

磁共振扩散加权成像在肝癌化疗栓塞术后疗效评价中的应用

杨欢, 李文涛, 许立超

复旦大学附属肿瘤医院介入科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是临床不可切除肝癌的主要治疗方法, 扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)作为一种无创的MRI功能成像, 能先于肿瘤形态学改变, 观察到肿瘤的功能改变, 在肝癌化疗栓塞术后的随访中, 能够及时、准确地检测到肝内新发病灶, 鉴别肿瘤组织的坏死和残留。

[关键词] 肝癌; 扩散加权成像; 经导管动脉化疗栓塞; 表观弥散系数; 随访

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.04.012

中图分类号: R730.44; R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)04-0311-05

The value of MR diffusion-weighted imaging in the assessment of tumor response after TACE in patients with hepatocellular carcinoma YANG Huan, LI Wentao, XU Lichao (Department of Interventional Therapy, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LI Wentao E-mail: liwentao@126.com

[Abstract] Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is the main treatment method for advanced hepatocellular carcinoma (HCC). As a non-invasive functional MR imaging, diffusion weighted imaging (DWI) can reflect the functional changes in tumor before morphologic changes. In the follow-up of HCC after TACE, DWI can detect new lesions and distinguish necrotic neoplastic tissue and residual neoplastic tissue timely and accurately.

[Key words] Hepatocellular carcinoma; Diffusion weighted imaging; Transcatheter arterial chemoembolization; Apparent diffusion coefficient; Follow-up

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重危及人类健康的常见恶性肿瘤之一, 居全球恶性肿瘤第6位^[1]。我国每年肝癌死亡人数占全球肝癌死亡人数的53%^[2], 约75%的肝癌患者由于有乙型肝炎病毒感染背景合并肝硬化、肝功能损害、肿瘤多中心发生以及早期扩散和转移, 在发现时已失去手术机会^[1]。介入治疗是目前公认的对不可切除中、晚期肝癌的主要治疗手段, 其中经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是肝癌介入治疗的主要方法^[3]。由于肝癌具有丰富侧支循环^[4], 滋养血管栓塞常不完全, 造成肝癌极易复发, 患者一般需要接受数次TACE术, 术后随访及时和准确评价疗效是TACE术取得良好疗效

的重要保证。

由于TACE术后病灶组织成分复杂, 目前仍无最佳影像学方法对术后的疗效进行准确的判断。近年, 随着功能影像学的兴起, 其在肿瘤疗效的预测和早期评价方面显出优势, 具有广阔的临床应用前景, 本研究就扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)对肝癌TACE术后早期疗效的评价做一综述。

1 肝癌TACE术后随访常用检查及评价方法

肝癌TACE术后的随访方法包括CT、MRI、PET、B超和DSA等, 目前最常用的检查方法是CT检查, 能够较准确地显示病灶的位置、大小、形态、数目及碘油的沉积情况, 但高密度的碘油会产生伪影, 可能会掩盖有活性的肿瘤组织; MRI具有良好的组织分辨率, 无辐射, 且碘

油对MRI信号无明显影响, 但部分小病灶极易漏诊; PET价格昂贵; DSA为有创伤性检查, 一般不作为常规随访方法; B超检查方便, 但受检查者水平影响较大, 且难以确定肿瘤的坏死程度。

目前肿瘤治疗疗效评价以病理检查为金标准, 但这种方法重复实施的可行性差, 具有创伤性和滞后性。既往临床上常用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)来评价非手术切除恶性肿瘤的治疗效果, 该标准主要的评价指标是肿瘤大小的变化, 而不能评价TACE术后引起的肿瘤细胞坏死^[3]。修订RECIST标准虽然增加了对治疗引起肿瘤坏死的考虑, 但却未提出量化的标准^[5]。然而, TACE术后肿瘤大小的改变常在1个月以后, 所以它们评价肝癌TACE术后早期疗效的能力非常有限^[6]。术后肿瘤组织功能状态的改变则要比形态学改变早的多, DWI是一种MRI功能成像方法, 通过观察活体组织内水分子的微观运动, 能够早期发现TACE术后肿瘤组织的功能学变化^[7], 研究表明, DWI有望成为肝癌TACE术后疗效判断及随访的有效手段^[8]。

2 DWI的工作原理及重要参数

2.1 DWI的工作原理

DWI通过检测活体组织内水分子的无规则运动, 间接反映组织微观结构及功能变化, 为诊断疾病提供信息^[9]。活体组织中水分子的扩散受多种因素制约, 包括细胞数量、细胞间隙、细胞膜通透性、大分子蛋白含量、组织均匀程度等, 临床上常用表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)作为DWI的定量测量标准, 所以, DWI既能通过组织不同的信号强度观察形态学改变, 又能通过ADC值对组织进行量化分析, 属形态和功能双重成像^[10]。

原发性肝癌的肿瘤细胞密集, 细胞间隙小, 水分子运动受限, 癌灶在DWI图像上呈高信号, ADC值较低^[11]。肝癌细胞分化越差, 细胞数越多, 细胞排列也越紧密, 可引起水分子扩散受限从而使ADC值降低。在TACE术后,

由于碘油栓塞末梢血管致肿瘤缺血、缺氧及局部高浓度细胞毒作用, 使肿瘤细胞膜通透性增加、破裂、崩解, 大量细胞内液漏出, 组织间隙扩大, 造成细胞外水分子自由扩散增加, 使肿瘤区域平均ADC值升高^[12]。肿瘤坏死越多, 其平均ADC值越高, 通过测定肝癌介入治疗前、后肿瘤ADC的平均值, 即可判断治疗疗效及复发情况。

2.2 b值

b值即扩散梯度系数, b值的选择会影响DWI对肝癌的显示。DWI反映的是体素内的水分子运动, 当增大到一定程度, 水分子的布朗运动对DWI的信号影响逐渐加重, 而血流灌注的水分子运动已超出1个体素范围, 这时DWI所反映的主要是组织内水分子的布朗运动^[10]。即b值越小, 水分子扩散的比例越小, 受血流灌注的影响越大; 相反, b值越高, 水分子扩散的比例越大, 局部血流灌注对水分子运动的影响越小。因此, 要想利用ADC值准确地反映组织内水分子的热运动水平, 应选较大的b值。但是, 高b值意味着需要较长的TE成像, 对于肝脏这种T₂值较短的器官来说, 图像的信噪比就会明显下降, 影响图像质量。袁正等^[13]发现b值为500 s/mm²时能够得到较佳图像信噪比, 同时也能准确地地区分坏死组织与活性肿瘤组织。关于肝癌TACE术后DWI检查时b值的取值, 大部分学者认为b值取400~600 s/mm²时, 能够得到最佳的病灶和正常组织的图像对比度^[13]。

3 DWI评价肝癌TACE术后疗效

3.1 TACE术后病灶信号特征

TACE术后, 碘油沉积区的信号较复杂, 在DWI上表现为低、等或稍高信号的混杂, 可能是由于有的碘油沉积区肿瘤组织完全坏死而呈低信号, 有的碘油沉积灶内部还存在肿瘤活性组织而呈等或稍高信号^[14]。有研究^[15]显示, 碘油沉积完整组, CT表现为形态光整的高密度碘油沉积灶, DWI表现为均匀低信号, DSA造影见碘油沉积完整, 未见肿瘤染色; 碘油沉积灶部分缺损组, CT表现为病灶内大部分被碘

油充填,但形态不完整,出现局部缺损,增强后,局部缺损区可见强化,DWI上病灶大部分呈低或稍低信号,碘油缺损区为高信号,DSA造影见病灶内部出现肿瘤染色;碘油少量沉积组,CT见病灶中碘油沉积不完整,呈不规则散在分布,增强后见病灶内存在大量肿瘤组织,强化明显,中央出现或多或少坏死区,强化不明显或无强化,在DWI上散在分布的碘化油沉积区表现为低信号,CT图像上的坏死区表现为低或稍低信号,肿瘤活组织为高信号,DSA造影可见大量肿瘤染色,病灶中央为乏染色区;无或极少量碘油沉积组,CT图像上偶见小点状高信号,增强后可见肿瘤活组织强化,中央坏死区无明显强化,DWI上病灶中央信号低,周围信号高,与CT上强化的肿瘤组织相一致,DSA造影表现为病灶周围部染色明显,中央出现大或小的乏血供区。

新发病灶在 T_1 WI上表现为低信号, T_2 WI上表现为稍高或较高信号,部分小病灶(<1.0 cm)在 T_2 WI上信号相对较低,极易漏检或不能显示^[14],在DWI上均为高信号。袁正等^[14]发现,新发病灶在DWI上与 T_2 WI相比,具有更高的对比信噪比,这是由于肝癌含水量增多,水分子自由扩散运动受限,在DWI上其信号强度明显升高,所以DWI是检测肝内新发病灶的敏感序列。

TACE术后病灶的残留或复发组织在DWI上表现为局部稍高或高信号,主要是由于局部的细胞密度较高,水分子运动受限所致,而术后病灶内部的坏死组织,表现为CT平扫呈较低密度,增强后无明显强化,DSA检查局部无明显染色,这些区域在DWI上表现为不规则的较低或低信号,推测主要是由于肿瘤细胞发生坏死,细胞膜破裂、溶解、细胞数量减少,水分子运动不受限所致。

3.2 ADC值定量评价TACE术后治疗反应

TACE术后各组织ADC值由低到高依次为:术前肿瘤组织 $<$ 术后残留肿瘤组织 $<$ 肝组织 $<$ 术后复发肿瘤组织 $<$ 术后凝固性坏死肿瘤组织^[10]。利用各组织ADC间具有差异的性

质,可鉴别TACE术后坏死组织与残留肿瘤组织或复发肿瘤组织。范卫君等^[10]的研究发现,当b值为1 000、500和300 s/mm²时,对应的术前肿瘤组织ADC值为 $(1.02\pm 0.19)\times 10^{-3}$ 、 $(1.42\pm 0.26)\times 10^{-3}$ 和 $(1.78\pm 0.12)\times 10^{-3}$ mm²/s,凝固性坏死组织的ADC值分别为 $(1.68\pm 0.32)\times 10^{-3}$ 、 $(1.91\pm 0.51)\times 10^{-3}$ 和 $(1.94\pm 0.54)\times 10^{-3}$ mm²/s,复发肿瘤组织的ADC值分别为 $(1.28\pm 0.07)\times 10^{-3}$ 、 $(1.50\pm 0.38)\times 10^{-3}$ 和 $(2.12\pm 0.55)\times 10^{-3}$ mm²/s,3者之间差异有统计学意义。术后残留肿瘤组织的ADC值分别为 $(1.06\pm 0.14)\times 10^{-3}$ 、 $(1.21\pm 0.18)\times 10^{-3}$ 和 $(1.45\pm 0.10)\times 10^{-3}$ mm²/s,介于术前肿瘤组织与术后复发肿瘤组织之间,但3者之间差异无统计学意义,但其与凝固性坏死之间的差异具有统计学意义^[10]。袁正等^[14]发现,TACE术后,肿瘤活性组织ADC值为 $(1.40\pm 0.26)\times 10^{-3}$ mm²/s,而肿瘤坏死组织ADC值为 $(2.22\pm 0.31)\times 10^{-3}$ mm²/s,肿瘤坏死组织具有更高的ADC值,2者差异具有统计学意义,以 1.57×10^{-3} mm²/s为阈值,诊断坏死组织的灵敏度为100.0%,特异度为66.7%,以 1.84×10^{-3} mm²/s为阈值,诊断坏死组织的灵敏度为92.3%,特异度为100.0%。

在不同b值下,各组织ADC值随着b值的减小而增大,除凝固性坏死的差异无统计学意义,其它组织差异均有统计学意义,在b值为300 s/mm²时,肝实质及活性肿瘤组织与肝内凝固性坏死组织的ADC值差异最小,当b为1 000 s/mm²时,DWI图像较真实地反映了水分子的扩散运动,肝实质及活性肿瘤组织与肝内凝固性坏死组织的ADC值差异最大^[10]。范卫君等^[10]认为,这是由于肝实质及活性肿瘤组织的血供明显较凝固性坏死组织丰富,在b值为300 s/mm²时,血流灌注影响较大,血供丰富组织的ADC值增幅较大,当b为1 000 s/mm²时,血流灌注影响小,较真实地反映水分子的扩散运动,故而使差异缩小。

3.3 评价肝功能储备

肝脏具有很强的储备功能及再生能力,可耐受70%或更多的肝切除,然而在病病情

况下, 肝脏的储备功能受损, 在此基础上的介入治疗, 对肝储备功能的影响直接关系到预后^[16]。

徐光如等^[17]的研究发现, 介入术后4周, 肝功能进展组与稳定组在治疗前相关临床指标及Child-Pugh分级方面差异无统计学意义, 但术前进展组肝组织的ADC值明显低于稳定组, 2者差异有统计学意义, 提示术前肝脏ADC值与肝储备功能相关, 术前肝组织ADC值越低, 术后发生肝功能进展的可能性越大。

徐光如等^[17]的研究还发现, 术后进展组、稳定组肝组织的ADC值均降低, 进展组术后肝组织ADC值明显低于稳定组, 但只有进展组术前、术后ADC值差异有统计学意义, 稳定组术前、术后的ADC值差异无统计学意义。

3.4 体素内不相干运动

体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)是以DWI原理为基础的多b值DWI^[18]。在低b值时, ADC值受微循环灌注影响更大, 运用双指数模型计算可与组织水分子扩散相分离。

肝癌微循环功能状态是肝癌发生转移的最主要因素之一^[19]。宋琼等^[19]的研究发现, 原发性肝癌中假扩散系数D值及灌注分数F与微血管密度比呈显著正相关, 相关系数分别为0.480和0.483, *P*值分别为0.004及0.003, 而真扩散系数D值与微血管密度无相关性, 相关系数为0.020, *P*=0.910>0.05。运用IVIM不仅可早期提示患者发生复发转移的可能性大小, 也可以在一定程度上代替组织学检查, 用于术后评估疗效。

4 优势与不足

DWI不需要注射对比剂, 能够敏感地检出术后新发病灶, 准确地区分肿瘤活组织与坏死组织, 在术后随访中具有广阔前景。但DWI图像信噪比及空间分辨率欠佳, 平面回波成像存在相关伪影。而且DWI中所测ADC值为平均值, 有研究表明^[20], 使用平均ADC值来评价肝癌TACE术后疗效, 不能反映肝癌的异质性。也有研究表明, DWI对检测肿瘤复发虽然特异

度较高, 但灵敏度却低于增强MRI^[21]。

5 结语

DWI作为一种功能成像方法, 能先于形态学改变观测到功能变化, 并能通过ADC值量化分析, 在肝癌随访诊断的早期疗效评价及选择个性化治疗中具有重要的临床意义, 值得进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] DONG S, YE X D, YUAN Z, et al. Relationship of apparent diffusion coefficient to survival for patients with unresectable carcinoma after chemoembolization [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81: 472-477.
- [2] FERLAY J, BRAY F, PISANI P, et al. Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5 [DB/CD]. Lyon: IARC, 2001.
- [3] VILGRAIN V. Advancement in HCC imaging: diagnosis, staging and treatment efficacy assessments: hepatocellular carcinoma: imaging in assessing treatment efficacy [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17: 374-379.
- [4] GESCHWIND J F, RAMSEY D E, CLEFFKEN B, et al. Transcatheter arterial chemoembolization of liver tumor: effects of embolization protocol on injectable volume of chemotherapy and subsequent arterial patency [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2003, 26: 111.
- [5] LENCIONI R, LLOVET J M. Modified RECIST (mRECIST) assessed for hepatocellular carcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 52-60.
- [6] JAFFE C C. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3245-3251.
- [7] CHEN C Y, LI C W, KUO Y T, et al. Early response of hepatocellular carcinoma to transcatheter arterial chemoembolization: choline levels and MR diffusion constants--initial experience [J]. *Radiology*, 2006, 239: 448-456.
- [8] 马霄虹, 周纯武. MR扩散加权及灌注成像对肝癌介入治疗疗效的研究进展 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2013, 36(4): 344-348.
- [9] ICHIKAWA T, HARADOME H, HACHIYA J, et al. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequences: detection and characterization of focal hepatic lesion [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, 170(2): 397-402.
- [10] 范卫君, 张亮, 欧阳育树, 等. 磁共振扩散加权成像评价原发性肝癌经导管动脉化疗栓塞术疗效的随访研究 [A]. 2009年世界肿瘤介入学术大会汇编 [C]. 世界肿瘤介入学会(WCIO), 2009: 2.
- [11] 罗敏, 高源统, 彭文献, 等. 扩散加权序列动态评估原发性肝癌疗效的应用价值 [J]. *放射学实践*, 2011, 26(1): 55-58.
- [12] KAMEL I R, BLUEMKE D A, ENG J, et al. The role of

- function MR imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17(3): 505-512.
- [13] 袁正, 许立超, 叶晓丹, 等. MR扩散加权成像在肝癌介入治疗后随访中的图像评价 [J]. *放射学实践*, 2009, 24(11): 1223-1227.
- [14] 袁正, 董生, 许立超, 等. 磁共振扩散加权成像在肝癌化疗栓塞术后随访中的临床应用 [J]. *临床放射学杂志*, 2009, 28(6): 821-824.
- [15] 袁正, 肖湘生, 刘士远, 等. 磁共振扩散加权成像在肝癌TACE术后随访中的定性和定量研究 [J]. *介入放射学*, 2007, 16(12): 820-824.
- [16] SU C W, CHAN C C, HUNG H H, et al. Predictive value of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio for hepatic fibrosis and clinical adverse outcomes in patients with primary biliary cirrhosis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43: 876-883.
- [17] 徐光如, 张明辉, 朱红星, 等. 磁共振ADC值评价肝硬化合并肝癌介入治疗后肝功能储备的初步研究 [J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22(1): 36-39.
- [18] DIJKSTRA H, BARON P, KAPPERT P, et al. Effects of microperfusion in hepatic diffusion weighted imaging [J]. *EurRadiol*, 2012, 22: 891-899.
- [19] 宋琼, 马静, 饶圣祥, 等. MR全肝IVIM灌注分析对肝癌循环功能状态的影像生物学标记物的评价研究 [J]. *影像诊断与介入放射学*, 2013, 22(3): 181-184.
- [20] MOFFAT B A, CHENEVERT T L, LAWRENCE T S, et al. Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102: 5524-5529.
- [21] 魏君臣, 李献祖, 胡喜斌, 等. 肝脏磁共振扩散加权成像对肝癌化疗栓塞后疗效评价的实验性研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2012, 31(4): 578-581.

(收稿日期: 2014-06-30 修回日期: 2014-09-28)