



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.006
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.006
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(7):896-904.

· 专题研究 ·

术前普美显增强核磁共振成像对肝细胞癌微血管侵犯的预测价值

陈闯¹, 何健², 伏旭³, 孙士全³, 唐敏², 毛諒³, 金杨¹, 丁志龙¹, 仇毓东³

(1.徐州医科大学附属淮安医院 肝胆胰外科, 江苏 淮安 223002; 南京大学医学院附属鼓楼医院 2.影像科 3.肝胆外科, 江苏 南京 210008)

摘要

背景与目的: 微血管侵犯 (MVI) 是肝细胞癌 (HCC) 患者术后早期复发的重要危险因素, 对合并有 MVI 的 HCC 行解剖性肝切除或较宽切缘的肝切除可能切除更多的 MVI, 从而减少复发率, 改善患者的无瘤生存率和总生存率。但 MVI 是基于术后组织病理学的诊断, 因此术前准确预测 MVI 对 HCC 个体化治疗方案的制定有着重要价值。普美显 (Gd-EOB-DTPA) 最大优势在于肝胆期的特异性影像表现, 因此, 在肝胆期行普美显增强磁共振 (EOB-MRI) 能清晰显示病灶的边界, 大大提高了对病灶的显示及诊断能力。本研究通过分析术前 EOB-MRI 影像学特征, 探讨其对 HCC 患者 MVI 的预测价值。

方法: 回顾 2014 年 7 月—2017 年 6 月南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科 147 例术前行 EOB-MRI 检查并接受根治性肝切除的 HCC 患者临床病理及影像资料。分析预测 MVI 的危险因素, 并检测 EOB-MRI 的预测效能。

结果: 在 147 例患者中, MVI 阳性 49 例, MVI 阴性 98 例。单因素分析显示, 肿瘤直径 ($P=0.001$)、肝胆期非结节型肿瘤 ($P<0.001$)、动脉期瘤周强化 ($P=0.016$)、动脉期瘤周高信号环 ($P=0.014$)、肝胆期肿瘤混杂信号 ($P=0.001$) 和肝胆期瘤周低信号 ($P<0.001$) 是 MVI 的预测因素。多因素分析显示, 肝胆期非结节型肿瘤 ($OR=5.075$, 95% $CI=1.587\sim16.223$, $P=0.006$)、肝胆期肿瘤混杂信号 ($OR=2.750$, 95% $CI=1.102\sim6.866$, $P=0.030$) 和肝胆期瘤周低信号 ($OR=7.130$, 95% $CI=2.679\sim18.977$, $P<0.001$) 是 MVI 的独立预测因素。3 种 EOB-MRI 影像学特征 (肿瘤大体分型、肝胆期肿瘤混杂信号、肝胆期瘤周低信号) 预测 MVI 的敏感度分别为 89.8%, 57.1% 和 61.2%; 特异度分别为 51.0%, 72.4% 和 89.8%。当 3 种 EOB-MRI 影像学特征同时具备时, 其特异度高达 98.0%。

结论: 肝胆期非结节型肿瘤、肿瘤混杂信号和瘤周低信号是预测 MVI 的独立危险因素。当同时具备 3 种 EOB-MRI 影像学特征时, 预测 MVI 具有较高的特异度。

关键词

癌, 肝细胞; 微血管侵犯; 造影剂; 磁共振成像

中图分类号: R735.7

基金项目: 江苏省卫健委“六个一工程”拔尖人才科研基金资助项目 (LGY2018043); 江苏省淮安市自然科学基金资助项目 (HAB202033)。

收稿日期: 2021-09-22; **修订日期:** 2021-12-29。

作者简介: 陈闯, 徐州医科大学附属淮安医院副主任医师, 主要从事肝胆胰肿瘤临床和基础方面的研究。

通信作者: 陈闯, Email: chuanguang1030@126.com

Predictive value of preoperative gadolinium-ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma

CHEN Chuang¹, HE Jian², FU Xu³, SUN Shiquan³, TANG Min², MAO Liang³, JIN Yang¹, DING Zhilong¹, QIU Yudong³

(1. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the Affiliated Huai'an Hospital of Xuzhou Medical University, Huai'an, Jiangsu 223002, China; 2. Department of Radiology 3. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

Abstract

Background and Aims: Microvascular invasion (MVI) is an important risk factor for early postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC). For HCC accompanied by MVI, anatomic liver resection or hepatectomy with a wide resection margin may increase the elimination rate of MVI, thereby reduce the recurrence and improve the disease-free and overall survival of patients. However, the diagnosis of MVI is based on postoperative histopathology, so accurate preoperative prediction of MVI is of great value for the development of individualized treatment plans for HCC. The greatest advantage of gadolinium-ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) lies in the specific imaging performance during the hepatobiliary phase. Therefore, the Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging (EOB-MRI) performed in the hepatobiliary phase can clearly show the boundary of the lesion, and greatly improve the ability of the lesion display and diagnosis. This study was conducted to analyze the preoperative EOB-MRI imaging characteristics and determine its predictive value for MVI in HCC patients.

Methods: The clinicopathologic and imaging data of 147 HCC patients who underwent preoperative EOB-MRI examination and radical hepatectomy from July 2014 to June 2017 in the Department of Hepatobiliary Surgery of Drum Tower Hospital of Nanjing University were reviewed. The risk factors for MVI were analyzed, and the predictive effectiveness of EOB-MRI was determined.

Results: Among the 147 patients, 49 cases were MVI positive and 98 cases were MVI negative. The results of univariate analysis showed that tumor size ($P=0.001$), non-nodular type tumor on the hepatobiliary phase ($P<0.001$), peritumoral enhancement in arterial phase ($P=0.016$), rim enhancement in arterial phase ($P=0.014$), mixed signal intensity of tumor on hepatobiliary phase ($P=0.001$) and peritumoral hypointensity on hepatobiliary phase ($P<0.001$) were predictors for MVI. The results of multivariate analysis showed that non-nodular type tumor on hepatobiliary phase ($OR=5.075$, 95% $CI=1.587-16.223$, $P=0.006$), mixed signal intensity of tumor on hepatobiliary phase ($OR=2.750$, 95% $CI=2.679-18.977$, $P=0.030$), peritumoral hypointensity on hepatobiliary phase ($OR=7.130$, 95% $CI=2.679-18.977$, $P<0.001$) were independent predictors for MVI. For predicting MVI, the sensitivity of the three EOB-MRI imaging features (the gross type of tumor, mixed signal intensity of tumor on hepatobiliary phase and peritumoral hypointensity on hepatobiliary phase) was 89.8%, 57.1% and 61.2%, and their specificity was 51.0%, 72.4% and 89.8%, respectively. The specificity reached 98.0% by simultaneous presence of the three EOB-MRI imaging features.

Conclusion: Non-nodular type tumor, mixed signal intensity of tumor and peritumoral hypointensity on hepatobiliary phase are independent predictors for MVI. The simultaneous presence of the three EOB-MRI imaging features has a high specificity for predicting MVI.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Microvascular Invasion; Contrast Media; Magnetic Resonance Imaging

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 是导致肝切除或肝移植术后早期复发的重要危险因素^[1-3], 解剖性肝切除或较宽切缘的肝切除对于合并有 MVI 的 HCC 患者是首选^[4-5]。目前 MVI 只能通过术后组织病理学进行诊断, 因此, 如何在术前通过影像学征象来预测是否存在 MVI, 对制定 HCC 患者个体化治疗方案具有重要临床意义。普美显 (gadolinium-ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA) 是一种新型磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 增强对比剂, 通用名为钆塞酸二钠, 兼具非特异性细胞外对比剂与肝胆期特异性对比剂的双重特性^[6], 在 HCC 患者围手术期评估中发挥越来越重要的作用^[7-8]。既往研究^[8-10]中发现, 普美显增强 MRI (EOB-MRI) 可提高肝脏局灶性病变的检出率及定性诊断能力, 且能提供特异的肝胆期功能信息, 在术前的影像学预测中发挥越来越重要的作用。本研究通过回顾性分析 HCC 患者临床病理资料和术前 EOB-MRI 影像学特征, 探讨术前 EOB-MRI 对 HCC 患者 MVI 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2014 年 7 月—2017 年 6 月南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科 147 例术前行 EOB-MRI 检查并接受根治性肝切除术或肝移植的 HCC 患者的病理资料及影像学资料。其中男 128 例, 女 19 例; 年龄 35~80 岁。纳入标准: (1) 术前行 EOB-MRI 检查; (2) 根治性肝切除术前未行其他治疗, 如射频或微波消融、肝动脉化疗栓塞术、放疗等; (3) 术后病理证实 HCC; (4) 术前增强 CT 或 MRI 未发现大血管侵犯或肝内外转移。排除标准: (1) 术后病理证实为肝胆管细胞癌或混合性肝癌; (2) 术前影像学检查发现大血管侵犯; (3) 肝多发肿瘤; (4) 行根治性肝切除前曾行其他治疗; (5) 影像资料或临床病理资料不完整。收集患者年龄、性别、乙肝病毒表面抗原 (HBsAg)、丙型肝炎病毒 (HCV)、甲胎蛋白 (AFP)、血小板 (PLT)、肝硬化、终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分、吲哚菁绿 15 min 滞留率

(ICG-R15)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、肿瘤大小, 肿瘤 EOB-MRI 影像学特征 (肿瘤的大体分型、动脉期瘤周强化、动脉期瘤周强化环、肝胆期肿瘤信号及瘤周低信号等); MVI 是指在显微镜下于内皮细胞衬覆的肿瘤周围血管腔内 (门静脉、肝静脉小分支) 见到的癌细胞巢团^[7]。本研究经过南京鼓楼医院伦理委员会批准 (审批号: 2015-106-11)。

1.2 检查方法

采用飞利浦 Ingenia 3.0T 磁共振仪器和 32 通道体线圈进行扫描。检查中患者取仰卧位, 扫描范围上至膈顶, 下至双肾下缘, 扫描前空腹 6 h 以上。首先使用多回波 Dixon 技术进行轴位 T1 加权扫描, TR/TE 3.5 ms/1.21 ms, 层厚 2.5 mm, 视场 400 mm × 349 mm, 矩阵 252 × 218。对比剂采用 Gd-EOB-DTPA (拜耳医药有限公司, 德国), 经肘静脉推注, 注射剂量为 0.025 mmol (0.1 mL) /kg, 注射速率为 2 mL/s, 注射完对比剂后立即使用 10 mL 生理盐水以相同注射速率冲洗, 在注射 Gd-EOB-DTPA 后 16、24、32 s 分别进行动脉早、中、晚期扫描。门静脉期及平衡期图像分别在 1 min 5 s 和 3 min 时获取, 肝胆期则在注射 Gd-EOB-DTPA 后 5 min 到 120 min 之间获取, 一般选定 20 min。

1.3 影像学分析

所有病例的 EOB-MRI 影像分析均由 2 名高年资、经验丰富的影像科腹部组医生独立进行。根据肿瘤的大体分型分为结节型和非结节型, 结节型是指边界清晰规则的圆形或类圆形结节 (图 1A), 非结节型则表现为边界不规则 (图 1B)。动脉期瘤周强化是指动脉期紧靠肿瘤周围不规则的高信号区域 (图 1C)。动脉期瘤周高信号环是指动脉期肿瘤周边出现相对于肿瘤中心低信号区的规则或不规则的圆形高信号环 (图 1D)。肝胆期肿瘤信号是指肝胆期肿瘤相对于周围正常肝实质的信号, 如低于周围肝实质的信号强度定义为低信号 (图 2A), 如肿瘤内呈高或高低不等信号定义为高信号或混杂信号 (图 2B); 肝胆期瘤周低信号是指在肝胆期肿瘤外周出现楔形、火焰状或片状的低信号区 (图 2C-D)。在医生阅片后行观察者间一致性检验。

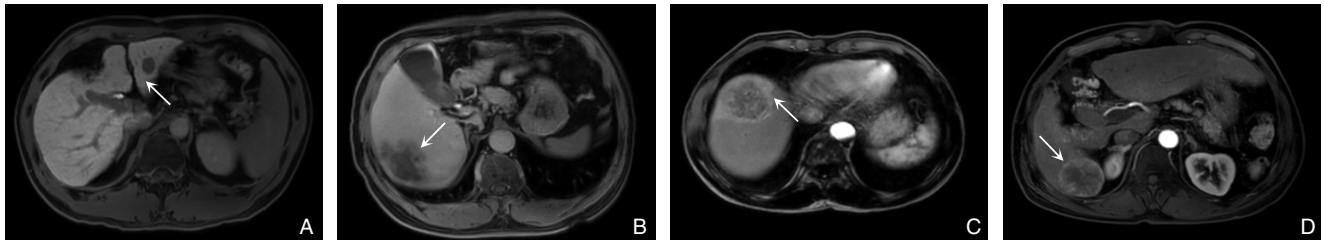


图1 EOB-MRI影像学特征 A: 结节型肿瘤; B: 非结节型肿瘤; C: 动脉期瘤周强化; D: 动脉期瘤周高信号环

Figure 1 Imaging characteristics of EOB-MRI A: Nodular type tumor; B: Non-nodular type tumor; C: Peritumoral enhancement in arterial phase; D: Rim enhancement in arterial phase

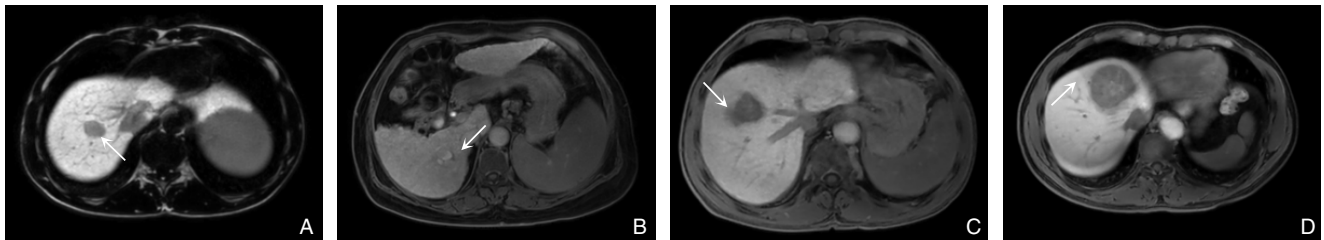


图2 肝胆期信号特征 A: 肿瘤低信号; B: 肿瘤混杂信号; C-D: 瘤周低信号

Figure 2 Signal features on hepatobiliary phase A: Hypointensity; B: Mixed signal intensity of tumor; C-D: Peritumoral hypointensity

1.4 统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件进行数据分析, 正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用LSD-*t*检验, 偏态分布的计量资料以中位数(四分位间距)[*M* (*IQR*)]表示, 组间比较采用Mann-Whitney *U*检验。分类变量以例数(百分比)的形式表示, 组间比较采用 χ^2 和Fisher's确切概率法。单因素和多因素Logistic回归模型来分析预测MVI的独立危险因素。应用受试者工作特征曲线(ROC曲线)来评价预测效能, ROC曲线下面积(AUC) ≥ 0.90 表示有较高的准确率, $0.70 \leq AUC < 0.90$ 表示准确率中等, $AUC < 0.70$ 表示准确率较差。并计算相应的敏感度、特异度。影像学观察者间的一致性检验采用 κ 检验。 $\kappa \geq 0.75$ 表示一致性很好, $0.40 < \kappa < 0.75$ 表示一致性中等, $\kappa < 0.40$ 表示一致性较差。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC患者临床特征及影像学特征

147例患者中, HBsAg阳性116例, HCV阳性2例, 合并肝硬化95例, ICG-R15范围为1.1%~32.5%, 中位数值为5.0%。血清AFP范围

为0.8~20 000.0 ng/mL, 中位数值为36.3 ng/mL。根据术后病理检查, MVI阴性98例, MVI阳性49例。在EOB-MRI影像上表现: 结节型50例, 非结节型97例。动脉期瘤周强化20例, 动脉期瘤周高信号环27例, 肝胆期肿瘤呈低信号95例, 呈高信号或混杂信号52例, 肝胆期瘤周低信号40例。

2.2 预测MVI的单因素分析

单因素分析结果显示, 肿瘤直径($OR=3.598$, $95\% CI=1.727\sim 7.498$, $P=0.001$)、肿瘤大体分型($OR=9.167$, $95\% CI=3.351\sim 25.073$, $P<0.001$)、动脉期瘤周强化($OR=3.207$, $95\% CI=1.246\sim 8.256$, $P=0.016$)、动脉期瘤周高信号环($OR=2.885$, $95\% CI=1.242\sim 6.698$, $P=0.014$)、肝胆期肿瘤信号($OR=3.506$, $95\% CI=1.709\sim 7.194$, $P=0.001$)和肝胆期瘤周低信号($OR=13.895$, $95\% CI=5.817\sim 33.187$, $P<0.001$)是MVI的预测因素(表1)。

2.3 预测MVI的多因素分析

多因素回归模型分析结果显示肿瘤大体分型($OR=5.075$, $95\% CI=1.587\sim 16.223$, $P=0.006$)、肝胆期肿瘤信号($OR=2.750$, $95\% CI=1.102\sim 6.866$, $P=0.030$)和肝胆期瘤周低信号($OR=7.130$, $95\% CI=2.679\sim 18.977$, $P<0.001$)是MVI的独立预测因素(表2)。

表1 预测MVI的单因素分析
Table 1 Univariate analysis of predictors for MVI

变量	MVI阴性(n=98)	MVI阳性(n=49)	OR(95% CI)	P
年龄[岁, M(IQR)]	60(35~80)	55(35~76)	—	0.061
性别[n(%)]				
男	84(85.7)	44(89.8)	0.682(0.231~2.016)	0.489
女	14(14.3)	5(10.2)		
HBsAg [n(%)]				
阳性	76(77.6)	41(83.7)	1.428(0.691~2.949)	0.336
阴性	22(22.4)	8(16.3)		
肝硬化 [n(%)]				
有	62(63.3)	33(67.3)	1.198(0.580~2.472)	0.626
无	36(36.7)	16(32.7)		
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	34.39±24.76	39.49±33.17	—	0.306
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	30.58±13.53	39.47±30.46	—	0.102
TBIL(umol/L, $\bar{x} \pm s$)	14.37±5.99	15.82±10.23	—	0.287
PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	134.80±52.36	138.80±68.39	—	0.693
MELD评分($\bar{x} \pm s$)	7.60±1.39	7.40±1.13	—	0.401
ICG-R15(% , $\bar{x} \pm s$)	6.18±4.39	5.78±3.39	—	0.570
AFP [ng/mL, n(%)]				
>200	23(23.5)	18(36.7)	0.528(0.251~1.113)	0.093
≤200	75(76.5)	31(63.3)		
肿瘤直径[cm, n(%)]				
>5	22(22.4)	25(51.0)	3.598(1.727~7.498)	0.001
≤5	76(77.6)	24(49.0)		
肿瘤大体分型[n(%)]				
结节型	45(45.9)	5(10.2)	9.167(3.351~25.073)	<0.001
非结节型	53(54.1)	44(89.8)		
动脉期瘤周强化[n(%)]				
有	8(8.2)	12(24.5)	3.207(1.246~8.256)	0.016
无	90(91.8)	37(75.5)		
动脉期瘤周高信号环[n(%)]				
有	12(12.2)	15(30.6)	2.885(1.242~6.698)	0.014
无	86(87.8)	34(69.4)		
肝胆期肿瘤信号[n(%)]				
低信号	71(72.4)	24(49.0)	3.506(1.709~7.194)	0.001
高/混杂信号	27(27.6)	25(51.0)		
肝胆期瘤周低信号[n(%)]				
有	10(10.2)	30(61.2)	13.895(5.817~33.187)	<0.001
无	88(89.8)	19(38.8)		

表2 预测MVI的多因素 Logistic 回归分析
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of predictors for MVI

变量	β	OR(95% CI)	P
肿瘤大体分型(非结节型 vs. 结节型)	1.624	5.075(1.587~16.223)	0.006
肝胆期肿瘤信号(混杂信号 vs. 低信号)	1.012	2.750(1.102~6.866)	0.030
肝胆期瘤周低信号(有 vs. 无)	1.964	7.130(2.679~18.977)	<0.001

2.4 ROC曲线分析预测效能

采用ROC曲线分析肿瘤的大体分型、肝胆期肿瘤信号及瘤周低信号单独或联合应用时对HCC MVI的预测效能,结果显示:3个因素单独预测时AUC分别为0.704 (95% CI=0.619~0.789), 0.648 (95% CI=0.552~0.744) 和 0.755 (95% CI=0.664~0.846), 3个因素两两联合及三者联合应用时ROC曲线下的面积分别为0.663 (95% CI=0.562~0.764)、0.694 (95% CI=0.598~0.790)、0.679 (95% CI=0.579~0.778) 和 0.740 (95% CI=0.647~0.833) (图3)。肿瘤大体分型、肝胆期肿瘤信号和瘤周低信号的敏感度分别为89.8%、51%、63.9%, 特异度分别为

57.1%、72.4%、67.3%, 准确率分别为61.2%、89.8%、80.3%;当3个因素联合应用时,其敏感度分别为53.1%、57.1%、38.8%、34.7%, 特异度分别为85.7%、90.8%、96.9%、98.0%, 准确率分别为74.8%、79.6%、77.6%、76.9%。联合应用后敏感度逐渐降低,特异度在逐渐升高,当3个因素同时并存时,预测特异度可高达98.0%。

采用 κ 检验对两位影像科医生的观察结果进行一致性分析,结果显示,肿瘤大体分型($\kappa=0.813$),肝胆期肿瘤信号($\kappa=0.899$)和肝胆期瘤周低信号($\kappa=0.834$)均有良好的一致性。

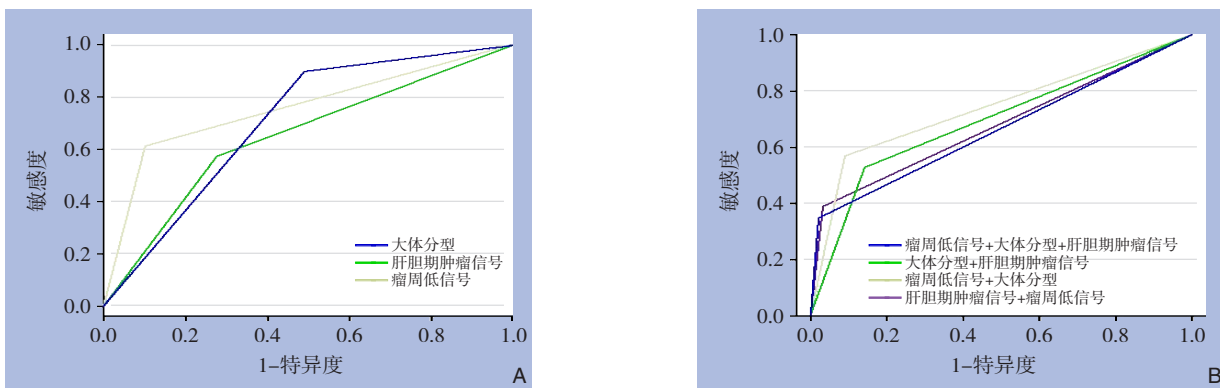


图3 EOB-MRI影像学特征ROC曲线分析 A: 大体分型、肝胆期肿瘤信号、瘤周低信号的ROC曲线; B: 3种影像学特征组合的ROC曲线

Figure 3 ROC curve analysis of imaging features on EOB-MRI A: The ROC curves of gross classification, tumor signal on hepatobiliary phase and peritumoral hypointensity; B: The ROC curves of the combination of three imaging features

3 讨论

是否存在MVI对于评估HCC的疗效和预后有重要意义^[11-14],对合并有MVI的HCC行解剖性肝切除或较宽切缘的肝切除可能切除更多的MVI,从而减少复发率,改善患者的无瘤生存率和总生存率^[4-5]。但MVI是基于术后组织病理学的诊断,因此术前准确预测MVI对HCC个体化治疗方案的制定有着重要价值。Gd-EOB-DTPA最大优势在于肝胆期的特异性影像表现,因此,在肝胆期行EOB-MRI能清晰显示病灶的边界,大大提高了对病灶的显示及诊断能力。本研究中单因素分析结果显示,肿瘤直径(>5 cm)、肿瘤大体分型(非结节型)、动脉期瘤周强化、动脉期瘤周高信号环、肝胆期肿瘤信号(混杂信号)和肝胆期瘤周低信号是MVI的预测因素,而多因素分析结果显示,肿瘤的大

体分型(非结节型)、肝胆期肿瘤信号(混杂信号)和肝胆期瘤周低信号是MVI的独立预测因素。这3个预测因素均是EOB-MRI的影像学特征,且均体现在EOB-MRI的肝胆期上。Hong等^[15]的Meta分析显示肿瘤直径>5 cm、边缘动脉强化、瘤周动脉强化、瘤周低信号、结节边缘不光滑、多结节是预测MVI的重要因素。

HCC的大体分型是HCC预后的独立危险因素^[16];根据笔者以往的研究^[17],HCC的大体可分为结节型、结节凸起型、结节融合型和浸润型,其中结节凸起型、结节融合型和浸润型统称非结节型。日本学者Nakashima等^[18]及韩国学者Lee等^[16]研究发现,HCC的大体分型与肿瘤的生物行为、肿瘤微环境、病理及预后均存在相关性^[19-21],非结节型HCC较结节型HCC更容易发生肝内转移和门静脉癌栓,且非结节型HCC患者的预后明显差于

结节型，并建议尽量行解剖性肝切除术以改善预后。本研究发现，结节型HCC中MVI的发生率为10%，MVI阳性的HCC中，非结节型肿瘤占89.8%。肝胆期对于肿瘤边界轮廓的清晰显示具有独特优势，为更精准地预测提供了有力依据^[17]。

在本研究中，我们发现肝胆期瘤周规则或不规则的更低信号与MVI的存在密切相关，瘤周更低信号可能表现为楔形、火焰形或不规则形。Kim等^[22]研究表明Gd-EOB-DTPA肝胆期上瘤周低信号是MVI的预测因素，合并MVI的HCC在EOB-MRI肝胆期出现瘤周低信号的机制可能是由于MVI导致瘤周血流灌注的减少，导致肝细胞功能的改变^[23-24]。Wang等^[25]研究还发现，合并MVI的HCC在EOB-MRI肝胆期出现瘤周低信号可能提示更差的病理学分级。本研究发现瘤周低信号是预测MVI最显著的指标 ($P<0.001$)，虽然其预测的敏感度较低，但其特异度较高，单独预测时特异度达到89.8%，如果结合大体分型和肝胆期肿瘤混杂信号联合预测时，其特异度达到98.0%，其对制定个体化治疗方案具有一定的指导作用。

此外，肝胆期肿瘤信号也是一个预测MVI的重要因素，本研究结果显示，肝胆期呈混杂信号的HCC具有更高的MVI发生率，提示预后可能更差。肝胆期Gd-EOB-DTPA通过肝细胞膜上的有机阴离子转运多肽1B3 (organic anion transporting polypeptide 1B3, OATP1B3) 被正常功能的肝细胞所摄取后呈现高信号，而不能摄取Gd-EOB-DTPA的HCC呈现低信号^[26]，但有5%~10%的HCC在肝胆期呈等信号或高信号^[27-28]。在本研究中，完全呈高信号的HCC较少，多是高低混杂信号的HCC。肝胆期HCC信号异质性可能是由于部分HCC细胞膜上有OATP1B3表达，导致HCC吸收Gd-EOB-DTPA从而使得肿瘤信号增高^[29]，Kitao等^[29]研究发现肝胆期完全高信号的HCC是一种特殊的HCC基因亚型，具有OATP1B3过度表达、侵袭性较小等特征。而Fujita等^[30]研究表明肝胆期上不均质的混杂信号较完全低信号或完全高信号的HCC恶性程度更高，预后更差。

综上所述，EOB-MRI通过其特有的肝胆期成像，对HCC术前预测MVI提供了更多有临床价值的影像学信息，发现肿瘤准确的大体分型、肿瘤信号强度以及瘤周低信号，是预测HCC患者MVI发生率的独立危险因素，当三者联合应用时具有

较高的特异度，能够为临床个体化方案的制定提供一定的帮助。当然，小样本及单中心研究具有一定的局限性，随着对EOB-MRI及分子影像研究的深入，术前预测MVI会更加精准，其具体分子机制是进一步研究的方向。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Erstad DJ, Tanabe KK. Prognostic and Therapeutic Implications of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(5):1474-1493. doi:10.1245/s10434-019-07227-9.
- [2] 杜培源, 宋京海, 乔江春, 等. 肝细胞癌患者微血管侵犯影响因素分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2019, 25(1):26-29. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.01.007.
- [3] Du PY, Song JH, Qiao JC, et al. Influencing factors analysis of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2019, 25(1):26-29. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.01.007.
- [4] Isik B, Gonultas F, Sahin T, et al. Microvascular Venous Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Why Do Recurrences Occur? [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2020, 51(4):1133-1136. doi:10.1007/s12029-020-00487-9.
- [5] Sun Z, Li Z, Shi XL, et al. Anatomic versus non-anatomic resection of hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A systematic review and meta-analysis[J]. *Asian J Surg*, 2021, 44(9):1143-1150. doi:10.1016/j.asjsur.2021.02.023.
- [6] Su CM, Chou CC, Yang TH, et al. Comparison of anatomic and non-anatomic resections for very early-stage hepatocellular carcinoma: The importance of surgical resection margin width in non-anatomic resection[J]. *Surg Oncol*, 2021, 36: 15-22. doi:10.1016/j.suronc.2020.11.009.
- [7] 陆华泽, 王小波, 黎乐群. 原发性肝癌术前肝储备功能评估方法的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*. 2020, 29(1):85-96. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.011.
- [8] Lu HZ, Wang XB, Li LQ. Advances in preoperative assessment of liver functional reserve in patients with primary liver cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(1): 85-96. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.011.
- [9] Huang M, Liao B, Xu P, et al. Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Preoperative Gd-EOB-DTPA-Dynamic Enhanced MRI and Histopathological Correlation[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 2018:9674565. doi:10.1155/2018/9674565.
- [10] Zheng J, Chakraborty J, Chapman WC, et al. Preoperative

- Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma Using Quantitative Image Analysis[J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 225(6):778-788. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.09.003.
- [9] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(5):321-327. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.05.001.
- Specialized Committee of Liver Cancer, Chinese Anti-Cancer Association, Group of Liver Cancer, Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Specialized Committee of Pathology, Chinese Anti-Cancer Association, et al. Evidence-based practice guidelines for standardized pathological diagnosis of primary liver cancer in China: 2015 update[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2015, 23(5): 321-327. doi: 10.3760/cma. j. issn. 1007-3418.2015.05.001.
- [10] Chen Y, Qin X, Long L, et al. Diagnostic Value of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI for the Expression of Ki67 and Microvascular Density in Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(6):1755-1763. doi:10.1002/jmri.26974.
- [11] 邓家仲, 姜卫东. 肝细胞癌微血管侵犯危险因素分析及术前预测列线图模型构建[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(7):772-779. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.003.
- Deng JZ, Jia WD. Analysis of risk factors for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma and construction of preoperative predictive nomogram[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(7): 772-779. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2021.07.003.
- [12] Wang J, Ding ZW, Chen K, et al. A predictive and prognostic model for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion based TCGA database genomics[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1337. doi:10.1186/s12885-021-09047-1.
- [13] Yang J, Liang H, Hu K, et al. The effects of several postoperative adjuvant therapies for hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after curative resection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):92. doi:10.1186/s12935-021-01790-6
- [14] Lee S, Kang TW, Song KD, et al. Effect of Microvascular Invasion Risk on Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Surgery and Radiofrequency Ablation[J]. *Ann Surg*, 2021, 273(3): 564-571. doi:10.1097/SLA.0000000000003268
- [15] Hong SB, Choi SH, Kim SY, et al. MRI Features for Predicting Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(2):94-106. doi:10.1159/000513704.
- [16] Lee Y, Park H, Lee H, et al. The Clinicopathological and Prognostic Significance of the Gross Classification of Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Pathol Transl Med*, 2018, 52(2): 85-92. doi: 10.4132/jptm.2017.11.13.
- [17] Chen C, Zhao H, Fu X, et al. Contrast-enhanced computed tomography plus gadolinium-ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for gross classification of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18):29741-29750. doi:10.18632/oncotarget.15712.
- [18] Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, et al. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type[J]. *Hepatol Res*, 2003, 26(2):142-147. doi: 10.1016/s1386-6346(03)00007-x.
- [19] Rhee H, Chung T, Yoo JE, et al. Gross type of hepatocellular carcinoma reflects the tumor hypoxia, fibrosis, and stemness-related marker expression[J]. *Hepatol Int*, 2020, 14(2): 239-248. doi:10.1007/s12072-020-10012-6.
- [20] Cha SW, Sohn JH, Kim SH, et al. Interaction between the tumor microenvironment and resection margin in different gross types of hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(4): 648-653. doi:10.1111/jgh.14848.
- [21] Adhoute X, Pénaranda G, Raoul JL, et al. Hepatocellular carcinoma macroscopic gross appearance on imaging: predictor of outcome after transarterial chemoembolization in a real-life multicenter French cohort[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(11):1414-1423. doi:10.1097/MEG.0000000000001420.
- [22] Kim KA, Kim MJ, Jeon HM, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: usefulness of peritumoral hypointensity seen on gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase images[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35(3): 629-634. doi: 10.1002/jmri.22876.
- [23] Wang X, Zhang Z, Zhou X, et al. Computational quantitative measures of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI hepatobiliary phase images can predict microvascular invasion of small HCC[J]. *Eur J Radiol*, 2020, 133:109361. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109361.
- [24] Hu HT, Shen SL, Wang Z, et al. Peritumoral tissue on preoperative imaging reveals microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(12): 3324-3330. doi: 10.1007/s00261-018-1646-5.
- [25] Wang LL, Li JF, Lei JQ, et al. The value of the signal intensity of peritumoral tissue on Gd-EOB-DTPA dynamic enhanced MRI in assessment of microvascular invasion and pathological grade of hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(20): e25804. doi:10.1097/MD.00000000000025804.
- [26] 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. doi:10.21037/atm.2020.02.38
- [27] Imbriaco M, De Luca S, Coppola M, et al. Diagnostic Accuracy of Gd-EOB-DTPA for Detection Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Comparative Study with Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Dynamic Contrast Enhanced Computed Tomography (CT)[J]. Pol J Radiol, 2017, 82:50-57. doi: 10.12659/PJR.899239
- [28] Semaan S, Vietti Violi N, Lewis S, et al. Hepatocellular carcinoma detection in liver cirrhosis: diagnostic performance of contrast-enhanced CT vs. MRI with extracellular contrast vs. gadoxetic acid[J]. Eur Radiol, 2020, 30(2):1020-1030. doi:10.1007/s00330-019-06458-4
- [29] Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Gadoxetic acid-enhanced MR imaging for hepatocellular carcinoma: molecular and genetic background[J]. Eur Radiol, 2020, 30(6):3438-3447. doi:10.1007/s00330-020-06687-y
- [30] Fujita N, Nishie A, Kubo Y, et al. Hepatocellular carcinoma: clinical significance of signal heterogeneity in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MR imaging[J]. Eur Radiol, 2015, 25(1):211-220. doi: 10.1007/s00330-014-3349-9.
- (本文编辑 宋涛)
- 本文引用格式:陈闯,何健,伏旭,等.术前普美显增强核磁共振成像对肝细胞癌微血管侵犯的预测价值[J].中国普通外科杂志,2022,31(7):896-904. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.006
- Cite this article as: Chen C, He J, Fu X, et al. Predictive value of pre-operative gadolinium-ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(7): 896-904. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.006

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用,为了维护本刊的声誉和广大读者的利益,本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1.一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

2.作者在接到收稿回执后满3个月未接到退稿通知,表明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

3.编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4.一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部