

Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 评价肝细胞肝癌分化程度

陈佳, 文利, 龚明福, 杨柳

【摘要】 目的:基于钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)增强 MRI 探讨肝细胞肝癌的影像表现与分化程度的相关性。**方法:**回顾性分析 61 例经本院手术病理证实并行磁共振 Gd-EOB-DTPA 增强扫描的肝细胞肝癌患者的病例资料。根据肿瘤的分化程度,将患者分为高分化组(21 例)、中分化组(26 例)和低分化组(14 例)。根据肝癌的三期增强扫描表现,将其强化方式分为 3 型:Ⅰ型为动脉供血型,Ⅱ型为动-静脉供血型,Ⅲ类为乏血供型。计算肿瘤的相对信号强度、强化率和相对强化率。对病变的强化表现与分化程度之间的相关性进行统计学分析。**结果:**高分化组中Ⅰ型强化 10 例,Ⅱ型 7 例,Ⅲ型 4 例;中分化组中Ⅰ型强化 15 例,Ⅱ型 9 例,Ⅲ型 2 例;低分化组中Ⅰ型强化 11 例,Ⅱ型 3 例,无Ⅲ型强化。在肝胆特异期,8 例高分化病灶可见对比剂摄取,而低分化组中均无对比剂摄取。随着分化程度的增高,病灶的强化率和相对强化率均逐渐增高($P<0.05$)。**结论:**肝 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对诊断肝细胞肝癌及其分化程度有重要价值。

【关键词】 肝肿瘤; 磁共振成像; 对比增强扫描; 钆塞酸二钠; 分化程度

【中图分类号】 R445.2; R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)12-1277-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.12.010

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



A study on the correlation between the differentiation degree of hepatocellular carcinoma and its imaging features on Gd-EOB-DTPA enhanced MRI CHEN Jia, WEN Li, GONG Ming-fu, et al. Department of Radiology, the Second Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing 400037, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to investigate the correlation between the enhancement patterns on Gd-EOB-DTPA enhanced MRI and differentiation degree of hepatocellular carcinoma (HCCs). **Methods:** The MRI data of 61 HCC patients confirmed by operation and pathology were retrospectively analyzed. According to the degree of cancer cell differentiation, 61 patients were divided into 3 groups: well differentiated group, moderately differentiated group and poorly differentiated group. The enhancement patterns of HCC on Gd-EOB-DTPA enhanced MRI were divided into 3 types: type I, arterial supply; type II, arterial-venous supply; and type III, hypovascular supply. The relative signal intensity (rSI), enhancement ratio (ER) and relative enhancement ratio (rER) were calculated respectively. The relation between imaging characteristics on Gd-EOB-DTPA enhanced MRI and differentiation degree of HCCs were analyzed. **Results:** 21, 26 and 14 cases out of 61 patients were divided into group A, B and C, respectively. Enhanced MRI showed: 10, 7 and 4 cases of Group A were type I, type II and type III pattern; 15, 9 and 2 cases of Group B were type I, type II and type III pattern; 14, 3 and 0 cases of Group C were type I, type II and type III enhancement pattern, respectively. In addition, 8 (8/21) cases in Group A showed uptake of contrast agent on hepatobiliary specific phase, compared with no case of Group C. There were significant differences in the ER and rER of HCC with different degrees of differentiation ($P<0.05$). ER and rER values were gradually increased with the degree of differentiation. **Conclusion:** Gd-EOB-DTPA enhanced MRI has great value for evaluating hepatocellular carcinoma and its differentiation degree.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Magnetic resonance imaging; Contrast enhanced scanning; Gd-EOB-DTPA; Differentiation degree

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见、致死率最高的恶性肿瘤之一, HCC 的分化程度对治疗方案的选择以及患者的预后具有重要影响^[1]。目前, 确定 HCC 的分化程度主要依靠活检或手术病理检查, 但均为侵入性方法, 并存在取样偏差、易导致并发症等缺点, 具有一定的局限性。前期的研究已表明, 不同分化程度的 HCC 具有不同的血供方式^[2], 提示可以通过血供方式来判断肿瘤的病理分级。钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)是一种肝胆特异性 MRI 对比剂, 一方面能快速自肝内毛细血管网渗透至细胞外间隙, 缩短组织的 T_1 弛豫时间, 通过动态增强扫描可反映病灶的血供方式; 另一方面 Gd-EOB-DTPA 分子结构中 EOB 基团可与血浆蛋白结合, 通过肝细胞膜上的有机阴离子转运蛋白, 被正常肝细胞选择性吸收, 在肝胆特异期成像中可评估肝细胞的功能^[3]。因此, 基于 Gd-EOB-DTPA 对 HCC 病灶进行 MR 增强扫描, 能同时观察 HCC 病灶的血供方式及肝胆期 HCC 的信号差异, 为推测 HCC 的分化程度提供可能。笔者回顾性分析不同分化程度 HCC 的 Gd-EOB-DTPA 对比增强 MRI 表现, 旨在为术前判断 HCC 分化程度探索一种无创性的准确的检查手段。

材料与方法

回顾性分析 2014 年 11 月—2017 年 4 月经本院手术病理证实且有术前 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 资料的 HCC 患者的病例资料。排除标准: ①MR 图像上有明显伪影或图像质量不佳; ②患者已行射频消融或介入栓塞治疗。共计 61 例 HCC 患者纳入本研究, 其中男 49 例、女 12 例, 年龄 30~73 岁, 平均 50.7 岁。主要临床表现: 无明显症状、因体检发现肝脏占位而就诊者 9 例; 以上腹部隐痛、食欲不振和消瘦等症状就诊者 52 例; 合并肝硬化 30 例(高、中和低分化组分别有)。实验室检查 AFP 阳性 25 例、阴性 36 例。

使用 GE Signa 3.0T 磁共振扫描仪和呼吸门控技术。扫描前患者空腹 4~6 h, 检查前对患者进行平静呼吸和屏气训练, 患者取仰卧位, 扫描序列和参数: 双回波 T_1 WI (TR 200 ms、TE 2.1/4.7 ms)、呼吸触发压脂 FRFSE- T_2 WI (TR 6000 ms、TE 85 ms)、LAVA 技术蒙片扫描及三期动态增强扫描(动脉期、门静脉期和平衡期的延迟时间分别为 25、60 及 180 s, TR 3.8 ms、TE 1.8 ms), 层厚 5 mm, 层间距 2.5 mm, 矩阵 256×224 , 视野 $38 \text{ cm} \times 38 \text{ cm}$ 。注入对比剂 20 min 后采用 LAVA 序列采集肝胆期图像。增强扫描采用经肘静脉注射对比剂 Gd-EOB-DTPA, 剂量 0.1 mL/kg , 注射流率 1.0 mL/s , 随后以相同流率注射 20 mL 生理盐水冲管。

根据手术病理结果将 HCC 患者分为 3 组: 低分化组(中-低分化和低分化)、中分化组(中分化)、高分化组(高分化和高-中分化)。所有图像均传输至图像后处理工作站, 由两位经验丰富的放射科医师独立判读 MR 图像, 记录有无肝硬化、病变的位置、大小、有无假包膜。根据病灶的强化表现将其分为 3 型, I 型(动脉供血型): 动脉期病灶明显强化, 门静脉期及延迟期病灶强化消退; II 型(动-静脉供血型): 动脉期病灶轻度强化, 门静脉期持续强化, 延迟期强化消退; III 型(乏血供型): 动脉期及门静脉期均无明显强化或仅为轻度强化。如诊断有分歧经两人讨论达成一致意见。

图像指标测量: 在 MR 平扫及增强肝胆特异期图像上, 在肝实质的相同位置分别勾画大小相同的感兴趣区(region of Interest, ROI), 直径 10~20 mm, ROI 尽量大但不能超出病灶范围, 同时尽量避开坏死、出血及伪影干扰区域, 测量指标包括病灶的信号强度(signal intensity of lesions, SI_{Les})、正常肝实质的信号强度(SI_{Liv})及右侧竖脊肌的信号强度($SI_{\text{竖脊肌}}$)。所有数据均取 2 位测量者的平均值。分别计算肿瘤的相对信号强度(relative SI, rSI)、强化率(enhancement ratio, ER)和相对强化率(relative enhancement ratio, rER), 计算公式如下:

$$rSI = \frac{SI_{\text{Les}}}{SI_{\text{竖脊肌}}} \times 100\% \quad (1)$$

$$ER = \frac{|SI_{\text{Les 肝胆期}} - SI_{\text{Les 平扫}}|}{SI_{\text{Les 平扫}}} \times 100\% \quad (2)$$

$$rER = \frac{|SI_{\text{Les 肝胆期}} - SI_{\text{Liv 肝胆期}}|}{|SI_{\text{Les 平扫}} - SI_{\text{Liv 平扫}}|} \quad (3)$$

采用 SPSS 13.0 软件进行数据的统计学分析, 计量数据以均数±标准差的形式表示。不同分化程度 HCC 患者 ER 和 rER 的比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验, 不同分化程度 HCC 病灶在肝胆特异期图像上的信号差异及其与增强扫描表现的相关性采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

61 例 HCC 患者中, 低分化组 14 例, 中分化组 26 例, 高分化组 21 例。合并肝硬化 30 例, 其中低、中和高分化组分别有 12、10 和 8 例。肝胆特异期图像上, 三组中病灶内可见高信号(图 1~2)或病灶周边有等/稍低信号者(图 3)分别为 0、5(2+3)和 8 例(5+3), 三组间此征象出现率的差异有统计学意义($P = 0.025$)。

不同分化程度 HCC 在肝胆特异期图像上信号特征的定量分析数据见表 1。随着分化程度的增高, HCC 病灶的 rSI、ER 和 rER 值均逐渐增高, 三组间的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。



图 1 男,52 岁,高分化 HCC 患者。肝胆期图像上病灶内可见斑片状高信号影(箭)。 图 2 男,55 岁,高分化组患者。肝胆期图像上病灶内可见斑片状高信号影(箭)。 图 3 男,59 岁,中分化 HCC 患者。肝胆期图像上病灶周围可见环状等或稍低信号影(箭)。

表 1 不同分化程度 HCC 的肝胆期信号特征及比较					
指标	高分化 (n=21)	中分化 (n=26)	低分化 (n=14)	χ^2 值	P 值
rSI(%)	47.16	31.85	25.91	14.350	0.001
ER(%)	91.27	65.55	51.59	18.404	0.000
rER	757.55	394.86	276.41	35.277	0.000

不同分化 HCC 病灶在 DCE-MRI 上的强化表现见表 2。强化表现为动脉供血型(I 型)共 36 例,动-静脉供血型(II 型)17 例,乏血供型(III 型)8 例。低分化组中 I 型表现(图 4)的占比最高(79%),中分化和高

分化组中 II 型表现(图 3)的占比相对高于低分化组。三组间动态增强扫描表现的差异无统计学意义($P=0.263$)。

表 2 不同分化程度 HCC 增强扫描强化类型 (例)			
组别	动脉供血型	动-静脉供血型	乏血供型
低分化组	11(79%)	3(21%)	0(0)
中分化组	15(58%)	9(35%)	2(7%)
高分化组	10(48%)	7(33%)	4(19%)
合计	36(100%)	17(100%)	8(100%)

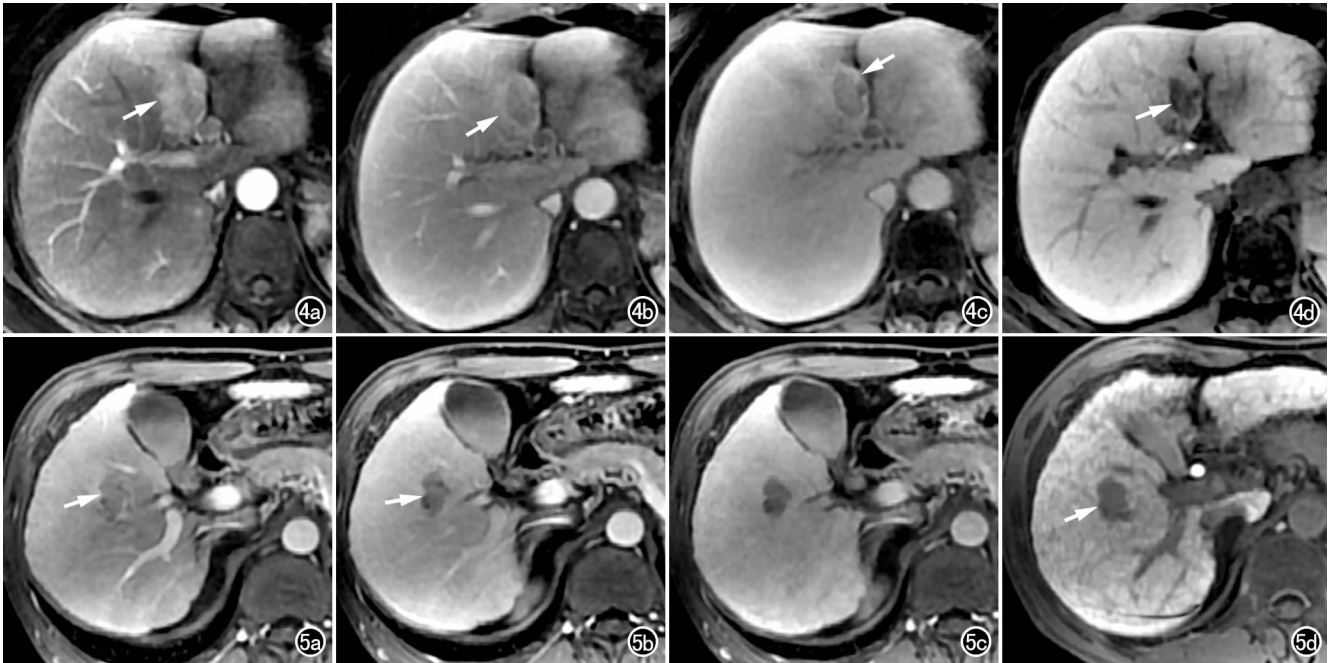


图 4 女,62 岁,低分化 HCC 患者。a) 动态增强扫描动脉期,显示肝左叶内侧段类圆形病灶有明显强化(箭); b) 门静脉期显示病灶强化消退,病灶边缘可见假包膜影(箭); c) 延迟期显示病灶强化进一步消退,假包膜仍有较明显强化(箭); d) 肝胆期图像,显示病灶内呈明显低信号(箭)。 图 5 男,48 岁,高分化 HCC 患者。a) 动态增强扫描动脉期,显示肝右叶前下段内不规则形病灶有轻度强化(箭); b) 门静脉期显示病灶强化消退(箭); c) 延迟期显示病灶强化进一步消退; d) 肝胆期图像,显示病灶内呈明显低信号(箭)。

讨 论

HCC 是临床常见的恶性肿瘤,其分化程度对治疗方式的选择及预后判断具有重要影响^[4]。目前,对肝细胞肝癌分化程度的评估依赖于组织病理学检查,但容易受到采样误差及出血、感染等相关因素的限制,急需寻找一种能早期、无创性进行评估的方法。MRI 具有较高的空间分辨率和软组织对比度,且无辐射损伤,已成为临床上肝脏检查最常用的方法之一。基于肝胆特异性对比剂 Gd-EOB-DTPA, MRI 既能通过动态增强扫描评估 HCC 病灶的供血方式,又能通过肝胆特异性期病灶的信号改变来评估肝细胞的功能。

HCC 的发生多与肝硬化有密切关系,其形成是一个连续、进展的过程,即由再生结节(regenerative nodule, RN)、异型增生结节(dysplastic nodule, DN)、DN 癌变或早期 HCC、小 HCC 而发展至进展期 HCC^[5]。进展过程中结节的血供方式会逐渐发生变化,从正常肝动脉及门静脉双重供血逐渐发展成以肿瘤动脉供血为主^[6]。大量研究证实,低分化肿瘤较高分化肿瘤具有更为密集和粗大的肿瘤血管^[7],而高分化肿瘤具有更丰富的肝内血窦^[8]。上述病理生理学特点,共同决定了低分化肿瘤在动态增强扫描时多表现为“快进快出”的特点,而高分化肿瘤则早期强化不明显、强化持续时间更长^[9]。本研究中我们发现,低分化组中呈 I 型强化的 HCC 病灶占 79%,明显高于中分化和高分化组(分别为 58%和 48%),提示低分化 HCC 病灶内动脉血管的密度更高。此外,中分化和高分化组中分别有 12%和 20%的病灶表现为 III 型强化,低分化组中则未发现此种强化方式,这主要是因为中高分化 HCC 病灶中正常肝动脉和门静脉的血供逐渐减少,且新生肿瘤血管不及低分化肿瘤内丰富所致。但本研究中三组间动态增强扫描表现无统计学差异,可能与样本量不同有关。

由于 Gd-EOB-DTPA 分子内具有亲脂基团 EOB,因此,功能正常的肝细胞在其首过肝脏时即持续对其进行摄取^[10],使得正常肝脏组织的 T_1 弛豫时间缩短,在 T_1 WI 上呈现高信号;相反,肝癌细胞由于转运肽的表达水平降低,不能特异性地摄取 Gd-EOB-DTPA,导致其在 T_1 WI 上信号强度不增高,与正常肝细胞形成鲜明对比^[11-12]。本研究中得到了类似的结果,随着分化程度的增高,HCC 病灶的 rSI、ER 和 rER 值均逐渐增高,各参数在不同分化组间的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而且,在肝胆特异性期图像上部分病灶(7/61)内可直接观察到片絮状高信号影,此表现在本研究中的出现率与文献报道的比例(5%~10%)类似^[13],且仅见于中、高分化组中,低分化组中未见此征象。

中、高分化组中部分病例(5/22)在肿瘤周边可以观察到等或稍低信号,而低分化组中病灶呈明显低信号,与肝实质分界清楚,提示分化程度高的肿瘤细胞可能仍保留了一部分肝细胞的功能^[14]。也有学者认为不同分化程度 HCC 病灶在肝胆特异性期强化率的差异与肿瘤细胞膜上 OATP8 的表达水平有关^[15]。此外,由于 Gd-EOB-DTPA 可经胆道系统排泄,而高分化 HCC 中仍存留了一部分小胆管结构,推测肝胆特异性期中肿瘤内高信号与小胆管内存留的对比剂有关。

既往已有研究已经证实 HCC 的强化特点与肿瘤分化程度之间具有相关性,肝胆特异性对比剂 Gd-EOB-DTPA 的临床应用,进一步提高了 MRI 对 HCC 诊断的敏感度及阴性预测值。根据本组研究结果并结合其它文献^[16],我们认为在 Gd-EOB-DTPA 增强扫描肝胆特异性期图像上病灶内可见高信号影结合常规动三期增强扫描无典型的“快进快出”表现,可以提示 HCC 的分化程度较高。因此,Gd-EOB-DTPA 增强扫描将为 HCC 治疗方式的选择及其预后判断提供一种完全无创的方法。

参考文献:

- [1] Zhou L, Rui JA, Wang SB, et al. Prognostic factors of solitary large hepatocellular carcinoma: the importance of differentiation grade[J]. Eur J Surg Oncol, 2011, 37(6): 521-525.
- [2] Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepaticarteriography-radiologic-pathologic correlation[J]. Radiology, 2009, 252(2): 605-614.
- [3] 丁莺, 饶圣祥, 陈财忠, 等. 肝脏常见小局灶性病变的 Gd+-EOB-DTPA 磁共振增强表现与诊断[J]. 放射学实践, 2013, 28(9): 934-938.
- [4] Sasaki A, Kai S, Iwashita Y, et al. Microsatellite distribution and indication for locoregional therapy in small hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2005, 103(2): 299-306.
- [5] 丁莺, 饶圣祥, 陈财忠, 等. 肝硬化结节多步癌演变的 Gd+-EOB-DOPA 的磁共振表现[J]. 放射学实践, 2013, 28(5): 514-517.
- [6] Matsui O, Kadoya M, Kameyama, et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply[J]. Radiology, 1991, 178(2): 493-497.
- [7] El-Assal ON, Yamanai A, Soda Y, et al. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in angiogenesis of cirrhotic liver[J]. Hepatology, 1998, 27(6): 1554-1562.
- [8] 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.
- [9] 李建军, 胡道予, 汤浩, 等. 肝细胞肝癌 CT 动脉期强化特点与肿瘤病理分化关系的研究[J]. 放射学实践, 2012, 27(1): 61-64.
- [10] Kudo M. Will Gd-EOB-MRI change the diagnostic algorithm in hepatocellular carcinoma[J]. Oncology, 2010, 78(1): 87-93.
- [11] 吴建伟, 徐烜, 瞿献莉, 等. 肝脏功能对磁共振钆塞酸二钠增强诊

- 断肝细胞肝癌的影响[J]. 实用放射学杂志, 2015, 31(12): 1975-1978.
- [12] Kim HY, Choi JY, Kim CW, et al. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging predicts the histological grade of hepatocellular carcinoma only in patients with Child-Pugh class A cirrhosis[J]. Liver Transpl, 2012, 18(7): 850-857.
- [13] Lee SA, Lee CH, Jung WY, et al. Paradoxical high signal intensity of hepatocellular carcinoma in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: initial experience[J]. Magn Reson Imaging, 2011, 29(1): 83-90.
- [14] 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.
- [15] Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis; correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging[J]. Eur Radiol, 2011, 21(10): 2056-2066.
- [16] 杨新官, 刘光俊, 何敏丽, 等. 高分化肝癌在 Gd-EOB-DTPA 增强肝胆特异期的表现特征[J]. 临床放射学杂志, 2016, 35(1): 89-92.

(收稿日期: 2018-01-12 修回日期: 2018-08-06)

本刊网站及远程稿件处理系统投入使用

本刊网站与远程稿件处理系统已开发测试完毕, 已于 2008 年 3 月 1 号正式开通投入使用。

作者进行网上投稿及查稿具体步骤如下: 请登录《放射学实践》网站(<http://www.fsxsj.net>) 点击进入首页 → 点击“作者投稿” → 按提示注册(请务必按系统提示正确填写个人信息, 同时记住用户名和密码, 以便查询稿件处理进度) → 用新注册的用户名和密码登录 → 点击“作者投稿”进入稿件管理页面 → 点击“我要投稿” → 浏览文件 → 上传文件(浏览文件后请点击后面的“上传”按钮, 只有系统提示“稿件上传成功”方可进行下一步录入操作, 文章须以 WORD 格式上传, 图表粘贴在文章中) → 录入稿件标题、关键词等 → 最后点击“确定”即可完成投稿。投稿后请速寄审稿费(100 元/篇)以使稿件迅速进入审稿处理。

作者自投稿之日起可不定期登录本刊网站查看稿件处理进度, 不必打电话或发邮件查询, 具体步骤如下: 用注册过的用户名和密码登录 → 点击“作者查稿”进入稿件管理页面 → 点击左侧导航栏“我的稿件库” → “稿件状态”显示稿件处理进度 → 点击“查看” → 选择“当前信息”或“全部信息”查看稿件处理过程中的具体信息。稿件退修和催审稿费(版面费)的信息作者亦可在注册时填写的邮箱中看到, 作者在邮箱看到相关信息后须进入本系统进行相应处理。

作者如从邮箱和邮局投稿(或网上投稿成功后又从邮箱或邮局再次投稿), 本刊须花费大量精力将稿件录入系统中, 部分稿件重复多次处理, 这给我们的稿件统计及处理工作带来巨大困难。本刊作者需登录本刊网站投稿, 如果通过邮箱或邮局投稿, 本刊会通知您通过网上投稿。

由于准备时间仓促及经验不足, 网站及远程稿件处理系统必然会存在一些缺点和不足之处, 希望各位影像同仁不吝赐教, 多提宝贵意见, 予以指正。

如果您在投稿中遇到什么问题, 或者对本系统及网站有好的意见和建议, 请及时联系我们。

联系人: 石鹤 明桥 联系电话: 027-69378385 15926283035