

论 著

AFP阴性肝硬化肝癌MRI与CEUS表现及诊断价值分析*

潘家琦* 李 强 马献武
王思博 于 强
齐齐哈尔市中医医院影像科
(黑龙江 齐齐哈尔 161000)

[摘要] 目的 分析甲胎蛋白(AFP)阴性肝硬化肝癌磁共振成像(MRI)与超声造影(CEUS)表现及诊断价值。方法 选取2020年6月~2022年6月我院AFP阴性肝硬化肝癌患者62例为肝癌组,同期选取肝硬化结节患者44例为结节组。均行MRI、CEUS检查。比较两组临床资料、MRI表现、CEUS表现,分析MRI、CEUS及MRI联合CEUS对增生结节及早期肝癌的诊断价值。结果 肝癌组与结节组性别、年龄、体质量指数、肝硬化病程、AFP、AST、ALT、病灶直径比较, $P>0.05$,因此不具有统计学意义。MRI表现:两组在T₁WI、T₂WI以及DWI等方面的信号没有明显差异;而在动态增强扫描中,肝癌组的动脉期存在显著强化,门脉期及延迟期造影剂迅速廓清,而结节组表现各异,无明显规律;肝癌组病灶ADC值低于结节组($P<0.05$)。CEUS表现:不同时相增强程度:肝癌组与结节组CEUS动脉期、门脉期、延迟期增强程度比较,差异有统计学意义($P<0.05$);肝癌组CEUS起始时间、达峰时间短于结节组,峰值强度、曲线下面积、曲线尖度高于结节组($P<0.05$)。以病理结果为金标准,MRI、CEUS对AFP阴性肝癌及肝硬化结节均具有较高的诊断一致性,MRI联合CEUS诊断敏感性为98.39%(61/62),特异性为88.64%(39/44),准确性为94.34%(100/106),阳性预测值为92.42%(61/66),阴性预测值为97.50%(39/40),Kappa值为0.863;MRI联合CEUS诊断敏感性、Kappa值高于单独诊断($P<0.05$)。结论 AFP阴性肝硬化肝癌具有一定特征的MRI与CEUS表现,二者联合可提高对AFP阴性肝硬化肝癌的鉴别诊断价值。

【关键词】肝硬化;磁共振成像;超声造影;增生结节;甲胎蛋白;早期肝癌;诊断
【中图分类号】R657.3+1; R445.2
【文献标识码】A
【基金项目】3.0磁共振在进展期子宫内膜癌诊断中的应用价值与病项目名称对照研究(CSFGG-2021213)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.01.030

MRI and CEUS Findings and Diagnostic Value of Negative AFP Hepatocellular Carcinoma*

PAN Jia-qi*, LI Qiang, MA Xian-wu, WANG Si-bo, YU Qiang.
Department of Imaging, Qiqihar Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qiqihar 161000, Heilongjiang Province, China

ABSTRACT
Objective To analyze the magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) manifestations and diagnostic value of alpha-fetoprotein (AFP) negative liver cancer. **Methods** Sixty-two patients with AFP negative liver cancer in our hospital from June 2020 to June 2022 were selected as the liver cancer group, and 44 patients with cirrhosis nodules were selected as the nodule group during the same period. MRI and CEUS were performed. Clinical data, MRI findings and CEUS findings of the two groups were compared to analyze the diagnostic value of MRI, CEUS and MRI combined with CEUS in proliferative nodules and early liver cancer. **Results** There were no significant differences in gender, age, body mass index, cirrhosis course, AFP, AST, ALT and focal diameter between HCC group and nodule group ($P>0.05$). MRI findings: There was no difference between the two groups on T₁WI, T₂WI and DWI. Dynamic enhanced scanning showed that the arterial phase was significantly enhanced in the HCC group, and the contrast agent was rapidly cleared in the portal and delayed phases, while the nodular group showed different manifestations without obvious rules. ADC value in liver cancer group was lower than that in nodule group ($P<0.05$). CEUS performance: Enhancement degree at different time: The enhancement intensity of CEUS in arterial phase, portal phase and delayed phase was statistically significant between HCC group and nodular group ($P<0.05$). The onset time and peak time of CEUS in HCC group were shorter than those in nodule group, and the peak intensity, area under curve and curve cusp in HCC group were higher than those in nodule group ($P<0.05$). Using pathological results as the gold standard, MRI and CEUS showed high consistency in the diagnosis of AFP negative liver cancer and liver cirrhosis nodules. The sensitivity of MRI combined with CEUS was 98.39% (61/62), specificity was 88.64% (39/44), and accuracy was 94.34% (100/106). Positive predictive value was 92.42% (61/66), negative predictive value was 97.50% (39/40), and Kappa value was 0.863. The diagnostic sensitivity and Kappa value of MRI combined with CEUS were higher than those of single diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** MRI and CEUS have certain characteristics of AFP negative liver cancer, and the combination of the two can improve the value of differential diagnosis of AFP negative liver cancer.
Keywords: Cirrhosis of the Liver; Magnetic Resonance Imaging; Contrast-enhanced Ultrasound; Proliferative Nodules; Alpha-fetoprotein; Early Liver Cancer; Diagnosis

肝硬化病理表现主要为肝细胞变性坏死与结节状再生以及纤维结缔组织的增生等,在病情进一步发展之后,可导致肝实质广泛破坏,加重纤维化,诱发增生结节及肝癌^[1]。肝癌是我国常见恶性肿瘤,病死率居于所有恶性肿瘤第2位。甲胎蛋白(AFP)在临床应用当中,已经成为肝癌检测中的一种生物标志物,诊断特异度达76%~96%,但敏感度仅40%~65%^[2]。部分肝癌患者AFP处于低水平,被称为AFP阴性肝癌,此类患者主要依靠病理学及影像学确诊。磁共振成像(MRI)是无创诊断肝脏占位性病变的检测手段,组织分辨率高,可从多角度、多方位成像,在肝脏占位性病变定性诊断中得到广泛应用^[3]。有研究表明,肝硬化患者局灶性病变的血流分布特征对其增生的结节以及肝癌的诊断鉴别有着重要的意义和价值^[4]。在超声造影(CEUS)下,能够对病灶的微血管分布情况以及血流灌注的情况进行实时显示,揭示病灶血流动力学,定量评估病灶微循环状态,已成为肝脏占位性病变重要检查手段之一^[5-6]。基于此,本研究探讨AFP阴性肝硬化肝癌MRI与CEUS表现及联合诊断价值,目的在于对AFP阴性肝硬化肝癌患者的临床诊治提供一定的参考依据。报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取2020年6月至2022年6月我院AFP阴性肝硬化肝癌患者62例为肝癌组,同期选取肝硬化结节患者44例为结节组。均行MRI、CEUS检查。
纳入标准:均经病理证实;肝癌组AFP<20μg/L;临床与影像资料完整。排除标准:入院前已接受相关治疗;患者处于妊娠或哺乳期。
1.2 方法 (1)MRI检查:美国GE3.0THDxtSignaMR成像仪。做常规轴位T₁WI、T₂WI脂肪抑制,DWI及动态增强检查。T₁WI参数:TR、TE分别为130ms、2.5ms,间隔1.2 mm,层厚6.0mm,矩阵336×640,FOV 285mm×380mm;T₂WI参数:TR、TE分别为1500ms、98ms,间隔1.2mm,层厚6.0mm,矩阵336×640,FOV 285 mm×380mm;DWI参数:b值设定1000s/mm²,TR、TE分别为8000ms、78ms,间隔1.2mm,层厚6.0mm,矩阵220×336,FOV 285mm×380mm;动态增强扫描采用钆喷酸葡胺注射液(0.1mmol/kg,3mL/s),行动脉期(16s)、门脉期(22s)、平衡期(90s)、

【第一作者】潘家琦,女,副主任医师,主要研究方向:盆腔及泌尿系统肿瘤的磁共振诊断。E-mail: panjiaqi2028@163.com
【通讯作者】潘家琦

延迟期(180s)4期扫描。在MRI拟合图像上测量表观弥散系数(ADC)值。(2)CEUS: GE LOGIQ E9超声诊断仪,探头3~5 MHz,声诺维(SonoVue)造影剂。常规扫查肝脏,观察病灶位置、回声、血流等特征;转换至CEUS模式,肘静脉注入2~4mL造影剂,同时启动计时器,对结节增强时相及灌注模式进行实时观察,导出造影动态图像。动脉相、门脉相、延迟相分别为10~30s、31~120s、121~360s。(3)影像学评估:由2位具有5年以上影像诊断经验的医师对MRI和CEUS图像进行分析,参照肝脏影像报告和数据系统(LI-RADS)2014版^[7]进行良恶性分类评估,良性:LR1、LR2、LR3,恶性:LR4、LR5、LRM为,联合诊断采用并联。

1.3 观察指标 (1)两组临床资料比较;(2)两组MRI表现比较;(3)两组CEUS表现比较;(4)诊断价值。

1.4 统计学方法 选择SPSS软件对统计的数据进行处理,其中($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,并行t检验;计数资料用n(%)表示, χ^2 检验;采用Kappa指数检验诊断一致性,Kappa指数>0.7为一致性较好。均采用双侧检验, $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 肝癌组与结节组性别、年龄、体质量指数、肝硬化病程、AFP、AST、ALT、病灶直径比较, $P>0.05$,不具有统计学意义,见表1。

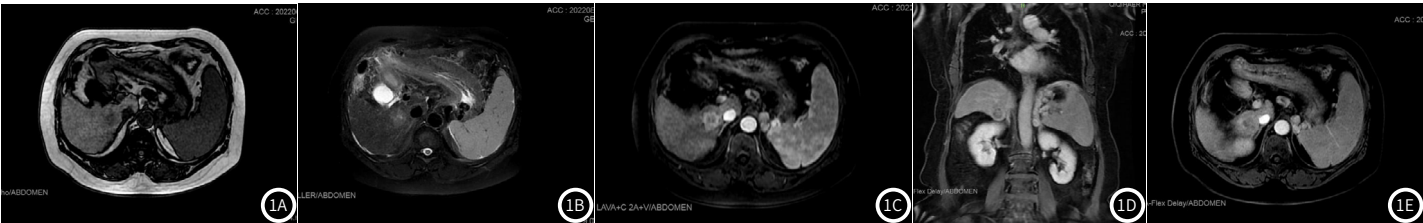


图1A-图1E MRI表现: 肝癌, T₁WI低信号, T₂WI高信号, 增强扫描动脉期呈明显强化, 门静脉期及延迟期病变廓清

2.3 两组CEUS表现比较 不同时相增强程度: 肝癌组与结节组CEUS动脉期、门脉期、延迟期增强强度比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表2; 肝癌组CEUS起始时间、达峰时间短于结节组, 峰值强度、曲线下面积、曲线尖度高于结节组($P<0.05$), 见表3。

2.4 诊断价值 以病理结果为金标准, MRI、CEUS对AFP阴性肝

表1 两组临床资料比较				
指标	肝癌组(n=62)	结节组(n=44)	t/ χ^2 /u	P
性别				
男	39(62.90)	31(70.45)	0.654	0.419
女	23(37.10)	13(29.55)		
年龄(岁)	58.43±11.42	56.84±10.93	0.719	0.474
体质量指数(kg/m ²)	22.85±2.27	23.25±2.44	0.867	0.388
肝硬化病程(年)	6.37±2.09	5.92±1.86	1.143	0.256
AFP(μg/L)	3.29±1.15	2.91±0.79	1.896	0.061
AST(U/L)	69.08±11.85	71.48±13.25	0.978	0.330
ALT(U/L)	44.09±9.15	46.24±10.36	1.128	0.262
病灶直径(cm)	2.03±0.44	1.98±0.47	0.560	0.576

2.2 两组MRI表现比较 肝癌组: T₁WI略低信号, T₂WI略高信号, DWI混杂或高信号; 结节组: T₁WI略低或低信号, T₂WI略高或高信号, DWI为低信号(肝囊肿)或者高信号(肝血管瘤), 两组在T₁WI、T₂WI以及DWI等方面的信号没有明显差异; 而在动态增强扫描中, 肝癌组的动脉期存在显著强化, 门脉期及延迟期造影剂迅速廓清, 而结节组表现各异, 规律不明显。肝癌组患者的病灶ADC值是 $(1.41 \pm 0.24) \times 10^{-3}/s$, 结节组的病灶ADC值是 $(1.63 \pm 0.29) \times 10^{-3}/s$, 肝癌组病灶ADC值低于结节组($t=4.263$, $P<0.001$)。影像学表现见图1。

癌及肝硬化结节均具有较高的诊断一致性, MRI联合CEUS诊断敏感性为98.39%(61/62), 特异性为88.64%(39/44), 准确性为94.34%(100/106), 阳性预测值为92.42%(61/66), 阴性预测值为97.50%(39/40), Kappa值为0.863; MRI联合CEUS诊断敏感性、Kappa值高于单独诊断($P<0.05$)。见表4、5。

表2 增强程度对比n(%)

组别	例数	动脉期			门脉期			延迟期		
		高	等	低	高	等	低	高	等	低
肝癌组	62	62(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	33(53.23)	29(46.77)	0(0.00)	0(0.00)	62(100.00)
结节组	44	7(15.91)	34(77.27)	3(6.82)	3(6.82)	41(93.18)	0(0.00)	0(0.00)	44(100.00)	0(0.00)
χ^2			80.094			30.693			106.000	
P			<0.001			<0.001			<0.001	

表3 定量参数对比

组别	例数	起始时间(s)	峰值强度(dB)	达峰时间(s)	曲线下面积(1·s ⁻¹)	曲线尖度(1·s ⁻¹)
肝癌组	62	14.79±3.08	63.68±7.25	28.39±6.51	2.51±0.33	0.05±0.02
结节组	44	19.51±4.47	53.97±6.82	60.74±8.49	1.98±0.46	0.03±0.01
t		6.440	6.962	22.198	6.911	6.108
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 诊断结果

病理结果	MRI		CEUS		MRI联合CEUS		合计
	肝癌	结节	肝癌	结节	肝癌	结节	
肝癌	53	9	54	8	61	1	62
结节	4	40	5	39	5	39	44
合计	57	49	59	47	66	40	106

表5 诊断价值n(%)

诊断方式	敏感度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值	Kappa值
MRI	85.48(53/62)	90.91(40/44)	87.74(93/106)	92.98(53/57)	81.63(40/49)	0.752
CEUS	87.10(54/62)	88.64(39/44)	87.74(93/106)	91.53(54/59)	82.98(39/47)	0.750
MRI联合CEUS	98.39(61/62)	88.64(39/44)	94.34(100/106)	92.42(61/66)	97.50(39/40)	0.882
χ^2	7.012	0.160	3.405	0.089	5.725	
P	0.030	0.923	0.182	0.957	0.057	

3 讨 论

肝癌发病率与死亡率均较高，而肝硬化是肝癌主要危险因素^[8-9]。肝癌最常用的诊断标志物之一就是AFP，但特异性低，诊断效能并不能满足临床实际需求。因此，提高对AFP阴性肝硬化肝癌与增生结节的鉴别诊断能力，对改善患者预后至关重要^[10]。

MRI具有较高软组织分辨率，且可多方位、多序列、多参数成像，对肝脏占位病变诊断有重要价值^[11-12]。本研究中，肝癌组与结节组在T₁WI、T₂WI、DWI信号表现无明显差异，在动态增强扫描上，肝癌组动脉期明显强化，门脉期及延迟期造影剂迅速廓清，而结节组表现各异，随病变不同而有所差异。肝脏动脉灌注较门静脉灌注提前，肝动脉期充盈造影剂，表现相对高密度，肝门静脉期，门静脉造影剂灌注，呈相对高密度，使肝动脉、门静脉供血病灶对比度增加^[13]。肝癌血供主要来源于肝动脉(90%)，动脉期信号明显强化，门脉期及延迟期造影剂迅速廓清，而肝硬化结节与正常组织血供相似，动态增强扫描表现与肝脏实质基本一致^[14]。近年来，DWI在肝脏成像中的应用越来越广泛。本研究中，肝癌组病灶ADC值低于结节组。DWI是基于弥散水分子运动成像来反映组织的结构^[15]。肝癌组织内含大量异常增殖、紧密排列的肿瘤细胞，间隙小，自由水相对较少，因此，水分子扩散速度受到限制。

有相关研究表明，肝癌是肝硬化逐渐发展并演变所致，主要会表现为异常血管的生成以及微血管的滋养模式改变等，对上述特征进行准确识别对鉴别诊断具有重要价值^[16]。在对肿瘤内部的血供情况进行检测时，常规的超声易受肝硬化背景、瘤体较小等影响而导致误诊、漏诊。超声造影机的微气泡直径较小，性能表现比较稳定，造影的作用也比较理想。对不同的病灶组织来说，其造影剂的摄取也存在一定的差异，而这也是对CEUS进行鉴别诊断的基础之一^[17-18]。在本次研究中，将肝癌组和结节组组的CEUS动脉期、门脉期以及延迟期的增强强度进行对比，结果显示存在较大的差异，检差异具有统计学意义。分析相关机制，肝癌血供主要来源于肝动脉(90%)，且微血管密度大，造影剂在病灶内开始轮廓清，并逐渐增强；而增生结节成分复杂，且血供构成不同，增生显著区域血供较少^[19]。CEUS利用造影剂高强度谐波信号，使病灶内微小血管检出率得到明显提高，因此，故可定性诊断肝硬化局灶性病变^[20]。CEUS接收谐波信号，得到信-噪比较高的增强图像，同时，可根据微气泡回声变化获取组织灌注信息，提高定性诊断率^[21]。本研究显示，肝癌组CEUS起始时间、达峰时间短于结节组，峰值强度、曲线下面积、曲线尖度高于结节组。分析相关机制，肝癌血管畸形、动脉供血使CEUS早期微泡灌注流量大，达峰快，峰值强，流速快；而肝增生结节多为门静脉供血，表现为“慢进慢出”，门脉期造影剂仍持续缓慢注入^[22]。MRI、CEUS对AFP阴性肝癌及肝硬化结节均具有较高的诊断一致性，MRI联合CEUS诊断敏感性为98.39%(61/62)，特异性为88.64%(39/44)，准确性为94.34%(100/106)，阳性预测值为92.42%(61/66)，阴性预测值为97.50%(39/40)，Kappa值为0.863；MRI联合CEUS诊断敏感性、Kappa值高于单独诊断(P<0.05)。提示肝硬化背景下MRI联合CEUS可提高增生结节及早期肝癌的鉴别诊断价值。

综上可知，AFP阴性肝硬化肝癌具有一定特征的MRI与CEUS表现，二者联合可提高对AFP阴性肝硬化肝癌的鉴别诊断价值，临床可根据MRI与CEUS表现评估肝硬化合并局灶性病灶，指导临床治疗。

本研究不足之处在样本数量较少，且未探讨MRI与CEUS表现在恶性病变患者临床分期中的应用价值，有待后续研究进一步完善。

参考文献

[1]Zech CJ,Be-Ssalamab A,Berg T,et al.Consensus report from the 8th international forum for liver magnetic resonance imaging[J].Eur Radiol,2020,30(1):370-382.

[2]郑捷,王勇,樊国芳,等.超声引导下经皮肝脏穿刺活检组织检查对甲胎蛋白阴性肝占位性病变诊断的价值[J].中华肝脏病杂志,2019,27(1):56-58.

[3]邢飞,张学琴,张涛,等.肝硬化背景下MRI肝脏影像报告和数据管理系统2、3、4类结节的纵向观察及分析[J].临床放射学杂志,2020,39(6):1108-1112.

[4]李丹.混合型肝癌的增强模式分析及联合诊断:超声造影与增强CT/MRI[D].天津:天津医科大学,2020.

[5]卢先辉,刘宇杰,黄泽健,等.CEUS联合血清3项肿瘤标志物诊断原发性肝癌的价值[J].中国超声医学杂志,2022,38(10):1124-1127.

[6]何焱,杨龙,袁建军,等.原发性肝癌超声造影血流灌注参数与肿瘤分化程度及微血管生成的关系[J].中国医学影像技术,2021,37(8):1177-1181.

[7]Mitchell DG,Bruix J,Sherman M,et al.LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System):summary,discussion,and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions[J].Hepatology,2015,61(3):1056-1065.

[8]Hesari A,Ghasemi F,Salarinia R,et al.Effects of curcumin on NF- κ B,AP-1,and Wnt/P-catenin signaling pathway in hepatitis B virus infection[J].J Cell Biochem,2018,119(10):7898-7904.

[9]苗小变,许磊,龚梦,等.钆喷酸葡胺增强MRI在肝硬化背景下肝癌诊断中的应用及其价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(1):120-122.

[10]邢飞,张学琴,廖小芬,等.基于钆塞酸二钠增强MRI 2017版与2018版肝脏影像报告与数据系统分类标准对肝硬化背景下肝细胞癌诊断效能的对照研究[J].中华放射学杂志,2022,56(3):286-292.

[11]母青林,胡琼,黄文光,等.钆贝葡胺MRI增强在肝硬化结节与小肝癌鉴别中的应用[J].中国CT和MRI杂志,2020,18(4):94-96.

[12]张猛.磁共振成像用于肝硬化患者肝癌早期筛查的成本效果分析[J].中华医学杂志,2021,101(32):2524.

[13]崔玉芝,时高峰,刘欢,等.关于钆塞酸二钠及钆喷酸葡胺增强MRI对肝癌诊断效能的1:1匹配的病例对照研究[J].临床放射学杂志,2022,41(1):81-85.

[14]张源,赵香田,王明亮,等.基于动态增强MRI影像组学模型鉴别非肝硬化背景下脂肪型肝血管平滑肌脂肪瘤和甲胎蛋白阴性肝细胞癌的价值[J].中华医学杂志,2022,102(3):196-200.

[15]范晓黎,凌倩,方正,等.MRI在肝硬化背景下诊断小肝癌中联用钆塞酸二钠的临床价值分析[J].影像科学与光化学,2020,38(6):1038-1042.

[16]杨亮,顾玉明,鹿皎,等.超声造影与增强MRI在评价肝癌TACE术后疗效的应用比较[J].介入放射学杂志,2019,28(7):682-686.

[17]黄汝哨,林晋华,刘丹,等.超声造影对最大径<2cm转移性肝癌的诊断价值:与增强CT的对比研究[J].中华超声影像学杂志,2018,27(6):486-490.

[18]Schellhaas B,Strobel D.Tips and tricks in contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization and detection of liver malignancies[J].Ultraschall Med,2019,40(4):404-424.

[19]丁建民,周燕,王凤梅,等.超声造影联合普美显磁共振对肝硬化背景下微小肝细胞肝癌的诊断研究[J].中华超声影像学杂志,2019,28(11):964-970.

[20]Broker MEE,Taimr P,de Vries M,et al.Performance of contrast-enhanced sonography versus MRI with a liver-specific contrast agent for diagnosis of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia[J].AJR Am J Roentgenol,2020,214(1):81-89.

[21]尹珊珊,姜彬彬,崔秋丽,等.超声造影LI-RADS分类标准对混合型肝癌诊断价值的初步探讨[J].中国超声医学杂志,2019,35(3):239-243.

[22]刘奕琳,马春志,黄炜,等.慢性HBV感染肝硬化患者肝脏恶性病变的临床及MRI和超声影像学特点[J].中华医院感染学杂志,2021,31(17):2579-2583.

(收稿日期: 2023-01-13)
(校对编辑: 孙晓晴)