

肝硬化结节和早期肝癌的病理基础及 MRI 诊断和鉴别

毛思月, 谢传森

【摘要】 在慢性肝病患者中,肝硬化结节发展为肝细胞癌通常会经历一个多步骤癌变过程:再生结节—异型增生结节—早期肝细胞癌,在此过程中肝结节性病变有其特定的病理特征及影像表现。本文介绍了肝硬化结节及早期肝癌的病理基础及其特征性影像学表现,并对其鉴别要点进行了总结,旨在进一步提高对癌前病变以及早期肝癌的诊断准确性。

【关键词】 肝硬化;肝细胞癌;再生结节;异型增生结节;早期诊断;病理基础

【中图分类号】 R445.2;R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)12-1285-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.12.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一,大部分 HCC 发生于乙肝病毒或丙肝病毒引起的肝硬化基础上。HCC 实际上是一个连续的、多步骤进展的癌变病理过程^[1]。本文对肝硬化结节的病理基础及分类、癌变的多步骤进程、早期 HCC 的影像学诊断和鉴别进行概述,希望能对肝硬化结节及肝癌的早期诊断提供一定参考。

肝硬化结节的病理基础及分类

肝硬化是指肝脏慢性炎症反复导致肝损伤、肝实质破坏,激发肝细胞再生,同时伴随着肝纤维化及纤维崩解的反复发作,使纤维组织包绕肝实质结节,取代正常的肝小叶结构。肝硬化结节是在肝硬化背景下,肝细胞和周围间质增生形成的肝细胞结节^[2]。根据国际胃肠病学大会 1995 年提出的分类,在慢性肝病患者中发现的肝结节性病变可分为以下几类^[3]。

1. 再生结节

再生结节(regenerative nodule, RN)为良性的肝硬化结节,主要是因为肝细胞坏死、血供改变或其它因素导致肝细胞及间质增生,周围围绕着纤维间隔,大部分由单层或双层肝细胞板形成,细胞无异形性,无正常汇管区和门静脉,其结构和血供与正常肝细胞相仿,主要由门静脉供血。再生结节主要包含以下几类:单腺泡再生结节(仅有一条门静脉通路)、多腺泡再生结节(具有多条门静脉通路)、硬化性结节、段或叶的增生及局灶性结节样增生^[4]。

2. 异型增生结节

异型增生结节(dysplastic nodule, DN)指直径

<1 mm 的一簇异形增生细胞,若直径>1 mm,则称之为异型增生结节(dysplastic nodule, DN)^[5]。DN 的直径多小于 15 mm,边界可模糊或清晰,结节内肝细胞密度增高,细胞内含更多的铜和铁,因而可在 MR T₁WI 上呈高信号;大部分结节尚保持正常血供,少部分出现非配对动脉供血,门脉血供减少。而根据异形的程度,可分为低级别异型增生结节(low-grade dysplastic nodules, LGDN)和高级别异型增生结节(high-grade dysplastic nodules, HGDN)^[6]。

LGDN 显微镜下表现:边界清晰、周围有纤维组织包绕的结节,细胞无明显异形性,以大细胞改变为主,无间质内非配对动脉,无膨胀性生长,肝板厚度为 1~2 层细胞,不含假腺样结构。HGDN 镜下表现:细胞异形性增加,以小细胞改变为主,膨胀性生长,细胞密度≥正常的 2 倍,肝板厚可达 3 层细胞,可见假腺样结构及脂肪变、嗜碱性变,间质内可见非配对动脉,部分 HGDN 内可有微小 HCC 形成^[7]。

值得一提的是,以往我们所说的大再生结节(直径≥8 mm 的肝硬化结节,具有完整的网织纤维结构,无浸润性边缘,无恶变)、腺瘤样增生以及不典型腺瘤样增生结节均属于 DN,而新的 WHO 肿瘤病理分类中不再使用这些旧名称^[4]。

3. 小肝癌

小肝癌(small HCC, sHCC)是指直径≤20 mm 的 HCC 结节,分为以下两个类型:a)早期肝细胞癌(early HCC, eHCC),通常表现为边界不清的结节状病灶。显微镜下, eHCC 作为一种高分化肿瘤,与周围的肝实质仅有细微差别,与 HGDN 的镜下表现十分相似,因而组织学上鉴别两者非常困难,结节内汇管区的间质内可见肿瘤浸润是其与 HGDN 鉴别的最重要的病理学特征^[8]; b)进展期小肝癌(small and progressed HCC, spHCC),与典型的大 HCC 有相同的组织学表

作者单位: 510060 广州,中山大学肿瘤防治中心,华南肿瘤学国家重点实验室,影像科

作者简介: 毛思月(1987—),女,广东阳江人,博士研究生,主治医师,主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者: 谢传森, Email: xiechm@sysucc.org.cn

现,是明确的生物学进展性结节,边缘清楚,肿瘤无门静脉血供,由完全发育的非配对动脉供血,可侵犯病灶内门静脉分支及出现肝内转移^[9]。

4. 交界性结节

交界性结节(borderline nodules)是指 HGDN 与 eHCC 之间的临界病灶。

肝细胞结节进展为肝细胞癌的多步癌变过程

肝结节向原发性肝细胞癌的转变机制非常复杂,是环境、遗传、多种细胞因子、癌基因或外部刺激因素等共同参与的多步骤癌变过程^[7,10]。当肝细胞脱离正常生长进程,在不断再生的过程中部分形成再生结节、异形增生及异形增生结节,最终进展为原发性肝细胞癌。在该癌变过程中,肝细胞脂肪含量增加、透明样变和细胞核异形性逐渐更为显著,肝细胞的正常结构和功能逐渐丧失,Kupffer 细胞密度逐渐降低或消失,而肝细胞密度增加,肝板增厚,在影像上可形成“马赛克征”;肝血窦毛细血管化以及新生血管生成(非配对动脉),肿瘤内门脉血流减少而异常动脉供血逐渐增多;由于微胆管的损伤以及肝细胞有机阴离子转运多肽的表达减少,对肝细胞特异性对比剂的摄取及排泄减少,肿瘤在肝胆期呈低信号。肝硬化结节及早期肝细胞癌的病理及影像学表现的对比详见表 1。

肝硬化结节及早期肝癌的影像学诊断及鉴别

1. RN 的影像学表现

RN 通常多发或弥漫散布于整个肝脏,CT 平扫图像上,多数 RN 呈等密度或略高密度,部分结节周围可见稍低密度纤维间隔;增强扫描门静脉期图像上,由于纤维间隔的强化,RN 可表现为略低密度结节^[11]。

在 MR T₂WI 上 RN 多呈低信号,T₁WI 上呈等或高信号(图 1),在 DWI 上呈等信号。RN 在 T₁WI 上的高信号特征可能与脂肪、蛋白或铜沉积有关,而在 T₂WI 上呈低信号可能与含铁血黄素沉着、铁质沉积或周围纤维包膜形成有关。部分 RN 在 T₁WI 上呈低信号,亦可能与铁质沉积有关。而 RN 在 T₂WI 上极少呈现为高信号。RN 主要为门静脉供血,增强扫描时的强化程度与肝实质相仿,在周边纤维分隔的强化衬托下,在延迟期 RN 可呈等或稍低信号^[12]。通常 RN 病灶内的肝细胞功能正常,因此在肝细胞特异性对比剂增强扫描肝胆期图像上 RN 多呈等信号,但有少数 RN 只能摄取、不能分泌对比剂,因而在肝胆特异期可呈高信号。

2. DN 的影像学表现

CT 平扫图像上 DN 与 RN 相仿,常表现为等或高密度。大多数 DN 的动脉供血与肝实质相仿,而其门

表 1 肝硬化结节及早期肝细胞癌的病理及影像学表现

特征	RN	LGDN	HGDN	eHCC
病理				
细胞异形性	无明显异形性	大细胞改变	小细胞改变	小细胞改变
细胞密度	基本正常	≤1.3 倍	>1.3 且≤2 倍	>2 倍
肝板厚度	1~2 层	1~2 层	<3 层	≥3 层
均一克隆样病灶	无	存在	存在	存在
假腺样结构	无	无	可能存在	存在
非配对动脉	无	无	可能存在	存在
间质浸润	无	无	无	存在
影像				
动脉供血	等/低	等/低	等/低/少数高	等/低/少数高
T ₁ WI	高/等信号	高/等信号	高/等/低信号	等/稍低信号
T ₂ WI	低信号	低信号	等/稍高信号	稍高信号
肝胆特异期	等/高信号	等信号	等/相对低信号	明显低信号

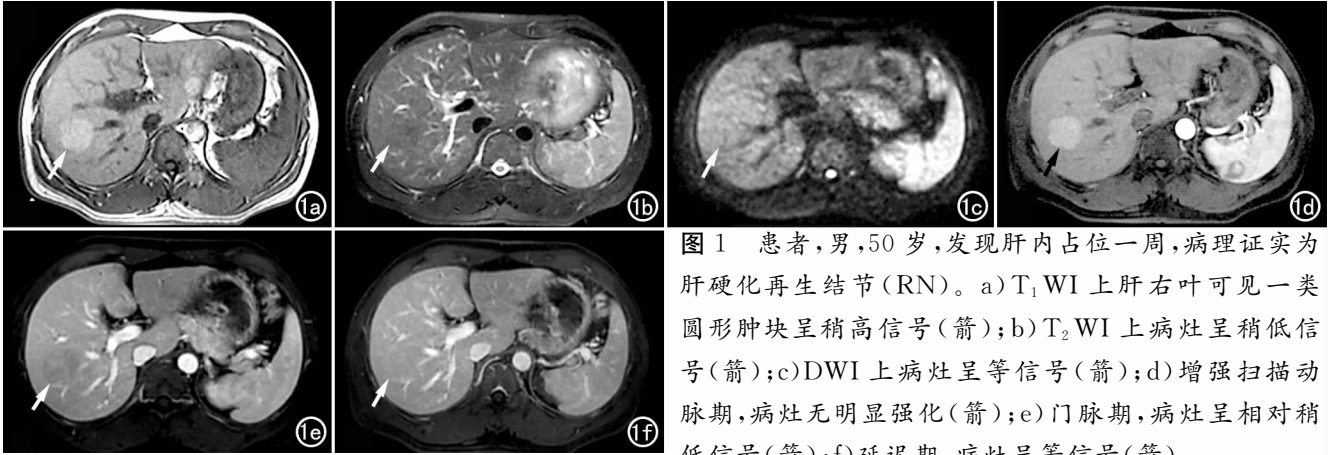


图 1 患者,男,50 岁,发现肝内占位一周,病理证实为肝硬化再生结节(RN)。a) T₁WI 上肝右叶可见一类圆形肿块呈稍高信号(箭);b) T₂WI 上病灶呈稍低信号(箭);c)DWI 上病灶呈等信号(箭);d)增强扫描门脉期,病灶无明显强化(箭);e)门脉期,病灶呈相对稍低信号(箭);f)延迟期,病灶呈等信号(箭)。

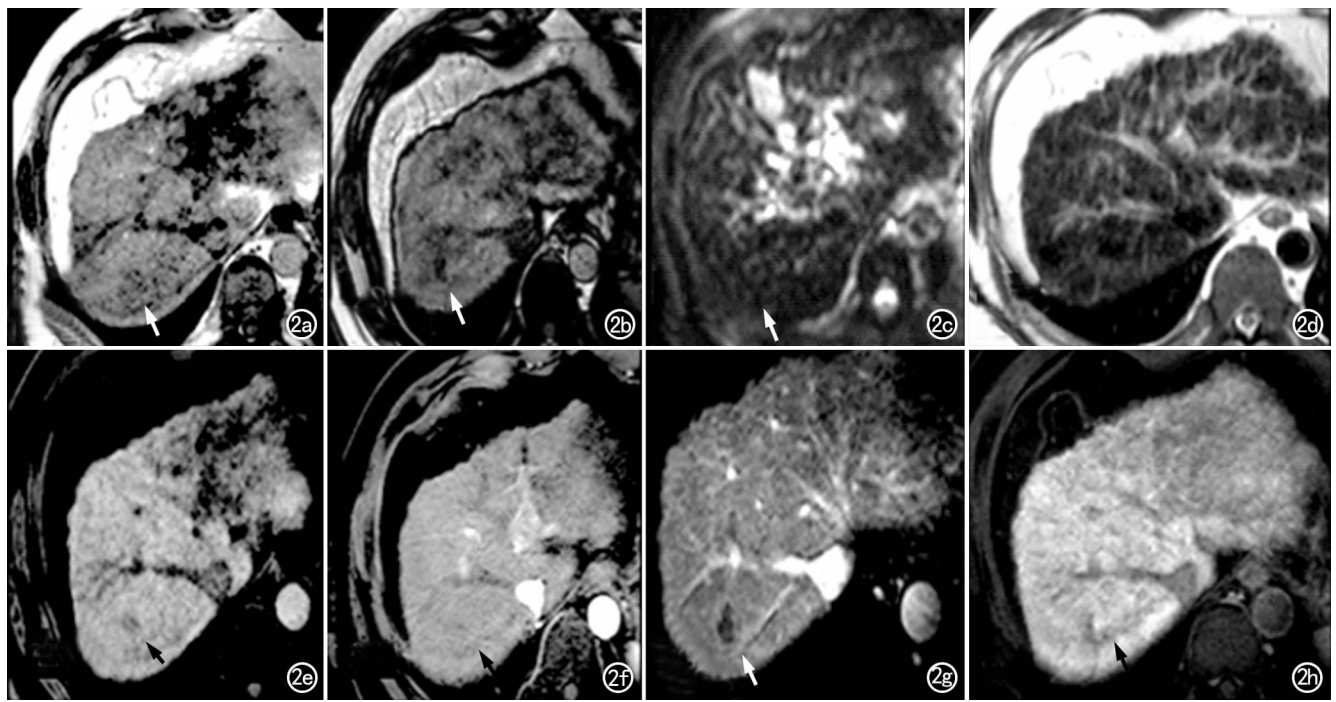


图2 患者,男,40岁,发现肝内占位10天,最终病理证实为低级别异型增生结节(LGDN)伴脂肪变性。a)同相位 T_1 WI,肝内S7段内有一等信号小结节(箭);b)反相位上病灶呈低信号(箭),提示脂肪变;c)DWI上病灶呈等信号(箭);d) T_2 WI上病灶呈稍低信号(箭);e)压脂 T_1 WI上病灶呈稍低信号(箭);f)增强动脉期,病灶强化不明显(箭);g)门脉期显示病灶呈相对低信号(箭);h)普美显增强肝胆期,显示病灶呈等信号(箭)。

静脉供血可能略有减少,因此,在CT各期增强图像上,与周围的肝组织相比大部分DN呈等密度,或在门静脉期或(和)延迟期呈现为稍低密度^[2]。随着恶性程度的增加,DN内门脉供血逐渐减少,少部分HGDN的动脉供血轻度增多,因而在增强动脉期表现为部分或完全强化的结节。部分DN的动态增强扫描表现为在乏血供的低密度结节中出现较小的富血供高密度结节,称之为“结中结”改变,可能为HGDN中含有微小HCC灶的表现^[7]。

DN的MRI表现多样,信号强度与再生结节和早期HCC有部分重叠。在 T_1 WI上LGDN常呈高或等信号,而HGDN的信号变化较大,可呈低、等或高信

号;在 T_2 WI上LGDN常呈低信号,HGDN则为等或稍高信号(图2)。由于铁质沉积,部分DN在 T_1 WI和 T_2 WI上均呈低信号。大部分DN在DWI上呈等信号,少部分HGDN在DWI上呈稍高信号(图3)。

大多数LGDN主要由门静脉供血,因此,在动态增强扫描动脉晚期图像上LGDN常无明显强化或仅轻微强化,在门静脉期或延迟期图像上可呈等或稍低信号,而在肝胆特异期可呈等信号(图2)。约有20%~30% HGDN出现动脉供血增多,在动态增强动脉晚期表现为轻度、中度、甚至明显强化,而门静脉期或延迟期则表现为相对等或低信号,在肝胆特异期表现为相对低信号。

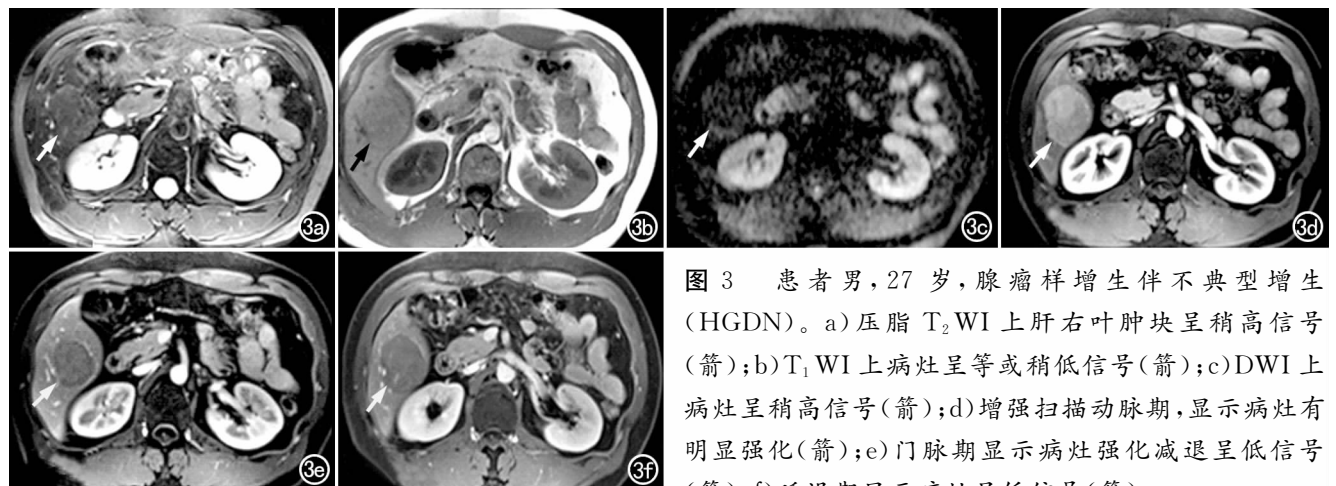


图3 患者男,27岁,腺瘤样增生伴不典型增生(HGDN)。a)压脂 T_2 WI上肝右叶肿块呈稍高信号(箭);b) T_1 WI上病灶呈等或稍低信号(箭);c)DWI上病灶呈稍高信号(箭);d)增强扫描动脉期,显示病灶有明显强化(箭);e)门脉期显示病灶强化减退呈低信号(箭);f)延迟期显示病灶呈低信号(箭)。

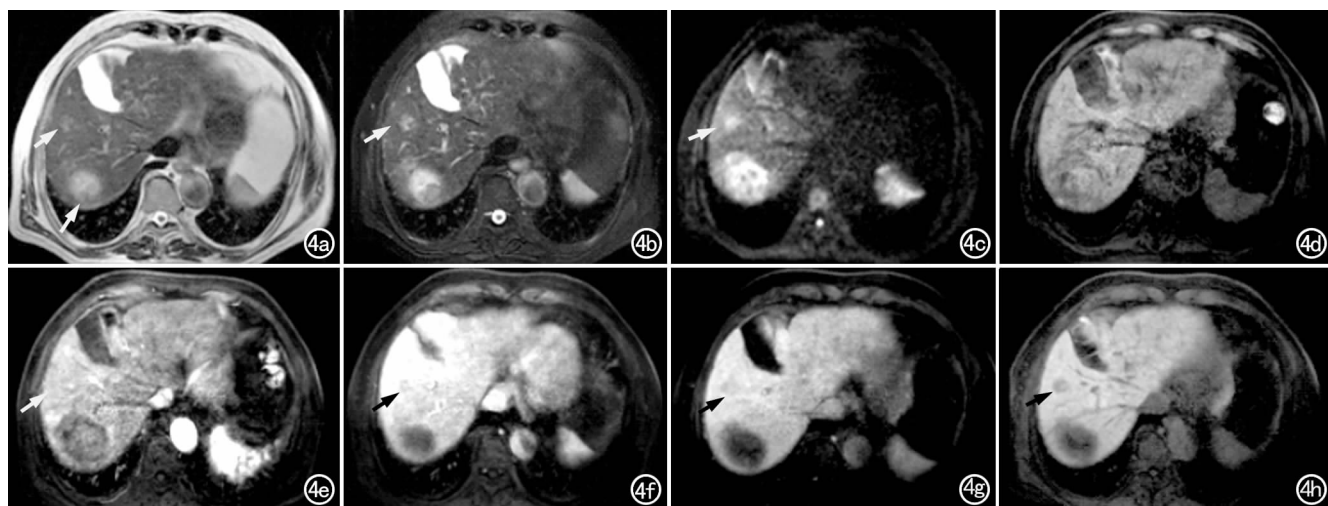


图4 肝内多发 HCC(病理证实 S_5 肝段内小结节为高分化 HCC, S_7 段较大肿块为低分化 HCC)。a) T_2 WI 显示 S_5 肝段内有一小结节(短箭),边界欠清, S_7 肝段内有较大类圆形病灶呈明显高信号(长箭);b)压脂 T_2 WI 上小结节呈稍高信号(箭);c)DWI 上小结节呈稍高信号(箭);d) T_1 WI 上小结节呈等信号(箭);e)增强扫描动脉期,小结节灶强化不明显(箭);f)门脉期图像上小结节呈略低信号(箭);g)延迟期图像上小结节呈稍低信号(箭);h)普美显注射 20min 肝胆期图像上小结节部分呈低信号,部分可见对比剂摄取(箭)。

3. 早期肝细胞癌的诊断

eHCC 作为一种高分化肿瘤,与 HGDN 在常规 CT 及 MRI 检查中几乎无法区分。eHCC 在 CT 平扫上常表现为等或稍低密度,在 T_1 WI 呈等或稍低信号, T_2 WI 多呈稍高信号,与 HGDN 鉴别较困难。且部分 eHCC 不表现出像典型 HCC 那样动脉期强化门脉期迅速廓清的动态增强模式,动脉期常强化不明显,因而给诊断带来较大的困难,但是多数 eHCC 在肝细胞特异性对比剂增强检查肝胆期呈明显的低信号(图 4),因而当发现肝硬化结节在肝胆特异期呈低信号,可以提示其为癌变或癌前病变,再结合其 T_2 WI 稍高信号或 DWI 高信号的特征,或短期内观察后进展为富血供病灶,则高度提示可能为 HCC,应当及时进行治疗。

eHCC 还可以呈现“结中结”的表现,即在 HGDN 结节中合并微小的 HCC 病灶。该病变在 MRI T_2 WI 上表现为低信号结节中出现高信号灶,在 T_1 WI 上表现为低信号的大结节内出现等信号结节。

肝硬化结节发展为肝细胞癌通常经历了一个较长的多步骤癌变过程:再生结节-异型增生灶-异型增生结节-肝细胞癌,在此过程的不同阶段,肝结节性病变会有其特定的表现,其中以病理特征及影像表现最为突出,详见表 1。熟悉肝细胞结节的这些特征性表现,可以加深理解肝癌的癌前病变及早期肝癌的诊断要点,进一步提高对肝硬化结节癌前病变及早期肝癌的诊断准确性。

参考文献:

[1] International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia.

Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the International Consensus Group for hepatocellular neoplasia[J]. Hepatology, 2009, 49(2): 658-664.

- [2] 何玲玲,赵亚林,杜林林,等. 肝结节性病变的病理和影像学表现[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(9): 1547-1550.
- [3] International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions[J]. Hepatology, 1995, 22(3): 983-993.
- [4] 杨晓波,赵海涛,桑新亭. 肝细胞性结节与小肝细胞性肝癌 I: 病理学名称演变[J]. 癌症进展, 2012, 10(5): 492-496.
- [5] 贾乾君,梁长虹. 肝硬化结节分类及影像学评价[J]. 国际医学放射学杂志, 2010, 33(6): 520-524.
- [6] 包中涛,李海英,叶真,等. 超声造影对肝脏局灶性病变误诊分析[J]. 中国介入影像与治疗学, 2015, 12(7): 428-431.
- [7] 任崧,叶兆祥,朱理珉. 肝硬化结节多步癌变的病理及影像学表现[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(4): 425-428.
- [8] Park YN, Kojiro M, Di Tommaso L, et al. Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules [J]. Cancer, 2007, 109(5): 915-923.
- [9] Park YN, Kim MJ. Hepatocarcinogenesis: imaging-pathologic correlation[J]. Abdom Imaging, 2011, 36(3): 232-243.
- [10] Di Tonnaso L, Sanquiovanni A, Borzio M, et al. Advanced precancerous lesions in the liver[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2013, 27(2): 269-284.
- [11] Dodd GD 3rd, Baron RL, Oliver JH 3rd, et al. Spectrum of imaging findings of the liver in end-stage cirrhosis: Part II. Focal abnormalities[J]. AJR, 1999, 173(5): 1185-1192.
- [12] 李勇,梁碧玲,江容坚,等. 肝再生性结节的 MRI 诊断[J]. 放射学实践, 2007, 22(12): 1318-1321.

(收稿日期: 2019-02-21 修回日期: 2019-04-12)