织切片，根据《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)》[2]评估是否存在 MVI，并据此分为 MVI 阳性组及 MVI 阴性组。

1.5　统计学分析　采用 SPSS 20.0 统计分析软件。符合正态分布的计量资料以 $\overline{x}\pm s$ 表示，否则以中位数(上下四分位数)表示，计数资料以频数表示。采用 *Kappa* 检验观察 2 名医师评估肝胆期瘤周低信号结果的一致性，*Kappa*≤0.20 为一致性较差，0.21＜*Kappa*≤0.40 为一致性一般，0.41＜*Kappa*≤0.60 为一致性中等，0.61＜*Kappa*≤0.80 为一致性较强，0.81＜*Kappa*≤1.00 为一致性强。以 χ^2 检验比较组间瘤周低信号差异及不同大小肿瘤瘤周低信号出现率的差异；采用 *Fisher* 精确检验分析 2 组瘤周低信号形状的差异。计算瘤周低信号预测 MVI 的敏感度、特异度、准确率、阳性预测值(positive predictive value，PPV)及阴性预测值(negative predictive value，NPV)。*P*＜0.05 为差异具有统计学意义。

2　结果

102 例 HCC(102 个病灶)中，MVI 阳性 31 例(MVI 阳性组)，阴性 71 例(MVI 阴性组)。增强 MRI 示 2 组肝胆期表现基本一致，故针对肝胆期(20 min)图像进行统计分析。2 名医师评价肝胆期瘤周低信号结果一致性强(*Kappa*=0.82，*P*＜0.01)，共 26 例存在瘤周低信号。肿瘤最大径 0.72～8.96 cm，中位数 2.83 cm；其中 57 个病灶≤3 cm(中位数 1.81 cm)，45 个病灶＞3 cm(中位数 4.28 cm)。

MVI 阳性组 20 例、阴性组 6 例存在瘤周低信号，2 组间肝胆期瘤周低信号出现率差异有统计学意义(χ^2=35.71，*P*＜0.01)。20 例 MVI 阳性组瘤周低信号形状分别为楔形 11 例、不规则形 7 例及火焰状 2 例(图 1～3)，6 例 MVI 阴性组分别为 5 例楔形及 1 例不规则形；2 组瘤周低信号形状差异无统计学意义(*P*=0.78)。4 例 HCC≤3 cm、22 例 HCC＞3 cm 患者可见瘤周低信号(χ^2=23.21，*P*＜0.01)，即 HCC＞3 cm 时肝胆期更易出现瘤周低信号。根据瘤周低信号预测 MVI 的敏感度和特异度分别为 64.52%(20/31)和 91.55%(65/71)。肿瘤直径≤3 cm 时，瘤周低信号预测 MVI 的敏感度、特异度分别为 37.50%(3/8)、97.96%(48/49)；肿瘤直径＞3 cm 时，瘤周低信号预测 MVI 的敏感度、特异度分别为 73.91%(17/23)、77.27%(17/22)，见表 1。

表 1　根据肝胆期瘤周低信号预测不同大小 HCC 患者 MVI 的诊断价值的分析结果[%(例)]

类别	敏感度	特异度	准确率	PPV	NPV
MVI 阳性组患者存在肝胆期瘤周低信号	64.52(20/31)	91.55(65/71)	83.33(85/102)	76.92(20/26)	85.53(65/76)
HCC≤3 cm	37.50(3/8)	97.96(48/49)	89.47(51/57)	75.00(3/4)	90.57(48/53)
HCC＞3 cm	73.91(17/23)	77.27(17/22)	75.56(34/45)	77.27(17/22)	73.91(17/23)

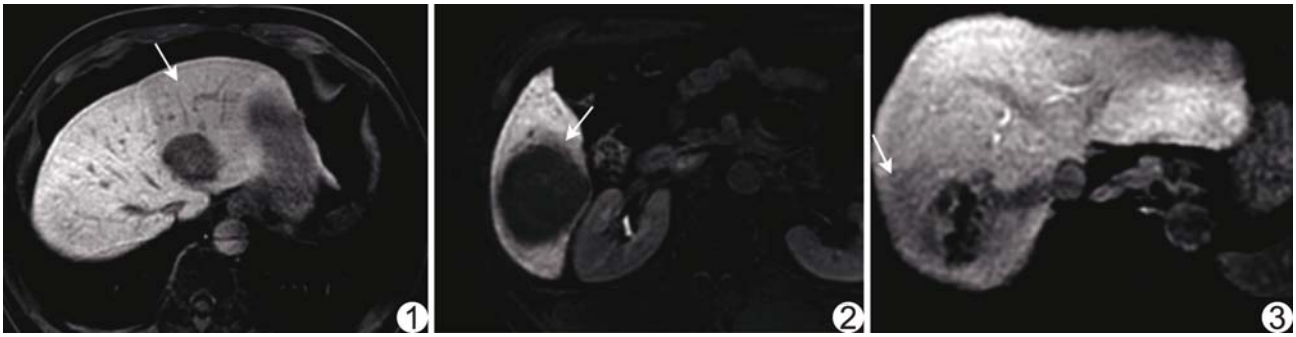


图 1　患者男，46 岁，肝左叶 HCC，MVI 阳性组，增强 MRI 肝胆期示病灶最大径约 4.33 cm，瘤周见楔形低信号(箭)　**图 2**　患者男，53 岁，肝右叶 HCC，MVI 阳性组，增强 MRI 肝胆期示病灶最大径约 6.83 cm，瘤周见不规则形低信号(箭)　**图 3**　患者男，72 岁，肝右叶 HCC，MVI 阳性组，增强 MRI 肝胆期示病灶最大径约 4.62 cm，瘤周见火焰状低信号(箭)

3 讨论

MVI 是影响 HCC 预后的重要组织学特征之一[8]。研究[1]表明 MVI 与 HCC 肝切除术及移植术后早期复发、射频消融术后肿瘤进展有关。对于存在 MVI 与否的 HCC 治疗方式不同,且考虑肿瘤异质性影响肿瘤穿刺活检准确性[9]及术后病理结果相对滞后等因素,术前无创性预测 MVI 具有重要意义。

多项研究[5,10-12]纳入各种影像学征象预测 MVI,其中定性参数包括肿瘤信号不均匀、多灶性、包膜不完整、动脉期瘤周强化及肝胆期瘤周低信号,定量参数包括肿瘤大小、病灶信号强度、ADC 值、平均峰度值及纹理特征等,发现肝脏特异性对比剂 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期瘤周低信号预测 HCC 的 MVI 特异度较高。本研究结果显示,肝胆期瘤周低信号预测 MVI 的特异度为 91.55 %,与 KIM 等[7]的 93.2%相近。LEE 等[13]的研究结果显示瘤周低信号预测单发直径≤5 cm HCC 患者存在 MVI 的特异度高达 91.8%。对于接受 HCC 切除术、符合米兰标准或超米兰标准接受肝移植的 HCC 患者,术前 MRI 发现肝胆期瘤周低信号均提示复发可能性增大[10,14]。

肝胆期瘤周低信号可能与癌栓阻塞微小门静脉属支致血流动力学改变有关,不仅影响肝脏库普弗细胞,也可能影响肝细胞膜上摄取特异性对比剂的有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)或多药抗相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP)对于对比剂的摄取,使肝胆期肿瘤周围肝实质因对比剂摄取量减少而呈低信号[7]。超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)增强 MRI 亦可于肿瘤周围见类似征象,肿瘤周围门静脉灌注减少甚至闭塞且肝动脉血流代偿不足时,肿瘤周围肝实质受损,出现水肿或纤维化,导致对 SPIO 的摄取量减少[15]。

本研究中 2 组增强 MRI 肝胆期表现基本一致,2 名医师评估瘤周低信号结果的一致性强,未见线样瘤周低信号表现[16]。另外,本研究发现 HCC>3 cm 时肝胆期图像更易出现瘤周低信号。MVI 阴性组中 6 例存在瘤周低信号,其中 5 例>3 cm、1 例≤3 cm,较大肿瘤发产生瘤周低信号的原因可能在于肿瘤压迫周围微小门静脉属支。对于≤3 cm HCC,肝胆期瘤周低信号预测 MVI 的敏感度低于>3 cm 者,但特异度明显升高,推测原因在于肿瘤较小时受体积影响较轻。

综上所述,根据 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期瘤周低信号预测 HCC 患者 MVI 特异度较高,对≤3 cm HCC 的特异度尤佳。本研究存在局限性:①样本量较少;②未排除多灶性病变对研究结果的影响,有待扩大样本量进一步深入观察。

[参考文献]

[1] CUCCURULLO V, DI STASIO G D, MAZZARELLA G, et al. Microvascular invasion in HCC: The molecular imaging perspective [J]. Contrast Media Mol Imaging, 2018, 2018:9487938.

[2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会,中华医学会肝病学分会肝癌学组,等.原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 版)[J].临床与实验病理学杂志,2015,31(3):241-246.

[3] HIROKAWA F, HAYASHI M, ASAKUMA M, et al. Risk factors and patterns of early recurrence after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. Surg Oncol, 2016,25(1):24-29.

[4] 邱艺杰,董怡.影像学术前预测肝细胞肝癌微血管侵犯研究进展[J].中国医学影像技术,2020,36(5):762-766.

[5] RENZULLI M, BROCCHI S, CUCCHETTI A, et al. Can current preoperative imaging be used to detect microvascular invasion of hepatocellular carcinoma?[J]. Radiology, 2016, 279(2):432-442.

[6] BANERJEE S, WANG D S, KIM H J, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2015,62(3):792-800.

[7] KIM K A, KIM M J, JEON H M, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: Usefulness of peritumoral hypointensity seen on gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase images[J]. J Magn Reson Imaging, 2012,35(3):629-634.

[8] BRUIX J, REIG M, SHERMAN M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2016,150(4):835-853.

[9] PAWLIK T M, GLEISNER A L, ANDERS R A, et al. Preoperative assessment of hepatocellular carcinoma tumor grade using needle biopsy: Implications for transplant eligibility[J]. Ann Surg, 2007,245(3):435-442.

[10] AHN S J, KIM J H, PARK S J, et al. Hepatocellular carcinoma: Preoperative gadoxetic acid-enhanced MR imaging can predict early recurrence after curative resection using image features and texture analysis[J]. Abdom Radiol (NY), 2019,44(2):539-548.

[11] 陈培培,陆健,张涛,等.钆塞酸二钠增强 MRI 对肝细胞癌微血管侵犯的预测价值[J].中华放射学杂志,2019,53(2):103-108.

[12] WANG W T, YANG L, YANG Z X, et al. Assessment of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with diffusion kurtosis imaging[J]. Radiology, 2018,286(2):571-580.

[13] LEE S, KIM S H, LEE J E, et al. Preoperative gadoxetic acid-

enhanced MRI for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2017, 67(3):526-534.

[14] KIM A Y, SINN D H, JEONG W K, et al. Hepatobiliary MRI as novel selection criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2018, 68(6):1144-1152.

[15] MIYATA R, TANIMOTO A, WAKABAYASHI G, et al. Accuracy of preoperative prediction of microinvasion of portal vein in hepatocellular carcinoma using superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging and computed tomography during hepatic angiography[J]. J Gastroenterol, 2006,41(10):987-995.

[16] NISHIE A, ASAYAMA Y, ISHIGAMI K, et al. Clinicopathological significance of the peritumoral decreased uptake area of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid in hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014,29(3):561-567.

2019 版中国科技期刊引证报告相关数据
——《中国医学影像技术》

由中国科学技术信息研究所主持的“2018 中国科技论文统计结果发布会”于 2019 年 11 月 19 日在北京国际会议中心举行。《中国医学影像技术》杂志在《2019 版中国科技期刊引证报告》(核心版)的相关数据为:

1 文献来源量:404 篇;

2 基金论文比:0.47;

3 核心总被引频次:3265;

4 核心影响因子:1.058;

5 学科扩散指标:18.95;

6 学科影响指标:1.00;

7 综合评价总分:69.4。