

磁共振成像在预测肝细胞癌术后早期复发中的研究

王乐瑶, 马霄虹, 赵心明

【摘要】 肝细胞癌(HCC)是肝脏最常见的原发恶性肿瘤,根治性切除手术是临床首选治疗方案,但术后高复发率严重威胁患者预后生存。MRI 在预测肿瘤生物行为、术后复发等方面发挥重要作用。本文对术前 MRI 成像参数在预测 HCC 术后早期复发中的应用做一综述。

【关键词】 癌, 肝细胞;磁共振成像;复发

【中图分类号】 R730.261; R445.2; R363.23 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2021)06-0803-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.06.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是成人最常见的肝脏原发恶性肿瘤,发病率及死亡率分别位居世界范围内全部恶性肿瘤的第六位及第二位^[1]。对于早期/非常早期的 HCC 患者治愈性切除手术仍然是临床首选治疗方式,但潜在术后复发风险仍然较高,文献报道其术后 5 年内复发率高达 50%^[2]。并且研究显示^[3]复发时间与患者预后紧密相关,早期复发患者较晚期复发患者预后更差。因此,明确 HCC 患者术后复发时间及模式对评估预后和及时调整治疗方案至关重要。

目前多以 2 年作为 HCC 早期复发与晚期复发的时间界值。早期复发即切除术后 2 年内的复发占总体肿瘤复发率 70%以上,通常被认为是术前或术中就已存在微小隐匿肝内转移即“真正的肿瘤复发”,常与病变大小、分级分期、血管侵犯(microvascular invasion, MVI)等肿瘤因素相关^[4,5]。术前采用非侵入性手段评估患者早期复发风险,对临床决策指导、随访方案制定及术后早期干预具有重要意义。磁共振成像因具备无辐射、高软组织分辨率、多参数及多序列成像等优点,近年来被越来越多地应用于 HCC 的术前评估及预测中,本文对术前 MRI 成像参数在预测 HCC 术后早期复发中的研究进行系统综述。

MRI 定性参数预测 HCC 术后早期复发

1. 不规则肿瘤边缘

作者单位:100021 北京,国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科

作者简介:王乐瑶(1996-),女,山西运城人,硕士,住院医师,主要从事腹部肿瘤的影像诊断及鉴别诊断。

通信作者:赵心明, E-mail: xinmingzh@sina.com

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-12M-1-001);北京协和医学院“协和青年科研基金”(3332019009);北京协和医学院研究生教育教学改革项目(10023201900303)

不光滑肿瘤边缘作为 MVI 的重要危险因素之一,通常被定义为任意成像层面肿瘤非结节状改变,包括局灶性结节外侵犯、新月状包膜外侵犯、多结节融合样外观及局灶性浸润性边缘等^[6]。研究证实不规则肿瘤边缘是肿瘤侵袭与复发的重要危险因素之一^[7]。Ariizumi 等^[8]发现不光滑肿瘤边缘征象是 HCC 术后早期复发的重要危险因素($P=0.04$)。该研究显示与表现为光滑肿瘤边缘组相比,表现为不光滑肿瘤边缘组的早期复发率明显升高(41% vs. 14%, $P=0.0168$)。同样 Zhang 等^[9]研究结果显示不规则肿瘤边缘是 HCC 患者术后早期复发的独立危险因素($P=0.048$),并且早期复发患者组不规则肿瘤边缘出现的比率较非早期复发患者组显著增加(14/25 vs. 11/57, $P=0.001$)。不规则肿瘤边缘作为具有重要临床应用价值的影像学生物标记物预测 HCC 术后早期复发方面发挥重要作用。

2. 动脉期瘤周强化

动脉期瘤周强化是肝脏成像及数据报告系统(liver imaging reporting and data system, LI-RADS)中恶性肿瘤辅助性诊断特征,在 MRI 表现为动脉晚期或者门脉早期肿瘤边缘明显高信号且在随后动态增强过程中逐渐与正常肝脏实质等信号的强化方式^[10]。Zhang 等^[9]研究发现动脉期瘤周强化是术前预测 HCC 患者早期复发的独立危险因素($P=0.013$)且与非早期复发患者组相比,早期复发患者组该征象出现比率显著增加(10/25 vs. 10/57; $P=0.031$),分析可能原因是动脉期瘤周强化与肿瘤微扩散相关进而导致早期复发发生,该结论与 An 等^[11]研究结果相一致。另外, Zhang 等^[12]发现对于肿瘤直径 >3 cm 的 HCC 患者早期复发组显示动脉期瘤周强化征象比率较非早期复发组明显增高($P=0.001$)且研究结果进一步证实该征象与早期复发密切相关($P=0.04$)并认为造成此结果可能

原因是较大肿瘤周围的微小血栓阻塞了门静脉细小分支,从而造成局部区域代偿性动脉过度灌注即动脉期瘤周强化征象出现^[13]。研究结果表明动脉期瘤周强化可能有助于预测 HCC 术后早期复发。

3. 卫星结节

卫星结节通常定义为位于原发肿瘤周围 2 cm 范围内且与原发恶性肿瘤影像学特征相似的直径 <2 cm 的结节^[14],作为重要的血管侵犯及肿瘤复发危险因素之一,其存在与否直接影响 HCC 治疗效果及预后。An 等^[11]研究结果显示卫星结节与早期复发显著相关($P=0.037$),与 Zhang 等^[15]研究结果相一致。Ahn 等^[16]分析发现卫星结节是 HCC 术后早期复发的独立危险因素($P<0.01$)且是预测 MVI 及组织学分化等级的独立危险因素($P<0.01$ 、 $P<0.01$);而 MVI 及组织学分化等级作为早期复发的危险因素($P=0.004$ 、 $P<0.001$) 在术后早期复发过程中发挥重要作用。卫星结节是 HCC 术后早期复发重要预测因素之一。

MRI 定量参数预测 HCC 术后早期复发

1. 肿瘤大小

肿瘤大小在一定程度上反应了肿瘤的负荷量,是 HCC 术后早期复发的重要影响因素之一即 HCC 复发风险随肿瘤直径增大而增加;尤其是直径 >5 cm 的大 HCC 通常具有较高的侵袭性。此外,肿瘤直径较大的 HCC 患者通常伴有严重肝脏纤维化背景、较差的肝脏储备功能及重要的血管及胆管等结构受压或侵犯,因此术后发生肝内转移和门静脉/腔静脉侵犯概率较高,从而造成 HCC 术后复发率大幅度提升。An 等^[11]研究发现肿瘤大小与早期复发显著相关($P<0.001$);Jung 等^[17]研究显示肿瘤直径 >3 cm 是术后早期复发危险因素($P<0.001$)且与非早期复发患者组相比早期复发患者组肿瘤直径明显增大($P<0.05$)。而 Cheng 等^[18]发现肿瘤直径 >5 cm 与早期复发相关,差异有统计学意义($P=0.01$)。此外,目前诸多临床研究对可发挥最佳预测性能的直径界值仍存在较大争议:部分将 3 cm 作为 HCC 患者接受根治性手术后生物学行为及临床预测的最佳界值,其原因多是因为直径 <3 cm 的 HCC 患者通常表现为相对良好的生物学行为与临床预后^[19];部分则采用 5 cm 作为最佳预测界值。总之,肿瘤大小对 HCC 术后早期复发预测有一定价值,但最佳界值的判定存在争议,仍需后续大量临床研究验证。

2. 扩散加权成像

磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)是检测活体组织内水分子扩散运动的无创性影像学检查技术,通过检测水分子微观扩散运动状

态及特征对其进行定性及定量描述,反应组织结构的生理及病理特点^[20]。目前 LI-RADS 已将 DWI 信号列为 HCC 辅助性诊断特征,表观扩散系数(the apparent diffusion coefficient, ADC)作为反应 DWI 扩散受限程度的定量评价指标,是否能作为 HCC 术后早期复发的预测因素越来越受到人们的关注。Ali 等^[21]分析发现 ADC 值是术后早期复发显著独立预测因子($P=0.0002$)且该研究进一步获得最佳 ADC 预测界值为 $0.898 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 即 $\text{ADC} \leq 0.898 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 的 HCC 患者较 $\text{ADC} > 0.898 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 的 HCC 患者术后 3 年及 5 年生存率显著降低(分别为 77%、56% vs. 97%、97%; $P=0.0015$),研究人员分析造成此结果的原因可能是较低的 ADC 值与较差的组织学分化等级相关进而导致 HCC 术后早期复发的发生。Lee 等^[22]研究发现平均表观扩散系数值(the mean apparent diffusion coefficient values, ADC_{mean})低于 $1.023 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 及最小表观扩散系数值(the minimum apparent diffusion coefficient values, ADC_{min})低于 $0.773 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 的 HCC 患者其术后早期复发率明显增加($P=0.001$ 、 $P<0.001$),敏感度及特异度分别为 72.0%、62.9% 与 84.0%、71.9%。该研究结果还显示 ADC_{min} 识别早期复发风险性能明显优于 ADC_{mean} ($P=0.002$) 且是 HCC 早期复发独立预测因子($P<0.001$)。作者推测造成此结果的原因可能是 ADC_{min} 较 ADC_{mean} 而言最大程度的减少了宏观和/或微观坏死造成的 ADC 值的影响,最大程度的体现了肿瘤实性部分的细胞聚集程度。以往研究在 b 值的选择及扫描技术与参数间均存在一定差异,导致各研究结果对 ADC 值的准确描述略有不同,使其在预测 HCC 术后早期复发方面存在一定的局限。但是在未来标准化研究的趋势下,其定会对 HCC 早期复发的预测产生重大影响。

3. 扩散峰度成像

以 DWI 为基础发展的扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)在预测 HCC 早期复发中崭露头角。传统的 DWI 成像技术基于活体组织内水分子的扩散运动符合高斯分布的自由、随机的运动,但实际上组织微观结构的复杂性如细胞膜、细胞器等阻挡限制水分子的自由扩散,导致其运动状态并不严格符合传统 DWI 模型的随机布朗运动,且随着扫描序列中 b 值的增加(尤其 $b>1000 \text{ s}/\text{mm}^2$),非高斯扩散现象更加明显。基于以上 DWI 的局限性, Jensen^[23]教授于 2005 年首次提出 DKI 技术,作为分析活体组织内水分子非高斯扩散运动的多参数成像技术,通过参数量化实现了从高斯扩散到非高斯扩散的发展。作为 DWI 模型的发展延伸,DKI 用于量化非高斯扩散

运动并提供校正的 ADC 值,较传统的 DWI 模型更加准确地评估微环境结构的复杂性,从而获得更多扩散状态及微观结构信息。DKI 早期主要应用于中枢神经系统疾病的诊断如脑损伤、脑肿瘤等。随着技术的发展与体部研究的开展 DKI 在全身影像中的应用不断增加且均显示较好的可行性。平均表观峰度系数(mean apparent kurtosis coefficient, MK)是 DKI 最有价值的应用参数,代表多 b 值下扩散峰度在所有方向上的平均值,是评价感兴趣区内微观结构复杂程度的指标即微观结构越复杂, MK 值越大,非高斯分布扩散运动越显著。Cao 等^[24]前瞻性研究发现 MK 是系统评估肿瘤生物学行为最有前景的参数且 $MK \geq 0.89$ 是 HCC 术后早期复发的独立预测因子($P=0.002$)。目前 DKI 技术在预测 HCC 术后早期复发中的研究相对较少且技术参数和 b 值的设置作为 DKI 模型的关键目前仍未达成共识,因此未来探索 DKI 在肝脏病变中的研究仍需进一步深入。

4. 磁共振弹性成像

磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)等功能性 MRI 成像技术逐渐在 HCC 早期复发方面展开研究。MRE 作为一种新型的磁共振检查技术,通过施加周期性剪切波检测质子在运动敏感梯度场下的位移情况,从而得到反应组织或器官硬度的定量图像即“弹性图”^[25]。既往 MRE 临床应用多集中于对肝脏纤维化分期的判断,作为一种可靠安全且具非侵入性优势的特殊磁共振技术得到人们的广泛关注与肯定。近年来,随着 MRE 技术的不断发展、成像序列与成像方法的日渐成熟,探究其在预测 HCC 术后早期复发中的应用价值也愈发引起研究人员的关注。Wang 等^[26]通过对 HCC 患者进行术前 3D 全肿瘤硬度分析发现平均肿瘤硬度与术后早期复发明显相关($P=0.002$)且肿瘤僵硬每增加 1 Kpa 术后复发风险增加 16.3%。此外,Cho 等^[27]发现非肿瘤区域肝脏硬度 >4.5 Kpa 是 HCC 患者术后早期复发独立危险因素($P=0.017$)。目前越来越多证据表明肝脏硬度增加是 HCC 发生的重要危险因素^[28],因此 MRE 作为潜在的非侵入性影像生物标记物在预测 HCC 术后早期复发中展示出良好前景。但目前关于 MRE 在 HCC 术后早期复发方面的相关研究较少,其应用价值仍需进一步研究探讨。

影像组学预测 HCC 术后早期复发

“影像组学”作为一种新兴的影像学定量分析方法,最早由荷兰学者 Lambin 于 2012 年正式提出^[29],其深层次含义是通过计算机软件高通量地从传统医学图像(如 CT、MRI、PET 等)中提取大量定量影像学特

征,通过对影像学数据信息进行深层次挖掘与分析从而用于临床医疗决策^[30]。作为大数据技术与医学影像辅助诊断有机融合的新型评估方法,影像组学技术与基于肿瘤形态学变化的传统医学截然不同。目前影像组学已被用来预测包括 HCC 在内的多种癌症术后早期复发^[31,32],Zhang 等^[12]通过 MRI 纹理分析研究发现早期复发组与非早期复发组间熵值存在显著差异($P<0.05$)。熵值通常被认为是反应图像异质性的参数即图像异质性越大,其熵值越大。异质性通常反应组织结构的变化如肿瘤细胞浸润性生长、非正常新生血管形成及内部坏死等;异质性高低与早期复发密切相关即早期复发组肿瘤内部纹理更加不规则,熵值更高。该结论与 Li 等^[33]研究结果相符合。Zhang 等^[34]前瞻性地使用最小绝对收缩和选择算子方法(LASSO 模型)生成 14 个放射组学特征,通过与临床特征包括甲胎蛋白水平等相结合,建立临床放射组学模型,用于 HCC 术后早期复发的预测,展现了良好的辨别率与校准度,证实其可作为术前预测 HCC 术后早期复发风险的一种无创且有效的工具。影像组学作为新兴研究领域,在临床应用过程中尚存在诸多不足之处,如特征提取无统一标准、预测模型建立需消耗大量时间且效果不佳等。但在复杂的计算机视觉和深度学习时代,影像组学技术必将对现代临床实践产生巨大影响。

展望与小结

HCC 根治性切除手术后早期复发是患者预后生存不佳的重要危险因素,尽管肿瘤相关因素如分化程度及微血管侵犯等已被认为是早期复发的相关危险因素,但其结果通常只能经由术后组织病理学进行评估,因此术前确定 HCC 早期复发的非侵入性预测指标,对进一步临床干预及患者预后意义重大。

参考文献:

- [1] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma[J]. The New England J Medicine, 2019, 380(15): 1450-1462.
- [2] Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis[J]. Ann Surg, 2015, 261(5): 947-955.
- [3] Kobayashi T, Aikata H, Kobayashi T, et al. Patients with early recurrence of hepatocellular carcinoma have poor prognosis[J]. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2017, 16(3): 279-288.
- [4] 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.
- [5] Xu X F, Xing H, Han J, et al. Risk factors, patterns, and outcomes of late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter study from china[J]. JAMA Surg, 2019, 154(3): 209-217.

- [6] 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): 432-42.
- [7] Kim H, Park MS, Choi JY, et al. Can microvessel invasion of hepatocellular carcinoma be predicted by pre-operative MRI? [J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(7): 1744-1751.
- [8] Ariizumi S, Kitagawa K, Kotra Y, et al. A non-smooth tumor margin in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid disodium (Gd-Eob-Dtpa)-enhanced magnetic resonance imaging predicts microscopic portal vein invasion, intrahepatic metastasis, and early recurrence after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011, 18(4): 575-585.
- [9] Zhang L, Kuang S, Chen J, et al. The role of preoperative dynamic contrast-enhanced 3. 0T MR imaging in predicting early recurrence in patients with early-stage hepatocellular carcinomas after curative resection[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1336.
- [10] Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, et al. Liver imaging reporting and data system (Li-Rads) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients [J]. *Radiology*, 2018, 289(3): 816-830.
- [11] An C, Kim DW, Park YN, et al. Single hepatocellular carcinoma: preoperative MR imaging to predict early recurrence after curative resection[J]. *Radiology*, 2015, 276(2): 433-443.
- [12] Zhang J, Liu X, Zhang H, et al. Texture analysis based on preoperative magnetic resonance imaging (MRI) and conventional MRI features for predicting the early recurrence of single hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *Acad Radiol*, 2019, 26(9): 1164-1173.
- [13] Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis [J]. *Abdom Imaging*, 2011, 36(3): 264-272.
- [14] Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 850-855.
- [15] Zhang XP, Chen ZH, Zhou TF, et al. A nomogram to predict early postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombus after R0 liver resection: a large-scale, multicenter study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(9): 1644-1651.
- [16] Ahn SJ, Kim JH, Park SJ, 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.
- [17] Jung SM, Kime JM, Choi GS, et al. Characteristics of early recurrence after curative liver resection for solitary hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(2): 304-311.
- [18] Cheng Z, Yang P, Qu S, et al. Risk factors and management for early and late intrahepatic recurrence of solitary hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(5): 422-427.
- [19] Lu XY, Xi T, Lau WY, et al. Pathobiological features of small hepatocellular carcinoma: correlation between tumor size and biological behavior[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(4): 567-575.
- [20] Lewis S, Dyvorne H, Cui Y, et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: techniques and applications[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2014, 22(3): 373-395.
- [21] Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Diffusion-weighted imaging of hepatocellular carcinoma for predicting early recurrence and survival after hepatectomy[J]. *Hepatol Int*, 2013, 7(2): 662-668.
- [22] Lee S, Kim SH, Hwang JA, et al. Pre-operative adc predicts early recurrence of hcc after curative resection[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(2): 1003-1012.
- [23] Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging [J]. *Magn Reson Med*, 2005, 53(6): 1432-1440.
- [24] Cao L, Chen J, Duan T, et al. Diffusion kurtosis imaging (DKI) of hepatocellular carcinoma: correlation with microvascular invasion and histologic grade[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2019, 9(4): 590-602.
- [25] Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 37(3): 544-555.
- [26] Wang J, Shan Q, Liu Y, et al. 3d MR elastography of hepatocellular carcinomas as a potential biomarker for predicting tumor recurrence[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(3): 719-730.
- [27] Cho HJ, Kim B, Kim HJ, et al. Liver stiffness measured by MR elastography is a predictor of early hcc recurrence after treatment[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(8): 4182-4192.
- [28] Ichikawa S, Motosugi U, Enomoto N, et al. Magnetic resonance elastography can predict development of hepatocellular carcinoma with longitudinally acquired two-point data[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(2): 1013-1021.
- [29] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-4446.
- [30] Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges[J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(9): 1234-1248.
- [31] Huang YQ, Liang CH, He L, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2157-2164.
- [32] Huang Y, Liu Z, He L, et al. Radiomics signature: a potential biomarker for the prediction of disease-free survival in early-stage (I or II) non-small cell lung cancer[J]. *Radiology*, 2016, 281(3): 947-957.
- [33] Li Z, Mao Y, Huang W, et al. Texture-based classification of different single liver lesion based on spair T₂W MRI images[J]. *BMC Med Imaging*, 2017, 17(1): 42.
- [34] Zhang Z, Jiang H, Chen J, et al. Hepatocellular carcinoma: radiomics nomogram on gadoxetic acid-enhanced MR imaging for early postoperative recurrence prediction[J]. *Cancer Imaging*, 2019, 19(1): 22.