

· 肝癌 MR 诊断新技术专题 ·

 R_2^* 值在肝细胞癌射频消融术后病灶边缘强化灶鉴别诊断中的应用

闫玉昌, 靳二虎, 杨正汉, 都雪朝, 潘振宇

【摘要】 目的:探讨磁共振血氧水平依赖(BOLD)成像在肝细胞癌(HCC)射频消融术后病灶周边异常强化灶定性诊断中的应用价值。**方法:**将 79 例明确诊断为 HCC 并进行射频消融术的患者纳入研究,所有患者在术后随访过程中定期采用 BOLD 序列行 MRI 检查,随访时间为 1.0~9.2 个月,平均 (4.1 ± 2.7) 个月。测量消融灶周围的异常强化灶(HCC 残留/复发灶、炎性反应带)、射频消融灶和肝实质的 R_2^* 值并采用方差分析进行比较。HCC 残留/复发灶和炎性反应带主要根据临床表现、随访变化或病理进行诊断。使用 ROC 曲线分析 R_2^* 值鉴别 HCC 残留/复发灶与炎性反应带的诊断效能。**结果:**79 例患者随访过程中共发现 128 处边缘强化灶,61 处诊断为肿瘤残留/复发,67 处诊断为炎性反应带。HCC 残留/复发和炎性反应带的 R_2^* 值分别为 (72.1 ± 24.1) 和 (105.6 ± 29.5) Hz,两者间的差异有统计学意义($P < 0.001$)。HCC 残留/复发与肝实质的 R_2^* 值的差异有统计学意义($P < 0.01$);HCC 残留/复发与射频消融病灶的 R_2^* 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。 R_2^* 值鉴别 HCC 残留/复发与炎性反应带的最佳截断值为 95.40 HZ,相应的诊断敏感度为 85.2%、特异度为 67.1%、阴性预测值为 83.3%。**结论:**磁共振血氧水平依赖成像能够有效鉴别 HCC 射频消融术后 HCC 残留/复发与炎性反应带,有助于早期发现肿瘤残留/复发,改善患者的预后。

【关键词】 磁共振成像;血氧水平依赖成像;肝细胞癌;射频消融术

【中图分类号】 R445.5;R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)04-0431-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.04.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Application of R_2^* value in the differential diagnosis of the peripheral enhancement of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation YAN Yu-chang, JIN Er-hu, YANG Zheng-han, et al. Department of Radiology, the Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China

【Abstract】 Objective: The aim of this study was to investigate the value of blood oxygen level-dependent (BOLD)-MRI in the qualitative diagnosis of abnormal enhancement around hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. **Methods:** 79 patients with clearly diagnosed HCC underwent radiofrequency ablation were included in the study. All patients underwent MRI scan with BOLD sequence during the postoperative follow-ups. The follow-up interval time was 1.0 to 9.2 months, with an average of (4.1 ± 2.7) months. The R_2^* values of abnormal enhancement lesion (residual/recurrent HCC lesion or inflammatory reaction zone), radiofrequency ablation lesion and liver parenchyma around the ablation lesion were measured and compared by one-way analysis of variance. Residual/recurrent HCC lesions and inflammatory reaction zone were diagnosed based on clinical manifestations, follow-up changes and/or pathology. The ROC curve was used to analyze the diagnostic efficacy of R_2^* value to distinguish the residual/recurrent HCC from the inflammatory reaction zone. **Results:** 128 lesions with marginal enhancement were found during follow-ups, of which 61 were diagnosed as residual or recurrent tumor and 67 were clinically diagnosed as inflammatory reaction zone. The R_2^* value of residual/recurrent HCC lesions was (72.1 ± 24.1) Hz. The R_2^* value of inflammatory reaction zone was (105.6 ± 29.5) Hz. The difference of the R_2^* value between the two groups was statistically significant ($P < 0.001$). The difference of R_2^* value between residual/recurrent HCC and liver parenchyma

作者单位: 100043 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院放射科(闫玉昌,都雪朝,潘振宇);100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院放射科(靳二虎,杨正汉)

作者简介: 闫玉昌(1978—),男,河北迁西人,博士研究生,主治医师,主要从事腹部影像诊断工作。

通信作者: 潘振宇, E-mail: panzhenyu@ccmu.edu.cn

基金项目: 北京卫生系统高级技术人才计划(2015-03-025);北京市医院管理局培育计划(PX2020011)

was statistically significant ($P < 0.01$); there was no significant difference in R_2^* value between residual/recurrent HCC and radiofrequency ablation lesion ($P > 0.05$). The best cut-off value of R_2^* value for differentiating inflammatory reaction zone from residual/recurrent HCC was 95.40 Hz. The sensitivity, specificity and the negative predictive value of the cut-off value were 85.2%, 67.1% and 83.3%, respectively. **Conclusion:** Blood oxygen level-dependent MRI can effectively distinguish the residual/recurrent HCC from the inflammatory reaction zone after radiofrequency ablation in patients with HCC, this can be helpful for early detection of residual/recurrent tumor and to improve the prognosis.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Blood oxygen level dependent imaging; Hepatocellular carcinoma; Radiofrequency ablation

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第五大常见的癌症, 根据欧洲肝病研究协会的数据, 肝癌在全世界与癌症相关的死亡中排名第二^[1]。由于具有局部治疗效果好、安全性高等优点, 射频消融治疗已经成为非手术治疗 HCC 的主流方式^[2-5]。HCC 射频消融灶周围炎性反应带是由热介导引起的炎性水肿或肉芽增生。由于炎性反应带在常规 MRI 平扫序列上与残余肿瘤的信号相似, 在增强扫描动脉期亦有明显强化, 因此亟待与 HCC 残留/复发灶进行鉴别。有研究表明^[6], CT 灌注成像能够有效鉴别射频消融术后残留肝肿瘤与炎性反应带。但是, CT 灌注成像的辐射剂量较高以及需使用对比剂导致其在临床应用中受到诸多限制。目前, 尚无研究探讨血氧水平依赖 (blood oxygen level-dependent, BOLD) MRI 对 HCC 射频治疗后残留/复发灶与周围炎性反应带的鉴别能力。

血红蛋白氧合状态是 BOLD-MRI 的基础, R_2^* 值可以反映组织或病变的耗氧量或增殖速度^[7]。近些年来, BOLD-MRI 已被广泛的应用于多种组织、器官疾病的诊断, 如肾脏、肝脏和前列腺等, 并取得了不错的进展^[8-10]。本研究通过测量 HCC 病灶射频消融术后周边异常强化灶的 R_2^* 值, 旨在探讨 BOLD-MRI 对 HCC 残留/复发与炎性反应带的鉴别诊断价值。

材料与方法

1. 临床资料

连续性纳入 2015 年 12 月—2019 年 3 月在本院进行射频消融治疗且术后规律 MRI 随访的 HCC 患者。纳入标准: ①确诊为 HCC; ②接受射频消融治疗; ③术后有 MRI 随访资料。排除标准: 图像伪影重, 严重影响诊断和数据测量者。根据美国肝病研究协会 (AASLD) 2011 年制订的 HCC 诊断标准, 本研究中所有患者均明确诊断为 HCC^[11]。最终共纳入符合要求的 HCC 患者共计 79 例, 男 69 例, 女 10 例, 年龄 36~84 岁, 平均 (59±9.33) 岁。其中, 乙型肝炎患者 68 例 (86.1%), 酒精性肝硬化患者 6 例 (7.6%), 丙型肝炎

患者 4 例 (5.1%), 药物性肝硬化患者 1 例 (1.3%)。

本研究经本院伦理委员会批准 (2015-科-28), 所有患者签署了知情同意书。

2. MRI 检查方法

使用 Siemens Skyra 3.0T 磁共振成像仪和配套的 18 通道体部相控阵线圈。检查前训练患者呼吸, 患者取仰卧位, 扫描范围包括全部肝脏。扫描序列和参数如下。①横轴面压脂 T_2 WI: TE 79 ms, TR 3000 ms, 层厚 6.0 mm, 层间距 1.0 mm; ②横轴面 VIBE-DIXON 序列 T_1 WI (平扫+增强): TE 1.28 ms, TR 4.11 ms, 层厚 3.0 mm, 层间距 1.0 mm; ③SE-EPI 序列 DWI: b 值为 0, 800 s/mm², TE 68.0 ms, TR 4800.0 ms, 层厚 5.0 mm, 层间距 1.0 mm。④多次屏气梯度回波序列 BOLD-MRI: TE 4.92 ms, TR 265.00 ms, 层厚 5.0 mm, 层间距 1.0 mm, 翻转角 50°, 带宽 470 Hz/Pix, 分 3 次吸气后屏气完成采集。

3. 图像分析及数据处理

由 3 位高年资影像诊断医师 (有 10 年以上腹部 MRI 诊断经验) 观察 MR 图像, 判断肝内有无异常强化灶, 并诊断是否为残留/复发灶。HCC 残留/复发的诊断标准: ①9 例患者为腹腔镜下射频消融, 临床医师术中切除部分病灶送病理学检查; ②6 例患者为穿刺活检病理诊断为肝细胞癌; ③35 例符合美国肝病研究协会 (AASLD) 2011 年 HCC 临床诊断标准; 如果首次发现时定性困难, 则按照《肝细胞癌临床实践指南》定期随访观察, 最终做出明确诊断 (合计 11 例); ④病灶与射频消融灶边缘的距离 ≤ 2 cm。炎性反应带诊断标准: ①MRI 增强扫描上未表现为“快进快出”征象; ②随访过程中 (大于 3 个月), 病灶没有出现增大或占位征象; ③复查时, 病灶在动脉期图像上强化程度减低, 基本与周围肝实质的信号相似; ④术前伴有甲胎蛋白增高者, 在随访过程中甲胎蛋白没有出现异常增高。

由 1 位高年资影像诊断医师在 Siemens Z420 后处理工作站进行 R_2^* 值的测量, 所有数据均测量 3 次, 每次测量间隔 3 天, 计算其平均值用于后续的统计学分析。测量部位: ①病变边缘的异常强化灶, 结合常规

T₁WI、T₂WI 压脂及 b = 800 s/mm² DWI 图像,选择强化灶最大层面沿其边缘勾画感兴趣区(region of inte-rest,ROI),尽量包括整个病灶;②射频治疗病灶,选择接受射频治疗病灶的最大层面,沿其边缘勾画ROI,尽量包括整个病灶并注意避开出血区域;③正常肝实质,选取病灶周围正常强化的肝实质区进行测量,尽量避开大血管、胆道及伪影,ROI 大小约 100 mm²。

4. 统计学分析

使用 SPSS 16.0 软件包进行统计分析。首先,使用单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验来分析数据的正态性。定量变量 R₂^{*} 值采用平均值±标准差来表示;分类变量(例如性别)以计数(百分比)表示。通过方差分析(单向方差分析)比较 R₂^{*} 值的组间差异,并使用 Dunnett T3 检验对各组之间进行多重比较。使用 ROC 曲线分析 R₂^{*} 值鉴别 HCC 残留/复发与炎症反应带的诊断效能,并确定最佳临界值和 Youden 指数。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料

79 例患者共发现 85 个 HCC 射频消融病灶。随访过程中,MRI 共发现 128 个病灶边缘异常强化灶。其中,61 个(47.7 %)确诊为 HCC 残留/复发(图 1),

67 个(52.3%)经临床综合诊断及后期随访确诊为炎症反应带(图 2)。各种类型病灶的发生部位及随访时间见表 1。

表 1 79 例患者肝内病灶的基本信息

特征	HCC 残留/复发	炎症反应带	射频消融灶
大小(cm)	2.32±0.66	2.99±0.90	4.70±1.45
病灶位置(个)			
肝右叶前上段	9(14.8%)	11(16.4%)	14(16.5%)
肝右叶前下段	15(24.6%)	8(11.9%)	16(18.8%)
肝右叶后上段	19(31.1%)	23(34.3%)	22(25.9%)
肝右叶后下段	11(18.0%)	16(23.9%)	19(22.4%)
肝左叶内侧段	4(6.6%)	7(10.4%)	10(11.8%)
肝左叶外侧段	2(3.3%)	1(1.5%)	3(3.5%)
肝尾叶	1(1.6%)	1(1.5%)	1(1.2%)
术后确诊时间(个)			
1 个月	17(27.9%)	10(14.9%)	—
3 个月	21(34.4%)	48(71.6%)	—
6 个月	15(24.6%)	9(13.4%)	—
9 个月	8(13.1%)	—	—

注:括号内数据为组内构成比。

2. R₂^{*} 值的比较

正态性检验结果显示 HCC 残留/复发、炎症反应带、射频消融灶和肝实质四种病变或组织的 R₂^{*} 值均符合正态分布(P=0.20>0.10),具体测量值见表 2。四种病变或组织之间 R₂^{*} 值的差异有统计学意义(F=28.03,P<0.001)。进一步多重比较结果显示:HCC 残留/复发灶与炎症反应带之间 R₂^{*} 值的差异有统计学意义(P<0.001);HCC 残留/复发灶与肝实质

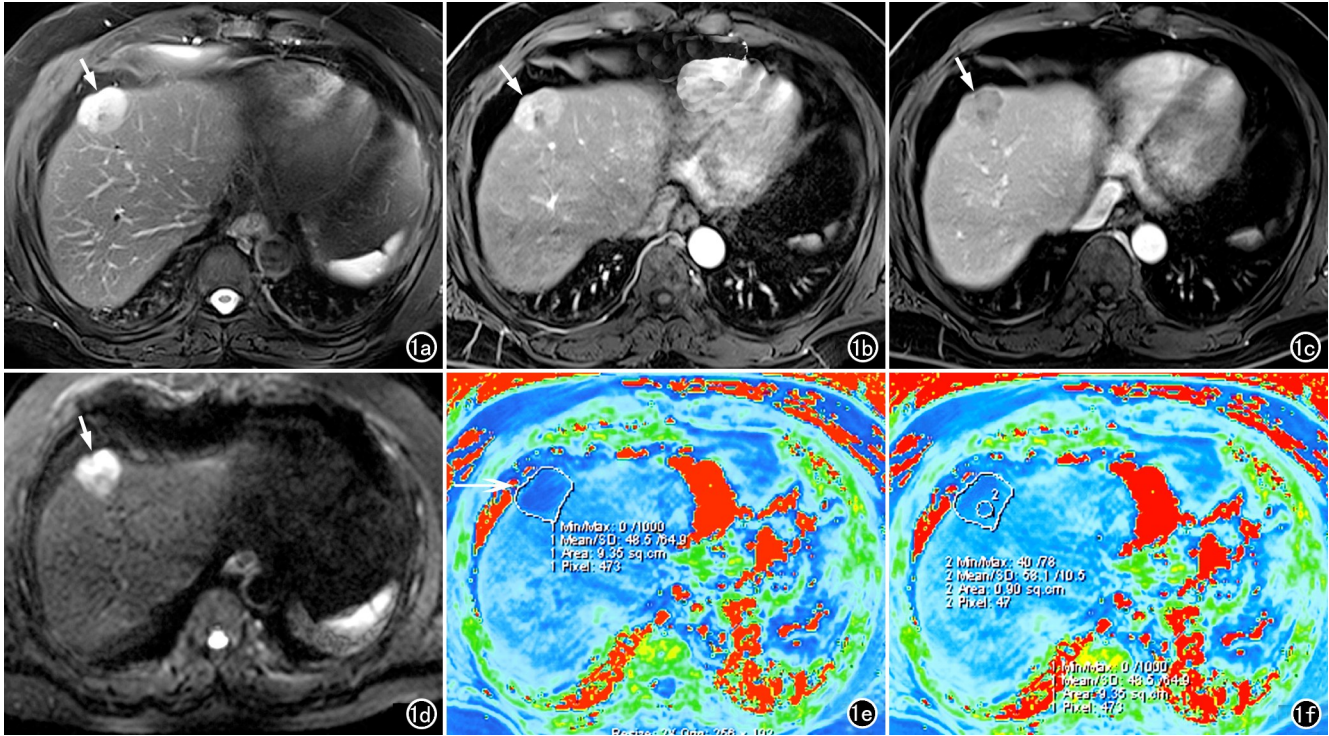


图 1 HCC 患者,男,55 岁,乙肝病史 22 年,射频消融术后 3 个月,肝包膜下 HCC 复发灶。a)压脂 T₂WI,肝包膜下可见类圆形高信号灶(箭);b)增强扫描动脉期压脂 T₁WI,显示病灶明显强化(箭);c)增强扫描门静脉期压脂 T₁WI,显示病灶强化程度明显减低(箭);d)DWI 显示病灶扩散受限呈高信号(箭);e)R₂^{*} 值伪彩图,病灶的 R₂^{*} 值降低呈蓝色(环形区域内);f)R₂^{*} 值伪彩图,测量病灶的 R₂^{*} 值为 58.1Hz。

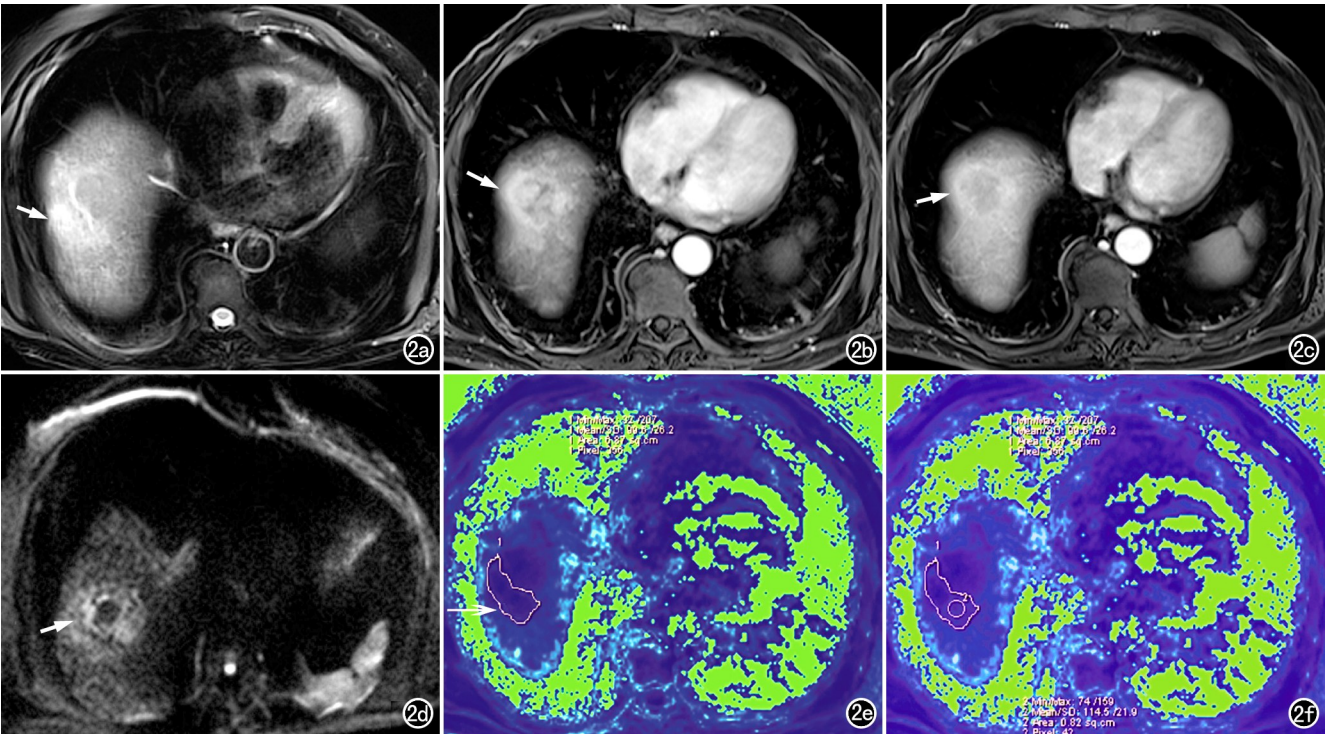


图 2 HCC 患者,男,59 岁,乙肝病史 15 年,射频消融术后一个月复查发现病灶周围炎性反应带。a) 压脂 T₂WI,肝包膜下可见斑片状稍高信号灶(箭); b) 增强扫描动脉期压脂 T₁WI,显示病灶呈较明显强化(箭); c) 增强扫描门静脉期压脂 T₁WI,显示病灶强化程度减低,呈稍高信号(箭); d) DWI 显示病灶扩散轻度受限,呈稍高信号(箭); e) R₂* 值伪彩图,病灶的 R₂* 值明显降低呈蓝色(不规则环形区域内); f) R₂* 值伪彩图,测量病灶的 R₂* 值为 114.5Hz。

之间 R₂* 值的差异有统计学意义($P=0.004$);HCC 残留/复发灶与 HCC 射频消融灶之间 R₂* 值的差异无统计学意义($P=0.40>0.05$)。

表 2 不同病变或组织的 R₂* 值 (Hz)

ROI 部位	个数	均值	中位数	95% CI
HCC 残留/复发灶	61	72.1±24.1	73.8	65.9~78.2
炎性反应带	67	105.6±29.5	108.2	98.4~112.8
射频消融灶	85	64.3±29.3	61.4	58.0~70.6
肝实质	79	89.0±33.7	84.7	81.5~96.6

3. ROC 曲线分析

R₂* 值鉴别 HCC 残留/复发灶与炎性反应带的 ROC 曲线下面积为 0.81($P=0.001$),其 95%CI 为 0.73~0.88,R₂* 值最佳截断值为 95.40 Hz,相应的诊断敏感度为 85.2%(95% CI:73.3%~92.6%),特异度为 67.1%(95% CI:54.5%~77.9%),阴性预测值为 83.3%(95% CI:70.2%~91.6%)。

讨 论

脱氧血红蛋白的含量或浓度是 BOLD-MRI 的基础。有研究结果表明,恶性肿瘤细胞增殖速度快,并且常合并血流动力学异常^[12-13];而组织的横向弛豫率 R₂* 的变化与脱氧血红蛋白浓度之间呈线性关系^[14]。

临床工作中,可以利用这种特性对组织或病变的血氧水平进行检测^[7]。HCC 在射频消融术后容易出现残留/复发,但在早期射频消融灶周围亦常出现炎性反应带。据文献报道,在射频消融术后 1 个月时炎性反应带的出现率为 89%,术后 1~3 个月时出现率约为 56%,术后 6 个月时出现率约为 22%^[15]。

本研究结果显示,HCC 残留/复发灶的 R₂* 值低于正常肝组织,后者又低于炎性反应带。HCC 属于富血供肿瘤,其内新生血管数目明显多于正常肝组织,血流也显著增加^[16];此外,其血供大部分来自含氧量较高的肝动脉,所以其 R₂* 值低于主要由含氧量较低的门静脉供血的正常肝组织^[17-19]。炎性反应带是由热介导的肝组织的炎性水肿或肉芽增生,其发生发展的病理生理机制中物理因素占据主导地位,血管通透性的持续增高导致大量血浆蛋白外渗,再引起大量液体进入组织间隙,组织内部压力增加,导致血液循环受阻、滞留时间延长^[20-21];此外,炎性反应带内的肝组织不断自我修复,导致其耗氧量增加,进一步使得局部组织内含氧血红蛋白减少,因此其 R₂* 值高于正常肝组织。上述原因导致 HCC 残留/复发灶与炎性反应带的 R₂* 值有明显差异。利用 R₂* 值鉴别 HCC 残留/复发灶与炎性反应带,无需使用对比剂,既降低了检查成

本,又避免了对比剂不良反应的可能。

多重比较分析结果显示,HCC 残留/复发灶与 HCC 射频消融灶之间 R_2^* 值的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。在射频消融术后,HCC 病灶内组织完全坏死,血管结构被破坏;理论上讲良好的消融病灶内应没有供血,不含有含氧血红蛋白。考虑这可能与射频消融导致血红蛋白分解,而血红蛋白分解产物可对局部磁场的横向弛豫产生影响有关^[22],从而干扰了血氧水平评估的准确性,这需要进一步研究来证实。但是,HCC 残留/复发灶与射频消融灶之间在 BOLD-MRI 上信号差异明显,非增强扫描即可以对二者进行鉴别。因此,这项结论不会给临床诊断增加困扰。

本研究存在的不足之处:HCC 残留/复发灶和炎症反应带有时候在 R_2^* 图像上显示欠清晰,这可能影响 ROI 勾画的准确性。本研究中利用了 Siemens 工作站多屏交互参考的功能,在病变显示最清晰的图像上确定其准确位置,放置 ROI;在其它序列图像的相同位置会自动放置同样大小的 ROI,可有效保证放置 ROI 的准确性。

总之,BOLD-MRI 可以对 HCC 射频消融术后出现的异常强化灶的血氧水平进行定量测量,能够有效鉴别 HCC 残留/复发灶与炎症反应带,因而有助于早期发现肿瘤的残留/复发,改善患者的预后。此外,BOLD MRI 可以作为一种有价值的无创性检查方式,用于有对比剂过敏和(或)肾功能不全 HCC 患者疗效的动态监测。

参考文献:

- [1] EASL Clinical Practice Guidelines;management of hepatocellular carcinoma[J].J Hepatol,2018,69(1):182-236.
- [2] Xu XL,Liu X,Liang M,et al.Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma:systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis[J].Radiology,2018,287(2):461-472.
- [3] 宋举贤,陈健,李建伟,等.腹腔镜肝切除术与射频消融术治疗早期肝癌的临床分析[J].肝胆外科杂志,2017,25(5):349-353.
- [4] Chen R,Gan Y,Ge N,et al.Transarterial chemoembolization versus radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after resection within barcelona clinic liver cancer stage 0/A:a retrospective comparative study[J].J Vasc Interv Radiol,2016,27(12):1829-1836.
- [5] Espinosa W,Liu Y,Wang C,et al.Combined resection and radiofrequency ablation versus transarterial embolization for intermediate-stage hepatocellular carcinoma:a propensity score matching study[J].J Formos Med Assoc,2018,117(3):197-203.
- [6] 张翔.肝癌射频消融术后 MDCT 评价与病理表现的对照研究:动物实验与临床[D/OL].天津医科大学,2009.<https://chkdx.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx>.
- [7] Sadowski EA,Fain SB,Alford SK,et al.Assessment of acute renal transplant rejection with blood oxygen level-dependent MR ima-

- ging;initial experience[J].Radiology,2005,236(3):911-919.
- [8] Li LP,Halter S,Prasad PV.Blood oxygen level-dependent MR imaging of the kidneys[J].Magn Reson Imaging Clin N Am,2008,16(4):613-625.
- [9] Rhee TK,Larson AC,Prasad PV,et al.Feasibility of blood oxygenation level-dependent MR imaging to monitor hepatic trans-catheter arterial embolization in rabbits[J].J Vasc Interv Radiol,2005,16(11):1523-1528.
- [10] Chopra S,Foltz WD,Milosevic MF,et al.Comparing oxygen-sensitive MRI (BOLD R_2^*) with oxygen electrode measurements:a pilot study in men with prostate cancer[J].Int J Radiat Biol,2009,85(9):805-813.
- [11] Bruix J,Sherman M,American Association for the Study of Liver Diseases.Management of hepatocellular carcinoma:an update [J].Hepatology,2011,53(3):1020-1022.
- [12] He Q,Xu RZ,Shkarin P,et al.Magnetic resonance spectroscopic imaging of tumor metabolic markers for cancer diagnosis,metabolic phenotyping, and characterization of tumor microenvironment[J].Dis Markers,2003-2004,19(2-3):69-94.
- [13] Arakelyan L,Vainstein V,Agur Z.A computer algorithm describing the process of vessel formation and maturation,and its use for predicting the effects of anti-angiogenic and anti-maturation therapy on vascular tumor growth[J].Angiogenesis,2002,5(3):203-214.
- [14] Howe FA,Robinson SP,Rodrigues LM,et al.Issues in GRE & SE magnetic resonance imaging to probe tumor oxygenation[J/OL].Adv Exp Med Biol,2003,530:e441-e448.DOI:10.1007/978-1-4615-0075-9_41.
- [15] Tsuda M,Majima K,Yamada T,et al.Hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy:dynamic CT evaluation of treatment[J].Clin Imaging,2001,25(6):409-415.
- [16] Cui S,Hano H,Sakata A,et al.Enhanced CD34 expression of sinusoid-like vascular endothelial cells in hepatocellular carcinoma [J].Pathol Int,1996,46(10):751-756.
- [17] Foley LM,Picot P,Thompson RT,et al.In vivo monitoring of hepatic oxygenation changes in chronically ethanol-treated rats by functional magnetic resonance imaging[J].Magn Reson Med,2003,50(5):976-983.
- [18] 宋文龙,郭大静,陈倩羽,等.基于 MR 增强图像肝细胞癌直方图纹理分析[J].放射学实践,2019,34(12):1348-1353.
- [19] Bane O,Besa C,Wagner M,et al.Feasibility and reproducibility of BOLD and TOLD measurements in the liver with oxygen and carbogen gas challenge in healthy volunteers and patients with hepatocellular carcinoma[J].J Magn Reson Imaging,2016,43(4):866-876.
- [20] Delorme S,Knopf MV.Non-invasive vascular imaging: assessing tumour vascularity[J].Eur Radiol,1998,8(4):517-527.
- [21] 马兵,夏照帆.烧伤后水肿形成机制的研究进展[J].中华烧伤杂志,2007,23(4):316-318.
- [22] 于德新,马祥兴,张晓明,等.磁共振多回波 R_2^* 技术无创评估肝细胞癌血氧水平及其临床意义[J].中华医学杂志,2010,90(21):1463-1466.

(收稿日期:2020-11-31 修回日期:2020-03-15)