

Consensus on imaging techniques and diagnostic criteria for hepatitis B virus related early hepatocellular carcinoma

Radiology of Infection Sub-branch, Radiology Branch, Chinese Medical Association; Committee on Radiology of Infection, Radiology Branch, Chinese Medical Doctor Association; Radiology Committee on Infectious and Inflammatory Disease, Chinese Research Hospital Association; Radiology of Infection Branch, Working and Treating Committee of HIV/AIDS and STD Association; Radiology of Infectious Disease Management Sub-branch, Infectious Disease Management Branch, Hospital Management Association in China; Beijing Imaging Diagnosis and Treatment Technology Innovation Alliance



[Abstract] The pathological diagnostic criteria for early hepatocellular carcinoma (eHCC) have been updated in 2009, but the imaging diagnostic criteria for eHCC have not yet been established by domestic or foreign academic organizations. Promoted by Radiology of Infection Sub-branch, Radiology Branch, Chinese Medical Association, associating with Committee on Radiology of Infection, Radiology Branch, Chinese Medical Doctor Association; Radiology Committee on Infectious and Inflammatory Disease, Chinese Research Hospital Association; Radiology of Infection Branch, Working and Treating Committee of HIV/AIDS and STD Association; Radiology of Infectious Disease Management Sub-branch, Infectious Disease Management Branch, Hospital Management Association in China; Beijing Imaging Diagnosis and Treatment Technology Innovation Alliance, this consensus was formed under the efforts of more than 40 experts from more than 10 domestic provinces and cities, so as to help related professional doctors in diagnosis of eHCC.

[Keywords] carcinoma, hepatocellular; hepatitis B virus; diagnostic imaging; standard

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.01.001

乙型肝炎病毒相关早期肝细胞癌影像学检查与诊断标准共识

中华医学会放射学分会传染病学组, 中国医师协会放射医师分会感染影像专业委员会, 中国研究型医院学会感染与炎症放射学专业委员会, 中国性病艾滋病防治协会感染(传染病)影像工作委员会, 中国医院协会传染病分会传染病影像学组, 北京影像诊疗技术创新联盟

[摘要] 早期肝细胞癌(eHCC)病理诊断标准已建立并于 2009 年更新,但目前国内外均未确定 eHCC 影像学诊断标准。中华医学会放射学分会传染病学组联合中国医师协会放射医师分会感染影像专业委员会、中国研究型医院学会感染与炎症放射学专业委员会、中国性病艾滋病防治协会感染(传染病)影像工作委员会、中国医院协会传染病分会传染病影像学组和北京影像诊疗技术创新联盟组织国内 10 余省市 40 多名专家共同努力形成本共识,旨在为相关专业医生诊断 eHCC 提供

[基金项目] 国家科技重大专项课题(2020ZX10001013)、国家自然科学基金重点项目(61936013)、国家自然科学基金面上项目(81771806)、山东省自然科学基金(ZR2019MH106)。

[执笔人] 李宏军(1964—),男,河南南阳人,博士,主任医师。研究方向:传染病影像学。

[通信作者] 刘强,山东省医学影像学研究所放射科,250021。E-mail: 2002md@163.com

边杰,大连医科大学附属第二医院放射科,116023。E-mail: drbianjie@163.com

李宏军,首都医科大学北京佑安医院放射科,100069。E-mail: lihongjun00113@126.com

[收稿日期] 2020-03-20 **[修回日期]** 2020-10-09

帮助。

[关键词] 癌,肝细胞;乙型肝炎病毒;诊断显像;标准

[中图分类号] R739.7; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2021)01-0001-07

原发性肝癌是全球范围内常见的第七大威胁人类健康的恶性肿瘤,致死率高居癌症第 3 位,其中 70%~85% 病理类型为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC),我国 70% 以上 HCC 继发于乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染^[1]。原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)指出,肝癌是我国目前第四常见恶性肿瘤,肿瘤致死率排第 3 位^[2]。HBV 相关 HCC 发生发展涉及若干过程,即从再生结节或不典型增生结节(dysplastic nodule, DN)逐步发展成为 HCC。

2017 年 11 月 9 日中国医学科学院肿瘤医院院长、国家癌症中心主任、中国科学院院士赫捷在中华医学会第十四次全国放射肿瘤学学术年会上阐述,目前我国肿瘤发病居前 5 位者依次为肺癌、胃癌、肝癌、食管癌和结肠癌。

2009 年国际肝细胞肿瘤共识小组将直径 ≤ 2 cm 的 HCC 定义为小肝癌 (small HCC, sHCC)^[3]。根据病理及临床预后,sHCC 可分为早期肝细胞癌 (early HCC, eHCC) 和进展期肝细胞癌 (advanced HCC, aHCC)。eHCC 为直径 ≤ 2 cm 的孤立结节,组织分化程度高,无血管侵犯及远处转移;aHCC 为中低分化 HCC,多侵犯血管。eHCC 约占 HCC 的 5%~10%,被认为是 DN 向 aHCC 的过渡阶段,且最终会进展为 aHCC^[4-5];主要治疗方式为手术局部切除,5 年总体生存率及无复发生存率均高于 aHCC,预后较好;eHCC 与典型 HCC 影像学表现不同,仅凭传统影像学方法难以诊断。

国内多位感染与炎症放射学专业委员会专家总结国内外相关文献,结合自身临床经验及循证医学证据对指南及标准的方法学要求,共同确立及推出 HBV 感染相关 eHCC 影像学诊断标准,以期为相关科室医生提供指导和诊断依据。

1 影像学检查方法

参考国内外相关文献^[6-13] 及国内临床实践,专家组推荐对 HBV 相关 eHCC 进行以下影像学检查。

1.1 超声

1.1.1 常规超声 检查前患者需禁食 ≥ 8 h。采用常规超声诊断仪,线阵或凸阵探头,频率 3.0~3.5 MHz,行平卧位、左侧卧位或右侧卧位扫查。嘱患者配合呼吸,采用连续扇形扫查法,行右肋间斜切、右肋缘下斜切及纵切、经剑突下横切、纵切和斜切及右

季肋间斜切扫查。

1.1.2 超声造影 检查前患者进行屏气训练。调节超声诊断仪至低机械指数超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 专用成像条件,团注造影剂后,以生理盐水冲洗时启动计时器,于注射造影剂 5~25 s 后于患者屏气状态下观察动脉期灌注,之后实时连续观察病灶门静脉期及实质期增强模式,并于获得有效信息后扫查全肝。如局部显像不清,可再次注射对比剂,检查时间为 4~6 min。储存动态影像学资料并上传至工作站。

1.2 CT 推荐使用 16 层以上多层螺旋 CT 扫描仪。嘱患者检查前 1 周内禁服含金属药物,勿接受消化道钡剂造影;检查当日禁食 ≥ 4 h,不禁水。

1.2.1 常规平扫 嘱患者仰卧,双臂上举,足先进,以膈顶为扫描基线,自膈顶扫描至肝脾下缘 2 cm。采用螺旋扫描方式,螺距 0.6~1.2,参考体质量指数选用管电压需 100~120 kV,有效管电流 200~300 mAs (或自动毫安技术),转速 0.6~0.8 s/rot。根据机型选择不同探测器组合 (16 \times 1.500 mm、32 \times 1.200 mm、64 \times 0.625 mm、128 \times 0.600 mm、320 \times 0.500 mm)。建议肝脏扫描层厚 ≤ 5.00 mm,FOV (体部) 300~350 mm。以标准或软组织重建算法重建。

1.2.2 增强扫描 推荐使用高压注射装置,经静脉团注含碘浓度 270~300 mg/ml 对比剂,流率 2.5~3.5 ml/s,用量参考 1.5~2.0 ml/kg 体质量,总量 70.0~100.0 ml。建议采用对比剂智能跟踪技术或小剂量对比剂测试时间密度曲线等个性化方案;扫描期相和延迟时间采用 3 期扫描,自开始注射对比剂计时,延迟 40 s 采集动脉晚期图像,延迟 60~70 s 采集门静脉期图像,延迟 180 s 采集延迟期图像。扫描参数及重建方式同平扫。

1.2.3 评价 CT 图像 图像需满足影像学诊断需求,清晰显示肝、脾和胆囊形态及其与周围脂肪组织的分界;平扫图像应可明确分辨肝内血管结构 (包括门静脉及肝静脉主干和主支);肝动脉期、门静脉期和延迟期增强图像需准确、清晰显示各期相肝内应强化的血管等结构。

1.3 MR 推荐以场强 ≥ 1.5 T MR 仪扫描整个肝脏。检查前禁食 6~8 h、禁水 ≥ 4 h。训练患者呼气末屏气

≥15 s,且每次呼吸深度尽量保持一致。嘱患者仰卧,头先进;采用相控阵表面腹部线圈及呼吸门控进行扫描。

1.3.1 扫描序列 平扫包括二维扰相梯度回波序列(同反相位)、快速自旋回波 T2W 及单次激发自旋平面回波弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)。增强扫描采用三维容积内插快速扰相梯度回波(gradient recalled echo, GRE) T1W, 首选轴位扫描,推荐增加冠状位 T1W 及延迟期扫描。

1.3.2 扫描参数 同反相位 T1WI:层厚 6 mm,层间距 1~2 mm;T2WI,层厚 6 mm,间距 1~2 mm;DWI 中至少采用 2 个 b 值,推荐 b=0、800 s/mm²,层厚 6 mm,层间距 1~2 mm。动态增强序列(三维容积内插快速扰相 GRE-T1WI)层厚 3 mm;动态增强扫描时相以注射对比剂时刻计算,正常循环状态下动脉期多为 23~25 s,门静脉期为 50~60 s,平衡期为 180~240 s,延迟期无特别限制,可根据实际情况进行延时扫描。根据设备型号及序列对其余参数进行优化组合。

1.3.3 肝脏特异性对比剂

1.3.3.1 肝胆期延迟时间 不同药物肝胆期采集时间不同,应参照药物说明书操作。慢性肝病和/或肝硬化患者肝实质强化程度、胆道系统排泄时间与肝功能

损伤严重程度相关,可根据具体情况适当延长肝胆期扫描时间。

1.3.3.2 反转角 常规 MR 多期动态增强扫描反转角 9°~15°,在肝胆期增加反转角可提高病灶与正常肝实质的对比度,清楚显示小病灶及胆道系统结构,但也会增加特定吸收率值,使非肝细胞结构信噪比下降,故宜根据 MR 扫描仪具体情况设定为 20°~40°。

2 共识制定方法学

本共识基于循证医学指南及标准制定方法学,参照 2011 年牛津大学循证医学中心证据分级标准、国际证据质量分级和推荐强度系统工作组推荐意见形成的方法学给出推荐意见。

3 推荐检查技术及影像学表现

3.1 超声 超声因其无辐射、操作便捷、价格低廉等优势而宜作为筛查的 eHCC 首选方法(证据级别:II,推荐强度:强)。

3.1.1 常规超声 eHCC 多表现为圆形、类圆形或不规则形低回声结节,周边无声晕,CDFI 血流无特异性。

3.1.2 CEUS 注射造影剂后,eHCC 动脉期多表现为均匀或不均匀强回声结节,延迟期与周围肝组织同步强化呈等回声,部分病灶呈低回声;增强主要呈“快进慢出”模式,见图 1。

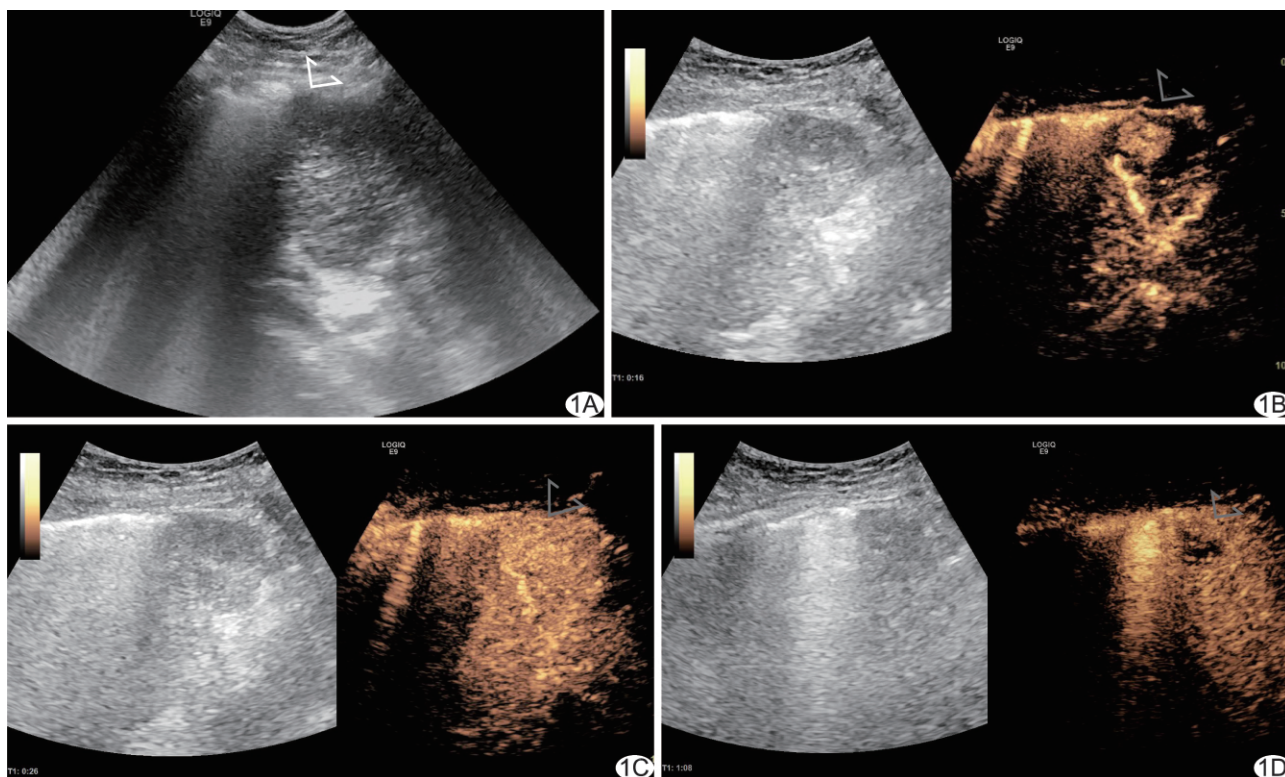


图 1 患者女,72 岁,eHCC A. 二维超声声像图示肝脏 S8 段低回声结节(箭); B. 注射造影剂 16 s 后病灶明显增强(箭); C. 注射造影剂 26 s 后病灶呈等回声(箭); D. 注射造影剂 1 min 8 s 病灶呈低回声(箭)

3.2 MRI 对诊断 eHCC 价值高,建议作为确诊 eHCC 的影像学检查方法(证据级别: II,推荐强度: 强)。见图 2、3。

3.2.1 T1WI eHCC 主要呈等信号,可呈稍低信号,仅极少数表现为高信号;部分结节反相位信号减低,提示其内存在脂肪变性。

3.2.2 T2WI eHCC 主要呈等或稍高信号,仅极少数表现为低或混杂信号。

3.2.3 DWI eHCC 多表现为 DWI 高或稍高信号,ADC 图呈低信号,提示病灶水分子弥散受限。

3.2.4 动态增强 eHCC 多表现为动脉期(动脉晚期)等信号、少数为稍高信号,极少数表现为低信号;门静脉期及延迟期呈等或低信号,尚未见呈高信号的报道。

3.2.5 肝细胞特异性对比剂对比增强 MR eHCC 于肝胆期多呈低信号。

3.3 CT eHCC CT 表现缺乏特异性,CT 宜作为 eHCC 补充检查方式(证据级别: II,推荐强度: 弱)。

3.3.1 平扫 以等密度为主,其次为稍低密度,仅个别结节于脂肪肝背景下呈相对略高密度。

3.3.2 增强扫描 动脉期多表现为等或稍低密度(相对于肝实质),少数表现为动脉期略高密度;门静脉期和延迟期 eHCC 多表现为低或稍低密度,其次表现为等密度,尚未见 eHCC 门静脉及延迟期呈高密度的报道。

4 影像学诊断 eHCC 标准

4.1 疑似病例 HBV 感染患者同时符合上述 3.1 所列影像学表现。

4.2 影像学诊断病例 影像学疑似病例同时符合上述诊断依据中的 3.2.2~3.2.5。

4.3 确诊病例 病理学诊断高分化 HCC,且直径≤ 2 cm。

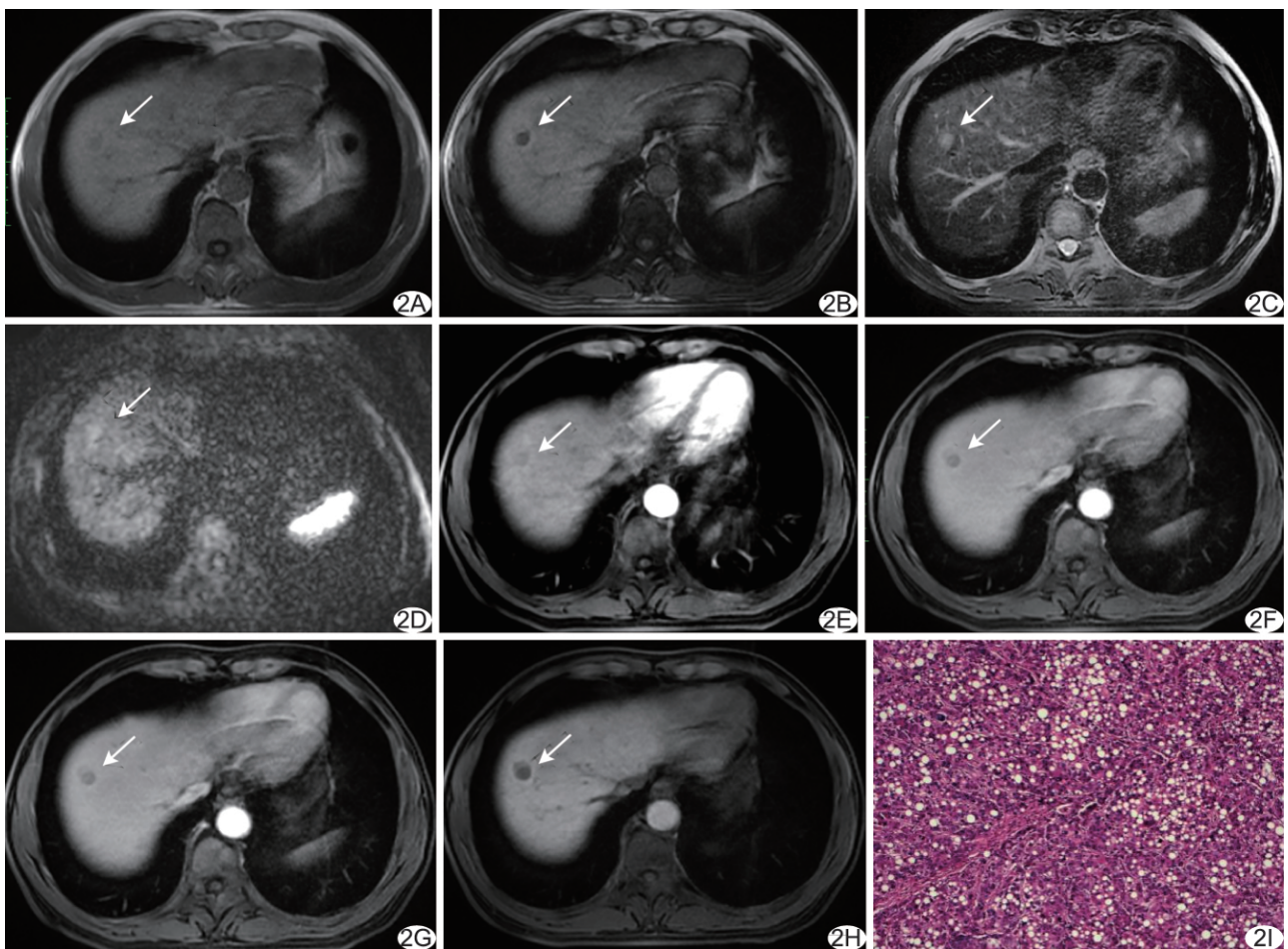


图 2 患者男,46 岁,HBV 感染者,肝硬化合并 eHCC A. 同相位 MR T1WI 示肝脏 S8 段等或稍低信号(箭); B. 病灶反相位信号减低,提示其内存在脂肪变性(箭); C. T2WI 呈稍高信号; D. DWI 呈稍高信号; E. 增强扫描动脉晚期呈等信号(箭); F、G. 门静脉期及延迟期呈低信号(箭); H. 肝胆期呈低信号; I. 病理学诊断为高分化 HCC,其内存在较多脂肪(HE,×100)

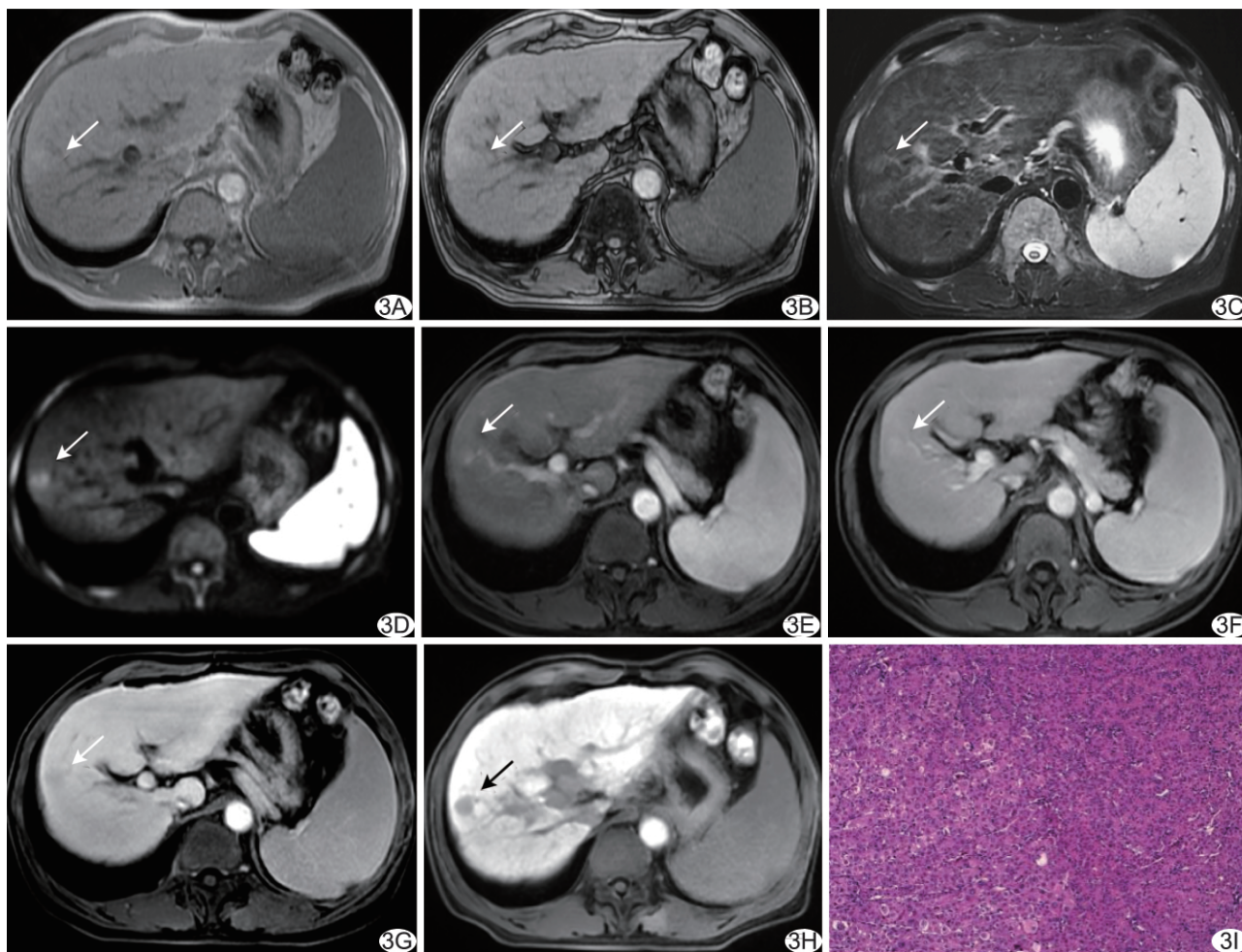


图 3 患者男, 57 岁, 肝硬化 12 年, 肝脏 S6 段 eHCC A. 病灶同相位呈稍高信号(箭); B. 反相位未见信号减低(箭); C. T2WI 呈稍高信号(箭); D. DWI 呈高信号(箭); E. 增强扫描动脉晚期轻度强化(箭); F. 门静脉期呈稍高信号, 持续强化(箭); G. 延迟期强化减低, 呈低信号(箭); H. 肝胆期呈低信号; I. 病理学诊断为高分化 HCC(HE, ×100)

5 相关热点问题共识

5.1 eHCC 定义及病理学特点 根据国际肝脏肿瘤共识小组及 WHO 消化系统肿瘤分类(2010 年版), eHCC 为直径 ≤ 2 cm 的肝内孤立结节, 组织分化程度较高, 未侵犯血管, 无远处转移^[3]。eHCC 为 HCC 的早期阶段, 反映其多步演变过程中的起始阶段; 其大体标本为边缘模糊的结节, 具有如下病理学特征: ①细胞密度增高, 超过周围组织的 2 倍, 伴细胞核浆比增高和肝板不规则增厚; ②结节呈假腺样排列, 弥漫脂肪变(约 40% 可见), 其内可见数量不等的汇管区(或门静脉系统); ③可见数量不等的非配对动脉^[3]。eHCC 侵犯间质具有特征性, 可与高级别 DN(high-grade DN, HGDN) 相鉴别^[14-15]。

5.2 国际指南诊断 eHCC 的局限性 目前 HCC 诊疗工作中广泛应用的指南由欧洲肝脏研究协会(European Association for the Study of the Liver,

EASL)、美国肝病研究协会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 及亚太地区肝脏研究学会共同制定^[16-18], 其认定的 HCC 标志性影像学诊断特征为动脉期强化、门静脉期和/或延迟期迅速廓清, 呈典型“快进快出”强化模式, 均为 aHCC 的特征, 未对早期高分化 HCC(即 eHCC) 制定影像学诊断标准, 仅 EASL 和 AASLD 提出 < 1 cm 病变可因体积过小而无法发现典型影像学特征。

5.3 影像学特征 本标准综合国内外相关研究结果认为增强 MR 检出 eHCC 的敏感度高于增强 CT, 应用肝特异性对比剂可提高 MR 诊断 eHCC 的效能。eHCC 病灶多 ≤ 2 cm, 平扫不易发现, 增强扫描多表现为动脉期无明显强化, 仅在门静脉期或延迟期相对周围肝实质而呈低密度或信号; DWI 高信号、肝特异性对比剂成肝肝胆期低信号可作为诊断 eHCC 的影像学依据。CEUS 检查中 eHCC 动脉期多富于血供, 这

与其增强 MRI 特点有所不同,但具体原因不详,可能与 CEUS 可实时监测及 2 种检查对比剂分子结构不同相关,其病理基础则可能与未充分发展的异常供血动脉及血窦内皮毛细血管化、瘤体内窦血管腔与周围肝组织窦血管腔相连有关。

5.4 鉴别诊断

5.4.1 HGDN 平扫 MR T1WI 呈高、等或稍低信号, T2WI 呈低、等或稍高信号, DWI 多呈等信号; 增强扫描动脉期无明显强化或仅轻度强化, 门静脉期及延迟期呈等或低信号, 肝胆期呈低或高信号^[19-20]。

HGDN 具有细胞学或组织学异型性, 但尚不足以诊断 HCC, 病理学上多表现为细胞密度增高, 肝板增厚, 局部形成假腺样结构, 属癌前病变。HGDN 与 eHCC 的细胞及结构特点差异均不显著, 是否存在间质浸润是 HGDN 与 eHCC 的强有力鉴别点, 发现肿瘤细胞浸润入结节内汇管区或者纤维间隔即可诊断为 eHCC^[3]。

5.4.2 aHCC 平扫 MRT1WI 多呈低信号, T2WI 呈稍高信号, DWI 呈高信号; 增强扫描呈“快进快出”, 肝特异性对比剂增强扫描肝胆期呈低信号^[19-20]。aHCC 细胞密度较 eHCC 明显增高, 核浆比明显更高, 呈梁状、假腺样或实性排列, 破坏性推挤性生长, 肿瘤细胞少见脂肪变。与正常肝组织血窦内皮不同, HCC 间质由衬覆单层内皮细胞的血窦样腔隙组成。aHCC 血窦显示“毛细血管化”改变, 由肿瘤新生动脉供血, 称为“非配对”动脉, 即不伴小胆管和门静脉的动脉结构; 病理学上 aHCC 组织内无汇管区结构, 仅于肿瘤周边可见受侵内陷的汇管区, 与周围肝组织分界清, 可见纤维包膜^[3,15]。

综上, 本标准通过总结 eHCC 的影像学征象, 为影像科医师和临床医师提供明确诊断依据, 以期提高 eHCC 检出率及临床诊断符合率, 为深入开展 eHCC 影像组学研究、合成诊疗一体化探针以及制备肝纤维化可逆转期探针提供理论基础, 同时有助于制定治疗方案及评估疗效。

[参考文献]

- [1] WANG M, WANG Y, FENG X, et al. Contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus to liver cancer in China north areas; Experience of the Chinese National Cancer Center[J]. *Int J Infect Dis*, 2017, 65(12):15-21.
- [2] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政管理局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(7): 635-647.
- [3] International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia [J]. *Hepatology*, 2009, 49(2):658-664.
- [4] HYTIROGLOU P. Well-differentiated hepatocellular nodule: Making a diagnosis on biopsy and resection specimens of patients with advanced stage chronic liver disease [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2017, 34(2):138-145.
- [5] KOBAYASHI M, IKEDA K, HOSAKA T, et al. Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis [J]. *Cancer*, 2006, 106(3):636-647.
- [6] DIETRICH C F, KONO Y, COSGROVE D, et al. Contrast enhanced ultrasound: Liver imaging reporting and data system (CEUS LI-RADS)[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43:S38-S39.
- [7] 中华医学会放射学分会腹部学组. 腹部 CT 扫描规范指南(试用稿)[J]. *中华放射学杂志*, 2007, 41(9):999-1004.
- [8] DING Y, RAO S X, CHEN C, et al. Assessing liver function in patients with HBV-related HCC: A comparison of T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging with DWI[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(5):1392-1398.
- [9] PIETRYGA J A, BURKE L M, MARIN D, et al. Respiratory motion artifact affecting hepatic arterial phase imaging with gadoxetate disodium: Examination recovery with a multiple arterial phase acquisition[J]. *Radiology*, 2014, 271(2):426-434.
- [10] van KESSEL C S, VELDHUIS W B, van den BOSCH M A, et al. MR liver imaging with Gd-EOB-DTPA: A delay time of 10 minutes sufficient for lesion characterisation[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(10):2153-2160.
- [11] ESTERSON Y B, FLUSBERG M, OH S, et al. Improved parenchymal liver enhancement with extended delay on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with parenchymal liver disease: Associated clinical and imaging factors[J]. *Clin Radiol*, 2015, 70(7):723-729.
- [12] BASHIR M R, MERKLE E M. Improved liver lesion conspicuity by increasing the flip angle during hepatocyte phase MR imaging[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(2):291-294.
- [13] 杨正汉, 冯逢, 王霄英. 磁共振成像技术指南[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007:185-212.
- [14] SATO T, KONDO F, EBARA M, et al. Natural history of large regenerative nodules and dysplastic nodules in liver cirrhosis: 28-year follow-up study[J]. *Hepatol Int*, 2015, 9(2): 330-336.
- [15] NIU Z S, NIU X J, WANG W H, et al. Latest developments in precancerous lesions of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(12):3305-3314.
- [16] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4):908-943.
- [17] TERRAULT N A, LOK A S F, MCMAHON B J, et al.

- Update on prevention, diagnosis, and treatment and of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018,67(4):1560-1599.
- [18] OMATA M, CHENG A L, 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.
- [19] KIM B R, LEE J M, LEE D H, et al. Diagnostic performance of gadoxetic acid-enhanced liver MR imaging versus multidetector CT in the detection of dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2017,285(1):134-146.
- [20] SANO K, ICHIKAWA T, MOTOSUGI U, et al. Imaging study of early hepatocellular carcinoma: Usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging[J]. Radiology, 2011,261(3):834-844.

编委名单

主 持:李宏军

执行主持:刘 强 边 杰

执行秘书:罗佳文 李 莉

共同执笔人:罗佳文 张 琰 熊婧彤 刘绍玲

专家组成员(按照姓氏笔画顺序):

于德新 王苏丹 边 杰 邢立红 任美吉 任基伟 刘 强 刘绍玲 刘晶哲

许建荣 李 莉 李 萍 李宏军 张 琰 张瑞平 陈 卉 陈 昊 陈天武

罗佳文 殷小平 高 飞 郭 坤 郭凌飞 崔光彬 曾宪涛 谢海柱 熊婧彤