

## ·综述 General review·

## 磁共振弥散加权成像和动态增强成像评价晚期肝癌 TACE 术疗效研究进展

刘璐璐, 邵国良, 庞佩佩

【摘要】 TACE 是治疗晚期肝细胞癌较为成熟有效的方法,术后快速准确、创伤最小地评价其疗效,确定下一步治疗方案尤为重要。目前临床上评价 TACE 术后疗效主要取决于 CT 和 MR 形态成像,但事实上肿瘤功能特性改变早于形态变化。近年来,弥散加权成像(DWI)、多 b 值 DWI、动态对比增强(DCE)成像等 MR 功能成像越来越多地用于定量评价肿瘤组织内水分子扩散和血流微循环灌注,且在评价肿瘤疗效上取得了一定进展。该文就上述功能成像方法研究进展及在 TACE 疗效评价中的应用现状作一综述。

【关键词】 肝细胞癌;经导管动脉化疗栓塞术;磁共振弥散加权成像;磁共振动态对比增强

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-08-0756-04

**Application of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in evaluating the curative effect of TACE for advanced hepatocellular carcinoma: recent progress in research** LIU Lulu, SHAO Guoliang, PANG Peipei. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang Province 310053, China

Corresponding author: SHAO Guoliang, E-mail: shaoguoliang666@hotmail.com

【Abstract】 Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) has already been a mature and an effective treatment for advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Clinically, it is very important to quickly and accurately evaluate the postoperative curative effect with minimally invasive technique so as to determine the next treatment options. At present, postoperative conventional CT and MRI are the main means to assess the curative effect of TACE, but it is a pity that after the treatment the functional changes of the tumor occur earlier than the morphological changes. In recent years, functional MRI techniques, such as diffusion-weighted imaging (DWI), multi-b value DWI, dynamic contrast-enhanced (DCE) imaging, etc. have been more and more used for quantitative evaluation of the diffusion of water molecules and the blood microcirculation perfusion within the tumor tissue, and some progresses have been achieved in the evaluation of curative efficacy for tumor. This paper aims to make a comprehensive review about the research progress of the above mentioned functional imaging methods as well as their current application status in evaluation of the curative effect of TACE. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 756-759)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; magnetic resonance diffusion-weighted imaging; magnetic resonance dynamic contrast-enhanced imaging

肝细胞癌(HCC)是全球第5位常见肿瘤,占癌症相关死亡第3位<sup>[1]</sup>。按照巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期,我国HCC患者大部分为中晚期,仅20%患者诊断时可根治性手术切除。TACE既可杀死肿瘤细胞,又能阻断其血供,是较为成熟、有效的非手术治

疗方法<sup>[2]</sup>。但TACE治疗后如果残留部分病灶或肿瘤血管再形成将造成肿瘤再次复发,因此术后如何快速准确、创伤最小地对肿瘤病灶及其血供情况作出评价,以确定下一步治疗方案,显得尤为重要。目前对TACE疗效主要采用常规CT和MR检测肝脏实体肿瘤大小及形态,并根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)作出评价<sup>[3]</sup>。近年CT和MR功能成像研究正在兴起,晚期HCC放化疗评估正从病灶形态学变化逐渐向病灶生物学变化发展。基于MR

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.08.021

作者单位:310053 杭州 浙江中医药大学(刘璐璐);浙江省肿瘤医院放射科(邵国良);通用电气医疗集团生命科学部(庞佩佩)

通信作者:邵国良 E-mail: shaoguoliang666@hotmail.com

体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM) 成像的多 b 值弥散加权成像 (DWI) 可定量反映组织内水分子扩散和毛细血管微循环情况, 动态对比增强 (DCE) 可定量评价对比剂注射后肿瘤组织血液灌注和血流渗透信息。现就近年 DWI、DCE 等功能成像在评价 HCC 患者 TACE 术后疗效中的作用及机制研究进展作一综述。

## 1 DWI 在 TACE 疗效评价中的应用

DWI 通过施加扩散敏感梯度场前后组织信号强度变化检测组织水分子扩散状态, 可间接反映组织微观结构特点及其变化, 进而为诊断疾病提供信息<sup>[4-6]</sup>。DWI 表观弥散系数 (ADC) 值可定量区分存活及坏死的肿瘤组织。TACE 术前后细胞内水分子含量、运动活性及细胞密度可出现变化。在肿瘤细胞膜完好的存活区域, 水分子扩散受限, 弥散呈高信号, ADC 值较低; 在细胞坏死、胞膜破裂的坏死区域, 水分子自由扩散, 弥散呈低信号, ADC 值明显高于肿瘤存活区域<sup>[7]</sup>。因此, ADC 值可作为一种预测肿瘤组织水分子扩散变化的生物学指标。

为了消除 b 值太低受血流灌注因素影响, 最新 DWI 技术——IVIM 序列多 b 值 DWI, 近年广泛应用于肿瘤疗效评估, 可通过定量指标反映病变区域分子扩散及局部毛细血管网微灌注情况<sup>[8]</sup>, 不注射对比剂即可同时反映肿瘤扩散和灌注情况。IVIM 成像除可获得常规反应组织 ADC 值, 还可获取反映血管血流微循环灌注的  $D^*$  参数和灌注因子 f 参数, 区分存活及坏死的肿瘤组织, 此外由于 TACE 术后肿瘤供血受到限制,  $D^*$  值和 f 值变小, 预示多 b 值 DWI 与治疗敏感度及疗效密切相关。 $D^*$  值和 f 值也可作为一种预测肿瘤组织微环境变化的生物学指标。

HCC 患者 TACE 术后随访中可采用 DWI 序列监测疗效, 确定有无新发病灶、肿瘤坏死情况及有无残留或复发的肿瘤活组织。

### 1.1 应用现状

既往研究报道 ADC 值与肿瘤治疗相关<sup>[9-10]</sup>。罗敏等<sup>[11]</sup>报道分析 38 例 HCC 患者 43 个病灶, 发现 TACE 术后 ADC 值均上升, 疗效良好、中等两组的治疗前后 ADC 值比较差异有统计学意义, 随访数月无明显变化。李振武等<sup>[12]</sup>对照分析 16 例 TACE 术后患者经 DWI 检查后再作 DSA 或 CTA 检查, DSA 显示碘油沉积良好患者 ADC 值较高, 与沉积较差患者相比, 差异有统计学意义。Kokabi 等<sup>[13]</sup>报道对

12 例 TACE 患者术后 3 h 内作 DWI 检查, ADC 值较术前值升高 20% 患者有较长生存率, 术后 1、3 个月 DCE-MRI 可观察到病灶形态学变化, 特异度、灵敏度均为 100%; 认为 ADC 值可作为预测 TACE 术疗效的生物学指标。Park 等<sup>[14]</sup>采用 CT 增强检查 HCC 患者 TACE 术后 1 个月碘油沉积情况, IVIM 成像发现沉积良好组 TACE 术前  $D^*$  值明显高于沉积不良组, 其它参数差异无统计学意义, 预示  $D^*$  值可术前预测 TACE 术疗效。

大量研究表明 DWI 对 HCC 患者 TACE 术后随访具有较高价值, 不仅可评价 TACE 术疗效, 而且可评价肝转移瘤治疗效果及采用 ADC 值作定量研究<sup>[15]</sup>。TACE 术后若 ADC 值下降, 说明肝癌组织有不同程度复发<sup>[16]</sup>。因此, 作为 TACE 术后疗效评价常规检查方法, DWI 可及时、准确、有效地检测出残余肿瘤组织, 判断病变进展, 指导再次治疗。

### 1.2 DWI 评估 TACE 疗效优势与不足

DWI 是目前唯一检测活体水分子扩散运动的技术, 可及时、准确地观测 TACE 术后肿瘤进展状况。多 b 值 DWI 可获取 ADC 值, 反映血管血流微循环灌注  $D^*$  值和灌注因子 f 值, 从水分子扩散和血管微循环灌注方面通过计算 ADC 值、 $D^*$  值和不同 b 值 DWI 图像, 定量区分肿瘤残余组织和肿瘤坏死组织, 进而评估 TACE 疗效, 指导不同治疗方案。

由于 DWI 图像分辨率较低, 比常规 T1、T2 图像模糊, 对小病灶检出仍有困难, 且 DWI 易受磁场不均匀及磁化率等因素影响, 产生伪影及图像变形, 对 ADC 值检测带来一定困难。同时, 主观选择感兴趣区检测 ADC 值也存在一定误差, 如感兴趣区大小、每次检测位置稳定性、同一层面治疗前后位置一致性等难以控制, 因此目前 ADC 值用于 HCC 患者 TACE 术前后监测和随访需结合常规 T1、T2 加权成像。此外, 由于个体差异, 不同患者可能适用不同 b 值成像, 同一患者不同部位用多大 b 值成像尚无统一标准, 目前 DWI 检查仅作为 TACE 术前后监测和随访的补充手段。

究竟是术前还是术后 ADC 值, 或是手术前后 ADC 变化值与 TACE 术疗效相关, 以及术后监测时机等, 相关研究尚存差异。多数研究报道 b 值太高, 图像信噪比降低。为了消除 b 值太低易受血流灌注等因素影响, IVIM 序列多 b 值 DWI 目前越来越多应用于临床。在 HCC 患者 TACE 术后疗效评价中的应用研究尚处于初步阶段, 有待进一步深入。

## 2 DCE-MRI 在 TACE 疗效评价中的应用

DCE-MRI 基于药代动力学定量模型,以三维抗相快速梯度回波序列连续采集静脉注入钆对比剂前、中、后图像,通过对选定层面连续多次 T1 加权成像获得该层面每一像素点的时间-信号强度曲线,以反映对比剂在组织或器官中浓度的动态变化;通过后处理技术分析曲线,获得一系列半定量和定量参数,更为客观地反映病灶局部病理生理和功能学特性,包括组织灌注、毛细血管通透性、毛细血管表面积以及血管外-细胞外间隙(EES)等。

结合肝脏供血特征,在肝脏使用双室(血管内和血管外)双输入(肝动脉和门静脉)的 Tofts 数学模型<sup>[17]</sup>,能够更全面反映组织血管、肿瘤血管分布,药物滞留及摄取功能信息。将血流在微循环中灌注和毛细血管通透性通过对比剂参数反映出来,提高对肝脏疾病评估水平,更具有临床价值。对比剂药动力学指标:容积转移常数( $K_{trans}$ ),即对比剂从血管内渗透到 EES 的速率;速率常数( $K_{ep}$ ),即渗透到 EES 的对比剂分子流回血管内的速率;肝动脉灌注指数(HPI),即肝动脉灌注量占肝血容量比例等定量参数,与肝脏肿瘤治疗反应关系密切<sup>[18-22]</sup>。

### 2.1 应用现状

与其它功能 MRI 类似,DCE 早期研究多应用于中枢神经系统。经过 20 多年发展,目前已广泛应用于全身各器官病变性质鉴别及疗效早期评价,如评价神经胶质瘤疗效(良恶性鉴别<sup>[23]</sup>、肿瘤分级、疗效预测和评价、预后判断、有无复发等)。TACE 术栓塞肿瘤供血动脉,促使肿瘤细胞坏死,通过 MRI 灌注参量成像可较好地评价其功效。有研究显示,HCC 抗血管生成药物治疗中灌注定量参数  $K_{trans}$  值降低 14%~17%,是病灶治疗有效的参考指标<sup>[24]</sup>。Jarnagin 等<sup>[25]</sup>采用 DCE 参数评价肝内不可切除的胆管细胞癌和 HCC 在 TACE 术灌注 5-FU 和地塞米松治疗后转归(部分患者出现缓解,2 年生存率为 67%),结果显示治疗前自钆对比剂注射入静脉后至 180 s 这段时间内感兴趣区曲线  $>34.2$  mm/s 患者有较高生存率,治疗前和治疗后早期  $K_{trans}$  值和  $K_{ep}$  值可预测疗效和生存率。潘奇等<sup>[26]</sup>采用药代动力学双室模型(Tofts 模型)研究 HCC 患者 TACE 术疗效,依据 mRECIST 分为有效组和无效组,结果两组术前、术后 DCE 参数  $K_{trans}$  值差异均有统计学意义,有助于评价 TACE 疗效。采用  $K_{trans}$  值预测 TACE 术疗效、评价术后早期疗效的应用较多,但目前大多数

模型所示  $K_{trans}$  值受血流影响,如何排除血流因素是  $K_{trans}$  值研究方向之一<sup>[27]</sup>。

### 2.2 DCE-MRI 评估 TACE 疗效优势与不足

DCE-MRI 参数能够反映组织血流灌注、毛细血管渗透性及组织间隙容积,为肝脏恶性肿瘤血供特点分析及诊断提供了丰富信息。尤其是基于药代动力学的双室双输入模型,在肝脏恶性肿瘤药物治疗效果、射频消融治疗效果评价和预测、临床试验研究中均发挥了重要作用。

作为一项快速发展的新技术,DCE-MRI 应用于肝脏也存在一些问题:①针对呼吸运动的影响,是采用自由呼吸连续扫描还是屏气呼吸间歇扫描;②数据分析模型选择,是采用灌注模型、半定量模型还是定量模型,定量模型中是采用双室单输入还是双室双输入;③临床应用研究中所使用设备和序列、对比剂种类不同,会对研究结果造成什么影响;④定量 DCE-MRI 时是选择基于个体的动脉输入功能(arterial input function, AIF)还是基于整个研究对象的平均 AIF,抑或基于大样本人群 AIF,不同选择会对结果产生什么影响。尽管如此,DCE-MRI 评价 TACE 疗效的优势依旧,DCE 药代动力学分析应用于肝脏会越来越普及,可能会替代传统多期扫描。

## 3 结语

作为一项无创功能影像学技术,DWI-MRI 能够反映组织细胞密度和细胞膜完整性等细胞水平信息,通过水分子扩散和毛细血管微循环血流情况等广泛应用于肿瘤评价、疗效预测、预后判定等;DCE-MRI 以定量方法评价肿瘤血管结构、肿瘤灌注和血管渗透特性,通过肿瘤残留或复发时病灶内血流灌注增加评价微循环参数,进而评价肿瘤疗效,这些分析在仅凭肿瘤大小不能早期评价疗效时显得日渐重要。但 DWI 和 DCE 均存在图像分辨率较低、图像伪影变形等不足,扫描参数和数据处理方法缺乏规范性和标准化,因此定量结果受成像设备、成像技术、后处理方法、感兴趣区选择及患者个体影响,差异较大,临床应用还需大量严谨细致研究。随着 MR 软硬件和成像序列技术优化,DWI 和 DCE 等功能成像在肝脏病变诊断及疗效监测等方面应用前景广阔。将 MR 功能成像与其它多模态成像技术如 CT、正电子发射断层成像(PET)等相融合,在了解高质量解剖信息的同时获取病理生理及分子生物学信息,以真正实现精准诊断、个性化精准治疗。



## [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] Tsurusaki M, Murakami T. Surgical and locoregional therapy of HCC: TACE[J]. Liver Cancer, 2015, 4: 165-175.
- [3] Raoul JL, Park JW, Kang YK, et al. Using modified RECIST and alpha-fetoprotein levels to assess treatment benefit in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2014, 3: 439-450.
- [4] Maniam S, Szklaruk J. Magnetic resonance imaging: review of imaging techniques and overview of liver imaging[J]. World J Radiol, 2010, 2: 309-322.
- [5] Battal B, Kocaoglu M, Akgun V, et al. Diffusion-weighted imaging in the characterization of focal liver lesions: efficacy of visual assessment[J]. Comput Assist Tomogr, 2011, 35: 326-331.
- [6] Hardie AD, Kizziah MK, Boulter DJ, et al. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MRI for identifying hepatocellular carcinoma with liver explant correlation[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2011, 55: 362-367.
- [7] Yuan Z, Li WT, Ye XD, et al. Utility of diffusion-weighted imaging to assess hepatocellular carcinoma viability following transarterial chemoembolization[J]. Oncol Lett, 2014, 8: 831-836.
- [8] Drevelgas K, Nikiforaki K, Constantinides M, et al. Apparent diffusion coefficient quantification in determining the histological diagnosis of malignant liver lesions[J]. J Cancer, 2016, 7: 730-735.
- [9] Che S, Zhao X, Ou Y, et al. Role of the intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging in the pre-treatment prediction and early response monitoring to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95: e2420.
- [10] Sun YS, Cui Y, Tang L, et al. Early evaluation of cancer response by a new functional biomarker: apparent diffusion coefficient[J]. Am J Roentgenol, 2011, 197: W23-W29.
- [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: 55-58.
- [12] 李振武, 张伟, 孙立军, 等. 磁共振扩散加权成像在肝癌化疗栓塞术后随访中的价值[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 610-612.
- [13] Kokabi N, Camacho JC, Xing M, et al. Immediate post-doxorubicin drug-eluting beads chemoembolization MR apparent diffusion coefficient quantification predicts response in unresectable hepatocellular carcinoma: a pilot study[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 42: 981-989.
- [14] Park YS, Lee CH, Kim JH, et al. Using intravoxel incoherent motion (IVIM) MR imaging to predict lipiodol uptake in patients with hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial chemoembolization: a preliminary result[J]. Magn Reson Imaging, 2014, 32: 638-646.
- [15] Sobhani F, Xu C, Murano E, et al. Hypo-vascular liver metastases treated with transarterial chemoembolization: assessment of early response by volumetric contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging[J]. Transl Oncol, 2016, 9: 287-294.
- [16] Gluskin JS, Chegai F, Monti S, et al. Hepatocellular carcinoma and diffusion-weighted MRI: detection and evaluation of treatment response[J]. J Cancer, 2016, 7: 1565-1570.
- [17] Jajamovich GH, Huang W, Besa C, et al. DCE-MRI of hepatocellular carcinoma: perfusion quantification with Tofts model versus shutter-speed model: initial experience[J]. MAGMA, 2016, 29: 49-58.
- [18] Chen BB, Hsu CY, Yu CW, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of advanced hepatocellular carcinoma: comparison with the liver parenchyma and correlation with the survival of patients receiving systemic therapy[J]. Radiology, 2016, 281: 454-464.
- [19] Kim HY, Choi JY, Kim CW, et al. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging predicts the histological grade of hepatocellular carcinoma only in patients with Child-Pugh class A cirrhosis[J]. Liver Transpl, 2012, 18: 850-857.
- [20] Bolog N, Andreisek G, Oancea I, et al. CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2011, 20: 181-189.
- [21] Kim KA, Park MS, Ji HJ, et al. Diffusion and perfusion MRI prediction of progression-free survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 39: 286-292.
- [22] Taouli B, Johnson RS, Hajdu CH, et al. Hepatocellular carcinoma: perfusion quantification with dynamic contrast-enhanced MRI[J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 201: 795-800.
- [23] Heo YJ, Park JE, Kim HS, et al. Prognostic relevance of gemistocytic grade II astrocytoma: gemistocytic component and MR imaging features compared to non-gemistocytic grade II astrocytoma[J]. Eur Radiol, 2017, 27: 3022-3032.
- [24] 周智鹏, 黄仲奎. 动态增强 MRI 定量参数对肝癌诊断和随访的研究进展[J]. 临床放射学杂志, 2014, 33: 794-796.
- [25] Jarnagin WR, Schwartz LH, Gultekin DH, et al. Regional chemotherapy for unresectable primary liver cancer: results of a phase II clinical trial and assessment of DCE-MRI as a biomarker of survival[J]. Ann Oncol, 2009, 20: 1589-1595.
- [26] 潘奇, 任静, 侯炜寰, 等. 3.0 T MR 动态增强扫描定量分析在肝癌 TACE 术后疗效评估中的应用[J]. 临床放射学杂志, 2015, 34: 919-923.
- [27] Chen G, Ma DQ, He W, et al. Computed tomography perfusion in evaluating the therapeutic effect of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14: 5738-5743.

(收稿日期: 2016-10-27)

(本文编辑: 边 佑)