

·综述 General review·

磁共振功能成像对肝癌介入术后评估的进展

吕婷婷, 刘爱连, 汪禾青

【摘要】 原发性肝细胞癌经介入治疗如何准确判定介入术后肿瘤坏死的程度及是否有肿瘤残留和复发,是广大学者关注的热点问题。MR 具有无 X 线辐射性、较高的软组织分辨率、任意多角度和多参数成像的特点,尤其是近年来随着 MR 功能成像(fMRI)的不断成熟和应用于临床,使之能够更加灵敏地显示肝癌介入术后的组织成分变化,提供更多的量化评估参数。本文将重点概述 fMRI 在肝癌介入术后随访的进展。

【关键词】 fMRI; 肝癌介入术后; 临床研究

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-11-1021-05

Application of functional MRI in evaluating hepatocellular carcinoma after interventional management: its latest progress Lǚ Ting-ting, LIU Ai-lian, WANG He-qing. First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning Province 116010, China

Corresponding author: LIU Ai-lian, E-mail: cjr.liuailian@vip.163.com

【Abstract】 How to accurately determine the degree of tumor necrosis and whether there is tumor residual and recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after interventional treatment, these issues have been the hot spots that have been discussed by the vast majority of medical scholars. Magnetic resonance imaging (MRI) has several advantages, such as no X-ray radiation, high soft tissue resolution, arbitrary multi-angle and multi-parameter imaging, etc. With the constant development of the functional MRI (fMRI) technique and its extensive use in clinical practice in recent years, the changes of tissue composition of HCC after interventional management can be displayed more sensitively and more clearly by this examination, thus, more quantitative assessment parameters can be provided for physicians. This paper aims to make a general review focusing on the recent progress in the clinical application of fMRI for the evaluation of HCC after interventional treatment (J Intervent Radiol, 2016, 25: 1021-1025)

【Key words】 functional magnetic resonance imaging; hepatocellular carcinoma after interventional treatment; clinical study

我国原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)每年发病率及死亡率均居世界之首^[1]。介入治疗作为能选择性使肿瘤组织缺血坏死的技术,已经广泛应用于临床,尤其对小肝癌能达到治愈的效果^[2]。目前介入方法主要有:TACE、射频消融术(RFA)、经皮乙醇注射(PEI)、经皮微波凝固治疗(PMC)、冷冻治疗(cryo ablation)及血管内治疗(intra-arterial therapy, IAT)等。TACE 以其微创、安全性高

及见效快等优点较为常用。

但由于术后存在供血血管无法完全栓塞及侧支血管形成等原因,TACE 不能一次彻底杀死所有肿瘤细胞,需要进一步 RFA 等补充治疗。肝癌介入术后如何准确判定介入术后肿瘤坏死的程度及是否有肿瘤残留和复发,是广大学者关注的热点问题。

MR 具有无 X 线辐射性、较高的软组织分辨率、任意多角度和多参数成像的特点,尤其是近年来随着 MR 功能成像(fMRI)的不断成熟和应用于临床,使之能够更加敏感地显示肝癌介入术后的组织成分变化,提供更多的量化评估参数。本文将重点概述 fMRI 在肝癌介入术后随访的进展。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.11.023

作者单位:116010 辽宁 大连医科大学附属第一医院

通信作者:刘爱连 E-mail: cjr.liuailian@vip.163.com

1 MR 常规序列及动态增强对肝癌介入术后的评价

不同介入方式导致肿瘤继发的病理改变不同,从而 MRI 信号亦有所不同。TACE 主要是栓塞肿瘤的供血动脉,阻断肿瘤的血供。杨正汉等^[3]报道 TACE 术后 48 h 多为 T1WI、T2WI 高信号,可能和病灶内出血有关,随访术后 2 个月 T1WI 和 T2WI 信号均降低(凝固性坏死较彻底)。RFA 术后发生出血及蛋白浓缩,48 h 内可为 T1WI 高信号,周围半月形低信号,T2WI 以低信号为主,可有混杂信号,边缘低信号,可能和高温脱水后凝固坏死有关。随访 6 个月以上 T1WI 呈低或混杂信号,T2WI 均为稍高信号^[4]。

动态增强扫描根据肝癌动脉期异常强化的特点,可以判断肿瘤的存活情况。TACE 术后动脉期出现异强化信号,多为肿瘤存活或复发。RFA 术后 6 个月以后半月形强化少见,且多发生在静脉期及延迟期,若动脉期出现血供也考虑为复发^[4]。次旦旺久等^[5]采用 Meta 分析总结增强 MRI 对 TACE 介入术后的复发诊断的灵敏度为 92%、特异度为 98%。但 Kalb 等^[6]发现肿瘤术后血流动力学的变化导致部分残留或复发肿瘤缺乏典型的动脉期强化特点,且继发的炎性反应、动静脉瘘等均会出现动脉期的异常强化。

近年来,钆塞酸(Gd-EOB-DTPA)作为具有非特异性细胞外和肝脏特异性对比剂的特性应用于临床。Ishimaru 等^[7]发现应用钆塞酸增强后图像观察肝癌介入术后的改变发现病变,其灵敏度为 82%。TACE 术后钆塞酸吸收率的高低可以预测病灶复发,钆塞酸高摄入者 1、2、3 年局部复发率分别为 95%、66%、54%。

2 fMRI 成像对肝癌介入术后的评价

目前,临床上应用于肝脏的 fMRI 成像包括:弥散加权成像(diffusion weighted imaging,DWI)、体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion,IVIM)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)、灌注成像(perfusion weighted imaging,PWI)、磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy,MRS)以及磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging,SWI)、磁共振体积功能成像(functional volumetric MRI,FVMRI)等^[8],且对肝癌介入治疗后肿瘤反应、肿瘤残留和复发的评估初见成效。

2.1 DWI

DWI 是观测水分子扩散的成像方法。图像的产生是在不同梯度敏感因子 b 值下得到不同的 DWI 图。良性病变,低 b 值时表现为高信号,而随着 b 值提高,信号逐渐下降;恶性肿瘤由于结构较致密水分子扩散受限而表现为高信号^[9]。另外还可以通过测量表观弥散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)值,来反映组织间的差异。Yuan 等^[10]探讨肝癌的预处理 ADC 值及其变化的预测和早期监测化疗栓塞后的反应,结果显示治疗无效的病变临界值为 16.21 时,其灵敏度为 72%、特异度为 100%。还有学者应用 DWI 序列对 TACE 术后肿瘤复发后病灶周边的评价进行过研究,发现 DWI 灵敏度为 92%^[11]。DWI 成像技术虽然越来越多应用于临床,但是 DWI 图像信噪比低,容易产生伪影。另外还有部分良性病变在 DWI 上也呈高信号,例如囊性病变、血管瘤等。所以需要联合增强检查来提高诊断的准确性。过川根等^[12]通过 DWI 联合增强后发现复发的灵敏度为 100%、特异度为 92.9%。说明联合后能提高诊断效能^[13]。

2.2 体素内不相干性运动

IVIM 是在 DWI 成像中,通过扫描多个不同的 b 值,可以计算出相应的扩散系数(true diffusion coefficient)D、灌注分数(perfusion fraction)f 及假扩散系数(pseudo diffusion coefficient)D*。D 主要是反映水分子的扩散状态,主要为组织中的水;f 是指在体素中毛细血管容积占整个组织容积的比值,其中主要计算 fast ADC 和 slow ADC。D* 主要观测组织毛细血管流速。

Dyvorne 等^[14]研究肝恶性肿瘤细胞水分子扩散受限明显,从而使 ADC 降低。Wagner 等^[15]报道了 IVIM 可以判定一定的组织成份,结果显示坏死区域明显低灌注,F 值(14±6)%;而存活的肿瘤区(21±8)%与灌注部分的纤维区(21±7)% ,F 值没有显著的区别。Joo 等^[16]对兔子肝肿瘤应用血管阻断剂后效果进行 IVIM 及 DWI 结果总结发现治疗组术后 4 h D* 及 F 值均明显减低,24 h 后恢复基线值,D 值在 24 h 内可见高信号,说明通过 IVIM 成像中 F、D 及 D* 值变化证明 IVIM 可以反映早期肿瘤组织。IVIM 与 DWI 相比 IVIM 不仅包括水分子扩散,还包括微循环灌注^[17]。IVIM 成像不需要对比剂,可用于肾功能不全的患者。Andreou 等^[18]分析得出 IVIM 参数测量的重复性较差,需提高测量的准确

性,这说明 IVIM 参数在测量上仍存在一些不足。

2.3 DTI

DTI 是一种显示活体组织微观扩散特点的影像技术。DTI 的常用参数有:平均弥散度(mean diffusivity, MD),相对各向异性(relative anisotropy, RA),各向异性分数(fractional anisotropy, FA)以及扩散系数(ADC)值等。DTI 腹部应用的研究较少,并且多以动物为多。

孙希杰等^[19]研究兔 VX2 肝癌模型瘤灶的 ADC 较正常肝组织减低,瘤灶的 FA 较正常肝组织增高,瘤灶及正常肝组织的 ADC、FA 均随 b 值增大而波动减小,所以 DTI 能够灵敏地显示兔 VX2 肝癌模型的病变结构。王薇薇等^[20]研究显示,肝癌的平均 FA 值为 0.21 ± 0.03 ,而正常肝脏的 FA 值较高,肝细胞癌的 FA 值降低可能与肿瘤细胞的浸润、肿瘤血管及肿瘤细胞密度有着一定的关系。以上表明 DTI 对肝脏病变量化评价可以为临床应用提供一定的理论指导。DTI 与 DWI 两者原理略相似,但是两者不同在于 DWI 施加的扩散敏感梯度的方向较少,对于组织扩散程度的差异的精确度不如 DTI。但 DTI 检查技术采用较小的采集矩阵和较长采集时间,所以比常规 DWI 的检查图像噪声大^[20]。

2.4 灌注成像

PWI 通过检测肝脏病变的血流动力学变化,来反映组织的血液灌注情况及微血管分布情况。主要技术包括对比剂首过灌注(dynamic contrast enhancement, DCE)、动脉血质子自旋标记技术(arterial spin labeling, ASL)、血氧水平依赖的磁共振功能成像(blood-Oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD)。

ASL 多数用于脑部 PWI 的研究^[21]。DCE 的扫描方式包括 T1DCE-MRI、T2DCE-MRI 两种,肝脏常用的 PWI 序列是 T1DCE-MRI^[22]。卞读军等^[23]报道在 TACE 术后 3~10 d 介入灶呈低灌注,肝细胞癌瘤区时间信号曲线(TIC)/TACE 术前呈快速下降,TACE 术后较平稳,另外主要参数均较术前低,如病灶达峰时间(time to peak, TTP)和信号增强比(signal enhance ratio, SER),术前分别为 (51.2 ± 10.3) s 和 60.6 ± 36.3 ,术后分别为 (43.7 ± 12.0) s 和 (41.2 ± 27.5) s,术后较术前降低,结论表明 TACE 术后早期的血流变化可以用 PWI 来观测。Bonekamp 等^[24]表明 PWI 对肝癌介入治疗后肿瘤残留、复发检测的灵敏度为 0.89,特异度为 0.73。钱亨等^[25]研究结果显示,时

间-信号强度曲线可直观显示出残余肿瘤组织呈快速上升型,而肉芽组织呈缓慢上升型。近年有 Wang 等^[26]应用 MRI 来监控肝癌经 DSA 四点穿刺栓塞观测血管造影栓塞使用的效果。此方法是采用经导管动脉内注射对比剂来观察肝脏肿瘤的灌注情况及中心功能疗效。

BOLD 通过获得组织的氧含量(去氧血红蛋白含量),进而反映器官的血流动力学及病理生理学的变化,该技术可以作为肝癌 TACE 术后随访的重要检测手段^[27]。戴峰等^[28]发现 TACE T2* 值在治疗后的肿瘤中表现明显减低,而肿瘤周围肝组织的 T2* 值则上升超过治疗前,这可能与病灶周边供血被阻断后血氧及血流量升高有关;还有可能与 TACE 术后残存肿瘤组织向周边血管侵袭后摄取的血氧有关。BOLD 对于肝脏这种具有双重血供的器官,诊断效应比较微弱,所以肝脏 BOLD 的研究尚处于初始阶段。

2.5 MRS 分析

MRS 是一种检测活体器官、组织代谢物成分的无创性检查技术,主要进行半定量或定量分析。因为此技术不受病灶内高密度碘油沉积的影响,所以也用在介入术后随访中。肝脏 MRS 分析用中以 31P(磷)和 1H(氢)的研究最多。郑淑梅等表明^[29]1H 波谱可检测到多种等能量代谢产物,如胆碱(choline, Cho)、乳酸(lactate, Lac)、N-乙酰天冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)等,根据这些代谢物含量的多少而形成不同的共振峰,分析肝脏的代谢改变,如 Cho 与细胞磷脂生物合成有关,代表细胞增殖的活性,如肿瘤复发则 Cho/Lip(自由脂)明显升高。

Bonekamp 等^[30]研究表明通过对化疗栓塞后 1 个月和 6 个月患者应用 1H-MRS 研究,发现 Cho/Lip 峰显著下降,提示 1H-MRS 也可用来监测肝癌化疗栓塞后的早期代谢改变。肿瘤类型及治疗方法的不同使得 MRS 中各种化合物变化情况不定,多用来评价或预测疗效准很难,另外 MRS 技术需要较高的机器设配支持并且成像时间过长,外界环境因素的影响、数据处理复杂等影响着其应用和推广。

2.6 SWI

SWI/ESWAN 是以 T2* 加权梯度回波序列为基础,利用人体组织间磁敏感性差异产生图像对比,包括相位和幅度图像。SWI/ESWAN 相对增强 T1 加权像能提供更多观察信息。

Tao 等^[31]对 43 例肝癌患者分别行多次 SWI 和

常规 MRI 扫描后对比发现,肿瘤静脉血管使用 SWI 检出率为 72.1%,而常规 T1WI 及 T2WI 不被检测,SWI 较 T1WI、T2WI 成像可以更好地检测肿瘤边界(显示率分别为 67.4 和 25.6%),对于含铁结节在非肿瘤肝实质使用 SWI 较常规 T1WI、T2WI 检出率分别为 65.1%和 20.9%。陶冉等^[32]还发现。应用 ESWAN 对 49 例肝癌进行研究结果表明 ESWAN 显示肝癌的假包膜为明显的线性或带状低信号,较常规序列有明显的优势;另外还有研究表明,应用 SWI 序列大大提高了肝硬化结节及脾脏 Gamna-Gandy 小体的显示率^[33]。SWI/ESWAN 的不足是扫描时间很长,暂不适用于活动度较大的组织器官,在某些磁化率差异特别大的区域局部可有明显的磁敏感伪影。但是随着软件设备的进步及完善,可以大大提高腹部图像分辨率。

2.7 FVMRI

FVMRI 为肿瘤 TACE 术后观察度量的新的成像方法^[8]。它非传统标准意义上的测量轴位解剖平面肿瘤的大小,而是测量整个肿瘤体积及增强后不同强化区域的整个体积,来尽早观测发现肿瘤的功能性指标,如在肿瘤体积的血管增强和细胞的完整性。此技术在肝脏的研究尚处于初始阶段,所以有待进一步开发研究。

近年来各种 fMRI 方法用于肝癌介入术后的疗效评价,并且 MR 多功能序列成像的优点是其他检查方法所不具备的,目前 DWI 应用较多,诊断及技术也相对较成熟,PWI 也具有一定的诊断效能^[34],MRS 具有无创伤性的特点,而 SWI/ESWAN 能较好地显示瘤内及瘤周血管结构、瘤周假包膜等,为肝癌和肝血管瘤鉴别提供重要的补充信息。

【参考文献】

- [1] Song DS, Bae SH. Changes of guidelines diagnosing hepatocellular carcinoma during the last ten-year period[J]. Clin Mol Hepatol, 2012, 18: 258-267.
- [2] Yamashita T, Kaneko S. Treatment strategies for hepatocellular carcinoma in Japan[J]. Hepatol Res, 2013, 43: 44-50.
- [3] 杨正汉,周 诚,杨大为. 肝细胞癌局部微创治疗后的 CT、MRI 评价[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44: 1239-1243.
- [4] 饶圣祥,曾蒙苏,陈财忠,等. 原发性肝细胞癌射频消融治疗后 MR 动态随访研究[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44: 1244-1247.
- [5] 次旦旺久,卢再鸣,林 坤,等. 增强 MRI 对肝癌 TACE 术后残余瘤及复发瘤诊断的 Meta 分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2014, 25: 563-566.
- [6] Kalb B, Chamsuddin A, Nazzal L, et al. Chemoembolization follow-up of hepatocellular carcinoma with MR imaging: usefulness of evaluating enhancement features on one-month posttherapy MR imaging for predicting residual disease[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21: 1396-1404.
- [7] Ishimaru H, Nakashima K, Sakugawa T, et al. Local recurrence after chemoembolization of hepatocellular carcinoma: uptake of gadoteric acid as a new prognostic factor[J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 202: 744-751.
- [8] Corona-Villalobos CP, Kamel IR. Functional volumetric MRI in assessing treatment response to intra-arterial therapy of primary and secondary liver tumors[J]. J Comput Assist Tomogr, 2014, 38: 513-517.
- [9] Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, et al. Serial diffusion-weighted MRI in patients with hepatocellular carcinoma: Prediction and assessment of response to transarterial chemoembolization. Preliminary experience[J]. Eur J Radiol, 2013, 82: 577-582.
- [10] Yuan Z, Ye XD, Dong S, et al. Role of magnetic resonance diffusion-weighted imaging in evaluating response after chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Radiol, 2010, 75: e9-e14.
- [11] Yu JS, Kim JH, Chung JJ, et al. Added value of diffusion-weighted imaging in the MRI assessment of perilesional tumor recurrence after chemoembolization of hepatocellular carcinomas[J]. J Magn Reson Imaging, 2009, 30: 153-160.
- [12] 过川根,张景峰,许顺良. 磁共振弥散加权成像联合动态增强在肝癌患者 TACE 术后病灶残留及复发监测中的应用价值[J]. 浙江大学学报·医学版, 2014, 43: 77-82, 88.
- [13] Park HJ, Kim SH, Jang KM, et al. Added value of diffusion-weighted MRI for evaluating viable tumor of hepatocellular carcinomas treated with radiotherapy in patients with chronic liver disease[J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 202: 92-101.
- [14] Dyvorne HA, Galea N, Nevers T, et al. Diffusion-weighted imaging of the liver with multiple b values: effect of diffusion gradient polarity and breathing acquisition on image quality and intravoxel incoherent motion parameters. A pilot study[J]. Radiology, 2013, 266: 920-929.
- [15] Wagner M, Doblaz S, Daire JL, et al. Diffusion-weighted MR imaging for the regional characterization of liver tumors[J]. Radiology, 2012, 264: 464-472.
- [16] Joo I, Lee JM, Han JK, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging for monitoring the therapeutic efficacy of the vascular disrupting agent CKD-516 in rabbit VX2 liver tumors[J]. Radiology, 2014, 272: 417-426.
- [17] Koh DM, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196: 1351-1361.
- [18] Andreou A, Koh DM, Collins DJ, et al. Measurement reproducibility of perfusion fraction and pseudodiffusion coefficient derived by intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging in normal liver and metastases[J]. Eur Radiol, 2013, 23: 428-434.

- [19] 孙希杰, 许乙凯, 全显跃, 等. 兔 VX2 肝癌模型磁共振张量成像扫描技术初探[J]. 医疗卫生装备, 2008, 29: 88-90.
- [20] 王薇薇, 刘爱连. 扩散张量成像在腹部的应用[J]. 国际医学放射学杂志, 2011, 34: 257-260.
- [21] Ritt M, Janka R, Schneider MP, et al. Measurement of kidney perfusion by magnetic resonance imaging: comparison of MRI with arterial spin labeling to para-aminohippuric acid plasma clearance in male subjects with metabolic syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25: 1126-1133.
- [22] Sourbron S. Technical aspects of MR perfusion[J]. Eur J Radiol, 2010, 76: 304-313.
- [23] 卞读军, 肖恩华, 肖运平, 等. 全肝 MR 灌注成像评价肝细胞癌经导管动脉化疗栓塞短期效果的价值[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44: 1248-1252.
- [24] Bonekamp S, Jolepalem P, Lazo M, et al. Hepatocellular carcinoma: response to TACE assessed with semiautomated volumetric and functional analysis of diffusion-weighted and contrast-enhanced MR imaging data[J]. Radiology, 2011, 260: 752-761.
- [25] 钱 亭, 尹化斌. 功能 MRI 评价肝癌经肝动脉灌注化疗栓塞术疗效的研进展[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47: 669-670.
- [26] Wang D, Jin B, Lewandowski RJ, et al. Quantitative 4D transcatheter intraarterial perfusion MRI for monitoring chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. J Magn Reson Imaging, 2010, 31: 1106-1116.
- [27] 张 琪, 肖立志, 肖恩华. 血氧水平依赖功能 MRI 对肝细胞癌经导管动脉化学栓塞术后的疗效评估[J]. 国际医学放射学杂志, 2014, 37: 134-136.
- [28] 戴 峰, 张秀明, 吴 旻, 等. BOLD T2 成像评估原发性肝细胞癌患者 TACE 治疗前、后肝脏血氧含量的变化特点[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28: 939-942.
- [29] 郑淑梅, 刘爱连, 汪禾青, 等. Probe 和 Spectrum 后处理法对肝脏占位 1H-MRS 的影响[J]. 临床放射学杂志, 2013, 32: 658-663.
- [30] Bonekamp S, Shen J, Salibi N, et al. Early response of hepatic malignancies to locoregional therapy - value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy[J]. J Comput Assist Tomogr, 2011, 35: 167-173.
- [31] Tao R, Zhang J, Dai Y, et al. Characterizing hepatocellular carcinoma using multi-breath-hold two-dimensional susceptibility-weighted imaging: comparison to conventional liver MRI[J]. Clin Radiol, 2012, 67: e91-e97.
- [32] 陶 冉, 张久权. 磁敏感技术对肝癌包膜的显示[J]. 实用放射学杂志, 2012, 28: 699-702.
- [33] Zhang J, Tao R, You Z, et al. Gamna-Gandy bodies of the spleen detected with susceptibility weighted imaging: maybe a new potential non-invasive marker of esophageal varices[J]. PLoS One, 2013, 8: e55626.
- [34] 迟秀婷, 沈加林. 肝癌 TACE 治疗效果的影像学评估[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 694-697.

(收稿日期:2016-01-09)

(本文编辑:俞瑞纲)