

MRI 评价肝癌热消融疗效的研究进展

胡海, 杨东均, 王雪梅, 孙清泉, 杨汉丰, 杜勇

【摘要】 肝癌热消融治疗(TAT)在临床上应用较为广泛, MRI在其疗效评价方面有重要作用, 尤其是随着功能磁共振成像技术如扩散加权成像(DWI)、灌注成像(PWI)及磁共振波谱成像(MRS)的发展, 以及一些特异性对比剂的使用, 使得MRI在肝癌热消融疗效评价方面的优势更加明显。大量研究显示, MRI有助于TAT治疗后对消融灶与周边组织的鉴别, 能更早期发现肿瘤残余或复发。本文就MRI在肝癌热消融术疗效评价方面的研究进展进行叙述。

【关键词】 肝癌; 热消融术; 磁共振成像; 扩散加权成像

【中图分类号】 R445.2; R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2015)08-0885-04

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2015.08.020

肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其病死率居癌症病死率第二位, 据统计, 2008年全球有695900例患者死于肝癌, 其中一半来自中国^[1]。根据美国肝病学会2005年肝细胞癌诊疗指南推荐, 对于不适于肿瘤切除术或肝移植的早期肝癌患者, 经皮消融术是其最佳的治疗选择^[2]。经皮消融术主要是通过经皮肤注射化学物质(乙醇、醋酸)或调节温度(射频、微波、激光、冷冻疗法)来破坏肿瘤细胞。亦有大量研究证实以射频消融(radio frequency ablation, RFA)和微波消融(microwave ablation, MWA)为代表的热消融治疗(thermal ablate therapy, TAT)是一种微创且安全有效的治疗方法^[3-5]。

对于肝癌患者TAT治疗效果的评估, 目前主要的影像学检查手段是CT和MRI。CT增强扫描是评估TAT疗效的一种相当有效且最常用的方法, 但是有研究表明, CT增强扫描对TAT疗效的评估可存在漏诊的情况, 尤其是在治疗后早期阶段(3个月内)^[6-7]。与CT相比, MRI因其良好的组织分辨率及多序列成像的优势, 能更好地识别残余肿瘤及判断消融范围^[8]。而且, 近年来随着功能磁共振成像技术如扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、灌注成像(perfusion weighted imaging, PWI)及波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)等及一些特异性对比剂的应用, 为评估肿瘤热消融术的疗效提供了更多的信息, 多个微观水平的功能性量化指标将会提高局部微创治疗后肿瘤疗效评价的准确性, 有助于更早期发现残余或复发肿瘤^[8-9]。因此, MRI对于仅评估肿瘤大小和强化程度的实体肿瘤疗效评估标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)和欧洲肝病协会诊断标准(European Association for the Study of the Liver, EASL)能起到很好的补充作用。

热消融后 MRI 表现

1. 常规 MRI 表现

通常, 肝癌TAT后2周内T₁WI显示消融区可呈低信号~高信号, 随后(3~6个月)消融区显示等~低信号, 信号强度比逐渐降低, T₂WI上消融区呈低信号, 如病灶内部有出血、液化

坏死, 病灶内相应部位会表现为高信号; 增强扫描消融区内无增强, 呈低信号。残存肿瘤表现为不规则的灶状或结节影, T₁WI上呈低信号, T₂WI上呈稍高信号, 注射Gd-DTPA后, 动脉期轻度至明显强化, 且强化呈快进快出表现。在治疗后早期MRI上也可以见到环绕消融区的异常信号带, T₂WI上呈高信号, T₁WI上表现为低信号, 增强扫描后呈环形强化, 3个月后环形强化逐渐减弱甚至消失^[9-12]。环形强化的病理基础是治疗后局部肝实质炎性充血、肿瘤旁肉芽组织、纤维化、门静脉内血栓形成致肝动脉血供代偿性增多有关^[13-14]。

2. DWI 表现

DWI是一种能在活体组织内无创性探测水分子随机运动, 并可以对其进行定量分析的方法。在活体组织中, DWI受到血流灌注、呼吸运动、脉搏以及细胞膜等生理因素的影响, 故实际常采用表观扩散常数(apparent diffusion coefficient, ADC)来代替实际扩散常数。扫描过程中选用合适的b值, 得到的ADC值能够真实反映水分子的扩散运动, 从而对肝癌治疗前后的情况进行量化。b值太小时水分子扩散受血流灌注的影响较大, 而b值太大则会对图像质量产生较大影响, 影响ADC值的测量以及图像观察。肝脏DWI最合适的b值目前尚无统一标准, 一般认为应该在1000s/mm²以内^[15], 在肝癌热消融疗效评估b值应取500s/mm²左右^[16-20]。研究表明, DWI能够在形态学改变之前检测到肿瘤对治疗的反应, 并且可以识别消融灶内不同组织成分, ADC值可用于鉴别肝癌TAT治疗后坏死组织与复发或残留的肿瘤组织^[19-20]。

潘晶晶等^[19]利用DWI评价肝癌热消融术的早期疗效, 结果显示对于同一b值, 肿瘤消融后即刻的ADC值均较消融前显著升高(P<0.05), 随着b值升高, ADC值逐渐降低。利用完全坏死组消融前活性肿瘤与消融后即刻坏死组织的ADC值绘制ROC曲线, 发现b值为800s/mm²和1000s/mm²时, ADC值用于判断组织完全坏死有意义。郑晓林等^[20]利用DWI和常规MRI评价肝脏肿瘤经TAT后的治疗疗效, 结果发现常规MRI不能准确区分消融灶内的组织成分, 而在DWI上, 完全坏死区域DWI呈低信号影, 有病灶残存或复发时为高信号影, 这是因为坏死的肿瘤细胞膜受到破坏, 水分子的扩散增加, ADC值增高, 而残存或复发的肿瘤组织细胞具有完整的细胞膜, 水分子扩散受限, ADC值减低。他们认为DWI对存活肿瘤的检出数、显示清晰程度均高于常规MRI。坏死组织、肝充血、肉芽

作者单位: 637000 四川, 川北医学院附属医院放射科

作者简介: 胡海(1991-), 男, 四川夹江人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事腹部CT和MRI诊断及CT介入治疗工作。

通讯作者: 杜勇

组织、存活肿瘤、肝脏组织间 ADC 值均具有差异性, DWI 能够对肝脏消融灶各组织成分定性。

尽管 DWI 在临床上已经得到了大量的运用, 但仍存在着许多不足。由于肝脏 DWI 常采用单次激励自旋回波平面回波成像, 容易受到各种伪影的影响, 导致了图像质量的下降。ADC 值也因为 MR 扫描设备、扫描参数及感兴趣区等因素的影响而有所不同, 导致可重复性不佳, 目前尚没有标准的 ADC 诊断标准。有研究表明, 组织 DWI 信号衰减除取决于水分子扩散以外, 还受微循环血流影响, 导致组织 ADC 值偏高^[21]。另外, 体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM) 双指数模型是描述 DWI 信号非单指数衰减最常用的模型。已有研究显示, 双指数模型 DWI 可用于索拉菲尼治疗肝癌后的疗效评价^[22]。但在肝癌 TAT 治疗后评价方面, 仍未见相关报道。

3. PWI

由于肝癌 TAT 治疗后消融区周围结构较为复杂^[13-14], 常规的 CT 及 MRI 难以区分良性强化和残余肿瘤, 而 PWI 凭借其出色的时间分辨力及无创性评价组织微循环的能力, 使得其在鉴别肿瘤残留方面更具优势^[12]。PWI 主要有 3 种基本原理, 及动脉血质子自旋标记法、血氧水平依赖对比增强技术和对比剂首过法。对比剂首过法是临床上运用最多的方法, 它是利用静脉团注顺磁性对比剂 (如 Gd-DTPA) 以后, 对比剂通过毛细血管床时, 局部磁场由于血管内磁敏感性增加而变得不均匀, 引起质子自旋去相位, 导致组织的 T_1 、 T_2 或 T_2^* 明显缩短, 随后利用快速成像序列扫描获得一系列动态图像, 这就是利用对比剂首过效应来分析肝实质信号强度的变化规律^[23]。由于肝脏血供较为复杂, PWI 为获得血流灌注的即时信息, 需要选择快速或超快速成像序列来连续多层、快速采集图像。目前常用于肝脏灌注成像的快速扫描序列包括快速或超快速梯度回波序列和回波平面成像 (echo planar imaging, EPI) 序列^[24-25]。肝脏 PWI 的主要参数有肝动脉灌注指数 (hepatic perfusion index, HPI)、肝动脉灌注量 (hepatic arterial perfusion, HAP)、门静脉灌注量 (hepatic portal perfusion, HPP; 或 portal vein perfusion, PVP)、平均通过时间 (mean transit time, MTT)、对比剂达峰时间 (time to peak, TP)、肝血容量 (hepatic blood volume, HBV)、病灶增强百分率 (percentage of enhancement, PE)、最大上升斜率 (maximum slope of increase, MSI)、最大下降斜率 (maximum slope of decrease, MSD)、正性增强积分 (positive enhancement integral, PEI)、负性增强积分 (Negative enhancement integral, NEI)、平均强化时间 (mean time to enhance, MTE) 等。MR 灌注成像可分为动态对比增强磁共振成像 (DCE) 和动态磁化率对比 (dynamic magnetic contrast, DSC) MRI, 其利用不同的生理特性来估计不同的灌注参数^[26]。DCE-MRI 运用的是 T_1 WI, 其对存在于血管外细胞外间隙的对比剂敏感, 主要反映组织的微血管密度、渗透性和细胞外渗漏区。而 DSC-MRI 运用的是 T_2^* 加权图像, 对比剂扩散的整个血管像比较敏感, 主要反映组织灌注的血容量和血流量情况。DSC-MRI 能更好地运用于具有完整血脑屏障的脑组织, 因为对比剂能够大部分保留在血管内。研究表明, 肝内血液流入血管, 并通过 Disse 间隙和组织间隙自由交通, 应用 DCE-MRI 进行观察更为合适^[27]。

陈墨等^[12]利用 PWI 对采用 TACE 及 MWA 治疗肝癌的疗

效进行评价, 结果发现治疗后残余肿瘤与良性改变的强化 MSI 差异有统计学意义; 时间-信号强度曲线方面, 良性强化呈缓慢上升型, 残余肿瘤为快速上升型; PWI 对肝癌介入治疗后肿瘤残余及复发的诊断敏感度为 0.89, 特异度为 0.73。他们认为, PWI 对肝脏肿瘤介入治疗后肝内各种病变组织学类型的鉴别是一种非常敏感的功能成像技术, 能早期监测肝癌介入治疗后肿瘤残留及复发。动物实验也表明, PWI 可定量分析肝癌 TAT 后的术后改变、周围肝实质及肿瘤残留^[24-26], 量化指标 MSI 与 TAT 治疗后各种组织的病理结果相吻合, 可更为准确地量化反映病变组织病理状态的变化^[25]。

TAT 治疗后肿瘤组织内新生血管的形成和血供的恢复是肿瘤再生的标志^[25]。PWI 可无创性评价组织微循环状况, 在 MWA 后疗效评价方面有重要价值。然而现在有关 PWI 评价肝癌 TAT 疗效的研究还很少, 仍有待进一步研究。

4. MRS

MRS 是基于化学位移现象 (^1H 或 ^{31}P 等原子在磁场中的 Larmor 共振频率) 来检测组织中代谢物及其浓度的一种磁共振功能成像技术^[28], 通过数值和图谱来定量反映组织中代谢物的化学信息。在磁共振波谱分析中, 常用到以下指标: 化学位移、波峰积分面积、峰值和半高宽等。肝脏 MRS 分析中用到的原子核主要有 ^1H 和 ^{31}P 。 ^1H -MRS 可检测到胆碱 (Cho)、脂质 (Lip)、肌醇 (Ins)、乳酸 (Lac)、谷氨酰胺和谷氨酸复合物 (Glx) 等。其中, 胆碱 (Cho) 的检测极为重要, Cho 参与细胞膜的合成与降解, 可反映细胞膜的完整性及细胞密度、评估细胞的生长情况, 因而可用于评估肿瘤生长速度及炎症反应的程度; 而 Lip 可反映细胞坏死和细胞膜的破坏^[29]。通常, 肝脏 ^{31}P -MRS 主要可以检测出 6 个不同的共振峰, 即磷酸单脂 (PME)、磷酸二脂 (PDE)、无机磷 (Pi) 和三磷酸腺苷 (ATP) 中的 α -ATP、 β -ATP、 γ -ATP 三种磷酸盐。由于肝脏中许多化合物都含有 ^{31}P , 而且这些化合物参与细胞的能量代谢和与生物膜有关的磷脂代谢^[30], 当这些代谢过程发生改变时, 如肿瘤生长及炎症等, ^{31}P -MRS 上可见相应波峰发生改变。

潘晶晶等^[31]利用 ^1H -MRS 对肝癌热消融的早期疗效进行评价, 于消融前 1 周内及消融后 24h 内对 17 例高度怀疑为肝癌的患者行 MRI 及 MRS 检查。结果显示, 在确诊为肝癌的患者中, 消融前后 Cho 峰值及 Cho/Lip 的改变均具有统计学意义。 ^1H -MRS 能够发现消融前后 HCC 的代谢变化, 在早期评估消融疗效方面有潜在价值。现国内外有关 MRS 评价肝癌 TAT 疗效的相关研究还很少, 仍需要进一步研究。

5. 特异性对比剂的应用

近年来, 国外学者对 MRI 特异性对比剂评估肝癌热消融后病灶的边界进行了初步研究, Mori 等^[32]借助一种新型 MRI 对比剂 (铁羧葡胺) 来评估肝癌 RFA 治疗后消融灶的边界, 利用肝癌细胞与正常肝细胞对铁羧葡胺摄取能力的差异及消融术后消融边界部位的肝组织廓清铁羧葡胺能力受损的特点, 对消融边界进行特异性显像。消融后 3~5d, 完全消融的病灶在铁羧葡胺增强 T_2^* WI 上表现为由均匀低信号环环绕的高信号区, 低信号环不连续或缺失提示肿瘤残留。Okubo 等^[33]报道了一种类似于铁羧葡胺的肝脏特异性对比剂钆塞酸二钠 (Gd-EOB-DTPA, 普美显) 也可特异性显示消融灶的边界, 但因其排

泄期时间只有 40min,难以很好地运用于临床。许多研究均表明铁羧葡胺在肝癌热消融灶的评估方面显示出了较高的价值^[32-33]。但由于药物潜在的致病性问题,使其在临床上的应用受到了限制。

综上所述, MRI 在肝癌 TAT 治疗的疗效评价方面有重要作用,特别是随着各种新兴的功能 MRI 技术以及一些特异性对比剂在临床上的使用,使 MRI 对肝癌 TAT 后的疗效评价也日益准确。但是,仍有很多新技术仍处于试验阶段,在临床上应用甚少或还尚未投入临床应用,相信未来随着这些新技术的发展和成熟。未来的研究将更加广泛和深入,从而有望建立一套能准确有效评估肝癌 TAT 疗效的 MRI 诊断标准。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 42(5): 1208-1236.
- [3] Low SC, Lo RH, Lau TN, et al. Image-guided radiofrequency ablation of liver malignancies: experience at Singapore General Hospital[J]. Ann Acad Med Singapore, 2006, 35(12): 851-857.
- [4] Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, et al. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21(8): 192-203.
- [5] Ahmed M, Liu Z, Humphries S, et al. Computer modeling of the combined effects of perfusion, electrical conductivity, and thermal conductivity on tissue heating patterns in radiofrequency tumor ablation[J]. Intern J Hypertherm, 2008, 24(7): 577-588.
- [6] Ohmoto K, Tsuduki M, Kunieda T, et al. CT appearance of hepatic parenchymal changes after percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. J Comput Assist Tomogr, 2000, 24(6): 866-871.
- [7] Hyodoh H, Hyodoh K, Takahashi K, et al. Microwave coagulation therapy on hepatomas: CT and MR appearance after therapy[J]. J Magn Reson Imaging, 1998, 8(2): 451-458.
- [8] Assumpcao L, Choti M, Pawlik TM, et al. Functional MR imaging as a new paradigm for image guidance[J]. Abdom Imaging, 2009, 34(6): 675-685.
- [9] Roth Y, Ocherashvilli A, Daniels D, et al. Quantification of water compartmentation in cell suspensions by diffusion-weighted and T₂-weighted MRI[J]. Magn Reson Imaging, 2008, 26(1): 88-102.
- [10] 王兴华, 刘丽, 陈新国. MRI 对微波固化治疗肝癌疗效的评价[J]. 医学影像学杂志, 2012, (9): 1473-1476.
- [11] 郑晓林, 徐辉雄, 吕明德, 等. MR 扩散加权成像对经皮肝脏消融灶组织成分定性研究的初探[J]. 中华放射学杂志, 2006, (4): 417-422.
- [12] 陈墨, 郭友, 郑晓林, 等. 磁共振灌注成像对肝癌介入治疗疗效评价[J]. 放射学实践, 2008, (6): 679-682.
- [13] Yoshikawa JI, Matsui O, Kadoya M, et al. Hepatocellular carcinoma: CT appearance of parenchymal changes after percutaneous ethanol injection therapy[J]. Radiology, 1995, 194(1): 107-111.
- [14] Kuszyk BS, Boitnott JK, Choti MA, et al. Local tumor recurrence following hepatic cryoablation: radiologic-histopathologic correlation in a rabbit model[J]. Radiology, 2000, 217(2): 477-?.
- [15] Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR imaging of the liver[J]. Radiology, 2010, 254(1): 47-66.
- [16] 李成东, 赵林伟, 董国礼, 等. ADC 值结合常规 MRI 在肝脏局灶性病变诊断中的价值[J]. 川北医学院学报, 2011, (6): 487-492.
- [17] 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, (11): 1223-1227.
- [18] 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(4): 577-582.
- [19] 潘晶晶, 于杰, 钟燕, 等. 磁共振扩散加权成像早期评估热消融肝癌疗效的价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2013, 24(10): 706-708.
- [20] 郑晓林, 徐辉雄, 吕明德, 等. 肝脏扩散加权 MRI 在检测消融后肿瘤存活中的应用[J]. 临床放射学杂志, 2006, (2): 153-157.
- [21] Koh D, Collins DJ, Orton MR, et al. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges[J]. AJR, 2011, 196(6): 1351-1361.
- [22] Lewin M1, Fartoux L, Vignaud A, et al. The diffusion-weighted imaging perfusion fraction f is a potential marker of sorafenib treatment in advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study[J]. Eur Radiol, 2011, 21(2): 281-290.
- [23] Sourbron S. Technical aspects of MR perfusion[J]. Eur J Radiol, 2010, 76(3): 304-313.
- [24] Xiang Z, Liang Q, Liang C, et al. The correlation of contrast-enhanced ultrasound and MRI perfusion quantitative analysis in rabbit VX2 liver cancer[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(3): 1859-1867.
- [25] 郭友, 陈墨, 郑晓林, 等. 兔 VX2 肝癌模型微波消融后磁共振灌注成像的可行性与应用价值[J]. 中国实验动物学报, 2009, 卷? (5): 380-383.
- [26] Thng CH. Perfusion magnetic resonance imaging of the liver[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(13): 1598-?.
- [27] Wang H. Multiparametric MRI biomarkers for measuring vascular disrupting effect on cancer[J]. World J Radiol, 2011, 3(1): 1-?.
- [28] 刘强, 王滨, 武乐斌. ³¹P-MR 波谱分析在肝细胞癌、肝硬化及正常肝组织中的临床应用价值[J]. 实用放射学杂志, 2005, (5): 493-496.
- [29] 张哈媚, 甘奇, 宋彬, 等. 磁共振氢波谱技术在肿瘤临床诊疗研究中的进展[J]. 华西医学, 2014, (12): 起-止页码.
- [30] 江明君, 张凌男. 肝脏磁共振波谱成像的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2011, 卷? (8): 597-600.
- [31] 潘晶晶, 于杰, 钟燕, 等. 磁共振波谱早期评估局部热消融肝癌疗效的初步研究[J]. 功能与分子医学影像学(电子版), 2012, (2): 88-91.
- [32] Mori K, Minami M, Fukuda K, et al. Radiofrequency ablation of the liver: determination of ablative margin at MR imaging with impaired clearance of ferucarbotran: feasibility study1[J]. Radiology, 2009, 251(2): 557-565.
- [33] Okubo H1, Kokubu S, Komiyama M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma the feasibility of magnetic resonance imaging with gadolinium ethoxybenzyl diethylene triamine pentaacetic acid for evaluating the ablative margin[J]. Hepatol Res, 2010, 40(10): 1034-1041.