

论 著

Gd-EOB-DTPA增强MRI对肝细胞肝癌病理分化程度的预测价值

高朋瑞 曲金荣* 孟庆成
黎海亮郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)
放射科(河南郑州450008)

【摘要】目的 探讨Gd-EOB-DTPA增强MRI对肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)病理分化程度的预测价值。**方法** 收集2019年2月至2021年12月在我院住院治疗,并行Gd-EOB-DTPA增强MRI的50例患者资料,经病理确诊HCC。病理分级分为高、中、低分化三组。由两名5年以上工作经验的影像医师盲法阅片,分析病灶T₁WI、T₂WI信号特征、强化特点、肝胆期信号特征,测量肝胆期信号强度及肝胆期信号强度比,比较各组间的差异,对定量资料用独立样本t检验或单因素方差分析,定性资料采用卡方检验。**结果** 肝胆期信号特点、肝胆期信号强度及肝胆期信号强度比在不同分级间差异有统计学意义(P<0.05),高分化组信号强度高于中、低分化组。T₁WI、T₂WI信号、强化方式在不同分级间差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** Gd-EOB-DTPA增强MRI对HCC病理分化程度具有一定预测价值,肝胆期信号强度、肝胆期信号强度比及信号特征可以用于HCC病理分化程度的预测。

【关键词】 肝细胞肝癌;病理分化程度;
Gd-EOB-DTPA

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.11.028

Value of Gd-EOB-DTPA Enhanced MRI in Predicting the Degree of Pathological Differentiation of Hepatocellular Carcinoma

GAO Peng-rui, QU Jin-rong*, MENG Qing-cheng, LI Hai-liang.

Department of Radiology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, Henan province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the predictive value of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI on the degree of pathological differentiation of hepatocellular carcinoma. **Methods** The data of patients hospitalized in our hospital from February 2019 to December 2021 with Gd-EOB-DTPA enhanced MRI and pathologically confirmed diagnosis of hepatocellular carcinoma were collected. A total of 50 patients were included in the study. According to the degree of pathological differentiation, the patients were divided into three groups: high, medium and low differentiation. The images were analyzed by PACS (picture archiving and communication systems) system through blind analysis by two MRI doctors with more than 5 years of working experience. Analyze the signal characteristics, enhancement characteristics and signal characteristics of hepatobiliary phase on plain T₁WI and T₂WI, measure the signal intensity and signal intensity ratio of hepatobiliary phase, and compare the difference between groups whether there is statistical significance. The normality test was performed for each quantitative parameter value, and the independent sample t test or one-way ANOVA test was used. The Chi-square test was used for qualitative data with an inspection level α value was taken as 0.05 on both sides. **Results** The consistency of the signal intensity and signal intensity ratio of hepatobiliary phase measured by two MRI doctors was tested, the intraclass correlation coefficient (ICC) was 0.933 and 0.926 (P<0.05), and the consistency was good. The signal characteristics of hepatobiliary phase were statistically significant among different grades (P<0.05). The signal intensity of hepatobiliary phase was significantly different among different grades (P<0.05), and the signal intensity of high differentiation group was higher than that in medium differentiation group and low differentiation group. There was no significant difference in T₁WI, T₂WI signal and enhancement mode among different grades (P>0.05). **Conclusion** Gd-EOB-DTPA enhanced MRI has a certain predictive value for the pathological differentiation of hepatocellular carcinoma. The signal intensity, signal intensity ratio and signal characteristics in hepatobiliary phase can be used to predict the pathological differentiation of HCC.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma; Degree of Pathological Differentiation; Gd-EOB-DTPA

肝细胞肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是世界第5大常见肿瘤,也是世界上第3常见致死原因^[1-2]。HCC是来源于肝细胞的肝脏原发性恶性肿瘤,其发病与肝炎、肝硬化、饮酒等有关。由于我国肝炎发病率较高,HCC的发病率也相应较高,每年全世界新发病例和死亡病例一半以上发生在我国。MRI具有较高的软组织分辨率,对于HCC的诊断具有重要作用。钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)不仅具有普通的细胞外对比剂的特性,而且具有肝脏特异性对比剂的特性。对于HCC,小肝癌以及DN、RN的诊断、检出、鉴别诊断等具有优势^[3]。目前,对于肝脏特异性对比剂已较多的应用于临床。有研究报道^[4-5],Gd-EOB-DTPA MRI可定量评价肝功能,对预测HCC病理学发展有较高价值,但不同研究结果存在争议,所用参数也不同。本研究目的是探讨Gd-EOB-DTPA增强MRI对HCC病理分化程度的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究为回顾性研究,收集2019年2月至2021年12月在我院住院治疗,并行Gd-EOB-DTPA增强MRI的患者资料。

纳入标准:有明确病理为HCC;行MRI检查前未进行针对HCC的相关治疗,如放疗、化疗、介入、免疫等治疗。排除标准:图像质量差,不能用于分析。

共50例患者纳入研究,男44例,女6例,54.7±10.5岁,均为手术获取病理,其中30例为单发病灶,20例为多发病灶,多发病灶者取最大病灶进行分析。

1.2 磁共振扫描 采用 Skyra 3.0T 超导磁共振机(Siemens, Germany),18通道体部相控阵线圈。对比剂选用Gd-EOB-DTPA(普美显)。

平扫轴位: T₁WI,层厚2.5mm,TR 4.34ms,TE 1.34ms, NEX FOV 250×320, T₂WI(TSEcontfs-T₂WI): 层厚5.5mm,TR 4000~8000ms,TE 77ms, NEX 1, FOV 240mm×320mm, DWI: 层厚5.5mm,TR 4800ms,TE 57ms, FOV 112mm×136mm, b=50、800s/mm。

DCE-MRI: 增强选用VIBE-TWIST序列: TR 3.99ms,TE 1.25ms, 反转角12°, FOV 210mm×320mm,层厚2.5mm,扫描期数为12期,总时间约309s,注射对比剂20min后再进行肝胆期扫描,肝胆期采用轴位T₁WI序列: TR 3.45ms,TE 1.30ms, FOV: 200mm×320mm,层厚2mm。

1.3 图像分析 由两名5年以上工作经验影像医师盲法阅片,通过PACS(picture archiving

【第一作者】 高朋瑞,男,主治医师,主要研究方向:肿瘤影像诊断。E-mail: 378717204@qq.com

【通讯作者】 曲金荣,女,主任医师,主要研究方向:肿瘤影像诊断。E-mail: qjryq@126.com

and communication systems)系统分析图像, T₁WI信号分为低(稍低)信号、稍高信号, T₂WI信号分为高信号、稍高信号、低信号, 强化特点分为经典的快进快出型强化方式、非快进快出强化方式, 肝胆期信号特征分为均匀低信号、混杂低信号、均匀高信号、混杂稍高信号(低信号内伴有混杂稍高信号)。肝胆期相对信号比为肝胆期病灶信号强度与肝胆期肝脏信号强度的比值。肝胆期再分别测量最大层面病灶区域的信号强度, 三次测量取平均值。

1.4 病理分析 由2名10年以上工作经验病理诊断医师进行分级, 根据HCC组织分化程度分为高分化(G1)、中分化(G2)及低分化(G3)三组, 若意见不一致, 由科内会诊达成一致意见。

1.5 统计分析 用SPSS 24.0软件包进行分析, 定量资料表示为: ($\bar{x} \pm s$)。首先, 应用组内相关系数(ICC)对两位医师测量值进行一致性检验。取其中一组数据进行分析, 比较各组间差异有无统计学意义, 对各定量资料的比较, 用独立样本t检验或者单因素方差分析, 对定性资料采用卡方检验, 检验水准 α 值取双侧0.05。

2 结果

50例HCC中, 高分化(G1)13例, 中分化(G2)20例, 低分化(G3)17例。

2.1 组织学分级患者一般资料的比较 性别、年龄、肿瘤的数量在不同分化间差异无统计学意义($P>0.05$), 肿瘤的长径在不同分化程度间差异有统计学意义($P<0.05$)(如表1)。

2.2 不同组织分级间信号及强化方式比较 50例HCC病灶中, T₁WI 49例呈低信号、稍低信号、1例为稍高信号, T₂WI呈稍高或者高信号、肝胆期22例为均匀低信号、19例为混杂低信号(低信号内伴有混杂更低信号)、1例为均匀高信号、15例为混杂稍高信号, 强化方式48例为经典的快进快出型强化方式, 2例为非经典强化方式。T₁WI、T₂WI信号、强化方式在不同分级间差异无统计学意义($P>0.05$), 肝胆期信号特点在不同分级间有统计学意义($P<0.05$)对两名医师测量肝胆期信号强度、肝胆期信号强度比进行一致性检验, ICC值为0.933, 0.926, 一致性较好, 肝胆期信号强度及肝胆期信号强度比在不同分级间有统计学意义($P<0.05$), 高分化组信号强度高于中分化组及低分化组, (如表1)。高分化组肝胆期多以混杂稍高信号为主(如图1), 中低分化多以低信号为主(如图2), 再进行两两比较, 高分化组与中分化组、低分化组差异均有统计学意义($P<0.05$), 中分化组与低分化组差异不具有统计学意义($P>0.05$)。

表1 不同组织分级间一般情况比较

特征	G1(n=13)	G2(n=20)	G3(n=17)	χ^2 值/F值	P值
性别					
男	11	19	14	1.582	0.453
女	2	1	3		
年龄	57.8±9.2	52.2±10.5	55.5±11.3	1.194	0.312
肿瘤数量					
单发	9	14	7	3.805	0.149
多发	4	6	10		
肿瘤长径(mm)	32.2±10	56.9±37.9	59.2±25.9	3.839	0.029

表2 不同组织分级间信号及强化方式比较

征象	G1(n=13)	G2(n=20)	G3(n=17)	χ^2 值/F值	P值
T ₁ WI					
低(稍低)信号	12	20	17		
稍高信号	1	0	0	8.550	0.382
T ₂ WI					
高信号	4	3	4		
稍高信号	8	17	13	4.335	0.363
低信号	1	0	0		
肝胆期信号					
均匀低信号	3	10	9		
混杂低信号	0	4	8	23.401	0.001
均匀高信号	1	0	0		
混杂稍高信号	9	6	0		
强化方式					
快进快出	12	20	16		
非快进快出	1	0	1	1.452	0.484
肝胆期信号强度	178.9±49.0	173.5±21.7	140.6±48.9	4.777	0.013
肝胆期信号强度比	0.506±0.118	0.390±0.099	0.432±0.065	5.856	0.005

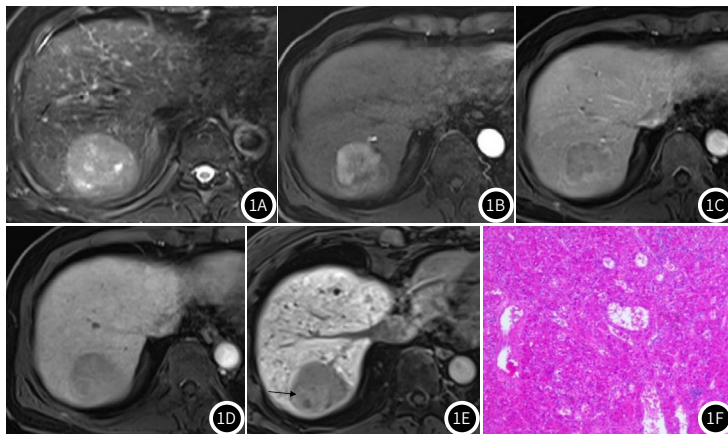


图1A-图1F 男, 57岁, 高分化肝细胞肝癌; 肝脏S7异常信号肿块, T₁WI压脂(图1A)高信号、动脉期(图1B)明显强化、门脉期(图1C)及移行期(图1D)强化减低, 肝胆期(图1E)呈低信号, 局部可见斑片状稍高信号(箭头所示), 图1F为病理HE染色, X100。

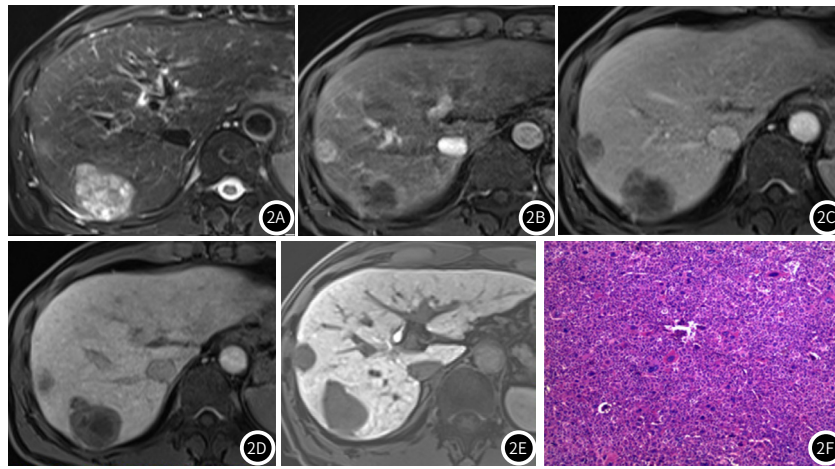


图2A-图2F 男, 54岁, 低分化肝细胞肝癌; 肝脏右叶异常信号结节及肿块, T₁WI压脂(图2A)高信号、动脉期(图2B)明显强化、门脉期(图2C)及移行期(图2D)强化减低, 肝胆期(图2E)呈明显均匀低信号, 图1F为病理HE染色X100。

3 讨论

HCC是原发性肝癌中主要的类型, 病理分化程度对临床制定评价方案及评价预后至关重要。HCC的分化程度是肿瘤术后复发的独立危险因素^[6]。术前活检获得的病理结果, 由于组织较少可能产生误差, 也可能引起种植转移, 并且会对患者造成创伤。因此, 影像科医师一直在寻找一种无创的方法对HCC分化程度进行评价。Gd-EOB-DTPA的应用, 对不能切除肝癌的生物学特性和可切除病灶的术后病理具有一定的预测作用。

Gd-EOB-DTPA是肝脏特异性对比剂, 可以同时得到动态增强的图像及肝胆期的图像。本研究中肝胆期与信号强度在不同HCC分化程度间有统计学意义($P < 0.05$), 有研究证明肝胆期对比剂的摄取程度与肿瘤的分化程度具有相关性。但是能否作为一种影像学方法预测肿瘤分化程度目前尚存在争议。一些研究^[7-9]认为随着分化程度的减低, 肿瘤的增强率增加。然而一些人的研究未能证实其相关性^[10-11]。不同的结果可能由于取样的多少, 所取参数的不同所造成的。

HCC肝胆期信号强度, 与肝脏实质的背景信号强度有关, 受肝实质信号强度的影响, 本研究中在测量了肝胆期信号强度后, 同时又测量了肝胆期信号强度比, 即肝胆期信号强度与肝脏实质信号强度的比值, 两者的结果一致。肝胆期信号强度与肝胆期信号强度比, 高分化组最高, 低分化组最低, HCC肝胆期对Gd-EOB-DTPA是具有摄取功能的, 肝胆期对比剂的摄取与病变中OATP1B3的表达有关, 在肝胆期呈相对等或者稍高信号的分化较好的肝细胞癌, 病灶的细胞膜表面有OATP1B3的表达^[12]。也有观点认为对于分化程度好的HCC内可能残存有摄取对比剂的功能细胞, 因此信号强度较高^[13]。其分子学机制有待进一步研究。也有研究^[14-15]认为肝功能影响HCC对肿瘤对Gd-EOB-DTPA摄取, 对于肝功能好的用这种方法鉴别优于肝功能差的患者。Gd-EOB-DTPA增强MRI肝胆期信号预测非肝硬化患者HCC分化程度有一定的价值, 而对预测肝硬化患者HCC分化程度的价值有限。

肝胆期的信号特征在不同的分化程度间差异有统计学意义, 高分化组以混杂稍高信号为主(9/13), 低信号内伴有混杂稍高信号, 高分化组可能稍高信号区域有功能细胞较多, 摄取对比剂较多, 低分化组肝胆期呈明显低信号, 部分伴有混杂更低信号, 可能低分化组恶性程度较高, 肿瘤生长快, 容易囊变坏死, 肝胆期呈更低信号。郭天畅等^[13]的研究也表明肝胆期信号特征与病理的分化程度具有相关性。

本研究具有一定的局限性, 样本量较小, 其次部分病理为穿刺活检得到, 可能有误差。对于不同肝功能的病灶没有分析, 有待进一步研究。目前, 国内外尚有弥散加权成像(DWI)、MRI影像学、MRI T1mapping等^[16-18]应用于HCC的病理分级, 哪种方法诊断效能高, 尚无定论, 有待进一步研究。

4 结论

Gd-EOB-DTPA 增强MRI对肝细胞肝癌病理分化程度具有一定预测价值, 肝胆期信号强度、肝胆期信号强度比及信号特征可以用于HCC病理分化程度的预测。

参考文献

- [1] Song P, Gao J, Inagaki Y, et al. Biomarkers: evaluation of screening for and early diagnosis of hepatocellular carcinoma in Japan and china[J]. Liver Cancer, 2013, 2(1): 31-9.
- [2] 毛东伟, 余卫民, 柴丽娟. 多层螺旋CT和磁共振成像对肝细胞癌肿瘤结节的诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(4): 96-99.
- [3] 张薇薇, 刘曦娇, 李峥艳, 等. Gd-EOB-DTPA增强MRI在肝脏局灶性病变中的应用进展[J]. 放射学实践, 2016, 31(1): 44-48.
- [4] 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.
- [5] 胡梦洁, 郁义星, 范艳芬, 等. 钆塞酸二钠增强磁共振影像学特征联合定量分析在预测肝细胞癌病理分级中的价值[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(17): 1299-1304.
- [6] 乐琪, 朱同恩, 莫志远, 等. 原发性肝癌患者手术切除术后早期复发影响因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(1): 18-23.
- [7] Huppertz A, Haraida S, Kraus A, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathological findings and spiral CT—initial observations[J]. Radiology, 2005, 234: 468-478.
- [8] Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging[J]. Eur Radiol, 2011, 21: 2056-2066.
- [9] Ni Y, Marchal G, Yu J, et al. Prolonged positive contrast enhancement with Gd-EOB-DTPA in experimental liver tumors: potential value in tissue characterization[J]. J Magn Reson Imaging, 1994, 4: 355-363.
- [10] Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, et al. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38: 1024-1028.
- [11] Bartolozzi C, Crocetti L, Lencioni R, et al. Biliary and reticuloendothelial impairment in hepatocarcinogenesis: the diagnostic role of tissue-specific MR contrast media[J]. Eur Radiol, 2007; 17: 2519-2530.
- [12] 周小娇. 肝脏结节在Gd-EOB-DTPA增强MRI肝胆期不同表现的分子病理基础[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(12): 2549-2552.
- [13] 郭天畅, 伍彩云, 温运雄, 等. 肝细胞癌普美显磁共振增强成像与病理分级的相关性研究初探[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(3): 63-65.
- [14] Kim HY, Choi JY, Kim CW, et al. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging predicts the histological grade of hepatocellular carcinoma only in patients with child-pugh class A cirrhosis[J]. Liver Transpl, 2012, 18(7): 850-857.
- [15] 熊廷伟, 龚明福, 廖翠薇, 等. 钆塞酸二钠增强MRI与肝细胞癌分化程度的相关分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(15): 2196-2199, 2203.
- [16] 覃夏丽, 黄仲奎, 龙莉玲, 等. 钆塞酸二钠增强MRI T1 mapping鉴别诊断不典型增生结节及不同分化程度肝细胞癌的价值[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(8): 603-607.
- [17] 魏毅, 高菲菲, 黄子星, 等. 基于全要素测量磁共振扩散加权成像单指数模型及体素内不相干运动模型参数对肝癌术前病理分级诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(31): 2460-2465.
- [18] 许露露, 舒健, 杨春梅. MRI影像学组学评估肝细胞肝癌的病理分级[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(8): 1520-1523.

(收稿日期: 2023-03-28)

(校对编辑: 韩敏求)