

EOB-MRI 多定量参数对肝胆期乏血供低信号 结节进展风险的评估价值

刘小文^{1,2}, 曹永泉³, 侯明源^{1,4}, 于德新¹

(1.山东大学齐鲁医院放射科,山东 济南 250012;2.山东第一医科大学附属内分泌与代谢病医院影像科,山东 济南 250000;
3.淄博第一医院放射科,山东 淄博 255299;4.威海市妇幼保健院放射科,山东 威海 264299)

摘要:目的 探讨钆塞酸二钠(gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic, Gd-EOB-DTPA, 简称 EOB)增强 MRI 多定量参数在肝胆期(hepatobiliary phase, HBP)乏血供低信号结节(hypovascular hypointense nodules, HHN)进展风险预测中的价值。方法 选取在山东大学齐鲁医院经钆塞酸二钠增强 MRI(EOB enhanced MRI, EOB-MRI)检查并出现肝胆期 HHN 的患者作为研究对象,通过随访分为稳定组与不稳定组,观察病灶基线及随访中的影像特点,在基线影像上测量并计算相关参数。比较两组 HHN 之间各基线定量参数的差异,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析各定量参数对结节稳定性的预测效能,二元 Logistic 回归模型分析肝胆期 HHN 进展的风险因子。结果 T_2WI 信号平均值, T_2WI 及肝胆期的对比噪声比(contrast-to-noise ratio, CNR) CNR_{T_2WI} 、 CNR_{HBP} , 肝胆期对比率(contrast ratio, CR) CR_{HBP} , 肝胆期 HHN 强化率在两组之间的差异均有统计学意义($P=0.045$, $P=0.037$, $P=0.043$, $P=0.049$, $P=0.003$), 表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值及 CR_{ADC} 在两组之间的差异均有统计学意义($P<0.001$, $P=0.001$)。ROC 曲线分析显示,肝胆期强化率、ADC 值及 CR_{ADC} 对评价 HHN 稳定性具有良好的预测效能,敏感度分别为 72.2%、96.9%、87.5%,特异性分别为 72.7%、54.5%、63.6%。扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)高信号、肝胆期强化率是肝胆期 HHN 进展的预测因子。结论 EOB 增强 MRI 多定量参数的肝胆期强化率、ADC 值及 CR_{ADC} 有助于对肝胆期 HHN 进行危险度分层。

关键词:肝胆期乏血供低信号结节;钆塞酸二钠;磁共振成像;定量参数

中图分类号:R575

文献标志码:A

Value of multiple quantitative parameters of EOB-MRI in the risk assessment of progression of HHN in hepatobiliary phase

LIU Xiaowen^{1,2}, CAO Yongquan³, HOU Mingyuan^{1,4}, YU Dexin¹

(1. Department of Radiology, Qilu Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China;
2. Department of Radiology, Endocrine and Metabolic Diseases Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250000, Shandong, China; 3. Department of Radiology, Zibo First Hospital, Zibo 255299, Shandong, China;
4. Department of Radiology, Maternal and Child Health Hospital of Weihai, Weihai 264299, Shandong, China)

Abstract: Objective To explore the value of multiple quantitative parameters of gadoxetic acid(gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic(Gd-EOB-DTPA, abbreviated as EOB) enhanced MRI in predicting the risk of progression of hypovascular hypointense nodules (HHN) in hepatobiliary phase (HBP). **Methods** Patients with HHNs in hepatobiliary phase examined by EOB enhanced MRI (EOB-MRI) in Qilu Hospital of Shandong University were divided into stable group and unstable group through follow-up. The baseline and imaging characteristics of the lesions were observed, and some parameters were measured and calculated. The differences of baseline quantitative parameters between the two groups of HHN were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive efficiency of each quantitative parameter on nodular stability. Binary Logistic regression was used to analyze

the risk factors for the progression of HHN in hepatobiliary phase. **Results** There were significant differences in the mean value of T_2WI signal, contrast-to-noise ratio (CNR) at T_2WI and hepatobiliary phase (CNR_{T_2WI} , CNR_{HBP}), contrast ratio at hepatobiliary phase (CR_{HBP}) and hepatobiliary phase enhancement rate between the two groups ($P=0.045$, $P=0.037$, $P=0.043$, $P=0.049$, $P=0.003$). There were significant differences in apparent diffusion coefficient (ADC) value and CR_{ADC} between the two groups ($P<0.001$, $P=0.001$). ROC curve analysis showed that hepatobiliary phase enhancement rate, ADC value and CR_{ADC} had good predictive power for evaluating HHN stability, with sensitivities of 72.2%, 96.9%, 87.5% and specificities of 72.7%, 54.5% and 63.6%, respectively. High signal intensity on diffusion-weighted imaging (DWI) and the enhancement rate of HHN in hepatobiliary phase were predictors of the progression of HHN in hepatobiliary phase. **Conclusion** The hepatobiliary phase enhancement rate, ADC value and CR_{ADC} of EOB-MRI multi-quantitative parameters are helpful for the risk stratification of HHN in hepatobiliary phase.

Key words: Hypovascular hypointense nodules in hepatobiliary phase; Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic; Magnetic resonance imaging; Quantitative parameter

约80%的肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生在各种慢性肝损害导致的肝硬化中^[1],及早发现癌前病变并阻断其发展将显著改善患者的总体生存率^[2],而常规影像学技术对此并不敏感。

钆塞酸二钠(gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic, Gd-EOB-DTPA, 简称EOB)是一种新型MRI肝细胞特异性对比剂,通过有机阴离子转运蛋白1B1和B3(organic anion-transporting polypeptides 1B1/B3, OATP1B1/B3)被正常肝细胞选择性摄取,当肝细胞摄取对比剂达峰时采集的图像称为肝胆期图像^[3]。与其他常规对比剂相比,EOB对HCC检出的敏感性更高^[4-5]。但同时也有相当数量的早期HCC和一些不典型增生结节(dysplasia nodule, DN)因动脉血供尚未完全建立,但因OATP1B1/B3表达减少,表现为动脉期呈等或低信号且肝胆期呈低信号的结节,两者鉴别困难^[6-7],故被定义为肝胆期乏血供低信号结节(hypovascular hypointense nodules, HHN)^[8-10]。此类结节大多体积小,穿刺活检取材困难,病理也难以准确诊断^[8],因此基于EOB影像学的进展评估对治疗策略的选择具有重要意义。基于此,本研究以肝胆期HHN作为研究对象,探讨钆塞酸二钠增强MRI(EOB enhanced MRI, EOB-MRI)多定量参数在其进展风险评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2022年1月之间在山东大学齐鲁医院行EOB增强MRI检查并出现肝胆期HHN的肝硬化患者作为研究对象,对其临床及MRI资料进行回顾性分析,纳入标准:①病灶于肝胆期呈低信号,动脉期无强化;②结节直径 $<3\text{ cm}$ ^[7];③无

其他恶性肿瘤病史;④患者持续接受EOB-MRI随访,每3个月1次,并出现影像学进展(动脉期出现强化和/或结节直径增加 $\geq 2\text{ mm}$ ^[11]);⑤随访时间 ≥ 3 个月,最长随访时间 <3.5 年。排除标准: MRI图像质量欠佳,无法用于诊断。

最终共40例患者(58个病灶)符合纳排标准纳入本研究,其中男32例,女8例,39~79岁,平均 (56.5 ± 6.7) 岁。上述均为肝硬化患者,Child-Pugh分级全部为B级。将所有肝胆期HHN根据随访中是否发现动脉期强化或结节直径是否增加 $>2\text{ mm}$ ^[11],分别分到不稳定组(22个病灶)和稳定组(36个病灶)。本回顾性研究经山东大学齐鲁医院伦理委员会批准【伦审第2021(234)号】,所有患者均免除签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检查方法

采用GE 3.0T MRI扫描仪(GE Signa HDX, USA)和8通道体部相控阵线圈,患者取仰卧位,扫描前进行呼吸训练,扫描范围为膈肌至肝下缘。扫描方案如下:①对比剂增强前 T_1WI (快速梯度回波序列,TR 180 ms;TE 2.1 ms,翻转角 80° ;矩阵 320×192 ;扫描视野 $36\text{ cm}\times 36\text{ cm}$;激励次数1);② T_2WI 和脂肪抑制 T_2WI (快速自旋回波序列,TR 4 000~8 000 ms;TE 70~110 ms;矩阵 320×224 ;扫描视野 $38\text{ cm}\times 34.2\text{ cm}$;激励次数2);③DWI从呼吸触发单次激发回波平面成像获得,b值为 $1\ 000\text{ s/mm}^2$ (自旋回波/回波平面成像序列,TR 5 000 ms;TE 74.5 ms;矩阵 160×160 ;扫描视野 $24\text{ cm}\times 35\text{ cm}$;激励次数2);④动态增强扫描(肝脏加速容积采集序列,TR 3.3 ms;TE 1.5 ms;翻转角度 12° ;矩阵 288×192 ;扫描视野 $38\text{ cm}\times 34.2\text{ cm}$;激励次数0.71),包括动脉期(30~35 s)、门脉期(60~70 s)和平衡期(120 s),肝胆期为注射Gd-EOB-DTPA后15 min采

集图像。Gd-EOB-DTPA(商品名 Primovist,普美显, Bayer, Germany)经肘静脉团注,剂量为 0.1 mL/kg,注射速度为 2 mL/s,注射后立即用 20 mL 生理盐水以相同速度冲管。

1.2.2 图像分析

所有图像分析均在 PACS 阅片系统及 MR 后处理工作站完成。由两位高年资影像诊断医师在不了解患者病理结果的情况下独立阅片,观察病灶基线及随访影像特点,判断病灶是否稳定,当两者意见不一致时,通过协商达成一致。在基线影像资料的 T₂WI、对比剂增强前 T₁WI、肝胆期 (hepatobiliary phase, HBP) 图像上采用圆形感兴趣区 (region of interest, ROI) 测量同一位置的信号强度,测量指标包括病灶信号强度 (SI_{Les})、正常肝实质信号强度 (SI_{Liv})、背景噪声标准差 (SD_{Back})、竖脊肌信号强度 (SI_{竖脊肌}) 及增强前 T₁WI 信号强度 (SI_{T₁WI}), 分别计算出病灶的对比噪声比 (contrast-to-noise ratio, CNR) = (SI_{Les} - SI_{Liv}) / SD_{Back}、信噪比 (signal-to-noise ratio, SNR) = SI_{Les} / SD_{Back}、对比率 (contrast ratio, CR) = SI_{Les} / SI_{竖脊肌}、肝胆期强化率 = (SI_{HBP} - SI_{T₁WI}) / SI_{T₁WI}。利用基线磁共振扩散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 序列测量病灶及竖脊肌的表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 值并计算对比率 CR。病灶 ROI 尽量选择病灶的最大部分,肝实质 ROI 尽量避开血管、胆管及伪影部分,背景噪声 ROI 置于前腹壁以外受运动伪影影响较小的区域,分别测量 3 次取平均值。另外,在基线 MR 图像上评估的参数还包括:结节大小(测量肝胆期图像上结节的最大径),T₁WI、T₂WI 及 DWI 上病灶相对于周围肝实质的信号强度(分为低、等和高信号),病灶是否含脂质成分(根据反相位 T₁WI 信号是否较同相位信号减低确定),门脉期或延迟期

病灶相对于周围肝实质是否呈低信号等。

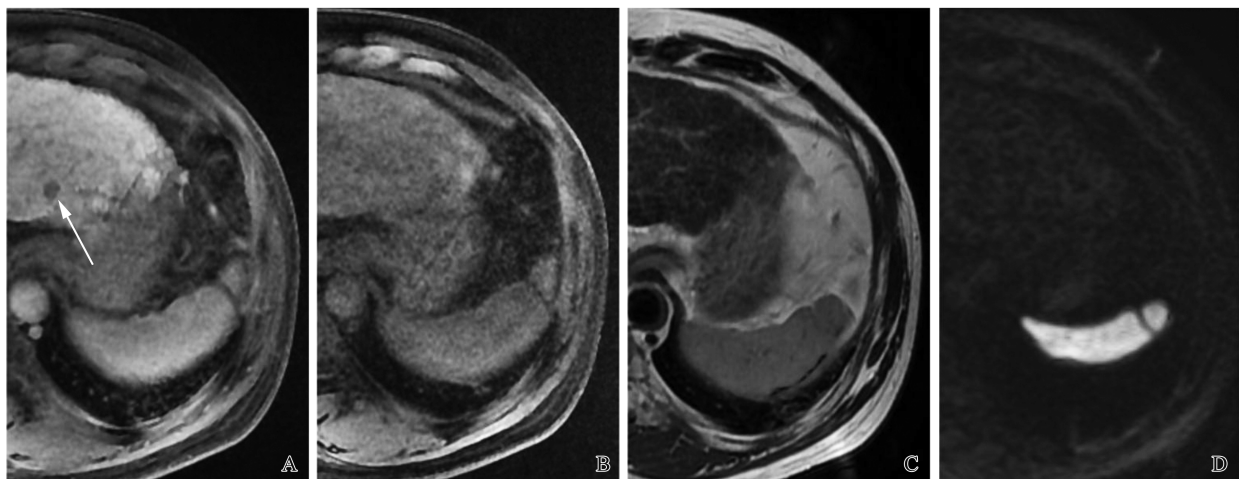
1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计分析数据。采用组内相关系数 (intra-class correlation coefficient, ICC) 评价两名观察者之间对连续性变量测量的一致性,如果一致性较好 (ICC ≥ 0.75), 则使用二者的平均值进行进一步分析。采用 Kappa 一致性检验评价两名观察者之间对分类变量评估的一致性,κ > 0.6 为一致性较好。计数资料以构成比或率 (%) 表示,组间比较采用卡方检验。连续性变量使用 Shapiro-Wilk 法检验正态性,若服从正态分布,则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,若不服从正态分布,则以中位数 [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示,组间比较采用曼-惠特尼秩和检验 (Mann-Whitney's *U*), *P* < 0.05 为差异有统计学意义。绘制肝胆期强化率、平均 ADC 值、CR_{ADC} 的受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 并计算曲线下面积 (area under curve, AUC), 计算最佳截断值,使用灵敏度、特异性评估最佳截断值的预测效能。应用单因素及多因素 Logistic 回归模型分析肝胆期低信号结节进展的风险因子。

2 结果

2.1 随访结果

所有肝胆期 HHN 随访时间 87~1 245 d,随访期间共有 22 个 (37.9%) 发生进展,其中增大者 7 个,出现动脉期强化者 7 个,同时增大并伴有动脉期强化者 8 个。1、2、3 年累积进展概率分别为 22.4%、34.5%、37.9%,中位进展时间为 208 (100, 518) d。见图 1、图 2。



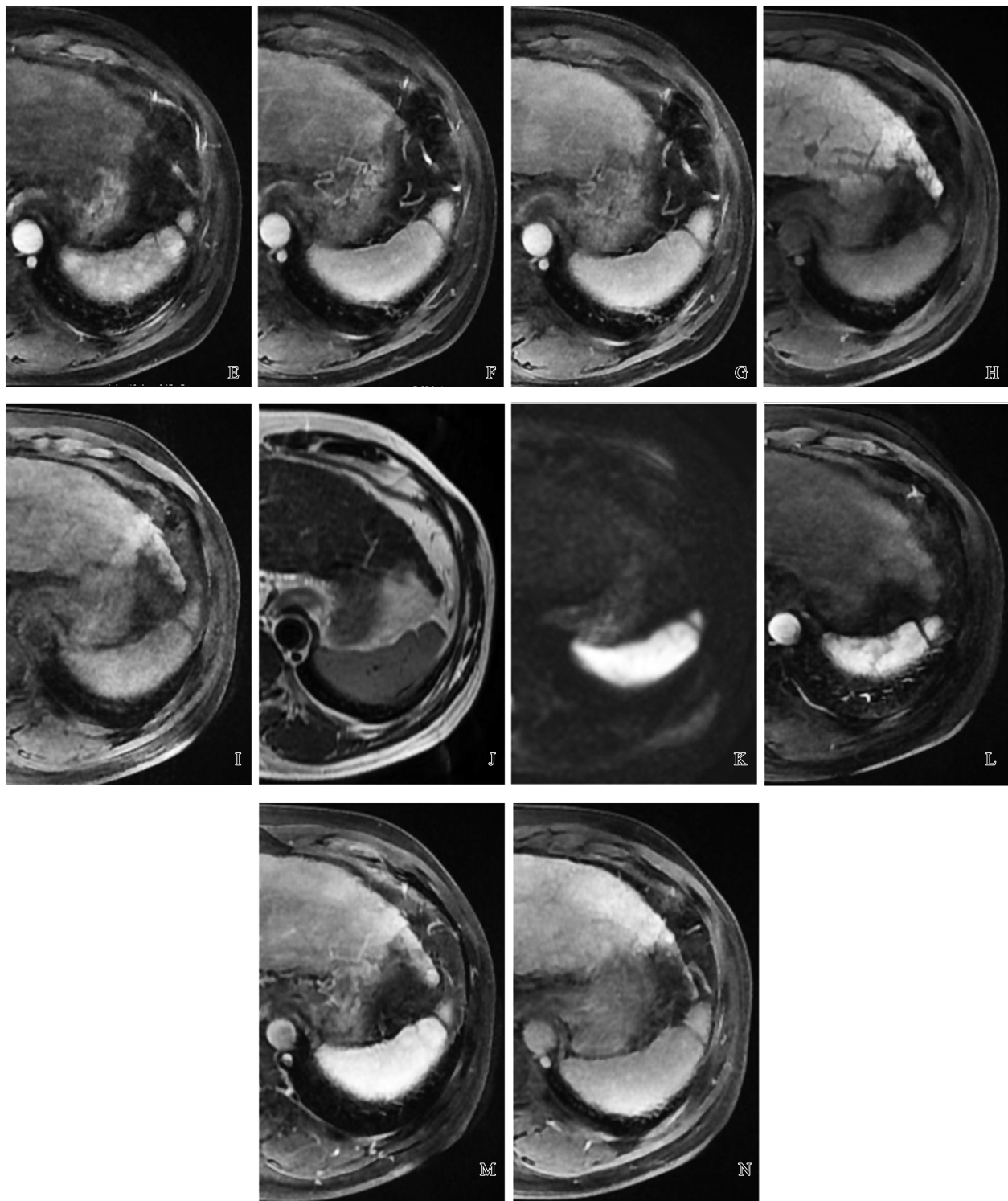


图1 肝胆期 HHN 随访无进展(稳定组)

患者,男,57岁,慢性乙肝病史,A~G为基线 Gd-EOB-MRI 影像资料,肝左外叶(图 1A)见一肝胆期 HHN,平扫及增强扫描均未显示异常信号及强化。H~N为间隔 441 d 随访 Gd-EOB-MRI,左叶 HHN 信号无改变。

Figure 1 HHNs in hepatobiliary phase had no progress (stable group)

A 57-year-old male with a history of chronic hepatitis B. Figures A-G were baseline Gd-EOB-MRI images, and a HHN in hepatobiliary phase was seen in the left lateral lobe of the liver (Figure 1A). There was no abnormal signal and enhancement on plain scan and contrast-enhanced scan. Figures H-N were the Gd-EOB-MRI images, and the HHN in the left lobe had no signal change after follow-up for 441 days.

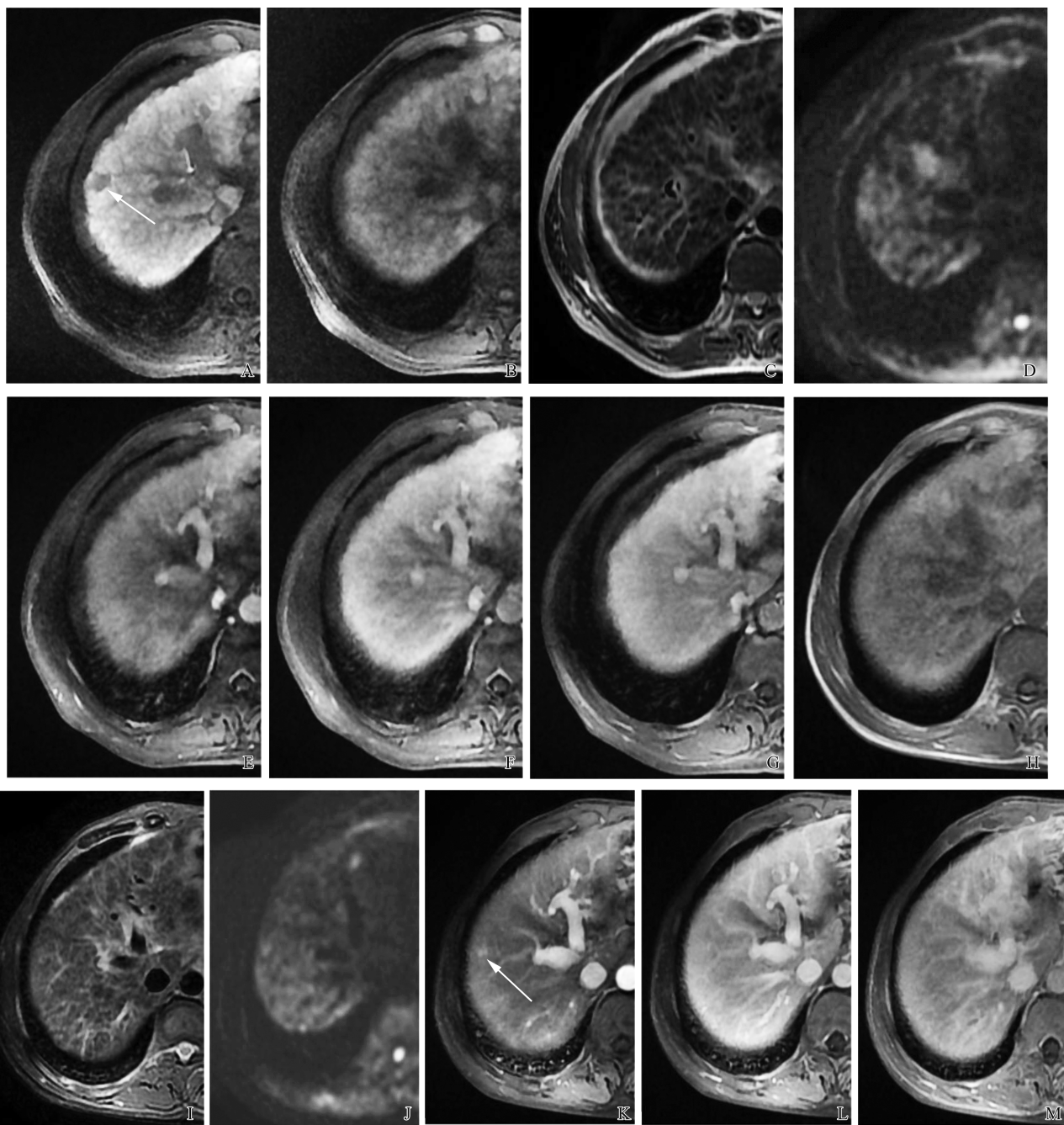


图2 肝胆期 HHN 进展(不稳定组)

患者,男,55岁,慢性乙肝病史。A~G为基线 Gd-EOB-MRI 影像资料,肝右叶右缘见一肝胆期 HHN, T_1 WI、 T_2 WI 均显示不清, DWI 呈略高信号,动态增强扫描无异常强化。H~M 为间隔 209 d 后复查 Gd-EOB-MRI,平扫较前类似,增强后动脉期明显强化。

Figure 2 HHNs in hepatobiliary phase have progressed (unstable group)

A: 55-year-old male with a history of chronic hepatitis B. Figures A-G were baseline Gd-EOB-MRI images, and a HHN in hepatobiliary phase was seen at the right edge of the right lobe of the liver, which was unclear on T_1 WI and T_2 WI, with slightly high signal on DWI and no abnormal enhancement on dynamic enhanced scanning. Figures H-M were the Gd-EOB-MRI images follow-up for 209 days. The HHN on plain film was similar to that before, and was obviously enhanced in the arterial phase.

2.2 基线资料的分析

2名诊断医师对基线病灶直径测量具有良好一致性(ICC为0.89),对病灶 T_1 WI、 T_2 WI、DWI及门脉期或延迟期信号强度的评估具有较好一致性(κ 为0.71~0.78)。不稳定组肝胆期 HHN 初始大

小 0.58~2.80 cm,中位大小 1.35(0.85, 1.76) cm,稳定组肝胆期 HHN 初始大小 0.52~2.80 cm,中位大小 1.17(0.91, 1.57) cm,组间差异无统计学意义($P=0.47$)。基线影像资料中,不稳定组与稳定组 HHN 在 T_2 WI 高信号($P=0.001$)、DWI 高信号($P<$

0.001) 表现上的差异有统计学意义(表1)。

表1 稳定组和不稳定组 HHN 基线 MRI 常规特征的比较

Table 1 Comparison of conventional MRI features between stable and unstable HHNs at baseline

结节特征	结节数量	稳定组($n=36$)	不稳定组($n=22$)	κ	P
年龄/岁	—	55.7±7.2	57.9±5.9	—	0.244
性别					0.488
男	45	29	16	—	
女	13	7	6		
T_1 WI				0.71	0.199
高信号	10	8	2		
等或低信号	48	28	20		
T_2 WI				0.76	0.001
等信号	35	28	7		
高信号	23	8	15		
DWI				0.78	<0.001
等信号	36	30	6		
高信号	22	6	16		
门脉期或延迟期				0.72	0.134
等信号	31	22	9		
低信号	27	14	13		

2.3 定量参数的分析

2名诊断医师对基线病灶连续变量测量具有良好一致性(ICC为0.79~0.86)。不稳定组 HHN 的 T_2 WI 定量参数均高于稳定组 HHN, T_2 WI 信号平均值及 CNR_{T_2WI} 差异有统计学意义($P<0.05$); 不稳定组 HHN 的肝胆期定量参数均低于稳定组 HHN, CNR_{HBP} 、 CR_{HBP} 及肝胆期强化率差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表2。稳定组中的4个 HHN 因多次测量 ADC 值出现异常数值而被去除, 最终测得22个不稳定组 HHN 和32个稳定组 HHN 的 ADC 值,

不稳定组 HHN 的平均 ADC 值及 CR_{ADC} 均低于稳定组 HHN, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表3。

采用 ROC 曲线分析显示, 肝胆期强化率、ADC 值及 CR_{ADC} 评价 HHN 稳定性具有良好效能, AUC 分别为0.732、0.781、0.776。当肝胆期强化率小于0.496时判断不稳定 HHN 的敏感度为72.2%、特异性为72.7%, 当 ADC 值小于 $0.950 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 时判断不稳定 HHN 的敏感度为96.9%、特异性为54.5%; 当 CR_{ADC} 小于0.685时判断不稳定 HHN 的敏感度为87.5%、特异性为63.6%, 见图3~5。

表2 不稳定组和稳定组 HHN 基线 T_2 WI、肝胆期信号定量参数的比较

Table 2 Comparison of quantitative parameters of HHNs on baseline T_2 WI and hepatobiliary signal between stable and unstable groups

定量参数	不稳定组($n=22$)	稳定组($n=36$)	P	Z
T_2 WI 信号平均值	525.87(301.27, 675.46)	420.09(262.59, 512.55)	0.045	-2.003
CNR_{T_2WI}	18.82(0.41, 33.39)	0.53(-2.04, 9.97)	0.037	-2.083
SNR_{T_2WI}	68.87(52.49, 98.23)	50.66(26.35, 82.90)	0.106	-1.619
CR_{T_2WI}	1.24(0.86, 1.38)	0.92(0.65, 1.33)	0.084	-1.731
肝胆期信号平均值	405.86(322.29, 499.74)	419.54(345.74, 533.78)	0.405	-0.833
CNR_{HBP}	-28.87(-50.45, -18.88)	-21.98(-32.30, -16.70)	0.043	-2.019
SNR_{HBP}	65.28(44.97, 74.71)	76.48(47.78, 104.16)	0.229	-1.202
CR_{HBP}	0.79(0.56, 0.87)	0.86(0.68, 0.99)	0.049	-1.971
肝胆期强化率	0.42(0.27, 0.52)	0.59(0.42, 0.78)	0.003	-2.941

表3 不稳定组和稳定组 HHN 基线 ADC 值定量参数的比较

Table 3 Comparison of quantitative parameters of HHNs on baseline ADC value between stable and unstable groups

定量参数	不稳定组($n=22$)	稳定组($n=32$)	P	Z
平均 ADC 值($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	0.95(0.91, 1.14)	1.22(1.05, 1.29)	<0.001	-3.486
CR_{ADC}	0.66(0.59, 0.76)	0.83(0.71, 0.94)	0.001	-3.415

注: $CR_{ADC} = SI_{Les}/SI_{竖脊肌}$ 。

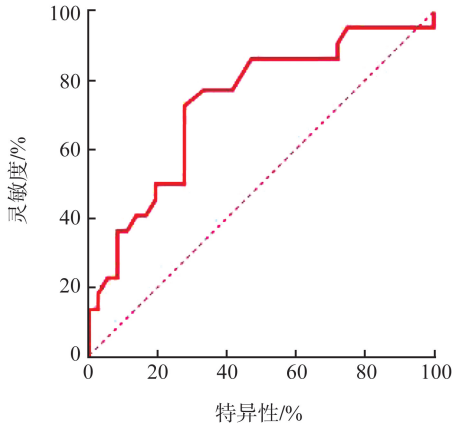


图3 稳定与不稳定HHN肝胆期强化率的ROC曲线
Figure 3 ROC curve of hepatobiliary phase enhancement rate in stable and unstable HHNs

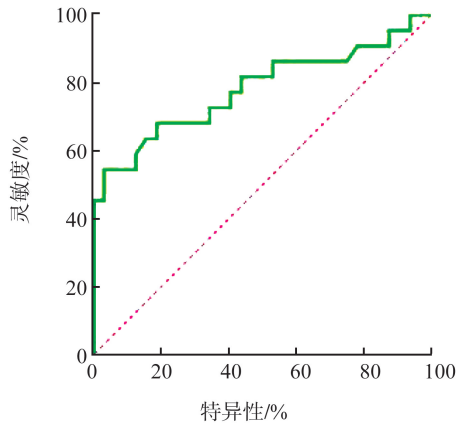


图4 稳定与不稳定HHN平均ADC值的ROC曲线
Figure 4 ROC curve of average ADC value in stable and unstable HHNs

2.4 肝胆期HHN进展的预测因子

单因素二元 Logistic 回归分析显示, T_2WI 高信号 ($P=0.001$)、DWI 高信号 ($P<0.001$)、肝胆期强化率 ($P=0.044$) 是肝胆期 HHN 进展的预测因子。多因素二元 Logistic 回归分析显示, DWI 高信号 ($P=0.015$, 95% CI: 1.651 ~ 99.584) 和肝胆期强化率

表4 单因素及多因素二元 Logistic 回归分析肝胆期 HHN 进展的预测因子

Table 4 Univariate and multivariate Logistic regression analysis of predictors of progression of HHN in hepatobiliary phase

影像特征	单因素		多因素	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
T_1WI 高信号	0.350(0.067~1.827)	0.213	1.456(0.119~17.758)	0.768
T_2WI 高信号	7.500(2.276~24.717)	0.001	7.714(0.653~91.114)	0.105
DWI 高信号	13.333(3.692~48.147)	<0.001	12.824(1.651~99.584)	0.015
门脉期或延迟期低信号	2.270(0.769~6.699)	0.138	0.933(0.164~5.320)	0.938
肝胆期强化率	0.074(0.006~0.929)	0.044	0.002(0.000~0.213)	0.008
存在脂肪变性	0.474(0.113~1.984)	0.307	0.259(0.023~2.912)	0.274
结节是否>9 mm	0.644(0.184~2.246)	0.490	1.347(0.173~10.482)	0.776

ADC 作为 DWI 最常用的定量参数之一,被广泛应用于影像诊断及各种研究中。Xu 等^[20]的研究

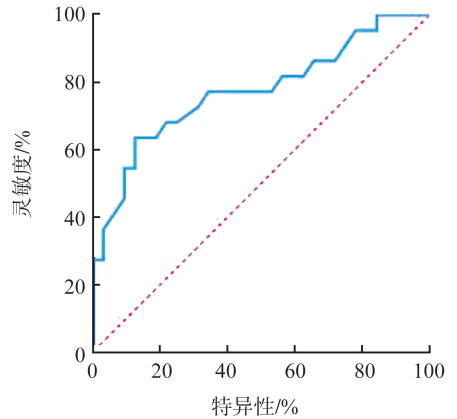


图5 稳定与不稳定HHN CR_{ADC} 的ROC曲线
Figure 5 ROC curve of CR_{ADC} in stable and unstable HHNs

($P=0.008$, 95% CI: 0~0.213) 是肝胆期 HHN 进展的预测因子,见表4。

3 讨论

EOB 通过肝细胞膜上的 OATP1B1/B3 摄取,当其表达减少时,EOB 摄取减少,相对于周围正常肝实质则表现为低信号^[12-13]。大多 HCC 的形成是一个多步骤的癌变过程,研究表明在 HCC 形成过程中,OATP1B1/B3 的表达逐渐减少,其在大部分 HGDN 及 HCC 的表达水平明显低于 RN 和 LGDN^[14]。此外,有学者认为 EOB 增强 MR 肝胆期信号强度及部分定量参数有可能能够表征 HCC 的组织学分级^[15-17]。有学者通过计算部分定量参数证实肝胆期信号强度与 HCC 的分化程度呈负相关^[18-19]。本研究中不稳定组肝胆期定量参数均低于稳定组,且多个定量参数 (CNR_{HBP} 、 CR_{HBP} 、肝胆期强化率) 在两组间的差异均有统计学意义,因此,肝胆期定量参数可能有助于对肝硬化结节进行风险分层。

认为,DN 的平均 ADC 值明显高于 HCC。而在另一项研究中,以肝硬化大鼠为模型进行研究,结果则显

示 RN 和 DN、高分化 HCC 和 DN 间的平均 ADC 值差异没有统计学意义^[21]。王德顺^[22]的研究认为 ADC 及相关参数对 HCC 组织学分级有一定预测价值。本研究结果也显示平均 ADC 值及 ADC 值对比率在稳定组与不稳定组之间的差异有统计学意义。

在肝硬化结节癌变过程中,肝细胞摄取 EOB 的功能改变早于新生血管生成和门脉血流减少^[23],这提示 EOB-MRI 对 HCC 的早期检出具有重要意义。既往研究显示,肝胆期 HHN 在 1、2、3 年转化为富血供结节的概率分别为 18.3%、25.2%、30.3%^[24],本研究结果显示,58 个肝胆期 HHN 中 22 个在随访期间发生进展,1、2、3 年累积进展概率分别为 22.4%、34.5%、37.9%,概率略高于以往研究,主要原因是本研究的进展病例除了富血供转化病例外,还纳入了直径增加 ≥ 2 mm 的病例。相关研究显示,基线 T₂WI 高信号、T₁WI 高信号、DWI 高信号、存在脂肪变性、基线结节直径 > 9 mm 及较快的病灶增长速度等是肝胆期 HHN 进展为肝癌的危险因素^[9, 25-29],本研究结果显示,肝胆期 HHN 进展的危险因素只有 DWI 高信号和肝胆期强化率。引起这个差异的原因可能是本研究分组方法及纳入分析的协变量与其他研究存在差异,笔者借鉴 Saitoh 等^[11]的分组方法^[30],将随访中 HHN 直径增加 > 2 mm 的病灶也纳入不稳定组中,并将定量参数肝胆期强化率纳入二元 Logistic 回归的协变量中。

基于以上分析,笔者认为在 HCC 高危患者中发现肝胆期 HHN 时,应注意多定量参数的分析,特别是肝胆期强化率及 ADC 值。这是实现肝硬化结节与 HCC 鉴别诊断的有效方式,需进一步深入研究,以实现 HCC 的精细化诊断。

本研究存在一定的局限性:①样本量较小,部分病例随访时间较短,可能对结节稳定性的判断存在误差;②结节稳定性是通过随访 MRI 证实,没有病理验证,但也有研究指出对于 < 2 cm 的交界性结节病理取材缺乏准确性^[31],通过随访判断结节稳定性反而较为实用;③作为回顾性研究无法规避可能存在的选择偏倚、随访间隔不统一等不足。后续我们将采用前瞻性、多中心研究,扩大样本量以弥补上述不足。

总之,EOB-MRI 多定量参数包括肝胆期强化率、ADC 值及 CR_{ADC} 有助于预测肝胆期 HHN 的恶变,从而为肝细胞癌的早期精准治疗提供一种可行的评估方法。

参考文献:

- [1] Sciarra A, Di Tommaso L, Nakano M, et al. Morphophenotypic changes in human multistep hepatocarcinogenesis with translational implications[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1): 87-93.
- [2] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(4): 317-370.
- [3] 杨日辉,郭剑波,范伟雄,等. 钆塞酸二钠增强 MRI 特征对肝细胞癌微血管侵犯的预测价值[J]. *国际医学放射学杂志*, 2022, 45(4): 396-400.
YANG Rihui, GUO Jianbo, FAN Weixiong, et al. Predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma based on Gd-EOB-DTPA enhanced MRI features[J]. *International Journal of Medical Radiology*, 2022, 45(4): 396-400.
- [4] Joo I, Kim SY, Kang TW, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatobiliary phase hypointense nodules without arterial phase hyperenhancement at gadoxetic acid-enhanced MRI: a multicenter study [J]. *Radiology*, 2020, 296(2): 335-345.
- [5] Li Y, Chen J, Weng S, et al. Hepatobiliary phase hypointensity on gadobenate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging may improve the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(1): 55.
- [6] 王帅,吴明,徐中阳. 钆塞酸二钠磁共振增强成像在鉴别肝硬化结节与小肝癌中的应用[J]. *影像研究与医学应用*, 2021, 5(21): 54-55.
- [7] Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update [J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(3): 181-223.
- [8] Park HJ, Choi BI, Lee ES, et al. How to differentiate borderline hepatic nodules in hepatocarcinogenesis: emphasis on imaging diagnosis[J]. *Liver Cancer*, 2017, 6(3): 189-203.
- [9] Suh CH, Kim KW, Pyo J, et al. Hypervascular transformation of hypovascular hypointense nodules in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI: a systematic review and meta-analysis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 209(4): 781-789.
- [10] Choi BI, Lee JM, Kim TK, et al. Diagnosing borderline hepatic nodules in hepatocarcinogenesis: imaging performance[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 205(1): 10-21.
- [11] Saitoh T, Sato S, Yazaki T, et al. Progression of hepatic hypovascular nodules with hypointensity in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in hepatocellular carcinoma cases[J]. *Intern Med*, 2018, 57(2): 165-171.

- [12] 任涛,谢双双,黄黎香,等. Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 与超声造影对小肝癌诊断价值的对比分析[J]. 实用放射学杂志, 2018, 34(5): 690-693.
- REN Tao, XIE Shuangshuang, HUANG Lixiang, et al. Diagnostic value of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI compared with contrast-enhanced ultrasound for small hepatocellular carcinoma [J]. Journal Practical Radiology, 2018, 34(5): 690-693.
- [13] Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, eovist; what to expect? [J]. J Hepatol, 2012, 57(2): 421-429.
- [14] Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging [J]. Eur Radiol, 2011, 21(10): 2056-2066.
- [15] Haimerl M, Utpatel K, Gotz A, et al. Quantification of contrast agent uptake in the hepatobiliary phase helps to differentiate hepatocellular carcinoma grade [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 22991. doi: 10.1038/s41598-021-02499-2.
- [16] 黄钰莹,陈奕杰,郝树,等. 钆塞酸二钠增强磁共振成像在肝脏局灶性病变诊断及评估肝细胞癌病理分化程度的价值研究[J]. 中国医学装备, 2023, 20(9): 41-45.
- HUANG Yuying, CHEN Yijie, HAO Shu, et al. Study on the value of MRI-enhanced with gadoxetate disodium in diagnosing focal liver lesions and evaluating HCC pathological differentiation degree [J]. China Medical Equipment, 2023, 20(9): 41-45.
- [17] 焦琳琳,段崇锋,于海洋,等. 钆塞酸二钠增强 MRI 定量及定性评价肝癌微血管侵犯的价值[J]. 放射学实践, 2021, 36(8): 1026-1031.
- JIAO Linlin, DUAN Chongfeng, YU Haiyang, et al. The value of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid enhanced MRI quantitatively and qualitatively predicting hepatocellular carcinoma microvascular invasion[J]. Radiol Practice, 2021, 36(8): 1026-1031.
- [18] Jin YJ, Cho SG, Lee KY, et al. Association between relative liver enhancement on gadoxetic acid enhanced magnetic resonance images and histologic grade of hepatocellular carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(30): e7580. doi: 10.1097/MD.0000000000007580.
- [19] Tong HF, Liang HB, Mo ZK, et al. Quantitative analysis of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging predicts histological grade of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Imaging, 2017, 43: 9-14. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.12.009.
- [20] Xu PJ, Yan FH, Wang JH, et al. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver[J]. J Comput Assist Tomogr, 2010, 34(4): 506-512.
- [21] Xu H, Li X, Xie J X, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of focal hepatic nodules in an experimental hepatocellular carcinoma rat model[J]. Acad Radiol, 2007, 14(3): 279-286.
- [22] 王德顺. 应用定量扩散加权 MRI 预测肝细胞癌组织学分级的临床价值[J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(1): 62-64.
- WANG Deshun. Clinical value of quantitative diffusion weighted MRI in predicting histological grade of hepatocellular carcinoma [J]. Clinical Education of General Practice, 2021, 19(1): 62-64.
- [23] Kogita S, Imai Y, Okada M, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow[J]. Eur Radiol, 2010, 20(10): 2405-2413.
- [24] Cho YK, Kim JW, Kim MY, et al. Non-hypervascular hypointense nodules on hepatocyte phase gadoxetic acid-enhanced MR images: transformation of MR hepatobiliary hypointense nodules into hypervascular hepatocellular carcinomas[J]. Gut Liver, 2018, 12(1): 79-85.
- [25] Kim YS, Song JS, Lee HK, et al. Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase without T2 hyperintensity on gadoxetic acid-enhanced MR images in patients with chronic liver disease: long-term outcomes and risk factors for hypervascular transformation[J]. Eur Radiol, 2016, 26(10): 3728-3736.
- [26] Yang HJ, Song JS, Choi EJ, et al. Hypovascular hypointense nodules in hepatobiliary phase without T2 hyperintensity: long-term outcomes and added value of DWI in predicting hypervascular transformation [J]. Clin Imaging, 2018, 50: 123-129. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.01.003.
- [27] Cho YK, Kim JW, Kim MY, et al. Non-hypervascular hypointense nodules on hepatocyte phase gadoxetic acid-enhanced MR Images: transformation of mr hepatobiliary hypointense nodules into hypervascular hepatocellular carcinomas[J]. Gut Liver, 2018, 12(1): 79-85.
- [28] Hyodo T, Murakami T, Imai Y, et al. Hypovascular nodules in patients with chronic liver disease: risk factors for development of hypervascular hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2013, 266(2): 480-490.
- [29] Joishi D, Ueno A, Tanimoto A, et al. Natural course of hypovascular nodules detected on gadoxetic acid-enhanced MR imaging: presence of fat is a risk factor for hypervascularization[J]. Magn Reson Med Sci, 2013, 12(4): 281-287.
- [30] Saitoh T, Sato S, Yazaki T, et al. Progression of hepatic hypovascular nodules with hypointensity in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in hepatocellular carcinoma cases[J]. Intern Med, 2018, 57(2): 165-171.
- [31] 李照,朱继业.《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》解读[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 1027-1029.