论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201412201

Gd-EOB-DTPA 肝胆期 MRI 结合 DWI 对原发性肝细胞癌的检出价值

武 靖,康 钰,洪 楠,李安琪,王 屹 (100044 北京,北京大学人民医院放射科)

[摘要] **目的** 在常规动态对比增强 MRI 的基础上,探讨 Gd-EOB-DTPA 增强 MR 扫描肝胆期结合扩散加权成像序列(DW-MRI)诊断原发性肝细胞癌的价值。**方法** 回顾性分析 60 例怀疑原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)患者的 Gd-EOB-DTPA 增强 MR 扫描动脉期、门脉期、肝胆期及 DWI 图像资料。分为 3 组进行阅读和比较,分析影像特征,获得最终影像诊断结果。以手术病理为标准,采用受试者工作特征曲线(ROC)曲线下面积(AUC)分析 Gd-EOB-DTPA 肝胆期结合 DWI 序列对 HCC 的诊断价值。**结果** 60 例患者共发现肝内病灶 80 个,其中 40 例患者共诊断 56 个 HCC,其中 22 个直径≤2 cm。在常规动态对比增强 MR 扫描基础上,结合 Gd-EOB-DTPA 肝胆期及 DW-MRI 不能增加对所有大小的 HCC 的诊断准确性,但对直径≤2 cm 的早期 HCC 的准确性最高($P=0.024\ 8$),且当仅结合 Gd-EOB-DTPA 增强 MR 扫描肝胆期时,其诊断准确性亦高于常规对比动态增强扫描($P=0.043\ 2$),具统计学意义。**结论** 在常规动态对比增强 MR 基础上,结合 Gd-EOB-DTPA 增强肝胆期图像和 DWI 序列有助于诊断直径≤2 cm 的早期 HCC,可以作为常规 MR 序列的有效补充。

[关键词] Gd-EOB-DTPA;扩散加权成像;肝细胞癌

[中图法分类号] R445.2;R735.7;R814.43 [文献标志码] A

Diagnostic accuracy of Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MRI imaging combined with DW-MRI for hepatocellular carcinoma

Wu Jing, Kang Yu, Hong Nan, Li Anqi, Wang Yi (Department of Radiology, Peking University People's Hospital, Beijing, 100044, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging combined with diffusion-weighted MR imaging (DW-MRI) in the detection of hepatocellular carcinoma (HCC) with histopathology as reference standard. **Methods** A total of 60 patients who were suspected with HCC admitted in our hospital from January to November 2013 were recruited in this study and their data were collected and retrospectively reviewed. They underwent Gd-EOB-DTPA-enhanced arterial phase (HAP), portal venous phase (PVP), hepatobiliary phase (HP) MR and DW MRI before surgery and histopathological biopsy. Three groups of images were assigned and compared. Two radiologists graded likelihood of HCC with a five-point confidence scale. The accuracy of MR imaging protocols in detecting HCC was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve with the histopathology as reference standard. **Results** Based on the histopathological analyses, 56 HCCs were demonstrated in this study and 22 HCCs less than 2 cm in diameters were observed. Combined with Gd-EOB-DTPA-enhanced hepabiliary phase MRI and DWI showed greatest ability in identification of HCC (≤2 cm) compared with conventional dynamic enhanced MRI ($P=0.024\ 8$). The accuracy of adding Gd-EOB-DTPA-enhanced

[通信作者] 王 屹,E-mail:wangyi@pkuph.edu.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.N.20150121.1036.010.html(2015-01-21)

hepabiliary phase MRI in diagnosis of HCC (≤2 cm) was greater than conventional dynamic enhanced MRI alone (P=0.043 2). However, combined both Gd-EOB-DTPA-enhanced hepabiliary phase MRI and DW-MRI had similar ability in detection of HCC with variable size in this cohort. **Conclusion** Combining Gd-EOB-DTPA-enhanced hepabiliary phase MRI and DW-MRI is more helpful in the diagnosis of HCC, especially early HCC less than 2 cm in diameter, than conventional dynamic enhanced MRI.

[**Key words**] Gd-EOB-DTPA disodium; diffusion-weighted MR imaging; hepatocellular carcinoma

Corresponding author: Wang Yi, E-mail: wangyi@pkuph.edu.cn

对于最常见的原发性肝恶性肿瘤——肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),早期诊断及治疗将显著增加治愈率和延长生存期[1]。2014年美国放射学会(ACR)发布的肝脏病变影像分类方法及2012年欧洲肝脏研究学会(EASL)联合欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)发布的HCC诊治指南,均将动脉期明显强化、门脉期快速廓清(即对比剂"快进快出")作为诊断HCC的影像学标准。然而,此种标准仅针对于直径>1 cm,且具有典型上述血供特征的病变;而对于直径≤1 cm或不具有典型血供特征的HCC,仍需活检或随访证实。因而,在依赖于HCC血供特征的常规动态增强影像检查之外,如何应用新的诊断序列和方法,提高HCC,特别是早期HCC、乏血供HCC的检出率,对现有的影像诊断标准加以完善,是我们面临的课题。

随着磁共振肝细胞特异性对比剂Gd-EOB-DTPA和扩散加权成像(diffusion-weighted MR, DW-MRI)的广泛临床应用,其对于HCC的检出和鉴别能力有了进一步的提高[2-6]。其检出HCC的机制脱离了HCC的血供特征。Gd-EOB-DTPA的特点是:肝胆期能够被正常肝细胞选择性吸收,而不能被HCC细胞吸收,从而使HCC和正常肝实质形成信号差异;DWI的信号强度则主要取决于细胞密度和组织结构的改变。因此,本研究的目的是在常规动态对比增强MRI的基础上,探讨Gd-EOB-DTPA增强MR扫描肝胆期结合应用DWI序列诊断原发性肝细胞癌的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2013年1-11月,临床经CT或超声发现肝占位病变,怀疑原发性HCC,进行上腹部Gd-EOB-DTPA增强MR检查95例。入选标准包括:①具有肝硬化背景;②DW影像质量足以完成诊断;③MR检查前均未行任何治疗,包括手术、射频消融、化疗、栓塞等;④有穿刺活检或手术获知的病理结果。最终共60例患者入组进行回顾性研究,其中男性42例,女性18例,年龄24~80(54.53±13.49)岁。

1.2 检查方法

使用Discover 750 3.0T MR scanner(GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA),32通道体部相控阵线圈。患者仰卧位,足先进,横轴位扫描,并于扫描开始前训练呼吸。采集序列参数如下。

LAVA-Flex扫描参数:TR/TE 3.9 ms/1.7 ms,带宽200 kMz,矩阵320×192,激励次数1.0,视野40 cm×40 cm,层厚5 mm。

FSE-FS T_2WI:采用化学位移脂肪抑制技术并在呼吸门控下完成采集,扫描参数:TR/TE 5 455 ms/90 ms,带宽62.5 kMz,矩阵320×320,激励次数25,回波链28。

3DT1(LAVA-FLEX)动态增强扫描:经静脉注入增强对比剂Gd-EOB-DTPA(Primovist, Bayer Sehering Pharma, Berlin, Germany)10 mL(通用名为钆塞酸二钠注射液,浓度为0.25 mol/L),注射速度为2 mL/s。分别于动脉期(arterial-phase AP,延迟时间:25 s),门静脉期(portal-phase,60 s),延迟期(late-phase,90 s),肝胆期(hepatobiliary-phase HBP,20 min)完成3DT1图像采集。

DWI:使用SE-EPI序列在呼吸门控下采集,扫描参数为:TR/TE 4 000 ms/63.8 ms,矩阵160×160,视野36 cm,层厚7 mm,层间距1.5 mm,带宽250 kMz,b值0、50、400、800 s/mm^2,激励次数=2、4、8。

1.3 图像分析

1.3.1 图像分组 将所有MR图像数据分为3组,A组提供常规FSE-FS T_2WI、LAVA-Flex及Gd-EOB-DTPA对比增强动脉期、门脉期、延迟期图像。B组在A组基础上提供肝胆期图像;C组提供全部图像(包括DWI)。图像判读由2名高年资放射科医师独立完成,统计各个病灶的大小及位置,并按照5分法进行记录。1分:肯定没有;2分:可能没有;3分:无法判断;4分:可能有;5分:肯定有。对4分以上的各个病灶依据影像特点判断其良恶性,并按照5分法进行记录。1分:

肯定良性;2分:可能良性;3分:无法判断;4分:可能恶性;5分:肯定恶性。共得到3组判读结果,当两位阅片医师判读结果不一致时,经协商确定的最终结果,并与病理结果进行对比。

1.3.2 HCC的诊断标准 根据现有MR诊断HCC指南、文献[3-5,7-8]及阅片经验:HCC在动脉期明显强化高于周围肝实质,门脉期信号下降低于周围肝实质,肝胆期呈明显低信号,DWI上在低b值时(b=50 s/mm^2)为轻度高信号,而高b值时(b=800 s/mm^2)仍保持为高信号。

1.4 统计学处理

首先对2名阅片医师判读结果之间的一致性进行*Kappa*检验,k值<0.20表示一致性极差,0.21~0.40表示一致性较差,0.41~0.60之间表示一致性较好,0.61~0.80表示一致性好,>0.81表示一致性极好。以病理结果作为诊断标准,对协商后的判读结果采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC),比较3组对HCC及直径≤2 cm的HCC的检出率,根据曲线下面积大小(AUC)比较不同组别间的准确性。

2 结果

2.1 肝内病灶检出结果

60例患者共发现肝内病灶80个,其中40例患者共诊断HCC 56个,26例有单发病灶,12例有双发病灶,2例有3个病灶。病灶的直径为0.6~13(3.64±3.30)cm,其中直径大于2 cm以上的病灶数为34个,直径≤2 cm的病灶数为22个(平均直径约1.29 cm)。4例患者诊断DN 5个。其余6例患者诊断局灶性结节增生(focal nodular hyperplasia,FNH)7个,7例患者诊断不典型血管瘤9个,3例患者诊断肝炎性假瘤3个。全部病灶均由手术病理证实。

2.2 不同阅片医师判读结果的一致性

2名阅片医师通过A、B、C 3组阅片对HCC的检出Kappa值分别为0.897、0.883、0.886,均显示了很好的一致性。

2.3 HCC的检出情况

应用ROC曲线,对56个HCC的检出率见表1,3组HCC检出AUC数值依次递增,但差异无统计学意义($P>0.05$)。对直径≤2 cm的22个HCC的检出率见表2。B、C组诊断准确性优于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。B组与C组之间无统计学差异。

表1 不同组别检出HCC准确性

组别	AUC值($\bar{x}\pm s$)	敏感性(%)	特异性(%)
A组	0.915±0.028	89.3	81.5
B组	0.961±0.023	85.7	96.3
C组	0.965±0.022	85.7	96.3

表2 不同组别检出直径≤2 cm的HCC的准确性

组别	AUC值($\bar{x}\pm s$)	敏感性(%)	特异性(%)
A组	0.805±0.065	71.4	80.0
B组	0.917±0.041[a]	71.4	95.0
C组	0.923±0.040[a]	85.7	85.0

a:$P<0.05$,与A组比较

2.4 HCC信号特点及漏、误诊分析

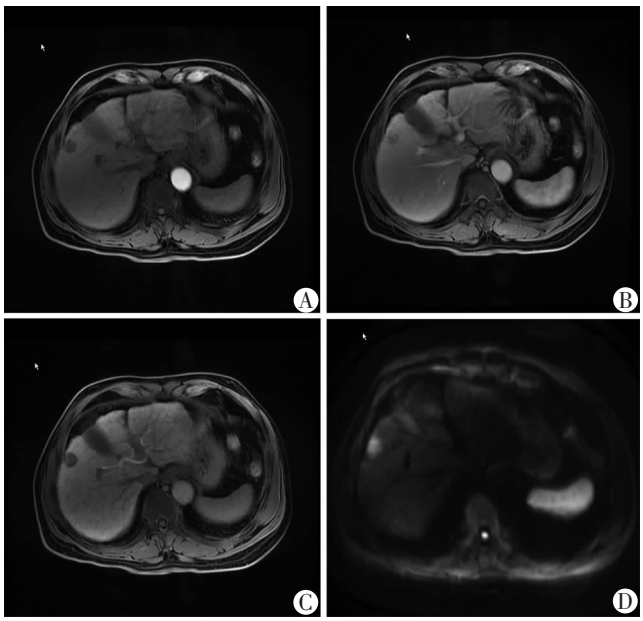
总结图像中所表现的信号特点并对56个HCC分类(表3)。1型:病灶在动脉期呈高信号强化,肝胆期呈低信号(伴随或不伴随门脉期呈低信号),DWI上呈高信号;本组有50个(89.3%)表现为此型。2型:病灶在动脉期呈等/低信号,肝胆期呈低信号;DWI上呈高信号:本组有2个(3.6%)癌灶表现为此型,被认为是乏血供HCC。3型:病灶在动脉期呈高信号强化,肝胆期呈低信号(伴随或不伴随门脉期呈低信号),DWI上呈低信号;本组有1个(1.8%)癌灶表现为此型。4型:病灶在动脉期呈高信号强化,肝胆期呈等/高信号;DWI呈高信号;本组有2个(3.6%)癌灶表现为此型。5型:仅在DWI上呈高信号;本组研究中未出现此类型癌灶。6型:仅在肝胆期呈低信号;本组有1个(1.8%)癌灶表现为此型。

表3 Gd-EOB-DTPA增强MRI和DWI所示HCC影像特征($n=56$)

类型	AP	HBP	DWI	HCCs[例(%)]
1	高	低	高	50(89.3)
2	等/低	低	高	2(3.6)
3	高	低	等	1(1.8)
4	高	等/高	高	2(3.6)
5	等	等	高	0
6	等	低	等	1(1.8)

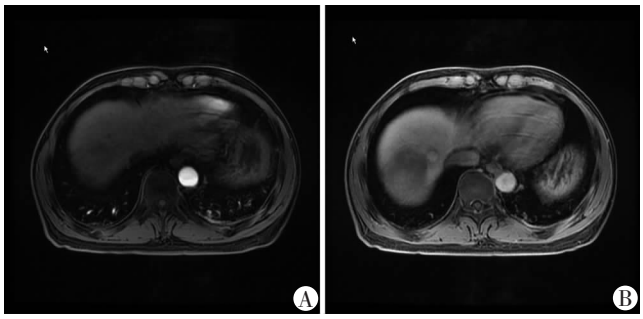
A组检出50个HCC(50/56,89.3%),6例病灶因不具备动脉期强化,门脉期信号降低的特点而漏诊,而其中4例在肝胆期呈明显低信号,DWI上呈明显高信号。B组中,检出54个HCC(54/56,96.4%),未被检出的2个HCC因在肝胆期呈等/高信号而漏诊,忽略了其在动脉期呈高信号。C组中,检出55个HCC

(55/56,98.2%),未被检出的1个因仅在肝胆期呈低信号,而动脉期无明显强化,DWI上又呈等信号,被误诊为DN。所有未被检出的HCC直径均≤2 cm。见图1、2。



A:MR Gd-EOB-DTPA增强扫描动脉期病灶点状强化;B:MR Gd-EOB-DTPA增强扫描门脉期持续强化;C:MR Gd-EOB-DTPA增强扫描肝胆期呈明显信号;D:DWI序列呈明显高信号

图1 64岁男性HCC患者影像学表现



A:动脉期;B:肝胆期

图2 60岁男性HCC患者MR增强扫描表现

3 讨论

MR动态对比增强扫描是诊断HCC的常规检查方法,且已被欧洲和美国肝病学会写入指南,成为诊断HCC的指导性标准扫描序列,在临床获得了广泛的应用。但是,对于早期HCC、乏血供HCC,因其不具备动脉期强化,门脉期对比剂廓清的影像特点,明确诊断仍存在很多困难。

Gd-EOB-DTPA是肝细胞特异性对比剂,在肝胆期其信号的变化主要反映了肝细胞的吸收能力。在HCC的诊断中其优势主要体现在:①提高了检出率。特别是对于分化程度较好且体积较小,并因动脉血供缺乏而在动脉期增强呈等/稍低信号的HCC,肝胆期所示的低信号能够有效发现并诊断病灶[7-12]。本研究增加肝胆期图像后阅片医师诊断HCC准确率为0.961,对于直径≤2 cm的HCC其诊断准确率达0.917,均高于常规动态对比增强组,且后者具有统计学意义。②可用于鉴别其他良性肝脏占位病变,如FNH在肝胆期呈明显高信号,很容易与呈低信号的HCC区别开来,而在常规动态对比增强序列中,这两者有时很难鉴别。

但是,Gd-EOB-DTPA肝胆期扫描不能与动脉期、门脉期图像割裂开来。本研究中有2个HCC(3.6%)因在肝胆期呈等信号/稍高信号,忽略了其在动脉期强化的特点,而被误诊为良性病变。部分HCC之所以在肝胆期呈现等/高信号,可能与其含有肝转运体,从而也如正常肝细胞一样,吸收了特异性对比剂有关,这尚需进一步研究。

本研究显示结合DWI和Gd-EOB-DTPA增强MRI扫描肝胆期,检出HCC的准确率为0.965,对于直径≤2 cm的HCC检出准确率为0.923,敏感性为85.7%,均高于常规动态对比增强扫描。DWI序列结合Gd-EOB-DTPA增强扫描的作用主要在于鉴别肝内结节病灶的良恶性,特别是可用于鉴别HCC和DN[6],对于早期诊断、早期治疗HCC具有重要临床意义。HCC相对于DN,其细胞异型性显著增加,DWI上会呈典型高信号,而DN则呈等/稍低信号。对于乏血供HCC,部分可吸收特异性对比剂的HCC,DWI呈高信号这一特点有助于诊断及鉴别诊断。我们的研究中发现54个HCC(96.4%),特别是2个于动脉期呈等/稍低信号、1个肝胆期呈等/高信号的HCC,其DWI上均表现为明显高信号;而4个肝胆期呈稍低信号的DN,其DWI上呈等信号,也被正确诊断。这与Park等[6]的研究结果类似。提示DWI序列对于Gd-EOB-DTPA动态增强扫描是很好的补充,有助于鉴别不典型病变及DN癌变与否。

本研究存在一定的局限性:①由于Gd-EOB-DTPA增强MR扫描在我院应用于临床不久,且尚为患者自费项目,所以本组研究样本量较小,缺乏大样本的统计分析。②病例的选择上可能存在偏差:本研究入选病例是经超声或MSCT等检查后临床怀疑为HCC,对于

肝硬化再生结节,如不能在其他检查中被发现则未能入选。此外对于DN,由于临床上目前仍以观察为主,不容易取得手术病理资料,而其在随访过程中可能会进展为早期HCC,因此也不能通过随访加以证实。因此本研究中仅纳入5例有病理结果的病例。

综上所述,在常规动态对比增强MR基础上,结合Gd-EOB-DTPA增强肝胆期图像和DWI序列有助于诊断直径≤2 cm的早期HCC,可以作为动态对比剂增强MR序列的有效补充。

参考文献:

[1] Bruix J, Llovet J M. Major achievements in hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2009, 373(9664): 614-616.

[2] Holzapfel K, Eiber M J, Fingerle A A, *et al*. Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: Value of diffusion-weighted MR imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods [J]. Abdom Imaging , 2012, 37(1): 74-82.

[3] Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, *et al*. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings[J]. Radiology, 2004, 230(1): 266-275.

[4] Saito K, Kotake F, Ito N, *et al*. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase[J]. Magn Reson Med Sci, 2005, 4(1): 1-9.

[5] Sun H Y, Lee J M, Shin C I, *et al*. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (< or = 2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging[J]. Invest Radiol, 2010, 45(2): 96-103.

[6] Park M J, Kim Y K, Lee M H, *et al*. Validation of diagnostic criteria using gadoxetic acid-enhancedand diffusion-weighted MR imaging for small hepatocellular carcinoma (< =2.0 cm) in patients with hepatitis-induced liver cirrhosis[J]. Acta Radiol, 2013, 54(2): 127-136.

[7] Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J, *et al*. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique[J]. Eur Radiol, 2008, 18(3): 477-485.

[8] Holzapfel K, Bruegel M, Eiber M, *et al*. Characterization of small (< =10 mm) focal liver lesions: value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging [J]. Eur J Radiol , 2010, 76(1): 89-95.

[9] Haimerl M, Wachtler M, Platzek I, *et al*. Added value of Gd-EOB-DTPA-enhanced Hepatobiliary phase MR imaging in evaluation of focal solid hepatic lesions[J]. BMC Med Imaging, 2013, 13: 41.

[10] Inoue T, Hyodo T, Murakami T, *et al*. Hypovascular hepatic nodules showing hypointense on the hepatobiliary-phase image of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to develop a hypervascular hepatocellular carcinoma: a nationwide retrospective study on their natural course and risk factors[J]. Dig Dis, 2013, 31(5/6): 472-479.

[11] Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, *et al*. Clinicopathological significance of the peritumoral decreased uptake area of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid in hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29 (3): 561-567.

[12] Nakamura S, Nouso K, Kobayashi Y, *et al*. The diagnosis of hypovascular hepatic lesions showing hypo-intensity in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in high-risk patients for hepatocellular carcinoma[J]. Acta Med Okayama, 2013, 67(4): 239-244.

(**收稿**:2014-12-19;**修回**:2015-01-05)

(编辑 汪勤俭)