

体素内不相干运动成像在预测肝癌微血管侵犯中的价值

陈俊羽,殷江浩,李侠

【摘要】 目的:探讨体素内不相干运动成像(IVIM)在预测肝细胞肝癌(HCC)微血管侵犯(MVI)中的价值。**方法:**回顾性纳入经手术病理证实为 HCC 的 104 例患者,并分为 MVI 阳性组和 MVI 阴性组。所有患者术前均完成了单 b 值 DWI、多 b 值 IVIM 及增强扫描。测量 HCC 患者 DWI 参数表观扩散系数(ADC)及 IVIM 参数扩散系数(D)、灌注相关扩散系数(D^*)和灌注分数(f)。比较 MVI 阳性组和阴性组 DWI 和 IVIM 参数的差异。采用 Logistic 回顾分析预测 MVI 阳性的独立危险因素,同时采用受试者操作特征(ROC)曲线评估差异有统计学意义的参数对 MVI 的预测效能。**结果:**在 104 例 HCC 中,MVI 阳性 57 例,MVI 阴性 47 例;MVI 阳性组的 ADC 值和 D 值均低于 MVI 阴性组($P < 0.05$),而两组的 D^* 和 f 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。D 值是预测 MVI 的独立危险因素,当其临界值为 $0.853 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,预测 MVI 阳性的曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度分别为 0.826, 80.9% 和 71.2%。**结论:**D 值在预测 HCC 患者的 MVI 中优于 ADC 值,IVIM 成像有助于 HCC 患者的精准治疗及术后管理。

【关键词】 肝细胞肝癌;微血管侵犯;扩散加权成像;体素内不相干运动

【中图分类号】 R445.2;R735.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)11-1396-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.11.011

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of intravoxel incoherent motion imaging in predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma CHEN Jun-yu, YIN Jiang-hao, LI Xia. Radiology Department, Wuhan Fourth Hospital, Wuhan 430030, China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of intravoxel incoherent motion imaging (IVIM) in predicting microvascular invasion (MVI) in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** A total of 114 patients with HCC confirmed by surgery and pathology were retrospectively included and divided into MVI-positive and MVI-negative group. All patients underwent single b-value DWI, multi-b-value IVIM and dynamic contrast enhancement before surgery. DWI-derived apparent diffusion coefficient (ADC), and IVIM-derived diffusion coefficient (D), perfusion-related diffusion coefficient (D^*) and perfusion fraction (f) were measured. DWI and IVIM parameters were compared between MVI positive and negative group. Logistic regression analysis was used to determine the independent risk factors of MVI, and receiver operating characteristic (ROC) curves were used to assess diagnostic performance for positive MVI. **Results:** Among the 114 HCC cases, 57 were MVI-positive and 47 were MVI-negative; the ADC value and D value of the MVI-positive group were lower than those of the MVI-negative group ($P < 0.05$), while the D^* and f values were not significantly different ($P > 0.05$). D value is an independent risk factor for predicting MVI. With the cutoff of $0.853 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, the area under the curve (AUC), sensitivity, specificity and accuracy for predicting MVI are 0.826, 80.9% and 71.2%, respectively. **Conclusion:** D value is superior than ADC value in predicting MVI of HCC, and IVIM may be valuable for precise treatment and management of HCC patients.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Microvascular invasion; Diffusion weighted imaging; Intravoxel incoherent motion

作者单位:430000 武汉,武汉市第四医院放射科
作者简介:陈俊羽(1983-),女,四川广安人,主治医师,主要从事 MR 影像诊断工作。
通讯作者:李侠, E-mail:3549397@qq.com

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一。虽然手术切除、射频放疗、肝移植方法等均对肝癌有一定的治疗效果,但其术后复发率仍居高不下,严重影响患者的预后^[1]。微血

管侵犯(microvascular invasion, MVI)是肝癌复发的重要因素^[2],因此,明确是否存在 MVI 对肝癌治疗方案

的制定具有重要意义。扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)可无创反映肿瘤内水分子的扩散特征,揭示微观结构,在 MVI 的预测中已有报道^[3-4]。然而,传统 DWI 是基于单指数模型,并不能完全反映扩散信号的变化。体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)成像包括真实扩散及毛细血管微循环灌注两个方面,对扩散运动的描述更接近真实。IVIM 成像在预测 MVI 中的价值尚未有报道,因此本研究探讨 IVIM 成像在预测 HCC 中 MVI 的应用价值。

材料与方法

1.一般资料

回顾性分析 2016 年 2 月—2021 年 8 月经手术和病理证实的 145 例 HCC 患者的 MR 图像资料。纳入标准:①所有患者为初发首诊,MR 检查前未进行各种治疗;②影像检查和手术时间间隔在一个月之内。排除标准:图像质量不佳,不符合测量要求。最终纳入 104 例患者,男 78 例,女 26 例,年龄 42~81 岁,平均年龄(60.4±9.3)岁。本研究通过了本院伦理委员会批准,免除受试者知情同意。

2.检查方法

采用 1.5T 超导磁共振成像系统(SIGNA 1.5T HDi,GE Healthcare),8 通道腹部相控阵线圈。扫描前患者空腹 6~8 h,并进行平静呼吸和屏气训练。扫描序列及参数如下:①T₂WI:FOV 38 cm×38 cm,矩阵 320×256,层厚 6 mm,层间距 2 mm,TE 85 ms,TR 8000 ms;②单 b 值 DWI 序列:FOV 38 cm×38 cm,矩阵 128×128,层厚 6 mm,层间距 2 mm,TR 6000 ms,TE 78 ms,b 值分别为 0 和 800 s/mm²;③多 b 值 IVIM 序列:常规参数同前,b 值分别为 0、20、50、100、150、200、400、600、800、1000 s/mm²;④肝脏加速容积采集技术(liver acquisition with volume acceleration, LAVA)动态增强序列,FOV 38 cm×38 cm,翻转角(FA)12°,TR 3.8 ms,TE 1.8 ms,矩阵 288×224,层厚 4.0 mm。对比剂采用钆喷酸葡胺(Gd-DTPA,拜耳药业),注射剂量为 0.2 mmol/kg 体重,流率 2.0 mL/s,随后用等速等量生理盐水冲管,采集蒙片、动脉期、门静脉期、平衡期及延迟期。

3.图像分析

将图像传至 AW 4.6 工作站(Advantage Workstation 4.6,GE Healthcare),分别处理 DWI 和 IVIM 图像。DWI 后处理得到表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图。ADC 值的计算基于以下

公式: $S_b/S_0 = \exp(-bADC)$ 。IVIM 参数计算基于以下公式: $S_b/S_0 = f\exp(-bD^*) + (1-f)\exp(-bD)$,其中 S₀ 为 b 值为 0 时的信号强度,而 S_b 则为 b 值为非 0 时的信号强度。D 值为扩散系数,代表纯的水分子扩散运动,单位为 mm²/s,D* 值为灌注相关的扩散运动,单位为 mm²/s,f 值为灌注分数。两名腹部专业硕士研究生勾画肿瘤所有层面的边界,以增强图像作为参考,尽量避免囊变坏死区。计算肿瘤整体各参数的平均值,最终由一名有 15 年腹部 MR 诊断经验的副主任医师对 ROI 勾画的准确性进行审核。

4.HCC 病理结果及 MVI 判定

由一名 8 年诊断经验的病理专家进行 HCC 病理分级及有无 MVI 的判定,标准为显微镜下内皮细胞衬覆的血管腔内可见癌细胞巢团即可诊断 MVI,常见于癌旁肝组织内门静脉小分支及肿瘤包膜内血管。

5.统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件将数据进行统计分析,采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评价两名研究生测量结果的一致性(ICC≤0.5,一致性差;ICC 为 0.51~0.75,中度一致性;ICC 为 0.76~0.90,一致性较好;ICC>0.90,一致性很好)。采用 K-S 检验分析数据的正态分布性,检验结果显示各参数均服从正态分布,测量结果以均数±标准差表示。采用独立样本 t 检验比较 MVI 阳性和 MVI 阴性组的 D、D* 及 f 值,采用 Logistic 回归分析预测 MVI 的独立影响因素。采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估差异有统计学意义的参数对 MVI 阳性的诊断效能。以 P<0.05 表示差异有统计学意义。

结 果

1.HCC 患者 MVI 分组结果及临床病理特征

在 104 例 HCC 中,MVI 阳性组 57 例,其中男 43 例,女 14 例,平均年龄 63.2±12.6 岁。MVI 阴性组 47 例,其中男 35 例,女 12 例,平均年龄 56.7±8.5 岁。两组间年龄和性别的差异无统计学意义(P>0.05),见表 1。

表 1 两组患者临床资料及病理结果对比

临床病理特征	MVI 阳性 (n=57)	MVI 阴性 (n=47)	χ ² /t	P
性别			0.324	0.570
男	44 (77.2%)	34 (72.3%)		
女	13 (22.8%)	13 (27.7%)		
年龄(岁)	63.4±9.0	60.4±7.2	1.807	0.074
病理分化程度			1.716	0.185
高中分化	29 (52.6%)	30 (63.8%)		
低分化	28 (47.4%)	17 (36.2%)		

2.测量结果一致性检验及 DWI 和 IVIM 参数比较

两名研究生测量结果的 ICC 值在 0.825~0.930 之间,一致性较好。HCC MVI 阳性患者平扫、增强及 IVIM 影像表现见图 1。MVI 阳性组及阴性组 DWI/IVIM 参数比较结果显示,MVI 阳性组的 ADC 值和 D 值均低于 MVI 阴性组($P<0.05$),而两组的 D^* 和 f 值差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 MVI 阳性组和阴性组 ADC 及 IVIM 参数比较

参数	MVI 阳性组 (n=57)	MVI 阴性组 (n=47)	<i>t</i>	<i>P</i>	ICC
ADC($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)	1.01 $\pm$ 0.28	1.32 $\pm$ 0.25	5.741	<0.001	0.885
D($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)	0.75 $\pm$ 0.26	1.07 $\pm$ 0.21	6.742	<0.001	0.930
D*($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)	21.1 $\pm$ 6.71	18.7 $\pm$ 5.66	1.912	0.059	0.840
<i>f</i>	0.30 $\pm$ 0.08	0.29 $\pm$ 0.06	0.102	0.250	0.825

3.Logistic 回归及 ROC 曲线分析

将存在组间差异的参数进行单因素回顾分析,结果显示,MVI 阳性组与 MVI 阴性组的 ADC 值($\text{OR}=1.486,95\%\text{CI}:1.253\sim 1.762,P<0.001$)和 D 值($\text{OR}=1.690,95\%\text{CI}:1.372\sim 2.082,P<0.001$)差异具有统计学意义。继续进行多因素回归分析,D 值是预测 MVI 阳性的独立危险因素($\text{OR}=3.274,95\%\text{CI}:1.670\sim 6.421,P<0.01$),而 ADC 值则不是独立危险因素($P>0.05$)。ADC 值和 D 值预测 MVI 的 ROC 曲线分析见图 2。ADC 值和 D 值的 AUC 分别为 0.787 和 0.826。当 D 的截断值为 $0.853\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 时($95\%\text{CI}:0.749\sim 0.903$),敏感度为 80.9%,特异度为 71.2%。

讨 论

微血管癌栓,是指在显微镜下在内皮细胞衬覆的血管腔内的癌细胞巢团,当管腔内出现悬浮癌细胞数目 ≥ 50 个时,即可称为 MVI。MVI 反映 HCC 早期侵袭及转移能力,与术后复发和远期生存率密切相关^[5]。早期确定 MVI,就可进行更大范围的手术切除或射频

消融改善预后。然而,目前 MVI 只能通过术后病理证实,术前穿刺活检虽然有一定的帮助,但属于有创性方法,且存在取样误差。因此,术前无创评估 MVI 对于 HCC 的精准治疗尤为重要。

研究报道,MR 常规形态学成像,如肿瘤大小、边缘、动脉期瘤周强化、肝胆期肿瘤信号、瘤周低信号等表现均可帮助预测是否存在 MVI^[6-8]。然而,影像特征与 MVI 的相关性仍不明确。DWI 及 ADC 值在肝脏病变检出、鉴别诊断等方面的价值优于解剖成像,而其在判断 MVI 中的价值也越来越受到关注。本研究发现,MVI 阳性组的 ADC 值低于 MVI 阴性组,表明 ADC 值可帮助预测 MVI,这与以往的研究结果一致^[9-11]。然而,在多因素回归分析中,ADC 值并不是预测 MVI 的独立因素。随着对扩散成像研究的深入,有学者发现组织中毛细血管随机排列类似水分子的扩散,当 b 值较低($<200\text{ s}/\text{mm}^2$)的时候,微循环灌注是影响扩散信号的主导因素,因此提出了基于双指数模型的 IVIM 理论^[12]。国内外研究均证实,IVIM 在肝脏病变的良恶性鉴别及疗效评价等方面的价值均要优于单指数的 ADC 值^[13-14]。本研究表明,MVI 阳性组的 D 值显著下降,诊断效能优于 ADC 值,且多因素回归分析提示其也是预测 MVI 的危险因素,这也提示微循环灌注会影响 ADC 的测量。MVI 阳性组中 ADC 和 D 值的下降可能与以下原因有关,MVI 阳性的肿瘤恶性程度更高,侵袭性更强,增殖速度更快,使得细胞密度更大,因此细胞间水分子扩散受限。同时,异质性更高的肿瘤核浆比例更高,细胞内水分子扩散也受影响。此外,MVI 患者的门静脉、肝静脉分支内的微小癌栓也是阻碍水分子的自由扩散的因素之一。在本研究中, D^* 值和 f 值在 MVI 阳性与阴性组中差异并无

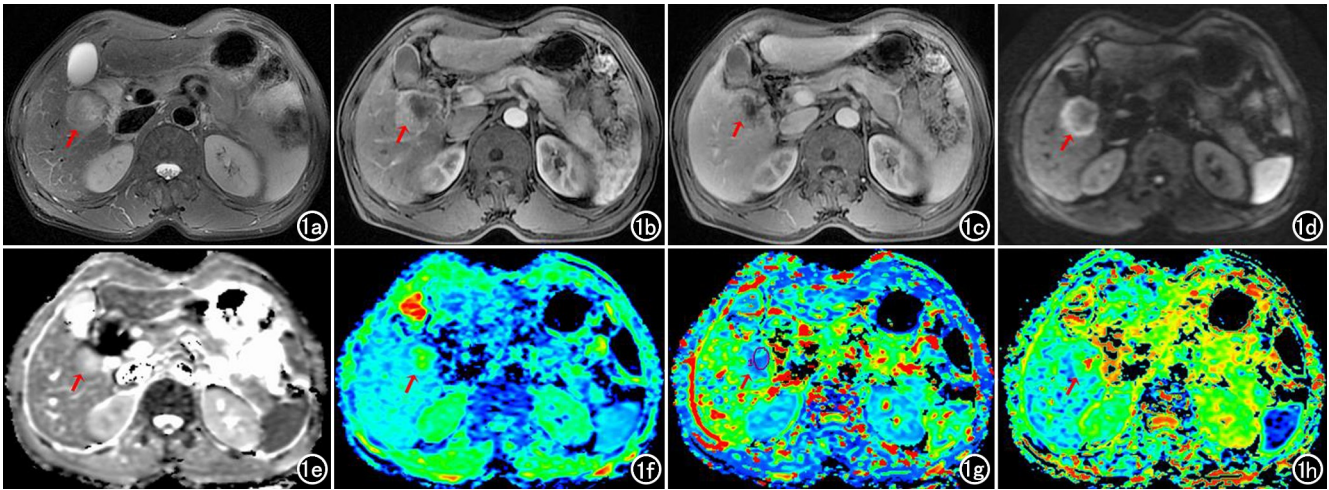


图 1 男,64 岁,肝右叶 HCC,MVI 阳性。a)T₂ 压脂序列可见肿瘤信号混杂;b)动脉期,肿瘤不均匀强化;c)门静脉期,强化退出;d)b 值为 800s/mm² 时的 DWI 图;e) ADC 图,ADC=1.13 $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$;f)IVIM D 图,D=0.92 $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$;g)IVIM D* 图,D*=11.6 $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$;h)IVIM f 图,f=27.4%。

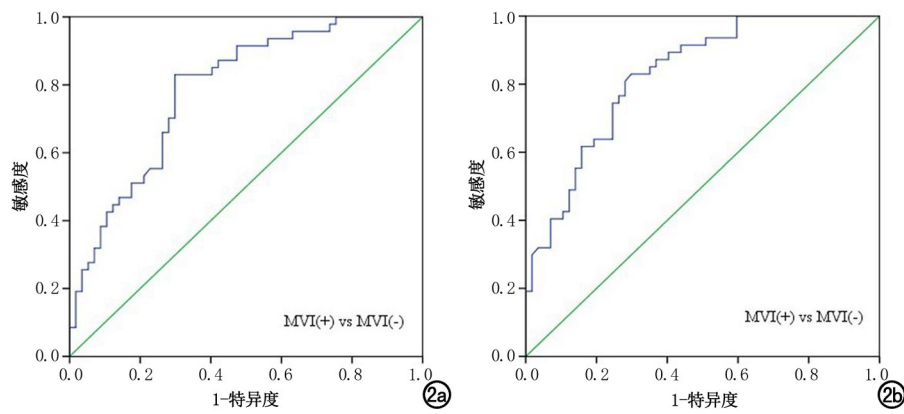


图2 a)ADC 值预测 MVI 的 ROC 曲线;b)D 值预测 MVI 的 ROC 曲线。

统计学意义,这与 Wei 等^[15]研究结果一致。D* 值反映血流灌注量,而 f 值与肿瘤血管生成有关,两组 D* 和 f 值无差异的原因可能在于 MVI 主要存在于镜下微血管中,轻微的血流改变尚不足以引起宏观的血流量变化。Li 等^[16]的研究报道 MVI 阳性患者 D* 值和 f 值有轻微升高,这可能与序列参数设置的不同有关,以往研究报道 TE 值、T2 效应、噪声等对 D* 和 f 值均有一定影响,且测量结果的稳定性和可重复性都有待提高^[17]。

本研究存在一些不足之处:第一,样本量较小,需要更大样本量及多中心的研究。第二,DWI 基于单次激发平面回波成像,图像分辨率低,且存在变形及磁敏感伪影,勾画肿瘤边界容易出现误差。下一步的研究可采用多次激发成像技术改善 DWI 的图像质量^[18],提高测量准确性。第三,组织病理的采样部位和图像测量点难以匹配,因此,本研究测量了肿瘤整体的参数值,以尽可能减少这种误差。

总之,MVI 严重影响 HCC 患者复发和预后,术前无创的预测 MVI 至关重要。IVIM 参数中的 D 值优于传统 ADC 值,能更好的帮助判断 MVI,且是预测 MVI 的独立危险因素,因此在 HCC 患者治疗方案的选择和预后评价中具有一定价值。

参考文献:

- [1] Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 250-261.
- [2] Erstad DJ, Tanabe KK. Prognostic and therapeutic implications of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(5): 1474-1493.
- [3] Okamura S, Sumie S, Tonan T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts malignant potential in small hepatocellular carcinoma[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(8): 945-952.
- [4] 朱永健, 冯冰, 王炳智, 等. 钆塞酸二钠增强磁共振成像联合磁共振扩散加权成像对肝细胞癌微血管侵犯和预后的预测价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(3): 312-317.

- [5] Isik B, Gonultas F, Sahin T, et al. Microvascular venous invasion in hepatocellular carcinoma: why do recurrences occur? [J]. J Gastrointest Cancer, 2020, 51(4): 1133-1136.
- [6] Min JH, Lee MW, Park HS, et al. Inter-observer variability and diagnostic performance of gadoteric acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2020, 297(3): 573-581.
- [7] 赵永倩, 赵新湘. 原发性肝细胞肝癌微血管浸润分级的危险因素预测[J]. 放射学实践, 2020, 35(11): 1453-1457.
- [8] 焦琳琳, 段崇锋, 于海洋, 等. 钆塞酸二钠增强 MRI 定量及定性评价肝癌微血管侵犯的价值[J]. 放射学实践, 2021, 36(8): 1026-1031.
- [9] Server S, Sabet S, Yaghouti K, et al. Value of imaging findings in the prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Transplant Proc, 2019, 51(7): 2403-2407.
- [10] Surov A, Pech M, Omari J, et al. Diffusion-weighted imaging reflects tumor grading and microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2021, 10(1): 10-24.
- [11] Kim JG, Jang KM, Min GS, et al. Questionable correlation of the apparent diffusion coefficient with the histological grade and microvascular invasion in small hepatocellular carcinoma[J]. Clin Radiol, 2019, 74(5): 19-406.
- [12] Iima M, Le Bihan D. Clinical intravoxel incoherent motion and diffusion MR imaging: Past, Present, and Future[J]. Radiology, 2016, 278(1): 13-32.
- [13] Li YT, Cercueil JP, Yuan J, et al. Liver intravoxel incoherent motion (IVIM) magnetic resonance imaging: a comprehensive review of published data on normal values and applications for fibrosis and tumor evaluation[J]. Quant Imaging Med Surg, 2017, 7(1): 59-78.
- [14] Choi IY, Lee SS, Sung YS, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging for characterizing focal hepatic lesions: correlation with lesion enhancement[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(6): 1589-1598.
- [15] Wei Y, Huang Z, Tang H, et al. IVIM improves preoperative assessment of microvascular invasion in HCC[J]. Eur Radiol, 2019, 29(10): 5403-5414.
- [16] Li H, Zhang J, Zheng Z, et al. Preoperative histogram analysis of intravoxel incoherent motion (IVIM) for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Radiol, 2018, 105: 65-71.
- [17] 罗宁, 边杰. 肝脏体素内不相干运动扩散加权成像的应用研究及进展[J]. 实用放射学杂志, 2019, 35(4): 659-662.
- [18] Chang HC, Chen G, Chung HW, et al. Multi-shot diffusion-weighted MRI with multiplexed sensitivity encoding (MUSE) in the assessment of active inflammation in Crohn's disease[J]. J Magn Reson Imaging, 2022, 55(1): 126-137.

(收稿日期: 2022-04-22 修回日期: 2022-07-21)