❖腹部影像学

Feasibility of R2* value in predicting pathological grade of hepatocellular carcinoma

TIAN Shifeng, LIU Ailian*, GUO Weiya, LIU Jinghong, DENG Xijia, CHEN Anliang, XU Bin
(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the feasibility that R2* value of enhanced T2 star-weighted angiography (ESWAN) sequence in evaluating the pathological grade of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Totally 69 patient (71 lesions) with HCC confirmed by surgery and pathology underwent 1.5T MR examination (included ESWAN sequence), and the imaging data were analyzed retrospectively. The tumors were pathological classified into three groups as follows: 25 poorly, 25 moderately and 21 well differentiated HCC. The R2* values of HCC tumor parenchyma were measured by two observers, and the consistency of the data between the two observers were tested. The correlation between R2* value and pathological grade of HCC was analyzed, and the R2* values of different pathological grades were compared between each two groups. The ROC curve was used to evaluate the effect of R2* value on the classification of different levels, and find out the cut-off value. **Results** The data consistency of two observers was good (ICC>0.75). The R2* value was weak correlated with the pathological grade of HCC (r_s=0.493, P<0.001). The R2* values of poorly, moderately and well differentiated HCC were (30.57±9.95)Hz, (21.07±5.11)Hz and (19.08±4.83)Hz, respectively. The R2* values between poorly and moderately, poorly and well differentiated HCC had statistically significance (both P<0.001). The R2* values between moderately and well differentiated HCC had no statistically significant difference (P=0.350). The area under curve (AUC) of R2* value for diagnosing poorly differentiated HCC was 0.816, the cut-off value was 21.96 Hz, the sensitivity was 80.0%, the specificity was 73.9%. **Conclusion** R2* value can be used as a MR non-enhancement quantitative index for determining the poorly differentiated HCC.

[**Key words**] Carcinoma, hepatocellular; Pathology; Magnetic resonance imaging; Susceptibility weighted imaging
DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.11.017

R2*值预估肝细胞癌病理分级的可行性

田士峰,刘爱连*,郭维亚,刘静红,邓锡佳,陈安良,徐 斌
(大连医科大学附属第一医院放射科,辽宁 大连 116011)

[**摘 要**] **目的** 探讨增强 T2* 加权血管成像(ESWAN)序列的 R2* 值预估肝细胞癌(HCC)病理分级的可行性。**方法** 回顾性分析 69 例(共 71 个病灶)接受 1.5T MR(含 ESWAN 序列)检查并经手术病理证实为 HCC 患者的影像资料,按照病理学分级分为 3 组,其中低分化组 25 个,中分化组 25 个,高分化组 21 个病灶。由 2 名观察者分别测量各组 HCC 实质区的 R2* 值,检验 2 名观察者测量数据的一致性,并分析 R2* 值与 HCC 病理级别的相关性,对不同级别 HCC 的 R2* 值进行组间两两比较;采用 ROC 曲线评估 R2* 值预估低级别 HCC 的效能并确定界值。**结果** 2 名观察者测量各组数据的一致性很好(ICC>0.75)。R2* 值与 HCC 病理分级呈弱相关(r_s=0.493,P<0.001),低、中和高分化组 HCC 的 R2* 值分别为(30.57±9.95)Hz、(21.07±5.11)Hz 和(19.08±4.83)Hz,低、中分化组间及低、高分化组间 R2* 值差异有统计学意义(P 均<0.001),中、高分化组间差异无统计学意义(P=0.350)。应用 R2* 值预估低分化 HCC 的曲线下面积(AUC)

[**第一作者**] 田士峰(1987—),男,辽宁大连人,硕士,医师。研究方向:腹部影像诊断学(CT/MR)。E-mail: tsf253356@163.com
[**通信作者**] 刘爱连,大连医科大学附属第一医院放射科,116011。E-mail: cjr.liuailian@vip.163.com
[**收稿日期**] 2016-03-18 [**修回日期**] 2016-08-04

为 0.816,以 R2* 值=21.96 Hz 为界值,敏感度为 80.0%,特异度为 73.9%。**结论**　R2* 值可作为 MR 非强化方式预估低分化 HCC 的定量指标。

[**关键词**]　癌,肝细胞;病理学;磁共振成像;磁敏感加权成像
[**中图分类号**]　R445.2;R735.7　[**文献标识码**]　A　[**文章编号**]　1003-3289(2016)11-1693-04

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的病理学分级可体现其分化程度,低分化 HCC 患者出现复发或转移的风险显著增加,其肝移植术后生存率较中、高分化者明显降低,可能与低分化 HCC 发生血管浸润的危险性较高有关[1]。因此,术前准确评估 HCC 病理学分级对于治疗方案的选择及预后评价非常重要。HCC 供血血管发生功能及结构异常时,可引起 HCC 血供及血流动力学改变。不同病理级别的 HCC 细胞增殖速度、细胞密度不同,耗氧量、乏氧程度等相应存在差异。上述因素可导致 HCC 血液代谢产物等顺磁性物质浓度的变化。表观横向弛豫率值(R2*,R2*=1/T2*)可用以定量评价局部组织氧含量改变[2],对顺磁性物质浓度的变化较为敏感。本研究拟探讨利用 R2* 值预估 HCC 病理分级的可行性。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性分析 2013 年 1 月—2016 年 1 月 72 例接受 MR 检查、经手术病理证实为 HCC 患者的影像资料,其中 3 例患者因憋气不佳致图像伪影过重影响数据测量而出组,最终入组 69 例(共 71 个病灶),其中男 55 例,女 14 例,年龄 39～81 岁,平均(58.0±9.1)岁。

1.2　仪器与方法　采用 GE Signa HDxt 1.5T MR 超导型扫描仪,体部相控阵线圈。扫描序列:①快速扰相梯度回波(fast spoiled gradient-recalled, FSPGR)序列轴位脂肪抑制 T1WI,TR/TE 620 ms/9.0 ms,矩阵 320×192,NEX 1,层厚 6.0 mm,层间隔 1.5 mm,FOV 38 cm×38 cm,采集时间 17 s;②FSE 序列轴位脂肪抑制 T2WI,TR/TE 6 000 ms/102 ms,矩阵 288×224,NEX 3,层厚 6.0 mm,层间隔 1.5 mm,FOV 38 cm×38 cm,采集时间 2 min 28 s;③增强 T2* 加权血管成像(enhanced T2 star weighted angiography, ESWAN)序列,三维轴位采集,TR 16.4 ms,8 个回波,首个回波时间为 2.1 ms,反转角 20°,NEX 0.67,矩阵 256×192,FOV 38 cm×38 cm,层厚 2 mm,流动补偿,屏气扫描 21 s;④肝脏快速容积成像(liver acquisition with volume acceleration, LAVA)动态增强扫描,TR/TE 3.7 ms/1.8 ms, TI 7.0 ms,翻转角 20°,层厚 4.0 mm,层间隔 2.0 mm,矩阵 272×180, NEX 0.7,FOV 38 cm×38 cm,采集时间 3 min 29 s,采用双筒高压注射器经肘静脉注射马根维显(拜耳医药),注射剂量 0.1 ml/kg 体质量,速率 2 ml/s。

1.3　图像分析　记录 HCC 的部位、病灶直径、大体分型及病理信息。将 ESWAN 序列图像传输至 GE AW 4.6 工作站,经 Functool 软件处理,选取阈值对相位图进行低通滤波过滤,采用多回波幅度平均、相位掩模等对保留回波的相位图及幅度图进行处理,获得一组新的相位图、幅度图、R2* 图及 T2* 图。由 MRI 诊断经验分别为 5 年和 10 年的 2 名放射科医师(观察者 1,2),双盲法在工作站上应用 Viewer 功能完成病灶 R2* 值的测量:选择病灶轴位最大截面放置圆形 ROI,面积约 1.0 cm^2,放置部位选择肿瘤实性部分(LAVA 序列对应的肿瘤明显强化区),并避开 T1WI、T2WI 及 LAVA 序列所显示的血管、胆管结构及坏死囊变区,同时避开图像伪影区,对于直径≤3 cm 的病灶放置 1 个 ROI,直径>3 cm 的病灶则在不同实质区域放置 3 个 ROI,取其平均值(图 1)。

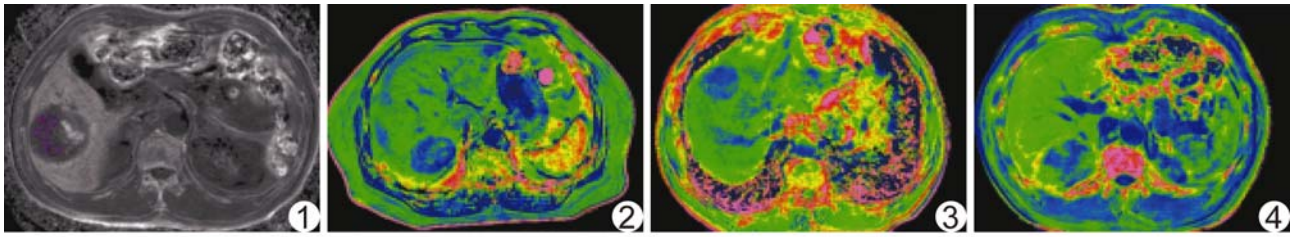


图 1　患者男,52 岁,肝右叶高分化 HCC　于 R2* 图病灶最大截面实性部分不同区域放置 3 个 ROI,每个 ROI 面积约 1.0 cm^2　**图 2**　患者女,65 岁,肝右叶高分化 HCC,R2* 为 21.87 Hz　**图 3**　患者男,57 岁,肝右叶中分化 HCC,R2* 为 20.56 Hz　**图 4**　患者男,43 岁,肝右叶低分化 HCC,R2* 为 35.51 Hz

1.4 统计学分析　采用 SPSS 17.0 统计分析软件。按照病理级别将病例分为低分化组、中分化组及高分化组，对 2 名观察者所得各组 R2* 值的一致性用组内相关系数(intra-class correlation coefficients，ICC)检验(ICC＜0.4 为一致性差，0.4～0.75 为一致性一般，＞0.75 为一致性良好)，取 2 名观察者测量结果平均值进行分析。采用秩相关进行 R2* 值与 HCC 病理级别的相关性分析(0≤$|r_s|$＜0.25 为无相关性或相关性差，0.25≤$|r_s|$＜0.5 为相关性弱，0.5≤$|r_s|$＜0.75 为相关性中等，0.75≤$|r_s|$为相关性强)。采用单因素方差分析比较不同病理级别组 HCC 的 R2* 值，组间两两比较采用 *LSD* 法，P＜0.05 为差异有统计学意义。采用 ROC 曲线评价 R2* 值预估低分化 HCC 的效能，计算 ROC 曲线下面积(area under curve，AUC)，并根据最大约登指数确定相应界值及其敏感度、特异度。

2 结果

HCC 病灶位于肝左叶 19 个，肝右叶 52 个，病灶直径 1.3～12.6 cm，平均(4.39±2.68)cm。手术大体分型包括结节型 48 个(其中 23 个为小肝癌)，巨块型 23 个。最终手术病理证实低分化 HCC 25 个，中分化 HCC 25 个，高分化 HCC 21 个。

2 名观察者对不同病理级别组 HCC 的 R2* 值测量结果的一致性均良好，见表 1。

表 1　2 名观察者测量不同病理级别组 HCC 的 R2* 值及一致性检验结果(Hz，$\bar{x}\pm s$)

观察者	低分化组(n=25)	中分化组(n=25)	高分化组(n=21)
观察者 1	30.35±9.46	21.01±5.16	18.81±5.28
观察者 2	30.78±10.75	21.13±5.42	19.34±4.70
ICC	0.965	0.929	0.931

R2* 值与 HCC 病理级别呈弱相关(r_s=0.493，P＜0.001)。低、中和高分化组 HCC 的 R2* 值分别为(30.57±9.95)Hz、(21.07±5.11)Hz 和(19.08±4.83)Hz，3 组间总体 R2* 值差异有统计学意义(F=17.618，P＜0.001)，两两组间比较结果为：低分化与中分化组、低分化与高分化组 HCC 的 R2* 值差异有统计学意义(P 均＜0.001)，中分化与高分化组 HCC 的 R2* 值差异无统计学意义(P=0.350)，见图 2～4。

采用 R2* 值预估低分化 HCC 的 AUC 为 0.816(图 5)，以 R2* 值＝21.96 Hz 为临界值，敏感度为 80.0%，特异度为 73.9%。

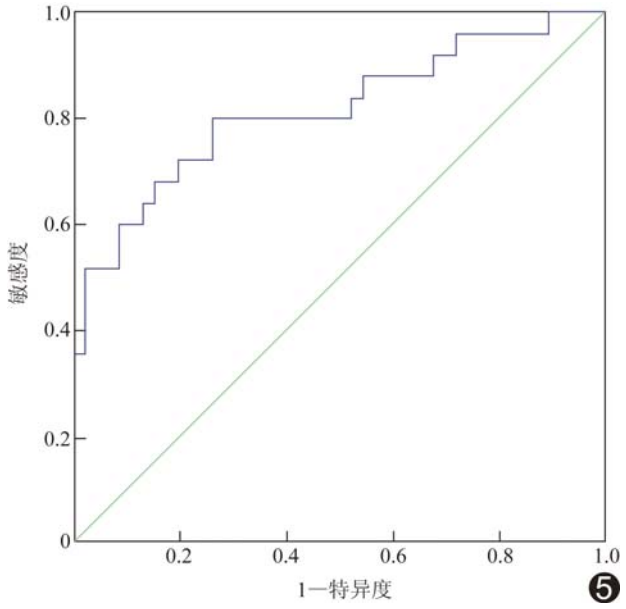


图 5　应用 R2* 值预估低分化 HCC 的 ROC 曲线

3 讨论

许多研究尝试应用 MR 相关技术评估 HCC 病理分级，包括观察不同级别 HCC 的 T2WI 信号强度以及 MR 增强图像上强化模式的差异[3]。尤其是应用 DWI 的 ADC 值评估 HCC 病理分级已有许多报道，但研究结果却并不一致，部分研究[4]认为 ADC 值随 HCC 病理分级升高而降低，但也有研究[5]认为二者间并无关联，这可能与各研究中 b 值不同以及“假扩散”效应的影响有关[4]。

ESWAN 序列应用磁敏感技术，根据相邻组织的磁敏感性不同所致信号差异产生相位图像和幅度图像。ESWAN 序列是多回波采集的重度 T2* 加权像[6]，经一次扫描可获得多个回波的相位图及幅度图，具有高分辨、薄层采集，同时得到相位及幅度信息，同时获得相位值、R2* 值、T2* 值等多个定量参数的优点，在定量测量评估方面具有优势。R2* 值是评价局部组织氧含量改变的定量指标，与乏氧、出血、异常血管等因素有关[7]，随着去氧血红蛋白等血液代谢产物浓度的增加，R2* 值升高。磁敏感技术在肝脏弥漫、局灶性病变中均已得到应用[8-9]，但主要集中于磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging，SWI)对磁敏感物质形态学的定性研究。定量研究方面，本团队前期工作证实 R2* 值可以有效鉴别 HCC 与肝血管瘤[10]，并可以评估 HCC 的生物学行为[11]。目前尚未检索到应用 R2* 值预估 HCC 病理分级的相关文献(检索范围包括 CNKI、万方及 Pubmed 数据库，2016

年 2 月前)。

本研究结果显示,低分化 HCC 的 R2* 值高于中、高分化 HCC,R2* 值=21.96 Hz 为判定低分化 HCC 的界值。分析原因是由于 HCC 细胞快速增殖时,在血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等物质的诱导下产生病理性新生血管。尽管 HCC 病理性血管数量增多,但其不同于正常血管,常有管壁结构不良、分支紊乱、管径增粗、管腔不规则或有异常血管网结构等[12],可引起 HCC 瘤体内微出血、血液循环障碍、血液潴留时间延长等,造成去氧血红蛋白等顺磁性物质浓度增加。VEGF 在低分化 HCC 中强烈表达,而在中、高分化 HCC 表达较低[13],使得低分化 HCC 有更多的新生血管及异常血管,所致微出血及血液动力学变化更为显著,因此 R2* 值增高更为明显。同时,HCC 分化程度越差,肿瘤越容易直接侵蚀血管壁而形成动静脉瘘[14],当含氧动脉血流经动静脉瘘时被迅速分流,使得剩余含氧血液量减少,可能也是引起低分化 HCC 的 R2* 值增高的原因之一。另外,低分化 HCC 细胞密度较中、高分化 HCC 大[5],可加大耗氧量,引起程度更为严重的乏氧,也会导致 R2* 值增高。本研究同时发现 R2* 值在中、高分化 HCC 间的差异无统计学意义,原因可能为二者在异常血管、异常血流动力学改变等方面并无显著差异,另外部分高分化 HCC 的细胞密度有时可高于中分化 HCC[15],导致二者在耗氧程度、乏氧状况等因素间存在相互补偿、相互抵消,使得二者的 R2* 值无明显差异。

本研究的局限性:样本量较少;放置 ROI 的肿瘤实质区未能做到与病理完全对照一致;未考虑背景肝脏是否有肝硬化、脂肪肝等。

总之,R2* 值可作为判定低分化 HCC 的定量指标,为无创、非强化方式下预估 HCC 病理分级提供了一种新的手段。

[参考文献]

[1] De Robertis R, Tinazzi Martini P, Demozzi E, et al. Prognostication and response assessment in liver and pancreatic tumors: The new imaging. World Journal of Gastroenterology, 2015,21(22):6794-6808.

[2] Ning N, Zhang L, Gao J, et al. Assessment of Iron deposition and white matter maturation in infant brains by using enhanced T2 star weighted angiography (ESWAN): R2* versus phase values. PLoS One, 2014,9(2):e89888.

[3] Chang WC, Chen RC, Chou CT, et al. Histological grade of hepatocellular carcinoma correlates with arterial enhancement on gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR images. Abdom Imaging, 2014,39(6):1202-1212.

[4] Woo S, Lee JM, Yoon JH, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular carcinoma: Correlation with enhancement degree and histologic grade. Radiology, 2014,270(3):758-767.

[5] Nasu K, Kuroki Y, Tsukamoto T, et al. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: Imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. AJR Am J Roentgenol, 2009,193(2):438-444.

[6] 陈璇,李咏梅,罗天友,等.复发-缓解型多发性硬化与复发型视神经脊髓炎脑深部灰质核团铁沉积的 ESWAN 对比定量分析.中国医学影像技术,2012,28(4):630-634.

[7] Li Y, Song QW, Sun MY, et al. Use of enhanced T2 star-weighted angiography (ESWAN) and R2* values to distinguish ovarian cysts due to endometriosis from other causes. Abdom Imaging, 2015,40(6):1733-1741.

[8] Li RK, Palmer SL, Zeng MS, et al. Detection of endogenous Iron reduction during hepatocarcinogenesis at susceptibility-weighted MR imaging: Value for characterization of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule in cirrhotic liver. PLoS One, 2015,10(11):e0142882.

[9] Li C, Hu J, Zhou D, et al. Differentiation of bland from neoplastic thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: Application of susceptibility-weighted MR imaging. BMC Cancer, 2014,14:590.

[10] Sun M, Wang S, Song Q, et al. Utility of R2* obtained from T2*-weighted imaging in differentiating hepatocellular carcinomas from cavernous hemangiomas of the liver. PLoS One, 2014,9(3):e91751.

[11] 田士峰,刘爱连,刘静红,等.R2* 值评估原发性肝细胞癌生物学行为的价值分析.中华医学杂志,2016,96(15):1164-1167.

[12] Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: Adored and ignored. J Clin Oncol, 2007,25(26):4066-4074.

[13] Hisai H, Kato J, Kobune M, et al. Increased expression of angiogenin in hepatocellular carcinoma in correlation with tumor vascularity. Clin Cancer Res, 2003,9(13):4852-4859.

[14] Streba CT, Ionescu M, Gheonea DI, et al. Contrast-enhanced ultrasonography parameters in neural network diagnosis of liver tumors. World J Gastroenterol, 2012,18(32):4427-4434.

[15] Nishie A, Tajima T, Asayama Y, et al. Diagnostic performance of apparent diffusion coefficient for predicting histological grade of hepatocellular carcinoma. Eur J Radiol, 2011,80(2):e29-e33.