

·临床研究·

Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 预测肝细胞癌 CK19 表达

陈玉莹, 蔡华崧, 杨艳红, 汤咪咪, 黄梦琪, 周小琦, 冯仕庭, 彭振鹏

(中山大学附属第一医院放射科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨术前 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 影像特征在预测肝细胞癌细胞角蛋白 19(CK19)表达中的价值。【方法】回顾性分析经手术后病理证实单发肝细胞癌(HCC)102 例患者术前 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 资料,其中男 94 例,女 8 例。102 例中 CK19 阳性 25 例,CK19 阴性 77 例。所有的患者术前均行 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查,分析其影像征象,包括病变的大小、边缘、增强扫描动脉期瘤内血管、动脉期信号、增强方式、动脉期瘤周异常灌注、囊变坏死、出血、脂肪、包膜、脉管侵犯、淋巴结转移、门脉期/延迟期分隔、弥散加权成像(DWI)靶征、肝胆期(HBP)瘤周低信号、HBP 靶征、T1 值及 T1 降低率等;并分析这些征象与 CK19 表达的相关性。【结果】动脉期信号($P = 0.013$)、动脉期环形强化($P = 0.018$)、DWI 靶征($P = 0.001$)、HBP 靶征($P = 0.005$)与肝细胞癌 CK19 的表达密切相关。小于 5 cm 的单发 HCC 出现延迟强化的分隔与 CK19 表达有相关性($P = 0.042$)。其中 DWI 靶征是肝细胞癌 CK19 表达阳性的独立危险因素($P = 0.001$, OR = 4.875, 95%CI: 1.838~12.927)。【结论】术前 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 有助于预测 HCC 的 CK19 表达。

关键词:肝细胞癌;磁共振成像;CK19;Gd-EOB-DTPA

中图分类号:R735.7;R445.2

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2019)06-0866-09

Preoperative Prediction of the Expression of CK19 in Hepatocellular Carcinoma by Gd-EOB-DTPA Enhanced MRI

CHEN Yu-ying, CAI Hua-song, YANG Yan-hong, TANG Mi-mi, HUANG Meng-qi, ZHOU Xiao-qi, FENG Shi-ting, PENG Zhen-peng

(Department of Radiology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: PENG Zhen-peng; E-mail: pengzhp@mail.sysu.edu.cn

Abstract: 【Objective】To investigate the predictive value of preoperative Gd-EOB-DTPA enhanced MRI in the expression of cytokeratin 19 (CK19) in hepatocellular carcinoma (HCC). 【Methods】A total of 102 patients, including 94 male and 8 female, with single HCC confirmed by pathology after operation who underwent preoperative enhanced MRI were retrospectively analyzed. A total of 25 were CK19-positive HCC and 77 were CK19-negative HCC. Two radiologists evaluated MR features including tumor size, tumor margin, intratumoral vessels, signal intensity (SI) on arterial phase (AP), enhancement pattern, arterial rim enhancement, peritumoral enhancement, internal cystic or necrotic portion, hemorrhage, intratumoral fat, tumor capsule, vascular invasion, lymph node metastasis, intratumoral septum, target sign on diffusion weighted imaging (DWI) or hepatobiliary phase (HBP), peritumor hypointensity, SI on ADC, SI on HBP, T1 relaxation times and T1 reduction rate between pre- and post-contrast enhancement. The associations between these imaging features and CK19 expression were investigated. 【Results】SI on AP ($P = 0.013$), arterial rim enhancement ($P = 0.018$), target sign on DWI ($P = 0.001$) and target sign on HBP ($P = 0.005$) were significantly associated with CK19 expression. Delayed enhanced intratumoral septum ($P = 0.042$) was associated with CK19 expression

收稿日期:2019-08-05

基金项目:国家自然科学基金(81771908)

作者简介:陈玉莹,在读博士研究生,研究方向:影像医学与核医学,E-mail: chenyy98@mail2.sysu.edu.cn;彭振鹏,通信作者,副主任医师,研究方向:消化道疾病影像诊断,E-mail: pengzhp@mail.sysu.edu.cn

between HCCs less than 5 cm. Target sign on DWI ($P = 0.001$, $OR = 4.875$, 95%CI: 1.838~12.927) were independent significant factors of CK19-positive HCC. 【Conclusion】 Preoperative enhanced MRI with Gd-EOB-DTPA is helpful to predict CK19 expression of HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; magnetic resonance imaging; CK19; Gd-EOB-DTPA

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2019, 40(6): 866-874]

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国最常见的恶性肿瘤之一, HCC 手术切除后肿瘤复发率可达 80%^[1]。HCC 术后早期复发 (2 年内) 可能与组织分化程度、微血管侵犯、卫星灶。相关基因表达等因素相关^[2], 其中 CK19 的表达被认为是重要的预测因素^[3]。CK19 是细胞骨架蛋白的一种亚型, 是肝癌干细胞标志物之一, 常在肝干细胞及胆管细胞表达^[4]。CK19 表达阳性往往预示着 HCC 侵袭性强及预后较差^[5], 是 HCC 预后不良的独立因素^[3]。当 HCC 存在较大预后不良的风险时, 需扩大瘤灶切除范围, 减少术后复发率及转移率^[6]。因此, 术前预测肝癌 CK19 的表达, 对 HCC 患者治疗策略的制定及预后的判断至关重要。目前 CK19 的表达只能通过穿刺活检或手术后病理证实。Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 是 HCC 术前评估的重要手段, 并能反映 HCC 的生物学行为及基因表达^[7-8]。目前能否利用 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 预测 HCC 的 CK19 表达仍不清楚。因此, 本研究回顾性分析 HCC 的 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 征象, 通过对 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 影像征象与 HCC CK19 表达进行相关性分析, 探讨术前 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 影像征象对预测 HCC CK19 表达的价值。

1 材料与方法

1.1 病例收集

本研究回顾性地收集 2012 年 1 月至 2019 年 3 月期间在中山大学附属第一医院因肝脏肿瘤行手术切除并在本院行 MRI 检查的病例共 1 156 例, 符合以下标准的病人。纳入标准: ①肝脏肿瘤行手术切除, 术后病理证实为 HCC; ②术后大体标本行免疫组化检查, 提示 CK19 阴性或阳性; ③术前行上腹部 Gd-EOB-DTPA 增强 MR 检查; ④病灶为单发。排除标准: ①多发病灶 (2 个或以上) 或有

子灶 (380 例); ②术前行有针对肿瘤的治疗病史: 如介入治疗, 靶向药物治疗等 (148 例); ③病理提示为胆管细胞癌、混合性肝细胞癌或其他 (420 例); ④影像质量差或非 Gd-EOB-DTPA 增强 MR 的病例 (106 例)。最终共 102 例 HCC 患者纳入研究, 男 94 例, 女 8 例; 年龄 22~92 岁, 平均 53 (S=13) 岁。所有患者检查前均签署知情同意书。本研究已获得医院伦理委员会批准。

1.2 MR 检查方法

本研究采用 Magnetom Trio a Tim 3.0 T 超导 MR 成像设备 (siemens healthcare sector, Erlangen, Germany) 行上腹部平扫及动态增强扫描。采用 8 通道体部线圈, 取仰卧位进行图像采集, 扫描范围覆盖膈顶至肝脏下缘。102 例患者均行常规肝脏 MRI 扫描序列, 包括屏气相 T₂WI、Dixon 序列、DWI ($b=0, 50, 400, 800 \text{ s/mm}^2$) 及表观弥散系数图 (apparent diffusion coefficient, ADC)。Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 扫描采用 T₁WI 压脂三维容积内插屏气检查 (three dimensional volume interpolated breath-hold examination, 3D-VIBE) 序列, 包括增强前期、动脉期 (2 期, 静脉注射后 20~40 s 内采集)、门静脉期 (2 期, 50~70 s)、延迟期 (2 期, 100~120 s)、肝胆特异期 (20 min)。特异性对比剂钆塞酸二钠 (gadoxetate disodium, Gd-EOB-DTPA, 普美显, Bayer) 为肘静脉注射, 流率为 1 mL/s, 剂量为 0.025 mmol/kg, 随后再注射 20 mL 生理盐水。其中 99 例患者均行 T₁ mapping 成像, 在吸气末屏气时进行采集, 分别采集增强前以及 20 min 注射后的 T₁ mapping 图像 (表 1)。

1.3 MR 图像分析

术前单发肝细胞癌 Gd-EOB-DTPA 增强 MR 图像特征定量及定性分析由两名高年资腹部放射科医生在不知晓临床、手术及病理结果的情况下进行评估。

定量特征的评估: ①大小: 冠状或轴位肝胆特

表1 MRI扫描序列及参数
Table 1 MRI scan sequence and parameters

Sequence	Orientation	Category	TR/ms	TE/ms	FOV	Matrix	Thickness/mm	Band width/(Hz/Px)	Reverse angle	Fat saturation	Breath-hold
T ₂ WI	TRA	TSE	2 000	81	328×350	240×320	5	260	150°	No	No
T ₁ WI IN/OUT phase	TRA	FLASH	200	2.2/1.1	328×350	192×256	6	930/977	65°	Yes/no	Yes
DWI	TRA	EPI	5 100	73	360×288	192×154	5	2 004	/	Yes	No
T ₁ mapping	TRA	VIBE	3.37	1.18	328×350	256×204	3	500	2/11°	No	Yes
T ₁ WI-FS	TRA	VIBE	3.3	1.2	328×350	128×256	2	501	13°	Yes	Yes
Contrast-enhanced											
T ₁ WI	TRA/COR	VIBE	3.3	1.2	328×350	128×256	2	501	13°	Yes	Yes
T ₁ mapping	TRA	VIBE	3.37	1.18	328×350	256×204	3	500	2/11°	No	Yes
T ₁ WI(HBP)	TRA/COR	VIBE	3.3	1.2	328×350	154×256	2	501	13°	Yes	Yes

异性期图像中肿瘤最大层面最大长径;②肿瘤ADC值;③肝胆期肿瘤信号(SI(HBP));④T₁值(T₁N)及T₁降低率(T₁D): T₁N为增强前T₁mapping图像中肿瘤T₁弛豫时间,并定义T₁E为注射对比剂20分钟后的T₁弛豫时间,则T₁D为(T₁N-T₁E)/T₁N。在ADC图、HBP、T₁mapping图上手工勾画感兴趣区(ROI),ROI的选取应尽可能大的勾画ROI并避免囊变坏死、出血、脂肪变、伪影等区域。

定性特征的评估(图1):①肿瘤边缘:冠状或轴位HBP图像上进行评估,可分成光整单结节型(I型)、结节局部外突型(II型)、多结节融合型(III型)、边缘不规则浸润型(IV型)四种类型;②动态增强方式:“快进快退”、持续性强化、延迟强化、无或轻微强化;③增强扫描动脉期瘤周异常灌注:动脉期瘤周斑片状高信号;④动脉期瘤内血管:动脉期在肿瘤内肉眼可见的血管影;⑤环形强化:动脉期肿瘤边缘明显强化,中心呈相对低信号;⑥动脉期信号:肿瘤相对于周围肝实质的信号高低;⑦HBP瘤周低信号:HBP肿瘤周围不规则、楔形低信号;⑧冠状或轴位HBP靶征:定义为低摄取肿瘤边缘可见环形相对更低区;⑨DWI靶征:定义为肿瘤弥散受限呈环形高信号,内可见相对低信号;⑩瘤内囊变或坏死:定义为T₂WI图像上瘤内高信号区或动态增强扫描不强化低信号区;⑪瘤内出血:定义为T₁WI高信号、T₂WI混杂信号灶;⑫脂肪成分:与同相位相比,反相位瘤内信号减低区;⑬包膜:在增强扫描延迟期根据肿瘤边缘薄环状高信号影的存在与否

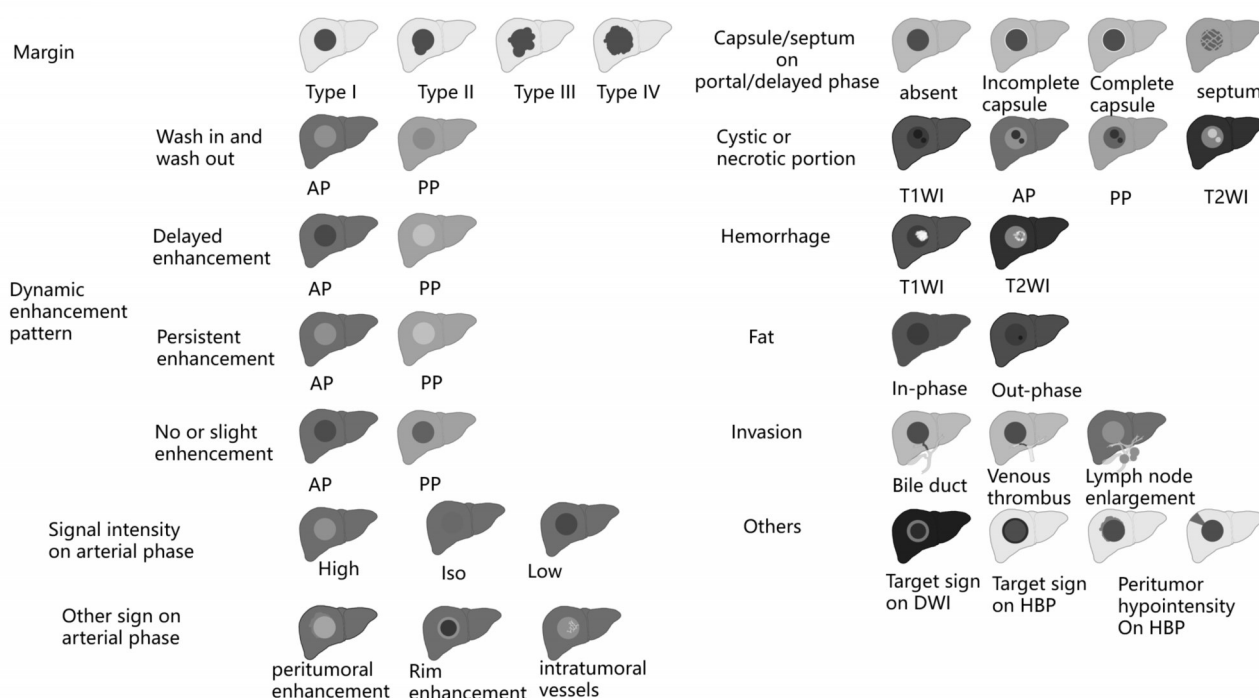
分为有包膜和无包膜,有包膜者进一步分为包膜完整和包膜不完整;⑭是否有脉管侵犯(包括动静脉及胆管)或淋巴结转移;⑮门脉期/延迟期分隔:门脉期或延迟期瘤内可见延迟强化条索状分隔。

1.4 病理特征

HCC的诊断标准依据世界卫生组织定义的形态学标准^[9]。收集所有患者病理结果中CK19的表达情况,分成CK19阴性组及CK19阳性组,其中CK19表达为灶性阳性、部分阳性、个别阳性、弱阳性等均定义为CK19阳性。

1.5 统计学方法

应用SPSS 24.0统计软件进行分析,采用Kappa检验两名放射科医生对影像征象分析的一致性。以CK19表达作为因变量,MR影像特征作为自变量。正态计量资料采用t检验,采用均数±标准差描述;非正态计量资料采用Wilcoxon符号秩检验,采用中位数(P₂₅~P₇₅)描述,P<0.05时认为差异有统计学意义。计数资料采用卡方检验或Fisher精确概率法比较,R×C表无理论频数<1时采用卡方检验,R×C表有理论频数<1时采用Fisher精确概率法,P<0.05时认为差异有统计学意义。将单因素分析具有统计学差异的变量纳入Logistic回归模型进行分析,采用Forward(条件)的方法筛选,纳入标准为0.05,排除标准为0.1;对分类自变量设置分类哑变量(对比:指示符,参考类别:第一个),P<0.05为差异具有统计学意义的标准。



AP: arterial phase; PP: portal phase; DWI: diffusion weighted imaging; HBP: hepatobiliary phase

图1 Gd-EOB-DTPA 增强 MR 影像征象示意图

Fig.1 Schematic diagram of Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging findings

2 结果

2.1 病理结果

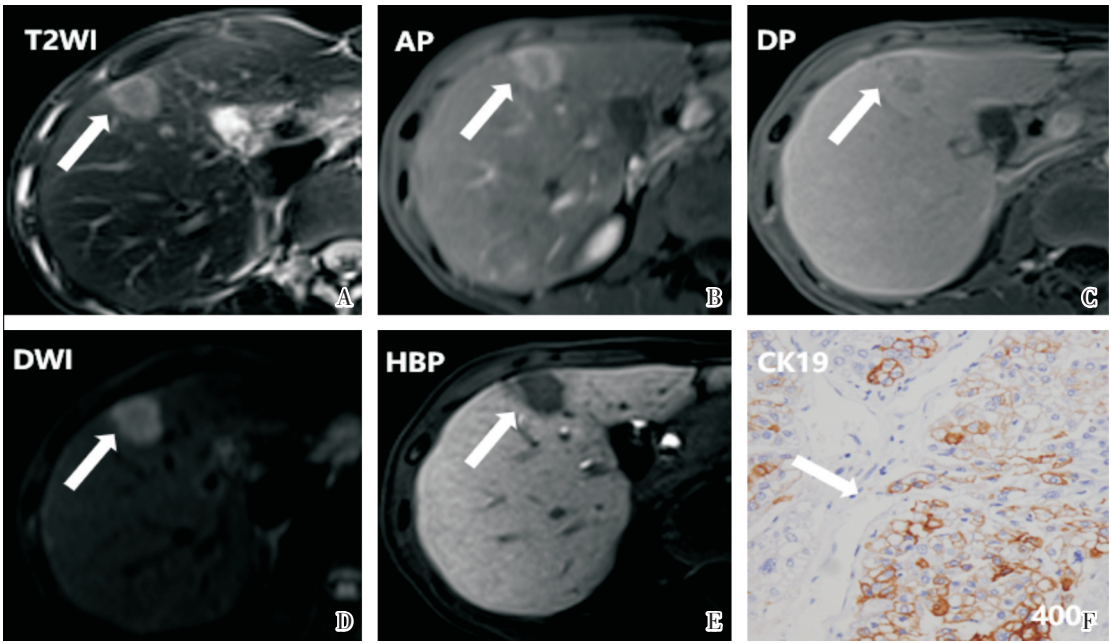
102 例诊断为肝细胞癌患者中, 25 例为 CK19 阳性 HCC 患者, 77 例为 CK19 阴性 HCC 患者。

2.2 MR 影像征象分析结果

统计分析结果显示, 计数资料中 ADC 值、T₁D、肝胆期信号符合正态分布 ($P > 0.05$) 且方差齐性检验 P 值均大于 0.05, 故两组间 ADC 值、T₁D 及肝胆期信号的比较采用 t 检验 (表 2), 而大小、T₁ 弛豫时间等不符合正态分布, 故采用 Wilcoxon 符号秩检验 (表 2)。HCC CK19 阳性组及 HCC CK19 阴性组在大小、ADC 值、肝胆期信号、T₁ 弛豫时间及 T₁ 降低率等连续变量中均无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 2)。MR 影像定性资料一致性分析提示 kappa 值均在 0.600 以上 (0.637~1.000, $P < 0.001$; 表 3), 证明两名放射科医生对影像征象分析的一致性较好 (kappa 值判定: $\kappa > 0.75$, 一致性好; $0.40 \leq \kappa \leq 0.75$, 一致性较好; $\kappa < 0.40$ 一致性较差, $P < 0.05$) 其中大小是否大于 5 cm、动态强化方式、动脉期瘤内血管、动脉期瘤周异常灌注、脉管侵犯、淋巴结转移、囊变或坏死、

出血、脂肪变、包膜、HBP 瘤周低信号、边缘、门脉期/延迟期分隔等分类变量在两组中均无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 3)。病灶动脉期信号 ($P = 0.013$)、环形强化 ($P = 0.018$)、DWI 靶征 ($P = 0.001$)、HBP 靶征 ($P = 0.005$) 在两组间差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$; 表 3)。小于 5 cm 的单发 HCC 出现延迟强化的分隔与 CK19 表达有相关性 ($P = 0.042$; 表 4)。图 2 为一 CK19 表达阳性 HCC, 其具有动脉期环形强化、DWI 靶征、HBP 靶征等影像征象。图 3 为一 CK19 表达阴性 HCC, 动态增强扫描具有典型“快进快退”强化模式, 门脉期可见延迟强化的包膜。

将统计分析有意义的变量动脉期环形强化、DWI 靶征、HBP 靶征纳入 Logistic 回归模型, 以 CK19 的表达为结果变量, 动脉期环形强化、DWI 靶征、HBP 靶征等为影响变量, 采用 Forward (条件) 的筛选方法, 纳入标准为 0.05, 排除标准为 0.1; 对分类变量设置分类哑变量 (对比: 指示符, 参考类别: 第一个)。表 5 提示 DWI 靶征是肝细胞癌 CK19 表达阳性的独立因素 ($P = 0.001$, OR=4.875, 95% CI: 1.838~12.927)。而动脉期环形强化 ($P = 0.168$)、HBP 靶征 ($P = 0.181$) 不是 HCC CK19 表达阳性的独立影响因素。



40-year-old male, T₂WI shows rim-like high signal intensity at tumor margin (A). On arterial phase (AP) shows the tumor with rim enhancement (B) which on delayed phase (DP) shows delayed enhancement of septa within the tumor (C). Also, on DWI (D) and HBP (E) tumor presented as target-like appearance. Immunohistochemistry (F) suggests that CK19 presented positive focal lesion (> 5%). 400×

图2 CK19 阳性HCC Gd-EOB-DTPA 增强MR 图像及CK19 病理免疫组化

Fig.2 Gd-EOB-DTPA enhanced MR images of CK19 positive HCC and pathological immunohistochemistry of CK19

表2 CK19 阳性HCC 和CK19 阴性HCC 患者的MR 影像定量资料的比较
Table 2 Comparison of quantitative data between CK19 negative and positive HCC

Variables	CK19 ⁺	CK19 ⁻	<i>t</i> / <i>Z</i>	<i>P</i>
Size/mm	44 (32~71)	44 (28~70)	-0.280	0.779
ADC value/($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	0.96 $\pm$ 0.26	0.97 $\pm$ 0.24	0.083	0.934 ¹⁾
SI(HBP)	133 $\pm$ 42	142 $\pm$ 38	0.993	0.323 ¹⁾
T ₁ N	1301 (954~1585)	1153 (973~1364)	-0.943	0.346
T ₁ D	0.38 $\pm$ 0.12	0.36 $\pm$ 0.14	-0.835	0.406 ¹⁾

Number of size and ADC value are CK19⁺ (25) and CK19⁻ (77), while number of T₁N and T₁D are CK19⁺ (24) and CK19⁻ (75). 1) indicates that *t* test is adopted. T₁N: T₁ value; T₁D: T₁ reduction rate; SI: signal intensity; HBP: hepatobiliary phase.

3 讨 论

CK19 阳性HCC 在HCC 中占比约20%^[10], 研究^[11]表明CK19 表达与HCC 的预后密切相关。CK19 阳性的HCC 相对CK19 阴性的HCC 更容易出现包膜浸润、癌栓及卫星灶, 术后更容易出现复发转移^[5]。因此, 对于CK19 阳性的HCC, 需要扩大瘤灶切除范围、术后行增加预防性灌注化疗、靶向治疗等治疗手段, 可以有效减少术后复发率及转移率。因此术前预测HCC 的CK19 表达对患者

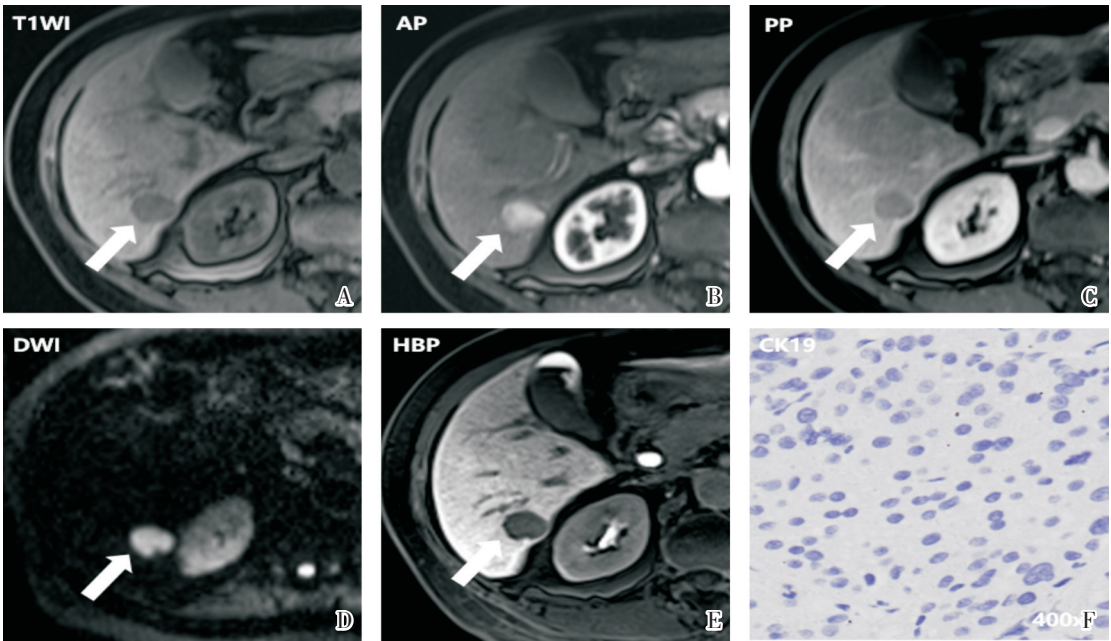
治疗方案的确 定及预后判断意义重大。

本研究中, 动脉期环形强化、DWI 靶征、HBP 靶征等类靶征MR 征象与HCC 的CK19 表达密切相关, 与Hu 等的^[12]研究结果相似。既往研究表明动脉期环形强化、DWI 靶征是预测小胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 重要的独立征象^[13-14], 这两个征象与ICC 周围细胞过度增生和中央间质纤维化的病理学形态相关^[15]。CK19 是一种干细胞标志物, HCC 表达CK19 往往提示着具有胆管细胞表型分化的倾向, 同时, CK19 阳性的HCC 病理上易形成瘤内促纤维增生的间质, 与

表3 CK19 阳性 HCC 和 CK19 阴性 HCC 患者的 MR 影像定性资料的比较
Table 3 Comparison of qualitative MRI findings between CK19 negative and positive HCCs

Variables	CK19 ⁺ (n=25)	CK19 ⁻ (n=77)	Total (n)	κ^1	χ^2	P
Size				1.000	0.019	0.891
>5 cm	10	32	42			
≤5 cm	15	45	60			
Signal intensity on arterial phase				0.852(1)	/	0.013
High	22	77	99			
Low/Iso	3	0	3			
Dynamic enhancement pattern				0.662(1)	/	0.432
Wash in and wash out	24	76	100			
Delayed enhancement	1	1	2			
Persistent enhancement	0	0	0			
No or slight enhancement	0	0	0			
Rim enhancement on arterial phase				0.731(8)	5.645	0.018
Present	9	11	20			
Absent	16	66	81			
Intratumoral vessels on arterial phase				0.703(14)	0.492	0.483
Present	16	55	58			
Absent	9	22	43			
Peritumoral enhancement				0.762(12)	0.124	0.724
Present	11	37	48			
Absent	14	40	54			
Intratumoral septum on portal/delayed phase				0.899(5)	2.842	0.092
Present	19	44	63			
Absent	6	33	39			
Venous thrombus				1.000	0.067	0.796
Present	2	5	7			
Absent	25	72	95			
Bile duct involvement				0.928(1)	1.367	0.242
Present	3	4	7			
Absent	22	73	95			
Lymph node enlargement				1.000	/	0.568 [*]
Present	0	2	2			
Absent	25	75	100			
Intratumoral cystic or necrotic portion				0.709(15)	0.012	0.914
Present	13	41	54			
Absent	12	36	48			
Intratumoral fat				0.787(7)	1.792	0.181
Present	3	19	22			
Absent	22	58	80			
Hemorrhage				0.708(12)	0.201	0.654
Present	9	24	33			
Absent	16	53	69			
Tumor capsule				0.637(23)	0.641	0.726
Complete	3	14	17			
Incomplete	12	37	49			
Absent	10	26	36			
Target sign on DWI				0.777(8)	11.089	0.001
Present	13	14	27			
Absent	12	63	75			
Peritumor hypointensity on HBP				0.726(14)	0.841	0.359
Present	11	42	53			
Absent	14	35	49			
Margin				0.832(10)	6.220	0.101
I	0	9	9			
II	7	25	32			
III	16	42	58			
IV	2	1	3			
Target sign on HBP				0.736(10)	7.887	0.005
Present	12	15	27			
Absent	13	62	75			

1) Data in parentheses are the number of discordant cases in each variable.



66-year-old female, T₁WI(A) FS showed a round hypointensity lesion (white arrow), with obvious enhancement(B) on arterial phase (AP). On portal phase (PP) showed delayed enhanced complete tumor capsule(C). The tumor shows homogeneous hyperintensity on DWI tumor(D), while hypointensity(E) on hepatobiliary phase (HBP). Immunohistochemistry suggests negative expression of CK19(F). 400×

图3 C19 阴性HCC Gd-EOB-DTPA 增强MR 图像及CK19 病理免疫组化

Fig.3 Gd-EOB-DTPA enhanced MR images of CK19 negative HCC and pathological immunohistochemistry of CK19

表4 门脉期/延迟期瘤内分隔在小于5 cm 单发 HCC 中的比较

Table 4 Comparison of intratumoral septum on portal/delayed phase between HCCs less than 5 cm

Variable	CK19 ⁺ (n=15)	CK19 ⁻ (n=45)	Total (n)	$\kappa^{1)}$	χ^2	P
Intratumoral septum				0.894(3)	4.127	0.042
Present	13	26	39			
Absent	2	19	21			

1) Data in parentheses are the number of discordant cases in each variable.

表5 HCC CK19 表达影响因素的 Logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of influencing factors of CK19 expression in HCC

Variable	B	Standard Error	Wald	P	OR	95% CI for OR	
						Lower	Upper
Target sign on DWI	1.584	0.498	10.137	0.001	4.875	1.838	12.927

ICC 病理基础有相似之处,因此具有胆管细胞表型分化的HCC的形态特征可介于典型HCC与ICC之间^[16],且CK19阳性的HCC纤维间质的形成相对于典型HCC更为常见^[15]。有研究表明动脉期环形强化提示着HCC分化程度较差及预后较差^[17],而HCC出现环形强化可能与包膜的缺失、浸润性生长、微血管侵犯、中央坏死形成等预后不良因

素相关^[1,17]。HCC CK19的表达与动脉期环形强化密切相关,提示CK19阳性HCC更容易出现以上与预后不良的相关因素,因此CK19阳性HCC在临床上术后复发率较高,临床预后差^[18]。

本研究表明动脉期相对于周围肝实质的信号强度高低亦与肝细胞癌的CK19表达相关,但多因素分析中不是独立的危险因素,与研究Choi等的

研究^[19]一致。CK19 阳性 HCC 在动脉期信号相对于 CK19 阴性 HCC 更常出现相对于肝实质低或等信号,这种征象可能与其病理改变密切相关。CK19 阳性的 HCC 由于瘤内促纤维化间质增多^[15],导致动脉期对比剂进入速度减慢,呈现出相对低/等信号,而门脉期由于对比剂滞留可表现为延迟强化。

有研究表明在 DWI/HBP 出现靶征的 HCC 中有 80% 的病例出现延迟强化的分隔^[20],这提示该征象与 HCC 的 CK19 表达阳性有相关性。在本研究中,静脉期/延迟期出现延迟强化的分隔在单发 HCC CK19 表达不具有差异性。分隔是由周围非癌性肝组织或生长活性较弱的肿瘤组织的纤维成分分别被生长较强的邻近肿瘤组织压缩而成^[21],由于分隔的形成与肿瘤膨胀性生长相关^[9],肿瘤的最大径提示肿瘤的生长速度,可能对分隔的评估有影响。因而,本研究对肿瘤最大径进行筛选,结果表明,小于 5 cm 的单发 HCC 出现延迟强化的

分隔与 CK19 表达有相关性。但该征象预测 HCC CK19 阳性的效能尚需多中心更大样本量的研究进一步证实。

本研究仍存在一些不足之处。首先,回顾性的研究可能存在选择偏移。其次,本研究为单中心研究,样本量相对较少,其结果有待多中心更大样本量的研究进一步检验。

综上所述,本研究通过 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的征象对与 HCC 的 CK19 表达进行相关性分析,得出类靶征包括环形强化、DWI 靶征、HBP 靶征等与肝细胞癌 CK19 表达密切相关,且 DWI 靶征是预测 CK19 表达的独立危险因素,静脉期/延迟期出现延迟强化的分隔与小于 5 cm 单发 HCC CK19 的表达密切相关。影像学可以全方位地观察 HCC 的形态结构,对病灶进行无创性分析,在术前对病灶实现更精准的评估,对患者治疗方案的选择以及术后进一步治疗策略都具有重要意义。

参考文献

- [1] An C, Kim DW, Park YN, et al. Single hepatocellular carcinoma: Preoperative MR imaging to predict early recurrence after curative resection[J]. Radiology, 2015, 276(2): 433-443.
- [2] Tung-Ping PR, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2000, 232(1): 10-24.
- [3] Durnez A, Verslype C, Nevens F, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin[J]. Histopathology, 2006, 49(2): 138-151.
- [4] Shibuya M, Kondo F, Sano K, et al. Immunohistochemical study of hepatocyte, cholangiocyte and stem cell markers of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2011, 18(4): 537-543.
- [5] Lu XY, Xi T, Lau WY, et al. Hepatocellular carcinoma expressing cholangiocyte phenotype is a novel subtype with highly aggressive behavior[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(8): 2210-2217.
- [6] Lei Z, Li J, Wu D, et al. Nomogram for preoperative estimation of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma within the milan criteria[J]. JAMA Surg, 2016, 151(4): 356-363.
- [7] Feng S, Jia Y, Liao B, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular cancer: a radiomics model using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI[J]. European Radiology, 2019, 29(9): 4648-4659.
- [8] Dong Z, Huang K, Liao B, et al. Prediction of sorafenib treatment-related gene expression for hepatocellular carcinoma: Preoperative MRI and histopathological correlation[J]. European Radiology, 2019, 29(5): 2272-2282.
- [9] Schlageter M, Terracciano LM, D'Angelo S, et al. Histopathology of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(43): 15955-15964.
- [10] Lee S, Lee J, Na G, et al. Immunohistochemical markers for hepatocellular carcinoma prognosis after liver resection and liver transplantation[J]. Clinical Transplantation, 2017, 31(1): e12852.
- [11] Sun DW, Zhang YY, Sun XD, et al. Prognostic value of cytokeratin 19 in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2015, 448: 161-169.

- [12] Hu X, Wang W, Yang L, et al. MR features based on LI-RADS identify cytokeratin 19 status of hepatocellular carcinomas [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 113: 7-14.
- [13] Park HJ, Kim YK, Park MJ, et al. Small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: target sign on diffusion-weighted imaging for differentiation from hepatocellular carcinoma [J]. *Abdom Imaging*, 2013, 38(4): 793-801.
- [14] Ni T, Shang XS, Wang WT, et al. Different MR features for differentiation of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma according to tumor size [J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1088): 20180017.
- [15] Kim H, Choi GH, Na DC, et al. Human hepatocellular carcinomas with "Stemness"-related marker expression: keratin 19 expression and a poor prognosis [J]. *Hepatology*, 2011, 54(5): 1707-1717.
- [16] Aishima S, Nishihara Y, Kuroda Y, et al. Histologic characteristics and prognostic significance in small hepatocellular carcinoma with biliary differentiation: subdivision and comparison with ordinary hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(5): 783-791.
- [17] Kierans AS, Leonardou P, Hayashi P, et al. MRI findings of rapidly progressive hepatocellular carcinoma [J]. *Magn Reson Imaging*, 2010, 28(6): 790-796.
- [18] Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, et al. Cytokeratin 19 expression in hepatocellular carcinoma predicts early postoperative recurrence [J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(10): 851-857.
- [19] Choi SY, Kim SH, Park CK, et al. Imaging features of gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging for identifying cytokeratin 19-positive hepatocellular carcinoma: A retrospective observational study [J]. *Radiology*, 2018, 286(3): 897-908.
- [20] Min JH, Kim YK, Choi SY, et al. Differentiation between cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma with target sign on diffusion-weighted imaging and hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MR imaging: Classification tree analysis applying capsule and septum [J]. *Eur J Radiol*, 2017, 92: 1-10.
- [21] Ishizaki M, Ashida K, Higashi T, et al. The formation of capsule and septum in human hepatocellular carcinoma [J]. *Virchows Arch*, 2001, 438(6): 574-580.

(编辑 余菁)