

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20191700

钆塞酸二钠增强磁共振成像对小肝癌术后复发的预测价值

杨 春^{1,2}, 王文涛^{1,2}, 曾蒙苏^{1,2}, 饶圣祥^{1,2}, 周国锋^{1,2*}

1. 复旦大学附属中山医院放射科, 上海 200032

2. 上海市影像医学研究所, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨钆塞酸二钠增强磁共振(MRI)序列肝胆特异期的影像形态学征象及定量参数对肝细胞肝癌术后复发的预测价值。**方法:**回顾性纳入 88 例术前钆塞酸二钠增强磁共振检查且术后病理证实为肝细胞肝癌(直径 <3 cm)的患者临床资料,多因素回归分析筛选与术后复发相关的影像特征,并比较不同影像征象组患者术后复发率的差异。**结果:**定量分析结果表明:MRI 肝胆特异期肿瘤与肝实质对比度、肿瘤对比增强率均与肝癌术后复发相关($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示肝胆特异期肿瘤边界不规则($HR=4.07, P=0.001$)、肿瘤对比增强率($HR=0.97, P=0.014$)与肝癌的术后复发独立相关。肿瘤边界不规则组较边界规则组患者术后复发率高($P=0.002$),肿瘤低对比增强率组较高对比增强率组患者复发率高($P<0.001$)。**结论:**钆塞酸二钠增强磁共振成像肝胆特异期肿瘤边界、肿瘤对比增强率与肝癌患者术后复发相关。

[关键词] 肝细胞肝癌;钆塞酸二钠;复发;磁共振成像**[中图分类号]** R 735.7 **[文献标志码]** A

The value of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for predicting recurrence of small hepatocellular carcinoma after resection

YANG Chun^{1,2}, WANG Wen-tao^{1,2}, ZENG Meng-su^{1,2}, RAO Sheng-xiang^{1,2}, ZHOU Guo-feng^{1,2*}

1. Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To predict the postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) by using morphological and quantitative features of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging (MRI). **Methods:** It was a retrospective study that included 88 patients with preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI and confirmed as HCC (less than 3 cm in diameter) by histology. Multivariate analysis was used to screen significant imaging features associated with recurrence. **Results:** In the quantitative analysis, the postcontrast relative intensity ratio (RIR) and the contrast enhancement ratio (CER) of HCC were significantly correlated with the grade of HCC and postoperative recurrence ($P<0.05$). In the multivariate Cox regression analysis, irregular tumor border during the hepatobiliary phase ($HR=4.07, P=0.001$) and lower tumor CER ($HR=0.97, P=0.014$) were independently associated with tumor recurrence. In patients with irregular tumor border, the recurrence rate was higher than those with smooth tumor border ($P=0.002$). In patients with lower CER, the recurrence rate was higher than that in patients with higher CER ($P<0.001$). **Conclusions:** For gadoxetic acid-enhanced MRI, the irregular tumor border during the hepatobiliary phase and lower tumor contrast enhancement rate are significantly associated with postoperative recurrence of HCC patients.

[Key Words] hepatocellular carcinoma; Gd-EOB-DTPA; recurrence; magnetic resonance imaging**[收稿日期]** 2019-09-25**[接受日期]** 2019-10-29

[基金项目] 国家自然科学基金重大研究计划(培育项目,91859107),上海市科学技术委员会“科技创新行动计划”产学研医合作领域项目(18DZ1930102),上海市科学技术委员会医学引导类(中、西医)科技支撑项目(19411965500),上海市青年科技英才扬帆计划资助项目(19YF1408100),复旦大学附属中山医院临床专项(2018ZSLC22)。Supported by Major Research Plan (Cultivation Project) of National Natural Science Foundation of China (91859107), Project of “Action Plan for Scientific and Technological Innovation” of Shanghai Municipal Commission of Science and Technology in the Field of Industry University Research and Medical Cooperation (18DZ1930102), Science and Technology Support Project of Medical Guidance (Chinese and Western Medicine) of Shanghai Science and Technology Committee (19411965500), Project Supported by Shanghai Youth Science and Technology Talents Sailing Program (19YF1408100), and Special Clinical Program of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University (2018ZSLC22).

[作者简介] 杨 春,博士,主治医师。E-mail: dryangchun@hotmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: zhou.guofeng@zs-hospital.sh.cn

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国死亡率排名第 2 的恶性肿瘤^[1-2],术后存在高复发风险。钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)是反映肝细胞功能的磁共振对比剂,具有高病灶检出率及辅助良恶性诊断等优势。Wang 等^[3]研究发现,基于钆塞酸二钠的 T_1 mapping 成像序列可用于预测肝癌的术后复发,但是 T_1 mapping 成像为科研序列,在大多数医院,尚未作为常规序列进行腹部扫描。鉴于此,本研究旨在探讨钆塞酸二钠增强磁共振成像肝胆特异期的影像形态特征及常规序列的定量参数对肝细胞癌术后复发的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 4 月至 2016 年 5 月,纳入术前完成 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的疑似肝癌患者,并术后定期随访,研究时间截止至 2018 年 5 月。纳入标准:术后病理证实为单发且直径小于 3 cm 的原发性肝细胞肝癌患者;术前评估属于 Child-Pugh A 级;术后随访时间超过 1 年。排除标准:肿瘤直径大于 3 cm;2 枚或多枚病灶;术前评估属于 Child-Pugh B 或 C 级;随访时间不足 1 年;术前曾接受射频消融术、经肝动脉化疗栓塞术等治疗的患者。最终本研究纳入 88 例术前完成 Gd-EOB-DTPA 增强磁共振且病理证实为肝细胞肝癌的患者,其中术后随访有复发 29 例,随访时间为 3.5~30.4 个月,作为终点时间无需继续随访;随访期内无复发或失访患者 59 例,随访时间 6~50.2 个月,其中研究追踪时间 1 年内 13 例,2 年内 20 例,3 年内 26 例。

1.2 检查设备及参数 MRI 图像的采集均在同一台 1.5 T 磁共振成像仪上进行(MAGNETOM Aera, Siemens Healthcare),并采用 6 通道腹部线圈。MRI 常规扫描序列包括:脂肪抑制轴位 T_2 快速自旋回波成像(T_2 WI),三维容积内插屏气成像(3D-VIBE),自由呼吸下单次脉冲自旋回波弥散加权成像(DWI),扫描 b 值为 0、500 s/mm²。3D-VIBE 多期动态增强扫描参数:重复时间(TR)/回波时间(TE) 3.47 ms/1.36 ms,翻转角 10°,矩阵 320 mm×240 mm,层厚 3 mm,激励次数 2 次,扫描时间 15 s。Gd-EOB-DTPA 对比剂注入后,分别采集动脉期(对比剂达到升主动脉时自动触发)、门脉期(70~80 s)、平衡期(180 s)及肝胆特异期(20 min)图像。Gd-EOB-DTPA 对比剂(浓度为 0.025 mmol/kg,普美显,拜耳公司,德国)以 1 mL/s 的速率通过外周

静脉注入,并以 20 mL 生理盐水冲洗管道。

1.3 图像分析 影像图像及相应参数测量由两名影像科医师在意见达成一致后判定。首先在动态增强图像上找出病灶,并分别在平扫期及肝胆特异期手动沿着肿瘤的边界勾画整个感兴趣区域(region of interest, ROI),并避开大血管及胆管,在同层面肝实质画相应 ROI(图 1)。

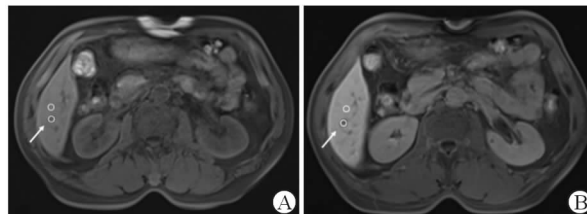


图 1 钆塞酸二钠增强 MR 成像平扫期及肝胆特异期影像定量

A:平扫期;B:肝胆特异期。白色箭头所指病灶为小肝癌病灶

肿瘤的大小为肝胆特异期肿瘤的最长径。观察肝胆特异期病灶影像征象包括,(1)肿瘤肝胆特异期信号强度:通过与肝背景对比,将肿瘤信号分为低信号、等信号及高信号。(2)肝胆特异期肿瘤不规则边界:肿瘤呈多结节状或浸润性生长方式,边界不光整或不清楚;反之,规则边界定义为肿瘤呈单结节光滑边缘。(3)肝胆特异期瘤旁低信号:肿瘤旁见楔形或不规则环状低信号区域。定量参数:增强前肿瘤/肝实质对比度(relative intensity ratio, RIR)=增强前肿瘤信号强度/肝实质信号强度×100%;增强后肿瘤/肝实质对比度(RIR)=增强后肿瘤信号强度/肝实质信号强度×100%;肿瘤对比强化率(contrast enhancement ratio, CER)=(增强后肿瘤信号强度—增强前肿瘤信号强度)/增强前肿瘤信号强度×100%。

1.4 术后病理分析及随访 术后的病理诊断为最终的诊断依据,并记录每个肝癌的分级。所有肝癌患者术后前 2 年每 3 个月复查 1 次 B 超和血液甲胎蛋白肿瘤指标,然后每半年随访 1 次。对于疑似复发的患者将进一步行腹部增强 CT 或 MR 检查进行评估。所有患者随访至少 1 年,随访不足 1 年的患者按删失值处理。复发灶的诊断均依靠病理诊断或符合我国最新肝癌诊疗规范(2017 版)提出的典型影像征象^[2]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件,独立样本 t 检验或者 Mann-Whitney U 检验比较连续性变量。多因素 Cox 回归筛选与复发独立相关的

影像学征象。对于与复发相关的连续性变量,运用受试者工作特征曲线(ROC)下面积判断该因素的诊断效能,并通过最佳截断点将变量进行分组。随访过程中,在随访终止时间前无复发或失访的患者均作删失值处理。采用 Kaplan-Meier 计算无复发生存率(recurrence free survival, RFS),并通过 log-rank 检验对不同组的复发率进行比较。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 患者基本资料 共纳入 88 例肝癌患者,其中术后复发为 29 例(中位年龄 52 岁,37~65 岁),无复发 59 例(中位年龄 57 岁,41~72 岁)。所有原发性肝癌病灶大小(平均值 1.93 cm,0.7~2.9 cm);肝癌分级:低等级(I~II 级)22 例,高等级(III~IV 级)66 例。随访时间平均值 23 个月,3.9~50.6 个月。

2.2 肝胆特异期影像特征分析 88 例肝癌肝胆特异期中,85 例呈低信号,3 例呈等或高信号。肿瘤边界不规则 35 例,规则 53 例。14 例可观察到瘤旁低信号,74 例未观察到该征象。

定量分析结果表明:增强后 RIR 和 CER 均与肝癌等级相关(图 2)。对于增强前 RIR,在高等级肝癌和低等级肝癌中测量值分别为 $[(62.0 \pm 10.8)\%$ 和 $(66.7 \pm 13.4)\%$, $P=0.145]$,对于增强后 RIR,在高等级肝癌和低等级肝癌中测量值分别为 $[(54.3 \pm 11.5)\%$ 和 $(66.9 \pm 13.2)\%$, $P<0.001]$ 。对于 CER,在高等级肝癌和低等级肝癌中测量值分别为 $[(64.8 \pm 37.0)\%$ 和 $(81.3 \pm 30.6)\%$, $P=0.012]$ 。增强后 RIR 和 CER 也与复发相关(图 3),即对于增强后 RIR,在复发组中 $(58.9 \pm 13.0)\%$ 显著低于无复发组 $[(66.2 \pm 13.8)\%$, $P=0.021]$;对于 CER,在复发组中 $(60.9 \pm 22.5)\%$ 显著低于无复发组 $[(82.2 \pm 34.4)\%$, $P<0.001]$ 。

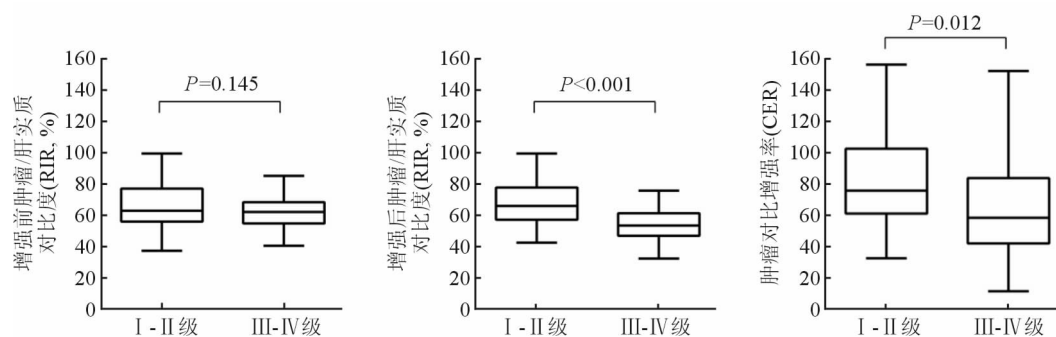


图 2 影像定量参数与肝癌等级的相关性

增强后肿瘤/肝实质对比度(RIR)及肿瘤对比增强率(CER)可用于区分高、低等级肝癌

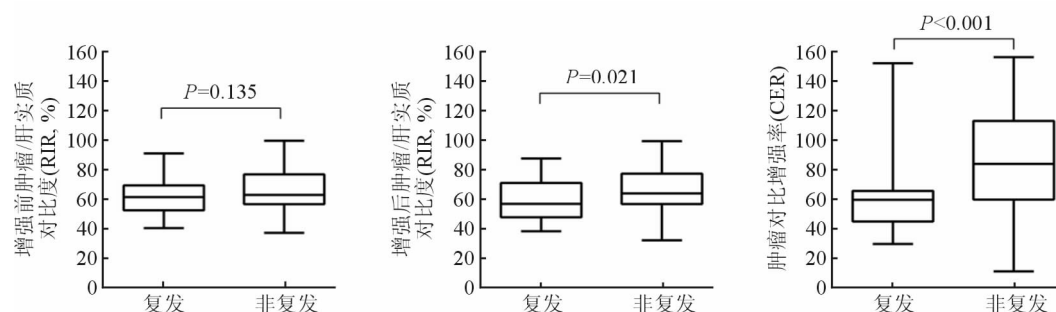


图 3 影像定量参数与术后复发率的相关性

增强后肿瘤/肝实质对比度(RIR)及肿瘤对比增强率(CER)与肝癌术后复发相关

2.3 多因素 Cox 回归分析 结果(表 1)表明:仅肝胆特异期肿瘤边界不规则($HR=4.07$, 95% CI 1.75~9.44, $P=0.001$)和 CER($HR=0.97$, 95% CI 0.93~0.98, $P=0.014$)为肝癌术后复发的独立危险因素。

对于肿瘤边界不规则组的患者,术后 1 年、2 年

及 3 年复发率分别为 31.4%、45.7%及 70.0%,与肿瘤边界规则组患者间差异有统计学意义($P=0.002$)。CER 诊断复发的 ROC 曲线下面积为 0.835,最佳诊断点为 66%,并根据该值,将患者分为低 CER 组($<66\%$)和高 CER 组($\geq 66\%$)组。在低 CER 组的 40 例患者中,术后 1 年、2 年及 3 年复发

率分别为 37.5%、47.5% 及 72.5%；高 CER 组的 48 例患者中，术后 1 年、2 年及 3 年复发率分别为

12.5%、16.7% 及 18.8%，两组间差异有统计学意义($P < 0.001$, 图 4)。

表 1 肝胆特异期影像特征与复发的单因素及多因素 Cox 回归分析

影像因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
HBP 肿瘤边界不规则	5.87(2.57~13.41)	<0.001	4.07(1.75~9.44)	0.001
HBP 肿瘤旁低信号	1.35(0.60~3.05)	0.474	1.29(0.56~2.99)	0.555
增强前肿瘤/肝实质对比度	0.96(0.92~1.01)	0.050	0.93(0.87~1.11)	0.078
增强后肿瘤/肝实质对比度	0.93(0.90~0.95)	<0.001	0.99(0.96~1.03)	0.840
肿瘤对比增强率	0.15(0.12~0.24)	<0.001	0.97(0.93~0.98)	0.014

HR: 风险比; HBP: 肝胆特异期; 95%CI: 95%置信区间

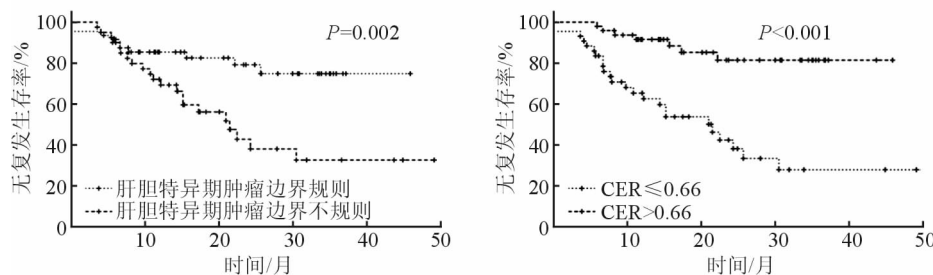


图 4 不同影像征象组患者无复发生存率的差异

肝胆特异期肿瘤边界、肿瘤对比强化率(CER)与肝癌术后复发相关

3 讨论

本研究收集经病理证实为原发性肝癌的患者，筛选其中的小肝癌病例，针对术前钆塞酸二钠增强 MRI 的肝胆特异期序列，分析肿瘤的形态学征象(如肿瘤的信号、边界及瘤旁低信号等)及相关定量参数(如肿瘤与肝背景的信号对比度等)。其中，基于两个阅片者的征象评价可以减少单一阅片者存在的偏倚，整个肿瘤的 ROI 勾画也减少因肿瘤不同层面可能存在的测量误差，并结合病理和随访信息，旨在建立肝胆特异期序列与原发性小肝癌生物学行为相关的预测模型。

Gd-EOB-DTPA 是一种肝胆特异性 MRI 对比剂。Gd-EOB-DTPA 独特的化学结构，决定了其特有的生物学行为，Gd-EOB-DTPA 主要通过肝细胞膜窦面的有机阴离子转运多肽蛋白载体进入肝细胞内，再通过主要位于肝细胞膜胆系面上多耐药多肽蛋白载体排泄入胆系，在肝胆特异期由于肝癌不吸收对比剂，呈低信号影；而肝脏背景吸收对比剂，呈高信号，使得小及微小肝癌更易于检出^[3]。本研究结果发现钆塞酸二钠增强 MRI 的肝胆特异期影像征象以及相关定量参数能够帮助预测肝癌的病理分级及术后复发，其中肝胆特异期肿瘤的边界

不规则以及低对比强化率($CER \leq 66\%$)与复发显著相关。

随着肝胆特异性对比剂钆塞酸二钠在肝脏成像中的普及运用，肝胆特异期作为钆塞酸二钠增强 MRI 的特色序列，其诊断价值也逐渐被熟知。Choi 等^[4]研究发现肝癌动脉期、门静脉期强化方式与术后复发无关，而只有肿瘤的大小和肝胆特异期信号高低与复发独立相关。基于此，本研究着重分析肝胆特异期信号变化与术后复发的关系，对肝癌动脉期及静脉期的影像特征未予分析。肝胆特异期信号强度主要取决于肝细胞膜上的有机阴离子转运肽(OATP8)和多药耐药蛋白(MRP3)的表达水平，并且通过肝胆特异期的强化率可以帮助预测 β -catenin 基因变异型肝癌^[5-6]。在肝胆特异期，HCC 呈典型的低信号，即 OATP8 转运蛋白受体低表达。Kitao 等^[7]发现 β -catenin 和肝细胞核因子 4 α (HNF4 α)的协同表达能上调 OATP8 的表达，此类肝癌分化程度较高，HBP 呈等或高信号，当 OATP8 表达下调，HBP 则呈低信号。从分子机制角度上看，OATP8 受体与 β -catenin 变异和 HNF4 α 的表达正相关^[7]，两者都反映肿瘤较低的生物侵袭性及较好的预后。Yamashita 等^[8]报道 OATP8 受体低表达的 HCC 和 FOXM1 的激活作用有关，所以该

亚型的 HCC 具有较高的生物侵袭性和转移倾向。

Choi 等^[4]认为肝胆特异期低信号的 HCC 预后较等或高信号的 HCC 差,但是这种定性的指标其应用价值不高,因为临床实际中大部分肝癌在肝胆特异期呈低信号,等或高信号的肝癌并不常见,而 T₁ mapping 序列虽然可以较准确地定量肿瘤的肝胆特异期强化程度,但是作为科研序列,其应用范围较局限,所以一些常规序列定量参数(如 RIR、CER)的出现将能够在预测肝癌术后复发中发挥更大的作用。Kim 等^[9]认为通过肝胆特异期 RIR 能帮助预测肝癌的分级,该结论与本研究结果部分一致。同时本研究发现,肿瘤 CER 和肝癌分级相关,但也有与此结果相悖的报道,即认为两者并无关联^[10]。该差异可能由不同样本量造成,且本研究对象针对直径小于 3 cm 的肝癌。在多因素分析中,较低 CER 和肿瘤边界不规则与术后复发独立相关。本研究发现较低 CER 多见于高等级 HCC,肿瘤的恶性程度越高,越容易复发。RIR 虽然也与肝癌术后复发及肝癌等级相关,但该值易受肝背景的影响,尤其对肝硬化较重的患者,测量值可能会有偏差。另外有研究^[11]发现,肝胆特异期瘤旁低信号和肝癌的早期复发显著相关,但本研究并未得到此结论,可能是与 HBP 瘤旁低信号例数较少(仅 14 例)有关。

本研究的局限性在于,一是本研究为单中心回顾性研究,样本量较少,存在选择性偏倚,需要大样本的进一步证实;二是本研究没有进一步研究肝胆特异期参数与 OATP8 表达及肿瘤分级的关系;三是本研究的肝癌基本为肝胆特异期低信号,而对于等或高信号的肝癌缺乏相应研究。

综上所述,钆塞酸二钠增强磁共振的肿瘤对比强化率与小肝癌的病理分级相关,并且联合肝胆特异期肿瘤边界不规则征象能帮助预测肝癌的术后复发。

参考文献

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics

in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.

[2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.

[3] WANG W T, ZHU S, DING Y, et al. T1 mapping on gadoxetic acid-enhanced MR imaging predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. Eur J Radiol, 2018, 103:25-31.

[4] CHOI J W, LEE J M, KIM S J, et al. Hepatocellular carcinoma: imaging patterns on gadoxetic acid-enhanced MR Images and their value as an imaging biomarker [J]. Radiology, 2013, 267(3):776-786.

[5] KITAO A, MATSUI O, YONEDA N, et al. Hepatocellular carcinoma with β -catenin mutation: imaging and pathologic characteristics[J]. Radiology, 2015, 275(3):708-717.

[6] UENO A, MASUGI Y, YAMAZAKI K, et al. OATP1B3 expression is strongly associated with Wnt/ β -catenin signalling and represents the transporter of gadoxetic acid in hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2014, 61(5): 1080-1087.

[7] KITAO A, MATSUI O, YONEDA N, et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging reflects co-activation of β -catenin and hepatocyte nuclear factor 4 α in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2018, 48(2):205-216.

[8] YAMASHITA T, KITAO A, MATSUI O, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging and alpha-fetoprotein predict prognosis of early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2014, 60(5):1674-1685.

[9] KIM H Y, CHOI J Y, KIM C W, 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.

[10] CHOI J Y, KIM M J, PARK Y N, et al. Gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase MRI of hepatocellular carcinoma: correlation with histological characteristics [J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 197(2):399-405.

[11] LEE S, KIM S H, LEE J E, et al. Preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2017, 67(3):526-534.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军