

◆ 综述

Application progresses of multimodality MRI in predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma

CHEN Xia, LI Wenzhu, CHEN Wangsheng, WANG Fei, LI Jianjun*

(Department of Radiology, Hainan General Hospital, Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China)

[Abstract] Microvascular invasion (MVI) of hepatocellular carcinoma (HCC) is an important factor influencing postoperative recurrence and prognosis of patients. At present, the diagnosis of MVI mainly relies on postoperative histopathological examination, which is difficult to meet the need of preoperative determination of whether MVI occurs. With the development of imaging technology, multimodality MRI techniques, such as DWI, diffusion kurtosis imaging, intravoxel incoherent motion, enhancement MRI and MR radiomics analysis have been applied for diagnosis of MVI. The application progresses of the above multimodality MRI for diagnosis of MVI in preoperative HCC were reviewed in this article.

[Keywords] carcinoma, hepatocellular; microvessels; neoplasm invasiveness; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201805034

多模态 MRI 术前诊断肝细胞癌微血管浸润应用进展

陈霞, 李文柱, 陈旺生, 王飞, 李建军*

(海南医学院附属海南省人民医院放射科, 海南 海口 570311)

[摘要] 肝细胞癌(HCC)微血管浸润(MVI)是影响肿瘤术后复发及患者预后的重要因素。术前明确诊断 MVI 对改善 HCC 预后意义重大。目前诊断 MVI 主要依据 HCC 术后组织病理学检查, 难以满足术前诊断的需要。随着影像学技术的发展, 临床已将 DWI、扩散峰度成像、体素内不相干运动、增强 MRI 及 MRI 影像组学分析等多模态 MRI 技术应用于术前诊断 MVI。本文对上述多模态 MRI 应用于 HCC 术前诊断 MVI 的进展进行综述。

[关键词] 癌, 肝细胞; 微血管; 肿瘤浸润; 磁共振成像

[中图分类号] R735.7; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)02-0294-04

根治性手术切除与肝移植是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)最有效的治疗方法^[1-2], 但术后 5 年肿瘤复发率分别高达 70% 及 25%^[3-4]。研究^[5-6]显示, 微血管浸润(microvascular invasion, MVI)是影响 HCC 患者术后无复发生存的因素, 亦是肝移植后患者预后不良的独立危险因素, 术前明确诊断 MVI 对改善 HCC 患者预后意义重大。

但是, 目前诊断 MVI 主要依据 HCC 术后组织病理学检查, 难以满足术前诊断的需要^[7-8]。多模态 MRI 即多种 MRI 技术的联合, 包括常规 MRI 和功能 MRI, 后者包括扩散成像、磁敏感加权成像及 MRI 与大数据相结合的影像组学分析等。目前临床已将 DWI、扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)、多 b 值体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion,

[第一作者] 陈霞(1993—), 女, 海南三亚人, 在读硕士。研究方向: 腹部影像学。E-mail: 1525671733@qq.com

[通信作者] 李建军, 海南医学院附属海南省人民医院放射科, 570311。E-mail: ejr.lijianjun@163.vip.com

[收稿日期] 2018-05-07 **[修回日期]** 2018-09-22

IVIM)、增强 MRI 及 MRI 影像组学分析等多模态 MRI 应用于 MVI 的诊断。本文对上述多模态 MRI 技术应用于 HCC 术前诊断 MVI 的进展进行综述。

1 DWI、DKI 及 IVIM

DWI 能够无创检测活体组织内水分子扩散运动的方法,ADC 值可以量化组织的微观结构特点及病理生理变化。Suh 等^[9]研究表明,HCC 组织 ADC 值 $< 1.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时,预测 MVI 的敏感度和特异度分别为 93.5% 和 72.2%,ADC 值 $\leq 0.97 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 提示存在 MVI,ADC 值 $> 1.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 提示无 MVI。Xu 等^[10]报道,以 ADC 值 $< 1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为阈值,预测 HCC 存在 MVI 的敏感度和特异度分别为 66.7% 和 78.6%。Yang 等^[11]研究发现,DWI/T2WI 错配是 HCC 存在 MVI 的独立预测因子,具有较高特异度(95.65%),但敏感度较低(18.18%)。研究^[12]表明,非光滑的 HCC 边缘可以独立预测 MVI,提示 DWI 通过评价肿瘤形状和边界得到的预测 MVI 的结果较 T2WI 更准确。上述研究结果间存在差异,原因可能是回顾性分析导致的选择偏倚;各研究选用的 b 值、仪器、序列参数等均不同,且 ADC 值测量的一致性相对不高^[13];此外,由于人体组织结构复杂,单指数模型 DWI 尚不能够全面、准确反映组织微血管灌注及血管内血流对扩散的影响。

近年来,在单指数模型 DWI 基础上提出了多种新的扩散模型,如 DKI 和 IVIM。DKI 是在传统扩散张量成像的基础上引入四阶峰度,并以此量化组织中水分子扩散位移概率分布偏离高斯分布的程度。Wang 等^[14]报道,DKI 的平均峰度参数是评估 HCC 发生 MVI 的独立危险因素,其敏感度为 70%,特异度为 77%,诊断准确率为 74%。

IVIM 即多 b 值的 DWI,可有效评价组织扩散及微血管灌注情况。IVIM 成像所获得的影像生物学标记物包括可相对较真实反映组织中水分子扩散状态的真实扩散系数(D)、反映毛细血管血流速度的假扩散系数(D^*)以及灌注分数(f)。动物研究^[15]结果表明,f 与微循环改变之间有良好的相关性。宋琼等^[16]报道,HCC 的 D 值与其病理分级呈明显负相关,即病理分级越高,癌细胞侵袭性越强、组织细胞间隙越小,导致组织内水扩散受限,D 值减小;HCC 的 D^* 值及 f 值与微血管密度(microvessel density, MVD)呈显著正相关,即 MVD 增加, D^* 值及 f 值相应升高。MVD 反映肿瘤毛细血管生成的程度,与 MVI 密切相关,故

MVD 亦是 HCC 患者预后的独立预测指标。由此推测,通过对 HCC 进行 IVIM 非增强灌注成像,能够活体量化评价 MVD,由此在一定程度上代替组织学检查。但 Li 等^[17]认为,HCC、肝脏局灶性结节性增生、肝转移性结节等的 IVIM 参数值(D、 D^* 及 f 值)范围存在重叠,因此 IVIM 技术尚不能准确诊断 MVI。

2 增强 MRI

动态对比增强 MRI(dynamic contrast enhanced-MRI, DCE-MRI)是定量反映组织血流动力学特点的无创性灌注成像方法,可显示瘤体的形态变化及其微血管灌注,进而评估肿瘤治疗效果及预后。DCE-MRI 获得的时间-信号强度曲线(time-intensity curve, TIC)类型与 HCC 组织分化程度密切相关,I、II 型 TIC 常见于高、中分化 HCC,III 型 TIC 常见于低分化 HCC,HCC 的分化程度越低越易发生 MVI,提示 TIC 对预测 HCC 发生 MVI 可能有一定应用价值。此外,DCE-MRI 通过建立肝脏灌注的双血供动力学模型并重建参数图,可反映病灶灌注和微循环特点。如 Tofts 模型,常用的参数有容积转移常数(K_{trans})、速率常数(K_{ep})及血管外细胞外容积比(V_e),可对微循环灌注进行在体评价^[18]。HCC 的 V_e 值与其病理分级呈负相关,可作为评价肿瘤病理分级和微循环功能状态的影像学标记物。研究^[19]表明,HCC 的 K_{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 与 MVD 均呈显著正相关,相关性由高到低依次为 K_{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 。推测可通过分析 DCE-MRI 模型对 MVD 进行活体量化评价,从而在一定程度上辅助诊断 MVI。

以 Gd-DTPA 为对比剂进行增强 MRI 的结果显示,肿瘤多灶性、边缘不光滑、静脉侵入的双预测因子(two-trait predictor of venous invasion, PPTVI)及瘤周实质增强均与 MVI 发生显著相关^[20]。PPTVI 是判断 MVI 的特异性征象,表现为动脉期癌灶具有门静脉期可见的非连续性低信号晕^[20]。但有研究^[21]认为,HCC 多灶性是唯一与 MVI 显著相关的 MRI 特征,随着肿瘤病灶数目增加,MVI 的发生风险增加,如果 MRI 显示肿瘤病灶 ≥ 3 个,则诊断 MVI 阳性的敏感度为 30.8%、特异度为 88.2%。

钆塞酸二钠(Gd-ethoxybenzyle-DTPA, Gd-EOB-DTPA)是一种新型细胞内特异性对比剂,可获得与 Gd-DTPA 相似的多期动态增强 MRI 效果,注射后 10~20 min 使肝实质最大程度增强,同时胆系也可显影,该期相被称为肝胆期。Gd-EOB-DTPA 增强扫描有利于发现常规 MR 增强扫描不能发现的微小癌灶。

Kim 等^[22]发现,在直径 1.1~2.0 cm 的小 HCC 中,所有伴 MVI 的肿瘤在 T2WI 和 DWI 图像上呈典型的动态模式和高信号,93%的病灶的肝胆期图像呈低信号;此外,25%的患者可在肝胆期出现瘤周低信号(肿瘤边缘外肝实质不规则、楔形或火焰状低信号区),提示 MVI。Shin 等^[23]研究认为,11%的 HCC 肝胆期病灶周围存在低信号区,其可作为术前评估 MVI 的指征,该低信号区也是直径 ≤ 5 cm、无大血管侵犯的单发 HCC 手术切除后患者预后的独立影响因素。Ahn 等^[24]则认为,HCC 肝胆期出现瘤旁不规则增强提示存在 MVI,原因可能为癌栓引起微小门静脉分支闭塞,使得区域门静脉血流减少,故可能出现代偿性动脉高灌注。

超微超顺磁氧化铁颗粒 (ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles, USPIO) 是一种新型 MR 对比剂,属于网状内皮系统对比剂。肝脏网状内皮系统细胞存在于正常肝实质内,在恶性病变组织中不存在或极少存在,因此以 USPIO 为对比剂进行 MRI 可用于鉴别肝脏良恶性病变。SWI 利用不同组织和物质间磁敏感性差异成像,可以显示正常或异常小血管。Yang 等^[25]在 1.5 T MR 扫描仪上使用 USPIO 行增强前后 SWI,对原位异种移植 HCC 裸鼠进行成像,并对肿瘤内敏感信号强度 (intratumoral susceptibility signal intensity, ITSS) 进行评分,结果提示 USPIO 可使 SWI 图像增强,当 USPIO 剂量为 8 mgFe/kg 体质量时,ITSS 与肿瘤 MVD 呈正相关。

3 MRI 影像组学分析

影像组学分析是指将医学影像与大数据技术相结合,通过从影像中提取海量特征来量化肿瘤异质性的方法。影像组学分析所提取的特征目前主要包括两类:①传统影像学诊断工作中常用于描述病变性质的术语,如形状、大小及血管生成等,具有可视、提取简便及意义较明确的优点;②经计算机分析提取的不可视特征,常用于病变异质性的定量描述,如直方图、纹理等。

MRI 灰度直方图分析是评估 ROI 内灰度强度变化的数学方法。Huang 等^[26]利用直方图分析软件对 51 例 HCC 患者的 MRI 进行回顾性分析,结果显示门静脉期图像的直方图参数对诊断 MVI 的准确率较高,其 ROC 的 AUC 为 0.88,诊断效能明显优于 ADC、动脉期图像和肿瘤大小。马霄虹等^[27]对 60 例 HCC 患者分别在动脉期和门静脉期采集 3 个类别的纹理特

征,包括灰度直方图、灰度共生矩阵及灰度游程矩,结果表明,纹理分析技术能够在术前预测 MVI,其中动脉期纹理特征的预测准确率(83.30%)高于门静脉期(42.00%),且动脉期像素值及灰度分布的均匀程度与 MVI 发生率呈正相关;原因可能为发生 MVI 时瘤周肝实质的门静脉血流减少、动脉血供增加,导致动脉期瘤周异常强化,而瘤体本身像素及灰度分布较均匀。但上述两项研究^[26-27]均未对 MVI 程度进行分级,且 ROI 的选取仅限于二维(三维 ROI 能更全面描述病灶的纹理特征)层面,故上述结论有待进一步验证。

4 不足与展望

近年来,多模态 MRI 技术的进步已使其可为 HCC 术前预测 MVI 提供重要信息,但尚无统一的诊断标准。存在的问题主要包括:①多数为单中心小样本研究,且多为回顾性分析,存在选择偏倚,所得结论缺乏广泛验证支持,甚至彼此相悖;②影像学诊断的影响因素众多,仅依靠单个影像学特征诊断 MVI 的敏感度、特异度和准确率均存在不足;③各单位 MR 成像参数不统一,影响图像特征的稳定性;④医师阅片存在主观性,需要细化判断标准。对已有的相关研究结果进行综合,建立多中心、标准化及高精度的数据库,确立 MVI 的精准评价指标,是今后研究的方向。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87-108.
- [2] Ruzzenente A, Guglielmi A, Sandri M, et al. Surgical resection versus local ablation for HCC on cirrhosis: Results from a propensity case-matched study. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(2):301-311.
- [3] Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: Clinical frontiers and perspectives. *Gut*, 2014, 63(5):844-855.
- [4] Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 2005, 25(2):181-200.
- [5] Sumie S, Nakashima O, Okuda K, et al. The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(3):1002-1009.
- [6] Gouw AS, Balabaud C, Kusano H, et al. Markers for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: Where do we stand. *Liver Transpl*, 2011, 17(Suppl 2):S72-S80.
- [7] 金赞, 李江涛. 肝癌细胞侵犯微血管的临床相关因素及分子标志物的研究进展. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(7):550-553.
- [8] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2012, 379(9822):1245-1255.

- [9] Suh YJ, Kim MJ, Choi JY, et al. Preoperative prediction of the microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with diffusion-weighted imaging. *Liver Transpl*, 2012, 18(10):1171-1178.
- [10] Xu P, Zeng M, Liu K, et al. Microvascular invasion in small hepatocellular carcinoma: Is it predictable with preoperative diffusion-weighted imaging? *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(2):330-336.
- [11] Yang C, Wang H, Sheng R, et al. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: Is it predictable with a new, preoperative application of diffusion-weighted imaging. *Clin Imaging*, 2017, 41:101-105.
- [12] Wu TH, Hatano E, Yamanaka K, et al. A non-smooth tumor margin on preoperative imaging predicts microvascular invasion of hepatocellular carcinoma. *Surg Today*, 2016, 46(11):1275-1281.
- [13] Fidelman N, Qayyum A. Pretransplant prediction of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma: Added value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Liver Transpl*, 2012, 18(10):1131-1133.
- [14] Wang WT, Yang L, Yang ZX, et al. Assessment of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with diffusion kurtosis imaging. *Radiology*, 2018, 286(2):571-580.
- [15] Ye W, Li J, Guo C, et al. Can intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging characterize the cellular injury and microcirculation alteration in hepatic ischemia-reperfusion injury? An animal study. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 43(6):1327-1336.
- [16] 宋琼, 马静, 饶圣祥, 等. MR 全肝 IVIM 灌注分析对肝癌微循环功能状态的影像生物学标记物的评价研究. *影像诊断与介入放射学*, 2013, 22(3):181-184.
- [17] Li YT, Cercueil JP, Yuan J, et al. Liver intravoxel incoherent motion (IVIM) magnetic resonance imaging: A comprehensive review of published data on normal values and applications for fibrosis and tumor evaluation. *Quant Imaging Med Surg*, 2017, 7(1):59-78.
- [18] Vriens D, van Laarhoven HW, van Asten JJ, et al. Chemotherapy response monitoring of colorectal liver metastases by dynamic Gd-DTPA-enhanced MRI perfusion parameters and ^{18}F -FDG PET metabolic rate. *J Nucl Med*, 2009, 50(11):1777-1784.
- [19] 宋琼, 马静, 饶圣祥, 等. MR 全肝增强灌注 Tofts 模型分析对肝癌微循环功能状态的影像生物学标记物的评价研究. *放射学实践*, 2013, 28(6):662-665.
- [20] Renzulli M, Brocchi S, Cucchetti A, et al. Can current preoperative imaging be used to detect microvascular invasion of hepatocellular carcinoma. *Radiology*, 2016, 279(2):432-442.
- [21] Chandarana H, Robinson E, Hajdu CH, et al. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: Is it predictable with pretransplant MRI? *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(5):1083-1089.
- [22] Kim MJ, Lee M, Choi JY, et al. Imaging features of small hepatocellular carcinomas with microvascular invasion on gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Eur J Radiol*, 2012, 81(10):2507-2512.
- [23] Shin SK, Kim YS, Shim YS, et al. Peritumoral decreased uptake area of gadoxetic acid enhanced magnetic resonance imaging and tumor recurrence after surgical resection in hepatocellular carcinoma: A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(33):e7761.
- [24] Ahn SY, Lee JM, Joo I, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MR and ^{18}F -FDG PET/CT. *Abdom Imaging*, 2015, 40(4):843-851.
- [25] Yang SH, Lin J, Lu F, et al. Contrast-enhanced susceptibility weighted imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide improves the detection of tumor vascularity in a hepatocellular carcinoma nude mouse model. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(2):288-295.
- [26] Huang YQ, Liang HY, Yang ZX, et al. Value of MR histogram analyses for prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(26):e4034.
- [27] 马霄虹, 朱永健, 王爽, 等. 增强 MRI 纹理分析术前预测原发性细胞肝癌微血管侵犯的价值. *中华放射学杂志*, 2018, 52(5):327-332.

消 息

《中国介入影像与治疗学》网站的域名为 www.cjiit.com, 作者投稿请登录本刊网站(www.cjiit.com)主页, 点击左上角“作者登录”进入, 第一次投稿需完成作者注册; 专家审稿请点击“审稿登录”进入。

为了便于广大作者、读者查阅本刊文献, 本站提供从 2004 年起的过刊和现刊的全文检索。