

论 著

扩散加权成像ADC值与肝细胞癌病理学特征及微血管侵犯的相关性研究

1. 江西省人民医院CT室

(江西 南昌 330006)

2. 江西中医药大学附属医院放射科

(江西 南昌 330006)

周 华¹ 陈志坚²

【摘要】目的 研究扩散加权成像ADC值与肝细胞癌病理学特征及微血管侵犯的相关性。**方法** 收集我院2015年2月至2018年2月共133例肝细胞癌患者的病历资料, 所有患者均在我院接受MRI检查, 测得扩散加权成像ADC值。收集所有患者的病理学资料, 包括肝功能分级、肿瘤位置、肿瘤直径、分化程度及有无微血管侵犯。分析ADC值与肝细胞癌病理学特征及微血管侵犯的相关性, 绘制ADC值诊断低分化肝细胞癌及微血管侵犯的ROC曲线。**结果** ADC值与肝细胞癌分化程度呈正相关($P < 0.05$), 与微血管侵犯呈负相关($P < 0.05$)。当ADC值 $\leq 1.097 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 其诊断低分化肝细胞癌的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、总符合率分别为74.4%、77.7%、58.0%、88.0%、76.7%。当ADC值 $\leq 1.138 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 时, 其预测肝细胞癌微血管侵犯的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、总符合率分别为69.4%、67.0%、43.9%、85.5%、67.7%。**结论** 扩散加权成像ADC值与肝细胞癌分化程度呈正相关, 与微血管侵犯呈负相关, 通过术前ADC值的测量可为肝细胞癌治疗提供参考。

【关键词】 肝细胞癌; 磁共振成像; 扩散加权成像; 表观扩散系数; 分化程度; 微血管侵犯

【中图分类号】 R322.4+7

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.12.029

通讯作者: 陈志坚

Correlation of ADC Values of Diffusion-weighted Imaging with Pathological Features and Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma

ZHOU Jian, CHEN Zhi-jian. CT Room, Jiangxi Province People's Hospital, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

[Abstract] Objective To study the correlation between ADC values of diffusion-weighted imaging (DWI) and the pathological features and microvascular invasion of hepatocellular carcinoma. **Methods** A total of 133 patients with hepatocellular carcinoma who admitted to the hospital during the period from February 2015 to February 2018 were collected. All patients were examined by MRI and ADC values of DWI were measured. Pathological data of all patients were collected, including liver function, location of the lesion, diameter, differentiation degree and microvascular invasion of tumors. The correlation of ADC values with the pathological features and microvascular invasion of hepatocellular carcinoma were analyzed. The ROC curves for the diagnosis of poorly differentiated hepatocellular carcinoma and microvascular invasion with ADC values were plotted.

Results The ADC value was positively correlated with the differentiation degree of hepatocellular carcinoma ($P < 0.05$), and negatively correlated with microvascular invasion ($P < 0.05$). When the ADC value was or lower than $1.097 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and total coincidence rate for the diagnosis of poorly differentiated hepatocellular carcinoma were 74.4%, 77.7%, 58.0%, 88.0% and 76.7%, respectively. When the ADC value was or lower than $1.138 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and total coincidence rate for predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma were 69.4%, 67.0%, 43.9%, 85.5% and 67.7%, respectively. **Conclusion** The ADC values of DWI are positively correlated with the differentiation degree of hepatocellular carcinoma and negatively correlated with microvascular invasion. The measurement of preoperative ADC value can provide references for the treatment of hepatocellular carcinoma.

[Key words] Hepatocellular Carcinoma; Magnetic Resonance Imaging; Diffusion Weighted Imaging; Apparent Diffusion Coefficient; Differentiation Degree; Microvascular Invasion

肝癌是我国高发恶性肿瘤, 据国家癌症中心最新数据, 肝癌占我国主要恶性肿瘤第4位, 仅次于肺癌、胃癌、结直肠癌^[1-2]。肝癌可分为原发性与继发性两大类型, 前者是肝癌的主要类型, 指肝细胞或胆管细胞细胞产生的癌症。肝细胞癌占原发性肝癌的90%以上, 恶性程度高, 加之早期无明显症状, 待确诊时多已发展至中晚期, 丧失最佳治疗时机, 导致其死亡率居高不下^[3]。微血管侵犯是近年来兴起的病理学概念, 被认为是肝癌术后复发的高危因素^[4]。目前肝细胞癌微血管侵犯的诊断存在一定困难, 部分研究者将目光投向影像学技术。MRI属于断层成像, 具有任意方位扫描、多参数成像、序列多样化等优点, 其中扩散加权成像被认为是恶性肿瘤诊断的重要方法。本研究回顾性分析我院2015年2月至2018年2月133例肝细胞癌患者的病历资料, 探讨扩散加权成像ADC值与肝细胞癌病理学特征及微血管侵犯的相关性, 为肝细胞癌的治疗选择与预后评估提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院2015年2月至2018年2月共133例肝细胞癌患者的病历资料。纳入标准：(1)符合《原发性肝癌规范化病理诊断指南》^[5]，经手术病理证实为肝细胞癌；(2)MRI检查后再行手术、肝动脉插管化疗栓塞、放化疗等抗肿瘤治疗；(3)本研究经我院医学伦理会通过。排除标准：(1)合并其他恶性肿瘤；(2)其他组织学类型肝癌；(3)多发病灶；(4)图像质量差影响ADC值测量；(5)MRI检查禁忌证。本组患者中，男84例，女49例，年龄27~73岁，平均(50.16±11.04)岁，临床症状：肝区疼痛26例，腹胀22例，消瘦20例，黄疸13例。

1.2 检查方法 仪器为德国西门子MAGNETOM Skyra 3.0T磁共振仪，使用腹部相控阵线圈，利用腹带减少呼吸伪影的影响，扫描范围从膈顶到双肾下极。先行MRI平扫，扫描序列为T1WI 3D VIBE(TR=4.28, TE=1.78)与T2WI TIRM(TR=4000ms, TE=104ms)，扫描参数：层厚4mm，层间距1mm，视野350mm×350mm，矩阵320×256，激励次数1次。MRI平扫完成后，采用单次激发平面回波成像技术行DWI序列(TR=5700ms, TE=70ms)，扫描参数：层厚4mm，层间距1mm，视野

350mm×350mm，矩阵320×256，激励次数3次，扩散敏感系数为0、800s/mm²。最后行MRI增强扫描，经肘静脉团注钆喷酸葡胺注射液(国药准字H10950271，生产厂家：广州康臣药业有限公司)0.2mmol/Kg。由2名高年资影像科医师采用盲法阅片，意见不一时商讨达成一致。尽量避开出血、坏死、囊变区，在ADC图像勾画病灶实质部分的感兴趣区，面积≥50mm²，测得ADC值，取3次均值。

1.3 病理学特征 收集所有患者的病理学资料，包括肝功能(Child-Pugh)分级、肿瘤位置、肿瘤直径、分化程度及有无微血管侵犯。微血管侵犯诊断标准参考相关文献^[6-8]，大体标本中无血管侵犯浸润，术后病理切片可见内皮细胞衬覆的微小静脉内癌栓。

1.4 统计学方法 选用统计学软件SPSS 19.0对研究数据进行分析和处理，计数资料采取率(%)表示，计量资料($\bar{x} \pm s$)表示，组间资料比较采用t值检验，相关性分析采用Spearman相关系数，以P<0.05为有统计学意义。绘制扩散加权成像上ADC值诊断低分化肝细胞癌及微血管侵犯的ROC曲线。以最大约登指数为准选择最佳阈值，计算其灵敏度、特异度、阳

性预测值、阴性预测值、总符合率。

2 结果

2.1 病理结果 133例肝细胞癌患者肝功能(Child-Pugh)分级：A级62例，B级43例，C级28例；肿瘤位置：肝左叶55例，肝右叶78例；肿瘤直径：<3cm 43例，≥3cm 90例；分化程度：低分化39例，中分化65例，高分化29例；微血管侵犯：有36例，无97例。

2.2 肝细胞癌病理学特征、微血管侵犯与ADC值的关系 经Spearman相关性分析，ADC值与肝细胞癌患者肝功能分级、肿瘤位置、肿瘤直径无明显相关性(P>0.05)，与分化程度呈正相关(P<0.05)，与微血管侵犯呈负相关(P<0.05)。

2.3 不同分化程度间ADC值的ROC曲线分析 以病理结果为金标准，绘制ADC值诊断低分化肝细胞癌的ROC曲线，曲线下面积为0.795，当ADC值取 $1.097 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 时，约登指数最大为0.5121，其灵敏度为74.4%(29/39)，特异度为77.7%(73/94)，阳性预测值为58.0%(29/50)，阴性预测值为88.0%(73/83)，总符合率为76.7%(102/133)。

表1 肝细胞癌病理学特征、微血管侵犯与ADC值的关系

病理学特征	例数	ADC值 ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	t	P	r	P
肝功能分级(级)	A	62	1.191 ± 0.259	0.326	0.745	0.745
	B或C	71	1.206 ± 0.263			
肿瘤位置	肝左叶	55	1.199 ± 0.273	0.019	0.986	0.986
	肝右叶	78	1.198 ± 0.252			
肿瘤直径(cm)	<3	43	1.209 ± 0.283	0.313	0.755	0.755
	≥3	90	1.194 ± 0.250			
分化程度	低分化	39	1.013 ± 0.226	5.965	0.000	0.000
	中或高分化	94	1.276 ± 0.234			
微血管侵犯	无	97	1.250 ± 0.252	3.891	0.000	0.000
	有	36	1.062 ± 0.234			

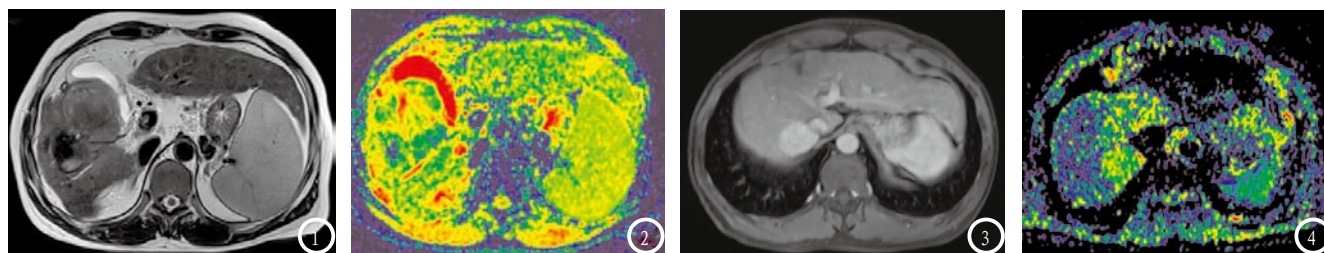


图1-2 患者男性, 63岁, 病理证实为肝右叶低分化肝细胞癌, 合并微血管侵犯。图1 MRIT2WI显示病灶内不规则低信号, 图2 ADC图显示病灶呈低信号, 测得ADC值 $0.806 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。图3-4 患者女性, 49岁, 病理证实为肝S7高分化肝细胞癌, 无微血管侵犯。图3为 DCE-MRI显示病灶明显强化, 图4 ADC图显示病灶呈稍高信号, 测得ADC值 $1.481 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。

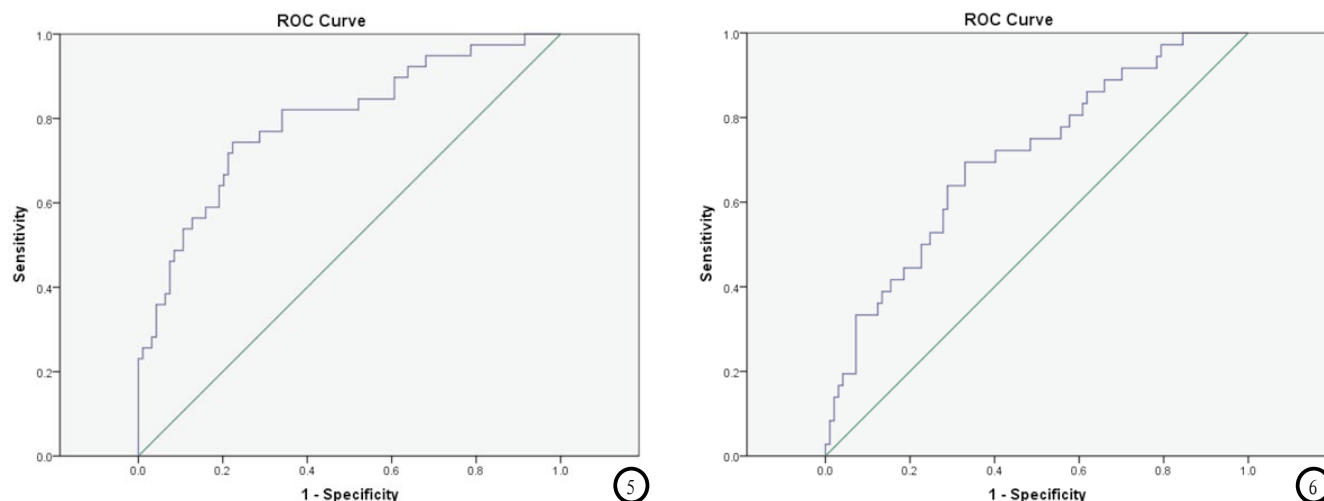


图5 不同分化程度间ADC值的ROC曲线。图6 有无微血管侵犯间ADC值的ROC曲线。

2.4 有无微血管侵犯间ADC值的ROC曲线分析

以病理结果为金标准, 绘制ADC值诊断肝细胞癌微血管侵犯的ROC曲线, 曲线下面积为0.705, 当ADC值取 $1.138 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 时, 约登指数最大为0.364, 其灵敏度为69.4%(25/36), 特异度为67.0%(65/97), 阳性预测值为43.9%(25/57), 阴性预测值为85.5%(65/76), 总符合率为67.7%(90/133)。

3 讨论

扩散加权成像是上世纪九十年代发展起来的一项MRI功能成像技术, 与常规MRI不同, 扩散加权成像的物理基础是水分子在体内的布朗运动, 可通过不同活体组织间水分子扩散差异, 反映各组织微观结构的改变^[9-10]。由于扩散加权成像会受到其他形式水分子运动影响, 无法获取实际扩散系

数。因此在临床实际中, 一般用表观扩散系数即ADC值, 量化活体的水分子运动状况。ADC值的大小受扩散敏感系数的影响, 当扩散敏感系数较小时, ADC值容易受到微循环灌注的影响; 当扩散敏感系数较大时, 对水分子运动检查的敏感性显著上升, 但图像信噪比却会下降。因此选择合理扩散敏感系数对保证ADC值的准确性与稳定性具有重要意义。近年来肝癌扩散加权成像诊断中扩散敏感系数取值多在 $400 \sim 1000 \text{s}/\text{mm}^2$ 之间^[11-13]。本研究选择 $800 \text{s}/\text{mm}^2$ 为扩散敏感系数, 以取得图像质量与ADC值可靠性之间的平衡。

扩散加权成像最早应用于颅脑疾病诊断, 随着MRI技术发展, 图像分辨率、对比度显著提高, 其在恶性肿瘤中的诊断价值受到越来越多的研究与关注。肝细胞癌是最常见的原发性肝癌类型, 预后差, 具有较高死亡率与复发率。术前准确把握肝细胞癌的病

理特点, 对治疗方案选择与患者改善预后具有重要价值。分化程度是肝细胞癌预后评估重要指标。细胞分化是生物个体发育的基础, 是幼稚细胞逐步走向成熟的过程, 具有普遍性、持久性、稳定性与不可逆性。当细胞发生癌变时, 无法正常进行细胞分化, 出现不受控制的连续性恶性增殖。肿瘤细胞分化程度即肿瘤细胞成熟程度, 可由肿瘤细胞密度直观反映, 分化程度越低肿瘤细胞数目越多, 细胞密度增大, 其间隙变小^[14]。本研究显示, 低分化肝细胞癌的ADC值显著低于中高分化肝细胞癌, ADC值与肝细胞癌患者分化程度呈正相关。主要由于肿瘤细胞分化程度低, 细胞内外间隙缩小, 水分子自由扩散的空间随着缩减, 其扩散运动受限, 导致ADC值降低。本研究利用ROC曲线分析ADC值对肝细胞癌分化程度的预测价值, 当ADC值 $\leq 1.097 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 其诊断

低分化肝细胞癌的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、总符合率分别为74.4%、77.7%、58.0%、88.0%、76.7%，提示扩散加权成像ADC值可在一定程度上反映肝细胞癌分化状况，对术前肿瘤恶性程度具有重要提示作用。微血管侵犯是肝癌具有侵袭性生物学行为的标志，合并微血管侵犯的肝细胞癌患者预后差，具有更高复发、转移风险。已有大量文献证实，微血管侵犯时肝移植术后独立预后危险因素^[15-16]。尽早发现肝细胞癌的微血管侵犯可以给予及时有效的拒不开刀，避免其发展为大血管侵犯，改善患者预后，延长生存期。但不同于大血管侵犯，微血管侵犯只有利用显微镜观察病理切片才能确认。术后病理学检查无法为患者提供术前帮助，而穿刺活检目前存在一定争议^[17]。因此寻找一种可以准确预测肝细胞癌微血管侵犯的影像学方法已成为微血管侵犯的热点问题。扩散加权成像图像获取简便，无辐射损伤，本研究探讨扩散加权成像ADC值与肝细胞癌微血管侵袭的关系，以期验证ADC值对微血管侵犯的预测价值，结果显示，微血管侵犯的肝细胞癌患者ADC值显著低于无微血管侵犯，ADC值与微血管侵犯呈负相关，可能与微血管侵犯造成的肿瘤血流灌注变化有关。当ADC值 $\leq 1.138 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时，其预测肝细胞癌微血管侵犯的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性

预测值、总符合率分别为69.4%、67.0%、43.9%、85.5%、67.7%，提示扩散加权成像ADC值可为肝细胞癌微血管侵犯的术前评估提供一定信息。

综上，扩散加权成像ADC值与肝细胞癌分化程度、微血管侵犯存在一定相关性，可利用ADC值鉴别诊断低分化肝细胞癌，并预测肝细胞癌微血管侵犯情况。

参考文献

- [1] 尉文新, 雷正清, 王葵, 等. 中期肝癌的治疗现状[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(4): 407-410.
- [2] 刘文村, 覃帮能. MRI对肝癌TACE术后疗效评估的价值[J]. 罕少疾病杂志, 2017, 24(6): 20-23.
- [3] 倪卓然, 谢坤, 赵红川, 等. 肝细胞癌组织中Shh、Gli1、Snail、E-cadherin表达的临床研究[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(4): 536-541.
- [4] 程亚, 英卫东, 邢松歌, 等. 解剖性肝切除术治疗合并微血管侵犯肝细胞癌的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(2): 144-150.
- [5] 丛文铭, 步宏, 陈杰, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(3): 865-872.
- [6] 周东, 刘胜, 严俊, 等. 小肝癌微血管侵犯早期诊断指标的探讨[J]. 福建医科大学学报, 2012, 46(2): 128-130.
- [7] 陈星, 李强, 荀晓冬, 等. 微血管侵犯对单发小肝癌患者术后无进展生存期的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22(2): 94-98.
- [8] 蒋涵羽, 陈婕, 张晗媚, 等. 肝细胞癌微血管侵犯的术前诊断与评估[J]. 放射学实践, 2018, 33(1): 80-84.
- [9] 曾春. DWI联合CT增强扫描在评估

TACE治疗肝癌患者的临床价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(4): 80-83.

- [10] 沈继明, 张学琴, 梁宏伟, 等. DWI、T2WI及MR动态增强扫描成像对不同分化小肝癌定量研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(2): 75-77.
- [11] 谢玉海, 余永强, 钱银锋, 等. 扩散加权成像在鉴别肝细胞肝癌和周围型胆管细胞癌中的价值[J]. 临床放射学杂志, 2016, 35(6): 887-890.
- [12] 薛明团, 边杰. 肝细胞肝癌扩散加权成像ADC值与Ki-67的相关性研究[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(12): 1798-1802.
- [13] 凌公豪, 范晨虹, 龙清云, 等. 体素内不相干运动扩散加权成像定量参数在肝脏良恶性病变诊断中的价值[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(3): 536-540.
- [14] 黄晶, 王彦, 程巍, 等. 血清AFP倍增时间、肿瘤体积倍增时间与肝癌分化程度的相关性分析[J]. 河北医药, 2016, 38(1): 112-114.
- [15] 齐亚鹏, 杨浩洁, 杨富权, 等. 术后预防性肝动脉化疗栓塞对合并微血管侵犯肝细胞癌患者早期复发的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22(9): 607-610.
- [16] 曹国良, 蔡庆, 李幼安, 等. 肝细胞癌微血管侵犯的危险因素分析及预后[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(10): 1048-1052.
- [17] 陈洁. 术前预测肝细胞癌并微血管侵犯的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(7): 921-925.

(本文编辑: 谢婷婷)

【收稿日期】2018-06-20