

## •肿瘤介入 Tumor intervention•

## 原发性肝癌 TACE 术后完全缓解病灶磁共振 ADC 值可重复性及一致性研究

杜 鲲, 管 生, 胡小波, 刘 朝, 李明省, 陈 振, 彭 强

【摘要】目的 评估原发性肝癌介入术后完全缓解病灶磁共振表观扩散系数(ADC)值测量的可重复性和一致性,为临床应用提供参考。方法 对 21 个完全缓解病灶在术后第 1、3、6 个月时由同一医师同一序列测量 ADC 值、不同医师间隔 1 周测量病灶的 ADC 值,通过计算组内相关系数(ICC)值及绘制 Bland-Altman 图表确定 ADC 值测量的可重复性及一致性。ICC 值大于 0.75 表示信度良好,可重复性高,75%的位点位于 Bland-Altman 图 95%的置信区间的参考线内,其一致性高。结果 A 医师术后 1、3、6 个月测量 ICC 值分别为 0.928、0.878、0.934;B 医师术后 1、3、6 个月测量 ICC 值分别为 0.873、0.940、0.871,1 周前不同时间 A、B 医师 1、3、6 个月测量 ICC 值分别为 0.854、0.940、0.960;1 周后不同时间 A、B 医师术后 1、3、6 个月测量 ICC 值分别为:0.788、0.945、0.858,均大于 0.75,提示可信度较高,可重复性强。90%的位点 Bland-Altman 图 95%的置信区间的参考线内,数值测量的可重复性高。结论 HCC 完全缓解病灶的 ADC 值稳定,测量具有较高的一致性和可重复性,可以动态观察原发性肝癌介入治疗后病灶的稳定程度,可及时有效的评估巩固治疗时机。

【关键词】肝肿瘤;表观扩散系数;介入治疗;重复性;一致性

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-11-0867-05

**Magnetic resonance apparent diffusion coefficient values of the completely remitted lesions of primary hepatocellular carcinoma after TACE: a study of their repeatability and consistency** DU Kun, GUAN Sheng, HU Xiao-bo, LIU Chao, LI Ming-xing, CHEN Zhen, PENG Qiang. Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: GUAN Sheng, E-mail: gsradio@126.com

【Abstract】Objective To assess the repeatability and consistency of magnetic resonance apparent diffusion coefficient (MR ADC) values of the completely remitted lesions of primary hepatocellular carcinoma (HCC) after TACE in order to provide a reference for clinical application. Methods The MR ADC values of 21 completely remitted lesions were measured at 1, 3 and 6 months after TACE by the same radiologist (radiologist A) using the same sequence, which were measured again by another radiologist (radiologist B) one week later. By calculating the intra-class correlation coefficient (ICC) value and drawing Bland-Altman graph, the repeatability and consistency of the ADC value measurement were evaluated. ICC values > 0.75 indicated good reliability and high repeatability. The consistency was considered to be enough high when 75% of the sites were located in the 95% confidence interval within the reference line on the Bland-Altman graph. Results The ICC values measured by radiologist A 1, 3 and 6 months after TACE were 0.928, 0.878 and 0.934 respectively, which were 0.873, 0.940 and 0.871 respectively measured by radiologist B. The ICC values measured by radiologist A and radiologist B at different time one week before 1, 3 and 6 months after TACE were 0.854, 0.940 and 0.960 respectively, while the values were 0.788, 0.945 and 0.858 respectively one week after 1, 3 and 6 months after TACE. All the above values were greater than 0.75, indicating that the reliability was high. As 90% of the sites were located in the 95% confidence interval within the reference line on the Bland-Altman graph, the repeatability was regarded to be very high. Conclusion The ADC values of the completely remitted lesions of HCC after TACE are quite stable. The measurements of ADC

values for these lesions carry high degree of repeatability and consistency. With the help of ADC values, the stability of HCC lesions after

TACE can be dynamically assessed and the therapeutic effectiveness can be promptly evaluated. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 867-871)

【Key words】 hepatic neoplasms; apparent diffusion coefficient; interventional treatment; repeatability; consistency

原发性肝癌在我国高发,目前,我国发病人数约占全球的 55%,在肿瘤相关死亡中位居第二<sup>[1]</sup>。介入治疗是全球共识的非手术首选疗法。MRI 中的 DWI 序列是一项可以在活体状态下反映组织病理、生理变化的新技术,被广泛应用于肿瘤的诊疗及术后随访领域。目前对 HCC 病灶表观扩散系数(ADC)测量的可重复性及一致性研究较少<sup>[2,3]</sup>,本研究通过对 21 例经皮肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗后完全缓解病灶在不同时间测量其 ADC 值,进行同一观测者及观测者间的对照比较,探讨磁共振扩散加权序列的 ADC 值的一致性和测量的可重复性。为根据病灶 ADC 值预测预后及调整随访时间提供理论支持。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2009 年 7 月至 2011 年 1 月就诊我院的原发性肝癌(BCLC A-B 级,Child-Pugh A-B 级)单发病灶患者,所有患者均符合 1990 年全国肿瘤防治办公室、中国抗癌协会制定的原发性肝癌临床诊断标准,均进行了 TACE 治疗,术后第 1、3、6 个月复查 MRI 增强扫描均无强化的 21 例,男 17 例,女 4 例,年龄 46 ~ 78 岁,平均年龄 56 岁,病灶直径 1.9 ~ 6.3 cm,平均 3.2 cm。

### 1.2 方法

1.2.1 影像检查方法 所有病例术后随访 1、3、6 个月中均用 SIEMENS AVANTO 1.5 T 超导 MRI 仪进行扫描。采用体部线圈,轴面,以自旋回波平面成像序列(SE-EPI)扫描,TR 4000 ms,TE86 ms,层厚 8 mm,层距 1.5 mm,矩阵 128 × 128,激励次数(NEX)1 次,视野 36 cm × 36 cm,采集带宽 62.5 kHz,扩散梯度因子(b)为 0.800 s/mm<sup>2</sup>,弥散方向 ALL,频率编码方向 R/L;常规施加呼吸门控监测患者屏气情况,常规施加频率选择脂肪抑制技术,常规 T1WI、T2WI。MRI 增强扫描行轴面、冠状面 T1WI 扫描,扫描参数同平扫 T1WI,Gd-DTPA 经肘静脉快速注入,用量为 0.1 mmol/kg 体重。

1.2.2 影像分析 由 2 名高年资医师对 21 个病灶各序列所得图像特点进行对比分析,利用仪器自带

的软件进行肝脏癌灶的 ADC 值测量,对每层肿瘤区域进行感兴趣区(ROI)手动勾画,原则尽量包括该层面的肿瘤部分,最终的 ADC 值取每个层面肿瘤区域 ADC 值的平均值。

观察同一观测者的可重复性:医师(A、B)采用盲法分别进行病灶的 ADC 测量并记录。在第 1 次测量后,相隔 1 周时间(以消除记忆影响)对相同病例进行再次测量。分别对 A 和 B 医师的前后 2 次数据的结果进行统计学分析,评价其前后 2 次数值的一致性。

观察观测者间的可重复性:对 A 和 B 医师测量数据进行比较,评价不同操作人员对病灶 ADC 值测量的一致性和可重复性的影响。

### 1.3 统计学分析

用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析,观测者内及观测者间测量可重复性研究采用组间相关系数(ICC)检验,其值介于 0 ~ 1 之间,0 表示不可信,1 表示完全可信,一般以为信度系数低于 0.4 表示重复性差,大于 0.75 表示信度好,一致性高。同一观测者及观测者间测量的一致性研究采用 Bland-Altman 图检验。

## 2 结果

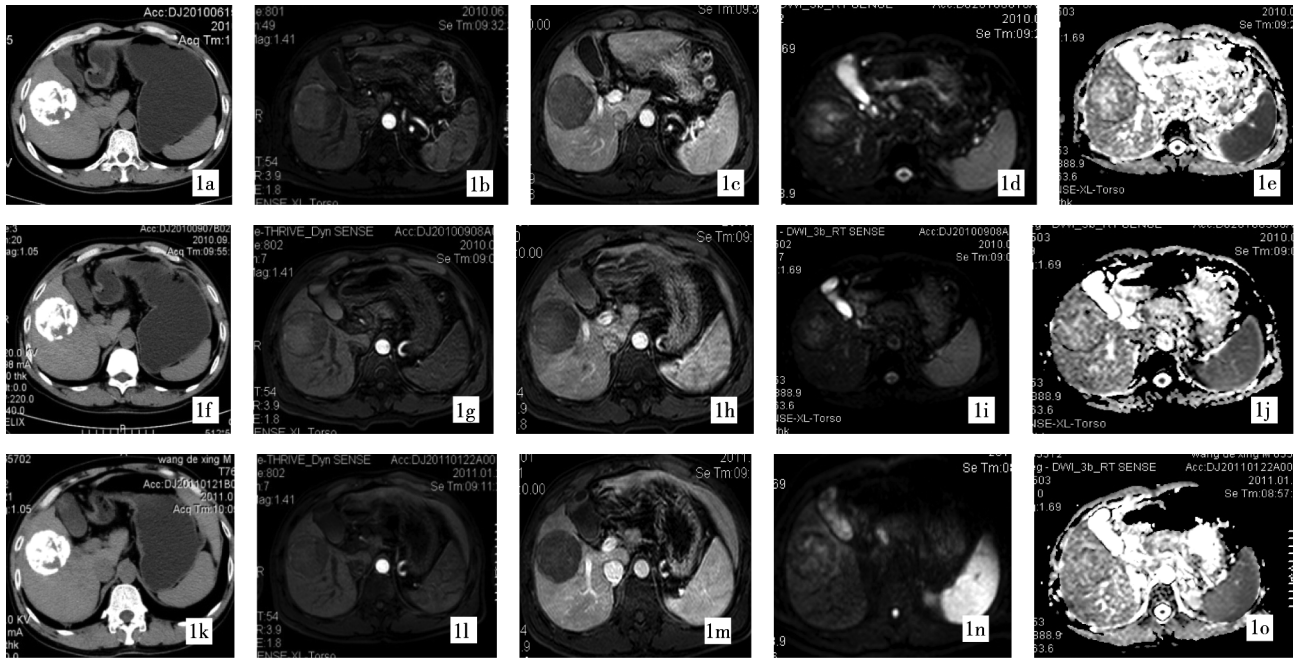
### 2.1 图像质量

检查前进行呼吸门控和屏气训练,选取信噪比高,能清楚显示肝内管道系统、无明显运动伪影图像(图 1)。

### 2.2 数据测量结果

2.2.1 同一观测者对同一序列 2 次 ADC 值测量结果一致性研究 同一观测者针对同一序列分别进行 2 次测量结果如下:A 医师术后 1、3、6 个月测量 ICC 值分别为 0.928、0.878、0.934;B 医师术后 1、3、6 个月测量 ICC 值分别为 0.873、0.940、0.871,均大于 0.75,提示组内一致性较高。A 医师 95%可信区间分别为:0.831 ~ 0.970、0.724 ~ 0.949、0.845 ~ 0.973;B 医师 95%可信区间分别为:0.714 ~ 0.947、0.858 ~ 0.976、0.709 ~ 0.946(表 1)。

2.2.2 2 名观测者针对同一序列进行 ADC 值测量结果一致性研究 2 名观测者针对同一序列进行测



1a、1f、1k 代表 1、3、6 个月 CT 平扫示碘油沉积满意,1b、1g、1l 示同期 MRI 增强动脉期无强化,1c、1h、1m 示同期门脉期病灶信号无变化;1d、1i、1n 示同期 DWI 上呈混杂信号,1e、1j、1o 示同期 ADC 图呈混杂信号,值分别为:  $(1.61 \pm 0.17) \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.61 \pm 0.13) \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.61 \pm 0.12) \text{ mm}^2/\text{s}$

图 1 术后 1、3、6 个月随访图像

表 1 同一医师不同时间内测 ADC 值的组内一致性分析

测值	A 医师			B 医师		
	1个月	3个月	6个月	1个月	3个月	6个月
ICC	0.928	0.878	0.934	0.873	0.940	0.871
95% 可信区间	0.831	0.724	0.845	0.714	0.858	0.709

量结果分析如下:1 周前不同时间 A、B 医师 1、3、6 个月测量 ICC 值分别为 0.854、0.940、0.960;1 周后不同时间 A、B 医师 1、3、6 个月测量 ICC 值分别为:

0.788、0.945、0.858, 均大于 0.75, 提示组内一致性高。1 周前测值 95% 可信区间分别为:0.675 ~ 0.938、0.859 ~ 0.975、0.904 ~ 0.984;1 周后医师 95% 可信区间分别为:0.547 ~ 0.908、0.869 ~ 0.977、0.683 ~ 0.939(表 2)。

2.2.3 Bland-Altman 图 1 ~ 3 个月、3 ~ 6 个月仅有 1/21 的值,1 ~ 6 个月仅有 2/21 的值落在差值的 2 个标准差之外,分析认为可重复性好(图 2,表 3)。

表 2 不同医师相同时间内测 ADC 值的组内一致性分析

测值	前 1 周			后 1 周		
	1个月	3个月	6个月	1个月	3个月	6个月
ICC	0.854	0.940	0.960	0.788	0.945	0.858
95% 可信区间	0.675 ~ 0.938	0.859 ~ 0.975	0.904 ~ 0.984	0.547 ~ 0.908	0.869 ~ 0.977	0.683 ~ 0.939
F 值	12.714	32.445	48.635	8.418	35.238	13.071
P 值	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

表 3 1、3、6 个月观测者间重复性差异 Bland-Altman 图分析结果

Bland-Altman 图分析结果		1 ~ 3 个月		1 ~ 6 个月		3 ~ 6 个月	
平均差值		5.992		8.357		2.365	
标准差		21.740		24.211		18.791	
95% 可信区间		- 36.616 ~ 48.602		- 39.096 ~ 55.011		- 34.465 ~ 39.067	
ICC		0.970	0.949	0.973	0.947	0.976	0.946
F 值		26.768	15.404	29.422	14.795	32.221	14.475
P 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

### 3 讨论

TACE 术是 HCC 患者非手术治疗的首选方案,检测术后肿瘤反应对确定重复治疗的时间间隔至关重要。传统 CT 增强对碘油沉积密实病灶不能有效区分,Gd-DTPA 增强 MRI 无法区分治疗所致的炎症反应和残存肿瘤,并且术后 4 ~ 6 周肿瘤的大小并无明显变化,随访中不易区分,且影像学上肿瘤的缩小与组织上的肿瘤坏死程度之间存在差异。ADC 值的变化早于病灶的形态学改变<sup>[45]</sup>,可以作为肝脏恶性肿瘤疗效评估的一个非常有潜力的指标。



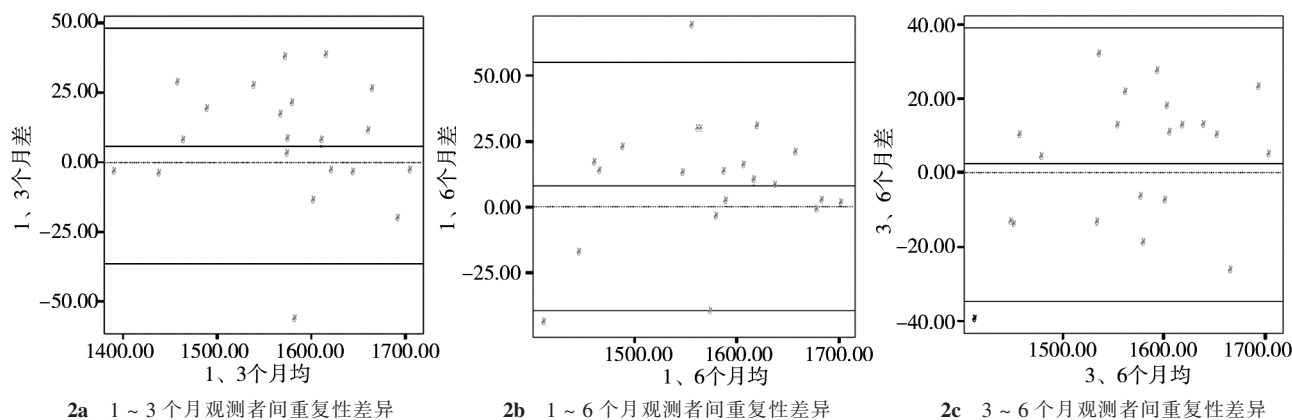


图 2 观察者间重复性差异 Bland-Altman 图

本研究结果显示, 肝脏病灶 ADC 值同一观测者、观测者间 1、3、6 个月随访 ADC 测量值均未见显著性差异, 证明 ADC 测量技术稳定, 也证明了病灶完全坏死的 ADC 值长期不变。Chung 等<sup>[6]</sup>通过 16 例患者 21 个病灶前瞻性研究发现 TACE 术前后 ADC 值升高 15%, 且在术后 1、3 个月复查中病灶 ADC 值稳定的患者长期预后好。王化等<sup>[7]</sup>通过 56 例患者术后随访发现 TACE 后 4 ~ 6 周病灶 ADC 值较术前达到高值, 其后疗效好的患者 ADC 值稳定, 需巩固处理的病灶 ADC 值下降。罗敏等<sup>[8]</sup>通过 38 例患者术后随访发现利用治疗前后 ADC 值的变化以反映肿瘤的坏死程度, ADC 值越高, 肿瘤坏死越明显, 治疗效果越好, 病灶越稳定。1、3 个月复查 ADC 值稳定的病灶无进展, 预后好。本研究与其结论一致, 稳定病灶的 ADC 值在术后随访中无明显变化, 技术操作中有可重复性和一致性, 能够预测病灶预后。Braithwaite 等<sup>[9]</sup>研究了正常志愿者 3.0TMR 呼吸门控 DWI 成像技术下腹部正常脏器 ADC 值测量的短期和中期可重复性问题, 结论为平均 ADC 值在不同的解剖部位不相同, 但在同一序列测量中不存在显著性差异。也说明 ADC 值测量在正常组织中重复性和一致性良好。

根据欧洲肝脏研究协会(EASL)的标准<sup>[10]</sup>, 治疗后肿瘤增强完全消失的为完全缓解病灶(CR)。本文入组病例均为 CT 表现为病灶碘油完全密实覆盖癌灶, 且 MRI 增强无强化的完全缓解病灶。周丹等<sup>[11]</sup>报道 12 例病灶 CT 灌注成像提示该部位肝组织血供几乎为零。Choi 等<sup>[12]</sup>分析的 27 例中 6 个碘油沉积致密的病灶其肿瘤坏死程度高达 98%, 碘油完全沉积区无存活肿瘤组织, MRI 增强扫描无明显强化, 表明完全缓解病灶无活性肿块成分, 不受肿瘤内在生物学因素影响。扫描系统产热, 患者心情波

动所致不适或对 MRI 检查的不能耐受性、腹部 DWI 成像易受呼吸、心跳频率、胃肠道蠕动等生理因素会影响 ADC 值测量。Bland 等<sup>[13]</sup>认为测量的系统误差不会影响变量的相关性, 但会影响数值的一致性, 本研究通过 21 个稳定病灶研究提示 ADC 重复测量值具有一致性。

肖恩华等<sup>[14]</sup>研究发现, DWI 高信号多为成活肿瘤、门脉癌栓, 亦可为液化坏死或者出血, 成活肿瘤组织多位于肿瘤周边, 液化坏死或出血多位于病灶中央区。袁正等<sup>[15]</sup>检测 16 例碘油沉积完全病灶中仅有 2 例在 DWI 为均匀低信号。本组病例中仅有 1 例如此, 余 20 例病灶均有点状混杂高信号, MRI 增强扫描无强化, 姚宏亮等<sup>[16]</sup>认为 TACE 术后肝动脉闭塞, 导致非肝动脉供血支开放或者肝内侧支循环建立, 一定程度影响肿瘤供血及对比剂到达时间, 从而影响残存病灶的显示。目前 TACE 作为一项姑息治疗手段, 限制了临床应用, 仅能对 DWI 上呈高信号而增强无强化病灶通过长期随访推测其性质。需要注意的是本次研究中 Bland-Altman 分析发现 1 ~ 3 个月、3 ~ 6 个月有 4.7%(1/21)的点, 1 ~ 6 个月有 9.5%(2/21)的点位于一致性界限之外。回顾性研究发现该 2 例患者中, 1 例患有酒精性肝硬化, 病灶 T1 呈等和略高信号, 提示病灶含脂肪成分, 其基础 ADC 值低, 另 1 例患者介入前后、DWI、ADC 图均为高信号, 考虑为病灶液化坏死后, 自由水含量明显增大, 水分子运动不受限且明显延长 T2 弛豫时间, 使 ADC 值较高, 而由于 T2 余辉效应<sup>[14,17]</sup>, DWI 信号也较高。

综上所述, 磁共振弥散加权序列能够间接反映肿瘤的坏死程度, ADC 值测量具有良好的可重复性和一致性, 特别是对完全缓解病灶 ADC 值。根据随访过程中 ADC 值变化程度, 预测患者预后及调整

随访时间密度,为及时发现和处理病灶争取时间,正确指导临床诊疗。

#### 〔参考文献〕

- [1] 杨秉辉,丛文铭,周晓军,等.原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J].外科理论与实践,2009,14:469-476.
- [2] Koh DM, Blackledge M, Collins DJ, et al. Reproducibility and changes in the apparent diffusion coefficients of solid tumours treated with combretastatin A4 phosphate and bevacizumab in a two-centre phase I clinical trial [J]. Eur Radiol, 2009, 19: 2728 - 2738.
- [3] Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a Cancer biomarker: consensus and recommendations[J]. Neoplasia, 2009, 11: 102 - 125.
- [4] Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, et al. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast Cancer [J]. Magn Reson Imaging, 2006, 24: 843 - 847.
- [5] Kamel IR, Bluemke DA, Ramsey D, et al. Role of diffusion-weighted imaging in estimating tumor necrosis after chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. AJR, 2003, 181: 708 - 710.
- [6] Chung JC, Naik NK, Lewandowski RJ, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to predict response of hepatocellular carcinoma to chemoembolization [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 3161 - 3167.
- [7] 王化,邹强,刘佩芳.磁共振弥散加权成像和动态增强成像对肝癌经导管动脉化疗栓塞的疗效评价[J].中国医学影像技术,2011,27:796-799.
- [8] 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,2011,26:55-58.
- [9] Braithwaite AC, Dale BM, Boll DT, et al. Short-and midterm reproducibility of apparent diffusion coefficient measurements at 3.0-T diffusion-weighted imaging of the abdomen[J]. Radiology, 2009, 250: 459 - 465.
- [10] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver[J]. J Hepatol, 2001, 35: 421 - 430.
- [11] 周丹,陈晓晖,郭金和,等.肝癌的动态CT灌注成像具有可重复性[J].南京医科大学学报(自然科学版),2009,29:715-720.
- [12] Choi BI, Kim HC, Han JK, et al. Therapeutic effect of transcatheter oily chemoembolization therapy for encapsulated nodular hepatocellular carcinoma: CT and pathologic findings [J]. Radiology, 1992, 182: 709 - 713.
- [13] Bland JM, Douglas GA. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement[J]. Lancet, 2010, 47: 931 - 936.
- [14] 肖恩华,尚全良,肖运平,等.原发性肝癌经导管化疗栓塞后MR扩散成像与病理对照研究[C].第八届中国介入放射学大会汇编,2008:135-140.
- [15] 袁正,肖湘生,刘士远,等.磁共振扩散加权成像在肝癌TACE术后随访的定性和定量应用[J].介入放射学杂志,2007,16:820-824.
- [16] 姚宏亮,胡道予,汪建成. MSCT和DSA对原发性肝癌的影像诊断价值的对照[J].放射学实践,2006,21:85-88.
- [17] 刘嵘,王建华,周康荣,等.原发性肝癌碘油栓塞后磁共振成像表现与病理的对照研究[J].中华肝脏病杂志,2005,13:754-758.

(收稿日期:2011-08-19)

## ·消息·

### 《介入放射学杂志》2012年征订启事

《介入放射学杂志》是我国第一本有关介入放射学基础研究,临床应用等方面的学术性期刊,是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)2008年被《中文核心期刊要目总览》收录,成为临床医学/特种医学类核心期刊,2009年被中国科学院文献情报中心“中国科学引文数据库”收录。并已进入俄罗斯《文摘杂志》(AJ of VINITI)、荷兰《医学文摘》(EMBASE)等国际检索系统。根据中国科技期刊引证报告(核心版),本刊2009年影响因子为0.749,在军事医学与特种医学、医学影像学期刊中名列前茅。杂志的宗旨是介绍介入放射学方面的最新的学术成果和临床经验,涉及到神经介入、心脏介入、血管介入、肿瘤介入、非血管介入等各个方面。具有内容丰富、资料新颖、学术性强、编辑规范等特色、创刊以来受到国内外介入放射学界的重视与欢迎,对我国介入放射学事业起到了积极的推动和促进作用。杂志为大16开铜版纸印刷,国内公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1008-794X, CN31-1796/R。可在全国各地邮局订购,邮发代号:4-634。也可直接向编辑部邮购。为满足广大作者与读者需要,本刊2006年起改为月刊,2012年增至88页,每月底出版,每期定价15元,全年180元。编辑部地址:上海市华山路1328号,邮政编码:200052,联系电话:021-62409496。