

论 著

钆塞酸二钠增强MRI结合T1mapping术前预测肝细胞癌CK19表达及列线图构建*

关星群 刘子蔚 郭保亮
刘 伟 陈新杰 胡秋根*

广东省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 (广东 佛山 528300)

【摘要】目的 探讨磁共振钆塞酸二钠增强扫描结合T1mapping序列列线图模型在术前预测肝细胞癌(HCC)CK19表达中的应用价值。**方法** 回顾性分析 2019年7月至 2022年6月于我院行钆塞酸二钠增强MRI和T1mapping检查并经手术病理证实为HCC的患者98例,根据术后免疫组化CK19表达情况分为阳性(n=35例)及阴性(n=63例)两组。比较两组间的临床资料、MRI定性征象及MRI定量参数。多因素logistic回归分析确定CK19阳性表达的独立危险因素,并据此建立列线图模型来预测HCC CK19的表达。**结果** CK19阳性组和阴性组间甲胎蛋白(AFP)>100ng/mL、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、非光滑肿瘤边缘、晕状强化、卫星结节、T1rt-Pre、T1rt-20min的差异均有统计学意义(P<0.05)。HCC CK19表达的独立危险因素为AFP、T1rt-Pre、T1rt-20min。据此建立的列线图模型AUC值为0.870,校准曲线显示预测HCC CK19阳性的概率与实际概率具有良好的一致性。**结论** 钆塞酸二钠增强MRI结合 T1mapping列线图模型在术前预测HCC CK19表达中有较高的应用价值,有助于实现HCC患者CK19表达的个体化预测。

【关键词】 肝细胞癌; 磁共振成像; T1mapping; 细胞角蛋白19; 列线图

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 基于深度学习的MSCT影像组学模型预测肝胆管细胞癌神经周围侵犯的研究(SRSP2021021)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.06.034

Preoperative Prediction of CK19 Expression in Hepatocellular Carcinoma by Gadoxetate Disodium-Enhanced MRI T1mapping and the Construction of Nomogram*

GUAN Xing-qun, LIU Zi-wei, GUO Bao-liang, LIU Wei, CHEN Xin-jie, HU Qiu-gen*.

Department of Radiology, Shunde Hospital, Southern Medical University (The First People's Hospital of Shunde District, Foshan), Foshan 528300, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the application value of magnetic resonance gadoxetate disodium-enhanced scan combined with T1mapping nomogram model in preoperative prediction of CK19 expression in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The data of 98 patients who underwent gadoxetate disodium-enhanced MRI and T1mapping were confirmed to be HCC by surgery and pathology in our hospital from July 2019 to June 2022 were retrospectively analyzed. The expressions were divided into two groups: positive (n=35 cases) and negative (n=63 cases). The clinical data, conventional MRI qualitative signs and MRI quantitative parameters were compared between the two groups. Logistic identification of risk independent predictors of CK19 positivity and establishment of a nomogram model for predicting CK19 positivity in HCC. **Results** There were statistically significant differences in AFP >100ng/mL, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), non-smooth tumor margins, corona enhancement, satellite nodules, T1rt-pre and T1rt-20min between CK19 positive group and negative group (P<0.05). AFP, T1rt-Pre and T1rt-20min were independent risk factors for CK19 expression in HCC. A nomogram model for preoperative prediction of HCC CK19 expression was successfully established (AUC: 0.870, 95%CI: 0.788, 0.928). The calibration curve showed good agreement between the predicted probability of HCC CK19 positivity and the actual probability (Figure 7). **Conclusion** Gadoxetate disodium-enhanced MRI combined with T1mapping nomogram model has high application value in preoperative prediction of CK19 positive expression in HCC, and provides an individualized prediction method for CK19 positive expression in HCC patients.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma; Magnetic Resonance Imaging; T₁mapping; Cytokeratin-19; Nomogram

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,是我国发病率第4位及死亡率第3位的恶性肿瘤,其分子特征及组织学存在高度异质性^[1-2]。既往研究表明,HCC根据其分子特征可分为增殖型和非增殖型两类^[3-5],而细胞角蛋白19(cytokeratin-19, CK19)是增殖型HCC的重要标志物。CK19是公认的胆管/祖细胞标志物和肿瘤干细胞标志物,在促进HCC的恶性程度方面起着重要作用。与CK19阴性HCC相比,CK19阳性患者的淋巴结转移和肝内复发的发生率更高,预后较差^[6-7]。目前对CK19表达的评估主要依靠术前穿刺活检或术后的免疫组化,但均属于有创检查,因此如何通过无创手段对CK19表达进行精准预测,对患者后续治疗及预后至关重要。

钆塞酸二钠(gadoxetate disodium, Gd-EOB-DTPA)增强MRI结合T1mapping技术不仅能够反映组织的形态学改变,更能反映其功能状态变化。既往研究表明,肿瘤边缘不规则,DWI靶征,更低的肿瘤-肝脏的信号比可以作为预测CK19表达的独立影响因素^[8-9]。另外有文献报道,Gd-EOB-DTPA增强MRI T1mapping定量成像技术能够有效的肝脏局灶性病变及乙型肝炎肝纤维化^[10-11],并对HCC病理学分级有较高价值^[12]。然而,基于Gd-EOB-DTPA增强MRI结合T1mapping定量预测HCC CK19表达风险的研究国内尚未见报道。故本研究目的是探讨Gd-EOB-DTPA增强MRI结合T1mapping列线图模型在术前预测HCC CK19表达中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取2019年7月至2022年6月期间我院穿刺或手术病理证实的HCC患者98例,其中男 89 例、女9例,年龄37~82(56.60±10.69)岁。根据CK19免疫组织化学结果将患者分为 CK19 阳性组(35例)和 CK19阴性组(63例)。

纳入标准: 患者进行了Gd-EOB-DTPA增强MRI扫描及T1mapping扫描(包含平扫及肝胆期T1mapping图像); MRI扫描前未经放、化疗等任何形式的抗肿瘤治疗; 在MRI扫描后2周内行穿刺或手术切除,术后病理明确诊断为HCC并进行CK19 免疫组织化学检测。排除标准: 术前进行过临床治疗者; 术后复发者; 各种原因导致的MRI及病理图像不能满足观察需要者。

1.2 检查设备与方法 所有患者均采用3.0T超导MRI(西门子, Skyra 3.0T MR),采用腹部专用线圈,膈肌导航技术扫描,主要扫描序列包括(1)横断位T₂WI,主要参数: TR

【第一作者】 关星群,女,主治医师,主要研究方向: 肝脏疾病的影像诊断。E-mail: 493875100@qq.com

【通讯作者】 胡秋根,男,主任医师,主要研究方向: 肺部及腹部疾病的影像诊断。E-mail: HU6009@163.com

1300 ms, TE 97 ms, 层厚6mm, 视野360mm×280mm, 矩阵203×320; (2) T1mapping, 采用T1Map-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, 其主要参数: 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; (3) DWI, 主要参数: TR 6200 ms, TE 50 ms, 层厚5 mm, 双b值(50、1000 s/mm²), 视野 380 mm×285 mm, 矩阵128×128; (4) T1WI-VIBE序列, 主要参数: TR 4.00 ms, TE 1.29、2.52 ms, 层厚3 mm, 视野 380 mm×380 mm, 矩阵320×240。采用Gd-EOB-DTPA(普美显, Bayer)进行增强扫描, 剂量0.1 mL/kg, 流速1.0 mL/s, 另30 ml生理盐水冲管。肘静脉注射对比剂后采用T1WI-VIBE序列进行增强MRI扫描, 包括增强前期(pre-enhancement, Pre)、动脉期(30s)(arterial phase, AP)、门静脉期(60s)(the portal venous phase, PP)、平衡期(120s)(equilibrium phase, EP)和肝胆特异期(20 min)(hepatobiliary Phase, HBP)。

1.3 临床资料与常规放射学定性特征分析 通过PACS系统收集患者的一般资料及实验室资料。包括: 年龄、性别、肝炎(有/无)、白蛋白、总胆红素、结合胆红素、凝血酶原时间及国际标准化比值、碱性磷酸酶、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转氨酶、乳酸脱氢酶、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、血清肌酐。

由2名具有5年以上腹部影像诊断经验的医师在PACS系统上独立阅片, 当意见存在分歧时通过协商达成一致。纳入的影像学定性征象有: (1)肿瘤累及范围; (2)病灶数量; (3)肿瘤大小; (4)肿瘤形状不规则; (5)非光滑肿瘤边缘; (6)出血; (7)坏死; (8)脂肪; (9)马赛克征; (10) DWI靶环样高信号; (11)动脉期边缘强化; (12)晕状强化; (13)瘤内动脉; (14)廓清; (15)包膜。 (16)卫星结节。 (17)瘤周低信号。

1.4 图像定量参数的测量及分析 影像学定量参数由2名医生手工测量, 取平均值。图像定量测量方法如下: (1)感兴趣区(region of interest, ROI)选择: 选取病灶强化最明显的区域(避开出血、坏死、脂肪、血管和胆管区), ROI的面积约为0.5~1.2 cm², 3次测量取平均值, 注意保证每次测量ROI面积一致。同样方法测量同层面正常肝组织的信号强度(signal intensity, SI)。(2)分别测量AP、PP、EP、HBP四期肿瘤与正常肝组织SI, 并计算肿瘤-肝实质信号强度比(Tumor to liver contrast ratio, TLR)、肿瘤增强指数(Tumor enhancement index, TEI)、肿瘤相对增强值(Relative tumor enhancement, RTE)和相对增强比(Relative enhancement ratio, RER)。(3)测量增强前T1mapping图像病灶的弛豫时间(T1rt-Pre)及肝胆期相同位置病灶的弛豫时间(T1rt-20min)。计算T1弛豫时间减低率(Reduction rate of T1 relaxation time, rrT1rt), $rrT1rt = (T1rt_Pre - T1rt_20min) / T1rt_pre$ 。(4)通过西门子后处理工作站测量病灶ADC值。

1.5 病理特征 病理标本由2名具有5年以上诊断经验的病理科医师独立分析, 当意见存在分歧时通过协商达成一致。通过免疫化学染色评估CK19的表达, 采用鼠抗人细胞CK19单克隆抗体对肿瘤标本进行染色。每个病例在染色热点区选取5个高倍镜视野, 取平均值, 若≥5%, 判定为CK19阳性, <5%为CK19阴性。

1.6 统计学分析 采用SPSS 26.0软件及R软件(版本4.1.0)进行数据分析。首先通过Kolmogorov-Smirnov检验对各组数据行正态性分析, 符合正态分布的计量资料采用t检验, 采用均数±标准差描述; 非正态计量资料采用Wilcoxon秩和检验, 采用中位数(P25, P75)描述。两组间定性资料采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)用于评估观察者的组间及组内一致性。多因素Logistic回归用于确定CK19阳性HCC的独立影响因素。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)预测CK19表达的诊断效能。校准曲线评估了列线图的拟合优度。结果以P<0.05认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析 本研究共纳入HCC患者98例, 其中CK19阳性35例, 阴性63例。两组之间的临床特征详见(表1)。两组间的单变量分析结果显示甲胎蛋白、中性粒细胞与淋巴细胞的比值是与CK19状态相关的显著变量(P<0.05)。其余临床特征在两组间的差异无统计学意义(P>0.05)。

2.2 两组间MRI定性及定量特征的比较 定性特征中, 非光滑肿瘤边缘(P=0.005)、晕状强化(P=0.041)、卫星结节(P=0.040)的差异具有统计学意义(表2)。

MR影像定量参数一致性分析结果显示ICC值均在0.7以上, 表明两名放射科医生对影像定量参数测量的一致性较好(表3)。定量参数中, T1rt-Pre、T1rt-20min的差异具有统计学意义(表3)。CK19阳性组与阴性组间的代表性病例见(图1~图2)。

2.3 单因素预测CK19阳性HCC的诊断效能 单因素分析结果显示T1rt-20min具有最好的诊断效能, 曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.720 (0.620~0.806), Youden指数为0.44, 敏感度80.17%, 特异性63.49%, 临界值为>797msec。详细的AUC值、敏感性及特异性见(表4)。

2.4 构建预测模型及列线图 多因素logistic回归分析结果显示AFP>100ng/mL、T1rt-pre、T1rt-20min是CK19阳性HCC的独立预测因素(表5)。基于logistic回归确定的独立危险因素构建了预测CK19阳性HCC的列线图(图3), 列线图的AUC值为(0.870, 95%CI: 0.788, 0.928)(图4)。校准曲线表明, 预测CK19阳性HCC的概率与实际概率具有良好的一致性(图5)。

3 讨论

CK19是HCC预后的独立危险因素之一^[13]。CK19通常在肝祖细胞或胆管细胞中表达, 而不在肝细胞中表达^[14]。表达CK19阳性的HCC被称为“双表型”HCC, 约占HCC的20%^[15]。与CK19阴性HCC相比, CK19阳性HCC具有侵袭性强、复发率高及预后差的特点^[15-16], 本研究联合Gd-EOB-DTPA增强MRI和T1mapping技术开发了一个预测模型包括三个独立预测因子(AFP、T1rt-pre、T1rt-20min)并通过列线图展示, 用于个体化预测HCC患者的CK19表达状态, 显示了良好的鉴别能力。

本研究对临床特征与CK19状态进行分析, 结果显示血清AFP>100ng/mL与CK19表达显著相关, 与Chen^[17]研究符合。AFP是一种临床生物标志物, 它的表达与HCC的发生和发展密切相关, 血清AFP水平与肿瘤细胞组织学分化程度、肿瘤转移、复发及微血管侵犯相关, 这与CK19阳性HCC的高侵袭性生物学行一致^[18]。

本研究对MR定量参数与CK19状态进行分析, 结果显示基于T1弛豫时间的定量参数具有统计学差异, 而基于SI的定量参数并无统计学差异。肿瘤细胞内Gd-EOB-DTPA的摄取与细胞膜上有机阴离子转运多肽(OATP1B1/B3)及多药耐药蛋白2(MRP2)的表达相关, 在肿瘤细胞中OATP1B1/B3表达降低, 而MRP2表达基本不变甚至增加^[19-20]。笔者认为, CK19反应了HCC的增殖性, 与CK19阴性的HCC相比, CK19阳性肿瘤细胞膜表面OATP1B1/B3表达更低或MRP2表达增加更明显, 进而导致CK19阳性细胞对Gd-EOB-DTPA的摄取减少, T1弛豫时间延长, T1rt-20min值升高。本研究根据Logistic确定的预测HCC CK19阳性的独立危险因素构建了预测模型并通过列线图直观地展示。本研究表明, 通过临床信息和MRI定量特征的结合可以在较好地预测CK19阳性HCC。

虽然MRI征象上的非光滑肿瘤边缘、晕状强化和卫星结节以及临床特征中的NLR与HCC中的CK19状态组间存在差异, 这与Hu^[18]等人的发现相似。文献表明, CK19阳性HCC病理类型多表现为结节周围延伸型、多结节融合型或浸润型^[21], 因此MRI上多表现为非光滑的肿瘤边缘^[22]。瘤周晕状强化可能是肿瘤的侵袭引起门静脉微小分支闭塞, 使门静脉血流量减少的区域继而出现代偿性动脉过度灌注, 所以在动脉期晚期或门脉早期肿瘤周围肝组织出现三角形、楔形或斑片状异常强化^[23]。卫星结节被证实为HCC肝切除术或肝移植术后预测复发的重要因素^[24], CK19表达与卫星结节形成显著相关^[18]。与CK19阴性的HCC相比, CK19阳性

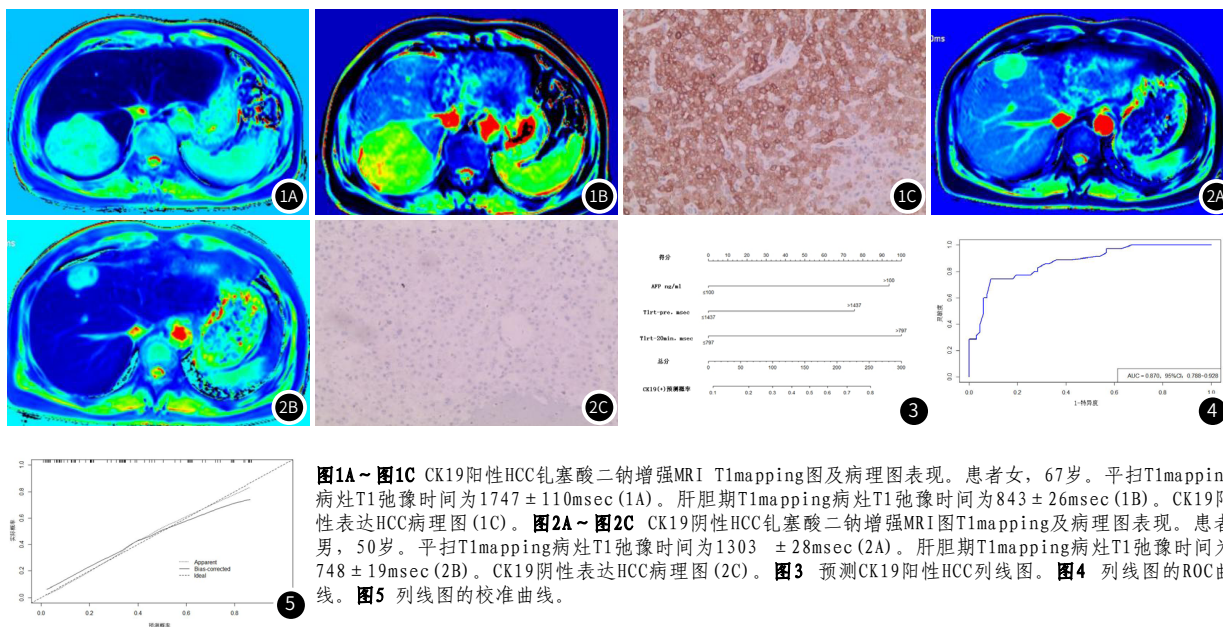


图1A~图1C CK19阳性HCC钆塞酸二钠增强MRI T1mapping图及病理图表现。患者女, 67岁。平扫T1mapping病灶T1弛豫时间为 $1747 \pm 110\text{msec}$ (1A)。肝胆期T1mapping病灶T1弛豫时间为 $843 \pm 26\text{msec}$ (1B)。CK19阳性表达HCC病理图 (1C)。图2A~图2C CK19阴性HCC钆塞酸二钠增强MRI图T1mapping及病理图表现。患者男, 50岁。平扫T1mapping病灶T1弛豫时间为 $1303 \pm 28\text{msec}$ (2A)。肝胆期T1mapping病灶T1弛豫时间为 $748 \pm 19\text{msec}$ (2B)。CK19阴性表达HCC病理图 (2C)。图3 预测CK19阳性HCC列线图。图4 列线图的ROC曲线。图5 列线图的校准曲线。

表1 患者的临床特征

特征	全部患者(n=98)	CK 19阳性组(n=35)	CK 19 阴性组(n=63)	P值
年龄(岁)	56.60±10.69	55.31±11.31	57.32±10.36	0.377
性别(男、女)	89/9	58/5	31/4	0.566
肝炎	阴性 17(17.35%) 阳性 81(82.65%)	6(17.14%) 29(82.86%)	11(17.46%) 52(82.54%)	0.968
谷丙转氨酶 U/L	34.00 (22.00, 55.25)	37.00(25.50,50.75)	31.00 (20.00, 55.00)	0.350
谷草转氨酶U/L	41.00 (26.75, 48.00)	41.50(30.75,48.25)	38.00 (24.25, 48.75)	0.406
谷氨酰转肽酶U/L	54.00 (35.75, 122.00)	90.00(36.75,147.00)	51.00 (36.50, 91.00)	0.276
碱性磷酸酶U/L	85.00 (67.25, 108.25)	88.50(71.00,111.50)	80.00 (63.50, 100.50)	0.136
白蛋白g/L	39.65 (35.45, 42.60)	49.35(35.85,42.75)	39.80 (36.60, 42.60)	0.764
总胆红素μmol/L	14.82 (11.34, 18.60)	14.70(11.52, 17.44)	14.80(11.72, 18.70)	0.775
结合胆红素μmol/L	4.56 (2.80, 7.18)	4.11 (2.35, 8.08)	4.66(2.90, 7.15)	0.553
乳酸脱氢酶U/L	201.00 (168.75, 243.75)	211.00(181.00,264.00)	200.00(164.00, 236.00)	0.281
血清肌酐μmol/L	75.00 (66.92, 85.52)	75.50(64.75,87.12)	75.50 (67.00, 84.40)	0.689
凝血酶原时间s	11.90 (11.40, 12.42)	11.80(11.50, 12.60)	12.00(11.30,12.40)	0.859
国际标准化比值	≤1.0 40 (40.82%) >1.0 58 (59.18%)	14 (40.00%) 21 (60.00%)	26 (41.27%) 37 (58.73%)	0.902
中性粒细胞/淋巴细胞比值	2.02 (1.49, 3.32)	2.47 (1.86-3.42)	1.88 (1.29, 2.80)	0.013*
血小板/淋巴细胞比值	110.73(73.11, 150.65)	123.49(78.06, 178.62)	105.03(72.91, 147.52)	0.234
甲胎蛋白ng/mL	≤100 74 (75.51%) >100 24 (24.49%)	20 (57.14%) 15 (42.86%)	54(85.71%) 9(14.29%)	0.002*

注: *P<0.05。

表2 CK19阳性组及阴性组的常规放射学定性特征分析结果

特征	CK 19 阴性组(n=63)	CK 19阳性组(n=35)	P value
累及肝段数≥2	26 (41.27%)	17 (48.57%)	0.485
肿块数目≥2	21(33.33%)	17(48.57%)	0.214
肿瘤大小>50mm	22 (34.92%)	15 (42.86%)	0.437
肿瘤形状不规则	29 (46.03%)	23 (65.71%)	0.061
非光滑肿瘤边缘	39 (61.90%)	31 (88.57%)	0.005*
出血	19 (30.16%)	9 (25.71%)	0.641
坏死	24 (38.06%)	19 (54.28%)	0.122
脂肪	11 (17.46%)	6 (25.71%)	0.968
马赛克征	33 (52.38%)	22 (62.86%)	0.317
DWI靶环样高信号	19 (30.16%)	12 (34.28%)	0.674
动脉期环形强化	33 (52.38%)	23 (65.71%)	0.201
晕状强化	26 (41.27%)	22 (62.86%)	0.041*
瘤内动脉	35 (55.56%)	22 (62.86%)	0.483
廓清	49 (77.78%)	23 (65.71%)	0.195
包膜	53 (84.13%)	31 (88.57%)	0.547
卫星结节	13 (20.63%)	14 (40.00%)	0.040*
HBP瘤周低信号	23 (36.51%)	17 (48.57%)	0.244

注: *P<0.05。

的HCC更常出现不光滑的肿瘤边缘、晕状强化和卫星结节, 说明CK19阳性HCC更具侵袭性, 恶性程度更高。文献表明NLR升高与肿瘤预后不良相关, 本研究显示 CK19阳性HCC的NLR多>1.73, 与Lee^[25]的研究符合。遗憾的是, 上述征象与CK19阳性HCC有关, 并未能作为CK19的独立预测因子。故不能说明这些特征在临床实践中可以预测CK19阳性的HCC, 因此在临床实践中应谨慎使用。

我们的研究存在一些局限性。首先, 这是一项回顾性研究, 因此难免会引入潜在的选择偏倚。其次, 缺乏验证集, 可能会影响我们结论的稳健性。因此, 需要多中心、大样本量的数据来验证所提出的预测模型的性能。第三, 部分病例仅行穿刺活检而非完整手术切除, 部分混合型肝癌可能纳入研究, 从而使CK19阳性病例增多, 造成偏倚。

综上所述, 基于钆塞酸二钠增强MRI和T1mapping可以预测HCC CK19阳性, 联合了T1弛豫时间和AFP构建的列线图具有良好的预测效能, 有望为HCC患者的后续治疗方案和预后评估提供重要的指导价值。

表3 CK19阳性组及阴性组的EOB-MRI 定量参数分析结果

	CK 19 阴性组(n=63)	CK 19阳性组(n=35)	t/z 值	P值	ICC	
					组内	组间
T1rt-Pre (msec)	1315.56±230.18	1490.41±258.21	t=-3.449	0.001*	0.78	0.75
T1rt-20min (msec)	760.98±142.76	890.69±180.92	t=-3.910	<0.001*	0.77	0.73
rrT1rt-20min	0.41±0.12	0.39±0.12	t=0.634	0.528	0.73	0.70
AP-TLR	1.42±0.38	1.31±0.30	t=1.440	0.153	0.86	0.83
AP-RER	2.07 (-4.21, 6.01)	1.99 (-3.40, 5.60)	z=-0.148	0.882	0.83	0.81
AP-TEI	1.75±0.44	1.69±0.38	t=0.702	0.484	0.81	0.75
AP-RTE	0.78 (0.48, 1.02)	0.63 (0.36, 1.22)	z=-0.215	0.830	0.86	0.81
PP-TLR	0.93 (0.78, 1.22)	0.86 (0.73, 1.05)	z=-1.613	0.107	0.82	0.79
PP-RER	1.17 (0.76, 1.96)	1.13 (0.56, 1.86)	z=-1.134	0.257	0.81	0.77
PP-TEI	1.17 (1.01, 1.43)	1.18 (0.89, 1.29)	z=-1.242	0.214	0.88	0.86
PP-RTE	0.82 (0.51, 1.12)	0.60 (0.28, 1.07)	z=-1.301	0.193	0.79	0.76
EP-TLR	0.83 (0.73, 1.03)	0.81 (0.68, 0.94)	z=-1.286	0.198	0.86	0.84
EP-RER	0.85 (0.69, 1.38)	0.80 (0.54, 1.20)	z=-1.220	0.246	0.75	0.73
EP-TEI	1.05 (0.96, 1.21)	1.03 (0.86, 1.23)	z=-0.745	0.456	0.75	0.71
EP-RTE	0.71±0.32	0.80±0.45	t=-0.879	0.381	0.76	0.73
HBP-TLR	0.57±0.19	0.51±0.18	t=1.870	0.065	0.83	0.81
HBP-RER	0.32 (0.14, 0.49)	0.21 (0.18, 0.45)	z=-1.257	0.209	0.81	0.78
HBP-TEI	0.70±0.20	0.63±0.23	t=1.431	0.156	0.88	0.85
HBP-RTE	0.29 (0.13, 0.51)	0.27 (0.06, 0.48)	z=-0.834	0.404	0.84	0.81
ADC	1.01(0.89, 1.20)	0.96 (0.85, 1.12)	z=-1.127	0.260	0.85	0.82

注：TRL：肿瘤-肝实质信号强度比；RER：相对增强比；TEI：肿瘤增强指数；RTE：肿瘤相对增强值；ADC：表现弥散系数；AP：动脉期；PP：门脉期；EP：平衡期；HBP：肝胆期。

表4 肝细胞癌CK19表达的单因素指标诊断效能

	AUC (95% CI)	SEN (%)	SPE (%)	Youden	cut-off	P value
AFP>100ng/mL	0.684(0.585-0.773)	42.86	94.03	0.36		<0.001
NLR	0.653 (0.551~0.746)	85.71	47.62	0.33	>1.73	0.006
非光滑肿瘤边缘	0.664 (0.566~0.752)	88.57	38.10	0.27		0.002
晕状强化	0.608 (0.504~0.705)	62.86	58.73	0.22		0.038
卫星结节	0.597 (0.493~0.695)	40.00	79.37	0.19		0.049
T1rt-Pre (msec)	0.697 (0.596~0.786)	62.86	73.02	0.36	>1437	0.001
T1rt-20min (msec)	0.720 (0.620~0.806)	80.17	63.49	0.44	>797	<0.001

注：AFP：甲胎蛋白；NLR：中性粒细胞与淋巴细胞比值；AUC：ROC曲线下面积；CI：可信区间；SEN：灵敏度；SPE：特异性；Youden：约登指数；cut-off：临界值。

表5 预测肝细胞癌CK19表达多因素Logistic回归分析结果

	βvalue	标准误	P value	OR(95%CI)
AFP>100ng/mL	2.153	0.757	0.004	8.611(1.955-37.932)
NLR	1.033	0.647	0.111	2.808(0.790-9.985)
非光滑肿瘤边缘	0.740	0.689	0.283	2.097(0.543-8.094)
晕状强化	-1.225	0.683	0.073	0.294(0.077-1.119)
卫星结节	0.827	0.644	0.199	2.287(0.647-8.080)
T1rt-Pre >1437msec	1.270	0.585	0.030	3.560(1.131-11.204)
T1rt-20min >797msec	1.690	0.623	0.007	5.422(1.598-18.391)
常量	-3.564	0.831	<0.001	

注：OR：优势比；CI：可信区间。

参考文献

[1]李家平,滕卓军.经肝动脉化疗栓塞术指南:规范化与个体化并举[J].中华放射学杂志,2019(4):241-242.

[2]Calderaro J,Couchy G,Imbeaud S,et al.Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification[J].J Hepatol,2017,67(4):727-738.

[3]Boyault S,Rickman D S,de Reynies A,et al.Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets[J].Hepatology,2007,45(1):42-52.

[4]Chiang D Y,Villanueva A,Hoshida Y,et al.Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma[J].Cancer Res,2008,68(16):6779-6788.

[5]Lee J S,Heo J,Libbrecht L,et al.A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells[J].Nat Med,2006,12(4):410-416.

[6]Llovet J M,Villanueva A,Lachenmayer A,et al.Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era[J].Nat Rev Clin Oncol,2015,12(8):436.

[7]Zhao J Y,Lu D,Tan W Y,et al.CK19-positive Hepatocellular Carcinoma is a Characteristic Subtype[J].J Cancer,2020,11(17):5069-5077.

[8]陈玉莹,蔡华彬,杨艳红,等.Gd-EOB-DTPA增强MRI预测肝细胞癌CK19表达[J].中山大学学报(医学版),2019,40(6):866-874.

[9]郑婉静,邢振,熊美莲,等.乳白葡胺多期增强MRI预测肝细胞癌细胞角蛋白19表达状态的研究[J].中华放射学杂志,2021,55(06):644-649.

[10]邱天,张占卿,陈伟波,等.乳白葡胺二钠增强MR T1mapping成像定量评估乙型肝炎肝纤维化的价值[J].中华放射学杂志,2019(12):1081-1082.

[11]勾少波,张雪峰.普美显增强磁共振在肝脏局灶性病变及肝纤维化指标相关性的研究[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(11):104-106.

[12]吕婷婷,秦丽莉,那民,等.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[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(5):63-66.

[13]Choi S Y,Kim S H,Park C K,et al.Imaging Features of Gadoteric Acid-enhanced and Diffusion-weighted MR Imaging for Identifying Cytokeratin 19-positive Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Observational Study[J].Radiology,2018,286(3):897-908.

[14]Mehrpouya M,Pourhashem Z,Yardehnavi N,et al.Evaluation of cytokeratin 19 as a prognostic tumoral and metastatic marker with focus on improved detection methods[J].J Cell Physiol,2019,234(12):21425-21435.

[15]Kumagai A,Kondo F,Sano K,et al.Immunohistochemical study of hepatocyte, cholangiocyte and stem cell markers of hepatocellular carcinoma: the second report: relationship with tumor size and cell differentiation[J].J Hepatobiliary Pancreat Sci,2016,23(7):414-421.

[16]Lu X Y,Xi T,Lau W Y,et al.Hepatocellular carcinoma expressing cholangiocyte phenotype is a novel subtype with highly aggressive behavior[J].Ann Surg Oncol,2011,18(8):2210-2217.

[17]Chen Y,Chen J,Zhang Y,et al.Preoperative Prediction of Cytokeratin 19 Expression for Hepatocellular Carcinoma with Deep Learning Radiomics Based on Gadoteric Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging[J].J Hepatocell Carcinoma,2021,8:795-808.

[18]Hu X X,Wang W T,Yang L,et al.Corrigendum to "MR features based on LI-RADS identify cytokeratin 19 status of hepatocellular carcinomas" [Eur. J. Radiol.113 (2019) 7-14] [J].Eur J Radiol,2019,114:193.

[19]Tsuboyama T,Onishi H,Kim T,et al.Hepatocellular carcinoma: hepatocyte-selective enhancement at gadoteric acid-enhanced MR imaging--correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation[J].Radiology,2010,255(3):824-833.

[20]陈培培,陆健,张涛,等.乳白葡胺二钠增强MRI对肝细胞癌微血管侵犯的预测价值[J].中华放射学杂志,2019(2):103-108.

[21]Lee Y,Park H,Lee H,et al.The Clinicopathological and Prognostic Significance of the Gross Classification of Hepatocellular Carcinoma[J].J Pathol Transl Med,2018,52(2):85-92.

[22]Jeong H T,Kim M J,Kim Y E,et al.MRI features of hepatocellular carcinoma expressing progenitor cell markers[J].Liver Int,2012,32(3):430-440.

[23]Huang M,Liao B,Xu P,et al.Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Preoperative Gd-EOB-DTPA-Dynamic Enhanced MRI and Histopathological Correlation[J].Contrast Media Mol Imaging,2018,2018:9674565.

[24]Plessier A,Codes L,Consigny Y,et al.Underestimation of the influence of satellite nodules as a risk factor for post-transplantation recurrence in patients with small hepatocellular carcinoma[J].Liver Transpl,2004,10(2 Suppl 1):S86-S90.

[25]Lee C W,Lin S E,Yu M C,et al.Does Neutrophil to Lymphocyte Ratio Have a Role in Identifying Cytokeratin 19-Expressing Hepatocellular Carcinoma?[J].J Pers Med,2021,11(11).

(收稿日期: 2023-01-25) (校对编辑: 朱丹丹)