

论 著

MR扩散加权成像术前评估肝细胞肝癌分化程度的应用价值

河南省人民医院放射科

(河南 郑州 450003)

文泽军 朱绍成

【摘要】目的 探讨常规DWI单指数模型与体素内不相干运动双指数模型定量参数在肝细胞肝癌分化程度的价值。**方法** 前瞻性研究102例肝细胞肝癌患者,经手术病理证实高分化40例,中分化32例,低分化30例。所有患者术前均行胸部常规MRI序列和IVIM-DWI序列扫描,经后处理工作站处理图像,测量病灶的表观扩散系数(ADC, Apparent Diffusion Coefficient)、慢速表观扩散系数(D, slow Apparent Diffusion Coefficient)、快速表观扩散系数(D*, fast Apparent Diffusion Coefficient)、快速扩散所占总体扩散的百分比(f, fraction of fast apparent diffusion coefficient)。采用单因素方差分析比较肝细胞肝癌不同分化程度之间参数的差异;采用受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic curve, ROC曲线)评价各参数鉴别低分化肝细胞肝癌的诊断价值。**结果** 不同分化程度肝细胞肝癌之间的ADC, D值的差异均有统计学意义(F值分别为:13.939, 31.035; 均P<0.01),不同分化程度肝细胞肝癌之间的D*, f值的差异均无统计学意义(F值分别为:1.473, 2.477; 均P>0.05);各参数中D值鉴别低分化肝细胞肝癌的诊断效能最高,ROC曲线下面积(Areas under curves, AUC)0.928、阈值为 $0.982 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ 、敏感度93.3%、特异度87.5%。**结论** 常规DWI序列与IVIM-DWI序列定量参数有助于术前临床评估肝细胞肝癌分化程度,其中IVIM-DWI参数值D具有最高的诊断价值。

【关键词】 磁共振成像; 肝细胞肝癌; 分化程度

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.04.026

通讯作者: 朱绍成

Preoperative Evaluation in Hepatocellular Carcinoma Pathological Differentiation by Diffusion-weighted MR Imaging

WEN Ze-jun, ZHU Shao-cheng. Department of Radiology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

[Abstract] Objective To investigate the value of quantitative parameters of conventional DWI model and bi-exponential Intravoxel incoherent motion (IVIM) model in pathological differentiation of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A prospective study of 102 patients with hepatocellular carcinoma confirmed with surgically confirmed HCCs. And well differentiated in 40 cases, moderately differentiated in 32 cases, poorly differentiated in 30 cases. All patients were underwent conventional chest MRI and IVIM-DWI sequences before operation. The images were processed by post-processing workstation. Apparent Diffusion Coefficient (ADC), slow Apparent Diffusion Coefficient(D), fast Apparent Diffusion Coefficient (D*) and fraction of fast apparent diffusion coefficient (f) were independently measured. The differences of parameters were compared among the pathological differentiations by using analysis of variance (ANOVA). Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to evaluate the diagnostic efficiency of distinguishing poorly differentiated hepatocellular carcinoma. **Results** The differences of ADC and D in different pathological differentiations were statistically significant(F=13.939,31.035; respectively, all P<0.01). And there were no significant differences in D*, f values.(F=1.473, 2.477; respectively, all P>0.05). The diagnostic efficiency of D value in differentiating poorly differentiated hepatocellular carcinoma with the area under the ROC curve (AUC) was 0.928, the sensitivity, 93.3%, the specificity, 87.5%. **Conclusion** The quantitative parameters of conventional DWI model and IVIM model are helpful for preoperative clinical evaluation of hepatocellular carcinoma pathological differentiation, and the value of IVIM-derived D value has best diagnostic value.

[Key words] Magnetic Resonance Imaging; Hepatocellular Carcinoma; Pathological Differentiation

肝细胞肝癌(HCC, Hepatocellular carcinoma)是肝脏最常见的原发性恶性肿瘤,约占85%^[1]。其生存率约占3%-5%,死亡率仅次于肺癌、胃癌居第三位^[2-3]。研究证明,肝细胞肝癌的分化程度与病人预后密切相关,影响着患者肿瘤根治性切除术后的长期生存率^[4]。然而,常规影像学检查方法不能获得反映肿瘤分化程度的相关信息。扩散加权成像(DWI, Diffusion Weighted Imaging)能够反映组织内水分子运动,在肿瘤病变的良恶性判断、鉴别诊断、分化程度等中发挥着重要作用^[5],但是常规DWI定量参数表观扩散系数(ADC)包括微循环灌注的信息^[6]。体素内不相干运动DWI(IVIM-DWI, Intravoxel Incoherent Motion DWI)可以获取反映组织扩散和微循环灌注的量化指标^[7-8]。IVIM-DWI在临床上的应用越来越广泛,有国内外学者已经在肝细胞肝癌、胶质瘤、食管癌等肿瘤分化程度方面进行了相关研究^[9-11]。IVIM-DWI在肝细胞肝癌分化程度方面进行了初步研究,但是未进行常规DWI与IVIM-DWI进行相关比较的研究,本文旨在进行DWI单指数模型与体素内不相干运动双指数模型参数在肝细胞肝癌分化程度中的应用研究。

1 材料与方 法

1.1 一般资料 收集自2017.03到2018.06河南省人民医院肝脏占位患者168例。受试者纳入标准：(1)临床怀疑肝占位；(2)MRI检查前无射频消融及放、化疗病史等；(3)被检查患者体内无金属植入物、心脏起搏器、幽闭恐惧症等3.0T磁共振检查相关禁忌症；(4)最终病理结果证实为肝细胞肝癌；(5)磁共振检查图像质量满意符合诊断要求。本研究最终纳入患者102例，男78例，女24例，年龄46~75岁；其中高分化40例，中分化32例，低分化30例。

本研究为前瞻性研究，经河南省人民医院伦理委员会批准，所有受检者检查前均进行3.0T磁共振检查相关禁忌症的询问并签署相关知情同意书。

1.2 检查方法 采用美国GE Healthcare Discovery 750 3.0T MR扫描仪以及8通道体部相控阵线圈，采用呼吸门控。常规MRI平扫序列及参数：(1)轴位快速自旋回波(FSE)序列：T₁WI：TR/TE：18/2.1ms；矩阵：320×192；FOV：38×34.2 cm²；NEX：1.0；(2)轴位快速自旋回波

(FSE)序列：脂肪抑制T₂WI：TR/TE：18/2.1ms；4000/75.8ms；矩阵：320×320；FOV：38×38 cm²；NEX：2.0；(3)冠状位快速自旋回波(FSE)序列：T₂WI：TR/TE：2625/78.4ms；矩阵：352×288；FOV：42×37.8 cm²；NEX：0.55；常规序列总扫描时间大约8分钟。IVIM-DWI序列及参数：利用呼吸触发技术自由呼吸，采用轴位单次激发自旋平面回波成像(EPI)序列：TR/TE：4286/61.2ms；矩阵：128×128；FOV：38×28.5 cm²。共有12个b值，分别为10，20，40，80，100，150，200，400，600，800，1000，1200 sec/mm²，每个b值对应的NEX分别为6，4，2，2，2，1，1，2，4，6，6，8。IVIM-DWI序列扫描时间约10分钟，整个检查所用时间约25分钟。

1.3 图像分析 将检查图像数据传至美国GE AW4.6(Advantage Workstation4.6, GE Medical Systems)工作站进行处理。IVIM-DWI序列在AW4.6工作站内Functool MADC后处理软件，可以得到参数伪彩图像。在DWI原始图

像上选取病灶最大层面且在相邻3个层面手动勾画ROI，选取肿瘤的实性部分，避开肿瘤的坏死、囊变区域。测量的最终结果取3个层面所得结果的平均值作为最终结果。测量的数据包括：(1)常规DWI参数：表观扩散系数ADC；(2)IVIM成像参数：慢速表观扩散系数D、快速表观扩散系数D*、快速扩散所占总体扩散的百分比f。

体素内不相干运动双指数模型认为活体组织的ADC包含有组织扩散和组织微循环血流灌注两种信息，由于人体组织内水分子扩散速率不同，水分子的扩散分为两部分：扩散相对较慢的部分(水分子真实扩散)和扩散相对较快的部分(毛细血管网微循环灌注)^[12]。因此，基于体素内不相干运动双指数模型的信号衰减，通过b值的选择可以把组织中扩散速率不同的扩散和灌注信息进行区分开。

1.4 病理结果 由1名经验丰富的病理科消化道肿瘤诊断医师参照WHO世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列四型分级方法^[13]将肝细胞肝癌分为高分化、中分化、低分化及未分化。

1.5 统计学分析 采用SPSS

表1 不同分化程度HCC—IVIM与常规DWI参数值差异的比较

病理分级	例数	ADC (×10 ⁻³ mm ² /sec)	D (×10 ⁻³ mm ² /sec)	D* (×10 ⁻³ mm ² /sec)	f (%)
高分化	40	1.35 ± 0.29	1.11 ± 0.18	51.4 ± 17.2	26.3 ± 8.06
中分化	32	1.28 ± 0.16	1.06 ± 0.12	62.2 ± 29.2	22.1 ± 5.18
低分化	30	1.07 ± 0.17	0.85 ± 0.10	59.4 ± 36.4	24.6 ± 9.9
F		13.939	31.035	1.473	2.477
P		< 0.001	< 0.001	0.234	0.089

注：ADC：Apparent Diffusion Coefficient，表观扩散系数；D：慢速表观扩散系数；D*：快速表观扩散系数；f：灌注分数。
P < 0.05差异有统计学意义。

表2 ADC、D、D*、f各参数值鉴别低分化HCC的诊断价值

参数	AUC (95%CI)	阈值	最大约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)
ADC (×10 ⁻³ mm ² /sec)	0.830 (0.743, 0.897)	1.23	0.683	93.3	75.0
D (×10 ⁻³ mm ² /sec)	0.928 (0.859, 0.970)	0.982	0.808	93.3	87.5
D* (×10 ⁻³ mm ² /sec)	0.518 (0.417, 0.618)	72.2	0.211	43.3	77.8
f (100%)	0.516 (0.415, 0.616)	0.187	0.139	33.3	80.6

注：约登指数=敏感度-(1-特异度)；P < 0.05差异有统计学意义。

19.0软件包进行统计学分析,对数据进行($\bar{x} \pm s$)检验,参数满足正态、方差齐的采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-t检验,方差不齐采用Games-Howell检验。采用ROC曲线对比评价DWI单指数模型参数ADC与IVIM-DWI双指数模型参数(D、D*、f)鉴别低分化肝细胞肝癌的诊断效能,可以获得参数的ROC曲线下面积(AUC, Area Under ROC Curves),并采用Z检验比较各参数诊断低分化肝细胞肝癌的AUC的差异;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同分化程度HCC的DWI与IVIM双指数模型定量参数值比较

随着分化程度的减低,病灶的ADC, D值逐渐降低,且不同分化程度之间病灶的ADC, D值的差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),病灶的D*, f值的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。(见表1),图1-15分别为高分化、中分化、低分化病例,图16-19为不同分化程度之间各参数的对比。

2.2. 各定量参数鉴别低分化HCC的诊断效能

各定量参数ADC、D、D*、f值鉴别低分化肝细胞肝癌的诊断效能,其中参数D的诊断效能最高, AUC为0.928(0.859, 0.970)、阈值为 $0.982 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ 、敏感度93.3%、特异度87.5%。(见表2,图20)。参数ADC (AUC:0.830)与D(AUC:0.928)的ROC曲线下面积明显高于D* (AUC:0.518)与f(AUC:0.516)的ROC曲线下面积,且差异均有统计学意义($P < 0.05$); ADC与D的ROC曲线下面积差异有统计学意义($Z=2.247, P=0.0247$), D*与f的

ROC曲线下面积差异无统计学意义($Z=0.0275, P=0.9781$)。

3 讨 论

常规扩散加权成像(DWI, Diffusion Weighted Imaging)是一种测定组织内水分子运动的无创性检查方法,能够反映组织细胞内外水分子受限的情况,通过单指数模型得到定量参数值ADC。

IVIM-DWI成像是基于双指数模型的信号衰减,通过b值的选择把单纯水分子的扩散和微循环灌注的两部分信息区分开得到D、D*、f参数值。这些参数值反映组织内水分子扩散与灌注的情况,了解组织内微观结构的变化,得到反映病变组织本质特性的定量信息,对肿瘤疾病的诊断、分化程度的判断有着重要的临床价值。目前已经在胰腺、乳腺、肾脏、肝脏等部位有所研究^[14-17],本研究进一步将常规DWI与IVIM-DWI进行对比研究,反映其在肝细胞肝癌分化程度的临床应用价值。

本研究结果显示,不同分化程度之间ADC、D值差异有统计学意义($P < 0.01$),随着分化程度的减低,ADC、D值逐渐降低;随着分化程度的逐渐减低,细胞密度增大,细胞间隙变小,核质比增加,结构的复杂性增加,水分子扩散运动受到限制,使得反映包含有水分子扩散受限信息的参数值ADC、D随着分化程度的减低而逐渐减小。有学者对胶质瘤、食管癌分化程度上得到了与该研究一致的结果^[10-11]。本研究结果同时发现不同分化程度所测得的D值小于ADC值,主要是因为ADC包含有扩散和灌注两方面的信息, D反映了组织内单纯的水分子的

扩散信息,因此,ADC值要大于D值; Sungmin Woo^[9]等在研究肝细胞肝癌时发现不同分化程度之间ADC、D值差异有统计学意义($P < 0.05$),与本研究结果相符。

本研究结果显示,不同分化程度之间D*, f值差异无统计学意义($P > 0.05$)。有学者对前列腺不同组织进行了相关研究,得出了一致的结论^[18]。理论上, D*、f值是与灌注相关的参数, D*值主要依赖于组织微血管密度,与平均血流速度和平均毛细血管段的长度有关, f值反映的是微循环血流分数^[8]。本研究得出的结果可能与肿瘤的供血血管、微血管数量、血流速度等有关,同时, D*、f值对噪声变化比较敏感且测量的可重复性差,这也可能是原因之一。但是,有学者研究各参数对不同分化程度肝外胆管癌的诊断价值,得出不同分化程度肝外胆管癌的f值差异有统计学意义^[19]。同时相关研究发现肝细胞肝癌不同分化程度之间f值差异有统计学意义,与本研究结果不符^[20]。因此灌注参数(D*、f)对肝细胞肝癌分化程度的意义仍具有争议,需要加大样本量并做进一步深入研究。

本研究表明D、ADC鉴别低分化肝细胞肝癌的诊断效能明显高于D*、f; ADC与D的曲线下面积明显高于D*与f的曲线下面积,且差异均有统计学意义($P < 0.05$);同时D(AUC:0.928)的曲线下面积大于ADC(AUC:0.830)的曲线下面积,且差异有统计学意义($Z=2.247, P=0.0247$)。此结果与Zhu S等的研究结果一致^[11]。此研究结果表明参数D的诊断价值高于ADC,即IVIM-DWI的参数较常规DWI参数ADC能获取更多的信息。

本研究尚存不足之处:第一:本研究缺乏未分化癌病例,

且不同分化程度的样本量较少；第二：本研究中ROI选取病变最大层面的实性部分，并不能真实反映整个肿瘤组织的特性；第三：本研究图像质量及扫描时间受患者呼吸节律的影响，对于肝左叶的病灶的图像质量受心脏搏动、胃肠道蠕动等影响较大。

4 结 论

1. 肝细胞肝癌不同分化程度之间的ADC，D值的差异均有统计学意义。

2. IVIM双指数模型参数D和DWI单指数模型参数ADC鉴别低分化肝细胞肝癌的诊断效能高于D*、f值，其中IVIM-DWI参数D值诊断价值最高。

参考文献

[1] Kew MC. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 2002; 181-182: 35-38

[2] 钱林学, 刘玉江, 丁惠国. 小肝癌的影像学诊断进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(5): 479-486.

[3] World Health Organization. Mortality database. Available from: URL: <http://www.who.int/whosis/en>

[4] Zhou L, Rui JA, Ye DX, et al. Edmondson-Steiner grading increases the predictive efficiency of TNM staging for long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *World J Surg*, 2008, 32(8): 1748-1756.

[5] Iima M, Le Bihan D. Clinical Intravoxel Incoherent Motion and Diffusion MR Imaging: Past, Present, and Future[J]. *Radiology*. 2016; 278: 13-32.

[6] Filli L, Wurnig MC, Luechinger R, et al. Whole-body intravoxel incoherent motion imaging[J]. *Eur Radiol* 2015; 25: 2049-2058.

[7] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders[J]. *Radiology*, 1986, 161(2): 401-407.

[8] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging[J]. *Radiology*, 1988, 168(2): 497-505.

[9] 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: 758-767.

[10] Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, et al. Differentiation of high-grade and low-grade diffuse gliomas by intravoxel incoherent motion MR imaging[J]. *Neuro Oncol*. 2016; 18: 132-41.

[11] Zhu S, Wei Y, Gao F, Li L, Liu Y, Huang Z, Tang H, Zheng D, Wei X, Sun T, Song B. Esophageal carcinoma: Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI parameters and histopathological correlations. *J Magn Reson Imaging*. 2018 May 7.

[12] 付修威, 陈元园, 倪红艳. 基于不同模型的多种新型MR扩散成像的原理与临床应用[J]. *中华放射学杂志*, 2017, (11): 883-886. [13] 哈密霍恩著, 虞积耀/崔全才译. 消化系统肿瘤病理学和遗传学[M]北京: 人民卫生出版社, 2006: 202.

[14] Muraoka N, Uematsu H, Kimura H, et al. Apparent diffusion coefficient in pancreatic cancer: characterization and histopathological correlations. *J Magn Reson Imaging*.

2008; 27: 1302Y1308.

[15] Ei Khouli RH, Jacobs MA, Mezban SD, et al. Diffusion-weighted imaging improves the diagnostic accuracy of conventional 3.0-T breast MR imaging. *Radiology* 2010; 256(1): 64-73.

[16] Thoeny HC, De Keyser F, Oyen RH, et al. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology*. 2005; 235: 911-917.

[17] 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 Magn Reson Imaging* 2009; 30(5): 1005-1011.

[18] 闵祥德, 王良, 冯朝燕, 等. MR扩散加权成像不同模型诊断前列腺癌的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2015, (11): 838-842.

[19] 邢春华, 陈宏伟, 崔兴宇. 表观扩散系数和MRI体素内不相干运动参数值在肝外胆管癌病理分级中的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2015, (12): 917-921.

[20] Granata V, Fusco R, Catalano O, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) in diffusion-weighted imaging (DWI) for Hepatocellular carcinoma: correlation with histologic grade[J]. *Oncotarget* 2016; 7: 79357-79364.

(本文图片见封三)

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2019-02-13

MR扩散加权成像术前评估肝细胞肝癌分化程度的应用价值

(图片正文见第 85 页)

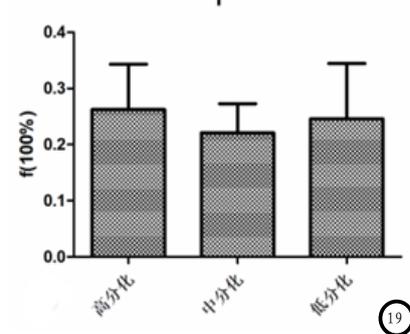
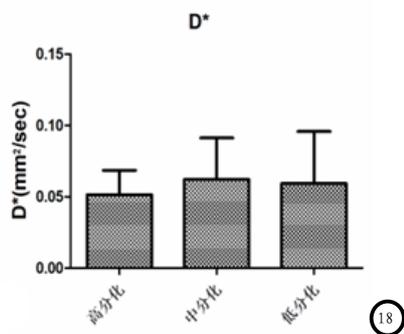
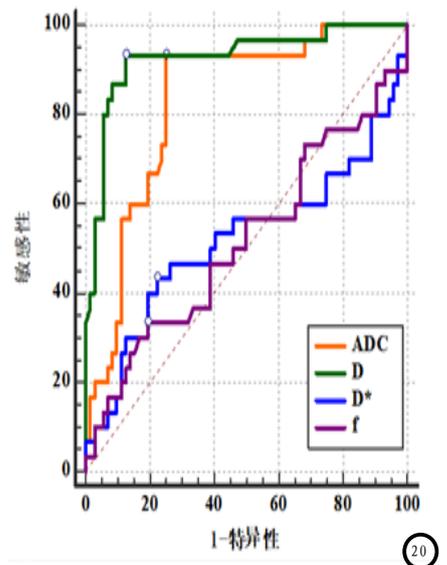
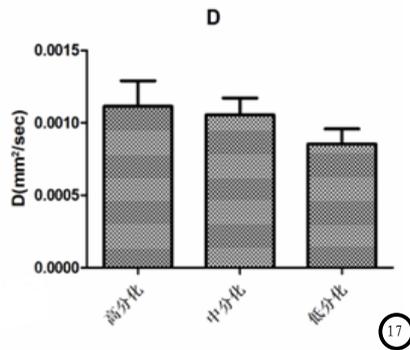
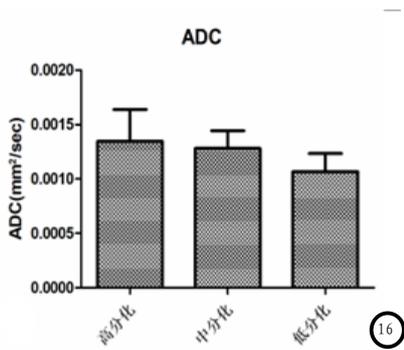
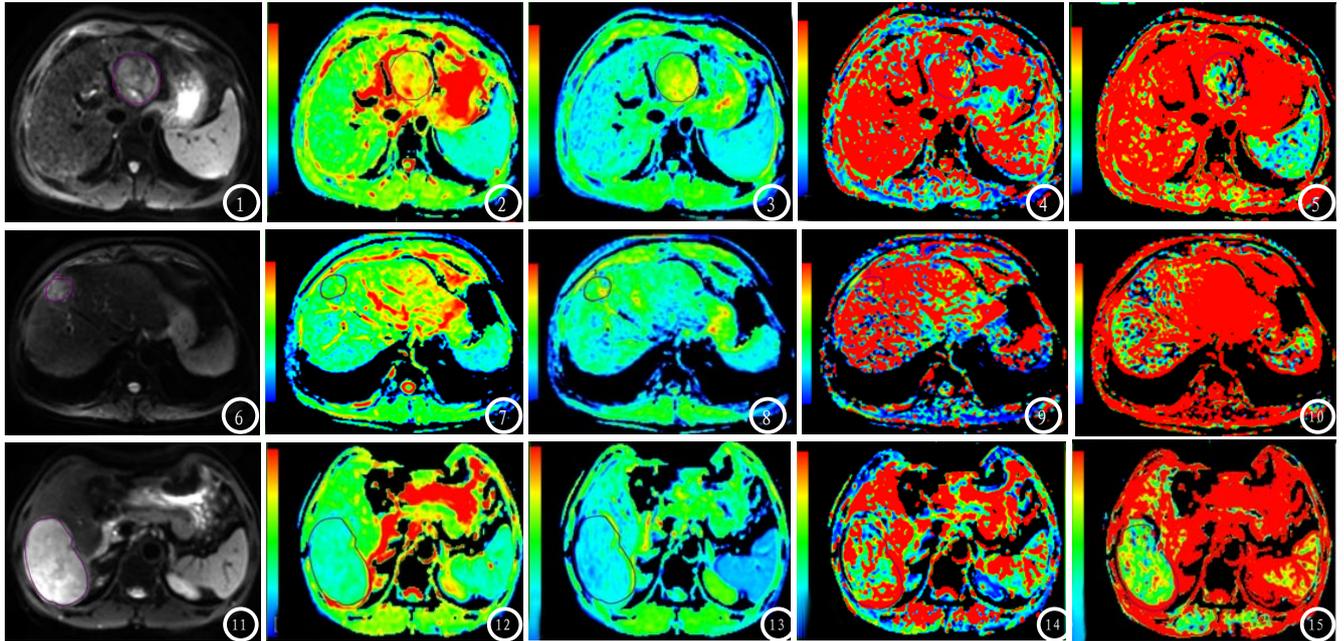


图1-5 高分化肝细胞肝癌，分别为DWI (b=600)图，ADC图，D图，D*图，f图，病灶ROI下的ADC、D、D*、f值分别为： $1.46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ， $1.13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ， $64.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ，30.18%。**图6-10** 中分化肝细胞肝癌，分别为DWI (b=600)图，ADC图，D图，D*图，f图，病灶ROI下的ADC、D、D*、f值分别为： $1.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ， $1.02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ， $47.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ，20.72%。**图11-15** 低分化肝细胞肝癌，分别为DWI (b=600)图，ADC图，D图，D*图，f图，病灶ROI下的ADC、D、D*、f值分别为： $0.94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ， $0.89 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ， $56.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ，26.97%。**图16-19** A、B、C、D分别反映了肝细胞肝癌不同分化程度ADC、D、D*、f各参数值的比较。**图20** 为ADC、D、D*、f各参数鉴别低分化肝细胞肝癌的ROC曲线对比，其中D的ROC曲线下面积最大(AUC: 0.928)，诊断效能最高，阈值为 $0.982 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ，敏感度93.3%，特异度87.5%。