

❖腹部影像学

Plain and Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for differentiating clear cell and non-otherwise specified hepatocellular carcinoma

SONG Mingyue^{1,2}, DU Mingzhan³, GUO Lingchuan³, ZHANG Weiguo^{2*}

(1. Department of Radiology, 3. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of

Soochow University, Suzhou 215006, China; 2. Department of Radiology, the Forth

Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215028, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of plain and gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MRI for differentiating clear cell hepatocellular carcinoma (CCHCC) and non-otherwise specified hepatocellular carcinoma (NOS-HCC). **Methods** Totally 36 CCHCC (CCHCC group) patients and 72 age-matched NOS-HCC (NOS-HCC group) patients were enrolled. Univariate analysis and multivariate logistic regression were used to retrospectively analyze the clinical, pathological and plain upper abdominal MRI as well as Gd-EOB-DTPA enhanced MRI data, so as to screen the independent predictors for distinguishing CCHCC and NOS-HCC. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the efficacy of MRI-related independent predictors for distinguishing CCHCC and NOS-HCC individually and in combination. **Results** Pathologic Edmondson-Steiner grade of HCC, lesions with fat components showed on MRI, the ratio of lesion-to-liver signal intensity on plain T1WI (LLR_{T1WI}) and the ratio of lesion-to-muscle signal intensity on plain T1WI (LMR_{T1WI}) were all independent predictors for distinguishing CCHCC from NOS-HCC (all $P < 0.05$). The AUC of lesions with fat components, LLR_{T1WI} and LMR_{T1WI} for distinguishing CCHCC and NOS-HCC alone was 0.652, 0.689 and 0.687, respectively, and of the combination was 0.762, higher than that of lesions with fat components ($Z = -2.401$, $P = 0.016$) but not different with AUC of LLR_{T1WI} ($Z = -1.841$, $P = 0.066$) and LMR_{T1WI} ($Z = -1.440$, $P = 0.150$) alone. **Conclusion** Plain and Gd-EOB-DTPA enhanced MRI could be used to distinguish CCHCC and NOS-HCC.

[Keywords] carcinoma, hepatocellular; magnetic resonance imaging; gadolinium ethoxybenzyl DTPA; image enhancement

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.02.019

平扫及钆塞酸二钠增强 MRI 鉴别诊断透明细胞型与普通型肝细胞癌

宋明月^{1,2}, 杜明占³, 郭凌川³, 张卫国^{2*}

(1. 苏州大学附属第一医院放射科, 3. 病理科, 江苏 苏州 215006; 2. 苏州大学附属

第四医院放射科, 江苏 苏州 215028)

[摘要] **目的** 探讨平扫及钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)增强 MRI 对鉴别诊断透明细胞型肝细胞癌(CCHCC)与普通型肝细胞癌(NOS-HCC)的价值。**方法** 纳入经手术病理证实的 36 例 CCHCC(CCHCC 组)和 72 例年龄匹配的 NOS-HCC 患者(NOS-HCC 组),以单因素及分析多因素 logistic 回归分析回顾性评估其临床、病理及上腹部平扫+Gd-EOB-DTPA 增强 MRI,筛选鉴别 CCHCC 与 NOS-HCC 的独立预测因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),评价 MRI 相关独立预测因素及其联合鉴别 CCHCC 与 NOS-HCC 的效能。**结果** 病理 Edmondson-Steiner 分级

[第一作者] 宋明月(1997—),女,安徽淮南人,在读硕士,医师。研究方向:腹部影像学诊断。E-mail: songmy1204@163.com

[通信作者] 张卫国,苏州大学附属第四医院放射科,215028。E-mail: jszwgys@163.com

[收稿日期] 2023-10-20 **[修回日期]** 2023-11-22

及 MRI 见病灶含脂肪成分、平扫 T1WI 病灶与肝脏信号强度比值(LLR_{T1WI})及病灶与肌肉信号强度比值(LMR_{T1WI})均为 CCHCC 与 NOS-HCC 的独立预测因素(P 均 <0.05)。以病灶含脂肪成分及 LLR_{T1WI}、LMR_{T1WI} 鉴别 CCHCC 与 NOS-HCC 的 AUC 分别为 0.652、0.689、0.687,三者联合的 AUC 为 0.762,高于单一病灶内含脂肪成分($Z=-2.401$, $P=0.016$),而与单一 LLR_{T1WI}($Z=-1.841$, $P=0.066$)及 LMR_{T1WI}($Z=-1.440$, $P=0.150$)差异均无统计学意义。结论 平扫及 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 可用于鉴别 CCHCC 与 NOS-HCC。

[关键词] 癌,肝细胞;磁共振成像;钆塞酸二钠;图像增强

[中图分类号] R735.7; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2024)02-0246-05

透明细胞型肝细胞癌(clear cell hepatocellular carcinoma, CCHCC)为相对罕见的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)病理类型,在全部 HCC 中的占比约为 3%~7%^[1],预后好于其他类型^[2-4]。根据 2019 年消化系统肿瘤 WHO 分类(第 5 版),普通型 HCC(non-otherwise specified HCC, NOS-HCC)指无特殊病理特征的 HCC^[1]。钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)为细胞内钆对比剂,可用于检查肝脏局灶性病变、评估肝细胞功能^[5-6]。本研究观察平扫及 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 鉴别 CCHCC 与 NOS-HCC 的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2015 年 1 月—2021 年 10 月于苏州大学附属第一医院经手术病理确诊的 36 例 CCHCC 患者(CCHCC 组);以年龄与之相匹配为条件,以近似 1:2 比例(卡尺宽度为 0.2)行倾向性得分匹配,纳入 72 例经手术病理诊断 NOS-HCC 患者(NOS-HCC 组)作为对照(对照组);全部患者均于术前 2 周内接受上腹部 MR 平扫及 Gd-EOB-DTPA 增强扫描。CCHCC 组男 22 例、女 14 例,年龄 37~78 岁、中位年龄 62.5 岁;肝功能 Child-Pugh A 级 2 例、B 级 32 例、C 级 2 例;单发病变 33 例、多发 3 例(病灶数 2~3);35 例接受血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)检测,其中 6 例 AFP >400 $\mu\text{g/L}$;9 例接受血清维生素 K 缺乏或拮抗剂-II 诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II)检测,其中 6 例 PIVKA-II >40 mAU/ml。NOS-HCC 组男 52 例、女 20 例,年龄 35~78 岁、中位年龄 63.0 岁;肝功能 Child-Pugh A 级 5 例、B 级 66 例、C 级 1 例;单发病灶 64 例、多发病灶 8 例(病灶数 2~3);64 例接受血清 AFP 检测,其中 19 例 AFP 升高;18 例接受血清 PIVKA-II 检测,其中 14 例 PIVKA-II 升高。对多发病灶选取 MRI 特征最明显者进行分析。排除标准:①术前接受其他抗肿瘤治疗;

②合并其他恶性肿瘤或肝癌复发;③病理及影像学资料不全。本研究通过院伦理委员会批准[(2024)伦研批第 015 号],检查前患者及家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Skyra 3.0T 超导 MR 仪、16 通道相控阵体线圈行上腹部平扫;参数:轴位 T1WI,TR 3.90 ms,TE 1.89 ms,FOV 260 mm $\times$ 320 mm,层厚 3 mm;轴位 T2WI,TR 4 688.56 ms,TE 105 ms,FOV 260 mm $\times$ 320 mm,层厚 7 mm;弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)采用自由呼吸单次回波平面序列,TR 5 300 ms,TE 57 ms,FOV 312 mm $\times$ 384 mm,层厚 7 mm,b 值为 50、800 s/mm²。平扫结束后以 1 ml/s 流率团注 Gd-EOB-DTPA(普美显,拜耳先灵制药公司)对比剂(25 $\mu\text{mol/kg}$ 体质量),以相同流率跟注 30 ml 生理盐水;分别于注入对比剂后 20、30、65、90 s 及 20 min 采集肝脏早期动脉期(early arterial phase, EAP)、晚期动脉期(late arterial phase, LAP)、门静脉期(portal venous phase, PVP)、移行期(transitional phase, TP)及肝胆期(hepatobiliary phase, HBP)图像。

1.3 分析图像 扫描结束后,MR 设备自动生成表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图。由具有 15 及 20 年影像学诊断经验的副主任医师各 1 名参照 2018 版肝脏影像报告和数据库系统(liver imaging reporting and data system, LI-RADS)以盲法独立分析 MRI,观察病灶表现,有分歧时经协商达成一致:①于 T1WI 显示病灶最大层面测量其直径^[7];②记录病灶 T1WI 及 HBP 信号;③判断病灶内有无脂肪成分(相比同相位 T1WI、反相位 T1WI 信号降低成分)、廓清外观、瘤内有无出血、有无强化包膜及门静脉癌栓;④计算 T1WI 及 HBP 图中病灶信号强度比值,包括病灶与肝脏比值(lesion-to-liver ratio, LLR)、病灶与脾脏比值(lesion-to-spleen ratio, LSR)及病灶与肌肉比值(lesion-to-muscle ratio, LMR)。经图像校正后,分别于平扫 T1WI 和 HBP 图显示病灶最大层

面、避开脂肪抑制 T1WI 所示病灶内高信号(出血)区放置 1 个面积 $100 \sim 200 \text{ mm}^2$ 的类圆形 ROI, 测量其信号强度 (signal intensity, SI); 避开血管、胆管、局灶性病灶、脾脏 Gamna-Gandy 小体及伪影区域, 分别于病灶相同层面或邻近上下层面非瘤肝脏及脾脏实质内放置 3 个大小与病灶 ROI 相似的 ROI, 测量其内 SI (图 1)。以相同方法于脂肪抑制

平扫 T1WI 和 HBP 图相同或邻近层面测量肌肉(竖脊肌)SI。对以上参数均重复测量 3 次, 取均值进行分析。 $LLR = SI_{\text{病灶}} / SI_{\text{肝脏}}$, $LSR = SI_{\text{病灶}} / SI_{\text{脾脏}}$, $LMR = SI_{\text{病灶}} / SI_{\text{肌肉}}$ 。

1.4 病理学分析 由分别具有 10 年、20 年病理学诊断经验的副主任医师各 1 名参照 2019 年消化系统肝细胞癌 WHO 分类(第 5 版)要求分析并进行病理诊断, 以病灶内透明细胞占比超过 80% 作为诊断 CCHCC 标准^[1]; 根据 Edmondson-Steiner 分级(I ~ IV 级)评估肿瘤分化程度, 以 I 级、III 级为高分化, III 级为中分化, IV 级为低分化; 评估脂肪肝背景, 记为无(< 5%)、轻度(5% ~ 33%)、中度(34% ~ 66%)或重度(> 66%)^[8]; 记录有无肝硬化、微血管浸润(microvascular invasion, MVI)、血管包绕肿瘤团簇(vessels encapsulating tumor clusters, VETC)及卫星结节等。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 27.0 统计分析软件。以中位数(上下四分位数)表示不符合正态分布者, 行 Mann-Whitney U 检验。采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法比较计数资料。针对组间差异有统计学意义的参数, 以多因素 logistic 回归分析筛选 CCHCC 与 NOS-HCC 的独立预测因素。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线, 计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 评估各 MRI 相关独立预测因素及其联合鉴别 CCHCC 与 NOS-HCC 的效能, 并以 DeLong 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床及病理资料 CCHCC 组与 NOS-HCC 组间肿瘤 Edmondson-Steiner 分级差异有统计学意义 ($P = 0.001$), 其余临床及病理特征差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 MRI 表现 组间 LI-RADS 分类、病灶含脂肪成

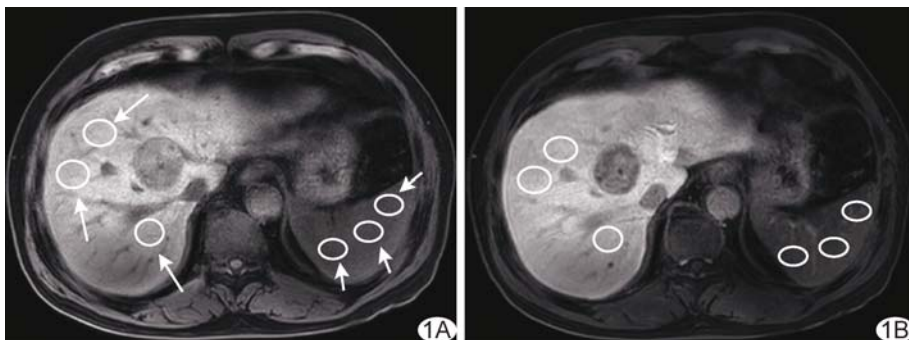


图 1 患者男, 72 岁, CCHCC A、B. 于轴位平扫 T1WI(A)、HBP 图(B)中非瘤肝脏(长箭)和脾脏(短箭)实质内放置 ROI 示意图

分与否、 LLR_{T1WI} 、 LMR_{T1WI} 、 LLR_{HBP} 及 LMR_{HBP} 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 其余 MRI 参数差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 2 及图 2。

2.3 多因素 logistic 回归分析及 ROC 曲线 肿瘤 Edmondson-Steiner 分级(中分化)、病灶内含脂肪成分、 LLR_{T1WI} 及 LMR_{T1WI} 均为 CCHCC 与 NOS-HCC 的独立预测因素 (P 均 < 0.05 , 表 3)。

ROC 曲线显示, 以单一病灶内含脂肪成分、 LLR_{T1WI} 及 LMR_{T1WI} 鉴别 CCHCC 与 NOS-HCC 的 AUC 分别为 0.652、0.689 及 0.687, 三者联合的 AUC 为 0.762, 高于单一病灶内含脂肪成分 ($Z = -2.401$, $P = 0.016$) 而与单一 LLR_{T1WI} ($Z = -1.841$, $P = 0.066$) 及单一 LMR_{T1WI} ($Z = -1.440$, $P = 0.150$) 差异无统计学意义。见图 3。

3 讨论

CCHCC 由大量透明细胞构成, 细胞质内存在较明显的糖原蓄积和含量不等的脂质空泡, 组织学上多为中等分化肿瘤^[2,9]; 其肿瘤细胞内富含脂肪可能与门静脉供血减少所致短暂性细胞内缺氧和糖代谢紊乱有关^[10-11]。及时明确诊断 CCHCC 有利于临床治疗决策。徐鹏举等^[12]研究表明, CCHCC 内透明细胞占比与病理分化级别呈正相关, 透明细胞占比越高, 其分化程度越高。部分 CCHCC 表现为“快进快出”的典型肝癌强化方式^[8], 此时影像学鉴别 CCHCC 与 NOS-HCC 存在一定难度。

CCHCC 肿瘤细胞内含有较多糖原和脂质, 使其在反相位 MRI 中的信号低于同相位 MRI^[5], 故脂肪/水化学位移成像有助于检测 CCHCC。Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 可用于诊断肝内病变。本研究结果显示, CCHCC 组与 NOS-HCC 组之间, LI-RADS 分类差异有统计学意义, 与 CCHCC 内透明细胞占比较高有关^[10]; CCHCC 病灶内多含脂肪成分, 其 LLR_{T1WI} 、

表 1 36 例 CCHCC 及 72 例 NOS-HCC 患者临床及病理特征

组别	年龄(岁)	性别(例)		病因(例)			Child-Pugh 分级(例)			AFP(例)*		PIVKA-II(例)#			
		男	女	乙型肝炎	丙型肝炎	未知	A	B	C	>400 μg/L	≤400 μg/L	>40 mAU/ml	≤40 mAU/ml		
CCHCC 组 (n=36)	62.5(56.0,67.8)	22	14	33	1	2	2	32	2	6	29	6	3		
NOS-HCC 组 (n=72)	63.0(56.0,67.8)	52	20	65	3	4	5	66	1	19	45	14	4		
Z/χ ² 值	-0.069	1.374		0.130			1.592			1.886		0.386			
P 值	0.945	0.241		0.937			0.451			0.170		0.535			
病理特征															
组别	Edmondson-Steiner 分级(例)			脂肪肝背景(例)				肝硬化(例)		MVI(例)		VETC(例)		卫星结节(例)	
	高分化	中分化	低分化	<5%	5%~33%	34%~66%	>66%	有	无	有	无	有	无	有	无
CCHCC 组 (n=36)	3	31	2	28	7	1	0	32	4	15	21	12	24	14	22
NOS-HCC 组 (n=72)	20	35	17	57	12	1	2	64	8	11	61	32	40	33	39
Z/χ ² 值	14.231			1.493				—		0.204		1.046		0.341	
P 值	0.001			0.684				1.000▲		0.652		0.307		0.542	

注：*：35 例 CCHCC 和 64 例 NOS-HCC 接受 AFP 检测；#：9 例 CCHCC 和 18 例 NOS-HCC 接受 PIVKA-II 检测；▲：采用 Fisher 精确概率法

表 2 CCHCC 与 NOS-HCC 病灶 MRI 表现

组别	LI-RADS 分类(个)			直径(cm)	T1WI 信号 (个)			HBP 信号 (个)			脂肪成分(个)		廓清外观(个)				瘤内出血(个)	
	LR-3	LR-4	LR-5		高	等	低	高	等	低	有	无	PVP 开始廓清	TP 开始廓清	无	有	无	
CCHCC 组 (n=36)	5	6	25	3.45(2.70,5.70)	7	7	22	5	6	25	21	15	27		1	8	10	26
NOS-HCC 组 (n=72)	1	13	58	3.95(2.50,6.65)	7	15	50	13	9	50	21	51	54		5	13	21	51
χ^2/Z 值	7.162			0.039	2.023			0.550			8.591		0.964			0.023		
P 值	0.028			0.969	0.364			0.760			0.003		0.617			0.880		

组别	强化包膜(个)		门脉癌栓(个)		LLR _{T1WI}	LSR _{T1WI}	LMR _{T1WI}	LLR _{HBP}	LSR _{HBP}	LMR _{HBP}
	有	无	有	无						
CCHCC 组 (n=36)	25	11	1	35	0.89 (0.72,0.97)	0.82 (0.74,1.03)	1.12 (1.00,1.39)	0.66 (0.55,0.75)	0.84 (0.72,1.02)	1.32 (1.21,1.56)
NOS-HCC 组 (n=72)	45	27	4	68	0.74 (0.64,0.85)	0.82 (0.71,0.97)	0.98 (0.79,1.17)	0.60 (0.47,0.72)	0.81 (0.68,1.06)	1.18 (1.00,1.42)
χ^2/Z 值	0.508		0.419		3.242	0.444	3.114	2.021	0.185	2.421
P 值	0.476		0.517		0.001	0.657	0.002	0.043	0.853	0.015

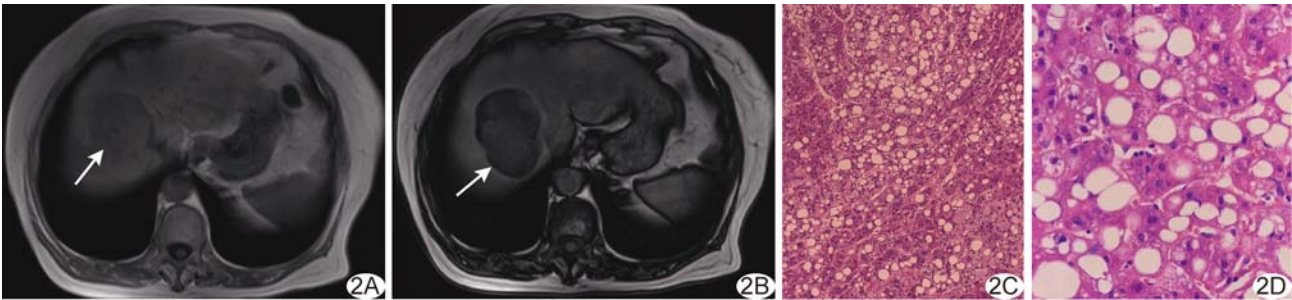


图 2 患者女,70 岁,肝 S7/S8 段 CCHCC A. 上腹部轴位同相位 T1WI 示肝 S7/S8 直径 7.4 cm 等信号病灶(箭); B. 上腹部轴位反相位 T1WI 示病灶内含脂肪成分(箭); C. 病理图(HE,×100)示肿瘤内透明细胞占比超过 80%; D. 病理图(HE,×400)示肿瘤内含脂肪变性

表 3 多因素 logistic 回归分析筛选鉴别 CCHCC 与 NOS-HCC 的独立预测因素

变量	β 值	标准误	Wald 值	P 值	OR 值(95% CI)
Edmondson-Steiner 分级(中分化)	1.848	0.762	5.886	0.015	6.348(1.426,28.252)
病灶内含脂肪成分	1.263	0.511	6.118	0.013	3.535(1.300,9.615)
LLR _{T1WI}	4.019	1.770	5.157	0.023	55.650(1.734,1786.383)
LMR _{T1WI}	1.815	0.830	4.784	0.029	6.141(1.208,31.224)

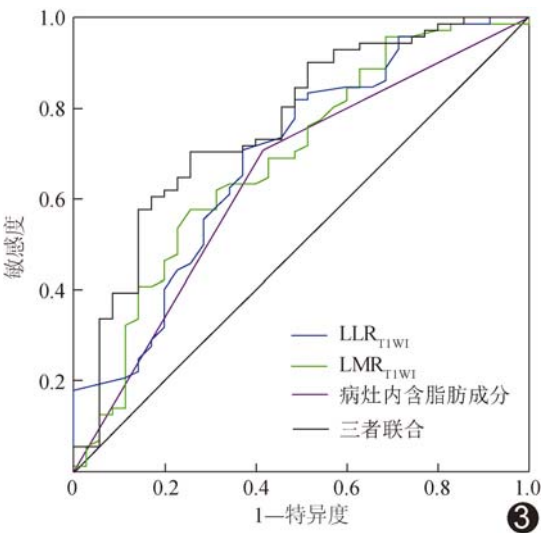


图 3 单一独立预测因素及其联合鉴别 CCHCC 与 NOS-HCC 的 ROC 曲线

LMR_{T1WI}、LLR_{HBP}、LMR_{HBP}均高于 NOS-HCC,且多存在脂肪变性,与 TORBENSON^[13]的结果相符。

本研究多因素 logistic 回归分析结果显示,Edmondson-Steiner 分级为中分化、病灶内含脂肪成分、LLR_{T1WI}及 LMR_{T1WI}均为 CCHCC 与 NOS-HCC 的独立预测因素;以单一 MRI 相关指标,包括病灶内含脂肪成分、LLR_{T1WI}及 LMR_{T1WI}鉴别 CCHCC 与 NOS-HCC 的 AUC 分别为 0.652、0.689 及 0.687,三者联合的 AUC 为 0.762,提示平扫及 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 用于鉴别 CCHCC 与 NOS-HCC 的效能良好。

综上,平扫及 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 可用于鉴别诊断 CCHCC 与 NOS-HCC。但本研究为单中心回顾性分析,样本量有限,有待后续通过开展多中心大样本前瞻性临床研究进一步探讨。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:宋明月查阅文献、研究设计与实施、数据和统计分析、撰写文章;杜明占图像分析、研究实施;郭凌川指导、审阅文章;张卫国指导、修改及审阅文章。

[参考文献]

[1] LOY L M, LOW H M, CHOI J Y, et al. Variant hepatocellular carcinoma subtypes according to the 2019 WHO classification: An imaging-focused review [J]. AJR Am J Roentgenol, 2022, 219 (2):212-223.

[2] 王德玲,李卉,耿志君,等.原发性肝透明细胞癌的 CT、MRI 表现[J]. 中国医学影像技术,2013,29(4):587-590.

[3] 陈枫,赵晶,李宏军,等.原发性透明细胞型肝癌的影像表现及比较分析研究[J]. 临床放射学杂志,2019,38(8):1418-1423.

[4] LIU Q Y, LI H G, GAO M, et al. Primary clear cell carcinoma in the liver: CT and MRI findings [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(7):946-952.

[5] 鄢行畅,张琛,郭晓彤,等.钆塞酸二钠增强 MRI 引导肝脏病灶穿刺活检的可行性[J]. 中国介入影像与治疗学, 2022, 19(3): 138-142.

[6] 董思情,马巧稚,吴春楠,等. 3D-VIBE 与 3D-FLASH 序列肝胆特异期 Gd-EOB-DTPA 增强 MR 胆道成像显示胆道系统图像质量及检出病变[J]. 中国医学影像技术,2023,39(6):866-871.

[7] MULÉ S, GALLETTI PREGLIASCO A, TENENHAUS A, et al. Multiphase liver MRI for identifying the macrotrabecular-massive subtype of hepatocellular carcinoma [J]. Radiology, 2020, 295(3):562-571.

[8] JAIN A, MAZER B, DENG Y, et al. Hepatocellular carcinoma: Does the background liver with or without cirrhosis matter? [J]. Am J Clin Pathol, 2022, 157(2):305-313.

[9] 常燕翔,陈进,夏茜,等.原发性透明细胞型肝癌的 CT 和 MRI 诊断[J]. 医学影像学杂志,2023,33(9):1691-1693.

[10] 刘勇,薛鹏,肖智博,等. CT 和 MRI 诊断肝脏原发性透明细胞癌[J]. 中国医学影像技术,2014,30(1):87-90.

[11] BANNASCH P, RIBBACK S, SU Q, et al. Clear cell hepatocellular carcinoma: Origin, metabolic traits and fate of glycogenotic clear and ground glass cells [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2017, 16(6):570-594.

[12] 徐鹏举,严福华,徐晨,等.部分特殊类型肝细胞肝癌的 CT 和 MRI 表现[J]. 放射学实践,2010,25(3):254-257.

[13] TORBENSON M S. Morphologic subtypes of hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2017, 46(2): 365-391.