

论 著

定量分析Gd-EOB-DTPA增强MRI对预测肝细胞肝癌的临床应用价值

1.辽宁省大连市第六人民医院放射科

(辽宁大连 116001)

2.辽宁省大连市第六人民医院介入科

(辽宁大连 116001)

3.阜新市中心医院放射科

(辽宁阜新 123000)

吕婷婷^{1,*} 秦丽莉¹ 那 民¹
赵 旭² 李晓航³

【摘要】目的 探讨钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)增强MRI对肝细胞肝癌(HCC)的诊断及其分化程度的预测价值。**方法** 回顾性分析2017年1月至2019年1月我院确诊并收治的82例行肝功能检查患者的临床资料,将所有患者按检查方法不同分为研究组(n=48)和对照组(n=34),研究组行Gd-EOB-DTPA增强MRI检查,对照组行常规MRI检查。以美国肝病研究协会标准为诊断“金标准”,比较两组MRI图像特点及病灶检出率;定量分析 Gd-EOB-DTPA增强MRI检查的信号对比增强率,并分析其与病理学检查一致性;行ROC曲线比较两组诊断HCC的敏感度、特异性。**结果** 两组图像中边缘规整度、信号强度有统计学差异($P<0.05$);研究组对病灶检出率特别是对1~1.5cm病灶检出率高于对照组($P<0.05$);病理学分级与对比增强率呈显著负相关关系($P<0.05$);Gd-EOB-DTPA增强MRI检查诊断HCC的诊断效能优于常规MRI检查($P<0.05$)。**结论** Gd-EOB-DTPA增强MRI检查是诊断HCC有效方法,能提高诊断准确性,且对HCC病理学分级诊断价值较高,可在临床广泛推广应用。

【关键词】 定量分析; Gd-EOB-DTPA增强MRI; 预测; 肝细胞肝癌

【中图分类号】 R445.2; R735.7

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.05.022

Quantitative Analysis of Gd-EOB-DTPA Enhanced MRI in Predicting Hepatocellular Carcinoma

LYU Ting-ting^{1,*}, QIN Li-li¹, NA Min¹, ZHAO Xu², LI Xiao-hang³.

1.Department of Radiology, Dalian Sixth People's Hospital, Dalian 116001, Liaoning Province, China

2. Department of Interventional, Dalian Sixth People's Hospital, Dalian 116001, Liaoning Province, China

3.Department of Radiology, Fuxin Central Hospital, Fuxin 123000, Liaoning Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate value of gadolinium-ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MRI in the diagnosis and differentiation of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical data of 82 HCC patients admitted to our hospital between January 2017 and January 2019 were retrospectively analyzed. All patients were divided into study group (n=48) and control group (n=34) according to different examination methods. The study group underwent Gd-EOB-DTPA enhanced MRI, and the control group underwent routine MRI. Taking American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) criteria as the diagnostic gold standard, characteristics of MRI images and the detection rate of lesions were compared between the two groups. The lesion signal contrast ratio of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI was quantitatively analyzed, and the consistency between Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging and pathological examination was also determined. **Results** The edge regularity and signal intensity of the images had significant difference between two groups ($P<0.05$). The detection rate of 1-1.5 cm lesions in the study group was higher than that in the control group ($P<0.05$). Pathological grade was negatively correlated with contrast enhancement rate ($P<0.05$). The diagnostic efficiency of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for HCC was better than that of conventional MRI ($P<0.05$). **Conclusion** Gd-EOB-DTPA enhanced MRI is an effective method for diagnosing HCC, which can improve the diagnostic accuracy, and has a high diagnostic value for HCC pathological grade, so it is worthy of promotion.

Keywords: Quantitative Analysis; Gd-EOB-DTPA Enhanced MRI; Prediction; Hepatocellular Carcinoma

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)指原发于肝脏的恶性肿瘤,多由肝硬化发展而来。随着生活水平的提高其发病率逐年增高,且死亡率位居世界第三位^[1]。早期HCC能进行根治治疗,且短期生存率较高。但临床资料显示,肝癌早期症状比较隐匿,当患者出现明显的肝癌晚期症状时病情已较严重^[2]。正确、早期预测HCC对于治疗和预后十分重要,应用功能成像反映组织生理病理状态一直是研究热点。动态增强CT及常规MRI检查已用于HCC临床诊断及疗效评价,且早期预测HCC准确性均较高^[3]。但上述影像检查技术存在一定辐射,且受心跳及呼吸运动影响导致误差率较高。随着3D非刚性配准技术的发展,有研究指出钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)增强MRI在肿瘤疾病方面的应用越来越多^[4]。有文献将该检查技术应用于预测肝硬化分化程度中发现其诊断价值更高,其特异度及准确性高于常规MRI和CT检查,说明Gd-EOB-DTPA增强MRI检查预测HCC可能有较大价值^[5]。目前,定量分析Gd-EOB-DTPA增强MRI对HCC预测价值的报道在国内鲜见。因此,本研究对比分析Gd-EOB-DTPA增强MRI检查HCC的敏感性和特异性,探讨其在HCC预测中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2017年1月至2019年1月于我院行肝功能检查的82例患者临床资料,研究获得医院伦理会批准,所有患者均签署知情同意书。将所有患者按

【第一作者】吕婷婷,女,副主任医师,主要研究方向:腹部CT、MRI。E-mail: tingtingyuemeng@163.com

【通讯作者】吕婷婷

检查方法不同分为研究组(n=48)和对照组(n=34)，研究组行Gd-EOB-DTPA增强MRI检查，对照组行常规MRI检查。两组一般资料无统计学差异(P>0.05)，有可比性，详见表1。

表1 两组一般资料比较[n(%)]

项目	研究组(n=48)	对照组(n=34)	t/ χ^2	P
性别(男/女)	22/26	19/15	0.804	0.370
家族史(有/无)	23/25	18/16	0.201	0.654
吸烟史(有/无)	22/26	21/13	2.025	0.155
饮酒史(有/无)	26/22	20/14	0.175	0.676
肝功能Child-Pugh分级	A级	11(32.35)	0.009	0.996
	B级	13(38.24)		
	C级	10(29.41)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.47±12.64	55.21±13.05	0.091	0.928
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	17.98±10.32	18.01±11.21	0.013	0.990
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	25.32±9.68	25.47±10.06	0.068	0.946

纳入标准：主要临床症状为伴肝区疼痛、纳差、消瘦及不明原因发热，经实验室和影像学检查见1~5cm的肝癌病灶；术后经病理学检查确诊为HCC；年龄25~65岁；无化疗病史或手术病史；无影响肝功能的其他疾病史，包括血色病或血黄素沉着症病史；对本研究配合，不中途退出。

排除标准：年龄<25岁或>55岁；有MRI检查禁忌症；对Gd-EOB-DTPA过敏；住院资料不完整，各项检查不完善；孕妇或哺乳期妇女。

1.2 方法 联合自制问卷调查表(经验证K>0.74，可信度高)和临床病例，问卷调查剔除重复样本和不合格问卷。收集患者一般资料包括性别、年龄、BMI、家族史、吸烟史、饮酒史、病程、影像学资料及病理学检查，肝功能检查判断肝功能Child-Pugh分级。对照组行常规MRI检查：采用GEMR360-1.5T光纤核磁共振仪(美国GE公司)，扫描序列包括T₁WI、T₂WI、DWI，T₁WI扫描TR/TE10.0~12.0/8.0~9.0ms，层厚7.0mm，矩阵256×186，自翻转角70°；T₂WI扫描TR/TE6.0~7.0/10.0~11.0ms，层厚4.0mm，矩阵300×256，自翻转角150°；DWI扫描TR/TE3.0~4.0/8.0~9.0ms，层厚7.0mm，矩阵146×156。研究组行Gd-EOB-DTPA增强MRI检查：扫描参数自翻转角10~15°、T₁WI扫描TR/TE3.0~10.0/1.0~2.0ms、层厚4mm、矩阵192×256、视野420mm×420mm，经肘静脉以2.0ml/s注射速度注入10mL Gd-EOB-DTPA注射液(德国 Bayer Vital GmbH公司，注册证号H20150175)并用30mL生理盐水冲管，20min后行增强MRI检查。Gd-EOB-DTPA增强MRI检查定量分析：在平扫期和肝胆特异区相同部位分别取感兴趣区域(范围91.0~1220.0mm²)，再分别测量病灶及肝脏周围组织感兴趣区域的信号强度，最终

采取三次测量值的平均值；对比增强率由一名5年以上临床经验的专业医师判断。

1.3 HCC病理学判定标准 对手术切除的癌细胞标本进行固定、脱水、包埋、切片和苏木素-伊红(Hematoxylin-eosin, HE)染色后由两名10年临床经验的专业临床医师在患者病情和病例不知情下作出判断。根据病理学标准，可见单个或多个肝癌结节，癌细胞有分化，排列呈细梁状，核/质比正常或增加，核可染色。

1.4 观察指标 比较两组MRI图像特点及HE染色下癌细胞特点；比较两组对病灶检出率，分析对1~1.5cm和>1.5且≤5cm不同病灶的检出情况；定量分析Gd-EOB-DTPA增强MRI检查的对比增强率：对比增强率=肝脏特异期信号强度-肝脏平扫期信号强度；比较两种检查方法诊断HCC的效能指标。

1.5 统计学分析 采用SPSS 21.0统计软件对本研究数据分析， χ^2 检验比较两组图像特点、病灶检出率；利用散点图的总计拟合线计算决定系数R²，Spearman系数分析增强程度与组织病理学分级相关性；ROC曲线确定增强强度预测HCC的最佳截断值和特异性；Kappa比较Gd-EOB-DTPA增强MRI检查好组织病理学检查一致性。所有检验确定P值，做出推论。P<0.05表示有统计学差异；K值≥0.61提示一致性较强。

2 结果

2.1 两组MRI图像特点比较 两组信号强度、边缘规整度均有统计学差异(P<0.05)，见表2；两组具体MRI图像见图1~图4。

2.2 两组对病灶检出率比较 研究组全部病灶检出率高于对照组(P<0.05)，且对直径1~1.5cm癌细胞检出率有统计学差异(P<0.05)，见表3。

表2 两组MRI图像特点比较

图像特点		研究组 (n=48)	对照组(n=34)	χ^2	P
信号强度	高	45(96.30)	20(48.39)	14.773	<0.00
	低	3(3.70)	14(51.61)		
边缘规整度	规整	42(22.22)	13(93.55)	21.872	<0.001
	模糊	6(77.78)	21(6.45)		

表3 两组对病灶检出率比较[n(%)]

病灶特点	研究组(n=48)	对照组(n=34)	χ^2	P
全部病灶	198/205(96.59)	186/205(90.73)	5.914	0.015
直径>1.5且≤5cm	99/100(99.0)	96/100(96.0)	0.821	0.365
直径1~1.5cm	99/105(94.29)	90/105(85.71)	4.286	0.038

2.3 Gd-EOB-DTPA增强MRI检查的定量分析 将HCC分级作为不同分组,发现HCC I级对肝脏对比增强率为(0.655 ± 0.198), HCC II级对肝脏对比增强率为(0.428 ± 0.154), HCC III级对肝脏对比增强率为(0.356 ± 0.081), HCC IV级对肝脏对比增强率为(0.147 ± 0.070)。各分组与对比增强率呈显著负相关关系

($R^2=0.7331$, $P<0.001$),见图5。定量分析 Gd-EOB-DTPA增强MRI检查的对比增强率与病理学检查一致性较高($K=0.724$)。

2.4 两种检查方法诊断HCC的ROC曲线比较 增强MRI诊断敏感性、特异性均高于常规MRI($P<0.05$),见表4、图6。

表4 两种检查方法诊断HCC的效能指标比较

检查方法	AUC	敏感性(%)	特异性(%)	截值点	约登指数	AUC的95%CI
常规MRI	0.730	68.6	76.7	0.443	0.253	0.634~0.823
增强MRI	0.832	82.1	90.3	0.652	0.517	0.758~0.906

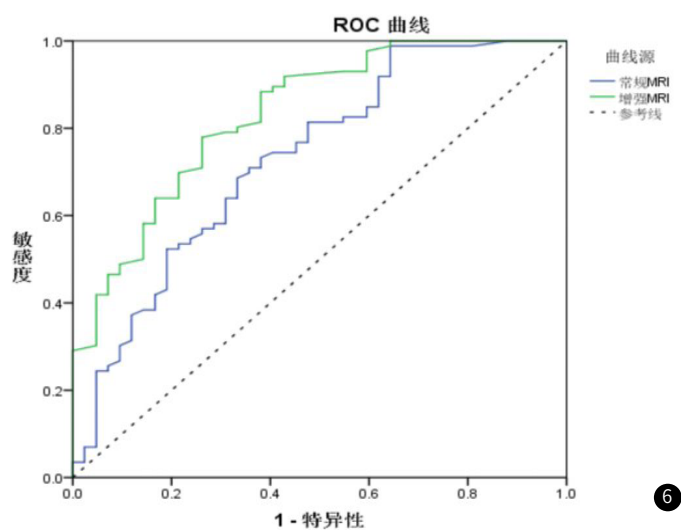
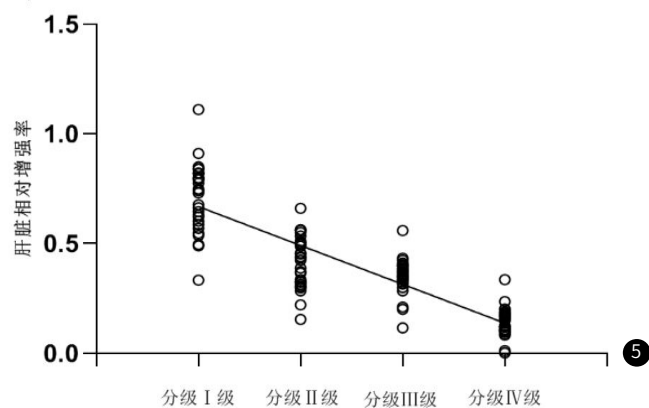
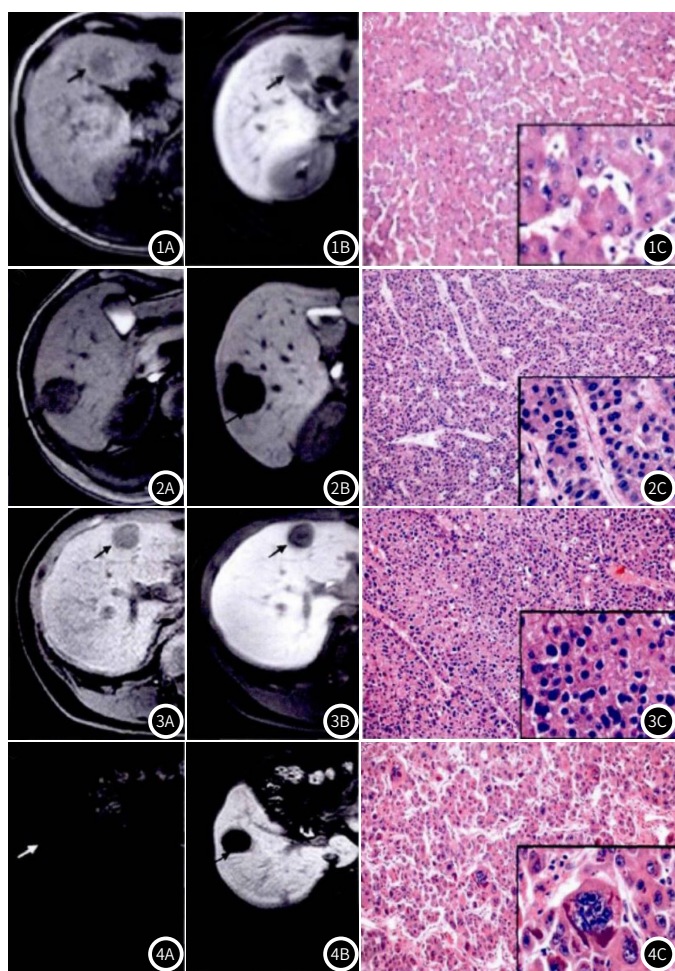


图1 女性HCC I级常规MRI、增强MRI、组织病理学图像。1A: 常规MRI图像中显示病灶与周围肝脏信号强度相比为低信号; 1B: 增强MRI图像中显示周围肝脏强化更明显, 病灶对周围肝脏对比增强率为0.71; 1C: HE染色显示癌细胞分化高, 排列呈细梁状, 核/质比接近正常。**图2** HCC II级常规MRI、增强MRI、组织病理学图像。2A: 常规MRI图像中显示病灶与周围肝脏信号强度相比为较低信号; 2B: 增强MRI图像中显示周围肝脏强化较明显, 病灶对周围肝脏对比增强率为0.54; 2C: HE染色显示中分化假腺样癌细胞, 核/质比增加, 核染色更深更浓, 胞浆嗜酸性。**图3** HCC III级常规MRI、增强MRI、组织病理学图像。3A: 当HCC为III级时, 常规MRI图像中显示病灶与周围肝脏信号强度相比为较低信号; 3B: 增强MRI图像中显示周围肝脏强化较好, 病灶对周围肝脏对比增强率为0.39; 3C: HE染色显示分化较低癌细胞, 核/质比与核染均增强, 胞浆少而核分裂多见。**图4** HCC IV级常规MRI、增强MRI、组织病理学图像。4A: 常规MRI图像中显示病灶与周围肝脏信号强度相比为较低信号; 4B: 增强MRI图像中显示周围肝脏强化良好, 病灶对周围肝脏对比增强率为0.07; 4C: HE染色显示实体癌细胞, 核/质比更高、核强浓染, 胞浆少, 细胞间不规则且缺乏连接。**图5** Gd-EOB-DTPA增强MRI检查对比增强率的定量分析; **图6** 两种检查方法诊断HCC的效能指标比较。

3 讨论

随着靶向治疗等治疗手段的快速发展,临床有效提高肝癌治疗疗效,延长了患者生存期。但Yang等^[6]指出由于对HCC早期预测能力较低,导致中晚期HCC治疗效果仍较差,其冗长治疗周期、昂贵治疗费用及严重不良反应给患者生存质量带来很大影响。有研究发现HCC病理学分级与预后关系密切,若能通过术前检查准确预测HCC病理学分级必能提高治疗效果及预后^[7]。

近年来,MRI技术在肿瘤诊断中的应用日益广泛,而Gd-EOB-DTPA增强MRI也成为研究热点之一^[8]。其优势主要归纳为三个方面:一在诊断HCC方面具有无创、利于随访等优势;二在评价肝脏功能方面,与反映整体肝脏功能的血清学指标比较,具有区域性评价肝功能及预测术后残肝功能的潜力;三与其他增强MRI成像方法比较,可以提供更为多样的参数。众多研究者探索了不同扫描方案、评价方法及评价参数,其中研究最多的是扫描方案简单且易于获得的肝胆期相对强化率,熊廷伟等^[9]研究者指出其也较容易形成统一的标准。目前,许多研究支持其与HCC分级及肝功能具有一定相关性。现代药理学研究表示,Gd-EOB-DTPA系水溶性乙氧基苄基衍生物,为第三代磁共振造影剂。由于其独特的药代动力学特点其可作为肝细胞特异性对比剂,一半由肝细胞特异性摄取并经胆道排泄。肝癌细胞进程伴随着血管微环境及肝细胞功能改变,对对比剂的摄取受到影响,许多研究利用该特性定量评价肝功能^[10]。动物实验结果显示,随着肝脏正常、肝纤维化、早期肝硬化、肝癌的进展,Gd-EOB-DTPA肝胆期相对信号强化率呈下降趋势^[11]。白秀艳等^[12]人通过对患者研究发现,HCC II级对比增强率比HCC I级明显降低,对比增强率与HCC疾病进展程度具有显著负相关性,且预测各级HCC具有较高诊断特异性和敏感性。袁劲松等^[13]对Gd-EOB-DTPA增强MRI、常规MRI、CT评价HCC分级能力的比较研究显示,Gd-EOB-DTPA增强MRI肝胆期对比增强率与HCC分级的相关性最佳,提示Gd-EOB-DTPA增强MRI肝胆期参数评价HCC分级优于常规MRI、CT检查。本研究主要分析Gd-EOB-DTPA增强MRI在常规MRI检查下图像成像和诊断区别,通过定量分析其对比增强率发现Gd-EOB-DTPA增强MRI检查在信号强度、边缘规整度及对病灶的检出率上优于常规MRI检查,说明其对HCC诊断有更高价值,与上述文献较为一致。通过比较不同检查方法的ROC曲线下面积发现,Gd-EOB-DTPA增强MRI检查具有更高敏感性和特异性,进一步说明其预测价值。究其作用机制可得,Gd-EOB-DTPA增强MRI成像是另一种较新的方法,其理论依据为Gd-EOB-DTPA吸收水平反映肝癌细胞的功能状态。另一方面,Gd-EOB-DTPA影响T₁弛豫时间,正常肝细胞摄取对比剂T₁值减低,HCC肝细胞摄取对比剂量减少,表现为T₁值下降减少。因此,通过对比增强的变化可以反映肝脏摄入对比剂的多少,进而反映肝脏功能及HCC分级。但参考相关文献发现,HCC在Gd-EOB-DTPA增强MRI肝胆特异期信号对比增强率与分级之间是否存在相关性仍有较大争议。本研究进一步根据其病理学分级不同对MRI图像特点进行定量分析发现,各分级与对比增

强率具有显著负相关关系,且其与病理学分级检查一致性较强,说明其对预测HCC病情发展和功能状态的临床价值。且陈佳等^[14]研究中也提到过MRI信号对比增强率可以估计肝癌病灶恶性程度。在先前一些研究中也提出对比增强率受肝细胞分化程度影响,可支持本研究结论。但有研究结果表明定量分析与HCC分级无相关性,考虑与其未考虑肝功能及病灶大小有关^[15]。综上得出目前Gd-EOB-DTPA增强MRI可受病灶大小的影响,因>5cm的病灶可存在一些坏死组织影响摄取能力,而出现信号轻度不均匀。因此,在增强MRI检查定量分析中应注意排除肿瘤病灶大小的影响因素。

综上所述,Gd-EOB-DTPA增强MRI可定量评价肝功能,对预测HCC病理学发展有较高价值。但由于本研究仅选取1~5cm病灶且样本有限,本研究结果不适用于更大的病灶及更严重肝脏疾病发展的判断,而提高HCC预测价值也应通过不断研究为临床诊断和治疗提供更优方案。

参考文献

- [1] 杨军,吴建伟,张艳,等. 钆塞酸二钠对比剂增强MR在小肝癌诊断中的应用[J]. 中国医学装备, 2017, 14(8): 65-68.
- [2] Jiang T, Guan L Y, Ye Y S, et al. MiR-874 inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma by targeting SOX12[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(6): 1310-1311.
- [3] 朱炳印,郭顺林,姚永杰,等. CT灌注成像在原发性肝癌的临床应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(3): 145-148.
- [4] 高云,郑晓林,杨沛钦,等. 探讨MRI连续动态增强对肝癌的诊断价值及与常规CT多期增强的比较[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(5): 92-95.
- [5] 许永生,刘海峰,黎金葵,等. Gd-EOB-DTPA增强MRI鉴别肝脏良恶性病灶的临床应用价值[J]. 磁共振成像, 2018, 9(7): 325-327.
- [6] Yang X, Zhang D, Liu S, et al. KLF4 suppresses the migration of hepatocellular carcinoma by transcriptionally upregulating monoglyceride lipase[J]. Chinese J Nosocomiol, 2018, 147(3): 339-351.
- [7] Han D, Li J, Wang H, et al. Circular RNA MT01 acts as the sponge of miR-9 to suppress hepatocellular carcinoma progression[J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1151-1152.
- [8] 冯智超,廖云杰,梁琪,等. 肝胆特异性MRI对比剂Gd-EOB-DTPA诊断小肝癌价值的Meta分析[J]. 磁共振成像, 2018, 9(1): 48-53.
- [9] 熊廷伟,龚明福,廖翠薇,等. 钆塞酸二钠增强MRI与肝细胞肝癌分化程度的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(15): 10-17.
- [10] Huang J, Deng Q, Wang Q, et al. Exome sequencing of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. Nature Genetics, 2016, 44(10): 1117-1121.
- [11] Gardini A C, Conti F, Brillanti S, et al. Imbalance of neutrophils and lymphocyte counts CanBe predictive of hepatocellular carcinoma occurrence in hepatitis C-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals[J]. Gastroenterology, 2018, 154(8): 2281-2282.
- [12] 白秀艳,孙玉,张楠,等. 普美显增强MRI对原发性肝癌诊断和鉴别诊断的临床价值分析[J]. 肝脏, 2018(3): 271-273.
- [13] 袁劲松,赵志伟,盛练. 高场强MRI对肝硬化退变结节和小肝癌诊断与鉴别诊断价值研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(4): 90-92.
- [14] 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(12): 1277-1281.
- [15] 赵勇,赵泉,郑水洁,等. 钆塞酸二钠对小肝癌患者T₁图像改善效果及磁共振扩散加权成像表现扩散系数数值的影响分析[J]. 成都医学院学报, 2018, 13(4): 460-462.

(收稿日期: 2019-08-25)