

· 肝肿瘤影像学专题 ·

肝癌影像组学的临床应用:现状与展望

袁恩雨, 宋彬

【摘要】 影像组学从医学影像图像中挖掘高通量的定量图像特征,能够无创地、可重复地定量评估病灶,拓展了影像学检查在肝细胞癌的诊断、治疗和预后等方面临床实践中的指导价值。本文就近年来影像组学在肝细胞癌诊断与鉴别诊断、病理特征预测、疗效预测和预后评估中的研究进展予以综述。

【关键词】 肝细胞癌;体层摄影术,X线计算机;磁共振成像,影像组学

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

【文章编号】 1000-0313(2023)09-1084-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.09.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝肿瘤,其在全球的发病率不断上升^[1]。影像学检查是 HCC 无创检查的重要手段,由于其能提供对病灶结构和功能多参数、多维度、多模态的评估信息,因此在 HCC 的检出、鉴别诊断、生物学行为预测、疗效预测和预后评估等方面发挥重要作用。定性、半定量分析主要使用传统影像征象,具有直观、易评估的特点,而也存在观察者间主观差异、图像信息利用较少的缺点。影像组学是定量分析的代表方法,通过计算感兴趣区(region of interest, ROI)的高通量直方图、形态及纹理特征,将图像矩阵数据转化为定量数据,更加客观地描述 ROI 的影像特征,成为医学影像领域研究的热点。近年来,不断有研究探索影像组学在 HCC 诊疗中的应用价值,拓展了影像学在 HCC 临床实践中的指导价值。本文主要对影像组学在 HCC 诊断、治疗及预后评估中的研究进展进行综述。

影像组学概述

“影像组学”的概念在 2010 年由 Gillies 等^[2]首次提出, Lambin 等^[3]对其概念进行了完善,并提出了影像组学研究的基本步骤,包括图像获取、病灶标注、特征提取与筛选、特征分析。影像组学的基本假设是基因组学和蛋白质组学等的信息可以传递到宏观图像中,通过对医学图像数据的定量分析,可以推断表型、基因-蛋白生物标志物甚至预后信息。

图像获取指根据研究目的收集用于提取影像组学特征的图像。在 HCC 相关的研究中,图像数据多为

单中心的回顾性 CT 或 MRI 数据。先前研究表明,影像组学特征对图像采集和重建参数变化十分敏感^[4,5],不同机型和不同参数采集的图像的影像组学特征存在较大差异。因此需要在特征提取前对图像进行预处理(如重采样、像素归一化)或特征提取后对特征进行预处理(特征归一化)来减小不同来源图像的影响。同时在特征分析时,有条件时应以不同来源的图像分为亚组,验证结果在不同亚组中的推广性。

病灶标注指通过标注软件或标注算法生成 ROI 的掩膜。在特征提取时,算法仅考虑掩膜内的像素值,从而计算得到 ROI 的影像组学特征。从标注方法上,手动标注最为简单易行,但受到标注者主观影响,因此不同标注者间或同一标注者的多次标注间都存在差异。目前的研究中主要通过计算多次标注 ROI 间的空间重合程度(如 Dice 相似系数、Jaccard 相似系数)或多次标注 ROI 提取的多套影像组学特征间的一致性(如组内相关系数)来评价手动分割的重复性和稳定性^[6]。另一种方法为半自动或自动标注,是指通过阈值分割、区域生长、深度卷积神经网络等方法,实现端对端的标注,不需要或仅需要少量的人工校正。相对于人工标注,这类标注方法更快、更稳定,也因此越来越受到研究人员的关注^[7,8]。

特征提取是指按照预先定义的计算机算法从图像 ROI 中自动提取出大量的定量化影像特征。目前研究中使用的影像组学特征多为标准特征^[9],主要分为:①直方图特征,反映 ROI 像素值的分布特点;②形态特征,反映 ROI 的几何形态特征;③纹理特征,同时考虑像素值和像素的空间分布,反映 ROI 对应的各种纹理矩阵的特征(如灰阶共生矩阵特征、灰阶游程矩阵特征等)。此外,在特征提取前,还可以使用各种滤波函数对图像进行变换,增强图像的某种特性。如高斯-拉普拉斯变换可以增强物体的边缘信息^[10],平方根变换

作者单位: 610041 成都,四川大学华西医院放射科(袁恩雨、宋彬);572022 海南,三亚市人民医院放射科(袁恩雨、宋彬)

作者简介: 袁恩雨(1998-),男,四川成都人,博士研究生,主要从事腹部和盆腔影像研究工作。

通讯作者: 宋彬, E-mail: songlab_radiology@163.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81971571、U22A20343)

使像素间的差异变小。由于滤波函数的应用,病例的影像组学特征向量的维度往往非常高。特征筛选是从高维影像组学特征中筛选出稳定、高分度的特征,常用方法包括最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归模型、主成分分析等。

特征分析在目前研究中主要分为有监督学习的分类模型构建和无监督学习的聚类分析。在有监督学习中,特征与结局事件同时输入分类模型,用于拟合特征与结局事件间的关系,最终评估分类模型的区分度、校准度和临床实用性等性能^[11,12]。在无监督学习中,算法通过特征值的相似性将样本分为多个簇,通过比较簇间结局事件的发生情况及影像组学特征的表达情况,最终间接分析影像组学特征与结局间的关系。

影像组学在 HCC 诊疗中的临床应用

1. HCC 的诊断与鉴别诊断

肝脏局灶性病变的诊断主要依靠影像检查。一些肝脏良性病变如血管瘤、囊肿等往往只需要随访,而恶性病变则需要积极的临床干预,并且 HCC 与非 HCC 恶性病变的诊疗策略也不同。尽管多数病变在影像上有较为典型的表现,但部分不典型的良、恶性病变仍易与 HCC 混淆,加大诊断的难度。

影像组学在 HCC 与其他肝脏良恶性病变的鉴别诊断中有重要价值。Zhao 等^[13]基于平扫 CT 图像上病灶区域的信息建立影像组学预测模型,用于诊断 6 种肝局灶性病变,包括肝血管瘤、肝囊肿、肝腺瘤、肝脏局灶性结节增生(focal nodular hyperplasia, FNH)、HCC 和肝转移癌。他们发现对于 6 种病变的诊断,影像组学模型的受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)均可达 0.89 以上,并且在鉴别良性病变与恶性病变的任务中 AUC 值也很高(0.899)。利用平扫影像组学模型,能有效鉴别诊断常见肝局灶性病变,从而帮助克服因对比剂过敏而产生的不良反应。

多项研究表明基于 CT 或 MRI 的影像组学模型能很好地鉴别诊断肝硬化背景下的 HCC。Ding 等^[14]探究了增强 MRI 影像组学特征对鉴别诊断肝硬化背景下的 HCC 与 FNH 的效能,发现通过临床危险因素建立的临床预测模型在融合了影像组学特征后,诊断效能明显提高。类似的, Nie 等^[15]基于增强 CT 图像建立影像组学预测模型,能有效区分肝硬化背景下的 HCC 与 FNH,并且影像组学标志物能显著提高临床模型的预测准确性。

影像组学模型也能够很好地区分 HCC 与非 HCC 的恶性病变。Wang 等^[16]使用 MRI 影像组学模型鉴

别诊断 HCC、肝内胆管细胞癌与混合型肝细胞癌-胆管细胞癌,发现基于延迟期特征的模型在区分病变上有更好的 AUC 值(0.91),且使用高阶影像组学特征的模型相对于仅使用低阶特征的模型能提高约 10% 的诊断效能。Huang 等^[17]也发现基于 T₂*WI 序列的影像组学特征能很好地区分 HCC 与肝内胆管细胞癌。

2. HCC 病理特征的术前预测

HCC 的多种病理特征与其预后紧密相关,是 HCC 风险分层的重要参考标准,而准确的风险分层是合理制定治疗方案的关键。由于 HCC 的诊断不依赖于组织病理检查,因此在术前往往难以获得病灶的病理信息。影像组学提供了一种无创、安全、可重复的检测方法,并且已经在多项研究中展现出对 HCC 病理特征的术前精准预测能力。

影像组学可用于术前识别 HCC 的特殊组织学亚型。在 Feng 等^[18]的研究中,使用术前增强 CT 图像建立的影像组学模型能够在内、外部验证集中较好地预测粗梁-团块型肝细胞癌亚型。通过分析批量和单细胞 RNA 测序数据,作者发现该影像组学标志物与 B 细胞浸润的体液免疫功能失调相关。Wu 等^[19]分别使用增强 MRI 动脉期、静脉期影像组学特征以及他们的组合构建双表型 HCC 的预测模型,结果表明基于静脉期特征的模型(AUC=0.879)与动、静脉期混合模型(AUC=0.908)的区分度显著优于临床预测模型(AUC=0.658)。

影像组学还可以用于预测 HCC 的组织病理学特征。Mao 等^[20]分析了 297 例 HCC 患者增强 CT 动脉期和静脉期病灶的影像组学特征,发现结合了临床特征、动脉期特征和静脉期特征的预测模型在预测 Edmondson-Steiner 分级上有最高的诊断效能(AUC=0.8014),且动脉期特征的预测效能优于静脉期特征。Meng 等^[21,22]发现无论 CT 或 MRI,影像组学特征在预测 HCC 微血管侵犯上没有显著差别,并且基于临床特征、影像特征和影像组学特征建立的预测模型,在内、外部验证中能很好地预测微血管侵犯(AUC=0.835~0.864)。Yu 等^[23]探究了增强 MRI 图像上 HCC 肿瘤内部和肿瘤周围影像组学特征对于预测肿瘤包绕型血管的价值,结果发现瘤周 1 mm 区域的影像组学特征较瘤内特征有更好的预测效能,且该模型的预测结果是早期复发和无进展生存的独立预测因子。

影像组学还可以对免疫组化标记物进行预测,实现术前分子分型,帮助更好地理解肿瘤生物学行为和优化治疗方案。Wu 等^[24]分析了 172 例 HCC 患者的术前增强 CT 图像,发现结合血清甲胎蛋白水平、Ed-

mondson-Steiner 分级和影像组学标志物的模型能很好地预测肿瘤 Ki-67 的表达水平。Wang 等^[25]基于临床危险因素和增强 MRI 影像组学特征建立不同的模型预测 HCC 肿瘤 CK-19 表达情况,发现联合动脉期和肝胆期的 MRI 影像组学模型预测效能优于任何单一序列模型及单纯临床模型,而同时联合临床危险因素能提高 MRI 影像组学模型的预测效能。Gu 等^[26]基于肿瘤延迟期 MRI 图像和临床危险因素构建影像组学模型,其预测 HCC 肿瘤 GPC-3 表达情况的 AUC 为 0.914。

3. HCC 的疗效预测和预后评估

影像组学的模型预测结果还可以整合到诊疗方式的选择中。Chen 等^[27]分析了术前平扫和动脉期 CT 图像中病灶及病灶周围区域的影像组学特征,发现肿瘤+瘤周 10 mm 影像组学模型对预测中期 HCC 患者初次肝动脉灌注化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)后的客观缓解准确性最高,并且结合临床、传统影像危险因素后,该模型能进一步提高诊断准确性,在内、外部验证集中 AUC 分别达到 0.94 和 0.90。该研究结果有助于术前选择出可能从 TACE 治疗中获益的患者。Jin 等^[28]通过分析三中心 TACE 患者队列,发现基于术前增强 CT 图像的影像组学模型有助于预测初次 TACE 后肝外播散和血管侵犯,从而帮助发现不适合 TACE 治疗的初治患者。

早期 HCC 的首选治疗方法是手术切除,然而术后复发仍旧是造成不良预后的重要因素,因此高复发风险的患者可能需要额外的辅助治疗^[29,30]。Li 等^[31]分析了行手术切除治疗的 329 例 HCC 患者的随访数据,发现基于增强 CT 图像的影像组学模型可以对患者的复发风险进行分层,模型预测高风险组与低风险组的复发概率差异有统计学意义。结合影像组学预测风险和术后病理肿瘤微血管侵犯情况建立的预测模型,可以进一步提高对早期复发与晚期复发的预测准确性(C-index=0.727)。Gao 等^[32]使用增强 MRI 图像和患者早期复发情况(≤ 2 年)训练深度卷积神经网络,并将网络的全连接层输出作为深度学习特征,与影像组学特征结合,建立融合预测模型。该模型在预测 HCC 早期复发的任务中 AUC 能达到 0.840,优于单用影像组学模型(AUC=0.780)和单用深度学习模型(AUC=0.813)。

影像组学在 HCC 诊疗中的挑战

尽管影像组学在 HCC 诊断、治疗与预后方面突出重要价值,但其临床应用仍存在诸多问题。

一方面,目前的影像组学研究多关注模型的性能

好坏,而忽视了对研究设计及结果分析的质量控制,导致大多数已发表的研究可能存在系统误差,或未提供足够的信息供读者评价其研究的发现^[33-36]。例如,目前的研究中特征提取的参数设置缺乏详细报道,导致他人无法复现特征提取过程^[37];研究多采用随机拆分验证,且同时缺乏样本量计算,因此难以保证模型验证的可靠性。系统误差可能导致模型的性能膨胀,即虚假性的高性能。

另一方面,目前的研究缺乏对影像组学特征和影像组学模型的生物学可解释性分析。尽管已有部分研究使用了如夏普利值等算法分析输入影像组学特征与输出间的数学可解释性^[38],而影像组学特征与传统肉眼影像征象、组织病理特征与分子基因表达等的生物学可解释性仍较差^[39]。缺乏潜在的生物学可解释性,“组学”这类黑盒模型难以广泛应用。

其次,以牺牲生物学可解释性换取的性能提升,缺乏多中心或前瞻性的外部验证,难以保证模型的泛化性。在应用了滤波函数后,影像组学特征的维度可达上千,属于高维数据。一项模拟研究表明,即使是随机生成的影像组学特征也可以产生“重要”的预后价值^[34]。因此,高维度的影像组学数据极有可能产生与结局事件的虚假相关性。多中心空间外部验证或前瞻性时间外部验证能够很好地评估模型在真实环境中使用时的性能,而目前多数研究缺乏这样的可靠性和鲁棒性的验证。

最后,随着近年来算法的进步,以卷积神经网络系列模型和 Transformer 系列模型为代表的深度学习算法在上述临床应用中表现出相似甚至更好的性能。如 Xu 等^[40]使用基于 Swin-Transformer 的深度学习模型评估肝脏病灶的肝脏成像报告和数据系统(liver imaging reporting and data system, LI-RADS)评分以及判断病灶是否为 HCC。该模型在内部验证和外部验证中的 LI-RADS 评分和 HCC 诊断任务中都表现出较好的性能。Gao 和 Wang 的团队发现预测肝癌早期复发的任务中,使用多层卷积神经网络的深度学习方法的性能显著优于影像组学方法,同时通过结合深度学习模型的全连接层特征和影像组学特征建立的混合模型,表现出比两者单独使用更好的预测性能^[41]。此外,深度学习不受建模任务的限制,可以应用于病灶检测、病灶分割和病灶配准等影像组学无法完成的任务中^[42-44],也可以利用海量无标注数据进行自监督表征学习,提高下游监督学习任务的性能^[45]。因此,影像组学如何与深度学习有机结合,更好为临床个体化服务,是需要思考的问题。

展望与结语

在 HCC 的诊断、鉴别诊断、病理特征预测、疗效

预测及预后评估中,加入了影像组学特征的预测模型可以获得更好的预测性能,但现有研究的局限性限制了影像组学在临床实践中的广泛应用。为了推进其临床应用,后续研究需要注意研究设计及统计分析的质量控制,提高影像组学特征和模型的生物学可解释性,并探索成熟的影像组学模型在真实临床诊疗中的价值。多中心、前瞻性的临床验证是最终应用前的关键步骤。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer Statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] Gillies RJ, Anderson AR, Gatenby RA, et al. The biology underlying molecular imaging in oncology: from genome to anatome and back again[J]. Clin Radiol, 2010, 65(7): 517-521.
- [3] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer Oxf Engl, 1990, 2012, 48(4): 441-446.
- [4] Espinasse M, Pitre-Champagnat S, Charmettant B, et al. CT texture analysis challenges: influence of acquisition and reconstruction parameters: a comprehensive review[J]. Diagn Basel Switz, 2020, 10(5): 258.
- [5] Mali SA, Ibrahim A, Woodruff HC, et al. Making radiomics more reproducible across scanner and imaging protocol variations: a review of harmonization methods[J]. J Pers Med, 2021, 11(9): 842.
- [6] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12): 749-762.
- [7] Gul S, Khan MS, Bibi A, et al. Deep learning techniques for liver and liver tumor segmentation: a review[J]. Comput Biol Med, 2022, 147(8): 105620.
- [8] 马金林, 邓媛媛, 马自萍. 肝脏肿瘤 CT 图像深度学习分割方法综述[J]. 中国图象图形学报, 2020, 25(10): 2024-2046.
- [9] Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al. The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping[J]. Radiology, 2020, 295(2): 328-338.
- [10] Muthukrishnan R, Radha M. Edge detection techniques for image segmentation[J]. Int J Comput Sci Inf Technol, 2011, 3(6): 259-267.
- [11] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (tripod): the tripod statement[J]. BMJ, 2015, 350(7): g7594.
- [12] Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, et al. PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies[J]. Ann Intern Med, 2019, 170(1): 51-58.
- [13] Zhao X, Liang P, Yong L, et al. Radiomics study for differentiating focal hepatic lesions based on unenhanced ct images[J]. Front Oncol, 2022, 27(12): 650797.
- [14] Ding Z, Lin K, Fu J, et al. An MR-based radiomics model for differentiation between hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia in non-cirrhotic liver[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1): 181.
- [15] Nie P, Yang G, Guo J, et al. A CT-based radiomics nomogram for differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver[J]. Cancer Imaging, 2020, 20(1): 20.
- [16] Wang X, Wang S, Yin X, et al. MRI-based radiomics distinguish different pathological types of hepatocellular carcinoma[J]. Comput Biol Med, 2022, 141(2): 105058.
- [17] Huang F, Liu X, Liu P, et al. The application value of mri T₂ * WI radiomics nomogram in discriminating hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Comput Math Methods Med, 2022, 27(9): 7099476.
- [18] Feng Z, Li H, Liu Q, et al. CT radiomics to predict macrotrabecular-massive subtype and immune status in hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2023, 307(1): e221291.
- [19] Wu Q, Yu YX, Zhang T, et al. Preoperative diagnosis of dual-phenotype hepatocellular carcinoma using enhanced MRI radiomics models[J]. J Magn Reson Imaging JMRI, 2023, 57(4): 1185-1196.
- [20] Mao B, Zhang L, Ning P, et al. Preoperative prediction for pathological grade of hepatocellular carcinoma via machine learning-based radiomics[J]. Eur Radiol, 2020, 30(12): 6924-6932.
- [21] Meng XP, Wang YC, Zhou JY, et al. Comparison of MRI and CT for the prediction of microvascular invasion in solitary hepatocellular carcinoma based on a non-radiomics and radiomics method: which imaging modality is better? [J]. J Magn Reson Imaging JMRI, 2021, 54(2): 526-536.
- [22] Meng XP, Tang TY, Ding ZM, et al. Preoperative microvascular invasion prediction to assist in surgical plan for single hepatocellular carcinoma: better together with radiomics [J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(5): 2960-2970.
- [23] Yu Y, Fan Y, Wang X, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced mri radiomics to predict vessels encapsulating tumor clusters (vetc) and patient prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Eur Radiol, 2022, 32(2): 959-970.
- [24] Wu C, Chen J, Fan Y, et al. Nomogram based on CT radiomics features combined with clinical factors to predict ki-67 expression in hepatocellular carcinoma [J]. Front Oncol, 2022, 12(6): 943942.
- [25] Wang W, Gu D, Wei J, et al. A radiomics-based biomarker for cytokeratin 19 status of hepatocellular carcinoma with gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. Eur Radiol, 2020, 30(5): 3004-3014.
- [26] Gu D, Xie Y, Wei J, et al. MRI-based radiomics signature: a potential biomarker for identifying glypican 3-positive hepatocellular carcinoma[J]. J Magn Reson Imaging JMRI, 2020, 52(6): 1679-1687.
- [27] Chen M, Cao J, Hu J, et al. Clinical-radiomic analysis for pre-treatment prediction of objective response to first transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2021, 10(1): 38-51.
- [28] Jin Z, Chen L, Zhong B, et al. Machine-Learning analysis of contrast-enhanced computed tomography radiomics predicts patients with hepatocellular carcinoma who are unsuitable for initial transarterial chemoembolization monotherapy: a multicenter study[J]. Transl Oncol, 2021, 14(4): 101034.
- [29] Qi X, Liu L, Wang D, et al. Hepatic resection alone versus in

- combination with pre- and post-operative transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma; a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34): 36838-36859.
- [30] Gao Z, Du G, Pang Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization after radical resection contributed to the outcomes of hepatocellular carcinoma patients with high-risk factors[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(33): e7426.
- [31] Li N, Wan X, Zhang H, et al. Tumor and peritumor radiomics analysis based on contrast-enhanced CT for predicting early and late recurrence of hepatocellular carcinoma after liver resection[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 664.
- [32] Gao W, Wang W, Song D, et al. A predictive model integrating deep and radiomics features based on gadobenate dimeglumine-enhanced mri for postoperative early recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *Radiol Med (Torino)*, 2022, 127(3): 259-271.
- [33] Moskowicz CS, Welch ML, Jacobs MA, et al. Radiomic analysis; study design, statistical analysis, and other bias mitigation strategies[J]. *Radiology*, 2022, 304(2): 265-273.
- [34] Gidwani M, Chang K, Patel JB, et al. Inconsistent partitioning and unproductive feature associations yield idealized radiomic models[J]. *Radiology*, 2022, 307(1): e220715.
- [35] Harding-Theobald E, Louissaint J, Maraj B, et al. Systematic review; radiomics for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(7): 890-901.
- [36] Wakabayashi T, Ouhmich F, Gonzalez-cabrera C, et al. Radiomics in hepatocellular carcinoma; a quantitative review[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(5): 546-559.
- [37] Traverso A, Wee L, Dekker A, et al. Repeatability and reproducibility of radiomic features; a systematic review[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(4): 1143-1158.
- [38] Wang DD, Zhang JF, Zhang LH, et al. Clinical-radiomics predictors to identify the suitability of transarterial chemoembolization treatment in intermediate-stage hepatocellular carcinoma; a multicenter study[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2022; S1499-3872(22)00273-9.
- [39] Tomaszewski MR, Gillies RJ. The biological meaning of radiomic features[J]. *Radiology*, 2021, 298(3): 505-516.
- [40] Xu Y, Zhou C, He X, et al. Deep learning-assisted LI-RADS grading and distinguishing hepatocellular carcinoma (HCC) from non-HCC based on multiphase CT: a two-center study[J]. *Eur Radiol*, 2023 Jul 1. DOI: 10.1007/s00330-023-09857-w.
- [41] Gao W, Wang W, Song D, et al. A predictive model integrating deep and radiomics features based on gadobenate dimeglumine-enhanced MRI for postoperative early recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *Radiol Med*, 2022, 127(3): 259-271.
- [42] Cho Y, Han YE, Kim MJ, et al. Computer-aided hepatocellular carcinoma detection on the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging using a convolutional neural network; feasibility evaluation with multi-sequence data[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2022, 225(10): 107032.
- [43] Hille G, Agrawal S, Tummala P, et al. Joint liver and hepatic lesion segmentation in MRI using a hybrid CNN with transformer layers[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2023, 240(7): 107647.
- [44] Zhou Z, Wang S, Hu J, et al. Unsupervised registration for liver CT-MR images based on the multiscale integrated spatial-weight module and dual similarity guidance[J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2023, 108(14): 102260.
- [45] Chen X, Wang X, Zhang K, et al. Recent advances and clinical applications of deep learning in medical image analysis[J]. *Med Image Anal*, 2022, 79(7): 102444.

(收稿日期: 2023-05-09 修回日期: 2023-07-16)

肝脏特异性对比剂在肝脏肿瘤中的临床应用价值

聂芳, 居胜红

【摘要】 钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)是目前常用的肝脏特异性对比剂,其应用使肝脏 MRI 在肝肿瘤评估方面取得了重大进展。Gd-EOB-DTPA 增强 MRI(EOB-MRI)在肝脏肿瘤的检测与定性、治疗决策、肝脏及胆系的结构及功能评估方面具有重要价值,其正在与新的诊断工具(如生物标志物、影像组学、影像基因组学和人工智能等)相结合,以开发新的影像标志物,应用前景愈加广阔。本文介绍了 EOB-MRI 的成像原理和技术,并就其在肝脏肿瘤临床应用现状和进展及其作为影像标志物在新兴领域中的应用进行综述。

【关键词】 磁共振成像;肝疾病;肝肿瘤;肝脏特异性对比剂;钆塞酸二钠

【中图分类号】 R575; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)09-1089-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.09.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



肝脏 MRI 无辐射影响、组织分辨率高且可行多参数评估,超越了传统多期增强 CT 提供的血流灌注评估。近年来,由于肝脏特异性对比剂的应用,肝脏 MRI 在肝脏肿瘤评估方面取得了重大进展。肝脏特异性对比剂包括可被有功能的肝细胞摄取的肝脏特异性对比剂和可被网状内皮系统摄取的超顺磁性氧化铁颗粒。最常见的肝脏特异性对比剂是钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA),已在临床应用超过十年,其兼具细胞外对比剂(extracellular contrast agent, ECA)和肝脏特异性对比剂的特性,在增强动态期早期分布于血管和血管外-细胞外间隙,随后逐渐被肝细胞摄取,并在肝胆期(hepatobiliary phase, HBP)排泄至胆管^[1,2]。Gd-EOB-DTPA 增强 MRI(EOB-MRI)既可提供肝脏病变在动态期的血流灌注信息,还可提供关于肝脏及胆系功能的定性和定量信息^[1-4]。这一特点使 EOB-MRI 在肝脏肿瘤的检测与定性、治疗决策、肝脏及胆系的结构及功能评估方面具有重要价值。本文将讨论 EOB-MRI 的成像原理和技术、在肝脏肿瘤临床应用的现状和进展及其作为影像标志物在新兴领域中的应用价值。

EOB-MRI 成像原理和技术

1. 成像原理

Gd-EOB-DTPA 在增强动态期早期分布于血管和血管外-细胞外间隙,其后被肝细胞摄取的多少取决于

肝细胞窦膜侧和小管侧两种不同的机制^[1,2]。在正常情况下,肝细胞窦膜侧表达的两种转运体在肝细胞摄取 Gd-EOB-DTPA 中起关键作用,即有机阴离子转运多肽(organic anion-transporting polypeptide, OATP)1B1 和 1B3。OATP1B3 被认为是主要的转运体,其表达程度与肝胆期的强化程度呈正相关^[5,6]。随后,肝细胞摄取的 Gd-EOB-DTPA 通过小管侧表达的多药耐药相关蛋白 2(multidrug resistance associated protein 2, MRP2)的作用被排泄到胆小管中。肝细胞内的 Gd-EOB-DTPA 也可通过窦膜侧表达的 MRP1 和 MRP3 回流至肝窦。MRP1 和 MRP3 通常呈低水平表达,但在病理情况如胆汁淤积时可上调。Gd-EOB-DTPA 在静脉注射后约 1 min 即开始被肝细胞摄取,肝实质在 15~20 min(肝胆期)呈高信号,缺乏肝细胞功能的肝脏肿瘤在肝胆期无摄取,从而可获得足够的肿瘤/肝实质对比。

约 50% 的 Gd-EOB-DTPA 经胆系排出,50% 经泌尿系统排出,这种双重清除途径可在肝脏或肾脏功能受损时相互代偿,从而确保更高的安全性。从影像学角度分析,肝脏病变在肝胆期的影像特征与功能性肝细胞的数量及以上分子在肝细胞膜上的表达水平和活性有关。肝胆期强化模式通常有四种^[5,6]:①无摄取和/或低信号:缺乏 OATP1B3 的表达,可见于良性和恶性病变,如血管瘤和转移瘤;②弥漫性摄取:其程度随转运体的表达而变化,常见于局灶性结节增生(focal nodular hyperplasia, FNH)和 FNH 样病变、脂肪肝、腺瘤(β -catenin 激活亚型)和分化良好的 HCC;③边缘环状强化:主要见于 FNH 和转移瘤;④中心区强化:被称为“钆云征”,可由于纤维间质导致对比剂滞留(如胆管癌)或 OATP1B3 异常过度表达(如部分肝转移

作者单位: 210009 南京,东南大学附属中大医院放射科,东南大学医学院影像学系

作者简介: 聂芳(1982—),女,山西太原人,博士,主治医师,主要从事腹部影像学诊断工作。

通讯作者: 居胜红, E-mail: jsh0836@126.com

瘤)。

2. 成像技术、伪影及对策

EOB-MRI 成像技术需考虑药效学、给药方案、MRI 序列类型和图像采集时间。

动态期:EOB-MRI 肝血管和肝实质的强化程度低于 ECA-MRI,主要原因是尽管 Gd-EOB-DTPA 的 T1 弛豫率约为 ECA 的两倍,但其 Gd 浓度仅为 ECA 的 1/4,且注射剂量为 ECA 的 1/2^[1,7],因此优化 MR 动态增强各期尤其是动脉期的成像方法,对评估肝脏肿瘤的强化情况非常重要。MRI 技术的发展使快速成像(如并行成像、灵敏度编码、压缩感知、非笛卡尔采集技术等)有可能改善 EOB-MRI 动态期成像效果^[8,9],但仍需更多临床研究来验证其临床价值。

另一个问题是短暂性急性呼吸困难,其在注射 Gd-EOB-DTPA 后偶尔发生(发生率约 5%~18%),会导致动脉期图像运动伪影。多种策略可用于减少这种现象引起的问题,包括:①行多动脉期采集;②缓慢注射对比剂(1~2 mL/s),之后注射 30~40 mL 生理盐水;③将对对比剂稀释至 50%;④检查前训练患者屏气;⑤检查期间给氧^[1,2,10,11]。

EOB-MRI 的门脉期和移行期与 ECA-MRI 或多期增强 CT 门脉期和平衡期存在差异^[1]。这种差异在静脉给药后 120~180 s 更显著,因此平衡期不适用于 EOB-MRI,而建议使用“移行期”。因此,2018 版肝脏成像报告和数据系统(LI-RADS v2018)提出 EOB-MRI 只能在门脉期观察“廓清”征象,移行期和肝胆期“廓清”征象可作为辅助恶性征象^[12]。

肝胆期:与 ECA 相比,肝胆期是使用肝脏特异性对比剂的主要优势之一。此期可提供肝细胞功能信息,现已被认为是肝胆疾病的无创影像标志物。在肝功能正常的患者中注射 Gd-EOB-DTPA 后 10~20 min,以肝实质增强为主。具有脂肪抑制和各向同性体素的梯度回波 T₁WI 能够获得高分辨率的多平面图像,有利于识别微小病变,尤其是包膜下或血管周围的病变。T₁WI 可采用与动态期相同的翻转角采集,通常在 10°~12°之间,增加翻转角可提高病变与肝实质之间的对比噪声比,提高病变检出率^[13]。Gd-EOB-DTPA 在肝胆期被排泄至胆管中,此时胆系被对比剂充盈并排入十二指肠,可行胆管造影检查提供胆系结构和功能信息。需要注意的是,如果需要评估胆总管囊肿或胆瘘等情况则要在注射对比剂后 2 h 采集图像^[14]。

3. 方案优化

EOB-MRI 扫描方案必须确保在最佳时间采集不同的序列,从而优化工作流程。在注射对比剂后至肝胆期的 10~15 min 期间可以采集 T₂WI(MRCP 除

外)和扩散加权成像(DWI)。肝脏局灶性病变与肝实质之间的对比在 T₂WI 和 DWI 序列上明显增加,但表观扩散系数值没有明显变化。而 3D-T₂WI 快速自旋回波 MRCP 必须在注射前采集。

另一方面,采用缩短序列时间和减少成像序列的简化 MRI 方案已被开发用于减少成像时间、患者不适和潜在成本。初步研究报道,联合 T₂WI 和肝胆期的简化方案在 HCC 的检测中得出了与常规方案相似的阴性预测值^[15]。联合 T₂WI、肝胆期和 DWI 的简化方案可能是结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)患者随访的一种有效替代方案^[16]。然而,目前关于简化方案的有效性或在不同临床情况下应使用的序列尚未达成共识,仍需进一步研究。

EOB-MRI 在肝脏肿瘤中的经典临床应用

1. 肝细胞癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的肝脏原发性恶性肿瘤,是癌症相关死亡的第三大原因^[17]。与大多数实体癌不同,HCC 无需病理学证据即可进行诊断。相对于其他对比剂,Gd-EOB-DTPA 既可提高富血供 HCC 的诊断准确性,又可提高乏血供及亚厘米级 HCC 的检出率,还可用于 HCC 生物学行为、治疗决策和预后评估,因此,Gd-EOB-DTPA 对于 HCC 的诊断和治疗具有重要价值。

在 HCC 诊断中的价值:ECA-MRI 对 HCC 的诊断能力优于 CT,然而,对于直径≤2 cm 的 HCC,其诊断准确度和敏感度仍不足^[18]。相关研究表明,对直径≤2 cm 的 HCC,不同的评估方法会影响部分患者的术前巴塞罗那临床肝癌(barcelona clinical liver cancer, BCLC)分期^[18],从而影响治疗方案的选择。EOB-MRI 的肝胆期图像较 CT 或 ECA-MRI 对 HCC(尤其是≤2 cm 的 HCC)具有更高的敏感度和诊断准确度^[19]。

典型 HCC 表现为增强动脉期高强化(arterial phase hyper-enhancement, APHE)且门脉期或平衡期廓清,诊断相对容易。EOB-MRI 与 ECA-MRI 对典型 HCC 的诊断能力相当。然而,这种典型表现只见于少数直径在 1~2 cm 的小结节。慢性肝病患者常可见仅在 EOB-MRI 肝胆期显示的乏血供结节。最近有学者将这些结节命名为“无 APHE 的肝胆期低信号结节”^[20]。从分子学角度看,OATP1B3 的表达水平与 HCC 的分期有关。当不典型增生结节(dysplastic nodules, DN)进展为早期 HCC 时,甚至在动脉化之前,这种多肽的表达已经降低,从而在肝胆期病变呈低信号。这些结节中有一定比例含有癌前病变或 HCC,2 年和 3 年转变为富血供 HCC 的累计发病率分别为

11.1%和 15.9%^[21]。此类结节有可能转变为富血供 HCC 的危险影像征象包括 T₂WI 和 DWI 呈高信号、生长速率 $\geq 1.8 \times 10^{-3}$ /天(肿瘤体积倍增时间 ≤ 542 天)、含脂肪成分及检出时直径 $\geq 10 \sim 15$ mm^[22]。当无 APHE 的肝胆期低信号结节出现以上征象时,建议进行活检,如有必要应及早治疗。

基于这种情况,亚太肝脏研究学会、日本肝脏学会、韩国肝癌协会-国家癌症中心的指南将对对比剂廓清的定義扩展到 EOB-MRI 肝胆期^[23]。相关研究显示,结合 EOB-MRI 移行期低信号特征的简化 LI-RADS 对于诊断 ≤ 30 mm 的 HCC 较 LI-RADS v2018 具有更高的敏感度,而特异度没有降低^[24]。然而,使用肝胆期低信号特征作为诊断标准是有争议的,有研究显示它可能以降低特异度为代价来增加敏感度^[25,26]。北美和欧洲指南目前并未纳入肝胆期低信号特征,而仅在 LI-RADS 中作为辅助恶性征象,主要原因是在北美和欧洲,诊断标准旨在对 HCC 进行高特异性诊断,这些患者可能仅根据影像学表现接受肝移植治疗;而在亚洲,由于 HCC 的高发生率,诊断标准旨在对早期 HCC 进行高敏感性诊断,适用于基于局部消融治疗为主的治疗方式。

需要注意的是,约 10% 的 HCC 由于过表达 OATP1B3 而在 EOB-MRI 肝胆期呈高信号^[5,6]。这种表现提示 HCC 侵袭性较低,预后较好,这类病变通常可见马赛克征(病变内低信号区与高信号区混杂)、结节内结节、假包膜和/或乏血供环。

亚厘米级 HCC 在临床上并不罕见,美国肝病研究协会(AASLD)和欧洲肝脏研究协会(EASL)的指南建议仅对 >1 cm 的病变进行明确诊断。而一些亚洲指南诊断标准不受病灶大小的限制,可实现亚厘米级 HCC 的尽早诊断和治疗。相关研究表明,联合应用 EOB-MRI 肝胆期低信号、动脉期强化和扩散受限征象可明显提高亚厘米级 HCC 的诊断敏感度,同时有助于鉴别 HGDN 等癌前病变^[27]。我国《2022 版原发性肝癌诊疗指南》推荐肝硬化患者采用该方法进行诊断。我国学者 Huang 等^[28]研究表明,具有 HCC 典型影像学特征的亚厘米结节与 HCC 的病理学诊断密切相关,且结节 <1 cm 是总体复发率和早期复发率均较低的独立相关因素。另有研究报道,亚厘米级 HCC 患者在立即治疗(包括化疗栓塞和消融)和观察等待进展为显性 HCC 之间的无进展生存期(progression-free survival, PFS)没有显著差异^[29]。因此,亚厘米级 HCC 如何准确诊断以及是否应积极治疗仍需进一步临床验证。

在 HCC 生物学行为评估中的价值:已有研究证实 EOB-MRI 对 HCC 生物学行为的预测价值,包括分

子亚型、微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)、免疫治疗反应及术后复发。分子亚型:细胞角蛋白 19(cytokeratin 19, CK19)阳性 HCC 在祖细胞亚型 HCC 中具有更强的侵袭性。相关研究显示,肿瘤边缘不规则、动脉期瘤周强化、肝胆期较低的肿瘤-肝实质信号强度比值(≤ 0.522)以及较低的肿瘤-肝实质 ADC 比值(≤ 0.820)是预测 CK19 阳性 HCC 的独立影响因素^[30]。EOB-MRI 肝胆期的等-高信号特征有望作为 Wnt/ β -catenin 突变型 HCC 的影像标志物^[31]。MVI:其与 HCC 患者预后相关,是肿瘤侵袭性生物学行为的表现之一。肿瘤边缘不规则、动脉期瘤周强化、肝胆期瘤周低信号是 MVI 的危险因素^[32,33]。免疫治疗反应:相关研究显示 Wnt/ β -catenin 无突变的野生型 HCC 较 Wnt/ β -catenin 突变型 HCC 更能从免疫治疗中获益^[34],EOB-MRI 影像特征有可能成为预测患者对免疫治疗反应性的方法之一。Sun 等^[35]研究认为肿瘤边缘不规则及肝胆期瘤周低信号是 PD-1 阳性的独立预测因子,可为 HCC 患者免疫治疗的选择提供依据。术后复发:多种影像征象均与患者术后复发有一定相关性,如肿瘤大小、肿瘤边缘不规则、动脉期瘤周强化、肝胆期瘤周低信号以及卫星结节等^[32]。需要强调的是,不同诊断医师对于上述征象的识别存在很大主观性,观察者间差异很大,对预测效能有一定影响。

在 HCC 分期、治疗决策和随访中的价值:HCC 治疗的特点是多学科参与、多种治疗方法共存。科学分期、选择最佳综合治疗方案是改善 HCC 患者预后的关键。临床上主要根据患者病灶的大小、数量、部位、侵袭性及肝功能情况制定治疗方案。

HCC 切除术后 5 年肿瘤复发转移率高达 40%~70%,早期 HCC 根治性治疗后肝内复发率仍较高,生存率不理想,这可能与术前未能发现转移灶有关^[36]。潜在可疑小 HCC 会影响部分患者术前 BCLC 分期。EOB-MRI 较 CT 对 HCC 的分期敏感度和准确度均有提高,可提高 HCC 患者的总体生存率,降低总体死亡率和疾病特异性死亡率^[37]。一项前瞻性研究结果显示,在增强 CT 和 ECA-MRI 后行 EOB-MRI 可以分别改变 28%和 19%患者的治疗前分期和治疗方案^[38]。此外,EOB-MRI 还可定量评估肝功能,为治疗方案的选择提供依据^[37]。

局部治疗作为手术的替代方法,在 HCC 的治疗中起着关键作用,主要包括消融治疗、TACE 和经动脉放射栓塞(trans-arterial radio-embolization, TARE)、立体定向消融放疗。在临床实践中,选择一种最佳方法准确识别被治疗病变的影像特征及早期发现肿瘤复发对于及时为患者选择最佳治疗方案非常重

要。目前采用的 HCC 治疗反应评估标准包括修改版实体瘤疗效评估标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)、欧洲肝脏研究学会(european association for the study of the Liver, EASL)标准和 LI-RADS 治疗反应(LI-RADS treatment response, LI-RADS-TR)均是基于增强表现进行评估,而未纳入 EOB-MRI 肝胆期征象。已有研究证实 EOB-MRI 在 HCC 局部治疗后评估中的价值,其有助于识别存活肿瘤、坏死腔、受损肝组织及新发病变。肝胆期低信号单独或联合其他辅助征象(DWI 和 T₂WI 中等高信号)可提高检测 LI-RADS-TR 存活肿瘤的敏感度,而特异度不变^[39,40]。EOB-MRI 肝胆期出现较厚的、结节状、偏心性低信号区或不连续的低信号边缘有可能对表现不典型的复发灶具有重要价值^[41]。病灶边缘出现薄的、连续光滑的 APHE 且肝胆期等信号区被定义为良性表现,其与水肿和动脉栓塞相关的周围灌注改变有关,这一表现可能持续长达 1 年,且随着时间的推移,被治疗病灶体积缩小。需要注意的是,不同局部治疗术后影像学表现不尽相同,肝胆期低信号和 T₂WI 高信号区也可能与局部治疗后肝细胞功能改变有关^[42]。为了使 HCC 患者得到适当的治疗管理,放射科医生必须了解与局部治疗相关的常见治疗后影像学表现,并对治疗前后的影像进行全面比较。

2. 肝内胆管细胞癌

肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是第二常见的原发性肝脏肿瘤,EOB-MRI 的特征性表现对于 ICC 的诊断具有较高的准确性。肿块型 ICC 在增强 CT 或 ECA-MRI 动脉期呈环状或条带状边缘强化,中心区富含纤维成分而呈延迟强化,可能伴有周围肝内胆管扩张。较少见的强化方式是类似 HCC 的早期强化表现,在小病灶中更常见,其纤维间质相对较少。与 ECA 不同,EOB-MRI 移行期对比剂从细胞外间隙进入胆管,因此,相对于周围呈高信号的肝实质,病变表现为低信号(假性廓清)。在肝胆期,ICC 缺乏 OATP1B3 通常呈非均匀低信号,表现为富含肿瘤细胞的边缘区呈低信号,中心区富含纤维间质使对比剂滞留而显示出靶征,是其特征性表现^[43]。需要注意的是,由于纤维或促结缔组织增生成分的存在,部分 HCC 和一些少见的良性病变如硬化性血管瘤也可表现为靶征,此时难以与 ICC 鉴别。

EOB-MRI 还可用于 ICC 预后评估,存在卫星结节、肝内转移、包膜侵犯提示预后不良^[44]。

3. 肝转移瘤

检测小转移灶:部分肿瘤肝转移(如 CRLM)可行手术治疗或经术前化疗转化为可切除状态,提高患者

5 年生存率。然而,相当大比例的 CRLM 病变小于 1 cm,增加了检测难度。结合肝胆期和 DWI 图像检测小于 1 cm 的 CRLM 敏感度为 93%(CT 仅为 42%),其使用改变了 45%病例的手术计划,并与更好的生存率相关^[45]。因此,EOB-MRI 在肝转移瘤诊断及治疗前评估中具有重要价值。

预测及评估疗效:相关研究显示基线 EOB-MRI 肝胆期特征可以预测 CRLM 患者的化疗反应^[46]并与预后或生存存在相关性^[47]。部分 CRLM 经过有效化疗后在影像上出现原有病灶消失(disappearing colorectal liver metastases, DLM)。但 DLM 达到放射学完全缓解并不意味着能够同时达到病理学完全缓解,55%的 DLM 病例在病理学上仍可发现存活肿瘤,33%的残留病变在 2 年内进展^[48]。DLM 的判断取决于将 DLM 定义为“消失”的成像方式及其检测 CRLM 的敏感度和特异度。与 CT、超声造影及 PET 相比,EOB-MRI 对 DLM 残留病变的预测准确度更高^[49]。

新辅助治疗也与不良反应有关,如脂肪性肝炎或肝窦阻塞综合征(sinusoidal obstruction syndrome, SOS)。SOS 是一种危及生命的疾病,其特征是肝小血管受损,在接受化疗(特别是奥沙利铂)的 CRLM 患者中常见。EOB-MRI 肝胆期检测 SOS 的敏感度为 75%,特异度为 96%~100%,主要影像学表现为弥漫性外周网状低信号(由于小叶中心肝细胞受损)和肝静脉周围持续均匀强化(三叶草征),这些征象可能提示患者在 2 年内具有更高的疾病进展率^[50]。欧洲胃肠道和腹部放射学会(ESGAR)推荐使用 EOB-MRI 检测接受化疗的 CRLM 患者 SOS。

4. FNH 和 FNH 样病变

FNH 是肝脏常见的富血供良性病变,典型特征包括中央瘢痕、中心动脉、轮辐状血流及存在 Kupffer 细胞。据报道,在诊断小于 3 cm 的 FNH 时 ECA-MRI 的敏感度差异很大(范围从 20%~80%),而 EOB-MRI 对这类病变的诊断准确度很高。肝胆期高信号、多分叶形态是 FNH 的诊断标准,23%~59%FNH 表现为均匀强化,23%~66%FNH 表现为外周高信号环(由于 OATP3B1 的过表达)^[5]。

良性增生性结节可见于化疗后、慢性酒精性肝病或其他疾病患者的肝脏。此外,在肝脏血流动力学改变的情况下,如 Budd-Chiari 综合征,也可见富血供结节。病理上,这些结节与 FNH 相似,统称为 FNH 样结节。尽管 FNH 样病变通常较小,但其在 EOB-MRI 图像上的影像特征与 FNH 类似^[5,6]。

5. 肝腺瘤

分子病理学的进展使肝腺瘤可分为 8 种亚型,其出血和/或恶变的风险程度具有临床意义。肝腺瘤的

影像学表现差异很大,EOB-MRI 可提高对肝腺瘤主要亚型的诊断能力^[51]。肝细胞核因子(HNF)-1 α -失活型腺瘤在 EOB-MRI 图像上具有特征性表现,由于细胞内含脂,其表现为反相位信号较同相位减低,病变信号较均匀,动脉期轻度强化,100%的病例在肝胆期呈低信号。炎症型腺瘤在 MRI 上也有特征性表现,在 T₂WI 上表现为明显高信号,动脉期强化明显,此外,环礁征(由于扩张的肝窦在 T₂WI 上表现为外周更高信号)可出现于 40%的病例中^[52]。据报道,约 14%的肝腺瘤在 EOB-MRI 肝胆期呈等或高信号,其中未分化型腺瘤发生率约 11%,炎症型腺瘤发生率约 14%, β -catenin 激活型腺瘤发生率约 59%^[51],因此,必须在肝胆期高信号的肝脏局灶性病变鉴别诊断中考虑到这类肝腺瘤。

6. 血管瘤

肝血管瘤通常在 ECA-MRI 上表现为渐进性持续强化,在平衡期呈高信号。相反,其在 EOB-MRI 上不表现为持续强化,在肝胆期呈低信号,这是由于 Gd-EOB-DTPA 比 ECA 更快从血池中代谢,在使用 EOB-MRI 评估时应考虑到这一点,重要的是在动态期发现特征性表现,如外周结节状强化和 T₂WI 较高信号。部分血管瘤在 EOB-MRI 动脉期或门脉期显示早期完全强化,而少见的硬化性血管瘤在肝胆期可呈现靶征,因此,EOB-MRI 对肝血管瘤的诊断并无明显优势。

在影像组学、影像-基因组学和人工智能方面的应用

作为新兴的放射学技术,影像组学、影像-基因组学和人工智能(artificial intelligence, AI)在放射学领域的应用正在飞速发展,可帮助临床进行治疗决策、改善患者预后,具有广阔的应用前景。影像组学通过应用一系列算法高通量提取不同的特征来识别影像标志物,将医学图像转化为定量数据。影像-基因组学结合了从医学图像中提取的大量定量数据和个体基因组表型。多项研究表明,影像组学、影像-基因组学所提取的 EOB-MRI 图像特征在区分 DN 与小 HCC、HCC 及其亚型的诊断、HCC 表型和基因型(CK19、 β -catenin 突变、MVI、免疫学特征或 Ki-67 表达)的评估以及 HCC 治疗后反应、复发和生存预测、区分 FNHs 与腺瘤等方面具有巨大潜力^[53-56]。基于 EOB-MRI 的影像组学也开始用于评估肝纤维化程度、确定肝硬化的可能原因并预测慢性肝病患者肝切除术后肝功能衰竭的可能性,并可能有助于在 CRLM 患者中筛选适合手术切除的患者^[57]。

AI 基于不同的模式识别算法,利用大数据进行监督学习或非监督学习,可自动、快速、精准地识别解剖特征并检测医学图像上的异常征象。在 EOB-MRI

中, AI 可以无创性进行肝脏分段并计算其体积、预测肝纤维化并确定其等级(其诊断性能与 MR 弹性成像相仿)、评估肝功能、提高肝脏局灶性病变的诊断能力、预测 HCC 是否存在 MVI 等^[58,59]。此外, AI 还可以改善工作流程、优化图像质量(减少动脉期图像中的运动伪影)和采集方案(减少检查时间),并通过病变的共配准促进不同检查之间的比较,从而实现肿瘤的分割和评估。

总 结

EOB-MRI 的优势在于肝脏局灶性病变的定性、HCC 的高敏感诊断、分期、治疗方案制定及预后预测、肝转移的检测及治疗方案制定、HCC 和肝转移的治疗反应、肝脏功能的评估,其正在与新的诊断工具(如生物标志物、影像组学、影像基因组学和人工智能等)相结合,以开发新的影像标志物,使其在肝脏肿瘤的临床应用前景愈加广阔,有助于临床医生全面评估患者病情、制订最佳治疗方案、改善患者预后。同时,我们也需要正确认识 EOB-MRI 的优势与不足,开展更加严谨的、高质量的多中心临床研究,促进相关成果早日进入临床诊疗指南,使患者受益。

参考文献:

- [1] Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, et al. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(1):13-28.
- [2] Cruite I, Schroeder M, Merkle EM, et al. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(1):29-41.
- [3] Wang Q, Kesen S, Liljeroth M, et al. Quantitative evaluation of liver function with gadoteric acid enhanced MRI: comparison among signal intensity-, T₁-relaxometry-, and dynamic-hepatocyte-specific-contrast-enhanced MRI-derived parameters[J]. Scand J Gastroenterol, 2022, 2(2):1-8.
- [4] Elkilany A, Geisel D, Müller T, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI in primary sclerosing cholangitis: added value in assessing liver function and monitoring disease progression[J]. Abdom Radiol (NY), 2021, 46(3):979-991.
- [5] Vernuccio F, Gagliano DS, Cannella R, et al. Spectrum of liver lesions hyperintense on hepatobiliary phase: an approach by clinical setting[J]. Insights Imaging, 2021, 12(1):8.
- [6] Fujita N, Nishie A, Asayama Y, et al. Hyperintense liver masses at hepatobiliary phase gadoteric acid-enhanced MRI: imaging appearances and clinical importance[J]. Radiographics, 2020, 40(1):72-94.
- [7] Chen CZ, Rao SX, Ding Y, et al. Hepatocellular carcinoma 20mm or smaller in cirrhosis patients: early magnetic resonance enhancement by gadoteric acid compared with gadopentetate dimeglumine[J]. Hepatol Int, 2014, 8(1):104-111.

- [8] Kim KA, Herigault G, Kim MJ, et al. Three-dimensional contrast-enhanced hepatic MR imaging; comparison between a centric technique and a linear approach with partial Fourier along both slice and phase directions[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(1): 160-166.
- [9] Chandarana H, Feng L, Block TK, et al. Free-breathing contrast-enhanced multiphase MRI of the liver using a combination of compressed sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling[J]. *Invest Radiol*, 2013, 48(1): 10-16.
- [10] Kromrey ML, Hori M, Goshima S, et al. Gadoteric acid disodium-related event during image acquisition; a prospective multi-institutional study for better MR practice[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(1): 281-290.
- [11] 刘永倩, 章维, 周玉祥, 等. Gd-EOB-DTPA 动脉期伪影优化方案及研究进展[J]. *放射学实践*, 2019, 34(11): 1270-1273.
- [12] 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.
- [13] Bashir MR, Husarik DB, Ziemlewicz TJ, et al. Liver MRI in the hepatocyte phase with gadolinium-EOB-DTPA: does increasing the flip angle improve conspicuity and detection rate of hypointense lesions? [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35(3): 611-616.
- [14] Kinner S, Schubert TB, Said A, et al. Added value of gadoteric acid-enhanced T₁-weighted magnetic resonance cholangiography for the diagnosis of post-transplant biliary complications[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(10): 4415-4425.
- [15] Park HJ, Kim SY, Singal AG, et al. Abbreviated magnetic resonance imaging vs ultrasound for surveillance of hepatocellular carcinoma in high-risk patients[J]. *Liver Int*, 2022, 42(9): 2080-2092.
- [16] Ghorra C, Pommier R, Piveteau A, et al. The diagnostic performance of a simulated "short" gadoteric acid-enhanced MRI protocol is similar to that of a conventional protocol for the detection of colorectal liver metastases[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(4): 2451-2460.
- [17] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314.
- [18] Li J, Wang J, Lei L, et al. The diagnostic performance of gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eight prospective studies[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(12): 6519-6528.
- [19] Wang YZ, Tian XX, Tian JH, et al. Is Gadoteric Acid Disodium (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging an accurate diagnostic method for hepatocellular carcinoma? a systematic review with meta-analysis[J]. *Curr Med Imaging*, 2022, 18(6): 633-647.
- [20] Motosugi U, Murakami T, Lee JM, et al. Recommendation for terminology: nodules without arterial phase hyperenhancement and with hepatobiliary phase hypointensity in chronic liver disease[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(5): 1169-1171.
- [21] Akai H, Matsuda I, Kiryu S, et al. Fate of hypointense lesions on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(11): 2973-2977.
- [22] Hyodo T, Murakami T, Imai Y, et al. Hypovascular nodules in patients with chronic liver disease: risk factors for development of hypervascular hepatocellular carcinoma[J]. *Radiology*, 2013, 266(2): 480-490.
- [23] Baleato-González S, Vilanova JC, Luna A, et al. Current and advanced applications of gadoteric acid-enhanced MRI in hepatobiliary disorders[J]. *Radiographics*, 2023, 43(4): e220087.
- [24] Kwag M, Choi SH, Choi SJ, et al. Simplified LI-RADS for hepatocellular carcinoma diagnosis at gadoteric acid-enhanced MRI[J]. *Radiology*, 2022, 305(3): 614-622.
- [25] Ayuso C, Forner A, Darnell A, et al. Prospective evaluation of gadoteric acid magnetic resonance for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in newly detected nodules ≤ 2 cm in cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2019, 39(7): 1281-1291.
- [26] Paisant A, Vilgrain V, Riou J, et al. Comparison of extracellular and hepatobiliary MR contrast agents for the diagnosis of small HCCs[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(5): 937-945.
- [27] Rao SX, Wang J, Wang J, et al. Chinese consensus on the clinical application of hepatobiliary magnetic resonance imaging contrast agent: gadoteric acid disodium[J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(2): 54-61.
- [28] Huang P, Ni X, Zhou C, et al. Subcentimeter nodules with diagnostic hallmarks of hepatocellular carcinoma: comparison of pathological features and survival outcomes with nodules measuring 1 ~ 2 cm[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10(8): 169-180.
- [29] Woo JH, Song KD, Kim SH. Subcentimeter hypervascular nodules with typical imaging findings of hepatocellular carcinoma on gadoteric acid-enhanced MRI: outcomes of early treatment and watchful waiting[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(10): 4406-4414.
- [30] Choi SY, Kim SH, Park CK, et al. Imaging features of gadoteric acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging for identifying cytokeratin 19-positive hepatocellular carcinoma: a retrospective observational study[J]. *Radiology*, 2018, 286(3): 897-908.
- [31] Ueno A, Masugi Y, Yamazaki K, et al. OATP1B3 expression is strongly associated with Wnt/ β -catenin signalling and represents the transporter of gadoteric acid in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(5): 1080-1087.
- [32] Lee S, Kim KW, Jeong WK, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI as a predictor of recurrence of HCC after liver transplantation[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(2): 987-995.
- [33] 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.
- [34] Kudo M. Gd-EOB-DTPA-MRI could predict WNT/ β -catenin mutation and resistance to immune checkpoint inhibitor therapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(5): 479-490.
- [35] Sun L, Mu L, Zhou J, et al. Imaging features of gadoteric acid-enhanced MR imaging for evaluation of tumor-infiltrating CD8 cells and PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(1): 25-38.
- [36] Imai Y, Katayama K, Hori M, et al. Prospective comparison of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with dynamic CT for detecting recurrence of HCC after radiofrequency ablation[J]. *Liver Cancer*, 2017, 6(4): 349-359.
- [37] Koh DM, Ba-Ssalamah A, Brancatelli G, et al. Consensus report

- from the 9th international forum for liver magnetic resonance imaging; applications of gadoxetic acid-enhanced imaging[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(8):5615-5628.
- [38] Wang JH, Chen TY, Ou HY, et al. Clinical impact of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging on hepatoma management; a prospective study[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(4):1197-1205.
- [39] Kim YY, Kim MJ, Yoon JK, et al. Incorporation of ancillary MRI features into the LI-RADS treatment response algorithm; impact on diagnostic performance after locoregional treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2022, 218(3):484-493.
- [40] Kim SW, Joo I, Kim HC, et al. LI-RADS treatment response categorization on gadoxetic acid-enhanced MRI; diagnostic performance compared to mRECIST and added value of ancillary features[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(5):2861-2870.
- [41] Bae JS, Kim JH, Lee DH, et al. Hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI in patients with HCC; prognostic features before resection, ablation, or TACE[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(6):3627-3637.
- [42] Mendiratta-Lala M, Gu E, Owen D, et al. Imaging findings within the first 12 months of hepatocellular carcinoma treated with stereotactic body radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(4):1063-1069.
- [43] Joo I, Lee JM, Lee SM, et al. Diagnostic accuracy of liver imaging reporting and data system (LI-RADS) v2014 for intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas in patients with chronic liver disease on gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(5):1330-1338.
- [44] Kim S, An C, Han K, et al. Gadoxetic acid enhanced magnetic resonance imaging for prediction of the postoperative prognosis of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(1):110-121.
- [45] Vilgrain V, Esvan M, Ronot M, et al. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoxetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(12):4595-4615.
- [46] Murata S, Matsushima S, Sato Y, et al. Predicting chemotherapeutic response for colorectal liver metastases using relative tumor enhancement of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(12):3301-3306.
- [47] Park SH, Kim H, Kim EK, et al. Aberrant expression of OATP1B3 in colorectal cancer liver metastases and its clinical implication on gadoxetic acid-enhanced MRI [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41):71012-77023.
- [48] Kim SS, Song KD, Kim YK, et al. Disappearing or residual tiny (≤ 5 mm) colorectal liver metastases after chemotherapy on gadoxetic acid-enhanced liver MRI and diffusion-weighted imaging; is local treatment required? [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(7):3088-3096.
- [49] Muaddi H, Silva S, Choi WJ, et al. When is a ghost really gone? a systematic review and meta-analysis of the accuracy of imaging modalities to predict complete pathological response of colorectal cancer liver metastases after chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(11):6805-6813.
- [50] Vernuccio F, Dioguardi Burgio M, Barbiera F, et al. CT and MR imaging of chemotherapy-induced hepatopathy[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(10):3312-3324.
- [51] Kim TH, Woo S, Ebrahimzadeh S, et al. Hepatic adenoma subtypes on hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI; systematic review and meta-analysis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2023, 220(1):28-38.
- [52] Zulfiqar M, Sirlin CB, Yoneda N, et al. Hepatocellular adenomas; understanding the pathomolecular lexicon, MRI features, terminology, and pitfalls to inform a standardized approach[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(6):1630-1640.
- [53] Cannella R, Rangaswamy B, Minervini MI, et al. Value of texture analysis on gadoxetic acid-enhanced MRI for differentiating hepatocellular adenoma from focal nodular hyperplasia[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 212(3):538-546.
- [54] Chong HH, Yang L, Sheng RF, et al. Multi-scale and multi-parametric radiomics of gadoxetate disodium-enhanced MRI predicts microvascular invasion and outcome in patients with solitary hepatocellular carcinoma ≤ 5 cm[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(7):4824-4838.
- [55] Ye Z, Jiang H, Chen J, et al. Texture analysis on gadoxetic acid enhanced-MRI for predicting Ki-67 status in hepatocellular carcinoma; A prospective study[J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(5):806-817.
- [56] Zhang L, Cai P, Hou J, et al. Radiomics model based on gadoxetic acid disodium-enhanced MR imaging to predict hepatocellular carcinoma recurrence after curative ablation[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 25(13):2785-2796.
- [57] Shur J, Orton M, Connor A, et al. A clinical-radiomic model for improved prognostication of surgical candidates with colorectal liver metastases[J]. *J Surg Oncol*, 2020, 121(2):357-364.
- [58] Chen Y, Xia Y, Tolat PP, et al. Comparison of conventional gadoxetate disodium-enhanced MRI features and radiomics signatures with machine learning for diagnosing microvascular invasion[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 216(6):1510-1520.
- [59] Hectors SJ, Kennedy P, Huang KH, et al. Fully automated prediction of liver fibrosis using deep learning analysis of gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(6):3805-3814.

(收稿日期:2023-05-11 修回日期:2023-06-19)

• 肝肿瘤影像学专题 •

基于增强 CT 图像纹理特征术前预测肝细胞癌微血管侵犯状态及危险度等级

潘克华, 张昭, 贾秀芬, 刘瑾瑾, 陈永华

【摘要】 目的:探讨基于增强 CT 图像纹理特征模型术前预测肝细胞癌(HCC)微血管侵犯(MVI)的价值。**方法:**回顾性搜集本院 2018 年 1 月至 2022 年 12 月经手术病理证实的 HCC 患者 496 例,按 2:1 的比例随机分为训练组(331 例)和测试组(165 例)。采用 ITK SNAP 图像纹理分析软件对 HCC 瘤灶及瘤周邻近区域勾画兴趣区(ROI)并进行图像纹理特征提取、筛选,采用最小绝对收缩与选择算子(LASSO)回归算法对 576 个纹理特征进行降维,使用多变量 Logistic 回归提取有意义的纹理特征建立模型以预测 MVI 状态及危险度等级。联合纹理特征和肿瘤临床分期建立列线图以预测 MVI 危险度等级。采用 ROC 曲线下面积(AUC)评价模型的诊断效能。**结果:**训练组与测试组患者的年龄、性别、肿瘤位置差异均无统计学意义。基于增强 CT 图像纹理特征模型可以较好地预测 MVI 状态及危险度等级,在训练组和验证组中预测有无 MVI 的 AUC 分别为 0.783、0.773,敏感度分别为 0.705、0.883,特异度分别为 0.750、0.722;在训练组和验证组中预测 MVI 危险度等级的 AUC 分别为 0.743、0.718。联合纹理特征和肿瘤临床分期建立的列线图对 MVI 危险度等级的预测效能(AUC=0.856)优于单纯纹理特征模型。**结论:**基于增强 CT 图像纹理特征模型可用于术前预测肝细胞癌的 MVI 状态和危险度等级,是一种可靠的临床评估工具,对临床医师选择合适的治疗方案、准确评估预后具有重要参考价值。

【关键词】 肝细胞癌; 体层摄影术, X 线计算机; 影像学组; 微血管侵犯

【中图分类号】 R735.7; R814.42 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)09-1096-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.09.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Contrast-enhanced CT radiomics texture analysis for preoperative prediction of microvascular invasion state and risk in hepatocellular carcinoma PAN Ke-hua, ZHANG Zhao, JIA Xiu-fen, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

【Abstract】 Objective: To investigate the prognostic value of texture analysis of contrast-enhanced computed tomography (CT) imaging in preoperatively predicting microvascular invasion (MVI) status (positive vs negative) and risk (low vs high) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** A total of 496 pathology-proven HCC patients were retrospectively included from January 2018 to December 2022. The patients were randomly divided into a training cohort of 331 patients and a test cohort of 165 patients with the ratio of 2:1. The tumor lesion and peri-tumoral area was segmented manually on the largest cross-sectional slice with ITK SNAP according to agreement between two radiologists. The LASSO algorithm was used for the selection of 576 radiomics features. Two classifiers for predicting MVI status and MVI risk were developed using multivariable logistic regression. The receiver operating characteristic curve (ROC) and the area under curve (AUC) were used to evaluate the diagnostic efficiency of the models. **Results:** There were no significant statistical differences in age, sex, tumor location between training and test cohorts. The developed radiomics signature predicted MVI status with AUC of 0.783 in the training cohort and 0.773 in the test cohort. For MVI risk stratification, the AUCs of the radiomics signature were 0.743, 0.718 in the training and test cohorts, respectively, and the AUC of the final MVI risk classifier-integrated clinical stage were 0.856. **Conclusions:** CT radiomics-based models can be used to predict MVI status and MVI risk of

作者单位: 325000 浙江, 温州医科大学附属第一医院放射科

作者简介: 潘克华(1979-), 男, 江苏东台人, 副主任医师, 主要从事腹部影像诊断工作。

基金项目: 温州市科技局科技计划项目(Y2020170)

HCC, and may serve as a reliable preoperative evaluation tool.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Tomography, X-ray computed; Radiomics; Microvascular invasion

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界范围内第 6 常见肿瘤和第 2 常见肿瘤相关死亡原因,我国更是 HCC 高发国家之一,严重威胁人民的生命和健康。手术是目前治疗 HCC 最有效的手段,但手术切除后 5 年复发转移率高达 40%~70%^[1]。近年来相关研究表明,微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 存在与否及危险度等级与 HCC 复发、预后不良直接相关^[2-3]。因此,准确评估术前 MVI 状态和危险度等级有助于手术方案的选择、预后分层分析,从而指导临床医生建立“个体化”治疗和随访策略。目前, MVI 诊断的“金标准”仍为术后组织病理检查,但术后病理结果具有明显的滞后性,无法在术前依据评估结果制定精准治疗方案。术前穿刺活检作为一种有创性检查方法,易受到取材局限、肿瘤内部不均质等因素影响,难以全面准确评估肿瘤 MVI 情况。近年来文献报道 MVI 的发生与众多影像特征相关,包括肿瘤大小、数目、包膜完整性、边界光整与否、边缘强化等,但单纯影像特征预测 HCC 的 MVI 主观性较强,准确性不佳^[4]。目前,已有报道采用基于影像组学特征来预测 MVI 状态,但大多为单中心研究,且集中在对有无 MVI 进行预测,未对其危险度等级进行进一步分层研究^[5-8]。本研究联合增强 CT 图像纹理特征及临床资料建立对 HCC 患者 MVI 状态及危险度等级分层的预测模型,并以术后病理作为参照评估预测模型的诊断效能,旨在探讨其术前预测肝细胞癌 MVI 的价值。

材料与方法

1. 病例资料

回顾性分析本院 2018 年 3 至 2021 年 3 月符合以下纳排标准的 HCC 患者的临床及影像资料。病例纳入标准:①经手术病理证实的 HCC 患者,明确诊断有无 MVI 及分级;②手术前 2 个月内接受肝脏平扫和增强 CT 检查;③临床和影像资料完整以便进一步重新评估。病例排除标准:①复发性肝癌;②行增强 CT 检

查之前接受放疗、化疗、射频消融或其他治疗的患者;③图像质量不佳,不能进行感兴趣区 (region of interest, ROI) 勾画。最终 496 例患者纳入本研究,其中男 315 例,女 181 例,平均年龄 56.7 岁 (表 1)。采用 MATLAB 软件按 2:1 比例随机分为两组,包括训练组 (331 例) 和测试组 (165 例),训练组用于建立预测模型,测试组用于验证所建立的预测模型。患者临床资料来自电子病历系统,肝癌临床分期依据中国原发性肝癌诊疗指南 (2019 年版)。CT 检查方案及临床资料搜集征得医院医学伦理委员会批准,所有检查均取得患者的知情同意并签署知情同意书。

2. CT 扫描方法

患者行 CT 增强检查前 48h 内未进行其他任何使用对比剂的影像检查,检查前对患者进行呼吸训练。采用东芝 320 排螺旋 CT (Aquilion ONE) 和 GE 多排螺旋 CT (Bright Speed) 进行 CT 扫描。扫描参数:管电压 100~120 kV,管电流 200~500 mA,重建层厚 0.625~5.000 mm。CT 增强检查采用非离子型碘对比剂 (欧乃派克,浓度 350 mg I/mL),采用高压注射器经肘静脉留置针注入,剂量 1.5 mL/kg,注射流率 3 mL/s,分别在注射对比剂后 25~35 s、55~70 s、120~180 s 进行动脉期、门脉期、延迟期扫描。

3. ROI 勾画及纹理特征提取

将所有受检者的动脉期、门脉期 DICOM 格式图像数据导入 ITK-SNAP 软件进行 ROI 勾画及纹理分析。由于肿瘤邻近组织的异质性对于 HCC 的 MVI 评估具有重要价值^[2],因此将肿瘤病变和邻近的非肿瘤组织均进行 ROI 勾画。首先,选取动脉期和门脉期图像,由 2 位分别具有 3 年和 5 年腹部影像诊断经验的放射科医师在不知临床及病理结果的情况下,确定病变位置及其最大层面,在肿瘤最大层面图像上手动沿病灶边缘勾画 ROI;第二步,在肿瘤边界外 3~5 mm 范围内勾画肿瘤邻近组织,肿瘤邻近组织 ROI 勾画需排除周围器官、骨骼和空气 (图 1)。再由 1 位资深腹

表 1 训练组与测试组患者的基线资料比较

指标	训练组 (n=331)		检验值	P 值	测试组 (n=165)		检验值	P 值
	MVI 阴性 (176)	MVI 阳性 (155)			MVI 阴性 (90)	MVI 阳性 (75)		
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	55.6 $\pm$ 9.6	57.0 $\pm$ 8.1	1.429 ^a	0.154	55.9 $\pm$ 11.1	54.5 $\pm$ 10.3	2.625 ^a	0.009
性别 (男:女)	109:67	111:44	3.466 ^b	0.063	53:37	42:33	0.140 ^b	0.709
肿瘤位置 (左叶:右叶)	55:121	48:107	0.003 ^b	0.956	28:62	25:50	0.093 ^b	0.761
最大径 [cm, 中位数 (范围)]	3.5 (0.5~8.0)	5.5 (1.0~18.0)	-11.336 ^a	<0.001	3.5 (1.2~9.0)	6.0 (1.5~15.0)	-10.452 ^a	<0.001
AFP (正常:异常)	89:87	48:107	13.052 ^b	<0.001	48:42	26:49	5.763 ^b	0.016
临床分期 (T1a:其他)	117:59	62:93	23.266 ^b	<0.001	64:26	30:45	16.152 ^b	<0.001

注:^a: χ^2 值;^b:t 值

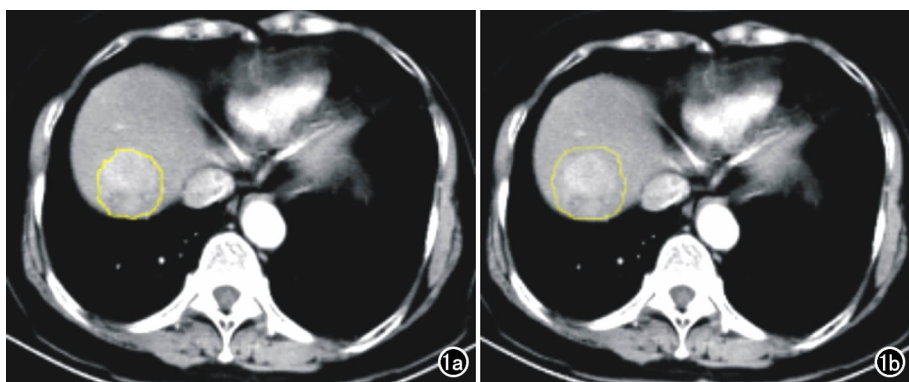


图 1 ROI 勾画。a) 肿瘤最大层面瘤灶 ROI 勾画; b) 肿瘤邻近组织 ROI 勾画。

部影像诊断医师对上述 ROI 勾画进一步检查确认。采用组间相关系数(interclass correlation coefficients, ICC)分析 2 位医师间勾画 ROI 提取纹理特征的一致性, ICC >0.8 为一致性较好。

纹理特征提取与分析: ROI 内 4 个类别共 576 个图像纹理特征被提取, 包括最大直径、7 个基于图像体素强度特征、158 个原始纹理特征和 410 个小波纹理特征。原始纹理特征包括灰度共生矩阵(grey level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度游程长度矩阵(grey level run-length matrix, GLRLM), 前者根据不同方位(0° 、 45° 、 90° 和 135°)每种方位提取 22 个特征共 88 个特征, 后者根据游程长度(1、2、3、4)每种类型提取 13 个特征共 52 个特征。另外还有 13 个灰度大小区域矩阵(gray level size zone matrix, GLSZM)特征和 5 个邻域灰度差矩阵(NGTDM)特征。

使用 Z-score 方法对数据进行标准化预处理以消除差异增加可比性。使用最小绝对收缩与选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归算法与 10 倍交叉验证法对纹理特征数据进行降维以筛选出最佳特征集。对筛选得到的纹理特征采用多元 logistic 回归分析构建模型。采用线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)建立分类器。

4. 病理分析

由 1 位高年资病理科医师阅片, 根据有无 MVI、MVI 数目及位置差异进行危险度分级: M0, 未发现 MVI; M1(低危组), ≤ 5 个 MVI, 且均发生于近癌旁肝组织(≤ 1 cm); M2(高危组), > 5 个 MVI, 或 MVI 发生于远癌旁肝组织(> 1 cm)^[1]。

5. 统计学分析

采用 MedCalc v15. 2. 2 和 R 语言软件进行统计学分析。在训练组、测试组和独立验证组中, 对有无 MVI 患者的临床特征进行比较, 连续变量采用独立样

本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验, 分类变量采用卡方检验或 Fisher 精确概率检验。单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素被选出输入到多因素回归模型中, 多因素二元 logistic 回归分析采用输入法确定有统计学意义的预测因子。使用 R 语言“rms”包绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 计算曲线下面积(area under curve, AUC)、敏感度、特异度, 评估模型在测试组或独立验证组中的诊断效能。使用 R 语言中“regplot”包构建列线图。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料

训练组($n=331$)与测试组($n=165$)患者的年龄、性别、肿瘤位置、肿大最大径、MVI 状态、临床分期、血 AFP 水平差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。训练组及测试组内 MVI 阳性患者的肿瘤最大径高于 MVI 阴性患者, MVI 阳性患者的血 AFP 异常比例、临床分期亦高于阴性患者, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05 , 表 1)。MVI 高危患者的临床分期明显高于低危患者。2 位医师间勾画 ROI 提取动脉期、门脉期纹理特征的 ICC 分别为 0.839 和 0.894, 表明一致性较好。

2. 图像纹理特征筛选、MVI 预测模型的建立与验证

采用 LASSO 回归与十字交叉验证法降维过程如图 2 所示, 根据十倍交叉验证法, 选择误差最小时对应的纹理特征, 得到模型函数常数项、纹理特征及其对应系数。最终筛选出 44 个特征性最强的纹理特征用于建立预测模型函数。该模型预测有无 MVI 在训练组和验证组中的 ROC 曲线见图 3a、3b, 在训练组的 AUC 为 0.783(95% CI: 0.666~0.900), 敏感度和特异度分别为 0.705 和 0.750; 在测试组的 AUC 为 0.773(95% CI: 0.577~0.969), 敏感度和特异度分别为 0.883 和 0.722。模型拟合程度的校准曲线见图 3c、3d, 在训练组和验证组中的预测概率与实际概率相近。

3. MVI 危险度等级预测模型的建立与验证

采用前述方法筛选出 5 个特征性最强的纹理特征建立 MVI 危险度等级的预测模型。其预测 MVI 危险度等级在训练组的 AUC 为 0.743(95% CI: 0.741~0.826), 在测试组的 AUC 为 0.718(95% CI: 0.691~0.866)。联合纹理特征和肿瘤临床分期建立列线图预测 MVI 危险度等级的效能更佳, AUC 为 0.856(95%

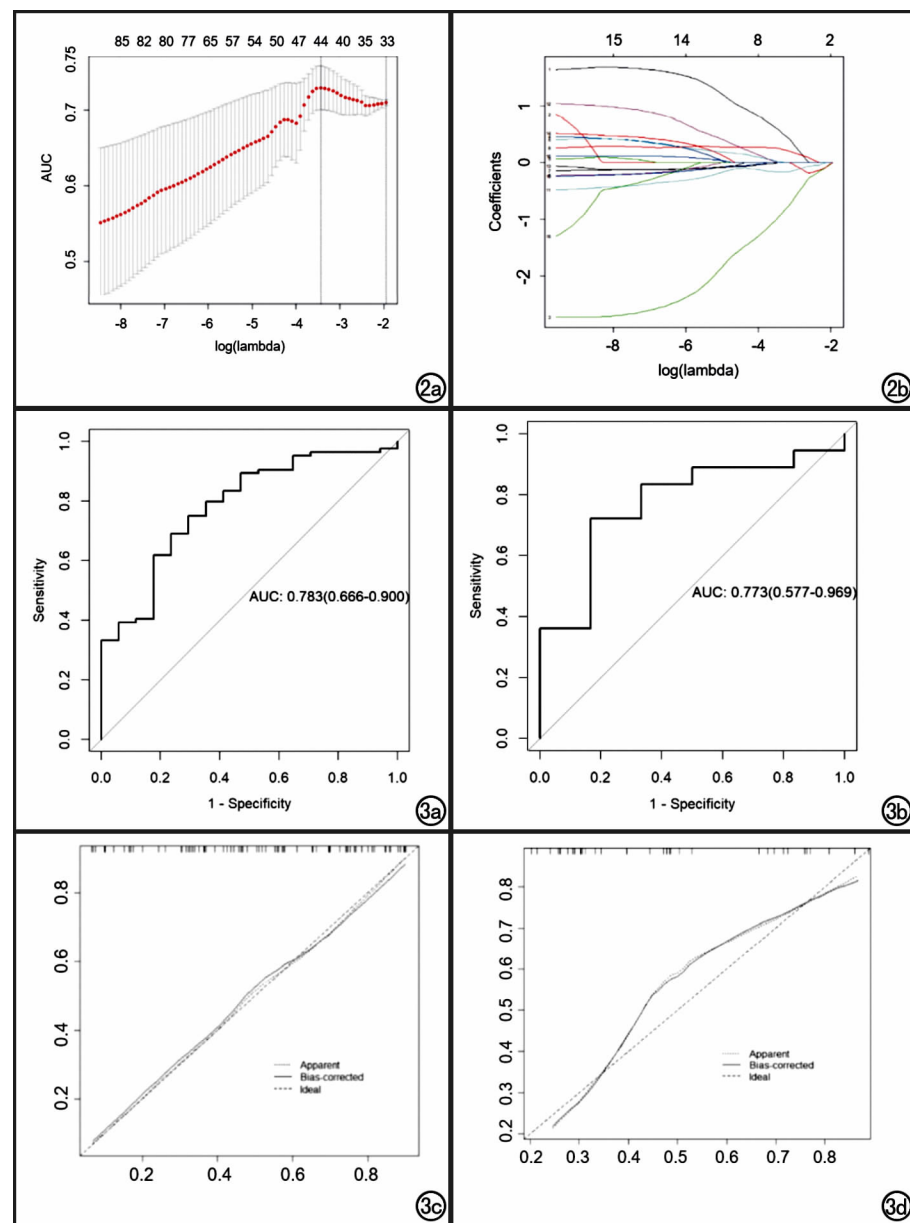


图 2 使用 LASSO 回归、交叉验证法进行纹理特征降维筛选的过程。

a) 下方的 X 轴表示 $\log(\lambda)$ 值, Y 轴表示 AUC。红点表示各个具体 λ 值对应的模型的 AUC 值。第一条点状纵线最高 AUC 值对应的最佳 λ 值及纹理特征 44 个; b) 纹理特征系数分布图。在不同 λ 值的情况下对应的纹理特征系数值变化。图 3 训练组和验证组的 ROC 曲线及其对应的校准曲线。训练组和验证组的 ROC 曲线均显示出较强的疗效预测能力。图 3c 和图 3d 中对角线表示模型理想的预测能力, 虚线表示模型实际预测能力, 实线表示校准后的情况。a) 训练组 ROC 曲线; b) 验证组 ROC 曲线; c) 模型在训练组中的校准曲线图; d) 模型在验证组中的校准曲线图。

CI: 0.679~0.873)(图 4)。

讨论

近年来, 图像的纹理特征在疾病诊断、分期及疗效评估等方面的潜在价值越来越被大家所认识, 利用专业软件结合统计方法对医学影像图像进行纹理特征的

提取、筛选与分析, 并建立函数模型用来辅助疾病诊断、分期、预后评估等方面的探索研究大量涌现。与常规影像征象相比, 纹理特征提供给影像医师更多图像潜在的客观信息, 其不依赖于影像医师的主观因素及临床经验, 有助于影像医师对病变进行更准确、更定量的精准诊断^[9-10]。

本研究利用纹理特征建立模型分别用于术前预测 HCC 患者的 MVI 状态和危险度等级, 两者诊断效能(AUC)在训练组分别为 0.783、0.743, 在测试组分别为 0.773、0.718。将纹理特征与肿瘤临床分期组合建立列线图预测 MVI 危险度等级具有更好的诊断效能。不同纹理特征反映的意义有所不同, 小波纹理特征、灰度共生矩阵(GLCM)反映的是图像中局部灰度相关性, 值越大说明 ROI 矩阵元素值越均匀, 方差值越大说明 ROI 内部异质性越高; 灰度游程长度矩阵(GLRLM)反映图像 ROI 内部像素值分布情况, 值越大说明内部结构越复杂和不均质。本研究结果表明, 用于建立 HCC MVI 状态的模型中 44 个纹理特征其中 35 个来源于小波纹理, 说明小波纹理特征对于预测有无 MVI 具有很高价值, 这与 Peng 等^[11]基于 CT 图像小波纹理特征模型预测乙肝病毒相关 HCC 患者 MVI 状态准确性较高的研究结论一致。说明图像像素灰度不均质性越高, 发生 MVI 的风险越高, 其机制可能在于当 HCC 出现 MVI 时, 肿瘤及周围肝实质的局部血流动力学情况发生了更多异常改变, 门静脉血流减少、动脉血

供相应增加, 出现更多不均质异常强化。另外, 本研究结果显示源自灰度游程长度矩阵(GLRLM)的长程高灰度强调(LRHGE)特征在预测模型中的权重系数很高, 这也与 Ni 等^[12]基于 MR 纹理特征预测 MVI 状态的研究结论相符, 提示该纹理特征可能是预测 MVI 状态的一个重要跨模态纹理特征。

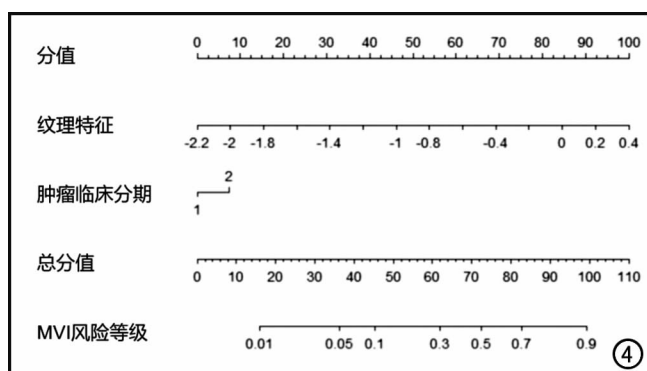


图 4 联合纹理特征和肿瘤临床分期预测 MVI 风险等级的列线图。

目前大多数 HCC MVI 相关的研究未对 MVI 进行危险度分层,也未将肿瘤的临床分期纳入预测模型中,在为数不多的对上述内容进行研究的报道中,Xu 等^[13]的研究结果显示临床分期对于提升 MVI 危险度等级模型预测效能具有重要价值。本研究结果显示联合纹理特征和肿瘤临床分期因素建立列线图,对预测 MVI 危险度等级的诊断效能优于单纯基于纹理特征模型,但纹理特征联合肿瘤临床分期因素未能提高对 MVI 状态预测模型的诊断效能。笔者注意到在筛选得到的 5 个用于预测 MVI 危险度等级的纹理特征中 4 个与肿瘤临床分期高度相关,由此推断肿瘤临床分期是 MVI 危险度等级预测模型中的一个重要的预测因子,因此加入这一因素所建立的列线图诊断效能更佳。

前期的较多研究结果显示 HCC MVI 阳性患者的肿瘤最大径明显大于阴性患者,纳入肿瘤最大径的 MVI 状态预测模型具有更高的诊断效能^[14-16]。本研究结果显示,尽管不同 MVI 状态组的肿瘤最大径具有统计学差异,但纳入肿瘤最大径并没有明显提高模型的预测效能。将肿瘤最大径与筛选所得的纹理特征进行相关性分析,结果显示大多数纹理特征与肿瘤最大径显著相关,由此推测肿瘤最大径在预测模型中的作用很有可能已被纹理特征所取代。

本研究存在以下局限性:首先,除了肿瘤最大径之外没有评估其他的形态学特征,后期我们将进一步探讨建立融合形态学和纹理特征的模型;其次,本研究使用二维 ROI,三维立体兴趣区容积(volume of interest, VOI)应该能包含更全面、更丰富的肿瘤信息用于建立模型,未来的研究会尝试比较基于 2D-ROI 和 3D-VOI 模型的预测效能;最后,本研究为单中心研究,我们将继续扩展多中心数据,利用多中心数据对模型进行进一步验证。

综上所述,采用增强 CT 图像纹理特征模型可在

术前预测 HCC 的 MVI 状态和危险度等级,对临床医师术前选择合理的手术方案、评估预后具有重要参考价值。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 288-303.
- [2] Rodriguez-Peralvarez M, Luong TV, Andreana L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1): 325-339.
- [3] 刘永倩, 赵新湘. 原发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, 2022, 37(11): 1453-1457.
- [4] 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): 432-442.
- [5] Banerjee S, Wang DS, Kim HJ, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2015, 62(3): 792-800.
- [6] Bakr S, Echegaray S, Shah R, et al. Noninvasive radiomics signature based on quantitative analysis of computed tomography images as a surrogate for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a pilot study[J]. J Med Imaging, 2017, 4(4): 451-459.
- [7] 马霄虹, 朱永健, 王爽, 等. 增强 MRI 纹理分析术前预测原发肝细胞肝癌微血管侵犯的价值[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(5): 327-332.
- [8] 黄京城, 刘金韵, 胡景卉, 等. 增强 MRI 影像组学对肝癌微血管侵犯的预测价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(10): 1243-1248.
- [9] 梁长虹, 田捷, 孙应实, 等. 积极开展影像组学研究, 推进影像组学的发展和临床转化[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(12): 897-898.
- [10] 史张, 李晶, 边云, 等. 影像组学在临床精确诊疗中的研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(10): 801-804.
- [11] Peng J, Zhang J, Zhang QF, et al. A radiomics nomogram for preoperative prediction of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Diagn Interv Radiol, 2018, 24(3): 121-127.
- [12] Ni M, Zhou XM, Lv Q, et al. Radiomics models for diagnosing microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: which model is the best model? [J]. Cancer Imaging, 2019, 19(1): 60-66.
- [13] Xu X, Zhang HL, Liu QP, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2019, 70(6): 1133-1144.
- [14] McHugh PP, Gilbert J, Vera S, et al. Alpha-fetoprotein and tumour size are associated with microvascular invasion in explanted livers of patients undergoing transplantation with hepatocellular carcinoma[J]. HPB (Oxford), 2010, 12(1): 56-61.
- [15] Lei ZQ, Li J, Wu D, et al. Nomogram for preoperative estimation of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma within the Milan Criteria[J]. JAMA Surg, 2016, 151(4): 356-363.
- [16] Zhao H, Hua Y, Lu ZH, et al. Prognostic value and preoperative predictors of microvascular invasion in solitary hepatocellular carcinoma ≤ 5 cm without macrovascular invasion[J]. Oncotarget, 2017, 8(37): 61203-61214.

(收稿日期: 2023-01-01 修回日期: 2023-04-26)

· 肝肿瘤影像学专题 ·

Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对 CK19 阳性小肝癌(≤ 3 cm)的评估价值

刘茂童, 张涛, 张学琴, 徐磊, 张继云, 姜吉锋, 瞿琦, 鲁梦恬

【摘要】 目的:通过比较 CK19 阳性与 CK19 阴性小肝癌患者的术前 MRI 图像,确定与 CK19 阳性表达相关的影像表现。**方法:**回顾性搜集接受根治性肝切除的 94 例 CK19 阴性和 33 例 CK19 阳性肝细胞癌(病灶直径 ≤ 3 cm)患者,由 2 位放射科医生分别评估其术前 MRI 图像和相关血生化检测结果,通过单因素和多因素分析进行定性及定量比较,确定与小肝癌 CK19 阳性表达相关的风险因素,并构建预测小肝癌 CK19 阳性表达的列线图。采用组内相关系数和 Kappa 值评估 2 位观察者之间的一致性。**结果:**单因素分析结果显示,CK19 阴性组与 CK19 阳性组的 AFP 值、动脉期环形强化、动脉期瘤周强化、DWI 靶环征和 LLRhp 差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,动脉期环形强化、DWI 靶环征和 LLRhp 降低是与小肝癌 CK19 阳性表达相关的风险因素。2 位观察者间定性及定量数据的一致性均较高。AFP 升高、动脉期环形强化、动脉期瘤周强化、DWI 靶环征和 LLRhp 降低预测小肝癌 CK19 阳性表达的曲线下面积(AUC)分别为 0.633、0.685、0.628、0.674 和 0.670,联合 3 个因素的列线图预测小肝癌 CK19 阳性表达的 AUC 为 0.838。**结论:**Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 动脉期环形强化、DWI 靶环征和 LLRhp 降低是小肝癌 CK19 阳性表达的风险因素。

【关键词】 肝细胞癌;CK19;磁共振成像;Gd-EOB-DTPA 增强 MRI

【中图分类号】 R735.7;R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)09-1101-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.09.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in predicting CK19-positive in patients with small hepatocellular carcinoma (≤ 3 cm) LIU Mao-tong, ZHANG Xue-qin, ZHANG Tao, et al. Department of Radiology, Nantong Third Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu 226000, China

【Abstract】 Objective: To identify the imaging manifestations associated with positive CK19 expression by comparing preoperative MRI images in patients with CK19-positive and CK19-negative small hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** 94 patients with CK19-negative small HCC and 33 patients with CK19-positive small HCC who underwent radical resection were retrospectively analyzed. Two radiologists evaluated their preoperative MRI images and relevant blood biochemical test results separately, compared qualitatively and quantitatively by univariate and multifactorial analysis and identified important factors associated with CK19-positive small HCC, and finally constructed nomogram to predict positive CK19 expression in patients with small HCC. Intra-class correlation coefficients and kappa values were used to assess the agreement between the two observers. **Results:** In the univariate analysis, statistically significant differences were found in elevated AFP, arterial-phase rim enhancement, arterial-phase peri-neoplastic enhancement, DWI target ring sign, and decreased LLRhp. Multivariate logistic regression analysis showed that arterial phase rim enhancement, DWI target ring sign and LLRhp reduction were significant factors associated with CK19-positive small HCC. The agreement between the two observers was high for both qualitative and quantitative data. The area under the curve (AUC) predicted by elevated AFP, arterial phase rim enhancement, arterial phase perineural enhancement, DWI target ring sign and decreased LLRhp were 0.633, 0.685, 0.628, 0.674 and 0.670, respectively. The nomogram combining the three factors yield the AUC of 0.838 for predicting

作者单位: 226000 江苏, 南通大学附属南通第三医院, 南通市第三人民医院影像科

作者简介: 刘茂童(1994—), 男, 甘肃庆阳人, 硕士, 住院医师, 主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者: 张涛, E-mail: 19931067@qq.com

基金项目: 2021 年度南通市卫生健康委员会科研立项课题(QA2021037)

CK19 positive expression in HCC. **Conclusion:** The signs of arterial phase rim enhancement, DWI target ring sign and LLRhp reduction in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI are important predictors of CK19-positive in small HCC.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; CK19; Magnetic resonance imaging; Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界第 6 大常见的癌症, 同时也是世界第 2 大癌症死亡相关原因^[1-2]; 近年来由于肥胖症和酒精性肝炎发病率的上升, 肝癌的发病率也有上升趋势^[3-5]。单个肿瘤直径为 ≤ 3.0 cm 的肝癌通常被称为小肝癌^[6], 而直径 ≤ 2.0 cm 的小肝癌病灶由于不同的评估方法会影响一些患者的术前巴塞罗那临床肝癌分期^[7], 从而影响到治疗方案的选择。因此, 小肝癌的早期诊断对患者选择合适的治疗时机有重要意义。Cytokeratin 19 (CK19) 是肝祖细胞的特异性标志物之一, 通常 CK19 阳性的 HCC 由于其侵袭性强、分化程度低的特性而预后更差, 所以需要通过扩大肿瘤切除范围来降低其术后复发率及转移率。因此, 术前 CK19 的准确预测, 对于肝癌患者诊疗计划的确定及预后发展的判断至关重要^[8]。目前仅有极少学者进行了有关肝癌术后复发影像学表现危险因素的相关研究, 如肿瘤边缘不规则、动脉期边缘强化等^[9-11], 但未见关于小肝癌 CK19 阳性患者影像学表现的研究。而且, 目前 CK19 的表达仅能通过活检穿刺或术后病理等有创性手段来确定, 尚无无创性预测手段。因此, 本研究旨在探讨 CK19 阳性小肝癌患者的术前影像学表现, 并通过与 CK19 阴性小肝癌患者的影像学表现进行比较, 确定与 CK19 阳性表达相关的影像学表现。

材料与方法

1. 病例资料

回顾性搜集 2015 年 2 月至 2021 年 7 月我院因肝肿瘤行手术切除并行钆塞酸二钠 (Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA) 增强 MRI 检查的连续性患者。病例纳入标准: ①因肝肿瘤行手术切除, 且术后病理证实为肝细胞肝癌; ②术前行上腹部 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查且术后大体标本行 CK19 常规免疫组化检查; ③病灶为单发; ④病灶直径 ≤ 3 cm。病例排除标准: ①术前 MRI 检查发现 1 个以上肝癌 ($n=133$); ②术前接受过局部区域治疗 (如化疗栓塞、射频消融或术前化疗、放疗) ($n=83$); ③MRI 检查与手术间隔超过 1 个月 ($n=79$); ④术前 MRI 检查发现明确血管侵犯 ($n=19$)。本研究最终纳入 127 例单发小肝癌患者, 根据是否表达 CK19 被分成两组, 包括 94 例 CK19 阴性的肝

癌患者 [男 62 例, 平均年龄 (55.26 ± 8.26) 岁; 女 32 例, 平均年龄 (59.66 ± 10.02) 岁] 和 33 例 CK19 阳性的肝癌患者 [男 19 例, 平均年龄 (56.74 ± 9.89) 岁; 女 14 例, 平均年龄 (57.36 ± 8.88) 岁]。本研究经我院伦理委员会审批通过 (备案编号: EK2021017)。

2. 检查方法

所有受试者均行肝脏 MRI 平扫及增强扫描。MRI 检查采用荷兰 Philips 3.0 T Achieva MR 扫描仪, 16 通道相控阵体线圈。MRI 平扫行常规横轴面 T₂WI 频谱选择性衰减反转恢复 (spectral attenuated inversion recovery, SPAIR) 序列、化学位移成像 (同反相位 T₁WI) 和 DWI 序列 ($b=800$ mm²/s)。增强扫描对比剂采用 Gd-EOB-DTPA, 以 2.0 mL/s 流率经外周静脉注射 (剂量 0.025 mmol/kg), 注射完毕后用 20 mL 生理盐水冲管, 分别延迟 20、60、180 s 采集动脉期、门静脉期和移行期图像, 采用肝脏增强 T₁ 高分辨率各向同性容积激发扫描序列扫描全肝, 注射对比剂后 10、20 min 行肝胆期扫描。TSE T₂WI 序列扫描参数: TR 2000 ms, TE 70 ms, 层厚 7 mm, 矩阵 210 × 190, 层间距 1 mm。T₁WI 同/反相位扫描参数: TR 150 ms, TE 2.30 ms/1.15 ms, 层厚 7 mm, 矩阵 240 × 200, 层间距 1 mm。DWI 序列扫描参数: TR 3750 ms, TE 53 ms, 层厚 7 mm, 矩阵 120 × 100, 层间距 1 mm, b 值取 0、800 mm²/s。T₁ THRIVE 序列扫描参数: TR 3.11 ms, TE 1.51 ms, 层厚 2.5 mm, 矩阵 250 × 210。

3. 图像分析

术前病灶的定性及定量评估由 2 位分别具有 10 年及 12 年腹部 MRI 诊断经验的影像科医师分别完成, 他们在评估之前不知道患者的临床、手术资料及病理结果, 当两者意见不一致时, 经协商达成一致。

定性分析包括: ①瘤内出血: 定义为 T₁WI 病灶内见高信号、T₂WI 病灶内见混杂信号; ②脂肪成分: 定义为与 in-phase 相比, out-phase 病灶内存在信号减低区; ③肿瘤囊变或坏死: 定义为 T₂WI 病灶内高信号区或动态增强后不强化低信号区; ④包膜皱缩: 定义为肿瘤包膜向内凹陷; ⑤肝胆期瘤周低信号: 定义为肝胆期病灶周围不规则低信号; ⑥肝胆期低信号环: 定义为肝胆期病灶周围环形低信号; ⑦DWI 靶环征: 定义为 DWI 病灶边缘呈环形高信号, 内可见相对低信号; ⑧动脉期环形强化: 定义为动脉期病灶边缘环形强化, 中

央呈相对低信号;⑨动脉期瘤周强化:定义为动脉期肿瘤周围斑片状或日冕状高信号;⑩肿瘤边缘:分为四型,即圆形或椭圆形(边缘光整)、圆形或椭圆形伴结节样突起、分叶状、边缘不规则(清晰或模糊);强化方式:分为四型,即动脉期强化伴廓清、动脉期强化伴持续强化、逐渐延迟强化、无强化或轻微强化;包膜:分为三型,即完整、部分完整、无包膜。

由 2 位影像科医师在工作站分别对图像进行定量分析,并将 2 位诊断医师测量值的平均值作为最终测量结果。分别测量平扫、动脉期及延迟 20 min 肝实质和病灶的信号强度(signal intensity, SI)。病灶感兴趣区(region of interest, ROI)放置原则:测量病灶的强化区域,尽量避开坏死组织,测量范围尽可能大。肝实质 ROI 放置原则:在肝左外叶、左内叶、右前叶和右后叶各放置 1 个 ROI,范围约 100 mm^2 ,避开大血管、胆管和伪影,计算它们的平均值作为肝实质的 SI,并计算肝脏对比率,肝脏对比率(lesion to live contrast ratio, LLR) = $\text{SI}_{\text{病灶}} / \text{SI}_{\text{肝脏}}$ 。血生化连续性资料包括甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、异常凝血酶原、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 199, CA199)、胆红素、肌酐、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)及白蛋白。肿瘤大小定义为冠状面或轴面肝胆期图像中肿瘤最大层面的最大长径。

病理特征:根据世界卫生组织对 HCC 的诊断标准中定义的形态学标准,CK19 阳性定义为 $\geq 5\%$ 的肿瘤中有中等程度或明显的细胞染色^[12]。

4. 统计学分析

采用 SPSS 20.0 及 R 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量数据以均值 $\pm$ 标准差表示,非正态分布的计量数据以中位数(四分位间距)表示,计数数据以例数(百分比)表示。CK19 阳性组与阴性组所有分类变量采用卡方检验或 Fisher 精确检验进行组间比较。连续变量的组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。为确定与 CK19 阳性小肝癌相关的风险因素,对单因素分析中有统计学意义的变量组成初始模型并进行多因素 logistic 回归分析。使用 R 软件构建预测小肝癌 CK19 阳性表达的列线图,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)来评估列线图的预测效能,并计算 95% 可信区间(confidence interval, CI)、敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比。采用组内相关系数(Intraclass correlation coefficient, ICC)及 Kappa 值比较 2 位观察者之间的一致性, $\text{ICC} < 0.5$ 为一致性较差, $0.5 \leq \text{ICC} < 0.8$ 为一致性中等, $\text{ICC} \geq 0.8$ 为一致性较好; Kappa 值 < 0.2

为一致性较差, $0.21 \leq \text{Kappa 值} < 0.40$ 为一致性一般, $0.41 \leq \text{Kappa 值} < 0.60$ 为一致性中等, $0.61 \leq \text{Kappa 值} < 0.80$ 为一致性较强, $0.81 \leq \text{Kappa 值} \leq 1$ 为一致性强。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 2 位观察者间定性及定量资料的一致性比较

2 位放射科医师间定性资料的 Kappa 值除瘤内是否出血外,其余参数均 > 0.8 (表 1); 2 位放射科医师间定量资料的 ICC 均 > 0.8 , 其中 LLRpl(LLR 平扫)、LLRap(LLR 动脉期)及 LLRhp(LLR 肝胆期)的 ICC 分别为 0.944(95% CI: 0.920~0.960)、0.991(95% CI: 0.987~0.994)、0.965(95% CI: 0.950~0.975), 表明 2 位放射科医师间定性及定量资料的一致性均较好。

2. CK19 阴性与阳性小肝癌患者的定量资料比较

与 CK19 阴性小肝癌患者相比, CK19 阳性小肝癌患者的 AFP 值更高, 肝胆期 LLR 更低, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 其余定量资料两组间差异均无统计学意义(P 均 > 0.05 , 表 2、3)。

3. CK19 阴性与阳性小肝癌患者的定性资料比较

与 CK19 阴性小肝癌患者相比, CK19 阳性小肝癌患者在影像学上更易表现为动脉期瘤周强化($P < 0.05$)、动脉期环形强化($P < 0.05$)及 DWI 靶环征($P < 0.05$), 其余影像学特征两组间差异均无统计学意义(P 均 > 0.05 , 表 1、图 1、2)。

4. 多因素 logistic 回归分析及列线图的构建

多因素 logistic 回归分析结果显示, 动脉期环形强化($\text{OR} = 3.81, 95\% \text{ CI}: 1.03 \sim 14.08, P = 0.04$)、DWI 靶环征($\text{OR} = 4.57, 95\% \text{ CI}: 1.26 \sim 16.60, P = 0.02$)及 LLRhp 减低($\text{OR} = 0.01, 95\% \text{ CI}: 0.00 \sim 0.11, P = 0.01$)是小肝癌 CK19 阳性表达的风险因素(表 4、图 3)。

AFP 升高、动脉期环形强化、动脉期瘤周强化、DWI 靶环征和 LLRhp 降低预测小肝癌 CK19 阳性表达的 AUC 分别为 0.633、0.685、0.628、0.674 和 0.670, 联合 3 个因素的列线图预测小肝癌 CK19 阳性表达的 AUC 为 0.838(表 5、图 4)。

讨 论

Cytokeratin 19(CK19)是通常表达于肝干细胞和胆管细胞的标志物之一。CK19 的表达与 HCC 的总体预后较差有关, 代表着与普通 HCC 不同的病理类型^[11], 需要通过扩大瘤灶切除范围的方式来降低其术后复发率及转移率。小肝癌患者发现时多属早期, 且肝脏储备功能尚佳, 对手术的耐受性及预后均较好, 早期发现、识别 CK19 表达阳性的肝癌, 并选择正确的手

表 1 CK-19 阴性组与阳性组小肝癌患者的定性参数比较 [n(%)]

参数	CK19-阴性	CK19-阳性	总计	Kappa 值	P 值
性别					0.54
男	62(66)	19(57.6)	81(63.8)		
女	32(34)	14(42.4)	46(36.2)		
病灶是否含脂				0.857	0.31
是	87(92.6)	29(87.9)	116(96.3)		
否	7(7.4)	4(12.1)	11(8.7)		
瘤内是否出血				0.792	0.51
是	5(5.3)	1(3)	6(4.7)		
否	89(94.7)	32(97)	121(95.3)		
是否囊变坏死				0.901	0.18
是	5(5.3)	4(12.1)	9(7.1)		
否	89(94.7)	29(87.9)	118(92.9)		
包膜是否皱缩				0.885	0.28
是	2(2.1)	2(6.1)	4(3.1)		
否	92(97.9)	31(93.9)	123(96.9)		
肝胆期是否存在瘤周低信号				0.954	0.23
是	22(23.4)	5(15.2)	27(21.3)		
否	72(76.6)	28(84.8)	100(78.7)		
肝胆期是否存在低信号环				0.967	0.41
是	33(35.1)	13(39.4)	46(36.2)		
否	61(64.9)	20(60.6)	81(63.8)		
DWI 是否存在靶环征				0.974	0.00
是	10(10.6)	15(45.5)	25(19.7)		
否	84(89.4)	18(54.5)	102(80.3)		
动脉期是否存在环形强化				0.987	0.00
是	8(8.5)	15(45.5)	23(18.1)		
否	86(91.5)	18(54.5)	104(81.9)		
动脉期是否瘤周强化				0.974	0.01
是	13(13.8)	13(39.4)	26(20.5)		
否	81(86.2)	20(60.6)	101(79.5)		
Edmondson-Steiner 分级					0.68
I	2(2.1)	0(0)	2(1.6)		
II	15(16)	6(18.2)	21(16.5)		
III	77(81.9)	27(81.8)	104(81.9)		
肿瘤边缘				0.98	0.07
圆形或椭圆形	77(81.9)	20(60.6)	97(76.4)		
圆形或椭圆形伴结节样突起	7(7.4)	4(12.1)	11(8.7)		
分叶状	8(8.5)	8(24.2)	16(12.6)		
边缘不规则	2(2.1)	1(3)	3(2.4)		
强化方式				0.958	0.64
动脉期强化伴廓清	75(79.8)	24(72.7)	99(78)		
动脉期强化伴持续强化	9(9.6)	3(9.1)	12(9.4)		
逐渐延迟强化	2(2.1)	2(6.1)	4(3.1)		
无强化或轻微强化	8(8.5)	4(12.1)	12(9.4)		
包膜				0.972	0.74
完整	34(36.2)	10(30.3)	44(34.6)		
部分完整	8(8.5)	4(12.1)	12(9.4)		
无包膜	52(55.3)	19(57.6)	71(55.9)		

表 2 CK-19 阴性组与阳性组小肝癌患者的定量参数比较

参数	阴性	阳性	Z 值	P 值
AFP(ng/mL)	7.22(22.53)	12.45(160.44)	-2.27	0.02
异常凝血酶原(mAU/mL)	44.36(99.00)	46.86(155.00)	-0.34	0.73
CEA(ng/mL)	2.41(1.91)	2.44(1.55)	-0.54	0.59
CA199(U/mL)	18.19(22.71)	15.46(14.83)	-0.58	0.56
胆红素(umol/L)	15.70(9.40)	17.60(10.50)	-0.14	0.89
肌酐(umol/L)	64.70(18.00)	63.00(22.00)	-0.58	0.95
INR	1.03(0.19)	1.08(0.19)	-1.69	0.09

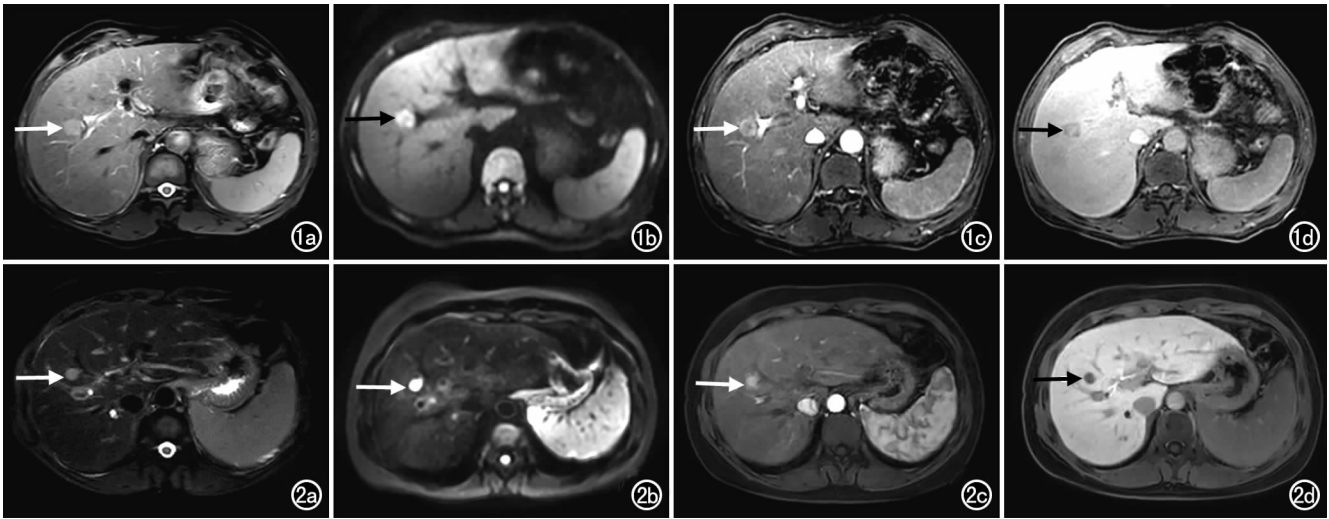


图 1 患者,男,43 岁,患有慢性乙型病毒性肝炎、肝硬化,手术病理证实为肝 S7 段 HCC,病理组织学分级为 Edmondson-Steiner III 级,CK19 阳性。a) T₂WI 示肿瘤呈类圆形稍高信号(箭); b) DWI(b=800 s/mm²) 示肿瘤呈环形高信号(箭); c) 增强扫描动脉期示肿瘤呈边缘环形强化(箭); d) 延迟 20min 增强扫描示肿瘤呈不均匀低信号(箭)。

图 2 患者,男,41 岁,患有慢性乙型病毒性肝炎、肝硬化,手术病理证实为肝 S7 段 HCC,病理组织学分级为 Edmondson-Steiner III 级,CK19 阴性。a) T₂WI 示肿瘤呈类圆形稍高信号(箭); b) DWI(b=800 s/mm²) 示肿瘤呈均匀高信号(箭); c) 增强扫描动脉期示肿瘤呈明显均匀强化(箭); d) 延迟 20min 增强扫描示肿瘤呈均匀低信号(箭)。

表 3 CK-19 阴性组与阳性组小肝癌患者的定量参数比较

参数	阴性	阳性	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
白蛋白(g/L)	41.25±5.71	40.98±4.69	0.24	0.81
肿瘤大小(cm)	1.90±0.65	1.88±0.64	0.20	0.85
LLRpl	0.78±0.11	0.77±0.15	0.31	0.75
LLRap	1.46±0.44	1.40±0.35	0.72	0.48
LLRhp	0.55±0.13	0.48±0.07	4.11	0.01
年龄(岁)	56.76±9.09	57.00±9.33	-0.13	0.90

表 4 多因素 logistic 回归分析结果

参数	OR	95.0% CI	<i>P</i> 值
AFP	1.00	1.00~1.00	0.11
动脉期环形强化	3.81	1.03~14.08	0.04
动脉期瘤周强化	2.03	0.65~26.31	0.22
DWI 靶环征	4.57	1.26~16.60	0.02
LLRhp	0.01	0.00~0.11	0.01

术方式及瘤灶切除范围对小肝癌患者的预后意义重大。因此,术前准确预测 CK19 的表达,对于肝癌患者诊疗计划的确定及预后发展的判断至关重要^[8,13-14]。

本研究结果显示,动脉期环形强化、DWI 靶环征与 HCC 的 CK19 表达密切相关,与 Hu 等^[15]及陈玉

萤等^[16]的研究结论相似;上述征象在 2018 版肝脏影像报告与数据系统(Liver Imaging Reporting And Data System version 2018,LI-RADS V2018)中被归类为 LR-M,胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和 HCC 分别约占 LR-M 病变的 30%和 36%^[17]; Ni 等^[18]研究表明 DWI 靶环征和动脉期环形强化是预测 ICC 的重要征象,而这些征象的出现是由于胆管细胞癌中央间质纤维化和周围细胞过度增生的病理学形态特征所导致的^[19]。CK19 是一种肝祖细胞标志物,HCC 患者 CK19 阳性通常提示肿瘤具有往胆管细胞表型分化的趋势;此外,HCC 表达 CK19 在病理上表现为瘤内促纤维增生的间质及中央坏死,与胆管细胞癌的病理基础类似,因此具有胆管细胞表型分化 HCC 的形态特征可介于典型 HCC 与 ICC 之间。Fattourou 等^[20]研究表明 HCC 动脉环形强化提示病灶分化及预后较差,而 HCC 出现环形强化可能与肿瘤微血管侵犯、浸润性生长、肿瘤包膜缺失以及肿瘤快速生

表 5 独立预测因素及列线图联合模型对小肝癌 CK19 阳性表达的预测效能

参数	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)	阳性似然比	阴性似然比
AFP	0.633(0.547~0.717)	42.42	84.04	2.66	0.69
动脉期环形强化	0.685(0.596~0.764)	45.45	91.49	5.34	0.60
动脉期瘤周强化	0.628(0.538~0.712)	39.39	86.17	2.85	0.70
DWI 靶环征	0.674(0.585~0.755)	45.45	89.36	4.27	0.61
LLRhp	0.670(0.581~0.751)	84.85	51.06	1.73	0.30
联合模型	0.838(0.762~0.897)	81.82	77.66	3.66	0.23

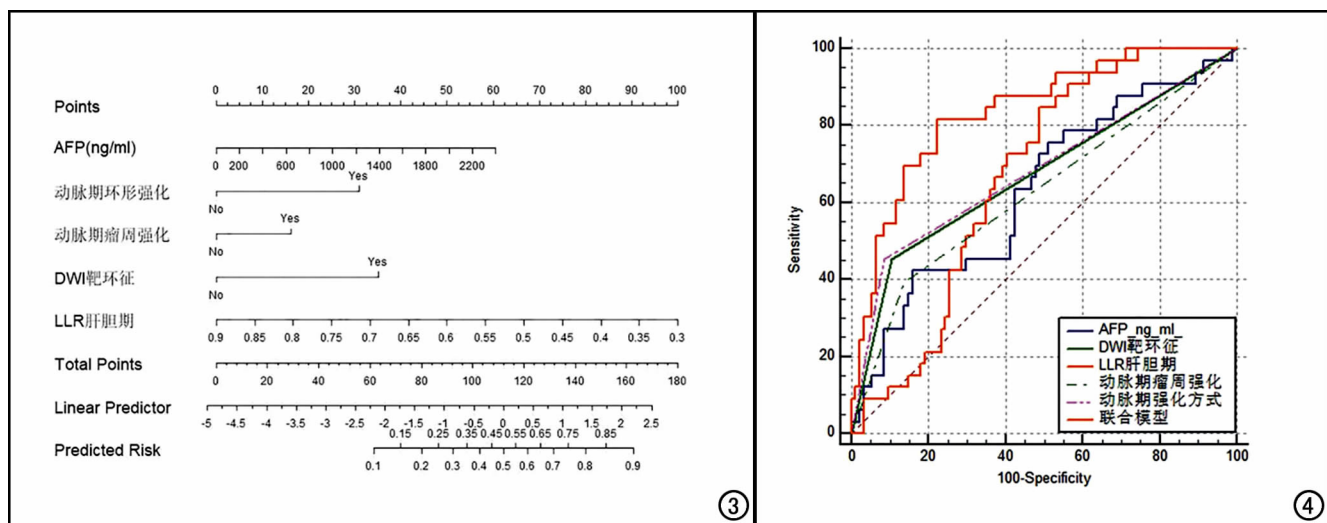


图 3 HCC CK19 阳性表达的 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 列线图。将变量 AFP、动脉期环形强化、动脉期瘤周强化、DWI 靶环征及肝胆期 LLR 在横轴上定位,分别绘制一条垂直线到分数值(Points),以计算每例患者肝细胞癌 CK19 阳性表达的分数值,对 4 个变量的分数进行求和,并将分数值定位于总分数值(Total Points)轴线上,然后绘制总分数值到风险系数(Risk)轴上的垂直线,从而得到小肝癌 CK19 阳性表达的预测概率。

图 4 独立预测因素及列线图联合模型对小肝癌 CK19 阳性表达预测的 ROC 曲线。

长并伴有中心坏死有关。所以,HCC 患者 CK19 阳性表达通常在临床上术后复发率及转移率更高,临床预后更差。

本研究发现 CK19 阳性肝癌患者较阴性患者的肝胆期 LLR 更低,这与 Tsuborama 等^[21]的研究结论类似,他们发现 HBP 图像上的 SI 与 HCC 的组织学分级呈负相关,这种负相关与肝癌发生过程中有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)的表达逐渐下降有关。此外,Kim 等^[22]研究发现,肝癌在肝胆期图像上的低信号与不良的临床预后直接相关,因为这些肿瘤由于频繁的微血管侵犯,通常更容易表现为浸润性或弥漫性生长,而不是扩张型生长。因此,CK19 阳性的肝癌可能比 CK19 阴性的肝癌具有更强的侵袭性。

本研究发现,CK19 阳性的肝癌与血清甲胎蛋白升高相关,这是一个与预后不良相关的特征,与 Durnez 等^[23]的研究结论一致。血清 AFP 水平升高与 HCC 患者肿瘤细胞分化不良、微血管侵犯及肿瘤早期复发等危险因素呈正相关,上述结果也与 CK19 阳性 HCC 患者预后不良一致。本研究结果显示,CK19 阳性组与阴性组在动脉期瘤周强化征象上差异有统计学意义,这可能是由于对比剂从肿瘤引流到肿瘤周围的肝实质所导致的。Kitao 等^[24]研究发现,随着 HCC 的发展,由于瘤内或瘤外的肝静脉早期闭塞,肿瘤引流从肝静脉转移到肿瘤周围的血窦或门静脉。此外,瘤周动脉-门静脉分流的出现也会导致动脉期瘤周强化的发生。

本研究存在以下局限性:①本研究中纳入的直径 ≤ 1.0 cm 的病灶在 ROI 勾画过程中可能会存在一定偏倚,但本研究中直径 ≤ 1.0 cm 的病灶只有 4 例,对结果影响小;②本研究为回顾性研究,可能存在选择偏倚,这可以通过后期的多中心研究来扩大样本量,从而进一步验证本研究的准确性。

综上所述,术前 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对 CK19 阳性小肝癌有一定的评估价值,AFP 升高、动脉期环形强化、动脉期瘤周强化、DWI 靶环征、LLR 降低与小肝癌 CK19 阳性表达相关,且动脉期环形强化、DWI 靶环征、LLR 降低是与小肝癌 CK19 阳性表达相关的风险因素。

参考文献:

- [1] Bailey A, Shah SA. Screening high risk populations for cancer: hepatobiliary[J]. J Surg Oncol, 2019, 120(5): 847-850.
- [2] Kim TH, Yoon JH, Lee JM. Emerging role of hepatobiliary magnetic resonance contrast media and contrast-enhanced ultrasound for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: emphasis on recent updates in major guidelines[J]. Korean J Radiol, 2019, 20(6): 863-879.
- [3] 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]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [4] 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.
- [5] Zhang Z, Chen J, Jiang H, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI ra-

- diomics signature: prediction of clinical outcome in hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(14):870.
- [6] Cong WM, Bu H, Chen J, et al. Practice guidelines for the pathological diagnosis of primary liver cancer: 2015 update[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(42):9279-9287.
- [7] Li J, Wang J, Lei L, et al. The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eight prospective studies[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(12):6519-6528.
- [8] Zhuo JY, Lu D, Tan WY, et al. CK19-positive hepatocellular carcinoma is a characteristic subtype[J]. *J Cancer*, 2020, 11(17):5069-5077.
- [9] Wang W, Gu D, Wei J, et al. A radiomics-based biomarker for cytokeratin 19 status of hepatocellular carcinoma with gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(5):3004-3014.
- [10] Chen J, Wu Z, Xia C, et al. Noninvasive prediction of HCC with progenitor phenotype based on gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(2):1232-1242.
- [11] Choi SY, Kim SH, Park CK, et al. Imaging features of gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging for identifying cytokeratin 19-positive hepatocellular carcinoma: a retrospective observational study[J]. *Radiology*, 2018, 286(3):897-908.
- [12] Schlageter M, Terracciano LM, D'angelo S, et al. Histopathology of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43):15955-15964.
- [13] 姚纯, 邓君良, 杨志企, 等. MRI 纹理分析和 LI-RADS 分类鉴别诊断肝硬化小肝癌与不典型增生结节的价值比较[J]. *放射学实践*, 2022, 37(8):995-999.
- [14] 黄军祯, 王大健, 罗耀昌, 等. MRI 与 DSA 对小肝癌的诊断价值比较[J]. *放射学实践*, 2015, 30(1):49-53.
- [15] Hu XX, Wang WT, Yang L, et al. MR features based on LI-RADS identify cytokeratin 19 status of hepatocellular carcinomas[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 113(4):7-14.
- [16] 陈玉莹, 蔡华崧, 杨艳红, 等. Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 预测肝细胞癌 CK19 表达[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2019, 40(6):866-874.
- [17] Lee SM, Lee JM, Ahn SJ, et al. LI-RADS Version 2017 versus Version 2018: diagnosis of hepatocellular carcinoma on gadoxetate disodium-enhanced MRI[J]. *Radiology*, 2019, 292(3):655-663.
- [18] Ni T, Shang XS, Wang WT, et al. Different MR features for differentiation of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma according to tumor size[J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1088):20180017.
- [19] Rhee H, Kim H, Park YN. Clinico-radio-pathological and molecular features of hepatocellular carcinomas with keratin 19 expression[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(6):663-681.
- [20] Fatourou E, Koskinas J, Karandrea D, et al. Keratin 19 protein expression is an independent predictor of survival in human hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(9):1094-1102.
- [21] Tsuboyama T, Onishi H, Kim T, et al. Hepatocellular carcinoma: hepatocyte-selective enhancement at gadoxetic acid-enhanced MR imaging—correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation[J]. *Radiology*, 2010, 255(3):824-833.
- [22] Kim JY, Kim MJ, Kim KA, et al. Hyperintense HCC on hepatobiliary phase images of gadoxetic acid-enhanced MRI: correlation with clinical and pathological features[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(12):3877-3882.
- [23] Durnez A, Verslype C, Nevens F, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin[J]. *Histopathology*, 2006, 49(2):138-151.
- [24] Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography—radiologic-pathologic correlation[J]. *Radiology*, 2009, 252(2):605-614.

(收稿日期:2022-09-11 修回日期:2022-12-12)