

肝细胞癌影像诊断的“术”与“道”——影像技术与病理特征

魏毅, 叶铮, 蒋涵羽, 曲亚莉, 张韵, 陈婕, 魏鸿, 姚杉, 宋彬

【摘要】 肝硬化结节多步癌变(multi-step hepatocarcinogenesis)是肝细胞癌(HCC)发生发展的重要病理特点。肿瘤新生血管生成是HCC最主要的组织病理学特征,成为影像学活体无创诊断HCC高特异性的基础。近年来,在形态学成像的基础上结合功能影像学技术可以实现对HCC多种微观病理改变的可视化和定量分析,使得对HCC的深层次精准影像评价出现了新的局面。结合肝硬化结节多步癌变的多层次病理特征,本文复习归纳了相关功能影像技术进展和HCC诊断新标准,旨在加深对影像成像的“术”和所反映的病理层面的“道”的认识和理解。

【关键词】 肝细胞癌;病理特征;影像技术;诊断标准

【中图分类号】 R735.7;R445.2;R814.42 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2021)04-0421-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.04.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



原发性肝癌是全球第六常见恶性肿瘤和排名第三的肿瘤致死病因,其中又以肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)多见,约占85%~90%^[1]。HCC是目前唯一无需术前病理证实、仅依靠流行病学和典型影像征象即可确诊的实体肿瘤^[2]。然而,对于部分极早期和早期HCC,往往因缺乏典型的影像征象而致病灶的漏诊;另一方面,对于部分进展期HCC,可出现与其它肝脏肿瘤易于混淆的影像表现,而致病灶的误诊。

时空异质性是不典型HCC影像学表现的微观病理学基础,其主要表现为同一病灶内的不同部位往往具有不同基因组和免疫微环境改变,从而表现出不同的病理学行为特征。基于病理特征的功能影像技术为全方位评估HCC的病理特征提供了可能,不仅可反映肿瘤新生血管生成、肿瘤细胞密度和结构改变,还可反映肿瘤细胞膜的功能、组织代谢和生理状态改变等,为聚焦微观病理特征改变的影像诊断打下基础。

微观病理特征改变是HCC不同影像征象的基础。HCC的诊断不应仅局限于典型的影像学征象,其诊断标准更应围绕反映肿瘤发生、发展过程中不同病理特征改变的影像征象,多维度、全方位地挖掘肝细胞癌异质性的“影像-病理”特征,从而真正实现HCC的个体化精准诊疗。基于此,本文拟结合肝硬化结节多步癌变的多层次病理特征,复习归纳相关功能影像技术进展和HCC诊断新标准,以期加深对影像成像的“术”和所反映的病理层面的“道”的认识和理解。

影像征象的组织病理改变基础

1. 肝细胞癌的新生血管生成

肝硬化结节进展为HCC是一个多步骤癌变过程,由再生结节(regenerative nodule, RN)、低级不典型增生结节(low-grade dysplastic nodule, LGDN)、高级不典型增生结节(high-grade dysplastic nodule, HGDN)逐渐演变为HCC,在这一过程中其血供可发生显著改变(图1)^[3]。随着肿瘤新生血管生成、血管内皮细胞通透性增加,门静脉供血逐渐减少,异常动脉供血逐步增加并成为主导^[3]。多期动态增强扫描可反映肿瘤的新生血管生成和血供改变情况:由于病灶内新生肿瘤血管生成使得肿瘤动脉血流灌注增加,因此在增强扫描动脉期HCC相对于邻近肝实质常表现为明显强化;但在门脉期和延迟期,由于门静脉供血减少,相较于强化的正常肝脏实质,HCC病灶常表现为低强化,此为HCC典型征象“快进快出”的病理基础。

然而,在极早期及部分早期HCC病灶中,新生血管尚未完全形成;而在部分进展期HCC中,则可因无氧糖酵解致肿瘤新生血管的形成过程停止。因此,上述原因可导致部分HCC缺乏典型的强化特征。肿瘤新生血管的定量评估对此类缺乏典型征象HCC的诊断和生物学行为评估至关重要。CT和MRI多期灌注成像技术可通过血流动力学模型定量评估组织的血流灌注、血管通透性和血管外-细胞外间隙的情况,直接反映肿瘤的新生血管生成和新生肿瘤血管面积等。此外,多期灌注成像参数亦可反映如CD31、微血管密度(microvessel density, MVD)和血管包埋肿瘤簇(vessels encapsulating tumor clusters, VETC)等表达

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院放射科
 作者简介:魏毅(1992-),男,四川南充人,博士,讲师,主要从事腹部影像诊断工作。
 通信作者:宋彬, E-mail: cjr.songbin@vip.163.com
 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81971571);四川省科技厅重点研发项目(2021YFS0021)

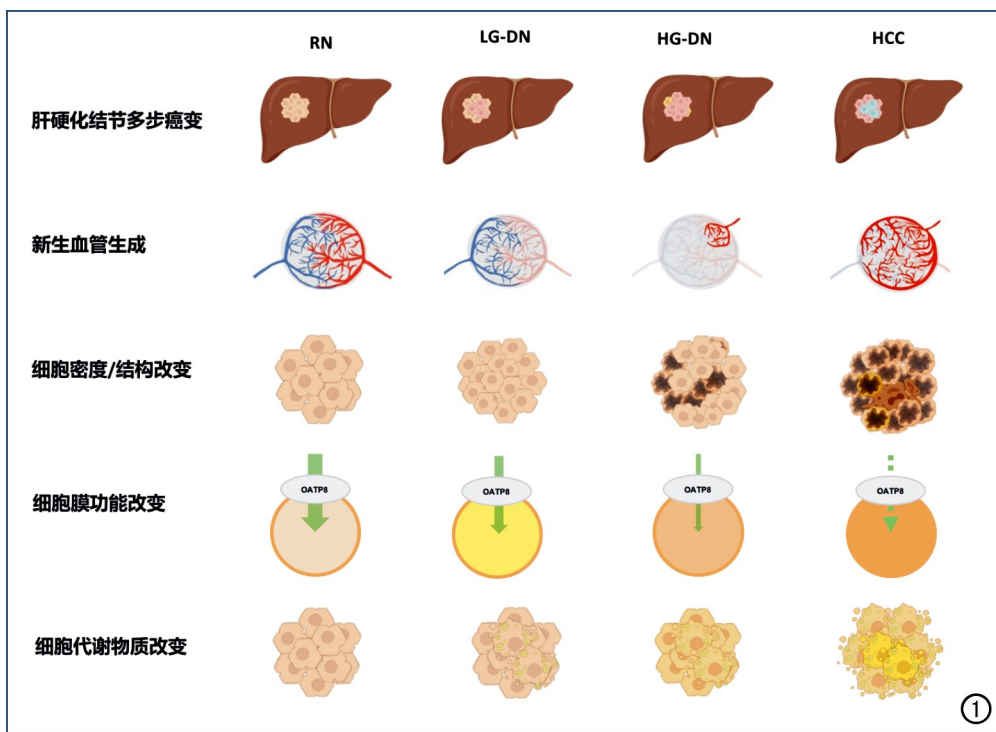


图1 肝硬化结节多步骤癌变过程中主要病理特征改变^[3]。

情况,有助于探明肿瘤新生血管生成的相关特征改变,并辅助 HCC 疗效评估及预后判定^[4-6]。

2. 肿瘤细胞结构和细胞密度改变

在肝硬化结节多步癌变过程中,肿瘤细胞在增殖过程中逐步发生异型分化和分裂,其细胞形态、结构和密度常随之发生显著改变。癌前结节中肿瘤细胞核可正常或轻度异型,细胞核/细胞浆比值正常或稍高;早期 HCC 分化良好,癌细胞体积小,排列成细梁状;晚期 HCC 分化差,细胞核浓染,细胞形状不规则,排列松散,细胞密度可达周围肝实质的两倍及以上。

扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)主要反映细胞外水分子的扩散受限程度,当细胞形态(细胞异型化)、结构(细胞核肿大、深染)和细胞密度(细胞分裂加快)发生改变时,细胞外水分子表现为扩散受限,即病灶在 DWI 图像上呈高信号。研究显示, DWI 受限诊断 HCC 的敏感度为 93.07%~98.93%,特异度为 43.96%~64.93%^[7]。此外,基于 DWI 不同模型可对肿瘤的细胞密度、细胞结构和细胞外间隙进行准确评估,从而间接反映肿瘤的病理分级、微血管侵犯、肿瘤内淋巴细胞浸润和肿瘤侵袭性等生物学行为。

3. 肝脏细胞膜功能改变

肝脏细胞的种类多样、功能复杂,细胞膜上有多种信号通路和受体,这为特异性对比剂在肝脏成像方面的应用提供了基础。目前广泛应用的肝脏特异性对比剂钆塞酸二钠(gadoxetate disodium, Gd-EOB-DT-

PA),不仅具有如其它细胞外对比剂缩短 T_1 弛豫时间的动态增强效果,更重要的是,对于正常功能的肝细胞,约有 50% 的对比剂可被细胞膜表面的有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)摄取而进入肝细胞内,再以多耐药相关蛋白(multi-drug resistance protein, MRP)为载体由胆道系统排泄。但是,对于肿瘤细胞其细胞膜功能异常或缺失,无法通过细胞膜受体摄取造影剂,在肝胆期(hepatobiliary phase, HBP)相对背景肝实质而表现为低或稍低信号。有研究显示,

HBP 低信号诊断 HCC 的敏感度达 94.65%~99.64%,特异度为 54.36%~74.35%^[7]。对于肝脏病灶的诊断,肝胆期扫描的真正价值在于对再生结节、高度不典型增生结节和早期 HCC 的鉴别,对于肝胆期呈低信号的高危结节,2 年内进展为 HCC 的概率为 85%,故此征象常可用于早期高危肝结节的筛查。此外,基于肝胆特异性对比剂的对比增强扫描还可对肿瘤的生物行为、Wnt/ β -catenin 通路及 HCC 早期复发和预后预测等进行评估,提高对 HCC 全程的管理水平。

4. 肝脏代谢物质的改变

肝脏是人体最重要的物质代谢器官,在 HCC 的发生和发展过程中常伴随着代谢物质的改变,如脂肪代谢、铁代谢等,故可通过定量影像手段进行精准评估。肿瘤细胞内无氧糖酵解增加、肿瘤内缺氧,可进一步导致脂代谢异常、致脂肪变性和肿瘤内脂粒沉积。故高危结节内出现脂肪相关影像征象,可提高 HCC 诊断的特异度。质子密度脂肪分数(proton density fat fraction, PDFF)的定量测量是基于人体组织内脂肪质子比水质子进动频率慢 3.5 ppm 的化学位移现象,运用水脂分离技术,能够定量分析肝脏的脂肪含量,且具有无创、准确和可重复性高等优势,有望取代目前的金标准即病理活检^[8-9]。另一方面,肝脏是人体最大且最重要的贮铁器官,多种病因可引起铁过载,致肝细胞损害和肝功能异常,进而促使肝纤维化、肝硬化及 HCC 的发生、发展^[10-11]。铁具有顺磁性,可增加弛

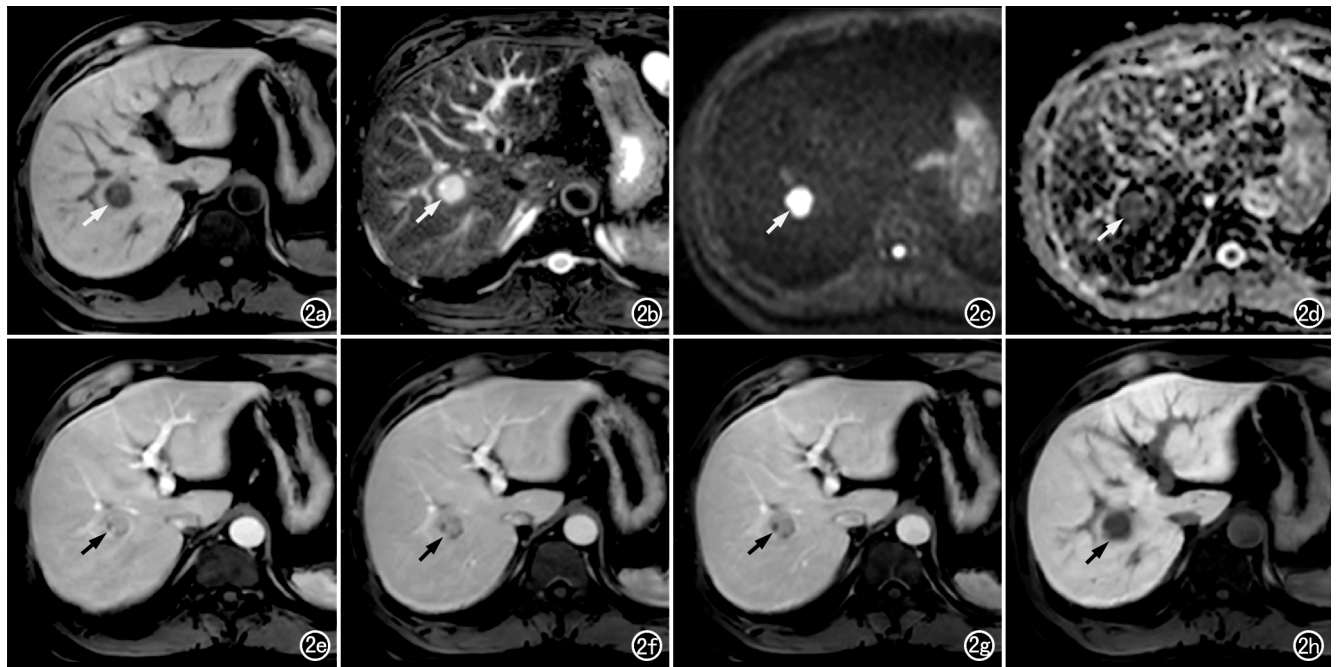


图2 HCC患者,男,43岁。a)T₁WI示肝右上段内有一圆形结节呈低信号(箭);b)T₂WI示结节呈高信号(箭);c)DWI示结节呈明显高信号(箭);d)ADC图示结节呈低信号(箭);e)增强后动脉晚期示结节无明显强化(箭);f)门脉期示结节信号低于周围肝实质(箭);g)延迟期示结节信号稍低于周围肝实质(箭);h)肝胆期示病灶呈低信号(箭)。基于传统“快进快出”的诊断标准,本例的MRI表现不足以诊断为HCC,而采用“HBP低信号+DWI高信号”的诊断标准可诊断为HCC,术后病理证实该结节为中~低分化HCC。

豫率,缩短弛豫时间、尤其是T₂弛豫时间。可以利用T₂*-mapping技术、磁敏感加权成像技术或定量磁化率图技术测得的T₂*和R₂*等定量参数值的变化来反映肝脏铁代谢情况。

肝细胞癌诊断标准的探讨

1. 各指南中的HCC诊断标准

目前常用的肝细胞癌诊断标准主要包括我国卫生健康委员会发布的原发性肝癌诊疗规范(2019年版)、美国放射学院提出的肝脏影像报告及数据系统(Liver Imaging Reporting and Data System, LI-RADS)、欧洲肝病研究学会提出的肝癌诊疗指南,其诊断流程中均将“快进快出”的强化方式作为诊断依据。相较于LI-RADS等西方指南更注重HCC诊断的特异度,亚太地区HCC的主要危险因素为病毒性肝炎,故诊断重点为提高HCC诊断的敏感度。2017版亚太肝脏研究学会指南中推荐Gd-EOB-DTP增强扫描作为HCC的一线检查方法,在非典型“快进快出”强化方式的病灶中,HBP低信号可作为诊断HCC的重要依据^[12]。

2. HCC影像诊断新标准

现有的HCC诊疗指南中,推荐将“快进快出”作为HCC的诊断标准。但对于部分不具有典型征象HCC,采用基于微观病理改变的影像征象,对肿瘤的

早期检出、诊断则至关重要。近年来,随着功能影像的不断发展,一些基于微观病理改变的功能影像诊断标准相继提出。Choi等^[13]采用动脉期高强度+肝胆期低信号作为新的诊断标准,对直径小于2cm HCC的诊断敏感度显著高于欧洲肝病研究学会(European Association for the Study of Liver, EASL)制订的诊断标准(83.0% vs. 74.5%, $P=0.008$),特异度与之相当(76.7% vs. 81.1%, $P=0.125$)。Kim等^[14]将“廓清”征象延长至过渡期或肝胆期来诊断HCC,获得了较高的敏感度[移行期(transitional phase, TP): 90.9%; HBP: 95.2%; 门脉期(portal venous phase, PVP): 75.3%],且特异度并未显著降低(TP: 82%; HBP: 82%; PVP: 94.1%)。Joo等^[15]的研究中将“廓清”征象延长至肝胆期,诊断HCC的敏感度为93.8%,显著高于仅将“廓清”征象定义至移行期(86.6%)和门脉期(70.9%)。新的诊断标准将“廓清”征象延伸至“TP低信号”和“HBP低信号”,可提高诊断HCC的敏感度。但相较于门脉期或延迟期的“廓清”,“HBP低信号”所揭示的“放射-病理”有本质差异,前者主要基于肿瘤的正常引流血管生成,本质上仍然反映的肿瘤的血供,而后者是由于HCC细胞的细胞膜表面OATP表达下降或缺失导致对比剂摄取减少或不摄取,主要反映的是功能的改变。

仅依靠“HBP 低信号”征象亦不足以实现对 HCC 的最优诊断,尤其是对部分早期高分化 HCC,可导致假阴性结果。DWI 可反映细胞密度和结构改变,HBP 低信号+扩散受限两个征象的联合应用,在保证 HCC 诊断特异度的同时,显著提高了诊断的敏感度(图 2)。Song 等^[7]在一项前瞻性研究中发现,联合应用 HBP 低信号+DWI 高信号作为新的诊断标准,诊断 HCC 的敏感度为 92.57%~93.71%,特异度为 74.44%~82.22%。Renzulli 等^[16]采用肝胆期低信号+动脉期高信号+扩散受限作为诊断标准,其诊断 HCC 的敏感度与美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)影像学标准(动脉期高强度+门脉期廓清)比较有显著提高(96.0% vs. 76.4%, $P<0.001$),特异度则与之相当(91.8% vs. 98.6%, $P=0.063$)。此外,该诊断标准能够准确鉴别早期 HCC 与 HGDN,其诊断 HGDN 的敏感度和特异度分别高达 94.7%和 99.3%。

总结和展望

“术”是方法、“道”是准则。利用功能影像学成像技术对多种微观病理改变进行精准量化和可视化分析,此为 HCC 影像评价的“术”;基于肝硬化高危结节多步癌变其真实微观病理改变特征,为 HCC 高危人群筛查与监测、早期诊断、严重程度评价和临床决策提供准确、稳定和可靠的依据,此为 HCC 影像评价的“道”。建立和健全 HCC 的全程管理需要“术”与“道”相结合,方法与准则的统一,才能最终推动临床实践,使患者获益。

展望未来,需持续聚焦于 HCC 发生、发展的关键病理过程,探索各种成像技术,尤其是基于肿瘤功能、代谢的影像新技术,多维度、全方位监测和反映 HCC 肿瘤异质性中的潜能和价值,建立基于“影像-病理”的 HCC 诊断体系。此外,应注重高阶影像学量化方法的应用和推广,更加积极地运用影像组学和人工智能等技术手段深入挖掘影像学信息,以构建稳定、高效和可靠的 HCC 智能分析影像平台,为提升对 HCC 诊断效能、辅助临床治疗决策、改善患者生存预后及推动肿瘤个性化精准治疗提供有力支撑。

参考文献:

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J/OL]. CA Cancer J Clin, 2021. [Online ahead of print]. DOI:10.3322/caac.21660.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J].中华肝脏病杂志,2020,28(2):112-128.

[3] Motosugi U, Bannas P, Sano K, et al. Hepatobiliary MR contrast agents in hypovascular hepatocellular carcinoma[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(2):251-265.

[4] Ippolito D, Capraro C, Casiraghi A, et al. Quantitative assessment of tumour associated neovascularisation in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: role of dynamic-CT perfusion imaging [J]. Eur Radiol, 2012, 22(4):803-11.

[5] Jiang T, Kambadakone A, Kulkarni NM, et al. Monitoring response to antiangiogenic treatment and predicting outcomes in advanced hepatocellular carcinoma using image biomarkers, CT perfusion, tumor density, and tumor size (RECIST) [J]. Invest Radiol, 2012, 47(1):11-7.

[6] Taouli B, Johnson RS, Hajdu CH, et al. Hepatocellular carcinoma: perfusion quantification with dynamic contrast-enhanced MRI[J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 201(4):795-800.

[7] Wei Y, Ye Z, Yuan Y, et al. A new diagnostic criterion with gadoteric acid-enhanced MRI may improve the diagnostic performance for hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2020, 9(4):414-425.

[8] Noureddin M, Lam J, Peterson MR, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials [J]. Hepatology (Baltimore), 2013, 58(6):1930-1940.

[9] Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, et al. Noninvasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH Trials[J]. Hepatology (Baltimore), 2018, 68(2):763-772.

[10] Hernando D, Levin YS, Sirlin CB, et al. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges [J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 40(5):1003-1021.

[11] Horng DE, Hernando D, Reeder SB. Quantification of liver fat in the presence of iron overload [J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(2):428-439.

[12] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update [J]. Hepatol Int, 2017, 11(4):317-370.

[13] Choi SH, Byun JH, Lim YS, et al. Diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm with hepatocyte-specific contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. J Hepatol, 2016, 64(5):1099-1107.

[14] Kim DH, Choi SH, Kim SY, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI of hepatocellular carcinoma: value of washout in transitional and hepatobiliary phases [J]. Radiology, 2019, 291(3):651-657.

[15] Joo I, Lee JM, Lee DH, et al. Noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma on gadoteric acid-enhanced MRI: can hypointensity on the hepatobiliary phase be used as an alternative to washout [J]. Eur Radiol, 2015, 25(10):2859-2868.

[16] Renzulli M, Biselli M, Brocchi S, et al. New hallmark of hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis: a new diagnostic algorithm [J]. Gut, 2018, 67(9):1674-1682.

(收稿日期:2021-03-26,修回日期:2020-04-05)

· 肝癌 MR 诊断新技术专题 ·

LI-RADS v2018 MR 辅助征象对肝细胞癌的诊断价值研究

任阿红, 杨大为, 徐辉, 王振常, 杨正汉

【摘要】 目的:分析 2018 版肝脏影像报告和数据系统(LI-RADS,LR)中辅助征象对 LR 分类的影响及其对肝细胞癌(HCC)的诊断价值。**方法:**回顾性分析 2009—2018 年在本院经病理或影像学随访证实并行肝脏 MRI 增强检查的 181 例肝脏病变患者的临床、病理和影像资料。共 217 个肝内病灶,包括 HCC146 个、非 HCC 的恶性肿瘤 16 个和良性病变 55 个。所有病例的 MR 图像由 3 位医师共同读片并达成一致意见。计算并比较仅采用主要征象或主要征象联合辅助征象对 HCC 的诊断效能及其权重。**结果:**当以 LR-4+LR-5 为标准诊断 HCC 时,采用主要征象联合辅助征象对 HCC 的诊断效能略高于仅采用主要征象(约登指数 0.71 vs. 0.62, $P=0.013$)。在倾向为 HCC 的辅助征象中,结中结与 HCC 的相关性最大[诊断比值比(DOR)=4.68,95% CI:1.36~16.08],病灶含脂征象次之(DOR=2.93,95% CI:1.41~6.06)。在倾向恶性非 HCC 特异的辅助征象中,扩散受限(DOR=8.81,95% CI:4.13~18.82)与 HCC 的相关性最强, T_2 WI 上轻~中度高信号次之(DOR=8.17;95% CI:3.84~17.39)。**结论:**在 HCC 高危患者的 MRI 诊断中,应用 LI-RADS v2018 主要征象联合辅助征象有助于提高 HCC 的诊断效能。

【关键词】 肝脏肿瘤; 肝脏影像报告和数据系统; 磁共振成像; 诊断效能

【中图分类号】 R445.2;R735.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)04-0425-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.04.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Diagnostic value of ancillary features on MR images in LI-RADS v2018 for hepatocellular carcinoma

REN A-hong, YANG Da-wei, XU Hui, et al. Department of Radiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

【Abstract】 Objective: To analyze the influence of ancillary features in the liver imaging report and data system (LI-RADS,LR) v2018 on LR classification and its diagnostic value for hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** The clinical, pathological, and follow-up imaging data of 181 patients with liver contrast-enhanced MRI between 2009 and 2018 were retrospectively analyzed. The MR images of 181 patients with 217 hepatic lesions (146 HCCs, 16 non-HCC malignant lesions and 55 benign lesions) were reviewed by three radiologists in consensus. According to LI-RADS v2018, the major features only and then major features in combination with ancillary features were used for diagnosis and LR classification of liver lesions. The diagnostic efficacy of both methods were calculated and compared. **Results:** When LR-4+LR-5 was used as the standard for diagnosing HCC, the diagnostic efficacy of combining the major and ancillary features was higher than that of only using the major features (Youden index: 0.71 vs. 0.62, $P=0.013$). Among the ancillary features favoring HCC in particular (AF_{HCC}), nodule-in-nodule sign had the strongest correlation with HCC [diagnostic odd (DOR) = 4.68; 95% CI: 1.36~16.08], followed by fat in mass sign (DOR = 2.93; 95% CI: 1.41~6.06). Among the ancillary features favoring malignancy but not HCC specific (AF_{MNH}), restricted diffusion (DOR = 8.81; 95% CI: 4.13~18.82) had the strongest correlation with HCC, followed by mild to moderate hyper-intensity on T_2 WI (DOR = 8.17; 95% CI: 3.84~17.39). **Conclusion:** In patients at high risk for HCC, combining ancillary features with major features on MRI in LI-RADS is helpful for improving the diagnostic efficacy for HCC.

作者单位: 100050 北京, 首都医科大学附属北京友谊医院放射科

作者简介: 任阿红(1982-), 女, 山西平遥人, 博士研究生, 主治医师, 主要从事腹部影像诊断工作。

通信作者: 杨正汉, E-mail: yangzhenghan@vip.163.com

基金项目: 2020 年首都医科大学科研培育基金(PYZ20146); 北京友谊医院 2019 年院启动项目(yyqdk2019-30)

【Key words】 Liver neoplasm; Liver Imaging Reporting and Data System; Magnetic resonance imaging; Diagnostic efficacy

原发性肝癌是目前我国发病率居第 4 位的恶性肿瘤,在肿瘤致死病因中位列第 2,其中 85%~90% 为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。影像学检查在 HCC 的诊断中起着至关重要的作用,尤其是磁共振成像^[2]。肝脏影像报告及数据系统 (Liver Imaging Reporting and Data System, LI-RADS) 是由美国放射学院发布的用来标准化肝脏影像术语、检查技术、图像解读、报告和数据采集的指南^[3]。在 2017 年之前的 LI-RADS CT/MRI 版本中,辅助征象在肝脏局灶性病变的诊断中是必须应用的,而在 2017 版和 2018 版中则由放射科医师根据经验选择应用。较多研究已经肯定了在临床应用中辅助征象对 HCC 的诊断价值,但如何权衡敏感度和特异度等问题尚有待更深入的研究^[4-7]。本文旨在探讨 LI-RADS(LR) 中提及的 MRI 辅助征象对 HCC 的诊断价值。

材料与方法

1. 一般资料

回顾性分析 2009 年 1 月—2018 年 12 月期间在北京友谊医院放射科接受肝脏增强 MRI 扫描、具有肝癌高危因素并怀疑肝脏病变患者的临床、影像学、病理和随访资料。入组标准:①具有肝细胞癌高危因素;②采用细胞外对比剂行腹部增强 MRI 检查且有肝内局灶性病变;③经肝脏穿刺活检、局部切除或肝移植手术获得肝内病灶的病理诊断;④未获得肝内病灶病理结果者,随访时间至少 2 年。排除标准:①MRI 检查不满足 LI-RADS 流程的技术要求;②肝内病灶数目 > 3 个。本研究中对肝内病灶未取得病理学诊断的患者,肝细胞癌的诊断标准为对患者的影像随访证实病变有实质性增长,同时伴有动脉期高强化和廓清或包膜强化^[8]。对分类为 LR-1、LR-2 和 LR-3 的肝内病灶,其诊断标准依靠典型的影像学表现或在随访期间病变未进展为 LR-4 类及以上分类而确定^[3]。

2. 肝脏 MRI 检查方法

所有病例在 1.5T (GE Signa HDxt) 或 3.0T (GE Discovery 750W、Simens Prisma 和 Philips Ingenia) MR 扫描仪上完成,采用 8 通道或 16 通道体部相控阵线圈。检查前病人空腹 4 小时以上,采用仰卧位、头先进。常规扫描序列包括定位相、横轴面和冠状面 T₂WI、同反相位横轴面 T₁WI 及屏气动态增强 T₁WI。增强扫描采用马根维显注射液经手背静脉由高压注射器推注,剂量 0.1 mmol/kg,注射流率 2.0 mL/s。在预扫描后,采用 LAVA、VIBE 或 e-THRIVE 序列行肝

脏动态增强扫描,分别在注射对比剂后 25~35 s、60~70 s、3~5 min 及 6~8 min 时分别进行动脉双期、门静脉期、平衡期和延迟期成像。

3. MR 图像判读

所有 MR 图像由 3 位分别具有 10 年、9 年及 5 年腹部影像诊断经验、熟悉 LI-RADS v2018 的医师根据 2018 版 LI-RADS CT/MRI 标准共同阅片并获得一致意见。主要征象包括病灶大小、动脉期非边缘高强化、非周边廓清、包膜强化和超阈值生长。辅助征象包括倾向 HCC (ancillary features favoring HCC in particular, AF_{HCC})、倾向恶性的非 HCC 特异性征象 (ancillary features favoring malignancy but not HCC specific, AF_{MNH}) 和倾向良性的征象三类^[7]。首先,仅采用主要征象对病变进行 LR 分类 (A 法);然后,间隔一个月后采用主要征象联合辅助征象对病变再次进行 LR 分类 (B 法)。当 LR 分类不确定时,可以采用破局原则给出最后的 LR 分类。破局原则是当不能确定是否有静脉内肿瘤,视作阴性;当 LR 类别较低时,分类就高不就低;LR 类别较高时,分类就低不就高;当 LR-3 与 LR-M 不确定时,分到 LR-3;当 LR-4/5 与 LR-M 不确定,分到 LR-M。对于之前有 CT 或 MRI 检查的患者,参考之前的检查来判断病变有无超阈值生长或次阈值生长。本研究中,对超声平扫上明确可见与 MRI 对应的结节这一辅助征象未做评价,因部分患者未在我院行肝脏超声检查。采用主要征象联合辅助征象进行判读时,辅助征象可用于 LR 分类的调整:当病变出现 ≥ 1 个倾向恶性或 HCC 的辅助征象时,LR 分类可上调 1 类,最高不超过 LR-4;当病变出现 ≥ 1 个倾向良性的辅助征象时,LR 分类可下调 1 类;而当倾向良性和恶性/HCC 的辅助征象同时出现时,LR 分类不做调整^[3]。

4. 统计分析

所有的统计分析均在 SPSS 23.0 统计软件中完成。所有的计量资料都以均数 ± 标准差表示,计数资料以计数和百分比表示。分别计算和比较仅采用主要征象或主要征象联合辅助征象对肝内异常发现的诊断敏感度、特异度、符合率、阳性预测值 (PPV)、阴性预测值 (NPV)、阳性似然比 (positive likelihood ratio, PLR) 和约登指数,对肝细胞癌的诊断标准分别以 LR-5 类或 LR-4+LR-5 类为阳性。采用 McNemar 检验分析 A、B 两种判读方法对肝细胞癌的诊断效能有无统计学差异。采用 Fisher 精确概率法计算各辅助征象的诊断比值比 (diagnostic odds ratios, DOR),比较各

个辅助征象与 HCC 的相关性。

结果

1. 病例特征

本研究中最终纳入 181 例患者共 217 个肝内病灶,其中 HCC 146 个、非 HCC 的其它恶性肿瘤 16 个(包括肝内胆管细胞癌 13 个、肝细胞-胆管细胞混合癌 3 个)和良性病变 55 个(包括不典型增生结节 25 个、血管瘤 8 个、局灶性灌注异常 6 个、肝硬化结节 10 个和囊肿 6 个)。150 例为单发病灶,26 例患者有 2 个肝内病灶,5 例患者有 3 个肝内病灶。71.9%(105/146)的 HCC 病灶经肝脏穿刺活检、局部切除或肝移植手术后病理证实,其它肝癌病灶经影像学随访证实;16 个其它恶性肿瘤经肝穿刺活检或手术切除后病理证实;良性病变中,7 个(28%)不典型增生结节(dysplasia nodule, DN)经肝穿刺活检证实,其余病变经典型影像表现和随访影像证实。

2. LR 分类和诊断效能

采用 A、B 两种判读方法对肝内病变的诊断效能指标值见表 1。当以 LR-5 为标准诊断 HCC 时,Mc-

Nemar 配对卡方检验结果显示采用主要征象联合辅助征象对 HCC 的诊断效能与仅采用主要征象时无明显差异($\chi^2 = 0.500, P = 0.500 > 0.05$)。而当以 LR-4+LR-5 为标准诊断 HCC 时,采用主要征象联合辅助征象对 HCC 的诊断敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和符合率均高于仅采用主要征象,约登指数从 0.62 提高至 0.71,McNemar 配对卡方检验结果显示两种方法对 HCC 的诊断效能的差异有统计学意义($\chi^2 = 5.882, P = 0.013$)。

3. 辅助征象与 HCC 的相关性

LI-RADS 中辅助征象在肝内病变中的显示情况及组间(HCC 组与非 HCC 组)比较结果见表 2。在 HCC 病例中,有 33 例缺乏 DWI 序列;而非 HCC 的其它病变中,有 17 例缺乏 DWI 序列。本研究结果显示:在倾向 HCC 的辅助征象中,结中结和病灶内含脂征象在 HCC 中更常见;其中结中结与 HCC 的相关性更强(DOR 4.68; 95% CI: 1.36~16.08),而病灶含脂与 HCC 的相关性次之(DOR 2.93; 95% CI: 1.41~6.06)。在倾向恶性而非 HCC 特异的辅助征象中,扩散受限、T₂WI 轻中度高信号在 HCC 中更常见;其中

表 1 基于 LR-5 或 LR-4+LR-5 HCC 诊断标准两者判读方法对肝内病变的诊断效能指标值

效能指标	LR-5 标准		LR-4+LR-5 标准	
	主要征象	主要+辅助征象	主要征象	主要+辅助征象
敏感度(%)	81.5% (74.1%, 87.3%)	81.5% (74.1%, 87.3%)	87.0% (80.2%, 91.8%)	93.2% (87.4%, 96.5%)
特异度(%)	90.1% (80.2%, 95.6%)	90.1% (80.2%, 95.6%)	74.6% (62.7%, 83.9%)	77.5% (65.7%, 86.0%)
阳性预测值(%)	94.4% (88.5%, 97.5%)	94.4% (88.5%, 97.5%)	87.6% (80.8%, 92.3%)	89.5% (83.2%, 93.7%)
阴性预测值(%)	70.3% (59.7%, 79.2%)	70.3% (59.7%, 79.2%)	73.6% (61.7%, 83.0%)	84.6% (73.1%, 92.0%)
符合率(%)	84.3% (78.8%, 88.9%)	84.3% (78.8%, 88.9%)	83.0% (77.3%, 87.7%)	88.0% (82.9%, 92.0%)
阳性似然比	17.0 (8.3, 35.0)	17.0 (8.3, 35.0)	7.1 (4.6, 10.9)	8.5 (5.3, 13.6)
约登指数	0.72	0.72	0.62	0.71

注:括号内数据为 95% CI。

表 2 MRI 辅助征象在肝内病变中的出现情况及组间比较

MRI 辅助征象	HCC/个	其它病变/个	优势比 [#]	P 值
AF _{HCC}				
非强化包膜	29(19.9%)	13(18.3%)	1.11(0.54, 2.29)	0.791
结中结	25(17.1%)	3(4.2%)	4.68(1.36, 16.08)	0.008
马赛克结构	40(27.4%)	12(16.9%)	1.86(0.90, 3.81)	0.089
病灶含脂	51(34.9%)	11(15.5%)	2.93(1.41, 6.06)	0.003
病灶内出血	26(17.8%)	6(8.5%)	2.35(0.92, 5.99)	0.068
AF _{MNH}				
次阈值生长	7(4.8%)	0(0.0%)	0.952 (0.918, 0.987)	0.099
晕状强化	10(6.8%)	5(7.0%)	0.970(0.32, 2.95)	1.000
扩散受限	97(85.8%)	22(40.7%)	8.810(4.13, 18.82)	<0.001
T ₂ WI 轻中度高信号	134(91.8%)	41(57.7%)	8.170(3.84, 17.39)	<0.001
实性肿块乏铁	3(2.1%)	0(0.0%)	0.979 (0.957, 1.003)	0.553
实性肿块乏脂	10(6.8%)	0(0.0%)	0.932 (0.891, 0.973)	0.033
倾向良性				
平行血池强化	0(0.0%)	3(4.2%)	1.044 (0.994, 1.096)	0.034
非扭曲血管	3(2.1%)	2(2.8%)	0.720(0.12, 4.43)	1.000
T ₂ WI 显著高信号	0(0.0%)	8(11.3%)	1.127 (1.037, 1.224)	<0.001
病变大小稳定 ≥ 2 年	0(0.0%)	11(15.5%)	1.183(1.071, 1.307)	<0.001
病变缩小	0(0.0%)	0(0.0%)	—	—

注: # 括号内数据为 95% CI。“—”, 两组计数均为 0, 无法进行统计分析。

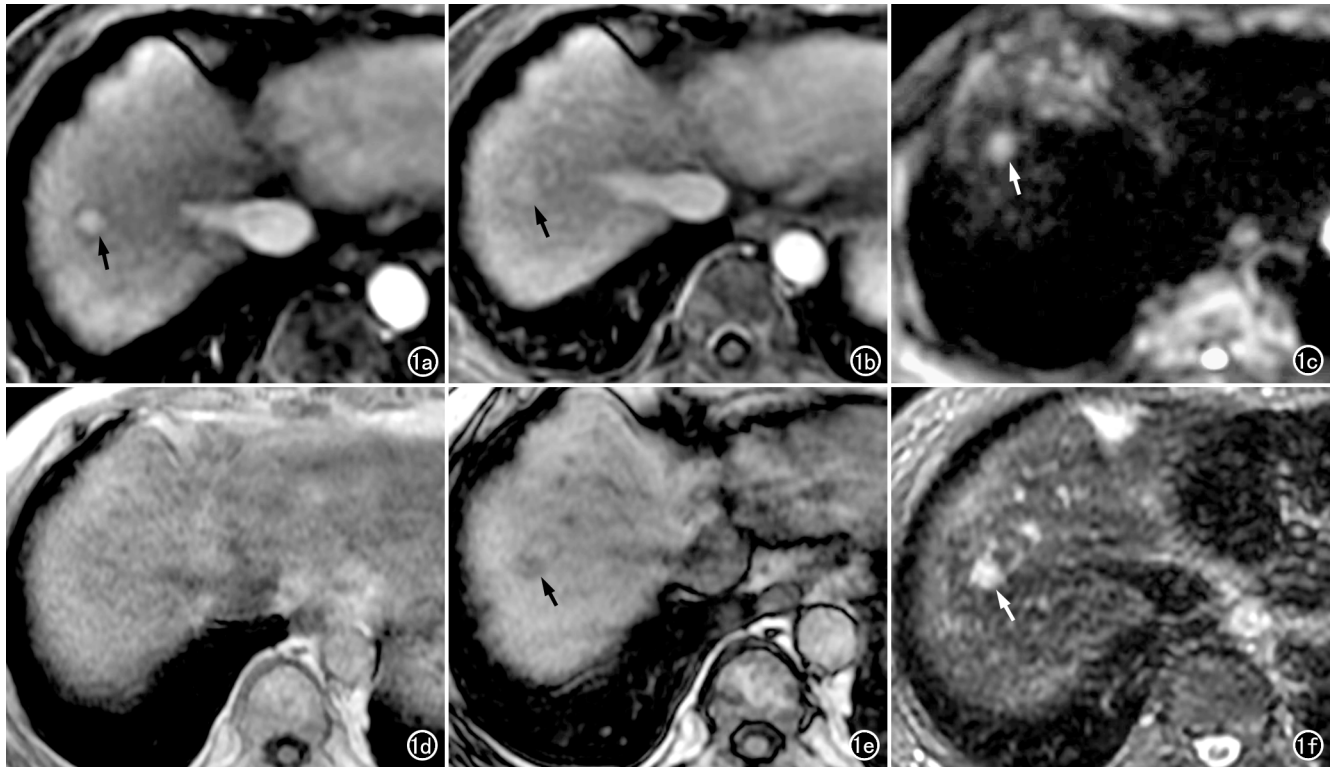


图1 患者,女,77岁,丙型肝炎型肝硬化,应用辅助征象后,病变分类从LR-3类上调到LR-4类。a) 动脉晚期增强图像显示肝S8内可见显著强化的结节(箭),最大径为10mm; b) 门脉期增强图像显示结节(箭)未见廓清表现或包膜强化,仅依据主要征象病变为LR-3类; c) 在 $b=800\text{mm}^2/\text{s}$ DWI上可见病变扩散受限(箭); d) 同相位图像上病变呈等信号; e) 反相位图像上病变信号明显减低(箭),提示含脂质; f) $T_2\text{WI}$ 上病灶呈轻度~中度高信号(箭)。结合辅助征象,病变分类上调到LR-4类,术后病理证实为中~低分化HCC。

扩散受限与HCC的相关性最强(DOR 8.81;95% CI: 4.13~18.82),而 $T_2\text{WI}$ 轻~中度高信号与HCC的相关性次之(DOR 8.17;95% CI:3.84~17.39)。应用辅助征象后,仅有6%(13/217)的病灶出现LR分类调整(表3),全部为仅采用主要征象时分类为LR-3的病灶,其中6个病灶的分类降为LR-2,7个病灶的分类升为LR-4(图1)。

表3 LR分类调整病例的征象分析

征象	病灶数
上调(LR-3类升到LR-4类)	
$T_2\text{WI}$ 上轻~中度高信号+扩散受限+含脂	1
$T_2\text{WI}$ 上轻~中度高信号+扩散受限+马赛克+结中结+乏脂	1
$T_2\text{WI}$ 上轻~中度高信号+扩散受限+含脂+马赛克	1
$T_2\text{WI}$ 上轻~中度高信号+马赛克	1
$T_2\text{WI}$ 上轻~中度高信号+扩散受限+马赛克+非强化包膜	1
$T_2\text{WI}$ 上轻~中度高信号+扩散受限+乏铁+次阈值生长	1
$T_2\text{WI}$ 上轻~中度高信号+扩散受限+含脂+出血	1
下调(LR-3类降到LR-2类)	
病变大小稳定 ≥ 2 年	6

讨论

本组研究结果显示,当以LR-4+LR-5分类标准作为HCC的诊断标准时,采用主要征象联合辅助征象对HCC的诊断敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及符合率较仅采用主要征象时均有所提高;而当以LR-5分类标准作为的诊断标准时,采用主要征象联合辅助征象对HCC的诊断效能与仅采用主要征象时的差异无统计学意义($P>0.05$)。在倾向于HCC的辅助征象中,结中结和病灶含脂与HCC的相关性最强;在倾向于恶性而非HCC特异的辅助征象中,DWI上扩散受限和 $T_2\text{WI}$ 上轻~中度高信号这两个征象与HCC的相关性最强。

LI-RADS采用主要征象对肝内病变进行分类以反映病变为HCC的可能性。与其它影像报告及数据系统不同的是,辅助征象的提出为LI-RADS所独有。MRI上可见的辅助征象共分为三大类21个,分别是HCC特异的辅助征象、倾向于恶性但非HCC特异的辅助征象以及倾向于良性的辅助征象^[3]。为降低LI-RADS的复杂性,是否采用辅助征象可由影像医师根据自身的经验来决定,仅用于调整LR-1、LR-2、LR-3、

LR-4 或 LR-5 类病变,一方面可以增加对病变的诊断信心,另一方面也可以提高对病变的检出^[9-10]。辅助征象不能用于调整病变的 LR-M 或 LR-TIV 分类,但如果出现与之矛盾的辅助征象时,可质疑 LR-M 或 LR-TIV 分类的准确性,此时需要对病变重新进行评估^[9]。然而,关于单一辅助征象或多个辅助征象联合对 HCC 的诊断价值或将辅助征象与主要征象联合对 LR 分类的影响及其对病变检出的影响尚有待深入研究^[6]。

Gaetano 等^[11]应用主要征象联合辅助征象鉴别 $\leq 2\text{cm}$ 的 HCC 与 DN,其研究表明,虽然辅助征象联合主要征象对小 HCC 的无创性诊断价值有限,但应用辅助征象仍可使 25.6% 的病变分类进行了调整,主要以 LR-3 类升到 LR-4 类为主,将低、高级别 DN 分类到 LR-4 类,从而可能改变这些患者的处理策略。Cerny 等^[12]报道应用 LI-RADS v2014 中的辅助征象使得 15.3% 的病变分类进行了调整,增加了诊断 HCC 的敏感度且保留了高特异度,该研究结果与我们的结果基本一致。Joo 等^[13]报道应用辅助征象使 18.1% 的病变分类进行了调整,均为 LR-3 类上升到 LR-4 类。文献报道,应用辅助征象使得 20.5%~97.1% 的 LR-3 类肝内病变的分类上调至 LR-4 类,本研究中 22.5% (7/31) 的 LR-3 类肝内病变的分类上调至 LR-4 类。

在 MRI 上可见的诸多辅助征象中,各个辅助征象对诊断 HCC 的权重和价值尚未知。Kang 等^[14]报道在 HCC 特异性的辅助征象中,非强化包膜、结中结和马赛克结构仅在 HCC 病例中出现,其中马赛克结构与 HCC 的相关性最强;在倾向于恶性非 HCC 特异的辅助征象中,肝胆期低信号与 HCC 的相关性最强,其次为扩散受限。该结果与本研究结果有一定的一致性,也存在部分差异,考虑原因可能是由于不同的研究中所纳入病变的构成不同所致,而且该研究中采用的是肝细胞特异性对比剂,而本研究中采用的是细胞外对比剂。据文献报道,结中结可见于 2%~36% 的 HCC 病灶中,其生物学基础是大结节通常表现出癌前结节或早期 HCC 的特征,而其内的小结节通常表现为进展期 HCC 的特征,因此结中结与 HCC 的相关性较强^[9,15]。将扩散受限与 MRI 增强扫描联合应用可提高诊断 HCC 的符合率,以病理诊断为金标准时,动脉期高强度及廓清联合扩散受限可使诊断 HCC 的敏感度从 60%~62% 提高到 70%~80%。而且 HCC 的组织学分级越高时,扩散受限越明显。当乏血供的肝内结节表现为扩散受限时,更容易向富血供的 HCC 转化(风险比=7.4,95% CI:4.3~12.9)^[9,16]。

本研究存在一定局限性:①为单中心研究,入组病例的样本量有限,可能会对结果产生影响。②本研究

中由 3 位熟悉 LI-RADS v2018 的影像医师共同阅片并取得一致意见,而未进行观察者间的一致性比较。本院影像中心自 2015 年 10 月后开始在日常报告工作中规范使用 LI-RADS v2014,参与本研究的医生也均及时掌握 LI-RADS v2018 的更新内容。杜婧等^[17]报道本院影像中心 2 位阅片者对 LI-RADS v2018 的分类结果和征象识别的一致性为中等~好(对 LR 分类的一致性,Kappa=0.71;对恶性辅助征象识别的一致性,Kappa=0.46~1.00)。笔者也曾对参与本研究的 3 位医师应用 LI-RADS v2017 和 v2018 对肝脏局灶性病变进行分类的一致性研究,结果表明一致性较好^[18]。③本研究为回顾性研究,在选择研究对象时难以避免可能存在的选择性偏倚。

总之,在 HCC 高危患者的 MRI 诊断中,应用 LI-RADS v2018 中的主要征象联合辅助征象有助于提高对 HCC 的诊断效能。在倾向于 HCC 的辅助征象中,结中结和病灶含脂与 HCC 的相关性最强;在倾向恶性而非 HCC 特异的辅助征象中,扩散受限、T₂WI 上轻~中度高信号与 HCC 的相关性最强。在 MR 图像判读时准确识别这些辅助征象,将有助于更准确地对肝内病灶进行 LR 分类从而提高对 HCC 的诊断效能。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J].中国实用外科杂志,2020,40(2):121-138.
- [2] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases[J]. Hepatology, 2018, 68(2): 723-750.
- [3] American College of Radiology Committee on LI-RADS® (Liver). LI-RADS 2018 Core [G/OL]. <https://www.wacr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/CT-MRI-LI-RADS-v2018> 2018.
- [4] 邹显伦,沈亚琪,胡道予.肝脏影像报告及数据系统(LI-RADS)的更新——2017 版解读[J].放射学实践,2017,32(10):998-1002.
- [5] 杜婧,杨正汉.肝脏影像报告及数据系统(LI-RADS)2018 版更新解读[J].放射学实践,2020,35(5):668-672.
- [6] Cerny M, Chernyak V, Olivie D, et al. LI-RADS version 2018 ancillary features at MRI[J]. Radiographics, 2018, 38(7): 1973-2001.
- [7] 吕蓉,于长路.肝脏影像报告和数据库系统(LI-RADS)中 MRI 辅助特征的解读[J].国际医学放射学杂志,2019,42(5):584-592.
- [8] Ronot M, Purcell Y, Vilgrain V. Hepatocellular carcinoma: current imaging modalities for diagnosis and prognosis[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(4): 934-950.
- [9] American College of Radiology Committee on LI-RADS® (Liver). LI-RADS v2018 CT/MRI Manual [G/OL]. <https://www.wacr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/CT-MRI-LI-RADS-v2018>.
- [10] Kim YY, Choi JY, Sirlin CB, et al. Pitfalls and problems to be solved in the diagnostic CT/MRI Liver Imaging Reporting and

- Data System (LI-RADS)[J]. Eur Radiol, 2019, 29(3):1124-1132.
- [11] Gaetano AMD, Catalano M, Pompili M, et al. Critical analysis of major and ancillary features of LI-RADS v2018 in the differentiation of small (≤ 2 cm) hepatocellular carcinoma from dysplastic nodules with gadobenate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(18):7786-7801.
- [12] Cerny M, Bergeron C, Billiard JS, et al. LI-RADS for MR imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: performance of major and ancillary features[J]. Radiology, 2018, 288(1):118-128.
- [13] Joo I, Lee JM, Lee DH, et al. Liver imaging reporting and data system v2014 categorization of hepatocellular carcinoma on gadoteric acid-enhanced MRI: comparison with multiphase multidetector computed tomography[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(3):731-740.
- [14] Kang JH, Choi SH, Byun JH, et al. Ancillary features in the Liver Imaging Reporting and Data System: how to improve diagnosis of hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm on magnetic resonance imaging[J]. Eur Radiol, 2020, 30(5):2881-2889.
- [15] Giambelluca D, Cannella R, Caruana G, et al. "Nodule-in-nodule" architecture of hepatocellular carcinoma [J]. Abdom Radiol, 2019, 44(7):2671-2673.
- [16] Piana G, Trinquart L, Meskine N, et al. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases[J]. J Hepatol, 2011, 55(1):126-132.
- [17] 杜婧, 杨大为, 张楠, 等. 基于肝脏影像报告和数据库系统肝细胞肝癌 MRI 征象判读的一致性[J]. 中国医学影像学杂志, 2019, 27(7):481-486.
- [18] Ren AH, Zhao PF, Yang DW, et al. Diagnostic performance of MR for hepatocellular carcinoma based on LI-RADS v2018, compared with v2017[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 50(3):746-755.

(收稿日期:2020-11-21 修回日期:2020-01-04)

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

· 肝癌 MR 诊断新技术专题 ·

 R_2^* 值在肝细胞癌射频消融术后病灶边缘强化灶鉴别诊断中的应用

闫玉昌, 靳二虎, 杨正汉, 都雪朝, 潘振宇

【摘要】 目的:探讨磁共振血氧水平依赖(BOLD)成像在肝细胞癌(HCC)射频消融术后病灶周边异常强化灶定性诊断中的应用价值。**方法:**将79例明确诊断为HCC并进行射频消融术的患者纳入研究,所有患者在术后随访过程中定期采用BOLD序列行MRI检查,随访时间为1.0~9.2个月,平均(4.1±2.7)个月。测量消融灶周围的异常强化灶(HCC残留/复发灶、炎性反应带)、射频消融灶和肝实质的 R_2^* 值并采用方差分析进行比较。HCC残留/复发灶和炎性反应带主要根据临床表现、随访变化或病理进行诊断。使用ROC曲线分析 R_2^* 值鉴别HCC残留/复发灶与炎性反应带的诊断效能。**结果:**79例患者随访过程中共发现128处边缘强化灶,61处诊断为肿瘤残留/复发,67处诊断为炎性反应带。HCC残留/复发和炎性反应带的 R_2^* 值分别为(72.1±24.1)和(105.6±29.5)Hz,两者间的差异有统计学意义($P<0.001$)。HCC残留/复发与肝实质的 R_2^* 值的差异有统计学意义($P<0.01$);HCC残留/复发与射频消融病灶的 R_2^* 值差异无统计学意义($P>0.05$)。 R_2^* 值鉴别HCC残留/复发与炎性反应带的最佳截断值为95.40HZ,相应的诊断敏感度为85.2%、特异度为67.1%、阴性预测值为83.3%。**结论:**磁共振血氧水平依赖成像能够有效鉴别HCC射频消融术后HCC残留/复发与炎性反应带,有助于早期发现肿瘤残留/复发,改善患者的预后。

【关键词】 磁共振成像; 血氧水平依赖成像; 肝细胞癌; 射频消融术

【中图分类号】 R445.5; R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)04-0431-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.04.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Application of R_2^* value in the differential diagnosis of the peripheral enhancement of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation YAN Yu-chang, JIN Er-hu, YANG Zheng-han, et al. Department of Radiology, the Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China

【Abstract】 Objective: The aim of this study was to investigate the value of blood oxygen level-dependent (BOLD)-MRI in the qualitative diagnosis of abnormal enhancement around hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. **Methods:** 79 patients with clearly diagnosed HCC underwent radiofrequency ablation were included in the study. All patients underwent MRI scan with BOLD sequence during the postoperative follow-ups. The follow-up interval time was 1.0 to 9.2 months, with an average of (4.1±2.7) months. The R_2^* values of abnormal enhancement lesion (residual/recurrent HCC lesion or inflammatory reaction zone), radiofrequency ablation lesion and liver parenchyma around the ablation lesion were measured and compared by one-way analysis of variance. Residual/recurrent HCC lesions and inflammatory reaction zone were diagnosed based on clinical manifestations, follow-up changes and/or pathology. The ROC curve was used to analyze the diagnostic efficacy of R_2^* value to distinguish the residual/recurrent HCC from the inflammatory reaction zone. **Results:** 128 lesions with marginal enhancement were found during follow-ups, of which 61 were diagnosed as residual or recurrent tumor and 67 were clinically diagnosed as inflammatory reaction zone. The R_2^* value of residual/recurrent HCC lesions was (72.1±24.1)Hz. The R_2^* value of inflammatory reaction zone was (105.6±29.5)Hz. The difference of the R_2^* value between the two groups was statistically significant ($P<0.001$). The difference of R_2^* value between residual/recurrent HCC and liver parenchyma

作者单位:100043 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院放射科(闫玉昌,都雪朝,潘振宇);100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院放射科(靳二虎,杨正汉)

作者简介:闫玉昌(1978-),男,河北迁西人,博士研究生,主治医师,主要从事腹部影像诊断工作。

通信作者:潘振宇, E-mail: panzhenyu@ccmu.edu.cn

基金项目:北京卫生系统高级技术人才计划(2015-03-025);北京市医院管理局培育计划(PX2020011)

was statistically significant ($P < 0.01$); there was no significant difference in R_2^* value between residual/recurrent HCC and radiofrequency ablation lesion ($P > 0.05$). The best cut-off value of R_2^* value for differentiating inflammatory reaction zone from residual/recurrent HCC was 95.40 Hz. The sensitivity, specificity and the negative predictive value of the cut-off value were 85.2%, 67.1% and 83.3%, respectively. **Conclusion:** Blood oxygen level-dependent MRI can effectively distinguish the residual/recurrent HCC from the inflammatory reaction zone after radiofrequency ablation in patients with HCC, this can be helpful for early detection of residual/recurrent tumor and to improve the prognosis.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Blood oxygen level dependent imaging; Hepatocellular carcinoma; Radiofrequency ablation

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第五大常见的癌症, 根据欧洲肝病研究协会的数据, 肝癌在全世界与癌症相关的死亡中排名第二^[1]。由于具有局部治疗效果好、安全性高等优点, 射频消融治疗已经成为非手术治疗 HCC 的主流方式^[2-5]。HCC 射频消融灶周围炎性反应带是由热介导引起的炎性水肿或肉芽增生。由于炎性反应带在常规 MRI 平扫序列上与残余肿瘤的信号相似, 在增强扫描动脉期亦有明显强化, 因此亟待与 HCC 残留/复发灶进行鉴别。有研究表明^[6], CT 灌注成像能够有效鉴别射频消融术后残留肝肿瘤与炎性反应带。但是, CT 灌注成像的辐射剂量较高以及需使用对比剂导致其在临床应用中受到诸多限制。目前, 尚无研究探讨血氧水平依赖 (blood oxygen level-dependent, BOLD) MRI 对 HCC 射频治疗后残留/复发灶与周围炎性反应带的鉴别能力。

血红蛋白氧合状态是 BOLD-MRI 的基础, R_2^* 值可以反映组织或病变的耗氧量或增殖速度^[7]。近些年来, BOLD-MRI 已被广泛的应用于多种组织、器官疾病的诊断, 如肾脏、肝脏和前列腺等, 并取得了不错的进展^[8-10]。本研究通过测量 HCC 病灶射频消融术后周边异常强化灶的 R_2^* 值, 旨在探讨 BOLD-MRI 对 HCC 残留/复发与炎性反应带的鉴别诊断价值。

材料与方法

1. 临床资料

连续性纳入 2015 年 12 月—2019 年 3 月在本院进行射频消融治疗且术后规律 MRI 随访的 HCC 患者。纳入标准: ①确诊为 HCC; ②接受射频消融治疗; ③术后有 MRI 随访资料。排除标准: 图像伪影重, 严重影响诊断和数据测量者。根据美国肝病研究协会 (AASLD) 2011 年制订的 HCC 诊断标准, 本研究中所有患者均明确诊断为 HCC^[11]。最终共纳入符合要求的 HCC 患者共计 79 例, 男 69 例, 女 10 例, 年龄 36~84 岁, 平均 (59±9.33) 岁。其中, 乙型肝炎患者 68 例 (86.1%), 酒精性肝硬化患者 6 例 (7.6%), 丙型肝炎

患者 4 例 (5.1%), 药物性肝硬化患者 1 例 (1.3%)。

本研究经本院伦理委员会批准 (2015-科-28), 所有患者签署了知情同意书。

2. MRI 检查方法

使用 Siemens Skyra 3.0T 磁共振成像仪和配套的 18 通道体部相控阵线圈。检查前训练患者呼吸, 患者取仰卧位, 扫描范围包括全部肝脏。扫描序列和参数如下。①横轴面压脂 T_2 WI: TE 79 ms, TR 3000 ms, 层厚 6.0 mm, 层间距 1.0 mm; ②横轴面 VIBE-DIXON 序列 T_1 WI (平扫+增强): TE 1.28 ms, TR 4.11 ms, 层厚 3.0 mm, 层间距 1.0 mm; ③SE-EPI 序列 DWI: b 值为 0、800 s/mm^2 , TE 68.0 ms, TR 4800.0 ms, 层厚 5.0 mm, 层间距 1.0 mm。④多次屏气梯度回波序列 BOLD-MRI: TE 4.92 ms, TR 265.00 ms, 层厚 5.0 mm, 层间距 1.0 mm, 翻转角 50° , 带宽 470 Hz/Pix, 分 3 次吸气后屏气完成采集。

3. 图像分析及数据处理

由 3 位高年资影像诊断医师 (有 10 年以上腹部 MRI 诊断经验) 观察 MR 图像, 判断肝内有无异常强化灶, 并诊断是否为残留/复发灶。HCC 残留/复发的诊断标准: ①9 例患者为腹腔镜下射频消融, 临床医师术中切除部分病灶送病理学检查; ②6 例患者为穿刺活检病理诊断为肝细胞癌; ③35 例符合美国肝病研究协会 (AASLD) 2011 年 HCC 临床诊断标准; 如果首次发现时定性困难, 则按照《肝细胞癌临床实践指南》定期随访观察, 最终做出明确诊断 (合计 11 例); ④病灶与射频消融灶边缘的距离 ≤ 2 cm。炎性反应带诊断标准: ①MRI 增强扫描上未表现为“快进快出”征象; ②随访过程中 (大于 3 个月), 病灶没有出现增大或占位征象; ③复查时, 病灶在动脉期图像上强化程度减低, 基本与周围肝实质的信号相似; ④术前伴有甲胎蛋白增高者, 在随访过程中甲胎蛋白没有出现异常增高。

由 1 位高年资影像诊断医师在 Siemens Z420 后处理工作站进行 R_2^* 值的测量, 所有数据均测量 3 次, 每次测量间隔 3 天, 计算其平均值用于后续的统计学分析。测量部位: ①病变边缘的异常强化灶, 结合常规

T₁WI、T₂WI压脂及 b = 800 s/mm² DWI 图像,选择强化灶最大层面沿其边缘勾画感兴趣区(region of interest, ROI),尽量包括整个病灶;②射频治疗病灶,选择接受射频治疗病灶的最大层面,沿其边缘勾画ROI,尽量包括整个病灶并注意避开出血区域;③正常肝实质,选取病灶周围正常强化的肝实质区进行测量,尽量避开大血管、胆道及伪影,ROI大小约 100 mm²。

4. 统计学分析

使用 SPSS 16.0 软件包进行统计分析。首先,使用单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验来分析数据的正态性。定量变量 R₂^{*} 值采用平均值±标准差来表示;分类变量(例如性别)以计数(百分比)表示。通过方差分析(单向方差分析)比较 R₂^{*} 值的组间差异,并使用 Dunnett T3 检验对各组之间进行多重比较。使用 ROC 曲线分析 R₂^{*} 值鉴别 HCC 残留/复发与炎性反应带的诊断效能,并确定最佳临界值和 Youden 指数。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

1. 临床资料

79 例患者共发现 85 个 HCC 射频消融病灶。随访过程中,MRI 共发现 128 个病灶边缘异常强化灶。其中,61 个(47.7%)确诊为 HCC 残留/复发(图 1),

67 个(52.3%)经临床综合诊断及后期随访确诊为炎性反应带(图 2)。各种类型病灶的发生部位及随访时间见表 1。

表 1 79 例患者肝内病灶的基本信息

特征	HCC 残留/复发	炎性反应带	射频消融灶
大小(cm)	2.32±0.66	2.99±0.90	4.70±1.45
病灶位置(个)			
肝右叶前上段	9(14.8%)	11(16.4%)	14(16.5%)
肝右叶前下段	15(24.6%)	8(11.9%)	16(18.8%)
肝右叶后上段	19(31.1%)	23(34.3%)	22(25.9%)
肝右叶后下段	11(18.0%)	16(23.9%)	19(22.4%)
肝左叶内侧段	4(6.6%)	7(10.4%)	10(11.8%)
肝左叶外侧段	2(3.3%)	1(1.5%)	3(3.5%)
肝尾叶	1(1.6%)	1(1.5%)	1(1.2%)
术后确诊时间(个)			
1 个月	17(27.9%)	10(14.9%)	—
3 个月	21(34.4%)	48(71.6%)	—
6 个月	15(24.6%)	9(13.4%)	—
9 个月	8(13.1%)	—	—

注:括号内数据为组内构成比。

2. R₂^{*} 值的比较

正态性检验结果显示 HCC 残留/复发、炎性反应带、射频消融灶和肝实质四种病变或组织的 R₂^{*} 值均符合正态分布(P = 0.20 > 0.10),具体测量值见表 2。四种病变或组织之间 R₂^{*} 值的差异有统计学意义(F = 28.03, P < 0.001)。进一步多重比较结果显示:HCC 残留/复发灶与炎性反应带之间 R₂^{*} 值的差异有统计学意义(P < 0.001);HCC 残留/复发灶与肝实质

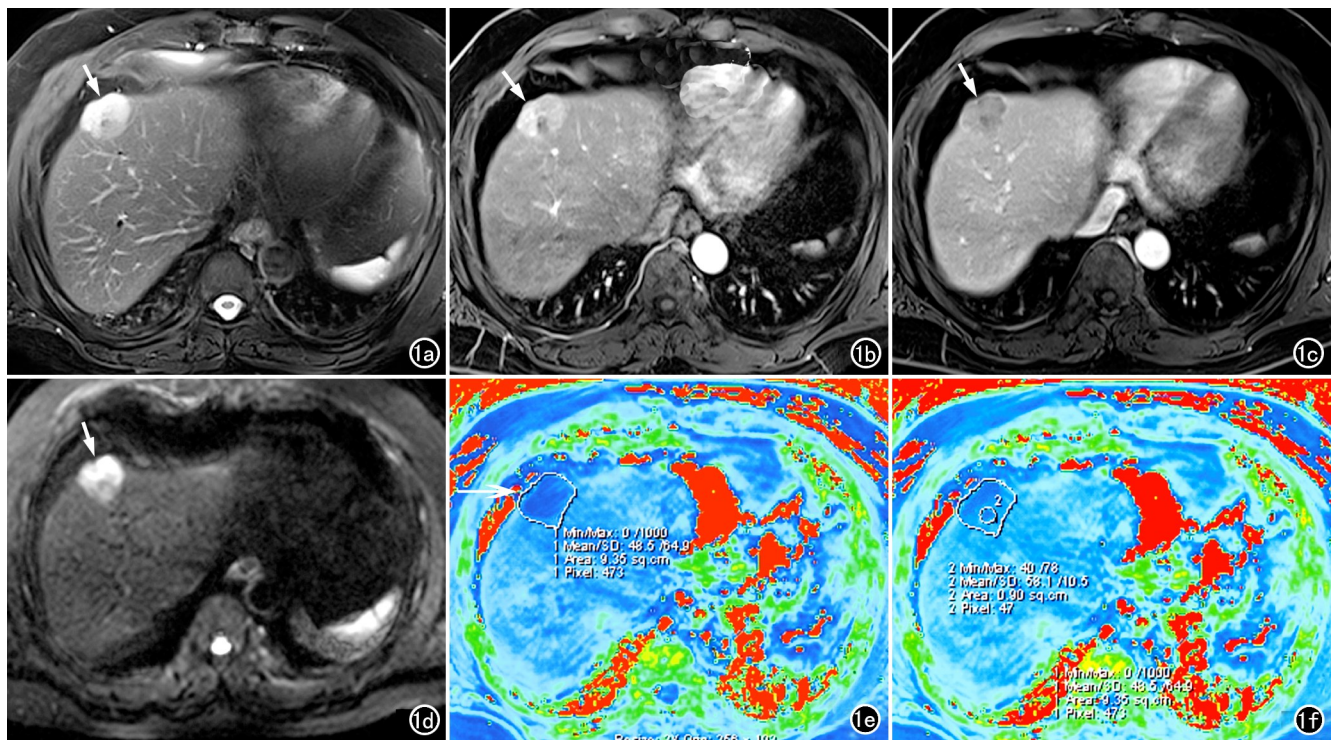


图 1 HCC 患者,男,55 岁,乙肝病史 22 年,射频消融术后 3 个月,肝包膜下 HCC 复发灶。a)压脂 T₂WI,肝包膜下可见类圆形高信号灶(箭);b)增强扫描动脉期压脂 T₁WI,显示病灶明显强化(箭);c)增强扫描门静脉期压脂 T₁WI,显示病灶强化程度明显减低(箭);d)DWI 显示病灶扩散受限呈高信号(箭);e)R₂^{*} 值伪彩图,病灶的 R₂^{*} 值降低呈蓝色(环形区域内);f)R₂^{*} 值伪彩图,测量病灶的 R₂^{*} 值为 58.1Hz。

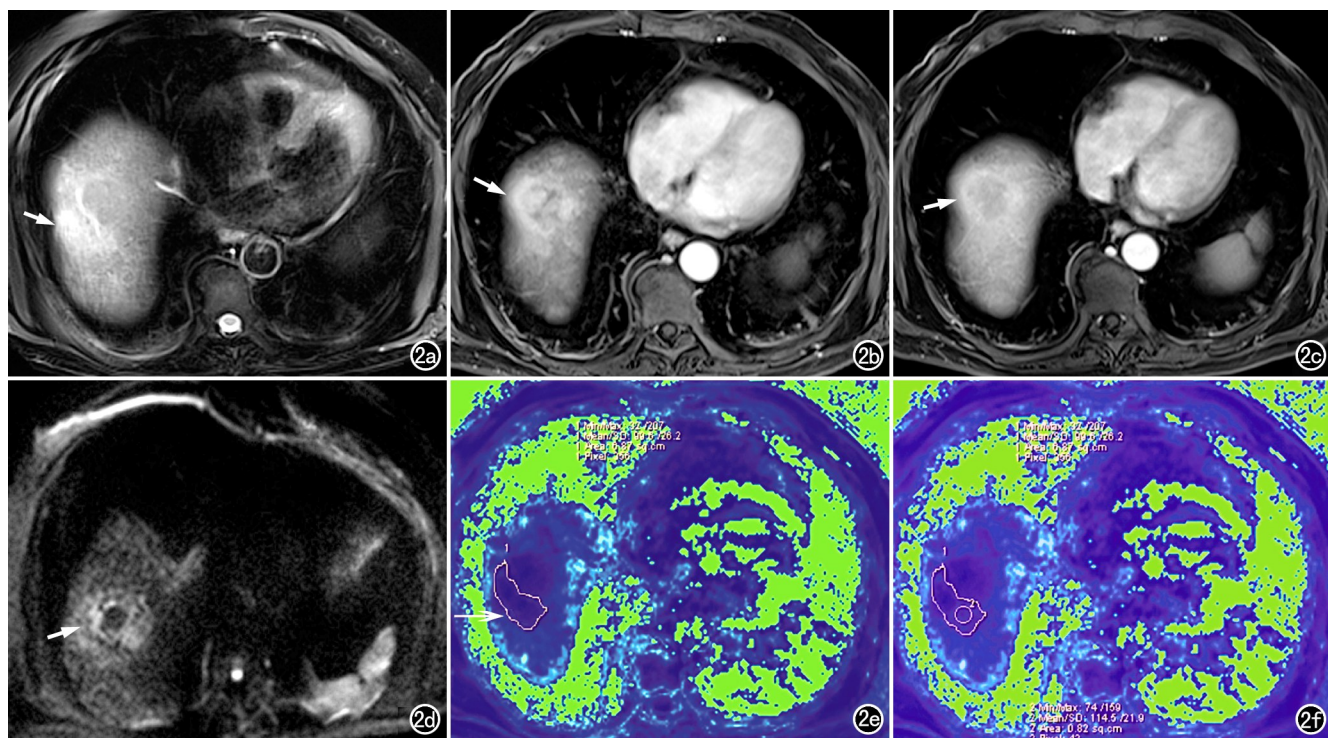


图2 HCC患者,男,59岁,乙肝病史15年,射频消融术后一个月复查发现病灶周围炎性反应带。a) 压脂T₂WI,肝包膜下可见斑片状稍高信号灶(箭); b) 增强扫描动脉期压脂T₁WI,显示病灶呈较明显强化(箭); c) 增强扫描门静脉期压脂T₁WI,显示病灶强化程度减低,呈稍高信号(箭); d) DWI显示病灶扩散轻度受限,呈稍高信号(箭); e) R₂*值伪彩图,病灶的R₂*值明显降低呈蓝色(不规则环形区域内); f) R₂*值伪彩图,测量病灶的R₂*值为114.5Hz。

之间R₂*值的差异有统计学意义($P=0.004$); HCC残留/复发灶与HCC射频消融灶之间R₂*值的差异无统计学意义($P=0.40>0.05$)。

表2 不同病变或组织的R₂*值(Hz)

ROI部位	个数	均值	中位数	95% CI
HCC残留/复发灶	61	72.1±24.1	73.8	65.9~78.2
炎性反应带	67	105.6±29.5	108.2	98.4~112.8
射频消融灶	85	64.3±29.3	61.4	58.0~70.6
肝实质	79	89.0±33.7	84.7	81.5~96.6

3. ROC曲线分析

R₂*值鉴别HCC残留/复发灶与炎性反应带的ROC曲线下面积为0.81($P=0.001$),其95%CI为0.73~0.88, R₂*值最佳截断值为95.40 Hz,相应的诊断敏感度为85.2%(95%CI:73.3%~92.6%),特异度为67.1%(95%CI:54.5%~77.9%),阴性预测值为83.3%(95%CI:70.2%~91.6%)。

讨论

脱氧血红蛋白的含量或浓度是BOLD-MRI的基础。有研究表明,恶性肿瘤细胞增殖速度快,并且常合并血流动力学异常^[12-13];而组织的横向弛豫率R₂*的变化与脱氧血红蛋白浓度之间呈线性关系^[14]。

临床工作中,可以利用这种特性对组织或病变的血氧水平进行检测^[7]。HCC在射频消融术后容易出现残留/复发,但在早期射频消融灶周围亦常出现炎性反应带。据文献报道,在射频消融术后1个月时炎性反应带的出现率为89%,术后1~3个月时出现率约为56%,术后6个月时出现率约为22%^[15]。

本研究结果显示,HCC残留/复发灶的R₂*值低于正常肝组织,后者又低于炎性反应带。HCC属于富血供肿瘤,其内新生血管数目明显多于正常肝组织,血流也显著增加^[16];此外,其血供大部分来自含氧量较高的肝动脉,所以其R₂*值低于主要由含氧量较低的门静脉供血的正常肝组织^[17-19]。炎性反应带是由热介导的肝组织的炎性水肿或肉芽增生,其发生发展的病理生理机制中物理因素占据主导地位,血管通透性的持续增高导致大量血浆蛋白外渗,再引起大量液体进入组织间隙,组织内部压力增加,导致血液循环受阻、滞留时间延长^[20-21];此外,炎性反应带内的肝组织不断自我修复,导致其耗氧量增加,进一步使得局部组织内含氧血红蛋白减少,因此其R₂*值高于正常肝组织。上述原因导致HCC残留/复发灶与炎性反应带的R₂*值有明显差异。利用R₂*值鉴别HCC残留/复发灶与炎性反应带,无需使用对比剂,既降低了检查成

本,又避免了对比剂不良反应的可能。

多重比较分析结果显示,HCC 残留/复发灶与 HCC 射频消融灶之间 R_2^* 值的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。在射频消融术后,HCC 病灶内组织完全坏死,血管结构被破坏;理论上讲良好的消融病灶内应没有供血,不含有含氧血红蛋白。考虑这可能与射频消融导致血红蛋白分解,而血红蛋白分解产物可对局部磁场的横向弛豫产生影响有关^[22],从而干扰了血氧水平评估的准确性,这需要进一步研究来证实。但是,HCC 残留/复发灶与射频消融灶之间在 BOLD-MRI 上信号差异明显,非增强扫描即可以对二者进行鉴别。因此,这项结论不会给临床诊断增加困扰。

本研究存在的不足之处:HCC 残留/复发灶和炎性反应带有时候在 R_2^* 图像上显示欠清晰,这可能影响 ROI 勾画的准确性。本研究中利用了 Siemens 工作站多屏交互参考的功能,在病变显示最清晰的图像上确定其准确位置,放置 ROI;在其它序列图像的相同位置会自动放置同样大小的 ROI,可有效保证放置 ROI 的准确性。

总之,BOLD-MRI 可以对 HCC 射频消融术后出现的异常强化灶的血氧水平进行定量测量,能够有效鉴别 HCC 残留/复发灶与炎性反应带,因而有助于早期发现肿瘤的残留/复发,改善患者的预后。此外,BOLD MRI 可以作为一种有价值的无创性检查方式,用于有对比剂过敏和(或)肾功能不全 HCC 患者疗效的动态监测。

参考文献:

[1] EASL Clinical Practice Guidelines; management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 182-236.

[2] Xu XL, Liu X, Liang M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Radiology, 2018, 287(2): 461-472.

[3] 宋举贤, 陈健, 李建伟, 等. 腹腔镜肝切除术与射频消融术治疗早期肝癌的临床分析[J]. 肝胆外科杂志, 2017, 25(5): 349-353.

[4] Chen R, Gan Y, Ge N, et al. Transarterial chemoembolization versus radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after resection within barcelona clinic liver cancer stage 0/A: a retrospective comparative study[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(12): 1829-1836.

[5] Espinosa W, Liu Y, Wang C, et al. Combined resection and radiofrequency ablation versus transarterial embolization for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study[J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(3): 197-203.

[6] 张翔. 肝癌射频消融术后 MDCT 评价与病理表现的对照研究: 动物实验与临床[D/OL]. 天津医科大学, 2009. <https://chkdx.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx>.

[7] Sadowski EA, Fain SB, Alford SK, et al. Assessment of acute renal transplant rejection with blood oxygen level-dependent MR ima-

ging: initial experience[J]. Radiology, 2005, 236(3): 911-919.

[8] Li LP, Halter S, Prasad PV. Blood oxygen level-dependent MR imaging of the kidneys[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2008, 16(4): 613-625.

[9] Rhee TK, Larson AC, Prasad PV, et al. Feasibility of blood oxygenation level-dependent MR imaging to monitor hepatic transcatheter arterial embolization in rabbits[J]. J Vasc Interv Radiol, 2005, 16(11): 1523-1528.

[10] Chopra S, Foltz WD, Milosevic MF, et al. Comparing oxygen-sensitive MRI (BOLD R_2^*) with oxygen electrode measurements: a pilot study in men with prostate cancer[J]. Int J Radiat Biol, 2009, 85(9): 805-813.

[11] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53(3): 1020-1022.

[12] He Q, Xu RZ, Shkarin P, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging of tumor metabolic markers for cancer diagnosis, metabolic phenotyping, and characterization of tumor microenvironment[J]. Dis Markers, 2003-2004, 19(2-3): 69-94.

[13] Arakelyan L, Vainstein V, Agur Z. A computer algorithm describing the process of vessel formation and maturation, and its use for predicting the effects of anti-angiogenic and anti-maturation therapy on vascular tumor growth[J]. Angiogenesis, 2002, 5(3): 203-214.

[14] Howe FA, Robinson SP, Rodrigues LM, et al. Issues in GRE & SE magnetic resonance imaging to probe tumor oxygenation[J/OL]. Adv Exp Med Biol, 2003, 530: e441-e448. DOI: 10.1007/978-1-4615-0075-9_41.

[15] Tsuda M, Majima K, Yamada T, et al. Hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy: dynamic CT evaluation of treatment[J]. Clin Imaging, 2001, 25(6): 409-415.

[16] Cui S, Hano H, Sakata A, et al. Enhanced CD34 expression of sinusoid-like vascular endothelial cells in hepatocellular carcinoma[J]. Pathol Int, 1996, 46(10): 751-756.

[17] Foley LM, Picot P, Thompson RT, et al. In vivo monitoring of hepatic oxygenation changes in chronically ethanol-treated rats by functional magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Med, 2003, 50(5): 976-983.

[18] 宋文龙, 郭大静, 陈倩羽, 等. 基于 MR 增强图像肝细胞癌直方图纹理分析[J]. 放射学实践, 2019, 34(12): 1348-1353.

[19] Bane O, Besa C, Wagner M, et al. Feasibility and reproducibility of BOLD and TOLD measurements in the liver with oxygen and carbogen gas challenge in healthy volunteers and patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 43(4): 866-876.

[20] Delorme S, Knopp MV. Non-invasive vascular imaging: assessing tumour vascularity[J]. Eur Radiol, 1998, 8(4): 517-527.

[21] 马兵, 夏照帆. 烧伤后水肿形成机制的研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2007, 23(4): 316-318.

[22] 于德新, 马祥兴, 张晓明, 等. 磁共振多回波 R_2^* 技术无创评估肝细胞癌血氧水平及其临床意义[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(21): 1463-1466.