·肝肿瘤微血管侵犯影像学专题·

肝细胞癌生物学行为的相关影像学研究

种欢欢，沈哲涵，严福华

【摘要】 肝细胞癌(HCC)的预后与其生物学行为密切相关，影响 HCC 生物学行为的主要因素包括肿瘤分化程度、微血管侵犯、病理分子亚型及肿瘤免疫微环境，但对这些因素的评估都是基于术后的病理结果，无法在术前进行在体、无创性评估。随着影像学技术的发展和完善，有较多文献报道了影像学无创性评估 HCC 生物学行为的研究结果，以期为术前在体评估 HCC 的侵袭性和预测患者的预后提供新的手段。本文对 HCC 生物学行为的相关影像学研究进行综述。

【关键词】 肝细胞癌；生物学行为；磁共振成像；体层摄影术，X 线计算机；影像组学；微血管侵犯；预后

【中图分类号】R735.7；R445.2；R814.42 【文献标识码】A

【文章编号】1000-0313(2024)05-0570-07

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.05.002 开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma，HCC)具有高度侵袭性和复发性，位列全球最常见恶性肿瘤第 6 位，亦是癌性致死第 3 大主因[1]。肝癌的预后很差，国际上肝切除术后及肝移植术后 5 年复发率分别为 50%～70%和＜35%[2]，5 年总生存率分别为 35.2%～68.0%和 70.0%[3-5]，严重威胁人类的生命和健康。HCC 在我国尤其高发，是第 4 常见的恶性肿瘤，位居肿瘤致死病因的第 2 位[6]。我国肝癌年新发病例和死亡病例均占全球 HCC 病例的 50%以上[1,7]。影响 HCC 生物学行为的因素包括肿瘤分化程度(组织学分级)、微血管侵犯(microvascular invasion，MVI)、病理分子亚型及肿瘤免疫微环境等，目前已经有众多研究证实它们与患者的生存时间相关，但这些因素的评估都是术后病理结果，如术前能够通过影像学无创预测 HCC 的这些病理指标则有助于预测 HCC 的生物学行为及患者预后，为 HCC 患者制定个体化治疗方案提供有力支持。

HCC 的组织病理学分级与影像学表现的相关性

1.肝胆细胞特异性对比剂增强检查

HCC 的组织学分级与其生物学行为密切相关。Choi 等[8]分析了 HCC 在钆塞酸二钠增强 MRI 上的表现，结果显示，HCC 可分为 6 种强化模式，这与肿瘤的分子亚型和组织学特征相关，如动态增强上具有不典型强化模式的 HCC，病灶一般较小(52.8%的病灶≤1.0 cm)，组织学分级较低(分化好的 HCC 占 38.8%)。肝胆细胞期(hepatobiliary phase，HBP)图像上呈等-高信号的 HCC 较小(30.6%的病灶≤1.0 cm)，组织学分级较低(分化好的 HCC 占 20.4%)，患者术后肿瘤复发的时间明显延长，HBP 图像上的信号强度是术后肿瘤复发的重要预后因素。一项来自韩国的多中心研究结果显示[9]，在 HCC 高危患者中，钆塞酸二钠增强 MRI 肝胆细胞期低信号＋动脉期无高强化的结节，主要对应进展期 HCC(44%)、早期 HCC(20%)和高级别的异型增生结节(28%)、低级别的异型增生结节(8%)。以往基于 LI-RADS 的诊断标准，无动脉期高强化的 HBP 低信号结节只能诊断为 HCC 可能，但考虑到不同性质的结节治疗策略不同，进一步细分是有必要的，高 AFP 水平和 MRI 的其他一些特征如 T_1WI 低信号、T_2WI 中等高信号、扩散受限、肿瘤的边界清楚等征象结合起来有助于组织学的分级，特别是有助于进展期 HCC 与低级别异型增生结节的鉴别。

2.扩散加权成像

扩散加权成像(diffusion-weighted imaging，DWI)目前在肝脏的应用已经非常成熟，可在体反映水分子活动的情况。曾有文献报道 DWI 可作为 HCC 组织病理学特征的预测因子[10]。Surov 等[11]发表的一篇荟萃分析结果显示，最小 ADC 值(minimal ADC，ADC_{min})可反映 HCC 组织学分级，另外 ADC_{min} 和真实扩散值(true diffusion，D)还可以预测 MVI，因此，这些 DWI 参数应该被用于每个 HCC 病灶的治疗前分层。Piskin 等[12]研究了 HCC 患者全肿瘤的容积 ADC 值与组织病理学分级之间的关系，可以更好地反

作者单位：200025 上海，上海交通大学医学院附属瑞金医院放射科

作者简介：种欢欢(1990－)，山东人，博士，主治医师，主要从事肝癌及心脏影像学研究工作。

通讯作者：严福华，E-mail：yfh11655@rjh.com.cn

基金项目：国家自然科学基金项目(项目批准号：82202086)

映肿瘤内部的异质性，结果显示全肿瘤的容积 ADC 值与 HCC 的组织病理学分级之间有相关性，当采用阈值来区分分化好的肿瘤与中等/分化差的肿瘤时，第 75 百分位、第 50 百分位和平均 ADC 值具有高敏感度和特异度，HCC 的容积 ADC 值可能是无创性预测 HCC 组织病理学分级的一个有用参数。

影像学预测 MVI

恶性肿瘤本质的特性是转移，HCC 也不例外。肝癌作为一种有双重供血特点的富血供肿瘤，极易发生 MVI，高达 15.0%～57.1%的 HCC 术后标本会出现 MVI[13]，其发生概率为 30%～60%，这是导致肝癌手术后复发转移最重要的病理学机制。MVI 的出现提示 HCC 的生物学行为更具侵袭性，是影响肝癌预后的重要因素。因此复旦大学附属中山医院樊嘉院士牵头制定的中国《原发性肝癌诊疗指南》(2022 年版)[6]中，清晰描述了 MVI 在病理上的表现，同时指出 MVI 是评估肝癌复发风险和选择治疗方案的重要参考依据，应作为组织病理学常规检查的指标。而术前无创性研究 HCC 的 MVI 也成为影像学研究领域的热点。

1. 基于 HCC 的 MRI 表现预测 MVI

Lee 等[14]研究表明，MVI 的发生率与病灶大小有关，≤2 cm 病灶的 MVI 发生率为 20.4%，2.1～3.0 cm 病灶的 MVI 发生率为 30.2%，3.1～4.0 cm 病灶的 MVI 发生率为 37.9%，而 4.1～5.0 cm 病灶的 MVI 发生率则高达 50.0%。结合以下两种或两种以上的征象，如动脉期瘤周强化、肿瘤边缘不光滑和肝胆细胞期瘤周低信号，可作为术前预测 MVI 的影像学标志物，其特异度大于 90%，这三个影像学征象是 HCC-MVI 的独立预测因素，并且 MVI 与单个 HCC 根治性切除后的早期复发相关。Wang 等[15]的研究结果显示，比较高的平均扩散峰度值结合不规则环形强化，可能是一个潜在的预测 MVI 阳性的生物学标记物。2020 年发表的一篇荟萃分析结果表明[16]，有 7 个形态学征象对预测 MVI 有价值，包括肿瘤较大(一般都＞5 cm)、动脉期肿瘤的环形强化、瘤周异常强化、肝胆细胞期瘤周低信号、肿瘤边界不光整、病灶多发、T_1WI 低信号。国内学者的增强 MRI 及肝胆特异性对比增强 MRI 研究亦证实这些征象有助于在术前预测 MVI[17,18]，从而为治疗决策提供指导。

2.基于 MRI 的影像组学

影像组学可将传统的医学影像转化为可挖掘的高通量影像特征，用于定量描述影像中的空间时间异质性，揭示出肉眼无法识别的图像特征，该技术可以提取影像中的大量定量特征并与潜在的生物学行为相联系，这些定量特征可以提供相应的诊断和预后信息。Feng 等[19]基于钆塞酸二钠增强 MRI，研究了肝胆细胞期 HCC 病灶以及瘤周组织的影像组学特征，结果显示结合肿瘤和瘤周的影像组学特征，有助于预测 MVI。Chong 等[2]对 HCC 患者行钆塞酸二钠增强 MRI 扫描，通过多序列多区域融合影像组学建模的结果显示，最佳模型为基于肝胆细胞期、DWI、动脉期和门脉期 4 个序列的 VOItumor＋10 mm＋liver(瘤周膨胀 10 mm 区联合随机选择的正常肝区)影像组学模型，该模型联合独立预测因子甲胎蛋白、总胆红素、瘤周强化、无或不完整的肿瘤包膜强化在鉴别 MVI 分类上，训练组 AUC 高达 0.960，验证集 AUC 高达 0.920；使用基于随机森林的 MVI 诺莫图代替组织学 MVI 进行术前预测，在 MVI 分层和无复发生存期预测方面取得了相当的准确性，是预测单发 HCC(≤5 cm)MVI 和无复发生存期的潜在生物标志物。Meng 等[20]比较了 CT 与 MRI 预测 HCC-MVI 准确度的差异，结果显示，对 MVI 的预测，CT 与 MRI 的预测效能相当，无论使用影像学特征、影像组学分析或联合应用，影像组学分析对各种大小 HCC 的 MVI 预测没有额外价值。对于 2 cm＜HCC≤5 cm 的患者，MVI 对预后预测尤为重要，基于 MRI 的影像组学分析可以为 MVI 的预测提供额外信息。

3.MR 弹性成像

MR 弹性成像(MR elastography，MRE)是一种定量评估组织弹性特征的方法，主要原理是运用外置机械波发生器产生剪切波，使被检测的组织发生质点相位位移，利用运动敏感梯度获得组织内质点的空间位移(位移程度与组织硬度相关)，最后通过拟合反演算法得出弹性图，从而测定组织的硬度值，在纤维化和肝硬化的评估方面有重要价值。Zhang 等[21]不仅研究了 HCC-MVI 的常规影像学征象，同时还引入了 MRE 的定量参数，肿瘤的硬度值和肝脏的硬度值，结果显示基于 MRE 的硬度值是术前 HCC-MVI 阳性和高危 MVI 的独立预测因子。当与临床-放射学模型联合使用时，MRE 可显著提高对 MVI 分级的预测效能。基于联合模型预测 MVI 阳性/高危 MVI 阳性患者的无复发生存期和总生存期分别低于 MVI 阴性/低危 MVI 阴性患者。Gao 等[22]建立了一个基于动态增强 MRI 和 MRE 定量参数预测 HCC-MVI 阳性的列线图，多因素分析结果显示，肿瘤硬度和动脉期瘤周强化是预测 HCC-MVI 阳性的独立危险因素，在训练集和验证集中列线图都显示出了较高的效能(C index 分别为 0.81 和 0.77)，有可能成为术前无创预测 MVI 的手段，从而有助于临床决策。

预测 HCC 亚型

1.预测 P53 基因突变型 HCC

HCC 不同的分子亚型，其预后也各不相同。其中，TP53 是一种肿瘤抑制基因，参与 DNA 修复，抑制细胞增殖[23]，而 TP53 突变（p53 突变）作为 HCC 的主要遗传改变和侵袭性亚型，发生在 12%～48%的晚期 HCC 病例中[24]。Kitao 等[24]的研究结果显示，与非 p53 突变型 HCC 相比，p53 突变型 HCC 具有更高的血清甲胎蛋白水平、更大的肿瘤长径、更低的分化程度和更差的 5 年总生存率。动态 CT 增强动脉期的血管扩张和钆塞酸二钠增强 MRI 肝胆细胞期相对较低的强化率是 HCC p53 突变的独立预测因素，有机阴离子转运多肽 1B3（organic anion transporting polypeptide 1B3，OATP1B3）受体的表达与 p53 表达呈明显负相关。Jeon 等[25]的研究结果显示，动脉期环形强化 HCC 患者的 p53 突变发生率明显高于动脉期非环形强化 HCC 患者，且与粗梁巨块型 HCC 密切相关。Wu 等[26]通过对 CT 图像的纹理分析发现，p53 突变与直方图无关，但与灰度共生矩阵直接相关，因此提出 CT 纹理参数中的熵值和相关性有望区分 HCC 患者是否出现 p53 突变。

2.预测粗梁团块亚型 HCC

粗梁团块亚型 HCC（macr otrabecular-massive subtype HCC，MTM-HCC）是 2019 年 WHO 新的肿瘤分类发布之后被人们了解的一种新的 HCC 亚型，占手术切除 HCC 的 20%，多发生于乙型肝炎病毒感染的 HCC 患者中，常表现为 TP53 基因突变、FGF19 扩增和 CK19 表达，表明其具有更高的侵袭性。MTM-HCC 通常与微血管或大血管侵犯、卫星结节、血清甲胎蛋白（AFP）水平升高、肿瘤分级、分期高以及治疗后预后不良有关，患者的预后也较差[27]。相关研究结果显示，MTM-HCC 病灶多较大，内部成分非常复杂，坏死相对多见，增强动脉期中心坏死较多而强化并不明显，实质性成分有强化，门脉期和延迟期强化廓清，病灶周边可见包膜强化[28,29]。环形强化在 MTM-HCC 中较为多见，因此基于 LI-RADS 的诊断标准较难诊断 MTM-HCC。Feng 等[30]基于术前 CT 的研究结果表明，甲胎蛋白、瘤内坏死和瘤内出血是预测 MTM-HCC 亚型的独立危险因素。Li 等[31]的一项多中心研究结果显示，甲胎蛋白超过 100 ng/mL、动脉期虚拟单能量图像、动脉期电子密度和门静脉期的碘密度图是识别 MTM 的独立预测因子；纳入该 4 种预测因子的深度学习影像组学模型对 MTM-HCC 亚型的预测准确度显著高于临床-影像学模型，而且在所有数据集中，通过影像组学列线图预测的 MTM 阳性组无复发生存期比 MTM 阴性组更短。

3.预测增殖型 HCC

增殖型 HCC 包括了一些预后较差的分子亚型，如 TP53 基因突变型，还有富含中性粒细胞型、硬化型 HCC 等。Kang 等[32]研究表明，增殖型 HCC 是导致总生存率差、肝内和肝外转移的风险增加的独立因素，动脉期环形强化有助于识别增殖型 HCC。基于三维、多频 MRE 的研究结果表明[33]，增殖型 HCC 往往有低硬度值和高流动性，从生物力学特征角度反映肿瘤的生物学行为，MRE 和常规影像学征象结合，有助于提高诊断增殖型 HCC 的效能以及术前预测增殖型 HCC 的准确度。

免疫微环境

1.HCC 免疫微环境和免疫治疗

HCC 的病理生理是一个复杂的多步骤过程，具有异质性的突变和组织学特征，其发展受免疫系统的调节[34]。尽管手术和局部治疗在世界范围内的应用越来越广泛，但据估计约 50%～60%的 HCC 患者最终将接受全身系统治疗，通常以索拉非尼或仑伐替尼作为一线治疗方案[34-37]。近年来，免疫检查点抑制剂（immune-checkpoint inhibitors，ICIs）在癌症治疗中取得了重大突破，现有近 30 项免疫疗法（单独或联合）的Ⅲ期试验，涵盖 HCC 的所有阶段，可能会重塑治疗格局，引起了业内越来越多的关注[36]。

免疫微环境是肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）的重要组成部分，HCC 免疫微环境的组成是免疫抑制细胞、免疫效应细胞、细胞因子环境和肿瘤细胞内在信号通路相互作用的结果[36]。目前，二代测序已能够识别 HCC 中的候选癌症驱动基因，如 TP53（28%～36%）、CTNNB1（17%～37%）、AXIN1（4%～14%）、ARID1A（16.8%）和 ARID2（5.6%），影响细胞周期调控、Wnt/β-catenin 信号通路和表观遗传机制[38-40]。HCC 的病因影响免疫反应并导致独特的微环境特征[36]。HCC 的免疫治疗效果与肿瘤免疫微环境密切相关，这对潜在获益人群筛选、指导个体化治疗具有重要意义。2020 年，ICI 阿替珠单抗（抗程序性死亡配体 1）和贝伐单抗（抗血管内皮生长因子）的联合应用改善了与索拉非尼相比的总生存期，获得了美国食品和药物管理局（FDA）对于晚期 HCC 患者的一线治疗的批准[41]。尽管取得了这些重大进展，但仍需更好地对 TME 进行分子和细胞特征化，鉴定反应和耐药的生物标志物，这在 HCC 进展中对改善个性化治疗，设计新的联合疗法，抑制肿瘤发生，恢复对免疫治疗耐药肿瘤的敏感性至关重要[35]。

2.免疫微环境在慢性肝病及 HCC 发生发展中的作用

目前，免疫微环境在 HCC 的发生和发展中已经确定了不同的病因依赖性免疫特征。肝脏含有大量免

疫细胞，包括中性粒细胞、单核细胞、常驻巨噬细胞（库普弗细胞，Kupffer cell）、自然杀伤细胞、自然杀伤 T 细胞、肝脏转运和/或常驻淋巴细胞（B、CD8＋T、CD4＋T 和 γδT 细胞）[42]。肝脏环境对肠道来源的微生物代谢产物具有高度耐受性，以维持体内稳态[43,44]。这种免疫耐受是由肝脏驻留细胞（肝细胞、内皮细胞、Kupffer 细胞和树突状细胞）和外周白细胞之间的连续抗原呈递引起的，而无需共刺激分子，从而使 Kupffer 细胞衍生的白细胞介素（interleukin，IL）-10 诱导的调节性 T 细胞能够扩增[45]。抗炎细胞因子（IL-10、IL-13 和转化生长因子 β）和促炎细胞因子（IL-2、IL-7、IL-12、IL-15 和干扰素 γ）之间存在总体平衡，以维持体内平衡[46]。据报道，炎症性（热）和非炎症性（冷）HCC 肿瘤以及基因组标志物与 ICIs 的反应相关联[35]。慢性肝病会导致炎症信号的上调，并导致与坏死性炎症相关的稳态失衡[42]。在慢性 HBV 感染期间，循环 HBV 或 HBV 衍生抗原的负荷会促进 T 细胞衰竭和死亡，并与整体免疫力减弱有关[47-49]。丙型肝炎病毒由于高突变率[50]和通过抵消 DNA 传感器的病毒因子而避免免疫系统识别[35]。另一方面，慢性饮酒和非酒精性脂肪性肝病的特点是无菌炎症会放大促胰岛素原-单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的炎症信号和激活作用[51,52]。

在过去的 10 年里，免疫细胞在慢性肝损伤过程中的参与已被深入研究，并显示出在推进疾病进展中的关键作用[35]。此外，越来越多的证据表明肠道通透性、微生物组和微生物代谢产物在慢性肝损伤和 HCC 中发挥作用[53,54]。大多数 HCC 在这种慢性免疫抑制性坏死炎症环境中发展而来[35]，而 T 细胞共刺激因子的减少与免疫检查点分子的增加相关，导致 T 细胞效应器功能受损[55]。在 HCC 中，TME 促进癌细胞的生长，并为它们形成一个安全的生态位，以平衡免疫系统的激活，还可表现出中间突变负荷和许多不同的免疫逃避机制[56]。最近基于单细胞 RNA 测序的研究表明，HCC 细胞表现出高度的患者间变异性，而 TME 表现出反复出现的基因表达特征，在患者之间更为统一[57,58]。这些结果表明，针对 TME 的策略，如免疫疗法，可能对 HCC 患者更有效[35]。

3.免疫微环境、免疫治疗与影像学表现的相关性

近期有研究表明，影像学可能是 HCC 免疫治疗中一种有效的非侵入性生物标志物。复杂的肿瘤微环境导致肝脏硬度增加，免疫疗法反应导致存活肿瘤细胞减少，但免疫含量增加，这会影响免疫细胞的功能，导致基质和纤维化成分的改变[59]。基于这些发现，抗 PD-1（programmed cell death1）方案下的一个小型前瞻性队列显示了 MRE 预测免疫治疗 HCC 患者的预后潜力[60]：HCC 硬度与肿瘤活检显示的淋巴细胞数量（CD3＋T 淋巴细胞）有显著相关性，支持了抗 PD-1 治疗在免疫介导的肿瘤反应中引起 T 淋巴细胞活化增加的理论，且 ICIs 治疗 6 周后 HCC 硬度变化与总生存期、疾病进展时间亦显著相关。此外，在不可切除 HCC 中，钆塞酸二钠增强 MRI 显示肝胆期肝内高强化结节是抗 PD-1/PD-L1 单药免疫治疗应答不佳的生物学标志物[61]，该类肝胆特异期为等-高信号的 HCC 亚型存在 Wnt/β-catenin 通路激活，进而减少 CD103＋树突状细胞募集，抑制 CD8＋T 细胞向肿瘤内浸润。Ueno 等[62]进一步证实 OATP1B3 的表达与 Wnt/β-catenin 信号传导密切相关，故而钆塞酸二钠增强 MRI 还可作为识别 β-catenin 突变的一种有价值的方法。Sun 等[63]研究发现 HCC 病灶缺少包膜强化、出现肝胆特异期瘤周低信号与肿瘤内 CD8＋T 淋巴细胞浸润密切相关，而不规则的肿瘤边缘和肝胆特异期瘤周低信号，则与 PD-L1 表达具有显著相关性。

影像组学和深度学习是一种广泛适用的解码肿瘤异质性的框架，其成像特征与肿瘤免疫微环境的生物学功能之间的联系值得进一步探索，目前借其深入挖掘图像建立 HCC 免疫微环境预测模型是当前研究的热点[64]。Feng 等[65]基于癌症基因组图谱（the cancer genome atlas，TCGA）中 41 例患者的肿瘤常规转录组测序和来自 7 例前瞻性参与者的单细胞 RNA 测序的研究结果，揭示了与 CT 影像组学模型相关的潜在免疫浸润模式（主要涉及 B 细胞浸润和免疫球蛋白合成的体液免疫缺陷），提出影像组学模型可作为抗血管生成治疗、免疫治疗及其联合治疗后反应的无创预测指标。Chen 等[66]从 TCGA 数据库中通过叉头盒 M1（forkhead box M1，FOXM1）表达对 HCC 患者的 mRNA 进行了分类，评估 FOXM1 与免疫细胞之间的联系，最终发现 FOXM1 过表达是 HCC 预后不良的决定因素，不仅揭示了 FOXM1 在塑造免疫微环境中的潜在作用，CT 影像组学与氧化应激基因相关，还强调了将 FOXM1 表达与增强 CT 影像组学结合起来解析 HCC 复杂的肿瘤免疫微环境的潜力，并说明其对免疫细胞浸润的影响，为利用影像组学进行非侵入性 TME 表征提供了新的视角。同样，Chen 等[66]通过 TCGA 数据库建立了 CT 放射基因组学预后模型，结果显示较高的放射基因组学评分与较差的总生存期和较低的 HCC 免疫浸润水平相关。Gu 等[64]利用增强 CT 影像组学和基因组学的综合分析来表征 HCC 肿瘤间和肿瘤内的异质性，结果显示这种异质性主要归因于炎症通路活性和肿瘤免疫微环境，通过整合网络分析，确定了纹理相关特征和免疫相关途径之间的主要放射基因组学关联，提出综合放射基因组学分析策

略可能为 HCC 非侵入性炎症风险分层提供线索，并表明其在提供分子谱方面的潜力。联合 MRI 影像组学和深度学习特征，可以更为准确地预测肝癌免疫评分、PD-1/PD-L1、抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4，CTLA-4）的表达水平[67,68]。

小 结

常规影像学上的一些特征可以反映 HCC 的生物学行为，随着技术的进步和完善，肝胆细胞特异性对比剂增强 MRI、MR 功能成像及 MR 弹性成像可以更加准确、多维度地反映肿瘤的生物学行为，结合影像组学和深度学习模型，可以进一步挖掘影像背后的生物学和遗传学信息，为术前准确预测 HCC 的侵袭性和预后提供新的手段。

参考文献：

[1] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2018, 391(10127): 1301-1314.

[2] 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 </= 5cm [J]. Eur Radiol, 2021, 31(7): 4824-4838.

[3] Jiao S, Li G, Zhang D, et al. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma, do we have an answer? A meta-analysis [J]. Int J Surg, 2020, 80(8): 243-255.

[4] Sugawara Y, Hibi T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Biosci Trends, 2021, 15(3): 138-141.

[5] Erridge S, Pucher PH, Markar SR, et al. Meta-analysis of determinants of survival following treatment of recurrent hepatocellular carcinoma [J]. Br J Surg, 2017, 104(11): 1433-1442.

[6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 16-53.

[7] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 6.

[8] Choi KJ, Jang JK, Lee SS, et al. Development and validation of a deep learning system for staging liver fibrosis by using contrast agent-enhanced CT images in the liver [J]. Radiology, 2018, 289(3): 688-697.

[9] Joo I, Kim SY, Kang TW, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatobiliary phase hypointense nodules without arterial phase hyperenhancement at gadoxetic acid-enhanced MRI: a multicenter study [J]. Radiology, 2020, 296(2): 335-345.

[10] Okamura S, Sumie S, Tonan T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts malignant potential in small hepatocellular carcinoma [J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(8): 945-952.

[11] Surov A, Pech M, Omari J, et al. Diffusion-weighted imaging reflects tumor grading and microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. Liver cancer, 2021, 10(1): 10-24.

[12] Piskin FC, Balli HT, Erdogan KE, et al. Whole tumor volumetric ADC analysis: relationships with histopathological differentiation of hepatocellular carcinoma [J]. Abdom Radiol, 2021, 46(11): 5180-5189.

[13] Lei Z, 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.

[14] Lee S, Kim SH, Lee JE, et al. Preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2017, 67(3): 526-534.

[15] Wang WT, Yang L, Yang ZX, et al. Assessment of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with diffusion kurtosis imaging [J]. Radiology, 2018, 286(2): 571-580.

[16] Hong SB, Choi SH, Kim SY, et al. MRI features for predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Liver cancer, 2021, 10(2): 94-106.

[17] 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.

[18] 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.

[19] Feng ST, Jia Y, Liao B, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular cancer: a radiomics model using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI [J]. Eur Radiol, 2019, 29(9): 4648-4659.

[20] 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, 2021, 54(2): 526-536.

[21] Zhang L, Li M, Zhu J, et al. The value of quantitative MR elastography-based stiffness for assessing the microvascular invasion grade in hepatocellular carcinoma [J]. Eur Radiol, 2023, 33(6): 4103-4114.

[22] Gao S, Zhang Y, Sun W, et al. Assessment of an MR elastography-based nomogram as a potential imaging biomarker for predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma [J]. J Magn Reson Imaging, 2023, 58(2): 392-402.

[23] Bargonetti J, Manfredi JJ. Multiple roles of the tumor suppressor p53 [J]. Curr Opin Oncol, 2002, 14(1): 86-91.

[24] Kitao A, Matsui O, Zhang Y, et al. Dynamic CT and gadoxetic acid-enhanced MRI characteristics of P53-mutated hepatocellular carcinoma [J]. Radiology, 2023, 306(2): e220531.

[25] Jeon Y, Kwon SM, Rhee H, et al. Molecular and radiopathologic spectrum between HCC and intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Hepatology, 2023, 77(1): 92-108.

[26] Wu H, Chen X, Chen J, et al. Correlations between P53 mutation status and texture features of CT images for hepatocellular carcinoma [J]. Methods Inf Med, 2019, 58(1): 42-49.

[27] Ziol M, Poté N, Amaddeo G, et al. Macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma: a distinctive histological subtype with clinical relevance [J]. Hepatology, 2018, 68(1): 103-112.

[28] Li X, Yao Q, Liu C, et al. Macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma: what should we know? [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2022, 9(5): 379-387.

[29] Mulé S, Pregliasco AG, Tenenhaus A, et al. Multiphase liver MRI for identifying the macrotrabecular-massive subtype of hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2020, 295(3): 562-571.

[30] Feng Z, Li H, Zhao H, et al. Preoperative CT for characterization of aggressive macrotrabecular-massive subtype and vessels that encapsulate tumor clusters pattern in hepatocellular carcinoma [J]. Radiology, 2021, 300(1): 219-229.

[31] Li M, Fan Y, You H, et al. Dual-energy CT deep learning radiomics to predict macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2023, 308(2): e230255.

[32] Kang HJ, Kim H, Lee DH, et al. Gadoxetate-enhanced MRI features of proliferative hepatocellular carcinoma are prognostic after surgery[J]. Radiology, 2021, 300(3): 572-582.

[33] Liu G, Ma D, Wang H, et al. Three-dimensional multifrequency magnetic resonance elastography improves preoperative assessment of proliferative hepatocellular carcinoma[J]. Insights Imaging, 2023, 14(1): 89.

[34] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 6.

[35] Donne R, Lujambio A. The liver cancer immune microenvironment: therapeutic implications for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2023, 77(5): 1773-1796.

[36] Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(3): 151-172.

[37] Llovet J M, Montal R, Sia D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(10): 599-616.

[38] Nault JC, Mallet M, Pilati C, et al. High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions[J]. Nat Commun, 2013, 4: 2218.

[39] Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S, et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Genet, 2012, 44(6): 694-698.

[40] Totoki Y, Tatsuno K, Covington KR, et al. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes[J]. Nat Genet, 2014, 46(12): 1267-1273.

[41] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1894-1905.

[42] Ringelhan M, Pfister D, O'connor T, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma[J]. Nat Immunol, 2018, 19(3): 222-232.

[43] Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(11): 753-766.

[44] Zheng M, Tian Z. Liver-mediated adaptive immune tolerance[J]. Front Immunol, 2019, 10(11): 2525.

[45] Heymann F, Peusquens J, Ludwig-Portugall I, et al. Liver inflammation abrogates immunological tolerance induced by Kupffer cells[J]. Hepatology, 2015, 62(1): 279-291.

[46] Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis[J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(3): 267-276.

[47] Pallett LJ, Gill US, Quaglia A, et al. Metabolic regulation of hepatitis B immunopathology by myeloid-derived suppressor cells [J]. Nat Med, 2015, 21(6): 591-600.

[48] Das A, Hoare M, Davies N, et al. Functional skewing of the global CD8 T cell population in chronic hepatitis B virus infection[J]. J Exp Med, 2008, 205(9): 2111-2124.

[49] Ye B, Liu X, Li X, et al. T-cell exhaustion in chronic hepatitis B infection: current knowledge and clinical significance[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(3): e1694.

[50] Dustin LB, Cashman SB, Laidlaw SM. Immune control and failure in HCV infection-tipping the balance[J]. J Leukoc Biol, 2014, 96(4): 535-548.

[51] Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(7): 387-400.

[52] Csak T, Ganz M, Pespisa J, et al. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells[J]. Hepatology, 2011, 54(1): 133-144.

[53] Schwabe RF, Greten TF. Gut microbiome in HCC-mechanisms, diagnosis and therapy[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 230-238.

[54] Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(9): 527-539.

[55] Kassel R, Cruise MW, Iezzoni JC, et al. Chronically inflamed livers up-regulate expression of inhibitory B7 family members[J]. Hepatology, 2009, 50(5): 1625-1637.

[56] Ang C, Klempner SJ, Ali SM, et al. Prevalence of established and emerging biomarkers of immune checkpoint inhibitor response in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2019, 10(40): 4018-4025.

[57] Massalha H, Halpern KB, Abu-Gazala S, et al. A single cell atlas of the human liver tumor microenvironment[J]. Mol Syst Biol, 2020, 16(12): e9682.

[58] Sharma A, Seow JJW, Dutertre CA, et al. Onco-fetal reprogramming of endothelial cells drives immunosuppressive macrophages in hepatocellular carcinoma[J]. Cell, 2020, 183(2): 377-394 e321.

[59] Zhang N, Yang X, Piao M, et al. Biomarkers and prognostic factors of PD-1/PD-L1 inhibitor-based therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Biomark Res, 2024, 12(1): 26.

[60] Qayyum A, Hwang KP, Stafford J, et al. Immunotherapy response evaluation with magnetic resonance elastography (MRE) in advanced HCC[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 329.

[61] Aoki T, Nishida N, Ueshima K, et al. Higher enhancement intrahepatic nodules on the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI as a poor responsive marker of anti-PD-1/PD-L1 monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2021, 10(6): 615-628.

[62] Ueno A, Masugi Y, Yamazaki K, et al. OATP1B3 expression is strongly associated with Wnt/β-catenin signalling and represents the transporter of gadoxetic acid in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2014, 61(5): 1080-1087.

[63] Sun L, Mu L, Zhou J, et al. Imaging features of gadoxetic acid-en-

hanced 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.

[64] Gu Y, Huang H, Tong Q, et al. Multi-View radiomics feature fusion reveals distinct immuno-oncological characteristics and clinical prognoses in hepatocellular carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(8): 2338.

[65] 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.

[66] Chen X, Tang Y, Wu D, et al. From imaging to clinical outcome: dual-region CT radiomics predicting FOXM1 expression and prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2023, 13(9): 1278467.

[67] Hectors SJ, Lewis S, Besa C, et al. MRI radiomics features predict immuno-oncological characteristics of hepatocellular carcinoma [J]. Eur Radiol, 2020, 30(7): 3759-3769.

[68] Tian Y, Komolafe TE, Zheng J, et al. Assessing PD-L1 expression level via preoperative MRI in HCC based on integrating deep learning and radiomics features[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(10): 1875.

(收稿日期: 2024-01-21 修回日期: 2024-04-07)

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

·肝肿瘤微血管侵犯影像学专题·

磁共振弥散成像参数预测肝细胞癌微血管模式的价值

陈千娟，龙莉玲，李晨晖，谢金桓，张会婷

【摘要】 **目的**：评估术前磁共振检查中使用两种非高斯弥散模型衍生的定量参数以及常规的表观弥散系数（ADC）预测肝细胞癌（HCC）肿瘤包绕型血管（VETC）及微血管侵犯（MVI）联合表型方面的潜力。**方法**：前瞻性搜集 105 例 HCC 患者，所有患者均在术前两周内进行常规序列及多个 b 值（0～3000 s/mm^2）的 DWI 检查。通过弥散后处理技术获得体素内非相干运动（IVIM）模型、弥散峰度成像（DKI）模型的衍生定量参数及常规的 ADC 值，分别由 2 位放射科医生测量整个病灶的所有弥散参数的平均值。由 2 位病理科医师联合 VETC 和 MVI 结果对 HCC 组织的微血管模式进行分类，将其分为 3 个不同的 VETC/MVI（VM）组。比较不同 VM 分组间各个定量参数的差异，采用受试者工作特征（ROC）曲线评估差异具有统计学意义的定量参数的诊断效能，并采用 DeLong 检验比较各组 AUC 值的差异。**结果**：IVIM-Dstar 值、DKI-K 值在不同 VM 分组之间差异均有统计学意义（$P<0.001$）。VM－组的 IVIM-Dstar 值、DKI-K 值低于 VM±和 VM＋组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。两两比较结果显示，不同 VM 分组间的 DKI-K 值差异均有统计学意义（P 均<0.05）。ROC 曲线分析结果显示，IVIM-Dstar 及 DKI-K 值鉴别不同 VM 分组的 AUC 值分别为 0.756、0.863、0.630 及 0.653、0.802、0.673；IVIM-Dstar 值及 DKI-K 值组成的联合模型鉴别不同 VM 分组的 AUC 值分别为 0.769、0.896 和 0.702（$P<0.05$）。Delong 检验结果表明，IVIM-Dstar、DKI-K 以及两者组成的联合模型在鉴别不同 VM 分组的效能方面差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**：磁共振非高斯弥散模型定量参数在术前预测 HCC 的 VETC 及 MVI 联合表型方面具有较好的应用价值。

【关键词】 肝细胞癌；肿瘤包绕型血管；微血管侵犯；磁共振成像；非高斯弥散模型

【中图分类号】R735.7；R445.2 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2024)05-0577-08

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.05.003 开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Diagnostic value of diffusion-weighted imaging parameters for prediction of microvascular patterns in hepatocellular carcinoma CHEN Qian-juan, LONG Li-ling, LI Chen-hui, et al. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

【Abstract】 **Objective**: To evaluate the potential of two quantitative parameters derived from two non-Gaussian diffusion models and conventional apparent diffusion coefficient (ADC) in preoperative magnetic resonance imaging (MRI) for predicting tumor encapsulated blood vessels (VETC) and microvascular infiltration (MVI) in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods**: This study prospectively collected 105 HCC patients. All patients underwent routine sequence and diffusion-weighted imaging (DWI) MRI with multiple b-values (0～3000s/mm^2) within two weeks before surgery. The voxel-wise non-Gaussian incoherent motion (IVIM) model, diffusion kurtosis imaging (DKI) model-derived quantitative parameters, and conventional ADC were obtained using diffusion post-processing techniques. The average values of all diffusion parameters of the entire lesion were measured by two radiologists. The VETC and MVI results of HCC tissues were confirmed and divided into three different VETC/MVI (VM) groups by two pathologists. The quantitative parameters were compared between VM groups. The diagnostic performance of quantitative parameters with statistically significant differences was then evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curves. Finally, the differences in

作者单位：530021 南宁，广西医科大学第一附属医院放射科（陈千娟、龙莉玲、李晨晖、谢金桓）；430015 武汉，西门子医疗系统有限公司磁共振事业部（张会婷）

作者简介：陈千娟（1998－），女，广西玉林人，硕士研究生，主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者：龙莉玲，E-mail：cjr.longliling@vip.163.com

基金项目：国家自然科学基金项目（编号：82060310）

AUC values between groups were compared using the DeLong test. **Results**: There were significant differences in IVIM-Dstar and DKI-K values among the VM groups ($P<0.001$). The IVIM-Dstar and DKI-K values in the VM− group were significantly lower than those in the VM± and VM+ groups. In pairwise comparisons, the DKI-K values showed significant differences between each VM subgroup (P all<0.05). The AUC values for differentiating various VM subgroups were 0.756, 0.863, 0.630 for IVIM-Dstar, and 0.653, 0.802, 0.673 for DKI-K. The combined model, utilizing IVIM-Dstar and DKI-K values, demonstrated AUC values of 0.769, 0.896, and 0.702 ($P<0.05$). The Delong test demonstrated that there were no significant differences in diagnostic performance among the VM groups for IVIM-Dstar, DKI-K, and the combined model ($P>0.05$). **Conclusion**: Quantitative parameters derived from non-Gaussian diffusion models have significant practical value in the preoperative prediction of VETC and MVI in HCC.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Tumor encapsulated blood vessels; Microvascular infiltration; Magnetic resonance imaging; Non-Gaussian diffusion model

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界范围内第六常见的恶性肿瘤,也是全球癌症相关死因排名第三的疾病[1],HCC 也同样严重威胁着我国人民的生命和健康[2]。HCC 作为一种富血供的实体型肿瘤,由于其紧密连接的血管网络,肿瘤细胞可以通过这些血管进入周边组织或远处器官,导致肿瘤复发[3]。HCC 的血行转移是癌细胞转移的重要途径,也是其治疗和预后的主要挑战之一。

微血管浸润(microvascular invasion, MVI)是指在 HCC 中肿瘤细胞侵袭了微小血管,形成了微小的癌栓,上皮-间充质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)是 MVI 形成的关键过程[4,5]。多项研究表明,MVI 是术后复发和不良结局的关键决定因素[6,7]。然而,即使没有出现 MVI,在根治性切除术后一些肝癌患者也会复发,这说明肿瘤转移是一个复杂的过程,目前对于描述 HCC 细胞的血源性转移机制仍存在不足[8]。近来 Fang 等[9]提出 HCC 的肿瘤包绕型血管(vessels encapsulating tumor clusters, VETC)是一种独立于 EMT 的独特肿瘤血管形成模式。在一项国际多中心研究中,VETC 被证实与不同病因 HCC 的高转移密切相关,是不良预后的重要预测指标[10];此外,该研究还指出 VETC 介导的转移是 MVI 的重要补充。因此同时评估 MVI 与 VETC 有助于对 HCC 的预后做进一步的危险分层。

既往研究发现,应用非高斯弥散模型衍生的定量参数可以很好地揭示 HCC 的病理组织学特征,提高诊断效能[11,12]。近来部分学者利用体素内非相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)和弥散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)参数评估 HCC 的 MVI,结果表明 IVIM 和 DKI 参数的诊断效能优于单指数模型测得的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值[13-16]。但是目前尚未有研究将非高斯弥散模型应用于术前评估 HCC 的 VETC 及 MVI 联合表型。因此,本研究旨在评估术前磁共振检查中使用两种非高斯弥散模型衍生的定量参数以及 ADC 值预测 HCC 的 VETC 及 MVI 联合表型方面的潜力。

材料与方法

1.研究对象

搜集广西医科大学第一附属医院 2021 年 3 月～2022 年 12 月经手术切除的 159 例肝癌患者。所有纳入研究的患者均进行了术前常规序列及多个 b 值(0～3000 s/mm^2)的弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)检查。病例纳入标准:①在本院就诊并首次经临床或 CT 和/或 B 超诊断为原发性肝癌;②有手术适应证可进行手术切除并获得术后病理结果;③术前未进行过介入、放疗、靶向等治疗;④患者无 MRI 检查相关禁忌症。病例排除标准:①有肝脏以外其他器官的原发肿瘤病史;②最终病理结果不支持原发性肝细胞癌的诊断;③MRI 图像质量不合格或临床资料不完整。经过筛选本研究最终纳入 105 例 HCC 患者。本研究为前瞻性研究,获得了本院机构审查委员会批准(编号:NO.2022-KY-E-245)

2.检查方法

所有患者均使用 3.0T 磁共振扫描仪(MAGNETOM Prisma,西门子,德国)和 18 通道相控阵体线圈、12 通道集成脊柱线圈进行常规上腹部平扫及增强扫描。常规 MRI 序列及扫描参数:①冠状面 T_2 加权成像,重复时间 1000 ms,回波时间 95 ms,视野 380 mm×380 mm,矩阵 192×192,层厚 5 mm,翻转角 160°;②横轴面脂肪抑制 T_2 加权成像,重复时间 2800 ms,回波时间 85 ms,视野 380 mm×380 mm,矩阵 320×320,层厚 3 mm,翻转角 120°;③同反相位 T_1

加权成像，重复时间 81 ms，回波时间 1.3/2.5 ms，视野 380 mm×296 mm，矩阵 320×224，层厚 3 mm，翻转角 9°；④采用脂肪抑制轴面 T_1 加权序列分别获取增强前、动脉期（25～35 s）、门静脉期（55～65 s）、延迟期（3 min）和肝胆期（20 min）图像，重复时间 3.55 ms，回波时间 1.30 ms，视野 380 mm×296 mm，矩阵 320×224，层厚 3 mm，翻转角 9°～30°。

在增强扫描前采集多 b 值 DWI 数据，在 3 个正交方向获得 10 个 b 值（激励次数），分别为：0(1)、20(1)、50(1)、100(1)、150(1)、200(1)、600(1)、1000(2)、2000(4)及 3000 s/mm²(6)。扫描参数：重复时间4900 ms，回波时间 57 ms，视野 380 mm×261 mm，矩阵 128×88，层厚 5 mm，层间隔 1 mm，并行采集加速因子 2，弥散方案 monopolar，带宽 2442 Hz/pixel。

3.图像后处理及分析

弥散数据的后处理通过一个内部研发的科研软件（BoDiLab，众影，成都）进行，选取从 0～1000 范围内的 8 个 b 值自动生成 ADC 图和 IVIM 模型的参数图，然后选取从 0～3000 范围内的全部 10 个 b 值自动生成 DKI 模型的参数图。

ADC 值通过单指数模型计算，计算公式为：$S=S_0\times\exp(-b\cdot ADC)$，S 是有扩散梯度 b 的信号强度，$S_0$ 代表没有扩散梯度的信号强度。所有的 IVIM 参数图都是通过双指数模型计算，公式为：$S=S_0[\exp(-bDstar)+(1-f)\exp(-bD)]$，其中 Dstar 是伪扩散系数（IVIM-Dstar），代表由微血管系统中的灌注过程引起的水分子扩散；D 是与细胞内、外的纯水分子扩散有关的真实扩散系数（IVIM-D）；f 是体素中微血管系统的体积分数（IVIM-f）。DKI 参数图的计算公式：$S=S_0\times\exp(-b\cdot D+b^2\times D^2\cdot K/6)$，其中 K 表示与正态分布的偏差（DKI-K），D 表示非高斯扩散系数（DKI-D）。

由 2 位放射科医师（分别有 5 年和 10 年腹部影像诊断经验）在对组织病理学结果和实验室检查结果不知情的情况下，在 b=1000 s/mm² 的 DWI 图像中独立并手动描绘整个肿瘤的感兴趣体积（volume of Interest，VOI），通过参考 T_2 加权像和增强后的 T_1 加权像来避免明显的囊变或坏死区。随后手绘 VOI 被复制到其它所有弥散定量参数图上以计算参数值。为了提高测量的准确性，取 2 位医师测量的各个弥散参数值的平均值用于进一步分析。

4.组织病理学评估

由 2 位分别具有 10 年和 12 年肝脏肿瘤病理阅片经验的病理科医师共同进行 VETC 及 MVI 判断。为了确保研究的准确性和一致性，这 2 位医师首先对 VETC 及 MVI 的诊断标准进行文献学习，并达成一致。随后，在对患者临床资料和实验室检查结果不知情的情况下，2 位医师分别对所有患者的 HE 染色和 CD34 免疫组化染色的病理切片进行评估。如果对同一个病例的病理诊断出现分歧，则 2 位医师进行讨论并最终达成一致。VETC 被定义为在 CD34 免疫组化病理切片上观察到肿瘤组织中存在形成蛛网状网络并包裹单个肿瘤团的窦状血管，如果 VETC 在肿瘤组织中的面积比例≥5%，则被定义为 VETC 阳性（VETC+）；反之则为 VETC 阴性（VETC−）[9]。MVI 阳性（MVI+）被定义为显微镜下内皮细胞衬覆的脉管腔内观察到癌细胞巢团，反之则为 MVI 阴性（MVI−）。

联合 VETC 和 MVI 结果对 HCC 组织的微血管模式进行分类，将其分为三个不同的 VETC/MVI（VM）组，分别为 VETC−/MVI−组（VM−）、VETC+/MVI− 或 VETC−/MVI+组（VM±）和 VETC+/MVI+组（VM+）。

5.统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。定量指标以均值±标准差表示，分类变量以频数（百分比）表示。连续性变量经过正态性检验后，服从正态分布者采用单因素 ANOVA 检验进行组间比较，不服从正态分布者采用 Kruskal-Wallis 检验进行组间比较。对于组间差异有统计学意义的弥散定量参数，绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线，采用敏感度、特异度、曲线下面积（area under curve，AUC）及相应的最佳阈值评估其诊断效能，并采用 DeLong 检验比较各 AUC 值差异是否有统计学意义。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.患者基本特征

共有 105 例患者纳入本研究，其中男 88 例，女 17 例，平均年龄（52.1±10.0）岁。肝硬化患者占 87.6%，在病因方面乙肝患者占 92.4%。HCC 血清学检查结果显示，36 例（34.3%）患者 AFP 大于 400 ng/mL，100 例（95.2%）患者异常凝血酶原大于 13 ng/mL。将肿瘤大小分为≤5 cm 与>5 cm 两组，两组患者数量大致相同，分别为 55、50 例。各 VM 组患者的基线特征见表 1。

2.MRI 弥散模型定量参数对 VM 分组的诊断价值

统计学分析结果显示，IVIM-Dstar 值、DKI-K 值在不同 VM 分组（图 1～3）间差异均有统计学意义（P 均<0.001，表 2）。VM-组的 IVIM-Dstar 值、DKI-K 值低于 VM± 及 VM+组，差异均有统计学意义（P 均<0.05）。ADC值、IVIM-D值、IVIM-f值、DKI-D值

表 1 105 例患者的基线资料

指标	总计 n=105	VM－组 n=40	VM±组 n=38	VM＋组 n=27
年龄(岁)	52.1±10.1	51.9±10.6	51.4±8.2	53.4±11.8
性别(n,%)				
女	17(16.3)	7(17.5)	4(10.5)	6(22.2)
男	88(83.8)	33(82.5)	34(89.5)	21(77.8)
肝硬化(n,%)				
是	92(87.6)	34(85.0)	33(86.8)	25(92.6)
否	13(12.4)	6(15.0)	5(13.2)	2(7.4)
乙肝(n,%)				
是	97(92.4)	34(85.0)	37(97.4)	26(96.3)
否	8(7.6)	6(15.0)	1(2.6)	1(3.7)
AFP 分级(n,%)				
≤400ng/mL	69(65.7)	32(80.0)	25(65.8)	12(44.4)
＞400 ng/mL	36(34.3)	8(20.0)	13(34.2)	15(55.6)
异常凝血酶原分级(n,%)				
≤13ng/mL	5(4.8)	1(2.5)	4(10.5)	0(0.0)
＞13ng/mL	100(95.2)	39(97.5)	34(89.5)	27(100.0)
肿瘤大小(n,%)				
≤5cm	55(52.4)	32(80.0)	17(44.7)	6(22.2)
＞5cm	50(47.6)	8(20.0)	21(55.3)	21(77.8)

表 2 各弥散定量参数在不同 VM 分组间的比较结果

参数	VM－组 (n=40)	VM±组 (n=38)	VM＋组 (n=27)	F 值	χ^2 值	P 值
ADC($\times10^{-6}mm^2/s$)	1029.0±215.6	1053.5±185.7	995.7±249.5	—	2.367	0.306
IVIM-D($\times10^{-6}mm^2/s$)	951.2±281.2	957.4±167.4	961.8±153.1	0.020	—	0.980
IVIM-f	211.5±109.5	213.9±101.3	174.6±92.6	—	3.974	0.137
IVIM-Dstar($\times10^{-6}mm^2/s$)	621.3±209.1	918.8±303.7	1052.7±335.2	21.381	—	＜0.001
DKI-D($\times10^{-6}mm^2/s$)	1466.2±448.3	1529.8±345.4	1403.8±370.0	—	2.594	0.273
DKI-K	536.7±79.7	586.1±88.5	638.0±93.9	11.130	—	＜0.001

在不同 VM 分组间差异均无统计学意义(P 均＞0.05)。

IVIM-Dstar 值及 DKI-K 值在各 VM 分组间的两两比较采用最小显著差异法(least significant difference, LSD),结果显示,除 VM＋组与 VM±组的 IVIM-Dstar值差异无统计学意义(P＝0.061)外,

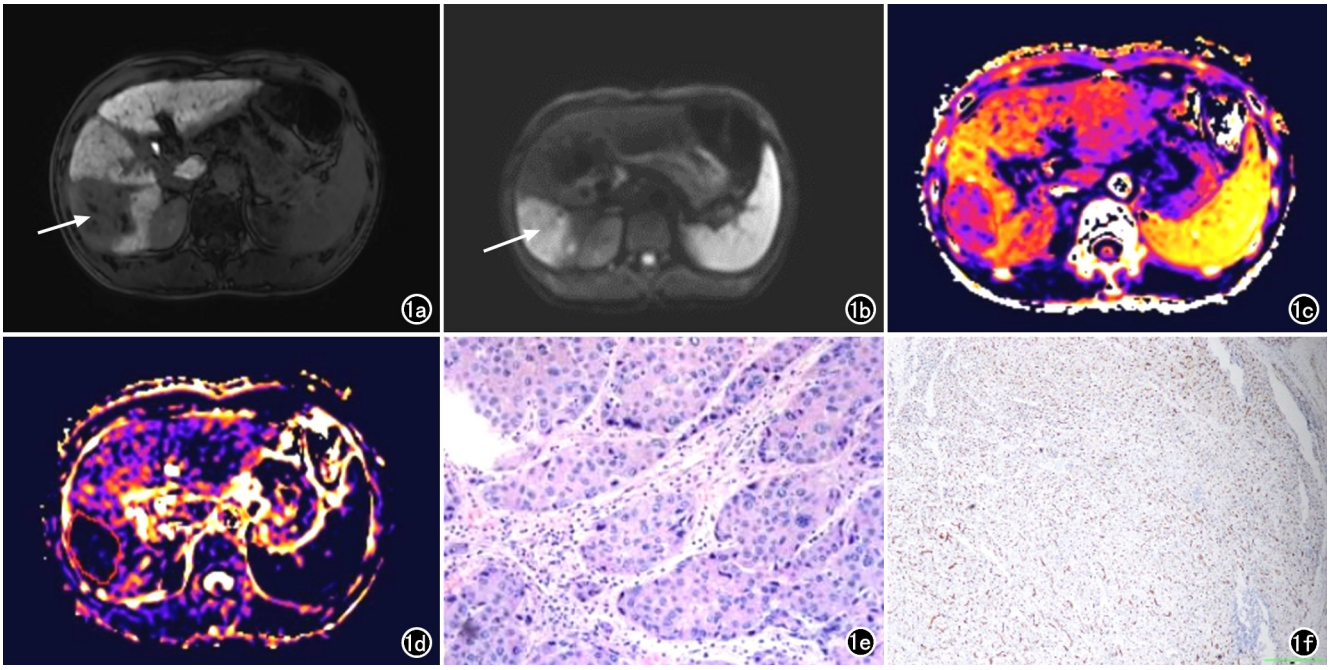

图 1 VM－组 HCC 患者,男,44 岁。a)病灶在轴面肝胆特异期图像上呈低信号(箭);b)病灶在 b 值为 1000 s/mm² 的 DWI 图像上呈高信号(箭);c)DKI 的 K 值图;d)IVIM 的 Dstar 值图;e)HE 染色病理组织切片示 MVI 阴性(×200);f)免疫组化染色示 VETC 阴性(×40)。

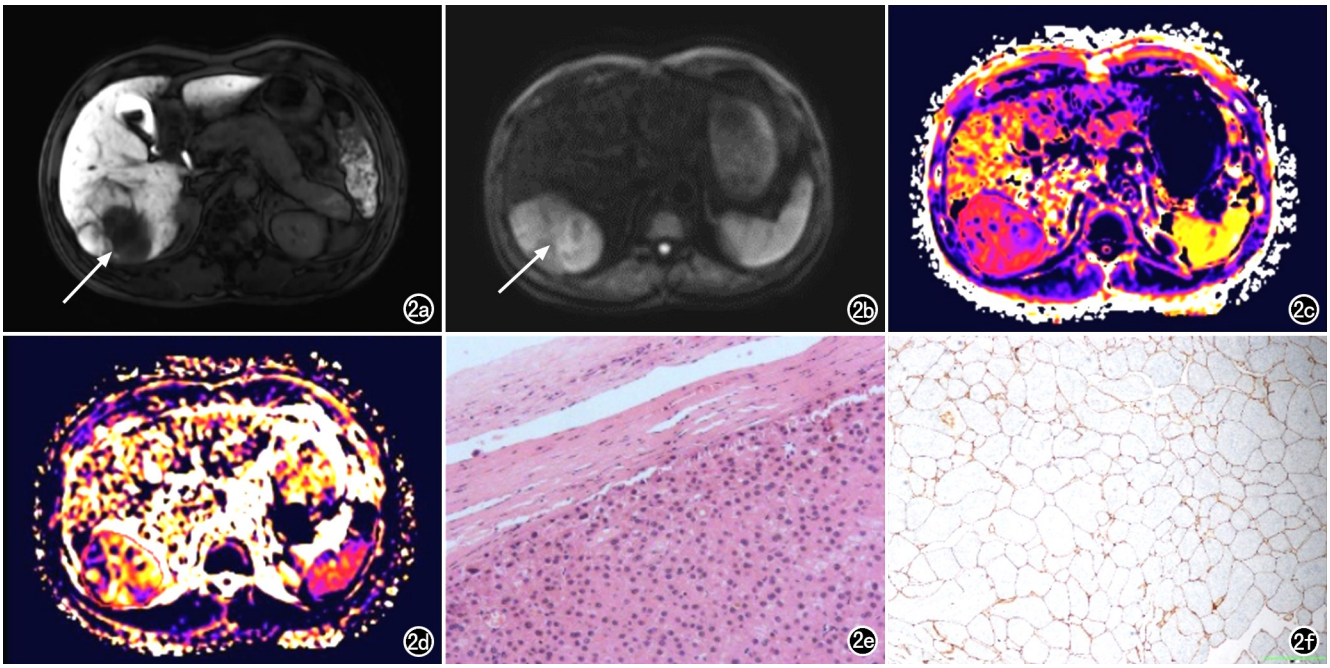

图 2 VM±组 HCC 患者，男，51 岁。a）病灶在轴面肝胆特异期图像上呈混杂信号（箭）；b）病灶在 b 值为 1000 s/mm² 的 DWI 图像上呈高信号（箭）；c）DKI 的 K 值图；d）IVIM 的 Dstar 值图；e）HE 染色病理组织切片示 MVI 阴性（×200）；f）免疫组化染色示 VETC 阳性（×40）。

IVIM-Dstar 值及 DKI-K 值在其余 VM 分组间差异均有统计学意义（P 均<0.05，表 3）。

ROC 曲线分析结果显示，IVIM-Dstar 值鉴别 VM－组与 VM±组、VM－组与 VM＋组、VM＋组与 VM±组的 AUC 分别为 0.756、0.863（P<0.05）及 0.630（P=0.082）；DKI-K 值鉴别 VM－组与 VM±组、VM－组与 VM＋组、VM＋组与 VM±组的 AUC 分别为 0.652、0.802 和 0.674（P<0.05）；IVIM-Dstar 值及 DKI-K 值组成的联合模型（IVIM-Dstar＋DKI-K）鉴别 VM－组与 VM±组、VM－组与 VM＋组、VM＋组与 VM±组的 AUC 分别为 0.769、0.896 和 0.702（P<0.05，表 4、图 4），均高于单个参数。De-

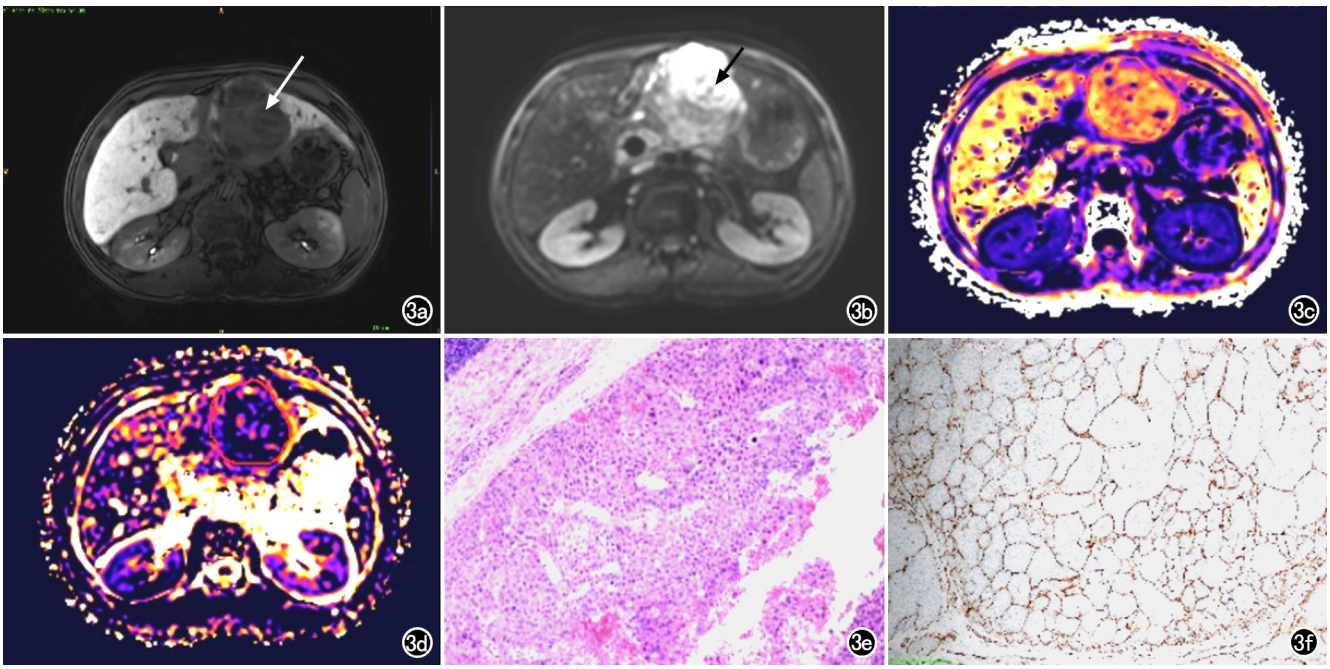

图 3 VM＋组 HCC 患者，男，51 岁。a）病灶在轴面肝胆特异期图像上呈低信号（箭）；b）病灶在 b 值为 1000 s/mm² 的 DWI 图像上呈高信号（箭）；c）DKI 的 K 值图；d）IVIM 的 Dstar 值图；e）HE 染色病理组织切片示 MVI 阳性（×200）；f）免疫组化染色示 VETC 阳性（×40）。

Long 检验结果显示，IVIM-Dstar、DKI-K 值以及 IVIM-Dstar＋DKI-K 鉴别 VM 不同分组间的 AUC 差异均无统计学意义（P 均＞0.05，表 5）。

表 3 IVIM-Dstar 及 DKI-K 值在各 VM 分组间的两两比较结果

参数/比较组	P 值
IVIM-Dstar 值	
VM− vs. VM±	＜0.001
VM− vs. VM＋	＜0.001
VM＋ vs. VM±	0.061
DKI-K 值	
VM− vs. VM±	0.013
VM− vs. VM＋	＜0.001
VM＋ vs. VM±	0.019

讨 论

本研究以组织病理检测结果为标准，探讨了在术前 MRI 检查中采用 IVIM、DKI 非高斯模型参数及 ADC 值预测 VM 分组的能力。研究结果表明，IVIM-Dstar 及 DKI-K 值在鉴别 VM−组与 VM＋组方面均具有良好的效能（AUC 值分别为 0.863、0.802）；此外，IVIM-Dstar＋DKI-K 在鉴别 VM−组与 VM＋组方面获得最高的 AUC 值（AUC＝0.896）。IVIM-Dstar、DKI-K 值和 IVIM-Dstar＋DKI-K 的诊断效能差异无统计学意义。ADC 值在各 VM 分组间的差异均无统计学意义。

多项研究结果显示，使用简单的单指数模型计算得出的 ADC 值并不能充分反映水分子在结构复杂的肿瘤微环境中的扩散特征[17-19]。相比之下，基于非高斯扩散假设的 DKI 模型及 IVIM 模型能够更好地描述肿瘤组织中水分子的扩散特性，从而更准确地反映出肿瘤组织微结构的变化，其在评价前列腺癌、脑胶质瘤、直肠癌和 HCC 等肿瘤的异质性方面具有更高的价值[20-23]。ADC 是一个非特异性参数，其忽略了微循环灌注和基于非高斯分布水分子的影响，这可能是本

表 4 MRI 弥散模型定量参数鉴别不同 VM 分组的效能

参数/比较组	AUC	P 值	敏感度	特异度	临界值
IVIM-Dstar（$\times10^{-6}$ mm^2/s）					
VM− vs. VM±	0.756	＜0.001	58.3%	85.0%	833.5
VM− vs. VM＋	0.863	＜0.001	69.2%	92.5%	898.0
VM＋ vs. VM±	0.630	0.082	33.3%	84.6%	681.8
DKI-K					
VM− vs. VM±	0.652	0.022	72.2%	55.0%	545.5
VM− vs. VM＋	0.802	＜0.001	88.5%	62.5%	559.0
VM＋ vs. VM±	0.674	0.021	47.2%	84.6%	568.0
IVIM-Dstar＋DKI-K					
VM− vs. VM±	0.769	＜0.001	61.1%	87.5%	—
VM− vs. VM＋	0.896	＜0.001	80.8%	85.0%	—
VM＋ vs. VM±	0.706	0.006	50.0%	91.7%	—

表 5 各 VM 分组间 MRI 弥散模型定量参数的 Delong 检验结果

参数	VM− vs. VM±	VM− vs. VM＋	VM＋ vs. VM±
IVIM-Dstar vs DKI-K	0.169	0.579	0.396
IVIM-Dstar vs IVIM-Dstar＋DKI-K	0.469	0.176	0.162
DKI-K vs IVIM-Dstar＋DKI-K	0.072	0.057	0.566

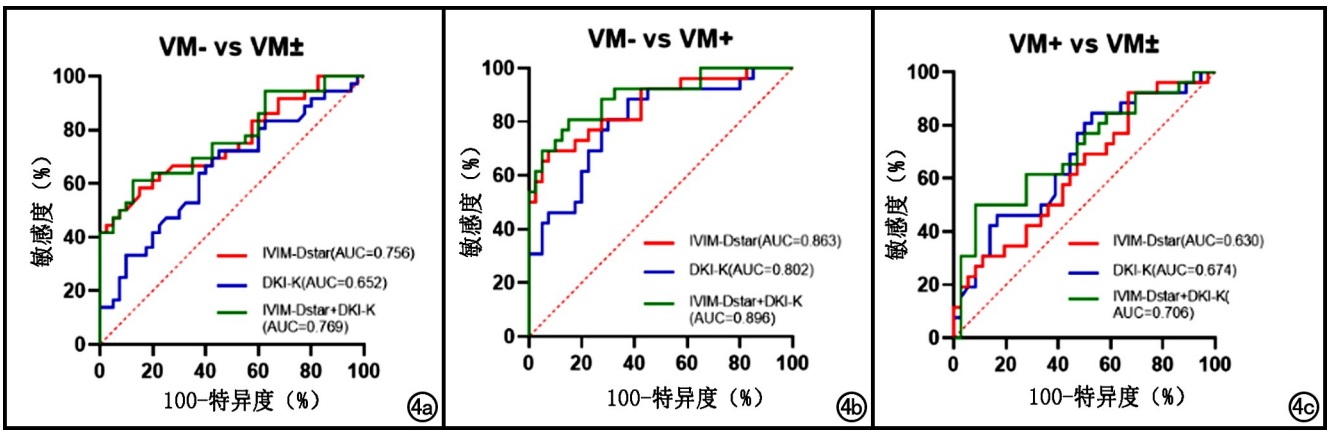

图 4 IVIM-Dstar 值及 DKI-K 值鉴别不同 VM 分组的 ROC 曲线。a）鉴别 VM−组与 VM±组的 ROC 曲线；b）鉴别 VM−组与 VM＋组的 ROC 曲线；c）鉴别 VM＋组与 VM±组的 ROC 曲线。

研究中 ADC 值在各 VM 分组间差异均无统计学意义的重要原因。

DKI-K 值是一种用来反映组织结构复杂情况的指标，其数值越大说明组织结构越复杂[24]。Zhu 等[25]在透明型肾细胞癌的等级区分研究中也得到相似的结果。既往研究表明，高级别 HCC 的 DKI-K 值高于低级别，这可能与高级别肿瘤的组织异质性更高有关[26]。IVIM-Dstar 反映的是灌注信息，与肿瘤组织内微血管形态和分布的异质性密切相关[27,28]。Lee 等[29]研究发现 IVIM-Dstar 值是反映肿瘤血管异质性的重要定量参数，与微血管密度呈正相关。本研究结果显示，VM＋组病灶的 IVIM-Dstar 值和 DKI-K 值均显著高于 VM－组，而 IVIM-Dstar 在 VM±组与 VM＋组之间差异无统计意义，原因可能是在 VETC 阳性 HCC 病灶内，血管内皮细胞形成了形态复杂的窦状血管网络，并将肿瘤细胞分割包绕成大小不等的团簇；而 MVI 阳性 HCC 则在肿瘤周围微血管中形成微栓子。在两种微血管模式的影响下，VM＋组相比于 VM－组和 VM±组 HCC，肿瘤组织的微结构及微血管的异质性更高。

VETC 和 MVI 均是反映 HCC 预后的重要指标，Lu 等[30]根据 HCC 根治性切除术后病理评估的 VETC 和 MVI 状态将患者分为 4 组，结果显示 VETC－/MVI－组患者预后最好，VETC＋/MVI＋组患者预后最差，而 VETC＋/MVI－组与 VETC－/MVI＋组的预后差异无统计学意义。然而，目前诊断 HCC 的 MVI 及 VETC 状态主要是依靠手术切除肿瘤后再进行病理学检查，这种诊断结果具有滞后性并限制了其在术前治疗决策中的作用。尽管目前已有研究表明基于术前 EOB 增强扫描的磁共振定性特征是肝细胞癌 MVI 或 VETC 阳性的重要预测因子[31-34]，然而影像学形态特征的定性评估是主观的，并受到观察者之间解释差异的限制。因此对于 HCC 精准医疗的治疗目标，需要影像学提供更多有效的信息。本研究结果提示，在未来的临床决策中，术前的 MRI 非高斯弥散模型定量参数可能会为 HCC 患者提供更多的临床益处。

本研究存在以下局限性：①总样本量较少，且仅包括了行肿瘤切除的患者，可能存在选择偏倚；②本研究仅在单个医疗中心进行，应该纳入多个中心的患者进行进一步的分析和验证，以增加结果的普适性和可靠性。

综上所述，术前磁共振非高斯弥散模型定量参数在预测肝细胞癌的 VETC 及 MVI 联合表型方面具有较好的效能，可能有助于临床决策。

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]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2022, 16(2): 81-96.

[3] Ding Z, Shi Y, Zhou J, et al. Liver-intestine cadherin predicts microvascular invasion and poor prognosis of hepatitis B virus-positive hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2009, 115(20): 4753-4765.

[4] Cong W, 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.

[5] Xu Z, Ding S, Zhou L, et al. FOXC1 contributes to microvascular invasion in primary hepatocellular carcinoma via regulating epithelial-mesenchymal transition[J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(8): 1130-1141.

[6] Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(5): 1375-1382.

[7] Erstad DJ, Tanabe KK. Prognostic and therapeutic implications of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(5): 1474-1493.

[8] Portolani N, Baiocchi GL, Molfino S, et al. Microvascular infiltration has limited clinical value for treatment and prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg, 2014, 38(7): 1769-1776.

[9] Fang J, Zhou H, Zhang C, et al. A novel vascular pattern promotes metastasis of hepatocellular carcinoma in an epithelial-mesenchymal transition-independent manner[J]. Hepatology, 2015, 62(2): 452-465.

[10] Renne SL, Woo HY, Allegra S, et al. Vessels encapsulating tumor clusters (VETC) is a powerful predictor of aggressive hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2020, 71(1): 183-195.

[11] Wei Y, Huang Z, Tang H, et al. IVIM improves preoperative assessment of microvascular invasion in HCC[J]. Eur Radiol, 2019, 29(10): 5403-5414.

[12] Chen J, Guo Y, Guo Y, et al. Preoperative assessment of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma using non-Gaussian diffusion-weighted imaging with a fractional order calculus model: A pilot study[J]. Magn Reson Imaging, 2023, 95(1): 110-117.

[13] Li H, Zhang J, Zheng Z, et al. Preoperative histogram analysis of intravoxel incoherent motion (IVIM) for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Radiol, 2018, 105(8): 65-71.

[14] Cao L, Chen J, Duan T, et al. Diffusion kurtosis imaging (DKI) of hepatocellular carcinoma: correlation with microvascular invasion and histologic grade[J]. Quant Imaging Med Surg, 2019, 9(4): 590-602.

[15] Wang F, Yan CY, Wang CH, et al. The roles of diffusion kurtosis imaging and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging parameters in preoperative evaluation of pathological grades and microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. Front Oncol, 2022, 12(5): 884854.

[16] 陈俊羽，殷江浩，李侠. 体素内不相干运动成像在预测肝癌微血管侵犯中的价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(11): 1396-1399.

[17] Shankar S, Kalra N, Bhatia A, et al. Role of Diffusion weighted imaging (DWI) for hepatocellular carcinoma (HCC) detection and its grading on 3T MRI: a prospective study[J]. J Clin Exp Hepatol, 2016, 6(4): 303-310.

[18] Koh D, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology[J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 188(6): 1622-1635.

[19] Kuai Z, Sang X, Yao Y, et al. Evaluation of non-monoexponential diffusion models for hepatocellular carcinoma using b values up to 2000s/mm^2: A short-term repeatability study[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 50(1): 297-304.

[20] Rosenkrantz AB, Sigmund EE, Johnson G, et al. Prostate cancer: feasibility and preliminary experience of a diffusional kurtosis model for detection and assessment of aggressiveness of peripheral zone cancer[J]. Radiology, 2012, 264(1): 126-135.

[21] Guo H, Liu J, Hu J, et al. Diagnostic performance of gliomas grading and IDH status decoding A comparison between 3D amide proton transfer APT and four diffusion-weighted MRI models [J]. J Magn Reson Imaging, 2022, 56(6): 1834-1844.

[22] Nougaret S, Vargas HA, Lakhman Y, et al. Intravoxel incoherent motion-derived histogram metrics for assessment of response after combined chemotherapy and radiation therapy in rectal cancer: initial experience and comparison between single-section and volumetric analyses[J]. Radiology, 2016, 280(2): 446-454.

[23] Woo S, Lee JM, Yoon JH, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with enhancement degree and histologic grade[J]. Radiology, 2014, 270(3): 758-767.

[24] Rosenkrantz AB, Sigmund EE, Winnick A, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma using apparent diffusion coefficient and diffusion kurtosis indices: preliminary experience in fresh liver explants [J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30(10): 1534-1540.

[25] Zhu J, Luo X, Gao J, et al. Application of diffusion kurtosis tensor MR imaging in characterization of renal cell carcinomas with different pathological types and grades[J]. Cancer Imaging, 2021, 21(1): 30.

[26] Wang G, Guo L, Gao G, et al. Magnetic resonance diffusion kurtosis imaging versus diffusion-weighted imaging in evaluating the pathological grade of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12(6): 5147-5158.

[27] Joo I, Lee JM, Han JK, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging for monitoring the therapeutic efficacy of the vascular disrupting agent CKD-516 in rabbit VX2 liver tumors[J]. Radiology, 2014, 272(2): 417-426.

[28] Le Bihan D. What can we see with IVIM MRI? [J]. Neuroimage, 2019, 187(2): 56-67.

[29] Lee HJ, Rha SY, Chung YE, et al. Tumor perfusion-related parameter of diffusion-weighted magnetic resonance imaging: correlation with histological microvessel density[J]. Magn Reson Med, 2014, 71(4): 1554-1558.

[30] Lu L, Wei W, Huang C, et al. A new horizon in risk stratification of hepatocellular carcinoma by integrating vessels that encapsulate tumor clusters and microvascular invasion[J]. Hepatol Int, 2021, 15(3): 651-662.

[31] Yang J, Dong X, Wang G, et al. Preoperative MRI features for characterization of vessels encapsulating tumor clusters and microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Abdom Radiol (NY), 2023, 48(2): 554-566.

[32] Fan Y, Yu Y, Hu M, et al. Imaging features based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for predicting vessels encapsulating tumor clusters (VETC) in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Br J Radiol, 2021, 94(1119): 20200950.

[33] Surov A, Pech M, Omari J, et al. Diffusion-weighted imaging reflects tumor grading and microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2021, 10(1): 10-24.

[34] 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.

（收稿日期：2023-09-07 修回日期：2023-11-11）

·肝肿瘤微血管侵犯影像学专题·

MRI 影像组学联合炎症因子对肝细胞肝癌微血管侵犯的预测价值

杨砾寒，陈梦林，陈诗，赵新湘

【摘要】 **目的**：探讨基于 MRI 影像组学联合炎症因子术前预测肝细胞肝癌（HCC）微血管侵犯（MVI）的价值。**方法**：纳入经病理证实的 HCC 患者 221 例，其中 MVI 阳性 117 例，MVI 阴性 104 例。比较 MVI 阴性与阳性患者的炎症因子、影像特征差异，运用多因素 Logistic 分析确定 MVI 的独立危险因素，建立影像特征及炎症因子预测模型。勾画 Gd-DTPA 增强门静脉期瘤周 20 mm 及瘤内所有层面，使用最小绝对收缩和选择算子（LASSO）算法筛选影像组学特征，建立瘤周、瘤内、瘤周及瘤内共三种影像组学模型。选择瘤周、瘤内影像组学及炎症因子建立联合预测模型，使用 ROC 曲线在验证组中评估模型的预测效能。**结果**：Logistic 多因素分析结果显示肿瘤最大直径、包膜、动脉期瘤周强化、[碱性磷酸酶（ALP）＋γ－谷氨酰转肽酶（GGT）]/淋巴细胞计数（AGLR）是 MVI 的独立危险因素，基于上述独立危险因素建立的影像特征及炎症因子预测模型预测 HCC MVI 的 ROC 曲线下面积（AUC）训练组为 0.80，验证组为 0.75。基于瘤周及瘤内影像组学建立的影像组学模型较仅包含瘤内影像组学的模型预测 HCC MVI 的 AUC 高（瘤周及瘤内模型在训练组和验证组的 AUC 分别为 0.83、0.79，瘤内模型在训练组和验证组的 AUC 分别为 0.75、0.73）。瘤周、瘤内影像组学及炎症因子构建的联合预测模型预测 HCC MVI 的 AUC 训练组为 0.87，验证组为 0.82。**结论**：基于 Gd-DTPA 门静脉期建立的瘤周及瘤内影像组学模型可对 HCC MVI 进行术前预测，联合炎症因子可进一步提高其预测效能。

【关键词】 肝细胞肝癌；影像组学；磁共振成像；微血管侵犯；炎症指标；影像特征

【中图分类号】R735.7；R445.2 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2024)05-0585-06

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.05.004 开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

The predictive value of MRI radiomics integrated with inflammatory factors for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma YANG Li-han, CHEN Meng-lin, CHEN Shi, et al. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China

【Abstract】 **Objectives**: To investigate the value of MRI radiomics integrated with inflammatory factors in predicting microvascular invasion (MVI) of hepatocellular carcinoma (HCC) preoperatively. **Methods**: A total of 221 patients with pathologically confirmed HCC were included, including 117 MVI-positive and 104 MVI-negative cases. After univariate analysis of inflammatory factors and imaging features, valid predictors of MVI were identified by using multivariate logistic regression analysis. These predictors were then applied to establish a predictive model. All layers of the tumors (intratumoral and peritumoral 20mm) were outlined. The least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) was used to select the radiomics signatures, and three radiomic models were established: peritumoral, intratumoral, peri- and intratumoral models. Inflammatory factors were combined with peritumoral and intratumoral radiomics signatures to produce a combined model. The predictive efficiency of the models were validated in the testing groups using ROC curves. **Results**: Multivariate logistic regression analysis showed maximum tumor diameter, capsule, peritumoral hyperintensity in the arterial phase, and [alkaline phosphatase (ALP)＋gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)]/lymphocyte count ratio (AGLR) were independent risk factors for MVI. Based on the above parameters, the imaging characteristics and inflammatory factors were modelled. The area under the ROC curve

作者单位：650032 昆明，昆明医科大学第二附属医院放射科
作者简介：杨砾寒（1999－），女，四川广安人，硕士研究生，主要从事原发性肝癌影像组学应用研究工作。
通讯作者：赵新湘，E-mail：zhaoxinxiang2918@outlook.com

(AUC) of this model was 0.80 and 0.75 for the training and testing groups, respectively. The AUC of the peritumoral and intratumoral radiomics model was higher than intratumoral radiomics model (training group: 0.83 vs 0.75; testing group: 0.79 vs 0.73). The AUC of combined predictive model, built by intratumoral and peritumoral radiomics signatures and inflammatory factors, were 0.87 for the training group and 0.82 for the testing group. **Conclusion**: The peritumoral and intratumoral radiomics model based on the GD-DTPA portal phase can be used for preoperatively predicting MVI in HCC. Additionally, the inflammatory factor might further enhance the predictive efficacy of this model.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Radiomics; Magnetic resonance imaging; Microvascular invasion; Inflammatory indicators; Imaing features

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是目前全球第 5 常见肿瘤和肿瘤导致死亡的第 2 大病因[1],其 5 年生存率仅为 15%[2]。微血管浸润(microvascular invasion, MVI)是导致术后复发的关键因素,原发性肝癌 MVI 定义为癌细胞转移至瘤周及瘤内组织的微血管,是反映肿瘤侵袭性的病理特征之一。术前准确预测 MVI 有助于临床医生做出更合理的决策[3]。目前,MVI 的诊断主要依赖于术后病理,如何提高术前 MVI 的预测效能是临床研究的热点。

影像组学是近年来新兴的一个领域,可以从生物医学图像中提取高通量图像特征,将其转换为可挖掘的数据进行定量分析[4],可更深入挖掘医学图像中隐藏的微观尺度(如细胞或分子水平)的变化和异质性[5]。近年的研究表明,基于增强 MRI 建立的临床影像组学模型能够在术前无创地评估和预测 MVI[6]。笔者前期对增强 MRI 弥散加权成像、T_1WI、T_2WI、动脉期和门静脉期的影像组学进行研究,发现门静脉期在 HCC MVI 预测方面具有较高的预测效能[7]。此外,多项研究显示,瘤周及瘤内区域较仅瘤内区域提取的影像组学特征具有更高的预测价值[8-11]。

炎症是癌症的突出标志,越来越多的证据表明全身炎症反应与各种恶性肿瘤的不良生存率有关[12]。目前的研究表明,多个炎症因子均与 HCC MVI 具有相关性,如血小板与淋巴细胞比(platelet to lymphocyte ratio, PLR)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等[13,14]。[ALP(U/L)+γ-谷氨酰转肽酶(GGT)(U/L)]/淋巴细胞计数($\times 10^9$/L)比值(alkaline phosphatase + gamma-glutamyltransferase to lymphocyte ratio, AGLR)是评价 HCC 发生发展和预后的新型生化指标[15]。目前探讨炎症因子与 MVI 相关性的研究较少,尚需更多的研究进行验证,同时与影像组学结合的研究更为缺乏。本文旨在探讨影像组学联合炎症因子术前预测 HCC MVI 的价值。

材料与方法

1.病例资料

搜集于 2016 年 2 月至 2022 年 1 月就诊的 221 例 HCC 患者。病例纳入标准:①经病理学证实为 HCC;②治愈性手术切除或肝移植;③术前两周内接受 Gd-DPTA MRI 扫描。病例排除标准:①复发性 HCC 或合并其他原发性肿瘤;②图像质量不满足后处理要求;③术前有抗癌治疗史;④有大血管侵犯(影像学显示主要侵犯门静脉或肝静脉分支)。所有患者以 3:1 的比例随机分为训练组(n=154)和验证组(n=67)。临床数据均来自电子病历系统,包括性别、年龄、肝硬化、肝炎、AFP、中性粒细胞-淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、AGLR、PLR、碱性磷酸酶-淋巴细胞比率(alkaline phosphatase to lymphocyte ratio, ALR)、γ-谷氨酰转肽酶与血小板比率(gamma-glutamyltranspeptidase to platelet ratio, GPR)。

2.检查方法

扫描前要求患者禁食 6h 以上,并在平静状态下进行屏气呼吸训练。MRI 检查采用 Siemens Healthcare 3.0T MRI 超导磁共振扫描仪。在 MRI 增强扫描前获得定位图像,并进行同相和反相 T_1WI 和动态三维体积插值屏气检查(3DVIBE)平扫。MRI 增强扫描序列包括快速小倾倒角成像(FLASH) T_1WI 抑脂横轴面及 FLASH 同反相位(in-out phase) 横轴面、稳态进动快速成像(Ture FISP)冠状面 T_2WI、弥散加权成像(DWI)和 Gd-DTPA 增强扫描 MRI GRE-T_1WI 序列,分为动脉期、门静脉期、平衡期、延迟期。扫描参数:T_2WI 序列,TR 900 ms,TE 66 ms,视野 420 mm×420 mm,层厚 6 mm;T_1WI 增强序列,TR 3.9 ms,TE 1.4 ms,视野 350 mm×350 mm,层厚 4.5 mm ;翻转角为 15°。

3. 影像学特征及 MVI 病理分级评估

MRI 影像学特征的评估包括肿瘤最大直径、肿瘤包膜完整性、瘤内出血、瘤内血管、动脉期瘤周强化等。所有影像学特征均由 1 位具有 4 年腹部 MRI 诊断经验的放射科医师进行分析,然后由 2 位资深放射科医师对分析结果进行审查,如有任何争议,将由 2 位资深医师讨论后作出最终决定。

根据《原发性肝癌标准化病理诊断指南(2015版)》[16],将 MVI 分为三个级别:M0 为未发现 MVI;M1 为近癌旁肝组织(≤1 cm)中出现且不超过 5 个 MVI;M2 为远癌旁肝组织中出现(>1 cm)或近癌旁肝组织中出现至少 6 个 MVI。M0 为 MVI 阴性,M1 及 M2 为 MVI 阳性。

4.Gd-DTPA MRI 影像组学分析

肿瘤病灶标记和瘤周扩展:所有图像均以 DICOM 格式存储并匿名化。使用 ITK-SNAP 软件在 MRI 增强门静脉期图像上逐层绘制目标感兴趣区(region of interest,ROI)的轮廓。首先由 2 位分别有 4 年和 15 年腹部 MRI 诊断经验的医师手动绘制肿瘤边缘,以获得肿瘤内区域。之后将先前勾画的肿瘤通过形态学扩张算法自动伸延至瘤周 20 mm。ROI 边界的延伸在遇到大血管(直径≥2 mm 的血管)、胆管或肝脏边缘时停止。对于有多个病灶的图像,在最大病灶上进行 ROI 勾画。

影像组学特征的提取和筛选:本研究使用 Dr. Wise 多模态研究平台(https://research.deepwise.com)(北京 Deep wise & PHD 科技有限公司,中国北京)用于影像组学图像特征提取与筛选。首先采用 b 样条插值重采样技术进行预处理,将所有 MRI 图像重采样至 0.75×0.75×0.75 mm^3 体素。之后,从 MRI 门静脉期图像中提取 1729 个特征,包括一阶灰度统计特征、灰度共生矩阵(GLCM)、灰度大小区域矩阵(GLSZM)、灰度运行长度矩阵(GLRLM)、灰度差矩阵(GLDM)、领域灰度差分矩特征(NGTDM)。使用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator,LASSO)及主成分分析法(principle component analysis,PCA)对提取的组学特征进行筛选及降维。

4.模型建构

使用单因素及多因素 Logistc 回归分析确定 MVI 的独立危险因素,并建立影像特征及炎症因子预测模型。将筛选后的 ROI 影像组学特征进行 Box-Cox 变换,采用 Logistic 回归算法建立瘤内影像组学预测模型、瘤周影像组学预测模型、瘤周及瘤内影像组学预测模型。将瘤周及瘤内影像组学特征与炎症因子结合,建立联合预测模型。

5.统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料服从正态分布者以均值±标准差表示,两组间比较使用独立样本 t 检验;不服从正态分布者以 M(P25,P75)表示,两组间比较使用秩和检验。计数资料以例(%)表示,两组间比较使用卡方检验。使用 Logistic 回归模型行多因素分析。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析各模型预测 MVI 的效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.患者临床及影像学特征

共 221 例 HCC 患者纳入本研究,所有患者以 3:1 的比例随机分为两个队列,其中训练组 154 例,包括 MVI 阴性 82 例和 MVI 阳性 72 例,验证组 67 例,包括 MVI 阴性 35 例和 MVI 阳性 32 例,两组患者的临床基线资料、影像特征、炎症因子差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1)。训练组阴性与阳性患者在肿瘤最大直径、包膜、瘤内血管、动脉期瘤周强化、ALR、AGLR 及 AFP>20 ng/mL 方面差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步的多因素 Logistic 回归分析结果显示肿瘤最大直径、包膜、动脉期瘤周强化及 AGLR 差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。肿瘤最大直径及 AGLR 诊断 MVI 的最佳临界值分别为肿瘤最大直径>5.3 cm、AGLR>141.5。

2.不同模型的预测效能

影像特征及炎症因子预测模型:基于肿瘤最大直径、包膜、动脉期瘤周强化、AGLR 建立影像特征及炎症因子预测模型,其预测 HCC MVI 的 AUC 值为训练组 0.80,验证组 0.75(表 3)。

影像组学模型:MRI 门静脉期图像中共提取 1729 个特征,使用 LASSO 及 PCA 对提取的组学特征进行筛选及降维后,瘤内、瘤周各包括 9 个、11 个影像组学特征(图 1)。基于瘤内的影像组学预测模型预测 HCC MVI 的 AUC 值为训练组 0.75,验证组 0.73;基于瘤周的影像组学预测模型预测 HCC MVI 的 AUC 值为训练组 0.79,验证组 0.74;瘤周结合瘤内的影像组学预测模型预测 HCC MVI 的 AUC 值为训练组

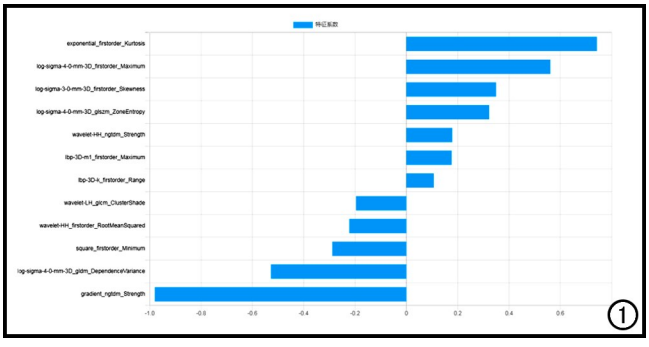

图 1 使用 LASSO 算法筛选了 12 个瘤周及瘤内影像组学特征,其中包括 7 个一阶特征、1 个灰度共生矩阵(GLCM)、1 个灰度大小区域矩阵(GLSZM)、1 个灰度运行长度矩阵(GLRLM)、2 个领域灰度差分矩特征(NGTDM)。

表 1 训练组与验证组的临床基线资料、炎症因子及影像特征比较 [n(%)]

分组	训练组 (n=154)	验证组 (n=67)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	54.29±9.83	55.64±9.84	0.943	0.347
性别			0.007	0.934
男	135 (87.7)	59 (88.1)		
女	19 (12.3)	8 (11.9)		
肝炎			0.073	0.786
阴性	82 (53.2)	37 (55.2)		
阳性	72 (46.8)	30 (44.8)		
肝硬化			0.358	0.549
阴性	78 (50.6)	31 (46.3)		
阳性	76 (49.4)	36 (53.7)		
AFP			0.033	0.855
>20 ng/mL	83 (53.9)	37 (55.2)		
≤20 ng/mL	71 (46.1)	30 (44.8)		
NLR	5.54 (3.31,7.85)	4.96 (3.40,7.67)	−0.368	0.713
AGLR	171.77 (122.37,246.95)	177.34 (120.86,243.30)	−0.030	0.976
PLR	268.63 (177.49,424.70)	246.40 (165.66,393.40)	−0.351	0.725
ALR	62.91 (43.83,97.78)	65.79 (48.48,112.24)	−0.824	0.410
GPR	0.56 (0.29,1.07)	0.48 (0.23,0.98)	−0.608	0.543
肿瘤最大直径(cm)	5.40 (3.88,7.70)	6.20 (4.15,8.10)	−0.651	0.515
包膜			0.223	0.637
完整	65 (42.2)	26 (38.8)		
不完整	89 (57.8)	41 (61.2)		
瘤内出血			0.198	0.657
阴性	103 (66.9)	41 (61.2)		
阳性	51 (33.1)	26 (38.8)		
瘤内血管			1.488	0.223
阴性	49 (31.8)	27 (40.3)		
阳性	105 (68.2)	40 (59.7)		
瘤周血管			0.051	0.822
阴性	19 (12.3)	9 (13.4)		
阳性	135 (87.7)	58 (86.6)		
动脉期瘤周强化			0.525	0.469
阴性	84 (54.5)	33 (49.3)		
阳性	70 (45.5)	34 (50.7)		

注:AFP,甲胎蛋白;NLR,中性粒细胞/淋巴细胞比值;AGLR,[碱性磷酸酶(ALP) + γ-谷氨酰转肽酶(GGT)]/淋巴细胞比值;PLR,血小板/淋巴细胞比值;ALR,碱性磷酸酶/淋巴细胞比值;GPR,γ-谷氨酰转肽酶/血小板比值。

表 2 训练组临床及影像特征的多因素 logistic 回归分析结果

指标	β	OR	P	95%置信区间(CI)
AGLR	0.006	1.006	0.009	1.002～1.011
肿瘤最大直径(cm)	0.189	1.208	0.017	1.034～1.412
包膜	−1.137	0.321	0.008	0.139～0.740
动脉期瘤周强化	0.906	2.474	0.022	1.138～5.378

表 3 训练组与验证组各个模型对肝细胞肝癌 MVI 的预测效能

预测模型	AUC		95%置信区间(CI)		敏感度		特异度	
	训练组	验证组	训练组	验证组	训练组	验证组	训练组	验证组
瘤内影像组学模型	0.75	0.73	0.675～0.830	0.605～0.849	0.61	0.72	0.77	0.66
瘤周影像组学模型	0.79	0.74	0.725～0.865	0.622～0.860	0.64	0.68	0.74	0.75
瘤周＋瘤内影像组学模型	0.83	0.79	0.772～0.897	0.677～0.901	0.76	0.79	0.69	0.75
影像特征及炎症因子预测模型	0.80	0.75	0.736～0.873	0.635～0.868	0.71	0.63	0.72	0.77
影像组学联合炎症因子模型	0.87	0.82	0.820～0.932	0.716～0.927	0.78	0.75	0.82	0.80

0.83,验证组 0.79(表 3)。

选择瘤周及瘤内影像组学、炎症因子构建联合预测模型,其预测 HCC MVI 的 AUC 值为训练组 0.87,验证组 0.82(表 3、图 2)。

讨 论

影像组学是近年来新兴的一个领域,肿瘤在微观尺度(如细胞或分子水平)的变化和异质性可以在图像中反映出来[5],通过计算机可对这些细微的特征变化进行更好地分析,因此基于影像组学对 MVI 的预测一直是近几年的研究热点。此外近年来的研究表明,HCC 的 MVI 与宿主的炎症反应有关,肿瘤微环境中的局部炎症参与了肿瘤的发生与发展[17]。因此炎症

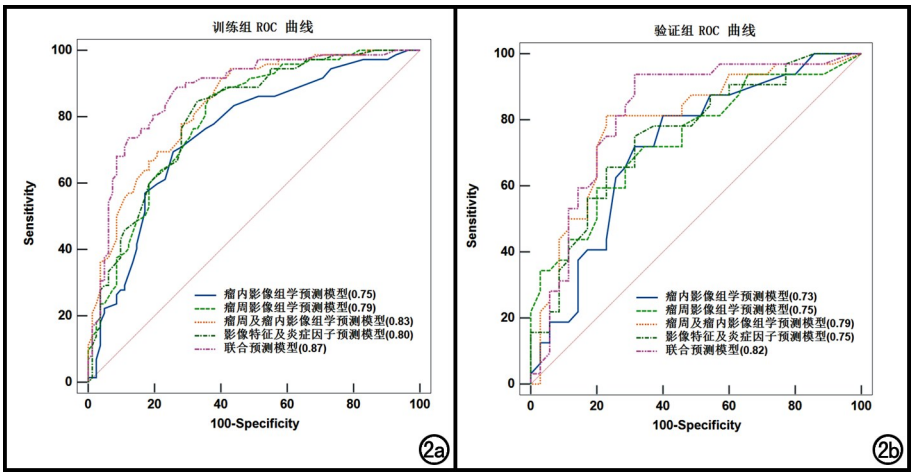

图 2 瘤内影像组学预测模型、瘤周影像组学预测模型、瘤周及瘤内影像组学预测模型、影像特征及炎症因子预测模型、联合预测模型预测 HCC MVI 的 ROC 曲线。a)训练组;b)验证组。

因子是 MVI 的另一个研究新热点。

本研究结果显示,基于单区域瘤内图像特征的影像组学模型预测 HCC MVI 的 AUC 值为 0.75,而瘤周结合瘤内双区域图像特征的影像组学模型预测 HCC MVI 的 AUC 值为 0.83,提示瘤周及瘤内的影像组学特征之间可信息互补,两者结合可提高对 MVI 的预测效能。目前的研究对此存在争议,有研究显示瘤内的图像特征与瘤周结合后,其预测效能较瘤内并未得到显著提高[18]。但多项研究与本研究结果一致,瘤内结合瘤周双区域的图像特征所建立的影像组学模型对 MVI 的预测效能优于单区域瘤内影像组学模型[8-11]。

本研究结果显示,炎症因子 AGLR 是 MVI 的独立危险因素。全身炎症反应可以通过抑制细胞凋亡、促进血管生成和破坏 DNA 来影响肿瘤的发展。越来越多的证据表明,宿主的炎症反应与 HCC 的发生发展相关,可以用来预测 HCC MVI。本研究共纳入 5 种炎症因子,包括 NLR、AGLR、PLR、ALR、GPR,logistic 回归分析结果显示 AGLR 是 HCC MVI 的独立危险因素。Zhang 等[19]在对 129 例 HCC 患者的研究中首次发现 AGLR 是 MVI 的独立危险因素,其最佳截断值为 AGLR>115。本研究 AGLR 最佳截断值为 AGLR>141.5。AGLR 结合了常规的实验室参数,包括 ALP、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase,GGT)和淋巴细胞计数。ALP 是一种与癌症相关的血清酶,其升高可能对肿瘤增殖起重要作用[20]。GGT 是一种普遍存在的上皮酶,其升高会导致肝功能受损和代谢异常[21]。淋巴细胞可参与免疫调节并诱导细胞凋亡[22]。高水平的 AGLR 可以通过改变癌细胞代谢的微环境,赋予癌细胞侵袭转移能力,进而导致癌细胞浸润至瘤周组织的微血管中。因此高水平的 AGLR 可导致 MVI 的发生发展,是 MVI 的独立危险因素。本研究结果显示,影像组学联合炎症因子 AGLR 的联合预测模型预测 HCC MVI 的 AUC 值为 0.87,高于瘤周及瘤内双区域影像组学模型(AUC 值为 0.83),提示影像组学结合炎症因子有助于对 MVI 的预测。

本研究还对 HCC 影像特征预测 MVI 的价值进行了分析,结果显示肿瘤最大直径、不完整的包膜以及动脉期瘤周强化是 MVI 的影响因素。我们先前的研究[23]和本研究均显示肿瘤最大直径可作为术前 HCC MVI 分级的有效预测指标,但截断值有差异,这可能与先前样本数较少有关。不完整的包膜通常表明肿瘤的高侵袭性,因此是 MVI 的独立危险因素。门静脉是 HCC 的主要流出血管,MVI 常见于与肿瘤相邻肝组织的门静脉分支中[16],侵入微小门静脉的癌栓会引起这些小分支血管闭塞,门静脉在瘤周的血流减少,引起瘤周的代偿性高灌注,从而导致动脉期瘤周出现不规则强化灶,因此动脉期瘤周强化也是 MVI 独立危险因素。

本研究存在以下局限性:①本研究为单中心研究,需要进一步的多中心前瞻性研究进行验证;②影像组学分析仅选择了门静脉期图像;③未结合术后复发进行研究,MVI 是术后复发的重要因素,结合术后随访有无复发可更好地明确预测效能,这也是我们下一步的研究方向。

综上所述,基于增强 MRI 的影像组学对肝细胞癌 MVI 有较高的预测效能,瘤内结合瘤周的影像组学特征更有利于 MVI 的预测,联合炎症因子可进一步提高预测效能,有助于 HCC 患者术前治疗方案及术后辅助治疗的选择。

参考文献:

[1] Ozer ED, Suna N, Boyacioglu AS. Management of hepatocellular carcinoma: prevention, surveillance, diagnosis, and staging[J]. Exp Clin Transplant, 2017, 15(Suppl 2): 31-35.

[2] Njei B, Rotman Y, Ditah I, et al. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality[J]. Hepatology, 2015, 61(1): 191-199.

[3] 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.

[4] Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to ra-

diomics[J].J Nucl Med,2020,61(4):488-495.
[5] Tomaszewski MR,Gillies RJ.The biological meaning of radiomic features[J].Radiology,2021,298(3):505-516.
[6] 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.
[7] Nebbia G,Zhang Q,Arefan D,et al.Pre-operative microvascular invasion prediction using multi-parametric liver MRI radiomics [J].J Digit Imaging,2020,33(6):1376-1386.
[8] Zhong X,Long H,Su L,et al.Radiomics models for preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma:a systematic review and meta-analysis[J].Abdom Radiol,2022,47(6):2071-2088.
[9] Feng ST,Jia Y,Liao B,et al.Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular cancer:a radiomics model using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI[J].Eur Radiol,2019,29(9):4648-4659.
[10] Hu F,Zhang Y,Li M,et al.Preoperative prediction of microvascular invasion risk grades in hepatocellular carcinoma based on tumor and peritumor dual-region radiomics signatures[J].Front Oncol,2022,12:853336.
[11] Zhang W,Yang R,Liang F,et al.Prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma with a multi-disciplinary team-like radiomics fusion model on dynamic contrast-enhanced computed tomography[J].Front Oncol,2021,11:660629.
[12] Diakos CI,Charles KA,McMillan DC,et al.Cancer-related inflammation and treatment effectiveness[J].Lancet Oncol,2014,15(11):e493-503.
[13] Rungsakulkij N,Mingphruedhi S,Suragul W,et al.Platelet-to-lymphocyte ratio and large tumor size predict microvascular invasion after resection for hepatocellular carcinoma[J].Asian Pac J Cancer Prev,2018,19(12):3435-3441.
[14] Zhu Y,Xu D,Zhang Z,et al.A new laboratory-based algorithm to predict microvascular invasion and survival in patients with hepatocellular carcinoma[J].Int J Surg,2018,57:45-53.
[15] Liao Y,Wei R,Yao R,et al.AGLR is a novel index for the prognosis of hepatocellular carcinoma patients:a retrospective study [J].BMC Surg,2021,21(1):72.
[16] 丛文铭,步宏,陈杰,等.原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 版)[J].临床与实验病理学杂志,2015,31(3):241-246.
[17] Li P,Huang W,Wang F,et al.Nomograms based on inflammatory biomarkers for predicting tumor grade andmicro-vascular invasion in stage I/II hepatocellular carcinoma[J].Biosci Rep,2018,38(6):BSR20180464.
[18] 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.
[19] Zhang K,Xie SS,Li WC,et al.Prediction of microvascular invasion in HCC by a scoring model combining Gd-EOB-DTPA MRI and biochemical indicators[J].Eur Radiol,2022,32(6):4186-4197.
[20] Li G,Gao J,Tao YL,et al.Increased pretreatment levels of serum LDH and ALP as poor prognostic factors for nasopharyngeal carcinoma[J].Chin J Cancer,2012,31(4):197-206.
[21] Pratt DS,Kaplan MM.Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients[J].N Engl J Med,2000,342(17):1266-1271.
[22] Jiao J,Zhao X,Hou R,et al.Comparison of two commonly used methods for stimulating T cells[J].Biotechnol Lett,2019,41(12):1361-1371.
[23] 刘永倩,赵新湘.原发性肝细胞肝癌微血管浸润分级的危险因素预测[J].放射学实践,2020,35(11):1453-1457.

(收稿日期:2023-03-30 修回日期:2023-07-16)

·肝肿瘤微血管侵犯影像学专题·

基于钆塞酸二钠增强 MRI 列线图预测 MVI 阴性肝细胞癌术后复发

瞿琦，张涛，张学琴，鲁梦恬，徐磊，张继云，刘茂童，姜吉峰

【摘要】 **目的**：探讨基于钆塞酸二钠（Gd-EOB-DTPA）增强 MRI 列线图模型预测微血管浸润（MVI）阴性肝细胞癌（HCC）患者根治性切除术后无复发生存（RFS）的价值。**方法**：回顾性搜集 2015 年 2 月－2021 年 5 月在我院接受根治性肝切除术且经病理证实为 MVI 阴性的 HCC 患者 125 例，分析患者的术前临床资料、MRI 资料及术后病理资料。通过单因素和多因素 Cox 比例风险模型分析获得患者术后 RFS 的独立危险因素，并构建预测患者 1、3 和 5 年 RFS 率的列线图模型，采用 C 指数和受试者工作特征（ROC）曲线评价模型的区分度，采用校准曲线评价模型的一致性。**结果**：随访过程中，37 例 HCC 患者复发，中位 RFS 时间为 27.1 个月［95％置信区间（CI）：43.3～54.1 个月］，术后 1、3 和 5 年 RFS 率分别为 88.0％、71.9％、45.9％。多因素分析结果显示病理分级［风险比（HR）＝4.807，95％ CI：1.126～20.526，P＝0.034］、肝胆期瘤周低信号（HR＝3.755，95％ CI：1.736～8.122，P＝0.001）、肝胆期病灶-肝实质信号强度比（RIR）（HR＝0.019，95％ CI：0.001～0.396，P＝0.010）是 HCC 患者术后 RFS 的独立危险因素。整合上述 3 个变量构建的列线图预测模型的曲线下面积（AUC）为 0.819（95％ CI：0.740～0.882），同时经 Bootstrap 内部验证，该模型的 C 指数为 0.795（95％CI：0.723～0.867），且校准曲线验证结果显示该模型预测概率与实际观察概率吻合度较好。**结论**：基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 构建的列线图可以有效预测 MVI 阴性 HCC 患者的术后 RFS。

【关键词】 肝细胞癌；钆塞酸二钠；磁共振成像；微血管浸润；列线图；无复发生存

【中图分类号】R735.7；R445.2 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2024)05-0591-07

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.05.005 开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

A nomogram based on Gadoxetic Acid-enhanced MRI for prediction of postoperative recurrence of microvascular invasion-negative hepatocellular carcinoma QU Qi, ZHANG Tao, ZHANG Xue-qin, et al. Nantong University, Jiangsu 226000, China

【Abstract】 **Objective**: To investigate the value of a nomogram based on Gadoxetic Acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MRI in predicting recurrence-free survival (RFS) after radical hepatectomy in patients with microvascular invasion (MVI)-negative hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods**: A total of 125 patients with pathologically proved MVI negative HCC who underwent radical hepatectomy from February 2015 to May 2021 were retrospectively enrolled in this study. The preoperative clinical data, MRI images and postoperative pathological data were analyzed. Univariate and multivariate Cox proportional hazards models were used to analyze postoperative independent risk factors for RFS, and a nomogram was constructed to predict 1, 3, and 5-year RFS. C-index and receiver operating characteristic (ROC) curve were used to evaluate the predictive ability of the nomogram, and calibration curve was used to evaluate the model's consistency. **Results**: During follow-up, 37 HCC patients relapsed, with a median RFS of 27.1 months [95% confidence interval (CI): 43.3～54.1 months]. RFS were 88.0%, 71.9% and 45.9% at 1, 3 and 5 years after operation, respectively. Multivariate analysis showed that HCC pathological grade [hazard ratio (HR) = 4.807, 95% CI: 1.126～20.526, P = 0.034], peritumoral hypointensity on hepatobiliary phase (HR = 3.755, 95% CI: 1.736～8.122, P = 0.001) and the relative

作者单位：226000 江苏，南通大学医学院（瞿琦、鲁梦恬）；226000 江苏，南通大学附属南通第三医院放射科（瞿琦、张涛、张学琴、鲁梦恬、徐磊、张继云、刘茂童、姜吉峰）

作者简介：瞿琦（1998－），女，江苏南通人，硕士研究生，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：江苏省研究生科研与实践创新计划（SJCX22-1633）；江苏省研究型医院学会感染影像科研专项科技项目（GY202203）；南通市科技计划项目（MS22022056）

intensity ratio (RIR) in hepatobiliary phase (HR=0.019, 95% CI: 0.001～0.396, P=0.010) were independent risk factors for postoperative RFS. A nomogram integrating the above three variables, the area under the curve (AUC) was 0.819 (95% CI: 0.740～0.882, P<0.001), in addition, with bootstrap internal verification, the model C-index was 0.795 (95% CI: 0.723～0.867), and the calibration curve verification result shows that the predicted probability and the actual observed probability of the model agree well. **Conclusion**: The nomogram model based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI can effectively predict the postoperative RFS of MVI-negative HCC patients.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; GD-EOB-DTPA; Magnetic resonance imaging; Microvascular invasion; Nomogram; Recurrence-free survival

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第六常见癌症和第三大癌症死亡原因[1],手术切除和肝脏移植术是 HCC 有效的治疗方法,但 HCC 的侵袭生长和高复发率是患者预后不良的主要原因。微血管浸润(microvascular invasion, MVI)对 HCC 术后的预后极为不利[2,3],Chong 等[4]发现 MVI 的组织病理学分级 M0、M1 和 M2 与 HCC 患者根治性切除术后无复发生存(recurrence-free survival, RFS)呈显著负相关。M0 即未发现 MVI,属于相对较好的状态。然而,Chen 等[2]研究表明, MVI 阴性 HCC 中高达 70%的患者在术后 1 年内复发,且伴或不伴 MVI 对于患者治疗方案的选择和预后评估至关重要。Zhou 等[5]提出,Edmondson-Steiner 病理分级对 MVI 阴性 HCC 的所有预后终点都具有较好的预后意义。同时,术前 MRI 影像特征,如马赛克征、肿瘤大小、不光滑肿瘤边缘也被发现是 MVI 阴性 HCC 患者术后早期复发的独立危险因素[6]。然而,目前专门针对 MVI 阴性 HCC 患者的复发预测模型的相关研究较少,结果缺乏可靠性。本研究旨在探讨基于术前钆塞酸二钠(Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)增强 MRI 定性及定量特征并结合术后病理参数,构建 MVI 阴性 HCC 患者术后 RFS 的列线图预测模型,从而为临床诊疗提供依据,以帮助改善患者预后。

材料与方法

1.病例资料

回顾性分析 2015 年 2 月至 2021 年 5 月于南通大学附属南通第三医院行肝脏根治性切除术且经病理证实为 MVI 阴性 HCC 患者的病例资料。病例纳入标准:①术前 2 周内在本院行上腹部 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查,且图像质量满足诊断要求;②临床病理资料完整。病例排除标准:①联合其他抗肿瘤治疗;②术前 MRI 显示门静脉、肝静脉、下腔静脉等大血管侵犯或癌栓形成;③随访时间<1 年。患者的临床资料包括性别、年龄、乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、有无肝硬化、异常凝血酶原、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)。本研究通过南通大学附属南通第三医院伦理委员会批准。

2.MRI 检查方法

腹部 MRI 检查采用 Philips 3.0T Achieva MR 扫描仪及 16 通道体部相控阵线圈。引导患者采取仰卧位,屏气扫描。MRI 平扫序列扫描参数:①梯度双回波 T_1WI, TR 150 ms, TE 2.5 ms, 层厚 7.0 mm, 层间距 1.0 mm, 矩阵 250×230;②快速自旋回波脂肪抑制 T_2WI, TR 2000 ms, TE 90 ms, 层厚 5.0 mm, 层间距 1.0 mm, 矩阵 250×230;③DWI 使用自旋回波平面成像扫描, TR 3000～5000 ms, TE 55 ms, 层厚 5.0 mm, 层间距 1.0 mm, b 值=0、800 s/mm^2, 矩阵 128×160;④采用 T_1 高分辨率各向同性容积激发扫描(high resolution isotropic volume examination, THRIVE)序列进行增强扫描, TR 2.8 ms, TE 1.8 ms, 层厚 2.5 mm, 无间距扫描, 矩阵 230×250。平扫完成后将对比剂钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA, 拜耳医疗保健, 德国)通过肘静脉快速注入(0.025 mmol/kg, 流率 1.0 mL/s), 注射后再用 20 mL 生理盐水冲洗导管。注射对比剂后 20 s、60 s、180 s 分别采集动脉期、门静脉期、移行期轴面图像,于 20 min 采集肝胆期图像。

3.图像分析与数据测量

由 2 位放射科副主任医师独立评估术前定性及定量 MRI 参数,他们在评估前均不知晓患者的临床资料及术后病理结果,当意见不统一时经讨论协商达成一致。

定性参数包括:①瘤内脂肪,表现为在 out-phase 图像上肿瘤内的局部信号较 in-phase 减低;②瘤内出血,表现为 T_1WI 高信号区域, out-phase 图像上信号不减低;③坏死或囊变,表现为 T_2WI 上的肿瘤内高信号区域在动态对比增强扫描中未见强化;④DWI 靶环征,表现为 DWI 序列肿瘤周围环状高信号伴中央不均匀低信号;⑤强化方式,分为四型, Ⅰ型:动脉期强化伴门静脉期及移行期廓清; Ⅱ型:动脉期强化伴持续强

化；Ⅲ型：延迟性强化；Ⅳ型：无强化或轻度强化；⑥动脉期瘤周强化，动脉期瘤周肝实质表现为不规则的强化区域，门静脉期呈等信号；⑦动脉期环形强化，动脉期肿瘤边缘出现规则或不规则的环状强化区域，中央区低信号；⑧≥50%动脉期低强化成分[7]，定义为肿瘤内部 50%或更多的区域面积强化程度明显低于肝实质；⑨肿瘤包膜，门静脉期或移行期瘤周光滑锐利且均匀的环形结构，分为完整、部分完整及无包膜；⑩肝胆期瘤周低信号，肝胆期肿瘤周围信号低于正常肝实质但高于肿瘤组织的不规则形区域；⑪肿瘤边缘，在肝胆期评估，分为光滑和不光滑，分别表现为轮廓光滑的结节状肿块和伴有瘤周浸润的不光整非结节状肿瘤。

定量参数包括：①肿瘤直径，在轴面肝胆期图像测量肿瘤的最大层面直径；②测量 MRI 平扫、动脉期、门静脉期、移行期以及肝胆期同一层面病灶和正常肝实质的信号强度（signal intensity，SI），取 3 次测量的平均值，再计算 2 位医师的平均值作为最终结果。计算平扫及动态增强不同时相病灶-肝实质信号强度比（relative intensity ratio，RIR），计算公式为 $RIR=SI_{病灶}/SI_{肝实质}$。感兴趣区（region of interest，ROI）勾画：放置 ROI 于病灶内和同一层面的正常肝实质内，病灶 ROI 尽量包括整个病灶而避开出血坏死区域，肝脏 ROI 尽量避开大血管、胆管、异常灌注和伪影区域。

4.病理学检查

由 2 位诊断经验丰富的病理科医师进行评估，将所有患者术中切除的肿瘤病理标本制成组织切片（厚度约 4～5 μm），行苏木精-伊红（HE）染色，本研究依据 Edmondson-Steiner 病理分级标准，将肿瘤分为中-高分化（Ⅰ级～Ⅱ级）和低分化（Ⅲ级～Ⅳ级）两组。采用抗细胞角蛋白 7（cytokeratin 7，CK7）、CK19 的单克隆抗体进行免疫组化染色（LSAB 法），检测胆管上皮标志物 CK7、CK19 的表达情况。

5.术后随访

所有患者术后 1 个月内首次门诊复查，后续定期复查和电话随访，随访截至 2022 年 6 月，对于无复发的患者至少随访 1 年。以手术日期为随访起点，至复发、死亡或最近一次随访时间结束，计算生存时间。复查方案为术后前 3 个月内每月复查 1 次，2 年内每 3 个月随访 1 次，以后每 6 个月随访 1 次，随访检查包括肝功能、AFP 和腹部超声检查，必要时行全身 CT 或 MRI 检查。终点事件为复发，RFS 定义为手术日至肿瘤复发日或末次随访日的时间间隔。复发的诊断由医师通过术后影像学检查和病理活检作出。根据随访结果，将患者分为复发组（37 例）和无复发组（88 例）。

6.统计学分析

采用 SPSS 25.0 及 R 软件进行统计学分析。连续变量先通过 Kolmogorov-Smirnov 法检验正态性，符合正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 t 检验比较组间差异；非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）表示，组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数（%）表示，组间比较采用卡方或 Fisher 精确检验。对单因素分析中 $P<0.05$ 的变量进行多因素逐步 Cox 分析以确定影响 MVI 阴性 HCC 术后 RFS 的独立危险因素。使用 R 软件整合所有具有独立预测意义的变量构建列线图预测模型，采用 Bootstrap 法（原始数据重复抽样 100 次）对列线图模型进行内部验证，采用 C 指数、校准曲线、受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线评估列线图模型对 MVI 阴性 HCC 术后 RFS 的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1.患者临床病理特征

125 例患者中男 83 例，女 42 例，中位年龄为 58 岁（范围 52～66 岁），平均年龄为（58.2±0.83）岁。随访时间 1～70 个月，平均 48.7 个月。随访结束后 37 例（29.6%）患者证实肿瘤复发，其中术后 1 年内复发 15 例（12.0%）。全组中位 RFS 时间为 27.1 个月［95%置信区间（confidence interval，CI）：43.3～54.1 个月］。1、3 和 5 年 RFS 率分别为 88.0%、71.9%、

表 1　复发组与无复发组患者的临床、病理特征比较　（n，%）

参数	复发组（n=37）	无复发组（n=88）	统计值	P 值
年龄（岁）			2.734[a]	0.098
≥55	19(51.4)	59(67.0)		
<55	18(48.6)	29(33.0)		
性别			0.056[a]	0.814
男	24(64.9)	59(67.0)		
女	13(35.1)	29(33.0)		
HBsAg			1.368[a]	0.242
阳性	37(100)	82(93.2)		
阴性	0(0)	6(6.8)		
肝硬化			0.238[a]	0.626
有	36(97.3)	82(93.2)		
无	1(2.7)	6(6.8)		
异常凝血酶原（mAU/mL）	65.38（21.31，300.97）	46.58（22.56，168.60）	−0.660[b]	0.509
AFP			1.681[a]	0.195
≥400ng/mL	8(21.6)	11(12.5)		
<400ng/mL	29(78.4)	77(87.5)		
CA19-9（U/mL）	21.41（11.79，33.45）	17.47（10.74，31.05）	−1.187[b]	0.235
病理分级			12.607[a]	<0.001
中-高分化	2(5.4)	32(36.4)		
低分化	35(94.6)	56(63.6)		
CK19			0.140[a]	0.709
阳性	10(27.0)	21(23.9)		
阴性	27(73.0)	67(76.1)		
CK7			0.636[a]	0.425
阳性	19(51.4)	52(59.1)		
阴性	18(48.6)	36(40.9)		

注：[a]表示统计值为 χ^2 值；[b]表示统计值为 Z 值

45.9%。除 HCC 病理分级($P<0.001$)外，复发组与无复发组患者在临床特征、实验室指标和病理特征方面的差异均无统计学意义($P>0.05$，表 1)。

2.两组患者 MRI 影像特征比较

复发组 HCC(图 1)瘤内出现≥50%动脉期低强化成分的概率高于无复发组($P=0.015$)，肝胆期表现为瘤周低信号的概率亦高于无复发组($P<0.001$)，复发组肝胆期的 RIR 值低于无复发组($P<0.001$，表 2)。

表 2 复发组与无复发组患者的定性和定量 MRI 影像学特征比较 (n,%)

参数	复发组(n=37)	无复发组(n=88)	统计值	P 值
瘤内脂肪			0.069[a]	0.792
有	6(16.2)	16(18.2)		
无	31(83.8)	72(81.8)		
瘤内出血			0.000[a]	1.000
有	5(13.5)	11(12.5)		
无	32(86.5)	77(87.5)		
坏死或囊变			0.871[a]	0.351
有	7(18.9)	11(12.5)		
无	30(81.1)	77(87.5)		
DWI 靶环征			3.004[a]	0.083
有	2(5.4)	15(17.0)		
无	35(94.6)	73(83.0)		
动脉期瘤周强化			0.112[a]	0.738
有	9(24.3)	19(21.6)		
无	28(75.7)	69(78.4)		
动脉期环形强化			1.070[a]	0.301
有	7(18.9)	9(10.2)		
无	30(81.1)	79(89.8)		
≥50%动脉期低强化成分			5.932[a]	0.015
有	12(32.4)	12(13.6)		
无	25(67.6)	76(86.4)		
肿瘤包膜			2.580[a]	0.275
完整	19(51.4)	33(37.5)		
部分完整	3(8.1)	14(15.9)		
无包膜	15(40.5)	41(46.6)		
肝胆期瘤周低信号			12.632[a]	<0.001
有	21(56.8)	21(23.9)		
无	16(43.2)	67(76.1)		
强化方式			0.925[a]	0.935
Ⅰ型	30(81.1)	70(79.5)		
Ⅱ型	3(8.1)	9(10.2)		
Ⅲ型	0(0)	2(2.3)		
Ⅳ型	4(10.8)	7(8.0)		
肿瘤边缘			0.003[a]	0.959
光滑	30(81.1)	71(80.7)		
不光滑	7(18.9)	17(19.3)		
肿瘤直径(cm)	3.16±2.15	2.72±1.57	−1.284[b]	0.202
RIR 平扫	0.79±0.16	0.79±0.13	0.036[b]	0.971
RIR 动脉期	1.47±0.40	1.48±0.41	0.135[b]	0.893
RIR 门静脉期	1.12±0.39	1.17±0.37	0.613[b]	0.541
RIR 移行期	1.87±1.18	1.61±1.28	−1.085[b]	0.280
RIR 肝胆期	0.48±0.11	0.61±0.14	3.449[b]	<0.001

注：[a]表示统计值为 χ^2 值；[b]表示统计值为 t 值

3.Cox 回归分析及列线图预测模型的建立

将单因素分析结果中有统计学意义的指标(AFP≥400 ng/mL、病理分级、≥50%动脉期低强化成分、肝胆期瘤周低信号和 RIR 肝胆期)纳入多因素分析，结果显示 HCC 病理分级[风险比(hazard ratio，HR)=4.807，95% CI：1.126～20.526，$P=0.034$]、肝胆期瘤周低信号(HR=3.755，95% CI：1.736～8.122，$P=0.001$)及 RIR 肝胆期(HR=0.019，95% CI：0.001～0.396，$P=0.010$)是 MVI 阴性 HCC 患者术后 RFS 的独立影响因素(表 3，图 1、2)。

整合上述 3 个独立危险因素并应用 R 软件构建列线图预测模型，以可视化、个体化评估 MVI 阴性 HCC 患者的 1、3、5 年 RFS 率(图 3)，通过 Bootstrap 重复自抽样法对模型进行内部验证，结果显示 C 指数为 0.795 (95% CI：0.723～0.867)，ROC 曲线下面积(area under curve，AUC)为 0.819(95% CI：0.740～0.882，图 4)，说明该列线图模型区分度和预测效能良好。经过重复 Bootstrap 自抽样 100 次获得校准曲线显示，列线图模型的预测概率与实际观察概率之间具有良好的一致性(图 5)。

讨 论

HCC 是一组多因素诱发、多基因突变参与、在分子生物和组织学水平上呈高度异质性的恶性肿瘤[8]。相关研究发现，MVI 阳性预示 HCC 具有侵袭性行为和更差的预后，同时 MVI 阴性 HCC 也存在着较高的术后转移及复发率[2,3]。本研究采用术前 MRI 特征联合术后病理组织学因素，探讨 MVI 阴性 HCC 患者术后 RFS 的独立预测因素。

相关研究发现，HCC 病理组织分化程度是影响患者术后复发、治疗方案选择及生存预后的重要因素，肿瘤的高度异质性和低分化程度通常提示 HCC 的生物学行为更具侵袭性[9,10]。本研究发现低分化 HCC 患

表 3 单因素和多因素 Cox 分析临床、病理及影像特征以评估 RFS

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
AFP≥400 ng/mL	2.312	1.039～5.146	0.040			
病理分级	8.309	1.993～34.647	0.004	4.807	1.126～20.526	0.034
CK19	1.176	0.569～2.431	0.662			
DWI 靶环征	0.277	0.066～1.160	0.079			
动脉期瘤周强化	0.968	0.454～2.064	0.934			
≥50%动脉期低强化成分	2.009	1.008～4.006	0.048			
肝胆期瘤周低信号	5.642	2.701～11.785	<0.001	3.755	1.736～8.122	0.001
肿瘤边缘	1.012	0.444～2.307	0.978			
RIR 动脉期	1.189	0.508～2.782	0.690			
RIR 肝胆期	0.002	0.000～0.035	<0.001	0.019	0.001～0.396	0.010

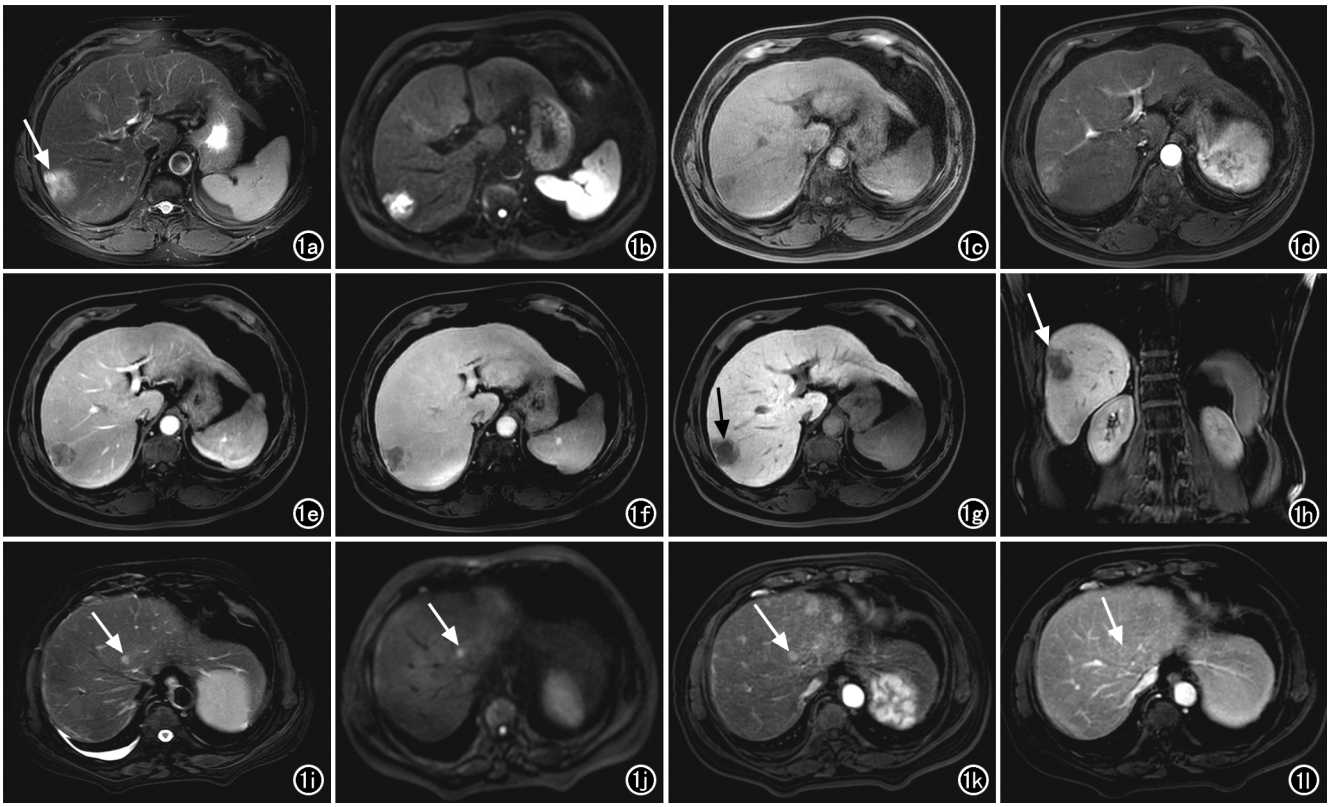

图 1 患者，男，57 岁，手术病理证实肝 S7 段长径约 3.9cm 肝细胞癌，MVI 阴性，Edmondson-Steiner Ⅲ级。a～h）为根治切除术前 MRI 图像，i～l）为根治切除术后 2 个月 MRI 图像，根治性切除术后 2 个月发生肝 S4 段复发灶。a）T_2WI 示肝右后叶上段一类圆形高信号病灶（箭）；b）DWI（b＝800 s/mm^2）示病灶呈高信号；c）T_1WI 示病灶呈低信号；d）动脉期示病灶呈明显不均匀强化；e）门静脉期示病灶强化消退；f）移行期示病灶强化消退；g）肝胆期轴面图像示病灶呈不均匀低信号、瘤周见不规则片状稍低信号（箭）；h）肝胆期冠状面图像示病灶呈不均匀低信号、瘤周见不规则片状稍低信号（箭）；i）T_2WI 示复发灶呈高信号（箭）；j）DWI 示复发灶呈高信号（箭）；k）动脉期示复发灶呈轻度强化（箭）；l）延迟期示复发灶呈环形延迟强化（箭）。

者较中-高分化 HCC 患者更易复发，这与 Zhou 等[5]的研究结论基本一致。Chen 等[11]报道肝细胞表面有机阴离子转运多肽 1B3（organic anion transporting polypeptide 1B3，OATP1B3）表达水平与 HCC 分化程度显著相关，分化程度越低的 HCC 中 OATP1B3 的表达显著下调，且 OATP1B3 低表达是 HCC 患者肝切除术后复发和死亡的危险因素。由此可见，Edmondson-Steiner 病理分级及 OATP1B3 蛋白的表达量是用于 HCC 患者手术切除预后评估的有效指标。

本研究的多因素分析结果显示肝胆期瘤周低信号是 MVI 阴性 HCC 根治性切除术后 RFS 的独立危险因素，推测其可能机制为肿瘤突破包膜、侵犯瘤周门静脉属支形成门脉癌栓致瘤周灌注发生改变，继而使得瘤周肝细胞的功能变化、细胞表面 OATP1B3 的表达减低。由于肝细胞膜上摄取 Gd-EOB-DTPA 的 OATP 的表达与肝胆特异期图像的信号强度显著相关，因此瘤周局部肝组织在肝胆期图像上较周围正常肝实质呈相对低信号[12]。相关研究证实，肝胆期瘤周低信号与 MVI、高病理分级等肿瘤恶性生物学行为显著相关，能够同时预测 HCC 复发风险[13,14]。文献报道肝胆期瘤周低信号是 HCC 患者预后较差的独立影像学特征[15]，与本研究结果相似，本研究发现肝胆期瘤周低信号是预测 MVI 阴性 HCC 术后 RFS 的重要

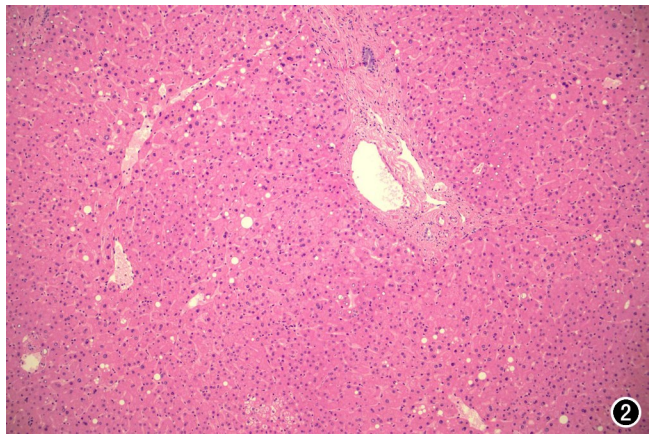

图 2 病理图示 MVI 在 HCC 中阴性表达（×100，HE）。

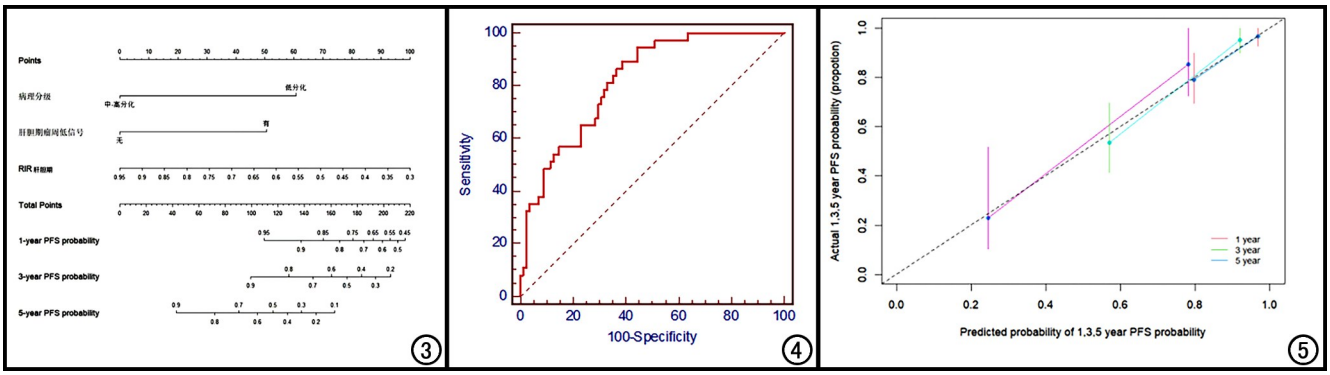

图 3 预测 MVI 阴性 HCC 患者根治性切除术后 1、3 及 5 年 RFS 率的列线图。每个变量对应的预测点的分数值总和，对应列线图底部刻度上的术后 RFS 概率。 **图 4** 列线图预测 MVI 阴性 HCC 患者根治性切除术后 RFS 率的 ROC 曲线，AUC 为 0.819。 **图 5** 预测 MVI 阴性 HCC 患者根治性切除术后 1、3 及 5 年 RFS 率的列线图的校准曲线。曲线显示样本的实际概率与预测概率之间具有较好的一致性。

独立预测因子，其在复发组中更常见，有助于反映 HCC 的恶性潜能，以判断患者预后。

本研究发现复发组 HCC 患者的肝胆期 RIR 值低于无复发组，这与 Ye 等[16]的研究结论类似，Ye 等研究发现肝胆期图像上肿瘤-肝实质信号比率较低的 HCC 具有更强的侵袭性、更高的肿瘤分级以及更短的 RFS。相关文献曾报道肝胆期图像上的肿瘤信号强度与 HCC 的组织学病理分级呈负相关[17]，这种负相关可能与癌变过程中正常功能肝细胞逐渐向活跃增殖的恶性肿瘤细胞转变，致 OATP1B3 表达水平逐渐下调有关。Zhang 等[18]研究发现肝胆期图像上更低的肿瘤信号强度与更差的临床预后显著相关。基于既往研究，笔者认为 OATP1B3 表达水平联合 HCC 病理分级、肝胆期瘤周低信号及 RIR 肝胆期可对 HCC 患者术后生存和复发风险进行更加精准地判断。

既往大量研究已证实病理分级、肝胆期瘤周低信号及 RIR 肝胆期是 HCC 患者 MVI 阳性表达及术后复发的有效预测因子[13-16,19,20]。HCC 预后不良与肿瘤的侵袭性病理特征及生物学异质性密切相关，肝胆期肿瘤与肝脏对比度预测高侵袭性 HCC 的 AUC 为 0.83，敏感度为 89.0%，特异度为 63.3%[16]，与本研究结果相似，一定程度上说明定量指标肝胆期 RIR 增加了 HCC 复发转移的风险，同时在 MVI 阴性 HCC 术后复发预测模型中表现出相对较高的预测效能。本研究构建了一个涵盖术前 GD-EOB-DTPA 增强 MRI 特征和术后病理参数的列线图，以预测 MVI 阴性 HCC 患者术后的复发风险。该模型的 C 指数值为 0.795，表明其在临床应用方面具有一定价值。

本研究存在以下局限性：①手工勾画肿瘤边界易受主观影响导致偏差；②本研究为单中心回顾性研究，选择偏倚不可避免，后期应当对模型的性能进行前瞻性评估，以进一步证实本研究的准确性；③本研究尚未在不同地理区域和病因中进行外部验证或多中心验证。

综上所述，本研究结果显示 HCC 病理分级、肝胆期瘤周低信号和 RIR 肝胆期是 MVI 阴性 HCC 根治性切除术后 RFS 的独立预测因素，基于 GD-EOB-DTPA 增强 MRI 特征和术后 HCC 病理分级构建的联合模型列线图可以有效预测 MVI 阴性 HCC 患者根治性切除术后 RFS，以期为临床诊疗提供依据，帮助改善患者预后。

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]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Chen SL, Xiao H, Xie ZL, et al. The presence of microvascular invasion guides treatment strategy in recurrent HBV-related HCC[J]. Eur Radiol, 2020, 30(6): 3473-3485.

[3] Feng LH, Dong H, Lau WY, et al. Novel microvascular invasion-based prognostic nomograms to predict survival outcomes in patients after R0 resection for hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(2): 293-303.

[4] 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 ≤5cm[J]. Eur Radiol, 2021, 31(7): 4824-4838.

[5] Zhou L, Rui JA, Zhou WX, et al. Edmondson-steiner grade: a crucial predictor of recurrence and survival in hepatocellular carcinoma without microvascular invasio[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(7): 824-830.

[6] Wei Y, Pei W, Qin Y, et al. Preoperative MR imaging for predicting early recurrence of solitary hepatocellular carcinoma without microvascular invasion[J]. Eur J Radiol, 2021, 138(5): 109663.

[7] Rhee H, Cho ES, Nahm JH, et al. Gadoxetic acid-enhanced MRI of

macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma and its prognostic implications[J].J Hepatol,2021,74(1):109-121.

[8] 袁声贤,周伟平.原发性肝癌综合治疗的进展和热点[J].中华消化外科杂志,2021,20(2):163-170.

[9] 陈佳,文利,龚明福,等.Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 评价肝细胞肝癌分化程度[J].放射学实践,2018,33(12):1277-1281.

[10] 刘永倩,赵新湘.肝癌血清炎症指标及影像特征与病理分级的相关性研究[J].放射学实践,2022,37(1):55-61.

[11] Chen S,Li K,Jiang J,et al.Low expression of organic anion-transporting polypeptide 1B3 predicts a poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J].World J Surg Oncol,2020,18(1):127.

[12] Zhou X,Long L,Mo Z,et al.OATP1B3 expression in hepatocellular carcinoma correlates with intralesional Gd-EOB-DTPA uptake and signal intensity on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI[J].Cancer Manag Res,2021,13(9):1169-1177.

[13] Wang LL,Li JF,Lei JQ,et al.The value of the signal intensity of peritumoral tissue on Gd-EOB-DTPA dynamic enhanced MRI in assessment of microvascular invasion and pathological grade of hepatocellular carcinoma[J].Medicine (Baltimore),2021,100(20):e25804.

[14] 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.

[15] An C,Kim MJ.Imaging features related with prognosis of hepatocellular carcinoma[J].Abdom Radiol (NY),2019,44(2):509-516.

[16] Ye Z,Cao L,Wei Y,et al.Preoperative prediction of hepatocellular carcinoma with highly aggressive characteristics using quantitative parameters derived from hepatobiliary phase MR images[J].Ann Transl Med,2020,8(4):85.

[17] 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.

[18] Zhang Z,Chen J,Jiang H,et al.Gadoxetic acid-enhanced MRI radiomics signature:prediction of clinical outcome in hepatocellular carcinoma after surgical resection[J].Ann Transl Med,2020,8(14):870.

[19] Zhao QY,Liu SS,Fan MX.Prediction of early recurrence of hepatocellular carcinoma after resection based on Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging:a preliminary study[J].J Gastrointest Oncol,2022,13(2):792-801.

[20] 赵其煜,戚元刚,郭守芳,等.Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对肝细胞癌术后早期复发的预测价值[J].磁共振成像,2021,12(12):18-23.

(收稿日期:2023-01-06 修回日期:2023-03-26)

·肝肿瘤微血管侵犯影像学专题·

钆塞酸二钠增强多模态 MRI 联合临床特征同时预测肝细胞癌 CK19 表达及微血管侵犯的价值

刘子蔚，杨少民，张榕，李民安，周翠锪，李晓虹，陈伊凡，胡秋根

【摘要】 **目的**：探讨钆塞酸二钠多模态 MRI 联合临床特征构建的列线图模型同时预测肝细胞癌（HCC）中 CK19 表达及微血管侵犯（MVI）的价值。**方法**：回顾性搜集经病理诊断为单发性 HCC 的 106 例患者的病例资料，术前均行钆塞酸二钠增强多模态 MRI 检查，且术后病理报告清晰描述 CK19 及 MVI 状态。将 CK19/MVI 双生物学标志物分为双阳组（CK19 及 MVI 均为阳性，19 例）与非双阳组（87 例），比较两组间临床及影像特征的差异，通过多因素 Logistic 回归筛选独立预测因子，并通过 R 软件构建 CK19/MVI 双阳性表达的列线图模型。**结果**：临床特征中年龄、AFP、NLR、PLR 在双阳组与非双阳组间差异有统计学意义（$P<0.05$），影像特征中 T1rt-pre、T1rt-20 min、ADC 值、肿瘤直径、肿瘤包膜、肿瘤边缘、坏死、瘤周强化、肝胆期瘤周低信号在两组间差异有统计学意义（$P<0.05$），其余参数在两组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。多因素 Logistic 回归分析结果显示 PLR、T1rt-20 min、肝胆期瘤周低信号是 CK19/MVI 双阳表达的独立预测因子，各预测因子的 ROC 曲线下面积（AUC）分别为 0.729、0.706、0.708。建立的列线图预测模型 AUC 为 0.854，校准预测曲线与标准曲线贴合尚可。**结论**：钆塞酸二钠增强多模态 MRI 联合临床特征术前能较好地同时预测 CK19 表达及微血管侵犯，并通过列线图模型为个体化预测提供参考。

【关键词】 肝细胞癌；钆塞酸二钠；磁共振成像；细胞角蛋白 19；微血管侵犯

【中图分类号】R735.7；R445.2 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2024)05-0598-07

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.05.006 开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

The value of Gd-EOB-DTPA enhanced multimodal MRI combined with clinical features in simultaneously predicting CK19 expression and microvascular invasion in hepatocellular carcinoma LIU Zi-wei, YANG Shao-min, ZHANG Rong, et al. Department of Radiology, Shunde Hospital, Southern Medical University (The First People's Hospital of Shunde), Guangdong 528308, China

【Abstract】 **Objective**: To investigate the value of a nomogram for the simultaneous prediction of CK19 expression and microvascular invasion (MVI) in hepatocellular carcinoma (HCC), by integrating the clinical features with Gd-EOB-DTPA enhanced multimodal MRI. **Methods**: The data of 106 patients with pathological diagnosis of solitary HCC were retrospectively collected. All patients underwent preoperative Gd-EOB-DTPA enhanced multimodal MRI examination, and the postoperative pathological report clearly described CK19 immunohistochemistry and MVI. The CK19/MVI dual biomarkers were divided into "double-positive" group (19 cases) and non-"double-positive" group (87 cases). Statistical differences in clinical and imaging characteristics were compared between the two groups. Independent predictors were identified by multivariate logistic regression, and a nomogram was developed using R software to predict the CK19/MVI "double-positive" status in HCC. **Results**: In clinical features, there were significant differences in age, AFP, NLR, and PLR between "double-positive" and non-"double-positive" groups ($P<0.05$). In imaging features, T1rt-pre, T1rt-20min, ADC, tumor diameter, tumor capsule, tumor margin, necrosis, and peritumoral enhancement and peritumoral hypointensity on HBP were significantly different between the two groups ($P<0.05$), but there was no sta-

作者单位：528308 广东，南方医科大学顺德医院（佛山市顺德区第一人民医院）放射科（刘子蔚、张榕、李民安、周翠锪、李晓虹、陈伊凡、胡秋根）；528325 广东，南方医科大学顺德医院附属杏坛医院放射科（杨少民）

作者简介：刘子蔚（1988－），男，湖南益阳人，硕士，主治医师，主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者：胡秋根，E-mail：hu6009@163.com

基金项目：广东省中医药局科研项目（20241312）；广东省医学科学技术研究基金项目（A2024022、A2021483）；佛山市自筹经费类科技计划项目（2320001006750）；南方医科大学顺德医院科研启动项目（SRSP2021021；SRSP2023008）

tistical difference in other parameters ($P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that PLR, T1rt-20min, and peritumoral hypointensity on HBP were independent predictors of CK19/MVI "double positive" expression The area under the receiver operating characteristic curve of each independent predictor were 0.729, 0.706, and 0.708, respectively. The AUC of the nomogram is 0.854. The nomogram revealed excellent agreement between the corrected predictive curve and the ideal curve. **Conclusion**: Gd-EOB-DTPA enhanced multimodal MRI, in combination with clinical features, can better simultaneously predict CK19 expression and MVI before surgery, as well as provide individualized prediction through nomogram.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Gd-EOB-DTPA; Magnetic resonance imaging; Cytokeratin 19; Microvascular invasion

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在我国常见的恶性肿瘤中发病率位居第 4 位,在癌症导致死亡病因中位居第 2 位[1]。虽然随着影像诊断技术及外科手术的日益发展,在一定程度上改善了 HCC 患者的预后,但由于 HCC 的异质性,切除术后早期复发率依然较高,文献报道其早期复发率为 43.1%～76.2%[2-4]。细胞角蛋白 19(cytokeratin 19, CK19)是一种上皮细胞中间丝蛋白,通常在胆管细胞中表达,而在肝细胞中不表达。当在 HCC 中检测到 CK19 阳性表达时,则认为它是起源于肝祖细胞的一个亚型,具有更强的侵袭性、更早的复发率以及更差的预后[5]。微血管浸润(microvascular invasion, MVI)是指在显微镜下于内皮细胞衬覆的血管腔内见到癌细胞巢团,肉眼并不可见,被认为是肝癌治疗后早期复发的主要危险因素和预后不良的独立危险因素[6]。Qin 等[7]最新研究表明 CK19 和 MVI 双阳性表达比单独阳性表达的 HCC 预后更差,表现为更高的复发率及更低的生存率。多项研究指出双生物学标志物评估 HCC 预后的能力高于任意单一生物学标志物[8,9]。如果术前能够无创同时预测 CK19 及 MVI 双生物学标志物的表达,必然有助于临床医师综合治疗方案的制定。肝脏特异性对比剂钆塞酸二钠(gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)能被正常肝细胞摄取,是应用于肝脏疾病诊断及预后评估的常用对比剂。既往研究显示 Gd-EOB-DTPA 能良好预测 CK19 表达或 MVI 状态[10-12],但同时预测 CK19 及 MVI 双生物学标志物,目前国内外尚无相关研究报道。本研究旨在探讨构建钆塞酸二钠增强多模态 MRI 联合临床特征同时预测 HCC 中 CK19 表达及 MVI 状态的列线图模型,为个体化预测提供参考。

材料与方法

1.临床资料

回顾性搜集 2019 年 7 月－2021 年 12 月南方医科大学顺德医院行根治性手术并经病理确诊为单发 HCC 的病例,所有患者术前均行 Gd-EOB-DTPA 多模态 MRI 检查。临床相关实验室指标搜集来源于临床病例系统,包括年龄、性别、肝炎、甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)、谷丙转氨酶(glutamic pyruvic transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转肽酶(Glutamate transpeptidase, GGT)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)以及肝功能 Child-Pugh 评分。免疫组化 CK19 表达及 MVI 情况搜集来源于病理报告系统。病例纳入标准:①手术切除后病理确诊为单发 HCC;②病理报告系统完整描述 CK19 及 MVI 表达情况;③术前 1 个月内行 Gd-EOB-DTPA 多模态 MRI 检查。病例排除标准:①术后病理诊断为多发性(>2 个)HCC;②各种原因导致的 MRI 图像存在严重伪影不适合诊断;③术前接受任何肿瘤治疗。本研究最终纳入 106 例患者,其中男 97 例,女 9 例,年龄 30～79 岁,平均年龄(56.5±10.4)岁。本研究属回顾性研究,经南方医科大学顺德医院(佛山市顺德区第一人民医院)伦理委员会批准,免除受试者知情同意。

2.MRI 检查方法

所有患者均采用 3.0T MRI(西门子, Skyra 3.0T MR)行 MRI 检查,腹部专用线圈(体部相控阵线圈, 18 通道),膈肌导航技术扫描,扫描范围自肝脏上缘至肝脏下缘。对比剂采用 GD-EOB-DTPA(Primo-vist, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany),剂量 0.1 mL/kg,流率 1.0 mL/s, 30 mL 生理盐水冲管,注入对比剂后 20～30 s 行双期动脉期扫描, 60 s、150 s 分别行门脉期、平衡期扫描。T_1-mapping 采用 T_1 Map-双翻转角 VIBE 序列,并进行 B1mapping 匀场校正,序列扫描完后自动生成 mapping 图像,扫描参数: TR 5.01 ms, TE 2.3 ms,层厚 4 mm,双翻转角(3°、15°),视野 380 mm×285 mm,矩阵 224×168。DWI 序列扫描参数: TR 6200 ms, TE 50 ms,层厚 5 mm,双 b 值(50、1000s/mm^2),视野380mm×285mm,矩阵

128×128。T_1WI-VIBE 序列扫描参数：TR 4.00 ms，TE 1.29、2.52 ms，层厚 3 mm，视野 380 mm×380 mm，矩阵 320×240。

3.图像分析与数据测量

患者的图像数据以 Dicom 格式从 PACS 导出，并使用 RadiAnt DICOM Viewer 2022.1.1 软件进行图像读取。所有 MRI 定量和定性特征均由 2 位腹部放射医师（分别有 8 年和 15 年工作经验）在对临床和病理信息不知情的情况下独立评估，并评估 2 位医师测量结果的一致性。

对于定性特征，如果重新评估的图像存在分歧，则以协商一致的方式解决。需评估的定性特征包括：①肿瘤包膜，平衡期呈高信号的外周边缘，分为完整包膜、不完整包膜或无包膜；②肿瘤边缘，包括边缘光整和边缘不光整；③马赛克结构；④坏死；⑤出血；⑥脂肪；⑦DWI“靶征”，表现为环形高信号，内可见相对低信号；⑧动脉环形强化，动脉期肿瘤边缘呈高强化，中央低强化；⑨瘤周强化，动脉晚期或门脉早期瘤周三角形、楔形或斑片状强化；⑩肝胆期“靶征”，表现为低摄取肿瘤边缘见环形相对更低区；⑪肝胆期瘤周低信号，肿瘤周围呈楔形或不规则的低信号区域；⑫卫星结节，肿瘤大小≤2 cm，距离主肿瘤≤2 cm。

对于定量特征，测量前先对测量医师进行培训，感兴趣区（region of interest，ROI）的选择尽可能选取最大层面，尽可能保持各序列同一层面，ROI 应尽可能放置在病变动脉期强化区域，如果肿瘤很大（>5 cm），则采用多个 ROI 取平均值的方法，避开出血、坏死液化、血管，采用复制、粘贴方法确保各序列 ROI 面积的一致性。设定 ROI 面积范围为 0.5～2.0 cm^2，每个 ROI 测量 3 次，取平均值，采用 2 位医师测量结果的平均值为最终测量值。测量以下数据：①平扫 T1 弛豫时间（T1 relaxation time，T1rt-Pre）、肝胆期 T1 弛豫时间（T1 relaxation time，T1rt-20 min）。计算 T1 弛豫时间减低率（reduction rate of T1 relaxation time，rrT1rt）：rrT1rt-20min = [（T1rt-pre）－（T1rt-20min）]/T1rt-pre；②在表观扩散系数（ADC）图上测量 ADC 值；③肿瘤直径：为横轴面或冠状面测得的肿瘤最大径。

4.病理结果

所有组织标本均在我院病理科进行切片、苏木精-伊红染色（Hematoxylin-eosin staining，HE）以及免疫组化 CK19 特殊染色。CK19 判读：CK19 为肿瘤细胞胞质染色，呈淡黄色至棕褐色为阳性，其中阳性细胞≥5%判定为阳性，<5%判定为阴性。MVI 判读：指在显微镜下于内皮细胞衬覆的血管腔内见到癌细胞巢团，以癌旁门静脉分支为主（含包膜内血管），MVI 阴性：M0；MVI 阳性：M1 及 M2。将 CK19（+）/MVI（+）定义为双阳组；将 CK19（+）/MVI（－）、CK19（－）/MVI（+）、CK19（－）/MVI（－）合计定义为非双阳组。

5.统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。将 CK19 及 MVI 双阳组与非双阳组进行组间比较，定性特征的组间比较采用卡方检验或 Fisher 检验。符合正态分布的计量资料以平均值±标准差表示，不符合正态分布的计量资料以中位数（四分位间距）表示，两组间的比较采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。采用组间相关系数（inter-class correlation coefficient，ICC）评价 2 位医师测量结果的一致性（ICC>0.75 为一致性良好，0.65～0.75 为一致性一般，ICC<0.65 为一致性差）。筛选出有统计学意义的特征，纳入多因素 Logistic 回归分析，采用逐步向前回归法（选入变量标准为 P<0.05，剔除标准为 P>0.10），获得 CK19 及 MVI 双阳表达的独立预测因子，采用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析上述预测因子的诊断效能。再根据回归分析结果，应用 R 软件 version 3.2.3 中的“rms”软件包构建列线图模型及校准曲线图。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1.一般资料

106 例单发 HCC 中，CK19（－）/MVI（－）50 例（47.2%），CK19（+）/MVI（－）17 例（16.0%），CK19（－）/MVI（+）20 例（18.9%），CK19（+）/MVI（+）19 例（17.9%）。双阳组与非双阳组患者的年龄差异有统计学意义（t=－2.342，P=0.021），性别差异无统

表 1 双阳组与非双阳组患者的一般资料

指标	双阳组 CK19(+)/MVI(+) (n=19)	非双阳组(n=87) CK19(+)/MVI(－) (n=17)	CK19(－)/MVI(+) (n=20)	CK19(－)/MVI(－) (n=50)
年龄（岁）	51.5±10.2	60.4±11.5	56.0±10.4	57.2±9.5
性别（n，%）				
男	16(84.2)	16(94.1)	18(90.0)	47(94.0)
女	3(15.8)	1(5.9)	2(10.0)	3(6.0)

计学意义($P=0.201$，表 1)。2 位医师测量定量特征 T1rt-Pre、T1rt-20 min、ADC 值、肿瘤直径的 ICC 分别为 0.813(95% CI：0.736～0.869)、0.820(95% CI：0.746～0.874)、0.781(95% CI：0.694～0.846)、0.927(95% CI：0.895～0.950)，ICC 均＞0.75，表明 2 位医师测量的一致性较好。

2.双阳组与非双阳组的临床及影像特征比较

临床特征中，双阳组与非双阳组的年龄、AFP、NLR、PLR 差异有统计学意义($P<0.05$)，其他参数两组间差异无统计学意义($P>0.05$，表 2)。

表 2 CK19/MVI 双阳组与非双阳组的临床特征比较 (n，%)

临床特征	双阳组 (n=19)	非双阳组 (n=87)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	51.5±10.2	57.5±10.1	−2.342	0.021
性别			—	0.201
男	16(84.2)	81(93.1)		
女	3(15.8)	6(6.9)		
肝炎			—	1.000
无	3(15.8)	15(17.2)		
有	16(84.2)	72(82.8)		
AFP(ng/mL)			6.063	0.014
≤20	5(26.3)	50 (57.5)		
＞20	14(73.7)	37(42.5)		
ALT	38.0(25.5,59.3)	34.0(20.0,53.0)	−0.877	0.380
AST	43.0(40.0,52.3)	36.0(25.5,48.5)	−1.438	0.150
GGT	91.0(45.0,131.0)	51.0(34.0,105.0)	−1.451	0.147
NLR	3.6(2.7,3.9)	1.9(1.4,2.7)	−3.859	＜0.001
PLR	139.7(110.7,300.0)	103.0(68.4,141.4)	−3.105	0.002
Child-Pugh			—	1.000
A	17(89.5)	75(86.2)		
B	2(10.5)	12(13.8)		

注：AFP：甲胎蛋白；ALT：谷丙转氨酶；AST：谷草转氨酶；GGT：谷氨酰转肽酶；NLR：中性粒细胞与淋巴细胞比值；PLR：血小板与淋巴细胞比值；Child-Pugh：肝功能评分。

影像特征中，T1rt-pre、T1rt-20 min、ADC 值、肿瘤直径、肿瘤包膜、肿瘤边缘、坏死、瘤周强化、肝胆期瘤周低信号在两组间差异有统计学意义($P<0.05$)，其他参数两组间差异无统计学意义($P>0.05$，表 3)。CK19/MVI 双阳组与非双阳组具有代表性的 MRI 特征见图 1、2。

3.两组间多因素 Logistic 回归分析结果及列线图模型的建立

多因素 Logistic 回归分析结果显示两组间的 PLR、T1rt-20min、肝胆期瘤周低信号差异有统计学意义(表 4)。上述预测因子的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.729、0.706、0.708(表 5)。用 R 软件成功建立预测 HCC CK19/MVI 双阳表达的钆塞酸二钠增强多模态 MRI 列线图模型(图 3)，校准预测曲线与标准曲线贴合尚可(图 4a)，列线图模型的 ROC 曲线下面积为 0.854(95% CI：0.772～0.915，图 4b)，说明建立的列线图模型预测效能良好。

讨 论

CK19 及 MVI 检测均依赖于病理学检查，穿刺活检是获取病理组织的常用方法，但它是一种侵入性检查且具有一定局限性[13,14]。如果术前能够无创性同时预测 CK19 及 MVI，这对患者更全面治疗方案的制定及更精准的预后评估起到积极有益的作用。本研究纳入了 106 单发 HCC 患者，其中 CK19/MVI 双阳表

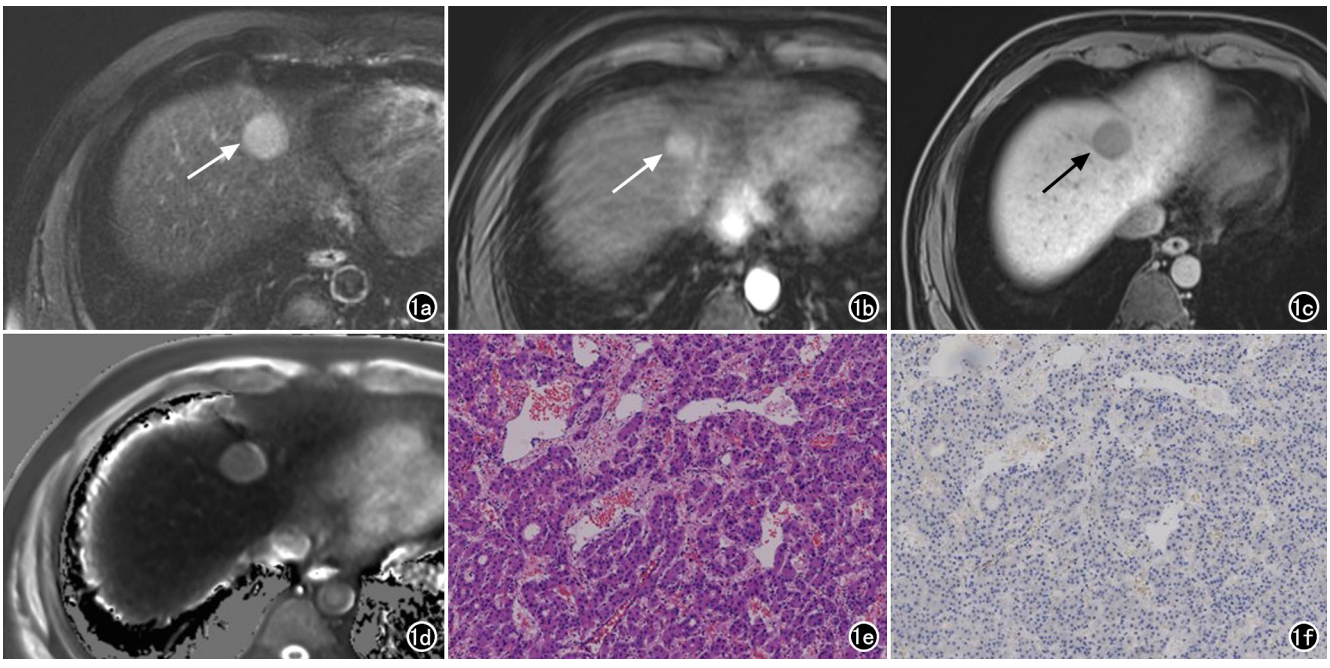

图 1 患者，男，48 岁，CK19/MVI 双阴性表达 HCC 患者。a)平扫 T_2WI 抑脂横轴面图像，病灶边缘光整(箭)；b)动脉期 T_1WI 横轴面图像，病灶呈非环形强化(箭)；c)肝胆期 T_1WI 横轴面图像，病灶呈低信号，无瘤周低信号(箭)；d)肝胆期 T_1-mapping 横轴面图像，T1rt-20min=(513.3±21.4)ms；e)HE 染色(×100)图像，MVI 阴性；f)CK19 免疫组化染色(×100)图像，CK19 阴性。

表 3 CK19/MVI 双阳组与非双阳组的影像特征比较 (n,%)

影像特征	双阳组(n=19)	非双阳组(n=87)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
T1rt-pre(ms)	1512.4±297.9	1320.5±251.8	2.911	0.004
T1rt-20min(ms)	925.8±181.6	785.1±175.0	3.078	0.005
rrT1rt-20min	0.38±0.12	0.40±0.13	−0.602	0.549
ADC 值(mm^2/s)	933.2±124.4	1083.0±278.4	−2.289	0.024
肿瘤直径(cm)	6.8±3.4	4.3±2.4	3.850	<0.001
肿瘤包膜			3.920	0.048
完整	2(10.5)	29(33.3)		
无/不完整	17(89.5)	58(66.7)		
肿瘤边缘			6.868	0.009
光整	2(10.5)	37(42.5)		
不光整	17(89.5)	50(57.5)		
马赛克征			3.361	0.067
无	5(26.3)	43(49.4)		
有	14(73.7)	44(50.6)		
坏死			6.905	0.009
无	6(31.6)	56(64.4)		
有	13(68.4)	31(35.6)		
出血			0.123	0.726
无	13(68.4)	63(72.4)		
有	6(31.6)	24(27.6)		
脂肪			—	0.466
无	15(78.9)	75(87.2)		
有	4(21.1)	11(12.8)		
DWI“靶征”			1.300	0.254
无	11(57.9)	62(71.3)		
有	8(42.1)	25(28.7)		
动脉期环形强化			2.258	0.133
无	6(31.6)	44(50.6)		
有	13(68.4)	43(49.4)		
瘤周强化			9.870	0.002
无	5(26.3)	57(65.5)		
有	14(73.7)	30(34.5)		
肝胆期“靶征”			—	0.743
无	15(78.9)	72(82.8)		
有	4(21.1)	15(17.2)		
肝胆期瘤周低信号			11.227	0.001
无	5(26.3)	59(67.8)		
有	14(73.7)	28(32.2)		
卫星结节			2.174	0.140
无	11(57.9)	65(74.7)		
有	8(42.1)	22(25.3)		

注:T1rt-pre:T1 弛豫时间-增强前;T1rt-20 min:T1 弛豫时间-增强后 20 min;rrT1rt:T1 弛豫时间减低率。

达者 19 例(17.9%),与既往研究结果相仿[7]。通过双阳组与非双阳组临床及影像特征的组间比较及多因素 Logistic 回归分析,得出 PLR、T1rt-20min、肝胆期瘤周低信号等 3 个独立预测因子,成功构建了列线图模型,可为个体化预测提供参考。

1.临床特征组间比较分析

炎症被认为是癌症的第七个标志。它可以创造一个以组织重排、免疫抑制和丰富的生长因子为特征的组织微环境,从而改变组织稳态的局部控制、细胞增殖和遗传稳定性,全身炎性指标与 HCC 的预后密切相关[15,16]。PLR、NLR 分别是外周血小板与淋巴细胞的比值、中性粒细胞与淋巴细胞比值,它们是一种常用的炎症相关指标。这些炎症因子可以促进肿瘤血管的生成,从而导致肿瘤的侵袭性更高。Chen 等[15]指出 PLR 是 HCC 根治性切除术后肝外转移的独立风险因素,其临界值为≥107.67。Park 等[16]指出立体定性放疗后 PLR 与 NLR 的升高与较差的预后有关,其中 PLR 的临界值为>90。本研究结果显示 NLR、PLR 组间差异具有统计学意义(P<0.05),其中 PLR 是独立预测因子[OR:1.011(95%CI:1.004~1.019)],具有较高的敏感度,临界值为>93.13,与上述研究结果相仿。笔者推测 CK19/MVI 双阳表达的 HCC 具有更高的侵袭能力,周围的炎症反应会更加明显。此外,本研究临床特征中年龄、AFP 的组间差异具有统计学意义。既往研究表明 AFP 是 HCC 中 CK19[10]及 MVI[17]表达的独立预测因子。虽然在本研究中 AFP 未进入最终模型,但它在预测 CK19 及 MVI 双阳表达中仍具有意义,有待后续进一步扩大样本量进行研究。

2.影像特征组间比较分析

Gd-EOB-DTPA 是一种肝胆特异性 MRI 对比剂,可通过有机阴离子转运蛋白多肽(organic anion transporting polypeptide,OATP)途径被肝细胞吸收,结合 T_1-mapping、DWI 等参数能精准且客观地对肿瘤特征进行定量评估。本研究结果表明多定量参数(T1rt-pre、T1rt-20 min、ADC 值、肿瘤直径)的组间差异具有统计学意义(P<0.05),其中 T1rt-20 min 是独立预测因子[OR:1.004(95%CI:1.001~1.008)],具有

表 4 CK19/MVI 双阳组与非双阳组的多因素 Logistic 回归分析结果

指标	回归系数	标准误	P 值	OR(95%CI)
PLR	0.011	0.004	0.002	1.011(1.004~1.019)
T1rt-20min	0.004	0.002	0.019	1.004(1.001~1.008)
肝胆期瘤周低信号	1.905	0.704	0.007	6.721(1.690~26.731)

注:CI:置信区间

表 5 独立预测因子的诊断效能分析

指标	敏感度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	Youden 指数	临界值(cut-off)	P 值
PLR	89.5	48.3	0.729(0.634~0.810)	0.38	>93.13	<0.001
T1rt-20min	84.2	51.7	0.706(0.609~0.790)	0.34	>798	<0.001
肝胆期瘤周低信号	73.7	67.8	0.708(0.611~0.792)	0.42	有	<0.001
Model	84.2	77.0	0.854(0.772~0.915)	0.61	—	<0.001

注:PLR:血小板与淋巴细胞比值;T1rt-20min:T1 弛豫时间-增强后 20min。

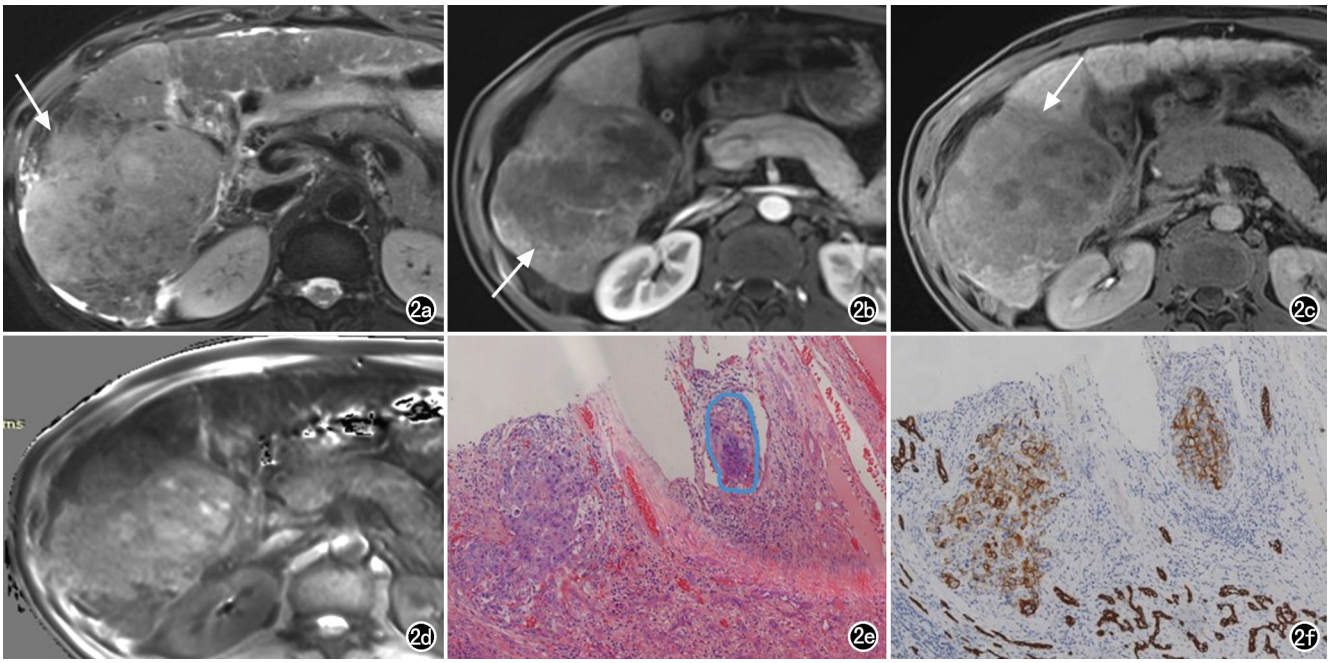

图 2 患者，男，44 岁，男性，CK19/MVI 双阳性表达 HCC 患者。a)平扫 T_2WI 抑脂横轴面图像，病灶边缘不光整(箭)；b)动脉期 T_1WI 横轴面图像，病灶呈环形强化(箭)；c)肝胆期 T_1WI 横轴面图像，病灶呈低信号并伴有瘤周低信号(箭)；d)肝胆期 T_1-mapping 横轴面图像，T1rt-20 min＝(818.2±170.5)ms；e)HE 染色(×100)图像，MVI 阳性；f)CK19 免疫组化染色(×100)图像，CK19 阳性。

较高的敏感度，临界值为＞798 ms。Choi 等[18]研究表明肝胆期肿瘤-肝脏信号比是预测 CK19 的独立预测因子。Tang 等[19]研究也表明 T1 弛豫时间减低率是预测 MVI 阳性的独立预测因子，可见肝胆期的 T1 值或 T1 弛豫时间能够精准预测 CK19 及 MVI。笔者推测 CK19 及 MVI 双阳性的 HCC 侵袭能力更强，瘤内细胞密集度及增殖度会更高，肿瘤中含有的正常肝细胞比例会越低，Gd-EOB-DTPA 吸收也随之减少，从而导致 T1rt-20min 值就越大。另外，虽然肿瘤直径、ADC 值未能进入最终模型，但仍然提示 CK19/MVI 双阳性表达的 HCC 通常肿瘤会更大，肿瘤弥散受限程度会更高。本研究结果表明多定性参数(肿瘤包膜、肿瘤边缘、坏死、瘤周强化、肝胆期瘤周低信号)的组间差异具有统计学意义(P＜0.05)，其中肝胆期瘤周低信号是独立预测因子[OR：6.721(95% CI：1.690～26.7311)]，具有较高的特异度，既往研究表明它是 MVI 的独立预测因子[11,12]。肝胆期瘤周低信号形成的原因可能是 MVI 引起的肿瘤周围血流灌注的改变影响了肝细胞膜上 OATP 的功能，瘤周肝细胞对 Gd-EOB-DTPA 的摄取减少，从而呈现相对低信号[20]。笔者推测 CK19 阳性 HCC 往往有向胆管细胞分化倾向，瘤内促纤维化间质相对增多，这些纤维间质犹如“桥梁”，对 MVI 阳性表达具有协同作用，从而导致更容易形成肝胆期瘤周低信号。此外，虽然肿瘤包膜、肿瘤边缘、坏死、瘤周强化未能进入最终模型，但这些特征也可以提示 HCC 中 CK19 及 MVI 双阳性表达的侵袭性。

3.多因素 Logistic 回归分析结果及列线图模型的

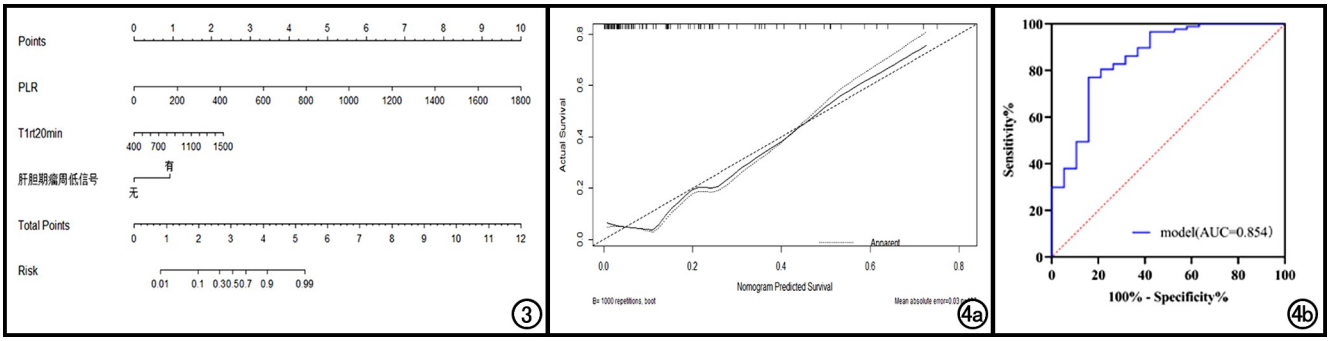

图 3 CK19/MVI 双阳性表达的 Nomogram 列线图模型。 **图 4** a)校准曲线与标准曲线贴合良好；b)预测模型的 AUC 值为 0.854(95% CI：0.772～0.915)。

建立

最终，PLR、T1rt-20 min、肝胆期瘤周低信号等 3 个独立预测因子应用于列线图模型构建。Gd-EOB-DTPA 增强多模态 MRI 列线图模型通过简单的加法运算即可得到 CK19/MVI 双阳性表达的发生概率，有利于对患者进行个性化预测，该模型的 ROC 曲线下面积为 0.854(95% CI：0.772～0.915)，且相比单一预测因子具有较高的特异度及敏感度，校准曲线贴合良好，表明该模型具有较好的预测效能。

本研究具有以下局限性：①本研究为单中心回顾性研究，样本量相对较少，可能存在选择偏倚；②未对非双阳组进一步细分探讨，今后将联合多中心进一步扩充样本量，进行亚分类比较分析；③ROI 为手动勾画，可能存在测量误差；④本研究剔除了多发性肝癌(＞2 个)，因本研究是回顾性研究，无法保证多发病灶的影像图像与病理图像一一对应，多发性肝癌临床并不少见，今后笔者将对其进行前瞻性研究。

综上所述，本研究结果表明钆塞酸二钠增强多模态 MRI 联合临床特征术前能够较好地同时预测 CK19 表达及微血管侵犯，并通过列线图模型为个体化预测提供参考。

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].中华肝脏病杂志，2020，28(2)：112-128.

[2] Zhang H，Han J，Xing H，et al.Sex difference in recurrence and survival after liver resection for hepatocellular carcinoma：A multicenter study[J].Surgery，2019，165(3)：516-524.

[3] Imamura H，Matsuyama Y，Tanaka E，et al.Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J].J Hepatol，2003，38(2)：200-207.

[4] 熊亮霞，方淇民，李淑豪，等.术前增强 CT 影像组学预测肝癌术后早期复发的价值[J].放射学实践，2022，37(4)：432-436.

[5] Shuyao W，Mingyang B，Feifei M，et al.CK19 predicts recurrence and prognosis of HBV positive HCC[J].J Gastrointest Surg，2022，26(2)：341-351.

[6] Feng LH，Zhu YY，Zhou JM，et al.A practical risk classification of early recurrence in hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after hepatectomy：a decision tree analysis[J].Ann Surg Oncol，2023，30(1)：363-372.

[7] Qin SD，Zhang J，Qi YP，et al.Individual and joint influence of cytokeratin 19 and microvascular invasion on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J].World J Surg Oncol，2022，20(1)：209.

[8] Lee CW，Lin SE，Tsai HI，et al.Cadherin 17 is related to recurrence and poor prognosis of cytokeratin 19-positive hepatocellular carcinoma[J].Oncol Lett，2018，15(1)：559-567.

[9] Chu T，Zhao C，Zhang J，et al.Application of a convolutional neural Network for multitask learning to simultaneously predict microvascular invasion and vessels that encapsulate tumor clusters in hepatocellular carcinoma[J].Ann Surg Oncol，2022，29(11)：6774-6783.

[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] 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.

[12] Hong SB，Choi SH，Kim SY，et al.MRI features for predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma：a systematic review and meta-analysis[J].Liver Cancer，2021，10(2)：94-106.

[13] Tian G，Kong D，Jiang T，et al.Complications after percutaneous ultrasound-guided liver biopsy：a systematic review and meta-analysis of a population of more than 12，000 patients from 51 cohort studies[J].J Ultrasound Med，2020，39(7)：1355-1365.

[14] Dube JP，Azzi Z，Semionov A，et al.Imaging of post transthoracic needle biopsy complications[J].Can Assoc Radiol J，2019，70(2)：156-163.

[15] Chen Y，Zeng J，Guo P，et al.Prognostic significance of Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) in extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma after curative resection[J].Cancer Manag Res，2021，13：1395-1405.

[16] Park Y，Chang AR.Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma treated with stereotactic body radiotherapy[J].Korean J Gastroenterol，2022，79(6)：252-259.

[17] Xiong Y，Cao P，Lei X，et al.Accurate prediction of microvascular invasion occurrence and effective prognostic estimation for patients with hepatocellular carcinoma after radical surgical treatment[J].World J Surg Oncol，2022，20(1)：328.

[18] 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.

[19] Tang M，Zhou Q，Huang M，et al.Nomogram development and validation to predict hepatocellular carcinoma tumor behavior by preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI[J].Eur Radiol，2021，31(11)：8615-8627.

[20] Lee S，Kim SH，Lee JE，et al.Preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma[J].J Hepatol，2017，67(3)：526-534.

(收稿日期：2022-11-27 修回日期：2023-03-28)