

## 结合MR增强扫描测量肿瘤表观扩散系数值对大肝癌TACE的疗效评价

王化<sup>①</sup> 邹强<sup>②</sup> 刘佩芳<sup>①</sup> 叶兆祥<sup>①</sup>

**摘要 目的:**结合MR增强扫描,探讨表观扩散系数(ADC)值测量在大肝癌经导管动脉化疗栓塞(TACE)疗效评价中的作用。**方法:**收集TACE治疗前及TACE后4~6周接受常规MRI、扩散加权成像( $b=500, 0 \text{ s/mm}^2$ )及动态增强成像检查的大肝癌患者32例,比较TACE前后各病灶ADC值,并比较TACE治疗后肿瘤强化区和无强化区及与TACE前ADC值的差异。**结果:**TACE后整个病灶的ADC值 $[(1.39 \pm 0.18) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$ 较TACE前 $[(1.23 \pm 0.19) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$ 升高( $P=0.016$ )。TACE后肿瘤无强化区的ADC值 $[(1.80 \pm 0.32) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$ 明显高于肿瘤强化区的ADC值 $[(1.15 \pm 0.30) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$  ( $P<0.001$ ),肿瘤强化区的ADC值明显低于TACE前的ADC值( $P=0.048$ ),肿瘤无强化区的ADC值明显高于TACE前的ADC值( $P<0.001$ )。**结论:**ADC值有助于判断肿瘤活性,分别测量肿瘤强化区和无强化区的ADC值能更准确地评估大肝癌对TACE的治疗反应。

**关键词** 肝肿瘤 栓塞 治疗性 磁共振成像

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.16.018

## Evaluation of the Therapeutic Effect of Transcatheter Arterial Chemoembolization in Massive Hepatocellular Carcinoma Using ADC Value Measurements Combined with Contrast-enhanced MR Imaging

Hua WANG, Qiang ZOU, Peifang LIU, Zhaoxiang YE

Correspondence to: Zhaoxiang YE; E-mail: yezhaoxiang@163.com

<sup>1</sup>Department of Radiology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

<sup>2</sup>Department of Interventional Therapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

**Abstract Objectives:** The therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in massive hepatocellular carcinoma (HCC) using apparent diffusion coefficient (ADC) value measurements combined with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) was evaluated. **Methods:** Routine, diffusion-weighted ( $b = 500, 0 \text{ s/mm}^2$ ), and dynamic contrast-enhanced MRI were performed before and 4 wk to 6 wk after TACE in 32 patients with massive HCC. The ADC values in the whole tumor were measured and compared pre- and post-treatment. The ADC values in the enhanced and unenhanced tumor portions were also measured after treatment. The obtained values as well as the ADC values before treatment in the enhanced and unenhanced portions were also compared. **Results:** The tumor ADC values significantly increased from  $(1.23 \pm 0.19) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  before TACE to  $(1.39 \pm 0.18) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  after TACE ( $P = 0.016$ ). The ADC values in the unenhanced tumor portion  $[(1.80 \pm 0.32) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$  were significantly greater than those in enhanced portion  $[(1.15 \pm 0.30) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$  after TACE ( $P < 0.001$ ). The ADC values in the enhanced tumor portion were significantly lower than those before TACE ( $P = 0.048$ ). The ADC values in the unenhanced tumor portion were significantly higher than those before TACE ( $P < 0.001$ ). **Conclusion:** The ADC value may be beneficial in assessing tumor viability. Measuring the ADC value of the enhanced and unenhanced portions of a tumor may be more accurate in evaluating the therapeutic response of massive HCC to TACE.

**Keywords** Liver neoplasms; embolization; therapeutic; magnetic resonance imaging

肝癌是常见的恶性肿瘤之一,多数患者发现时已处于晚期,因肝硬化和肝功能障碍等而失去手术机会<sup>[1]</sup>。经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是目前晚期肝癌局部治疗的常用方法,具有微创、安全和见效快的特点,可

使肿瘤发生不同程度的坏死。早期评价肝癌TACE的治疗效果是判断治疗成功与否及指导下一步治疗的关键。磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)作为常用的功能成像方法在肝癌TACE疗效评价中越来越受到重视,既往研究多采用

作者单位:①天津医科大学附属肿瘤医院放射科,天津市肿瘤防治重点实验室(天津市300060);②介入治疗科

通信作者:叶兆祥 yezhaoxiang@163.com

测量肿瘤整体ADC值的方法评价TACE的疗效<sup>[2-4]</sup>,但晚期肝癌往往瘤体较大,质地不均,存活肿瘤与坏死区并存,导致测量肿瘤整体ADC值的方法不能准确反映TACE的治疗效果。本研究拟在测量大肝癌肿瘤整体ADC值的基础上,结合MR动态增强扫描,分别测量TACE后肿瘤强化区及无强化区的ADC值,探讨其在TACE疗效评价中的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

收集2008年1月至2011年6月在天津医科大学附属肿瘤医院接受TACE治疗并进行MR检查的32例初诊大肝癌患者纳入本研究,其中男25例,女7例,年龄38~75岁,平均56岁。病例纳入标准:1)于TACE前2d内及TACE后4~6周接受MR检查,检查序列包括DWI和动态增强扫描;2)未接受过其他治疗;3)通过活检或综合临床资料及典型影像学表现获得原发性肝细胞癌诊断。病例排除标准:1)因扫描技术或患者配合不良等原因未获得质量满意的图像;2)肿瘤直径<5 cm。

### 1.2 TACE治疗方案

采用改良Seldinger技术穿刺股动脉,引入5F导管分别行选择性肠系膜上动脉、肝总动脉造影,观察肝脏肿瘤及门静脉显影情况。若发现肝脏某区域血管稀少或缺乏,探查其他血管以发现异位起源的肝动脉或侧支供养血管。明确肿瘤的位置、大小、数目及供血动脉后,选用微导管超选择至肿瘤供血动脉,先分别给予稀释后的化疗药物灌注,然后选择适量的超液化碘油、明胶海绵、海藻酸钠微球等栓塞剂,在透视监控下对肿瘤供血动脉进行栓塞。若造影发现肝动脉-门(肝)静脉瘘,可先酌情选用明胶海绵、弹簧圈等封堵瘘口后,再进行化疗栓塞。栓塞结束后行肝动脉造影,了解肝内血供及肿瘤病灶的栓塞情况。

化疗药物选择阿霉素20~60 mg、表阿霉素20~60 mg、顺铂20~60 mg、羟基喜树碱10~20 mg等。应用超液化碘油时,将其与适量化疗药物充分混合成乳剂后使用。

### 1.3 MR检查

采用GE 1.5T Signa Twin Speed MR仪,腹部8通道相控阵线圈。

1.3.1 MR常规平扫 包括横断面快速扰相梯度回波(FSPGR)序列同反相位T1WI,横断面呼吸激发快速翻转快速自旋回波(FRFSE)序列抑脂T2WI和冠状面快速成像稳态采集(FIESTA)序列T2WI。

1.3.2 DWI 采用横断面单次激发自旋回波的回波平面成像(SE-EPI)序列,在X、Y、Z三个方向上施加扩散梯度,以腹部8通道相控阵线圈为射频发射和接

收线圈。扫描参数:扩散敏感系数b值为0、500 s/mm<sup>2</sup>, TR 4 000 ms, TE 55 ms,层厚7~9 mm,层间距1 mm, FOV 36~40 cm,矩阵128×128, NEX 2,扫描时间32 s,采用两次屏气扫描。

1.3.3 动态增强扫描 采用横断面肝脏加速容积采集(liver acceleration volume acquisition, LAVA)序列,平扫后采用高压注射器静脉内团注0.2 mmol/kg的Gd-DTPA,速率为2 ml/s,于注药后20~22 s开始采集动脉期,注药后60~70 s采集门脉期,注药后约150 s采集平衡期。扫描参数:TR/TE 3.2 ms/1.6 ms;反转时间7.0 ms;反转角15°;接收带宽83.3 kHz;矩阵256×224;FOV 38~40 cm;phase FOV 0.9;层厚4 mm。使用阵列空间敏感编码技术(ASSET),相位加速因子为2 Ph。由于同时使用零填充插入算法(Zero fill interpolation processing, ZIP×2),故重建层厚为2 mm,扫描时间16~18 s。

### 1.4 数据分析

由1名有经验的MRI诊断医师分析图像质量,在质量合格的图像上记录肿瘤的部位、大小,采用GE AW4.3工作站Functool软件测量TACE前后病灶的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值,感兴趣区(region of interest, ROI)尽可能包括整个病灶,测量病灶每个层面的ADC值,取均值即为病灶的ADC值。同时结合动态增强扫描的强化表现,分别于病灶的强化区和无强化区建立ROI,测量TACE后肿瘤强化区和无强化区各自的平均ADC值。

### 1.5 统计学方法

使用SPSS 13.0统计软件,采用Wilcoxon检验比较TACE前后各病灶大小及ADC值的差异,并比较肿瘤强化区和无强化区及与TACE前ADC值的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TACE前后肿瘤大小比较

TACE后肿瘤直径( $8.99 \pm 1.48$ ) cm较TACE前( $8.56 \pm 1.51$ ) cm增大( $Z=-2.482, P=0.013$ ,图1)。

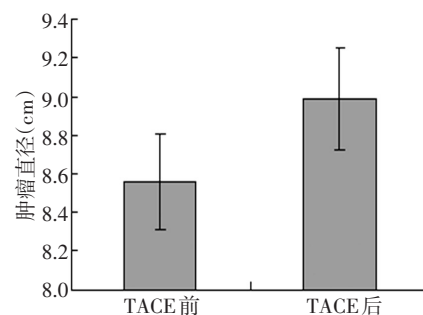
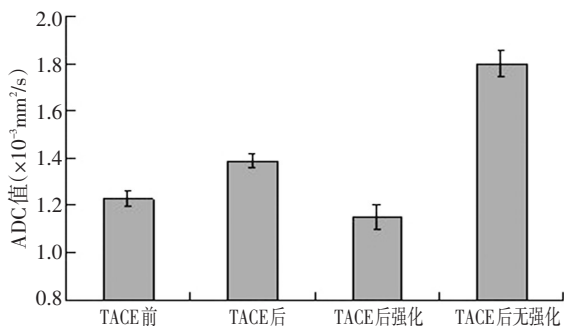


图1 TACE前后肿瘤大小比较

Figure 1 Comparison in the tumor sizes before and after TACE. The tumor diameter increased after TACE compared with that before TACE

## 2.2 TACE前后整个瘤体的ADC值比较

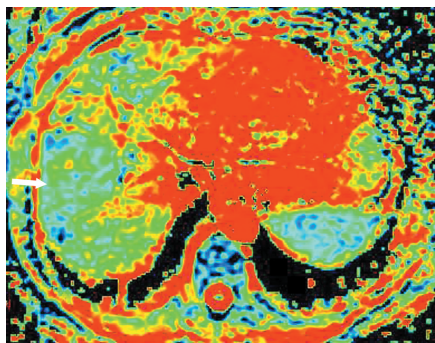
TACE后整个肝癌病灶的平均ADC值 $[(1.39 \pm 0.18) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$ 较TACE前 $[(1.23 \pm 0.19) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$ 升高( $Z=-2.401, P=0.016$ , 图2~4)。



与治疗前相比,治疗后整个瘤体ADC值升高,强化区ADC值降低,无强化区ADC值升高

图2 TACE前后肿瘤ADC值比较

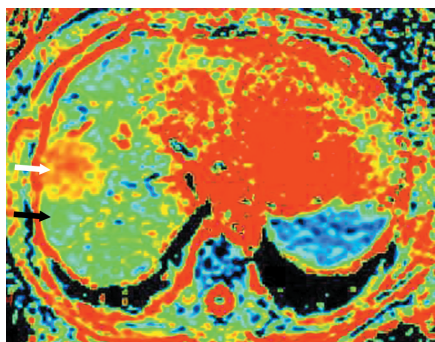
Figure 2 Comparison in the ADC values before and after TACE



肿物(箭头)较邻近肝组织呈低信号

图3 TACE前肝癌ADC图

Figure 3 ADC map of HCC before TACE. The tumor (arrow) shows relatively low signal intensity compared with the surrounding liver



无强化区呈高信号(白箭),强化区呈低信号(黑箭)

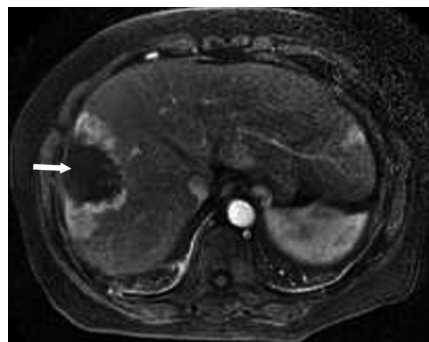
图4 同一患者TACE后4周ADC图

Figure 4 ADC map of HCC in the same patient 4 wk after TACE

## 2.3 TACE后肿瘤强化与无强化区的ADC值及与TACE前的比较

TACE后所有病灶于动态增强时均呈不均匀强化,内部可见无强化区(图5)。TACE后各病灶无强

化区在ADC图上呈高信号,平均ADC值为 $[(1.80 \pm 0.32) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$ ,强化区在ADC图上呈低信号,平均ADC值 $[(1.15 \pm 0.30) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$ (图4);肿瘤无强化区的ADC值明显高于强化区( $Z=-4.197, P<0.001$ ,图2),肿瘤强化区的ADC值明显低于TACE前的ADC值( $Z=-1.977, P=0.048$ ,图2),肿瘤无强化区的ADC值明显高于TACE前的ADC值( $Z=-4.167, P<0.001$ ,图2)。



肿物(箭头)不均匀明显强化,内部可见无强化坏死区

图5 同一患者TACE后4周后动脉期图像

Figure 5 Arterial phase image of HCC in the same patient 4 wk after TACE

## 3 讨论

随着MRI的发展,其在肝癌TACE疗效的评估中发挥越来越重要的作用,常规影像学方法主要通过观察肿瘤体积变化来评价疗效,但研究已经表明,TACE后1~2个月内肿瘤的大小并无显著的变化,且影像学上肿瘤的缩小与组织学上的肿瘤坏死程度之间存在差异<sup>[5]</sup>。肿瘤坏死的出现常早于肿瘤体积缩小,本组病例显示TACE后4~6周肿瘤体积轻度增大,因此,体积改变不能用作早期判断疗效的指标,目前主要采用增强扫描和DWI两种方法早期判断肿瘤的坏死情况。

动态增强扫描可反映肿瘤细胞的活性,一般而言,肿瘤强化区代表肿瘤存活,而无强化区代表肿瘤坏死。肝癌于磁共振增强扫描中强化程度减低一直被当作肿瘤治疗有效的生物标志<sup>[6]</sup>。研究表明,肝癌TACE后24 h内增强扫描动脉期和门脉期肿瘤强化程度均明显下降,于治疗后1~3周达到最低水平,可用于评价肝癌TACE的疗效<sup>[4]</sup>。但用动态增强扫描评价肿瘤活性也存在一定的问题,由于TACE后肿瘤肝动脉供血阻断致侧支循环形成、门静脉血供增加,强化方式不典型,另外坏死区周边反应性肉芽组织增生也可发生强化,从而造成误判。

DWI作为一种能反映组织分子水平变化的技术,具有成像时间快,不需要对比剂等优点,ADC图可以在细胞水平评估肿瘤的活性,既往研究显示肿瘤接受

TACE局部治疗后ADC值升高,提示细胞坏死<sup>[3]</sup>,但其诊断肿瘤存活和复发的准确率和敏感度略低于MR动态增强扫描。Mannelli等<sup>[7]</sup>探讨肝癌TACE后肿瘤坏死程度与组织病理学表现的相关性,结果显示采用剪影技术的动态增强扫描( $r=0.89\sim 0.91$ )较DWI( $r=0.64$ )更高。Goshima等<sup>[8]</sup>的研究则显示,动态增强扫描对于肝癌TACE后肿瘤复发的诊断敏感度(82%)高于DWI(60.7%),其ROC曲线下面积(0.92)亦大于DWI(0.74)。DWI虽然在诊断准确率和敏感度上稍逊于动态增强扫描,但因其能反映肿瘤分子水平的变化,可增加诊断信息,作为动态增强扫描评价肝癌TACE疗效的一种补充手段。Yu等<sup>[9]</sup>的研究也显示,增加DWI检查后,相比于动态增强扫描及常规T1WI、T2WI,对于肝癌TACE后瘤周复发的诊断敏感度从85%升高至92%。因此,将DWI与动态增强扫描结合起来分析,将有助于肿瘤存活及复发的判断。

TACE后1~2月癌细胞的坏死、凋亡开始下降,残余癌细胞的增殖活性在此时有增强的趋势<sup>[10]</sup>,通常需要评价疗效,从而进行下一轮治疗。笔者前期研究中发现,肝癌TACE后4~6周动脉期和门脉期的相对强化率虽较术前下降,但差异并无统计学意义,考虑可能与肿瘤内同时存在坏死和复发两种情况有关<sup>[11]</sup>。因此,应在增强扫描的基础上,将肝癌瘤体的坏死区域和强化区域分别测量ADC值,对TACE的疗效判断可能更准确。本研究发现将肿瘤整体作为一个ROI测量ADC值,TACE治疗后肿瘤ADC值升高,提示治疗有效,但这种评价可能并不全面。TACE是一种局部治疗方法,当瘤体较大时,难以使肿瘤完全坏死,却可刺激肿瘤新生血管生成,残存肿瘤组织重新形成丰富的血供,导致肿瘤局部复发和转移<sup>[12]</sup>,即某些区域细胞完全坏死,而其它部分尤其是血供丰富的外周可能肿瘤残存并日后复发,因此将这些区域分别作为兴趣区进行ADC值测量,会更准确、全面地反映肿瘤的治疗效果。本研究结果显示将肿瘤强化区和无强化区分别测量ADC值,无强化区ADC值较强化区及TACE治疗前整体ADC值明显升高,提示这些无强化区为坏死区,因组织液化而扩散能力增加;而强化区的ADC值较治疗前降低,提示这些发生强化的局部区域肿瘤残留或复发。因此,将强化区和无强化区分别对待将提供更加准确的信息,做出更准确的TACE疗效判断,更有利于指导下一步针对性的治疗方法的选择。

综上所述,结合动态增强扫描,分别测量肿瘤强化区和无强化区的ADC值,可对TACE治疗大肝癌的疗效做出更准确的评价。今后如能将影像学表现与病理结果进行对照研究,将会使ADC值对肝癌TACE

的疗效评估更准确,有利于指导下一步治疗方案的制定。

#### 参考文献

- Zhang ZM, Guo JX, Zhang ZC, et al. Therapeutic options for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(13): 1685-1689.
- 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(25): 3161-3167.
- Kamel IR, Bluemke DA, Eng J, et al. The role of functional MR imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17(3): 505-512.
- Kamel IR, Liapi E, Reyes DK, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: serial early vascular and cellular changes after transarterial chemoembolization as detected with MR Imaging[J]. Radiology, 2009, 250(2): 466-473.
- Takayasu K, Arai S, Matsuo N, et al. Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2000, 175(3): 699-704.
- Kim KW, Lee JM, Choi BI. Assessment of the treatment response of HCC[J]. Abdom Imaging, 2011, 36(3): 300-314.
- Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, et al. Assessment of tumor necrosis of hepatocellular carcinoma after chemoembolization: diffusion-weighted and contrast-enhanced MRI with histopathologic correlation of the explanted liver[J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193(4): 1044-1052.
- Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, et al. Evaluating local hepatocellular carcinoma recurrence post-transcatheter arterial chemoembolization: is diffusion-weighted MRI reliable as an indicator[J]? J Magn Reson Imaging, 2008, 27(4): 834-839.
- 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(1): 153-160.
- Sun Z, Li G, Ai X, et al. Hepatic and biliary damage after transarterial chemoembolization for malignant hepatic tumors: incidence, diagnosis, treatment, outcome and mechanism[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 79(2): 164-174.
- 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(4): 796-799.
- Gupta S, Kobayashi S, Phongkitkarun S, et al. Effect of transcatheter hepatic arterial embolization on angiogenesis in an animal model[J]. Invest Radiol, 2006, 41(6): 516-521.

(2012-02-08收稿)

(2012-04-28修回)

(本文编辑:王展宏)