



· 论 著 ·

应用细胞外体积分数评估肝细胞癌分化程度的初步探索

崔凤娇^{1, 2}, 李琳¹, 罗娅红¹, 于庆¹, 李娜^{1, 2}, 王丹丹¹

1. 辽宁省肿瘤医院放射科, 辽宁 沈阳 110042;
2. 大连医科大学研究生院, 辽宁 大连 116044

[摘要] 目的: 探索细胞外体积分数 (extracellular volume fraction, fECV) 评估肝细胞癌分化程度的价值。方法: 选取经辽宁省肿瘤医院手术后病理学检查确诊为肝细胞癌并行肝脏多期动态增强CT扫描患者41例, 通过平扫及平衡期 (注射对比剂140 s后) 图像计算肝脏肿瘤部分 (Etumor) 及主动脉 (Eaorta) 绝对强化值, 并通过以下公式计算fECV值: $fECV(\%) = Etumor/Eaorta [100 - Hct(\%)]$ 。根据肝细胞癌Edmondson-Steiner病理学分级分为高分化组 (I、II级) 和低分化组 (III、IV级), 分析两组患者肿瘤部分的fECV值差异是否有统计学意义。结果: 高分化组肿瘤部分fECV值为 $(30.61 \pm 7.84)\%$, 低分化组为 $(21.13 \pm 6.17)\%$, 高分化组和低分化组肿瘤部分的fECV值差异有统计学意义 ($P < 0.01$), fECV值评估肝细胞癌分化程度的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为0.869 (95% CI: 0.759~0.979); 高分化组与低分化组诊断界值为28.56%, 灵敏度为71%, 特异度为90%。结论: fECV可以作为肝脏多期动态增强CT检查中无创性评估肝细胞癌分化程度的指标。

[关键词] 肝细胞癌; CT; X线计算机; 细胞外体积分数

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.03.017

中图分类号: R735.7; R445.3; R445.4 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2020)03-0303-05

Exploration of evaluating the differentiation degree of hepatocellular carcinoma by using extracellular volume fraction CUI Fengjiao^{1,2}, LI Lin¹, LUO Yahong¹, YU Qing¹, LI Na^{1,2}, WANG Dandan¹ (1. Department of Radiology, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, Liaoning Province, China; 2. Graduate School, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China)

Correspondence to: LUO Yahong E-mail: luoyahong8888@hotmail.com

[Abstract] **Objective:** To explore the value of extracellular volume fraction (fECV) in assessing the degree of differentiation of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** A total of 41 patients with HCC diagnosed by surgical pathology and routine liver multi-phase dynamic contrast-enhanced CT scan were enrolled in Liaoning Cancer Hospital & Institute. The absolute enhancement values of the liver tumor (Etumor) and the aorta (Eaorta) were calculated by the plain and equilibration period (after injection of the contrast agent for 140 s), and then we calculated the fECV values by the following formula: $fECV(\%) = Etumor/Eaorta [100 - Hct(\%)]$. According to the Edmondson-Steiner classification of HCC, the lower grade group (grade I and II) and the higher grade group (grade III and IV) were compared. We explored whether the difference of fECV value between the two groups was statistically significant. **Results:** The fECV value of the tumor in lower grade group was $(30.61 \pm 7.84)\%$, and that in the higher grade group was $(21.13 \pm 6.17)\%$. The fECV values of the HCC in the lower grade group and the higher grade group were statistically significant ($P < 0.01$), and the area under curve (AUC) of the fECV value for evaluating the differentiation of HCC was 0.869 (95% CI: 0.759~0.979); the diagnostic boundary value of the lower grade group and the higher grade group was 28.56%. The sensitivity was 71% and the specificity was 90%. **Conclusion:** Extracellular volume fraction can be used as an indicator for non-invasive assessment of HCC differentiation by liver multi-phase dynamic contrast-enhanced CT examination.

[Key words] Hepatocellular carcinoma; CT; X-ray computed; Extracellular volume fraction

基金项目: 2018年辽宁省中央引导地方科技发展专项 (2018416029)

通信作者: 罗娅红 E-mail: luoyahong8888@hotmail.com

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 目前居中国第4位常见恶性肿瘤及第3位肿瘤致死病因, 据统计, 中国每年约有30多万人死于HCC, 占全球肝癌死亡人数的一半左右。

HCC的发生多伴有肝脏纤维化的基础病变, 而肝脏纤维化过程伴随着大量间质的增生。在微观上, 肝脏纤维化是胶原蛋白的过度沉积, 细胞外间质合成与降解失衡的过程^[1]。目前有研究^[2-4]表明, 肝脏fECV (extracellular volume fraction) 与肝脏纤维化相关, 且伴随着纤维化程度的增加, 肝脏细胞外体积分数也会增加。肿瘤的发生、发展是复杂的过程, 其伴随细胞外微环境的改变, 表现为细胞外基质的过量沉积、成纤维细胞的活化和富集, 以及炎症反应细胞的浸润等^[5-7]。在肝脏纤维化的基础上形成的肝癌不仅伴有基础的间质成分的改变, 同时也伴随着肿瘤细胞与其微环境相互促进、共同演化。因此, 本研究旨在探索肝脏多期动态增强CT扫描计算出的HCC患者肿瘤部分的fECV是否能够用于评估HCC的分化程度。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究。选取2017年12月—2019年6月辽宁省肿瘤医院患者41例。其中男性35例, 女性6例。纳入标准: ① 于辽宁省肿瘤医院手术且病理学确诊为HCC的患者; ② 术后病理学有明确的Edmondson-Steiner分级; ③ 患者有慢性肝脏纤维化病史且术后病理学检查显示肿瘤周围组织有肝硬化改变; ④ 于辽宁省肿瘤医院行肝脏多期动态增强CT检查, 且CT检查日期与手术日期间隔小于1个月; ⑤ CT检查前未进行针对肝癌的治疗。排除标准: ① CT扫描图像有伪影的患者; ② 有门静脉癌栓、脂肪肝的患者。

1.2 CT成像方法

41例患者均采用日本Toshiba公司的Aquilion ONE 320层螺旋CT机行肝脏平扫和3期增强扫描。患者扫描前禁食水8 h, 检查前均进行碘过敏

试验且皆为阴性。3期增强扫描时间分别为动脉期25 s, 门静脉期60 s, 平衡期140 s; 扫描范围从膈顶至肝脏的下缘。用非离子型对比剂碘普罗胺 (300 mgI/mL) 70 mL, 流率3.0 mL/s, 由高压注射器经肘前静脉注射, 每期1次屏气完成肝脏扫描。

1.3 测量方法

调取患者CT图像平扫期和延迟期序列, 图像层厚皆为5 mm。选取患者肿瘤最大径所在平面。在腹主动脉区域、肿瘤区域, 肿瘤周围正常肝实质区域分别选择圆形感兴趣区 (region of interest, ROI) 测量CT值 (图1)。其中, 在腹主动脉区域选择ROI时, 避开血管壁 (包括管壁的钙化及附壁血栓) 放置最大ROI; 在肿瘤区域选择ROI时, 避开肿瘤内部坏死区和出血区, 选择肿瘤实性部分放置最大ROI, 对于多发肿瘤患者, 选取较大病灶放置ROI; 在肿瘤周围正常肝实质区域选择ROI时, 避开血管、胆管及其他肝内病变, 选择1~2 cm²的ROI。上述测量全部进行3次, 分别取平均值, 并将平衡期CT值与平扫期CT值相减, 得到主动脉 (Eaorta)、肿瘤区域 (Etumor) 及肿瘤周围正常肝实质区域 (Eliver) 的绝对强化值。收集每例患者的血细胞比容 (hematocrit, Hct) 值。分别按以下公式计算fECV: $fECV1 (\%) = Eliver \times [100 - Hct (\%)] / Eaorta$, $fECV2 (\%) = Etumor \times [100 - Hct (\%)] / Eaorta$ 。fECV1为肿瘤周围正常肝实质的fECV, fECV2为肿瘤区域的fECV。

1.4 统计学处理

所有统计学处理利用IBM SPSS 21.0软件进行, 定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本的t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 计算fECV2的灵敏度和特异度, 取灵敏度和特异度之和最大时为最佳诊断界值; 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为0.5~0.7表示诊断价值较低, 0.7~0.9表示诊断价值中等, 0.9以上表示诊断价值较高。

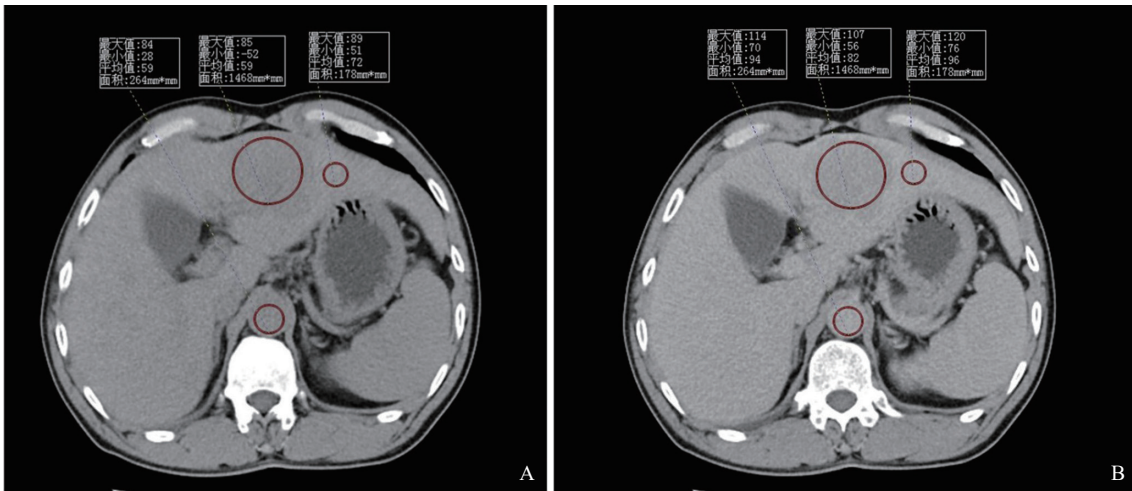


图1 HCC患者平扫期和延迟期图像

A: 患者平扫期图像; B: 延迟期图像。选取同一层面, 分别于腹主动脉区域、肿瘤区域, 肿瘤周围肝实质区域划取ROI, 测量CT值。

2 结 果

本研究共纳入了41例患者, 平均年龄为(56.0 ± 8.6)岁, 其中高分化组21例 [I级2例, II级19例; 平均年龄为(56.5 ± 7.8)岁], 低分化组20例 [III级18例, IV级2例; 平均年龄为(55.3 ± 9.5)岁]。

HCC高分化组和低分化组Eaorta、Eliver、Etumor、Hct比较见表1; 高分化组和低分化组fECV1、fECV2值比较见表2。

Etumor、fECV2评估HCC分化程度的箱图及ROC曲线见图2~5。

表1 HCC高分化组和低分化组Eaorta、Eliver、Etumor、

分组	Hct比较			
	Eaorta/HU	Eliver/HU	Etumor/HU	Hct/%
高分化组	45.24 ± 9.12	25.04 ± 7.65	23.85 ± 6.09	44.60 ± 5.32
低分化组	50.36 ± 13.54	24.26 ± 7.41	19.43 ± 6.52	44.10 ± 5.15
F值	3.405	0.001	0.012	0.037
P值	0.161	0.740	0.031	0.764

表2 高分化组和低分化组fECV值比较

分组	fECV1/%	fECV2/%
高分化组	31.44 ± 6.48	30.61 ± 7.84
低分化组	29.14 ± 7.95	21.13 ± 6.17
F值	0.406	0.020
P值	0.319	<0.01

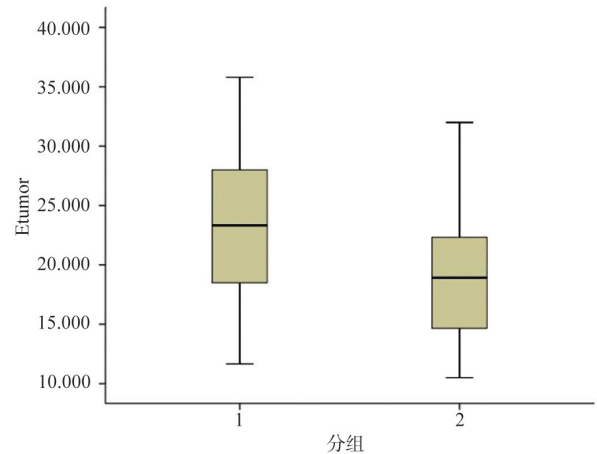


图2 高分化组和低分化组肿瘤部分绝对强化值Etumor箱形图
注: “分组”中1代表高分化组, 2代表低分化组。

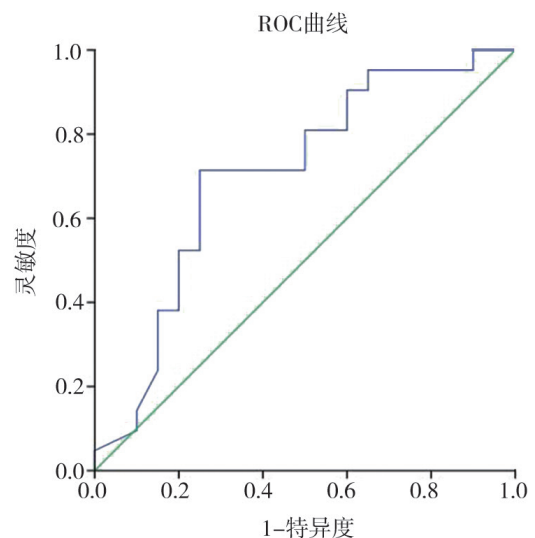


图3 Etumori评估HCC分化程度的ROC曲线

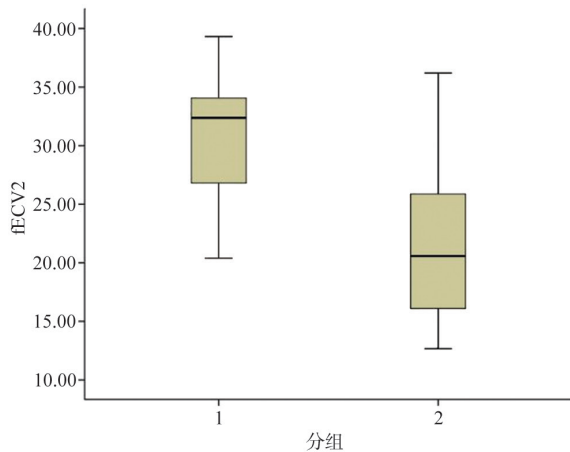


图4 高分化组和低分化组fECV2值箱形图

注：“分组”中1代表高分化组，2代表低分化组。

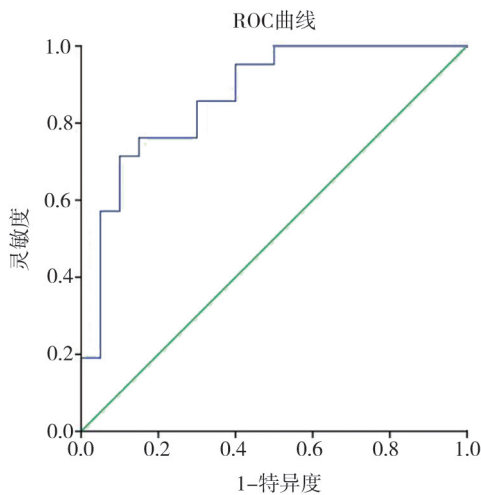


图5 fECV2值评估HCC分化程度的ROC曲线

通过ROC曲线分析, Etumor值评估HCC分化程度的AUC为0.705 (95% CI: 0.540~0.869); 高分化组与低分化组诊断界值为21.83, 灵敏度为62%, 特异度为75%。fECV2值评估肝细胞癌分化程度的AUC为0.869 (95% CI: 0.759~0.979); 高分化组与低分化组诊断界值为28.56%, 灵敏度为71%, 特异度为90%。

3 讨论

肝癌进展快、恶性程度高, 有研究表明, 肝癌的病理分化程度是影响患者治疗后复发及生存期限的重要因素, 低分化肝癌与高分化肝癌相比

更易发生转移^[8], 高分化肿瘤预后优于低分化肿瘤^[9]。HCC的Edmondson-Steiner分级是肝癌患者预后的独立危险因素^[10]。本研究旨在探索能否通过fECV评估肝癌分化程度, 从而为临床提供指导。

本研究发现, HCC患者肿瘤部分的绝对强化值Etumor及fECV2在高分化组和低分化组差异有统计学意义。应用fECV评估HCC的分化程度, 是从一个新的角度出发, 通过评估细胞外间质的量来区分HCC的分化, 其灵敏度、特异度、诊断效能比应用绝对强化值Etumor评估分化程度高。

王东旭^[11]和周江枫^[12]研究表明, 增强扫描呈廓清型的HCC病理多为低分化, 持续强化型多为高分化。故作者认为不同分化程度HCC肿瘤部分绝对强化值的差异, 与其强化方式有关。在本研究中, 高分化组肿瘤绝对强化值为 (23.85 ± 6.09) HU, 低分化组为 (19.43 ± 6.52) HU, 高分化组总体强化程度高于低分化组, 这与前人研究相符合。

Yoon等^[13]和Guo等^[14]研究表明, 肝脏纤维化会使肝脏的fECV增加, 且肝脏纤维化程度与fECV成正相关。在本研究中, 所有患者皆有肝硬化病史且术后病理学检查皆有报告肿瘤周围正常组织有肝硬化改变, 在结果中fECV1值在高分化组和低分化组之间差异无统计学意义 ($P=0.319$), 表明两组的患者的肝硬化程度无显著差异。fECV2值在高分化组和低分化组之间差异有统计学意义 ($P<0.01$), 且fECV2值在高分化组较高, 在低分化组较低。结果说明, 高分化的HCC比低分化的HCC间质量更多, 作者认为造成含量差异的原因, 可能与肝癌患者肝硬化的基础病变相关, 肝硬化发展成为肝癌的过程中, 较高级别的肝癌与较低级别的肝癌相比, 高级别肝癌细胞与肝细胞异质性更小, 对细胞外微环境影响可能更小, 间质的变化也更小, 在我们的研究中, 肝癌周围肝脏实质比肝癌本身的fECV要高, 故造成高级别的HCC的fECV较低级别HCC高。

基于增强CT计算fECV有以下优势: 首先, 与组织学检查相比, 应用CT计算的fECV是无创

性检查,易于执行且无组织学检查带来的并发症风险;此外,有学者应用磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)化学位移成像、DWI及ADC值来评估肝癌病理学分级^[15-16],CT相比MRI,扫描时间短,空间分辨率高,可用于评估有MRI禁忌证的患者,如幽闭恐惧症、体内有金属植入等。

目前虽然无明确的对比剂在肝脏到达平衡期的时间,有研究表明,肝脏的延迟期最早是从2 min开始建立的^[17]。在肝脏纤维化的fECV的研究中部分学者认为140 s的延迟相不足以到达平衡期,而使用了更长时间的延迟相^[18]。本研究旨在对肝脏肿瘤部分进行研究,肝脏肿瘤相比肝实质血供丰富且有大量新生血管,笔者认为理论上到达平衡期的时间早于肝实质,140 s延迟期计算的fECV可用来进行初步探索。

本研究也存在不足:此项研究为回顾性研究,存在选择偏倚;本研究样本量较小,尚需进一步大样本量的研究;在本研究中肝细胞癌病理分级为I和IV级的样本较少,未来以期丰富样本,做进一步研究。

综上所述,我们认为在肝硬化背景下,HCC的fECV能够用于评估其分化程度,且其诊断效能中等;与较低分化程度的HCC比较,较高分化程度的HCC的fECV较高。

[参 考 文 献]

- [1] 谢渭芬,林 勇. 细胞外基质降解与肝脏纤维化治疗[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(1): 61-63.
- [2] YOON J H, LEE J M, KLOTZ E, et al. Estimation of hepatic extracellular volume fraction using multiphasic liver computed tomography for hepatic fibrosis grading [J]. *Invest Radiol*, 2015, 50(4): 290-296.
- [3] BANDULA S, PUNWANI S, ROSENBERG W M, et al. Equilibrium contrast-enhanced CT imaging to evaluate hepatic fibrosis: initial validation by comparison with histopathologic sampling [J]. *Radiology*, 2015, 275(1): 136-143.
- [4] 隋 愿,李玉舟,李依明. CT影像下肝细胞外基质体积分数对患者肝脏纤维化的评估效果[J]. *肝脏*, 2019, 24(3): 288-291.
- [5] PICKUP M W, MOUW J K, WEAVER V M. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer [J]. *EMBO Rep*, 2014, 15(12):1243-1253.
- [6] ERDOGAN B, WEBB D J. Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2017, 45(1): 229-236.
- [7] LEE S W, KWAK H S, KANG M H, et al. Fibroblast-associated tumour microenvironment induces vascular structure-networked tumouroid [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2365.
- [8] SOTIROPOULOS G C, MOLMENTI E P, LÖSCH C, et al. Meta-analysis of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma based on 1 198 cases [J]. *Eur J Med Res*, 2007, 12(10): 527-534.
- [9] JIN J, JUNG H Y, LEE K H, et al. Nuclear expression of hepatitis B virus x protein is associated with recurrence of early-stage hepatocellular carcinomas: role of viral protein in tumor recurrence [J]. *J Pathol Transl Med*, 2016, 50(3): 181-189.
- [10] 卢 灿. Girdin在原发性肝细胞癌中的表达及其对肝癌细胞增殖和侵袭能力的影响[D]. 长沙:中南大学, 2013.
- [11] 王东旭. 肝细胞肝癌影像学特点、肿瘤标志物与病理学特征的相关性研究[D]. 长春:吉林大学, 2018.
- [12] 周江枫. 小肝癌MR多期增强信号特点与瘤体血供类型及病理分级的相关性研究[D]. 苏州:苏州大学, 2014.
- [13] YOON J H, LEE J M, KLOTZ E, et al. Estimation of hepatic extracellular volume fraction using multiphasic liver computed tomography for hepatic fibrosis grading [J]. *Invest Radiol*, 2015, 50(4): 290-296.
- [14] GUO S L, SU L N, ZHAI Y N, et al. The clinical value of hepatic extracellular volume fraction using routine multiphasic contrast-enhanced liver CT for staging liver fibrosis [J]. *Clin Radiol*, 2017, 72(3): 242-246.
- [15] 张 坤,李绪斌,马菊香,等. 肝细胞肝癌肿瘤ADC值与病理分级的相关性研究[J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35(5): 728-731.
- [16] 杨 震,周 伟,周 丽,等. MRI化学位移成像和DWI评估肝癌病理分级的价值[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(18): 959-963.
- [17] DAWSON P, MORGAN J. The meaning and significance of the equilibrium phase in enhanced computed tomography of the liver [J]. *Br J Radiol*, 1999, 72(857): 438-442.
- [18] SHINAGAWA Y, SAKAMOTO K, SATO K, et al. Usefulness of new subtraction algorithm in estimating degree of liver fibrosis by calculating extracellular volume fraction obtained from routine liver CT protocol equilibrium phase data: Preliminary experience [J]. *Eur J Radiol*, 2018, 103: 99-104.

(收稿日期: 2020-02-17 修回日期: 2020-03-01)