

· 图文讲座 ·

肝脏常见小局灶性病变的 Gd^{+} -EOB-DTPA 磁共振增强表现与诊断

丁莺, 饶圣祥, 陈财忠, 曾蒙苏

【摘要】 Gd^{+} -EOB-DTPA 是一种新型肝细胞特异性磁共振对比剂, 注药后约 50% 与常规 Gd^{+} -DTPA 一样经肾脏排泄, 另外约 50% 被具有正常功能的肝细胞所摄取并排泄入胆道。当采用肝胆特异期扫描并结合反映肝局灶性病灶血供特点的动态增强 T_1 WI 扫描时, 能够显著提高肝小 (≤ 2.0 cm) 和微小 (≤ 1.0 cm) 局灶性占位病灶的检出率及定性诊断符合率, 本文就此作一简要介绍。

【关键词】 肝疾病; 磁共振对比剂; 磁共振成像

【中图分类号】 R575; R445.2 **【文献标识码】** D **【文章编号】** 1000-0313(2013)09-0233-05

Gd^{+} -EOB-DTPA 是一种新型肝细胞特异性磁共振对比剂 (由德国拜耳医药保健有限公司生产), 于 1992 年起投入临床试验研究, 2004 年首先在瑞典获得批准上市, 于 2011 年在中国正式上市, 开始运用于临床^[1-4]。 Gd^{+} -EOB-DTPA 是一种钆 (gadolinium, Gd^{+}) 与 EOB-DTPA (ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid) 螯合物的二钠盐, 在钆-喷替酸葡甲胺 (Gd^{+} -DTPA) 分子结构上添加了脂溶性的乙氧基苯甲基 (ethoxybenzyl, EOB) 而形成, 通用名为钆塞酸 (gadoxetic acid)

二钠, 商品名为普美显。

Gd^{+} -EOB-DTPA 与常规 Gd^{+} -DTPA 类似, 具有动态增强作用, 注药后 10~20 min, 约 50% 的剂量与常规 Gd^{+} -DTPA 一样经肾脏排泄, 另约 50% 剂量可通过位于肝血窦的肝细胞膜表面的有机阴离子转运系统 [organic anion transporter, OATP (OATP8)] 被正常肝细胞所吸收, 再通过主要位于胆道面的肝细胞膜上的多耐药蛋白载体 [multi-drug resistance protein, MRP (MRP2)] 而排入胆道系统, 达肝脏强化的平台期, 因此,

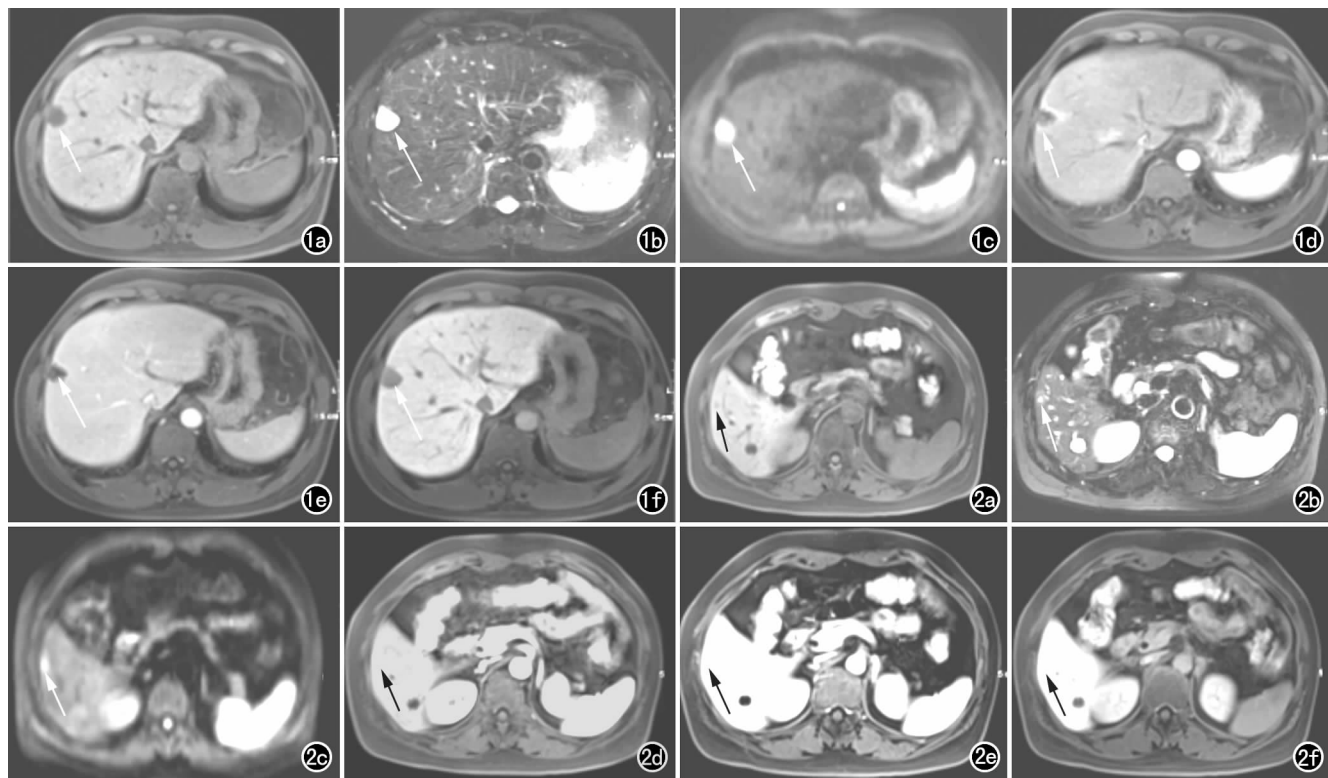


图 1 男, 54 岁, 肝右前叶海绵状血管瘤。a) T_1 WI 示肝右前叶一类圆形结节灶 (箭), 直径约 1.8 cm, 呈低信号, 边界清; b) T_2 WI 示病灶呈明显高信号 (箭); c) DWI 示病灶呈明显高信号 (箭); d) 增强扫描动脉期示病灶呈周边结节状中度异常强化 (箭); e) 门脉期示病灶持续充填 (箭); f) 肝胆特异期示病灶呈相对低信号 (箭), 边缘更光整清晰。图 2 女, 57 岁, 肝右后叶包膜下 FNH。a) T_1 WI 示肝右后叶包膜下一结节灶 (箭), 直径约 0.9 cm, 呈低信号, 边界欠清; b) T_2 WI 示病灶呈稍高信号 (箭), 边界欠清; c) DWI 示病灶呈高信号 (箭); d) 增强扫描动脉期示病灶呈明显异常强化 (箭), 信号与腹主动脉相仿; e) 门脉期示病灶仍呈相对稍高信号 (箭); f) 肝胆特异期示病灶周边呈环状稍高信号 (箭), 中央呈低信号。

作者单位: 200032 上海 复旦大学附属中山医院放射科, 复旦大学上海医学院影像学系, 上海市影像医学研究所

作者简介: 丁莺 (1981—), 女, 安徽芜湖人, 硕士, 主治医师, 主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者: 曾蒙苏, E-mail: zeng.mengsu@zs-hospital.sh.cn

基金资助: 上海市科委医学引导类 (124119a3100)

Gd^{+} -EOB-DTPA 是一种既可进行动态增强扫描,又可被肝细胞特异性摄取和行胆道成像的双功能磁共振对比剂^[5]。

鉴于 Gd^{+} -EOB-DTPA 的成像特点,已有较多文献报道当采用肝胆特异期扫描并结合反映肝局灶性病灶血供特点的动态增强 T_1 WI,能够显著提高肝小(≤ 2.0 cm)和微小(≤ 1.0 cm)局灶性占位病灶的检出率及定性诊断的准确率^[6-9]。实际临床工作中,常规 US、CT 和 MRI 等发现和鉴别诊断肝小局灶性病灶(≤ 2.0 cm)均存在一定难度,同时该对比剂尚未在国内临床普及和应用,因此,本文就肝脏常见小局灶性病灶(≤ 2.0 cm)的 Gd^{+} -EOB-DTPA MRI 相关表现和诊断特征等作一简要介绍,旨在普及和提高认识,推动国内逐步开展临床应用与研究,缩短与国外的差距。

肝脏小良性病灶

1. 肝脏小海绵状血管瘤

MRI 图像上肝脏小血管瘤的典型表现为:抑脂 T_2 WI 呈明显高信号,常规 Gd^{+} -DTPA 动态增强后病灶周边呈结节状明显强化及随时间延长对比剂逐步向中央充填。当静脉团注 Gd^{+} -EOB-DTPA 后,肝脏血管瘤在增强动脉期同样仍表现为周边的结节状明显强化,但是由于一部分对比剂被正常肝细胞吸收而导致血池中对比剂的量减少,血管瘤在门脉期通常不能被完全充填^[10]。在诊断与鉴别诊断血管瘤上,两种对比剂并无明显区别。在组织学层面,肝血管瘤主要由异常扩张的充满血

的间隙构成,其中不含有正常的肝细胞,所以在正常肝脏背景呈高信号的肝胆特异期,病灶表现为边界清晰的低信号^[11](图 1)。

2. 肝脏小局灶性增生结节

尽管大多数肝脏小局灶性增生结节(focal nodular hyperplasia, FNH)无临床症状,也无肝细胞癌肿瘤标志物甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)升高, MRI 及常规 Gd^{+} -DTPA 动态增强对典型 FNH 鉴别诊断难度不大,但小 FNH(或不典型的 FNH)与 AFP 阴性的小肝细胞癌(≤ 2.0 cm)的鉴别存有较大难度,如采用 Gd^{+} -EOB-DTPA 进行鉴别诊断却独具优势。小 FNH 特征性表现为:抑脂 T_2 WI 上病灶边缘呈等或稍高信号,并且常见其中心为点状更高信号区(畸形血管);增强扫描动脉期小 FNH 周边明显强化,门脉期或延迟期呈等或稍高信号,中央点状区延迟期强化更明显。在组织学层面,小 FNH 主要由多个类似正常肝细胞的单腺性结节构成,病灶内含有异常的胆管结构,不与周围正常的胆道系统相通。由于其特殊的组织学表现,肝胆特异期小 FNH 常表现为病灶呈等、高信号或部分等高信号(周边环状强化)的特殊表现,较具特征性。经临床多中心实验报道,与周围正常肝实质相比,32% FNH 在肝胆特异期表现为等信号,38% 表现为高信号,28% 表现为高、等、低混杂信号,2% 表现为低信号^[12-13](图 2),推测其机理可能与肝细胞膜上 OATP8 受体的活性降低有关,有待深入研究。

3. 肝脏小肝细胞腺瘤(hepatic adenoma, HA)

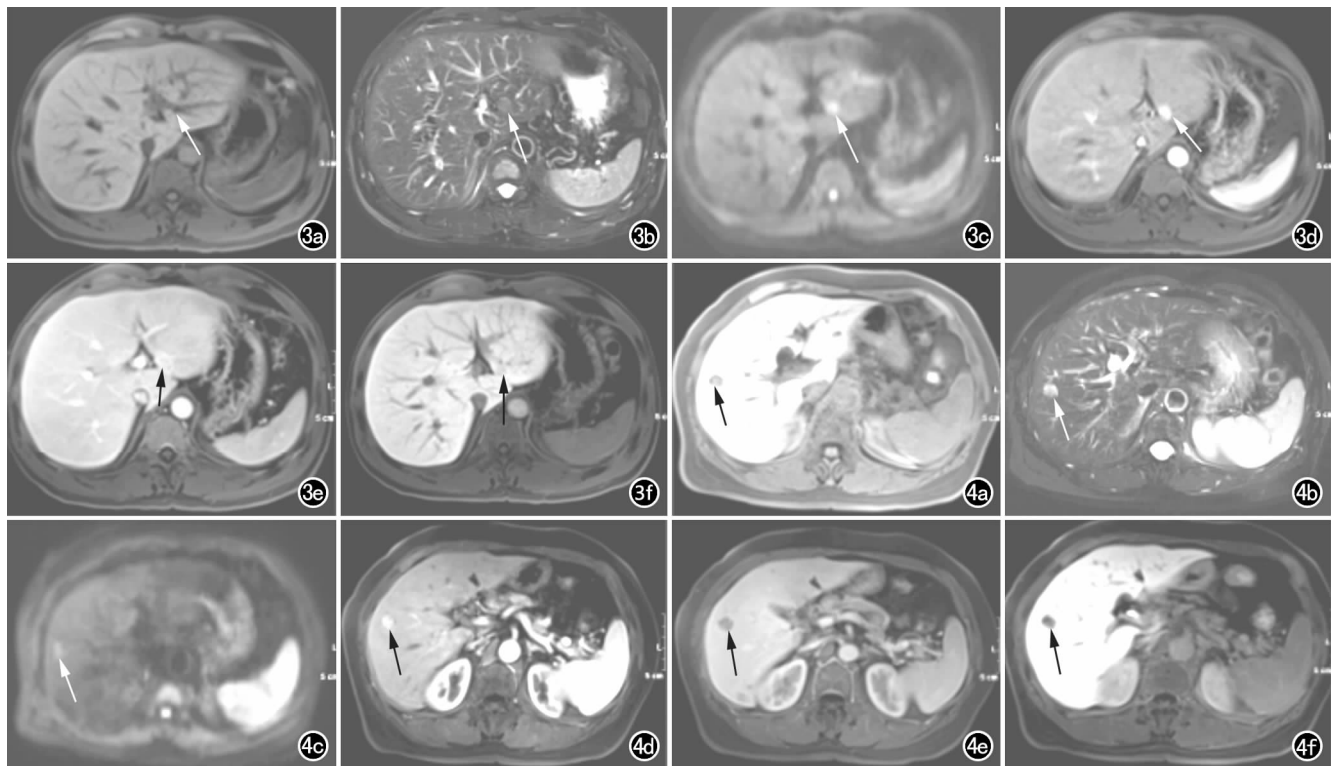


图 3 男,40 岁,肝左内叶包膜下 HA。a) T_1 WI 示肝左内叶包膜下一结节灶(箭),直径约 1cm,呈等、稍高信号,边界欠清; b) T_2 WI 示病灶呈略高信号(箭),边界尚清; c) DWI 示病灶呈高信号(箭); d) 增强扫描动脉期示病灶呈明显均匀中度异常强化(箭); e) 门脉期示病灶呈等、稍高信号,周边见环形包膜(箭); f) 肝胆特异期示病灶呈等、稍低信号(箭),边界欠清。

图 4 女,64 岁,肝右叶 AML。a) T_1 WI 示肝右后叶一结节状异常信号灶(箭),直径约 1.5cm,呈低信号,边界清; b) T_2 WI 示病灶呈稍高信号(箭); c) DWI 示病灶呈稍高信号(箭); d) 增强扫描动脉期示病灶呈中度异常强化(箭); e) 门脉期示病灶呈相对低信号(箭); f) 肝胆特异期示病灶呈明显低信号(箭),边界清。

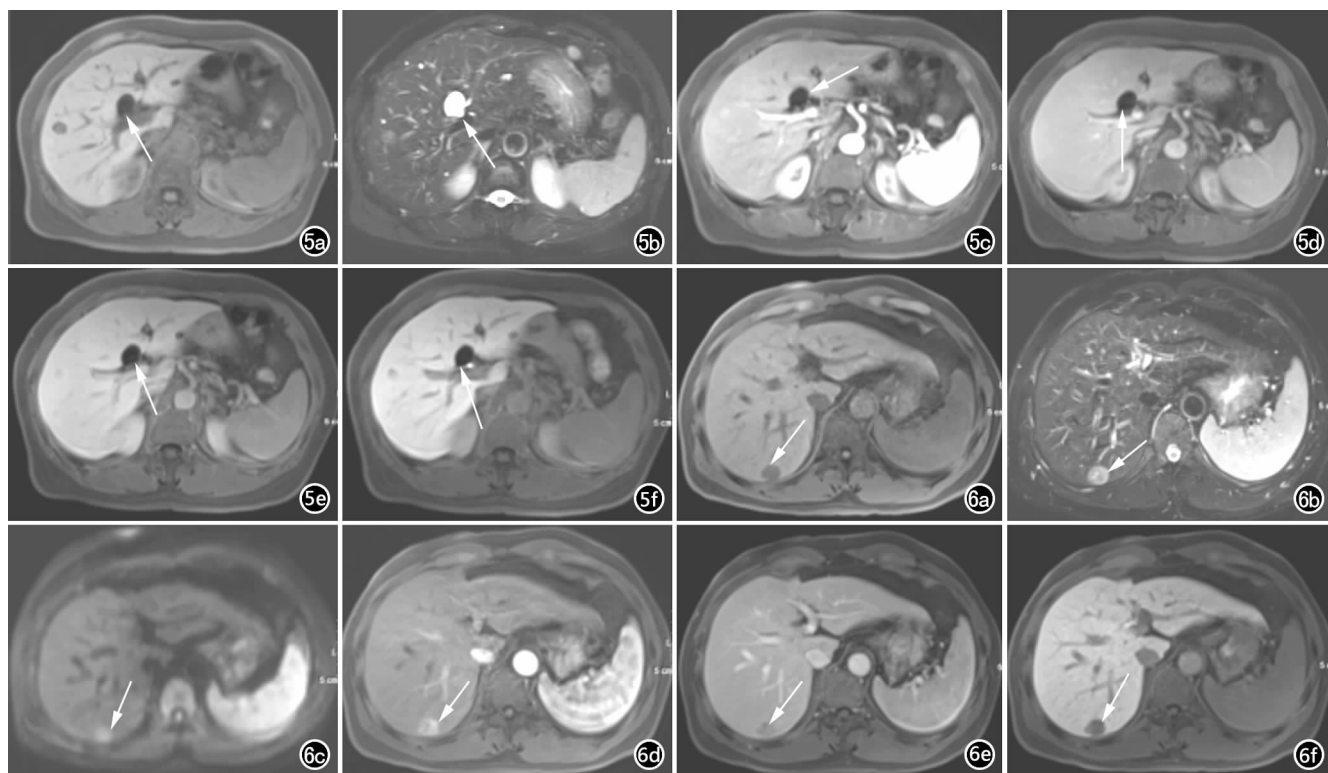


图 5 女, 64 岁, 肝右叶囊肿。a) T_1 WI 示肝右内叶一类圆形异常信号灶(箭), 直径约 1.5cm, 呈低信号, 边缘光整; b) T_2 WI 示病灶呈明显高信号(箭); c) 动脉期示病灶无明显强化(箭); d) 门脉期示病灶呈相对低信号(箭); e) 延迟期病灶仍呈相对低信号, 边界清(箭); f) 肝胆特异期示病灶呈明显低信号, 边界清(箭)。图 6 男, 53 岁, 肝右后叶 sHCC, III 级。a) T_1 WI 示肝右后叶一结节状异常信号灶(箭), 直径约 1.8cm, 呈低信号, 边界尚清; b) T_2 WI 示病灶呈稍高信号(箭); c) DWI 示病灶呈稍高信号(箭); d) 增强扫描动脉期示病灶呈中度不均匀强化(箭); e) 门脉期示病灶呈相对低信号(箭); f) 肝胆特异期示病灶呈明显低信号, 边界清(箭)。

肝脏小肝细胞腺瘤 (hepatic adenoma, HA) 被认为是肝脏第三常见的良性肿瘤, 而根据 HA 所伴随的不同的并发症, 临床常采取不同的处理方法。对于一些伴有出血或具有恶变潜能的 HA (约占 30%), 常需行手术切除, 临床上, 病理证实的 HA 肿瘤大小常超过 5.0 cm, <2.0 cm 的 HA 较少见。近年来, 由于细胞遗传学的进一步发展, 根据基因表达和组织化学染色的不同, 发现 HA 至少具有四种不同的亚型, 且所有亚型中都有富含糖原和脂质的肝细胞, 但缺乏胆管结构。静脉团注 Gd^{+} -EOB-DTPA 后, HA 大多在动脉期表现为中度强化, 门脉期或延迟期表现为强化程度降低呈低信号。由于 HA 中缺乏胆管结构, 病灶内常伴有出血, 且已证明其细胞膜上 OATP8 表达的活性下降, 因此, 尽管病灶内富含正常形态的肝细胞, 肝胆特异期 HA 信号仍较周围正常肝实质呈稍低或低信号改变^[14-16] (图 3)。

4. 肝脏小血管平滑肌脂肪瘤 (angiomyolipoma, AML)

肝脏小血管平滑肌脂肪瘤 (angiomyolipoma, AML) 是一种少见的肝脏良性肿瘤, 病理学上 AML 可分为四型, 包括混合型、肌瘤型、脂肪瘤型及血管瘤型, 而其中混合型最为常见^[17]。混合型或脂肪瘤型 AML 具有特征性的表现: 比较不抑脂与抑脂 T_1 WI、 T_2 WI 序列, 可见明显脂肪组织信号, 即可明确诊断, 脂肪组织在 T_1 WI 及 T_2 WI 上显示较 CT 更为敏感, 有时病灶内可伴出血。对于肌瘤型和血管瘤型小 AML, 临床诊断常有难度, 静脉团注 Gd^{+} -EOB-DTPA 后与常规 Gd^{+} -DTPA 表现类

似, 即动脉期常呈明显不均匀强化, 门脉期及延迟期可呈相对等或低信号, 与小肝细胞癌“快进快出”的强化表现类似。在门脉期或延迟期如病灶内可见稍粗大或扭曲的细小血管影则有助于诊断提示; 再者, 患者无慢性肝病或乙型/丙型肝炎病毒感染病史, 则更倾向于 AML 诊断。由于 AML 病灶内不含有正常的肝细胞, 在肝胆特异期 AML 也呈边界清楚的相对低信号 (图 4), 不具特征性, 因此, 临床上如怀疑肝 AML, 采用 Gd^{+} -EOB-DTPA 进行鉴别诊断意义不大。

5. 肝小囊肿

MRI 较 CT 能更好地检出肝小囊肿。肝小囊肿特征性的表现为在抑脂 T_2 WI 上呈明显的高信号, 且静脉团注对比剂后在任何期相病灶都无强化。肝胆特异期病灶与周围正常肝实质相比, 也呈相对低信号 (图 5)。对肝小囊肿的鉴别诊断运用两种对比剂没有较大区别, 但由于在肝胆期周围肝实质信号升高, 与肝小囊肿之间的信号差增高, 更易于肝小囊肿的检出。

肝脏小恶性病灶

1. 肝脏小肝细胞癌

肝细胞癌是肝脏中发病率最高的恶性肿瘤, 在我国 90% 以上患者伴有乙型/丙型肝炎病毒感染或肝硬化, AFP 升高的病例占 50%~60%。小肝细胞癌 (≤ 2.0 cm) 常为富血供的肿瘤, MRI 常呈特征性表现: 增强扫描动脉期病灶呈中度均匀或不均匀强化, 门脉期及延迟期强化消退呈相对低信号, 表现为“快进

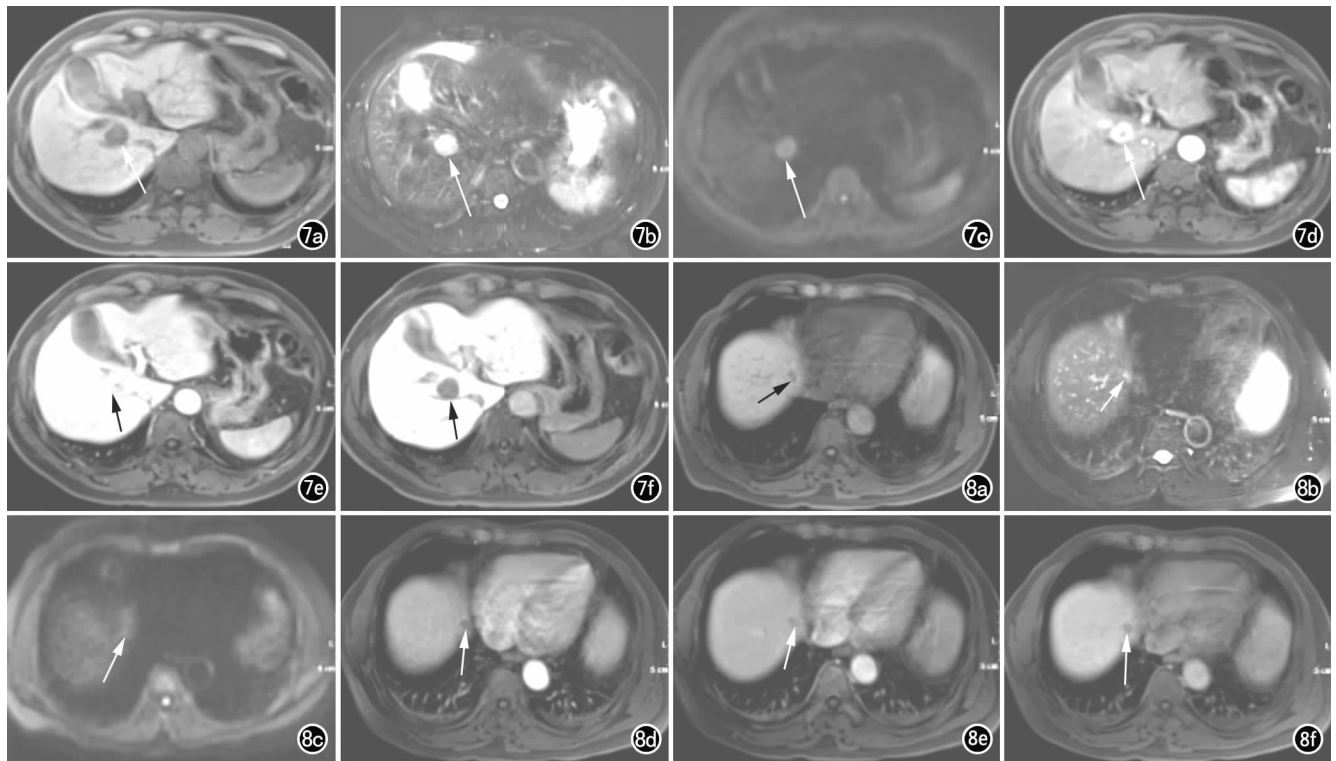


图 7 男, 57 岁, 肝右前叶 sPCCC。a) T_1 WI 示肝右前叶一类圆形异常信号灶(箭), 直径约 2cm, 呈低信号, 边界清; b) T_2 WI 示病灶呈高信号(箭); c) DWI 示病灶呈高信号(箭); d) 增强扫描动脉期示病灶呈中度不均匀强化(箭); e) 门脉期示病灶呈相对低信号(箭); f) 肝胆特异期示病灶呈明显低信号, 边界清(箭)。图 8 男, 54 岁, 转移性结肠腺癌。a) T_1 WI 示肝左叶膈顶一结节状异常信号灶(箭), 直径约 1cm, 呈低信号, 边界欠清; b) T_2 WI 示病灶呈稍高信号(箭); c) DWI 示病灶呈稍高信号(箭); d) 增强扫描动脉期示病灶呈环形中度异常强化(箭); e) 门脉期示病灶呈相对低信号(箭); f) 肝胆特异期示病灶呈相对低信号, 边界清(箭)。

快出”的特点。 Gd^{3+} -EOB-DTPA 作为正常肝细胞特异性摄取对比剂, 已被临床证实能明显提高小肝细胞癌尤其是微小肝细胞癌(≤ 1.0 cm)的发现率和诊断符合率, 并且术前可对肝细胞癌分化程度进行初步分级。肝胆特异期, 90% 小肝细胞癌(small hepatocellular carcinoma, sHCC)与周围正常肝实质信号相比呈相对低信号, 且病灶边界显示更为清晰, 诊断更加明确; 另外约 10% sHCC 肝胆特异期可呈相对等或稍高信号, 研究认为, 可能与肝细胞癌膜上的 OATP8 基因突变呈高表达水平有关。另外, 有文献报道肝胆特异期表现为等或稍高信号的 sHCC, 病理结果显示其肿瘤分化程度高于表现为低信号的 sHCC, 但目前仍有争议, 有待积累更多病例, 进行深入广泛研究^[18-21](图 6)。运用 Gd^{3+} -DTPA 检查, 特别是对于无对比剂快速廓清的 sHCC 的诊断存在一定困难。

2. 肝脏周围型小胆管细胞癌

胆管细胞癌是肝脏第二高发的原发恶性肿瘤, 根据发生的部位可分为周围型(肝内)胆管细胞癌、Klastkin 瘤(肝门区胆管细胞癌)和肝外胆管细胞癌。周围型胆管细胞癌起源于肝二级以上胆管上皮, 占有胆管细胞癌的 10%。周围型胆管细胞癌, 尤其发生于肝包膜下呈肿块生长的周围型小胆管细胞癌(≤ 2.0 cm), 常需与 sHCC 进行鉴别。周围型小胆管细胞癌(small peripheral cholangiocarcinoma, sPCCC)典型的 MRI 表现为: 肿块在抑脂 T_1 WI 序列上常为低信号, 在抑脂 T_2 WI 序列上可为不均匀高、低混杂信号, 团注对比剂后动脉期病灶边缘呈

不均匀轻、中度强化, 随着时间推移, 呈进行性延迟中度强化, 但肿瘤的中心区域常不强化^[22]。组织病理学上, 由于 sPCCC 中不含有正常的肝细胞组织, 所以在肝胆特异期, 肿瘤与周围正常肝实质相比呈相对低信号(图 7)。另外, 根据文献报道及我院资料, 30%~40% sPCCC 增强扫描动脉期肿瘤可呈中度不均匀强化或肿瘤边缘呈环状强化, 门脉期和延迟期仍呈较明显强化, 常误诊为 sHCC, 如 AFP 和 CA19-9 肿瘤标志物升高, 则有助于两者的鉴别。

3. 肝小转移瘤

其他部位恶性肿瘤伴肝转移的患者, 肝转移病灶数目及位置是决定患者预后的重要因素, 并影响患者的治疗方案。肝转移瘤 MRI 特征性表现为: 肿瘤病灶在抑脂 T_1 WI 上多表现为低信号, 如肿瘤内伴出血则可见稍高信号, 在抑脂 T_2 WI 上呈不均匀高信号。无论平扫 T_1 WI 还是 T_2 WI, 如见“牛眼样征”或“靶样征”则更有助于诊断。团注对比剂后, 对于富血供的转移瘤, 动脉期可表现为中度强化甚至明显强化, 门脉期和延迟期强化程度下降; 对于乏血供的转移瘤, 动脉期常表现为病灶边缘的中度环状强化, 门脉期和延迟期多可见强化程度稍降低的环状强化影, 颇具特征性。由于转移瘤内不含有正常的肝细胞组织, 在肝胆特异期肿瘤病灶与周围正常肝实质相比表现为相对低信号^[23](图 8)。对怀疑为肝转移瘤的患者采用 Gd^{3+} -EOB-DTPA 对比剂, 发现微小肝转移灶(≤ 1.0 cm)为其最主要的优势(敏感度和特异度均 $> 80\%$), 从而可更客观科学对肿瘤进行

分期,从而制定治疗方案。而目前对于其它影像诊断技术(如常规 US/CT/MRI/PET/DSA 等),发现肝微小转移瘤病灶尚有极大难度。

Gd⁺-EOB-DTPA 作为一种肝细胞特异性双功能对比剂,既有常规细胞外磁共振对比剂动态增强特性,又可被具有正常功能的肝细胞所摄取,并通过胆道系统排泄。对于含正常肝细胞的肝内局灶性病灶,在肝胆特异期可吸收一定量对比剂,从而表现为等或稍高信号,因此,Gd⁺-EOB-DTPA 增强扫描结合 MR 其它序列(如 T₁WI、T₂WI 和 DWI)与动态增强扫描,可明显提高肝小局灶性病变(≤2.0 cm)诊断的敏感度、特异度和准确率,应大力在临床实践中开展和推广。

参考文献:

- [1] Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, et al. Pre-clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system[J]. Radiology, 1992, 183(1): 59-64.
- [2] Weinmann HJ, Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, et al. A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue specific contrast medium for MR imaging[J]. Magn Reson Med, 1991, 22(2): 233-237.
- [3] Hamm B, Staks T, Muhler A, et al. Phase clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging[J]. Radiology, 1995, 195(3): 785-792.
- [4] Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, et al. Phase clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence[J]. Radiology, 1996, 199(1): 177-183.
- [5] Voga TJ, Kummel S, Hammerstingl R, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA[J]. Radiology, 1996, 200(1): 59-67.
- [6] Raman SS, Leary C, Bluemke DA, et al. Improved characterization of focal liver lesions with liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging: a multicenter phase 3 clinical trial[J]. J Comput Assist Tomogr, 2010, 34(2): 163-172.
- [7] Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MF, et al. MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA[J]. Magn Reson Med, 2007, 6(1): 43-52.
- [8] Halavaara J, Breuer J, Ayuso C, et al. Liver tumor characterization: comparison between liver-specific Gadoteric Acid Disodium-enhanced MRI and biphasic CT—a multicenter trial[J]. J Comput Assist Tomogr, 2006, 30(3): 345-354.
- [9] Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, et al. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial[J]. Invest Radiol, 2008, 43(7): 504-511.
- [10] Quillin SP, Atilla S, Brown JJ, et al. Characterization of focal hepatic masses by dynamic contrast-enhanced MR imaging: findings in 311 lesions[J]. Magn Reson Imaging, 1997, 15(3): 275-285.
- [11] Doo KW, Lee CH, Choi JW, et al. "Pseudo washout" sign in high-flow hepatic hemangioma on gadoxetic acid contrast-enhanced MRI mimicking hypervascular tumor[J]. AJR, 2009, 193(6): 490-496.
- [12] Marin D, Brancatelli G, Federle MP, et al. Focal nodular hyperplasia: typical and atypical MRI findings with emphasis on the use of contrast media[J]. Clin Radiol, 2008, 63(5): 577-585.
- [13] Hamm B, Thoeni RF, Gould RG, et al. Focal liver lesions: characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging[J]. Radiology, 1994, 190(2): 417-423.
- [14] Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC[J]. Hepatology, 2006, 43(3): 515-524.
- [15] Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Subtype classification of hepatocellular adenoma[J]. Dig Surg, 2010, 27(1): 39-45.
- [16] Arvind N, Duraimurugan D, Rajkumar JS. Hepatic adenomatosis—a rare double complication of multiple adenoma rupture and malignant transformation[J]. Indian J Gastroenterol, 2006, 25(4): 209-210.
- [17] Jiang TA, Zhao QY, Chen MY, et al. Diagnostic analysis of hepatic angiomyolipoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005, 4(1): 152-155.
- [18] Frericks BB, Loddenkemper C, Huppertz A, et al. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA[J]. AJR, 2009, 193(4): 1053-1060.
- [19] Sun HY, Lee JM, Shin CI, et al. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (<2cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions[J]. Invest Radiol, 2010, 45(2): 96-103.
- [20] Kim SH, Kim SH, Lee J, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma[J]. AJR, 2009, 192(6): 1675-1681.
- [21] Ahn SS, Kim MJ, Lim JS, et al. Added value of gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2010, 255(2): 459-466.
- [22] Maetani Y, Itoh K, Watanabe C, et al. MR imaging of intra-hepatic cholangiocarcinoma with pathologic correlation[J]. AJR, 2001, 176(6): 1499-1507.
- [23] Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, et al. Diagnostic efficacy of gadoteric acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions[J]. Eur Radiol, 2008, 18(3): 457-467.

(收稿日期: 2013-01-30 修回日期: 2013-03-20)