

论 著

DWI在肝脏恶性肿瘤微血管侵犯中的诊断价值及其意义探讨

1. 湖南省第二人民医院放射科

(湖南 长沙 410007)

2. 湖南省人民医院放射科

(湖南 长沙 410007)

刘旋辉¹ 毛志群² 罗 晓¹

【摘要】目的 探讨磁共振弥散加权成像(DWI)对于肝脏恶性肿瘤微血管侵犯(MVI)中的诊断价值。**方法** 回顾性分析2014~2017年在我院普外科确诊的60例肝细胞癌(HCC)患者的临床和影像学资料。按照术前DWI的肿瘤信号强度(SI)分为均匀SI和强SI,定量测定SI和表面弥散系数(ADC),并进行Logistic回归分析MVI的独立预测因子。分析HCC病灶组织学分级与ADC、SI的相关性。**结果** 单因素回归分析结果显示,组织学3级、肿瘤体积大、高SI、低ADC与MVI显著相关。多因素回归分析结果显示,组织学3级和低ADC是MVI的独立预测因子。ADC在 $1.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ 的诊断界值(cutoff值)时,诊断MVI敏感性93.5%,特异性72.2%;与不存在MVI的HCC组织学2级病灶相比较,存在MVI的HCC组织学2级病灶的ADC明显降低($P < 0.05$);对于组织学3级病灶而言,存在MVI的HCC病灶的ADC有降低的趋势。此外,与不存在MVI的HCC组织学2级和3级病灶相比较,存在MVI的HCC病灶SI比值有增加的趋势。**结论** DWI诊断MVI中具有重要作用,组织学3级和低ADC($< 1.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$)均是HCC术后MVI的预测因子,且HCC病灶组织学分级与ADC、SI均有紧密关联,可借助DWI参数评估组织学分级。

【关键词】 磁共振成像; DWI; 肝细胞癌; 微血管侵犯

【中图分类号】 R445.2; R735.7

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.10.024

通讯作者: 毛志群

The Value of DWI in the Diagnosis of Micro-vascular Invasion of Liver Malignant Tumor and Exploration of its Significance

LIU Xuan-hui, MAO Zhi-qun, LUO Xiao. Department of Radiology, The Second People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410007, Hunan Province, China

[Abstract] Objective To investigate the value of magnetic resonance diffusion weighted imaging (DWI) in the diagnosis of micro-vascular invasion (MVI) in liver cancer, and to explore its significance. **Methods** The clinical and imaging data of 60 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) diagnosed by general surgery in our hospital from 2014 to 2017 were retrospectively analyzed. The SI and the surface diffusion coefficient (ADC) were quantitatively determined according to the SI, SI signal intensity (SI). In addition, this study also conducted a logistic regression analysis of independent predictors of MVI. The correlations between histological grading of HCC lesions and ADC and SI were analyzed. **Results** Univariate regression analysis showed that histological grade 3, tumor volume, high SI and low ADC were significantly correlated with MVI. Multivariate regression analysis showed that histological grade 3 and low ADC were independent predictors of MVI. ADC at diagnosis of $1.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ cutoff value (cutoff value), the diagnosis of MVI sensitivity of 93.5%, specificity of 72.2%. Compared with HCC grade 2 lesions without MVI, the ADC of HCC grade 2 lesions with MVI was significantly lower ($P < 0.05$). For histologic grade 3 lesions, there is a tendency to decrease ADC in the presence of MVI HCC lesions. In addition, the SI ratio of HCC lesions with MVI tended to increase compared with those without MVI in histological grade 2 and 3 lesions. **Conclusion** DWI plays an important role in the diagnosis of MVI. Histological grade 3 and low ADC ($< 1.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) are the prediction factors of MVI after HCC. The histological grading of HCC lesions is closely related to ADC and SI, and the histological grading can be evaluated by DWI parameters.

[Key words] Magnetic Resonance Imaging; DWI; Hepatocellular Carcinoma; Micro-vascular Invasion

肝细胞癌(HCC)是肝脏最常见的原发性恶性肿瘤,占癌症相关性死亡率的第三位^[1]。HCC的5年内复发率高达70%,肝叶切除术的结果仍不能尽如人意^[2]。肝叶切除术的成功与否取决于HCC的性质,包括肿瘤体积、数量、组织学分级以及微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)^[3-4],其中MVI也与肝移植之后的预后较差有关。虽然近年来影像学技术得到了较大的发展,但在术前预测和诊断MVI还是非常困难。磁共振弥散加权成像(DWI)是近年来新出现的一种影像学技术。研究发现^[5],DWI有助于早期发现HCC和鉴别诊断HCC和良性占位性病变。DWI也被用于HCC的术前组织学分级^[6]。HCC组织学是MVI的预测因子^[7]。然而,DWI的影像学特征与HCC的MVI的相关性却少有研究报道。鉴于此,本研究特对既往收治的60例HCC患者的临床和影像学资料进行回顾分析,旨在探讨DWI对于MVI的诊断价值,并探讨HCC患者MVI的危险因素,分析HCC患者组织学分级与DWI参数ADC与SI的关系,为临床上使用这种影像学技术提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析2014~2017年在我院普外科确诊的60

例肝细胞癌(HCC)患者的临床和影像学资料。所有患者均接受了术前DWI和肝叶切除术。男性54例,女性6例,年龄35~75岁,平均年龄56.0岁。从术前DWI至肝叶切除术的平均时间为12.7d(1~45d)。

1.2 MRI检查方法 采用3.0T MR系统(PHILIPS Ingenia 3.0),八通道体部线圈,平扫采用轴位快速自旋回波序列T₂WI压脂(TR7500ms, TE87ms, 回波链长8)、扰相位梯度回波序列T₁WI加化学位移(TR185ms, TE2.3ms, 反转角90°)、冠状位真稳态进动快速成像序列,层厚6mm,层距1mm,扫描层数18层,加呼吸门控。增强扫描采用LAVA序列,TR3.6ms,TE1.7ms; DWI采用轴位平面回波序列(echoplanar imaging,

EPI), b=500s/mm², TR2000ms, TE63.3ms, 视野(FOV)38cm×38cm, 矩阵130×128, 激励次数(NEX)2, 层厚6mm, 层间距1mm, 对比剂Gd-DTPA用量为0.2mL/kg。扫描后DWI数据传至Advantage Workstation 4.3工作站后处理合成表观扩散系数(ADC)。

1.3 图像分析及统计学分析 由3名影像科医师盲法阅片诊断。应用SPSS17.0统计学软件进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用两样本均数t检验。组内比较用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 存在和不存在MVI的HCC

表1 存在和不存在MVI的HCC病灶的DWI影像学表现比较 [$\bar{x} \pm s$; n, %]

	所有病灶 (n=67)	不存在MVI的 病灶 (n=36)	存在MVI的 病灶 (n=31)	P值
年龄(岁)	56.0 ± 2.3	55.3 ± 3.4	56.8 ± 3.5	0.54
甲胎蛋白(ng/mL)	8.18 ± 2.94	6.92 ± 2.09	8.34 ± 3.89	0.23
去 γ -羧基凝血酶原(mAU/mL)	46.0 ± 15.0	38.5 ± 11.9	46.5 ± 13.4	0.13
组织学分级, n(%)				0.004
1	6(9.0)	6(16.7)	0	
2	46(68.7)	27(75.0)	19(61.3)	
3	15(22.3)	3(8.3)	12(38.7)	
肿瘤直径(mm)	34.06 ± 4.49	29.97 ± 4.16	38.81 ± 8.42	0.0495
SI比值				
b=50 sec/mm ²	3.02 ± 0.36	2.62 ± 0.47	3.49 ± 0.56	0.018
b=400 sec/mm ²	2.93 ± 0.36	2.58 ± 0.45	3.33 ± 0.56	0.039
b=800 sec/mm ²	2.57 ± 0.29	2.18 ± 0.35	3.03 ± 0.46	0.003
ADC($\times 10^{-3}$ mm ² /sec)	1.10 ± 0.04	1.21 ± 0.06	0.98 ± 0.04	<0.001

病灶的DWI影像学表现比较 在60例患者中一共发现了67个HCC病灶,其中31例患者的31个(46.3%)HCC病灶存在MVI。肿瘤直径7~100mm(平均34.06mm)。与不存在MVI的HCC病灶(36个)相比较,存在MVI的HCC病灶(31个)的SI比值明显增加(P<0.05),ADC明显降低(P<0.001)。此外,存在MVI的病灶体积更大,组织学3级的比例更高,见表1。

2.2 HCC病灶发生MVI的风险因素 单因素Logistic回归分析结果显示,组织学3级、肿瘤体积、SI比值以及ADC是MVI的显著风险因素(P<0.05)。多因素Logistic回归分析结果显示,组织学3级(P=0.049)和ADC(P<0.001)是MVI的独立预测因子。ADC在 1.11×10^{-3} mm²/sec的诊断界值(cutoff值)时,诊断MVI敏感性、特异性以及准确性分别为93.5%、72.2%以及82.1%,见图1-8。

2.3 HCC病灶组织学分级与ADC和SI比值的相关性 与不存在MVI的HCC组织学2级病灶相比较,存在MVI的HCC组织学2级病灶的ADC明显降低(P<0.05);对于组织学3级病灶而言,存在MVI的HCC病灶的ADC有降低的趋势。此外,与不存在MVI的HCC组织学2级和3级病灶相比较,存在MVI的HCC病灶SI比值有增加的趋势,见表2。

3 讨论

表2 HCC病灶组织学分级与ADC的相关性

	1级 (n=6)	2级 (n=46)			3级 (n=15)		
	不存在MVI	不存在MVI (n=27)	存在MVI (n=19)	P	不存在MVI (n=3)	存在MVI (n=12)	P
SI比值							
b=50 sec/mm ²	2. 20 ± 0. 94	2. 54 ± 0. 5	3. 53 ± 0. 86	0. 046	4. 22 ± 2. 58	3. 42 ± 0. 67	0. 62
b=400 sec/mm ²	2. 49 ± 1. 11	2. 44 ± 0. 52	3. 33 ± 0. 84	0. 07	4. 12 ± 0. 98	3. 33 ± 0. 74	0. 08
b=800 sec/mm ²	2. 03 ± 0. 84	2. 15 ± 0. 44	3. 03 ± 0. 69	0. 03	2. 74 ± 1. 68	3. 02 ± 0. 58	0. 58
ADC (10 ⁻³ mm ² /sec)	1. 21 ± 0. 14	1. 19 ± 0. 06	0. 97 ± 0. 04	< 0. 001	1. 35 ± 0. 84	0. 99 ± 0. 07	0. 20
肿瘤直径(mm)	22. 0 ± 8. 9	31. 3 ± 5. 1	41. 8 ± 12. 3	0. 11	33. 7 ± 11. 8	34. 1 ± 11. 6	0. 95

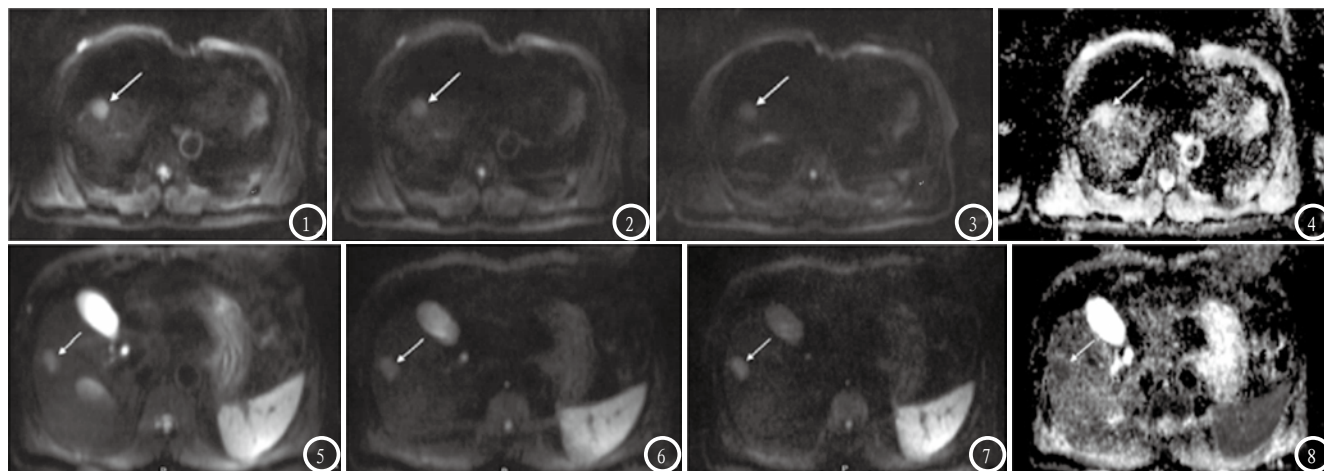


图1-4 66岁, 男性, 乙型肝炎肝硬化病史, 低分化HCC, 存在MVI(箭头)。图1-3 DWI图像, b值分别为50、400以及800sec/mm²; 图4 ADC图像显示肝脏右前下段直径2.1cm HCC。在b值分别为50、400以及800sec/mm²下, SI比值分别为1.78、1.79以及2.10。ADC值为 $0.68 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ 。图5-8 65岁, 男性, 乙型肝炎肝硬化病史, 高分化HCC, 无MVI(箭头)。图5-7 DWI图像, b值分别为50、400以及800sec/mm²; 图8 ADC图像显示肝脏右前段直径2.1cmHCC。在b值分别为50、400以及800sec/mm²下, SI比值分别为1.50、1.36以及1.54。ADC值为 $1.17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ 。

HCC是肝脏最常见的原发性恶性肿瘤。在术前进行MVI的预测和诊断对于制订和完善手术方案非常重要。然而, 在术前准确地预测MVI非常困难。Griffin等^[8]的研究结果显示, 传统MRI不能有效地发现MVI。Chandarana等^[9]的研究结果显示, 肿瘤多中心病灶与MVI显著相关。Kim等^[10]的研究结果显示, 脂蛋白酸增强MRI发现的肝脏胆道周围肿瘤低密度信号对于预测MVI具有很高的特异性。Kornberg等^[11]的研究结果显示, 正电子发射断层扫描(PET)发现^[12]脱氧葡萄糖摄取增加能够预测MVI和HCC复发。然而, 迄今为止, 国内外关于DWI的影像学特征与HCC的MVI的相关性的探讨报道尚少。

本研究中单因素回归分析结果显示, 组织学3级、肿瘤体积大、高SI、低ADC与MVI显著相关。多因素回归分析结果显示, 组织学3级和低ADC是MVI的独立预测因子。ADC在 $1.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ 的诊断阈值(cutoff值)时, 诊断MVI敏感性93.5%, 特异性72.2%。组织学分级是MVI发生的危险因素, 但是由于HCC术前检测组织学分级的难度较大, 可行性^[13-14]较差。因此应当从DWI检测着手分析其影像学特征与MVI的关系。DWI

是能够在活体组织中进行水分子扩散测量的唯一方法。在活体组织中, 细胞外和微循环内的水分子运动是形成DWI信号的主要因素, 不同组织中水分子的多少不同, 所处的环境以及运动速率不同, 因此不同组织的扩散系数不同, DWI上反映的信号强度也不同^[15-17]。由于ADC反映了毛细血管的灌注和分子的扩散, 存在MVI的HCC病灶的毛细血管的灌注降低, 导致了ADC数值的降低^[18-20]。但是目前对于存在MVI的HCC病灶在DWI影像学上表现出的低ADC和高SI比值的具体机制尚不完全明了。因此, 在未来的研究中有必要进行体素内不相干运动成像(IVIM)以评价存在MVI的HCC病灶的毛细血管网中随机血流微循环灌注情况。

此外, 本研究中还显示, 与不存在MVI的HCC组织学2级病灶相比较, 存在MVI的HCC组织学2级病灶的ADC明显降低($P < 0.05$); 对于组织学3级病灶而言, 存在MVI的HCC病灶的ADC有降低的趋势。此外, 与不存在MVI的HCC组织学2级和3级病灶相比较, 存在MVI的HCC病灶SI比值有增加的趋势, 提示HCC病灶组织学分级与ADC和SI有紧密的关系。正因为MVI和组织

学分级术前检测非常困难, 因而参照本次研究结果可知对HCC患者术前采用DWI进行检测并获得ADC和SI参数有助于评估组织学分级情况和MVI的发生情况。由于肿瘤的组织学分级难以在术前确定^[21], 因此DWI的结果例如ADC对于术前预测MVI尤其重要, 这也从另一个侧面解释了存在MVI的HCC病灶在DWI影像学上表现出的低ADC。

综上所述, 与不存在MVI的HCC相比较, 存在MVI的HCC具有高SI比值和低ADC。组织学3级和 $\text{ADC} \leq 1.11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ 是MVI的独立预测因子, 且HCC组织学分级与DWI检测ADC和SI的结果均有紧密的关系。因此, DWI上的高SI比值和低ADC可能是HCC术前评估中MVI的有效预测因子。由于MVI是手术预后不良的重要因素, 因此术前DWI的结果可能会影响手术策略的制订和完善。

参考文献

- [1] Yang JD, Roberts LR. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma [J]. Infect Dis Clin North Am, 2010, 24: 899-919.
- [2] Poon RT. Prevention of

- recurrence after resection of hepatocellular carcinoma: a daunting challenge[J]. *Hepatology*, 2011, 54: 757-759.
- [3] Nathan H, Schulick RD, Choti MA, et al. Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2009, 249: 799-805.
- [4] Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137: 850-855.
- [5] Shirabe K, Kajiyama K, Abe T, et al. Predictors of microscopic portal vein invasion by hepatocellular carcinoma: measurement of portal perfusion defect area ratio[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24: 1431-1436.
- [6] Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR imaging of the liver[J]. *Radiology*, 2010, 254: 47-66.
- [7] Marrero JA, Welling T. Modern diagnosis and management of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Liver Dis*, 2009, 13: 233-247.
- [8] Griffin N, Addley H, Sala E, et al. Vascular invasion in hepatocellular carcinoma: is there a correlation with MRI[J]. *Br J Radiol*, 2012, 85: 736-744.
- [9] Chandarana H, Robinson E, Hajdu CH, et al. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: is it predictable with pretransplant MRI[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196: 1083-1089.
- [10] Kim H, Park MS, Choi JY, et al. Can microvessel invasion of hepatocellular carcinoma be predicted by pre-operative MRI[J]. *Eur Radiol*, 2009, 19: 1744-1751.
- [11] Kornberg A, Freesmeyer M, Barthel E, et al. 18F-FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9: 592-600.
- [12] Vandecaveye V, De Keyser F, Verslype C, et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2009, 19: 2456-2466.
- [13] Nagano Y, Shimada H, Takeda K, et al. Predictive factors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma larger than 5 cm[J]. *World J Surg*, 2008, 32: 2218-2222.
- [14] 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: 1375-1382.
- [15] Lai PH, Hsu SS, Ding SW, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion weighted imaging in intracranial cystic mass lesions[J]. *Surg Neurol*, 2007, 68: 25-36.
- [16] Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular lesions: estimation of grade of malignancy of hepatocellular carcinoma[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30: 1005-1011.
- [17] Heo SH, Jeong YY, Shin SS, et al. Apparent diffusion coefficient value of diffusion weighted imaging for hepatocellular carcinoma: correlation with the histologic differentiation and the expression of vascular endothelial growth factor[J]. *Korean J Radiol*, 2010, 11: 295-303.
- [18] Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, et al. Predictor for histological microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection[J]. *World J Surg*, 2010, 34: 1034-1038.
- [19] Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, et al. Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102: 462-468.
- [20] Xu PJ, Yan FH, Wang JH, et al. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2010, 34: 506-512.
- [21] Nasu K, Kuroki Y, Tsukamoto T, et al. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193: 438-444.

(本文编辑: 张嘉瑜)