

综述

TACE联合射频消融术后肝癌残留或复发的影像学研究进展*

朱楠^{1,*} 张甜甜² 周春泽³

1.安徽省蚌埠市中医医院影像科

(安徽 蚌埠 233000)

2.安徽省五河县人民医院药剂科

(安徽 蚌埠 233300)

3.中国科学技术大学附属第一医院介入

放射科 (安徽 合肥 231000)

【摘要】肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是中晚期肝癌的有效治疗手段,但病灶术后残留或复发是影响联合治疗疗效的重要因素。影像学检查在肝癌患者随访中扮演重要角色,其中包括数字减影血管造影(DSA)、肝脏超声检查、CT、磁共振(MRI)以及正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)等,本文将TACE联合RFA术后残留或复发的影像学技术应用情况作一综述。

【关键词】肝癌;化疗栓塞;射频消融;残留或复发;影像学

【中图分类号】R735.7; R445

【文献标识码】A

【基金项目】安徽省重点研究与开发计划项目(202004j07020013);安徽省科研编制计划项目(2022AH040192);安徽省自然科学基金项目(2108085MH302)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.11.056

Progress of Imaging Assessment in Residual or Recurrent Lesions after Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation*

ZHU Nan¹, ZHANG Tian-tian², ZHOU Chun-ze³.

1.Department of Radiology, Bengbu Traditional Chinese Medicine Hospital, Bengbu 233000, Anhui Province, China

2.Department of Pharmacy, Wuhe County People's Hospital, Bengbu 233000, Anhui Province, China

3.Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 231000, Anhui Province, China

ABSTRACT

Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation (RFA) is an effective treatment for advanced liver cancer, but postoperative residual or recurrence of lesions is an important factor affecting the efficacy of combined therapy. Imaging examinations play an important role in the follow-up of liver cancer patients, including digital silhouette angiography (DSA), liver ultrasonography, CT, magnetic resonance imaging (MRI), and positron emission tomography (PET), etc. Combined with the application of imaging techniques in residual or recurrent lesions after RFA, this review was made.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma; Chemoembolization; Radiofrequency Ablation; Active Lesion; Imaging

原发性肝癌(HCC)的治愈性治疗包括外科切除、消融和肝移植等^[1]。然而,多数患者确诊时已是中晚期,无法或不能接受外科根治切除手术。射频消融(RFA)和经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)是中晚期HCC常见的微创选择, TACE联合RFA优势互补,可阻断肿瘤供血血管,减少热沉降效应,联合化疗药物诱导肿瘤细胞缺血和坏死,并通过热消融杀灭肿瘤细胞,发挥协同作用,但仍不可避免术后残留病灶或复发^[2]。影像学检查技术在肝癌随访中扮演重要角色,其中包括数字减影血管造影(DSA)、肝脏超声检查、CT、磁共振(MRI)以及正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)等^[3], 本文将TACE联合射频消融术后残留或复发病灶的影像学技术应用情况作一综述。

1 DSA

DSA不受碘油沉积的干扰,可显示肿瘤的血供情况,对肝癌敏感性高,且可以在术中动态观察病灶情况^[4-5]。肝癌活性灶多为富血供染色,少数乏血供病灶或术后炎性反应可表现为不典型淡染,影响DSA的诊断准确性^[4-5]。Chen CW等^[4]以定量DSA技术分析TACE术后复发病灶具有II型时间浓度曲线的倾向,可用于动态量化观察肿瘤染色全程,实现个体化观察。赵亮等^[5]以彩色编码DSA发现肝癌最大强化值在TACE术后大幅下降,肿瘤血供时间在术后显著延迟,为TACE术后残留或复发肿瘤供血情况和肿瘤染色程度评价提供了定量指标。然而, TACE联合RFA术后可能改变肿瘤供血,增加DSA插管的技术难度。DSA评估肝癌活性灶易受呼吸、空气及脉管影响,肿瘤术后周边炎性染色可呈假阳性,故DSA并不作为介入术后常规复查手段。

2 超声

超声无电离辐射,操作简单便捷,对比增强超声(contrast enhanced ultrasound, CEUS)可提供残余灶活力和侧支灌注的关键信息,表现为动脉期非周边强化和门脉期廓清,且微泡造影剂不影响肝、肾功能^[6]。三维CEUS可在短时间内捕捉消融后病灶强化情况,立体展现病灶信息^[7]。Gu JH等^[6]以CEUS评估术后4周残留或复发的敏感度(100%)优于CT的78.1%,提示其可更早发现残留或复发,观察肿瘤微循环状态。这可能因为TACE联合RFA术后炎性反应或碘油沉积可持续长达3个月,干扰常规CT对活性灶的诊断^[7]。CEUS的Sonazoid肝脏特异性造影剂具有独特优势,其通过巨噬细胞特异性的吞噬实现了HCC的特异性动态成像,肝胆特异的肿瘤周围低增强可预测微血管侵犯。左丹等^[8]研究发现新型Sonazoid造影剂枯否期模型预测微血管侵犯的ROC为0.834,敏感性为90.3%,特异性为73.7%,具有良好的临床应用价值。然而,超声依赖操作者专业水平,术后病灶的强化效果亦容易受肝硬化背景、气体、血流或其他原因导致的超声衰减干扰图像,因此超声仍需与其他检查技术联合互补。

3 CT

增强CT是评估TACE联合RFA术后疗效的常用技术,残留或复发典型表现为动脉期明显非环状增强和门静脉期对比剂廓清^[9]。CT显示碘油沉积敏感,但碘油4~8周后廓清,

【第一作者】朱楠,男,副主任医师,硕士。主要研究方向:影像医学与核医学。E-mail: 1057710133@qq.com

【通讯作者】朱楠

术后高密度碘油放射状伪影、局部炎症反应仍会影响增强CT判断术后早期病灶活性^[9]。肝癌RFA消融后周边肝组织炎症反应或凝固性坏死可表现为环状薄层强化,可通过动态观察随访与肿瘤残存或复发鉴别。因此,术后一个月内的增强CT评价残留或复发可能是不准确的。

CT灌注成像(CT-perfusion, CTP)能克服增强CT的不足,定量分析病灶血流动力学改变,其参数包括肝脏灌注(hepatic perfusion, HP)、动脉灌注(arterial perfusion, AP)、血容量(blood volume, BV)、达峰时间(time to peak, TTP)、肝脏灌注指数(hepatic perfusion index, HPI)等,可用于评价TACE联合射频消融术后病灶活性^[10-11]。薛永明等^[10]应用CT灌注成像发现TACE术后碘油稀疏区域高肝动脉灌注,肿瘤残留组织与正常组织术后8d灌注参数比较,正常肝组织HPI、HAP低于残留组织($P<0.05$),提示其能有效判断术后残余病灶。Yue X等^[11]对26只RFA术后的肿瘤免行CT灌注,发现存活肿瘤主要为II型和III型强化曲线,活肿瘤的HPI值更高($P<0.05$)。CTP图像噪声和感兴趣区选择会影响周边区域残留或复发的准确性,且患者接受的辐射剂量较增强CT更高。

能谱CT单能量成像可去除碘油硬化伪影,绘制能谱曲线与碘基图,定量分析TACE联合RFA术后瘤体内碘含量,评价病灶活性^[12]。胡莹等^[12]发现能谱CT预测TACE术后残留病灶的灵敏度(94.87%)、特异度(94.06%)、阳性预测值(86.05%)和阴性预测值(97.94%),残留组患者碘浓度差异明显高于无残留组($P<0.01$)。碘基图可以避免TACE术后高密度碘油的硬化射束伪影,清晰显示碘油缺损,但能谱CT检查时间长,图像数据量大,尚需优化扫描参数。

锥形束CT(cone beam computed tomography, CBCT)可实时指导TACE术操作和评价疗效,观察范围较DSA更广^[13-14]。Orlacchio A等^[13]在TACE完成后,进行CBCT测量活性病灶直径、体积和密度的准确率分别为94%、96%和98%。Yao XS等^[14]使用CBCT评估肝癌RFA的治疗反应,CBCT和术前CECT的图像融合用于肿瘤实时图像引导,发现RFA后38例CR(79.2%)、10例PR(20.8%)、0例SD和0例PD,这与术前计划密切相关,提示CBCT评估RFA术后病灶可靠。但CBCT操作时间长,对患者呼吸要求较高,图像密度分辨率不及常规CT或MRI。

4 MRI

MRI无电离辐射,具有多种功能成像,且组织分辨率较CT更高,对肝癌术后残留或复发的诊断效能较高^[15]。Gd-EOB-DTPA是特异性肝胆造影剂,肝癌组织因无法摄取Gd-EOB-DTPA呈低信号。王坤等^[15]发现以Gd-EOB-DTPA增强MRI鉴别完全消融病灶40例,不完全消融病灶4例,与CEUS检查结果相似,对检测术后HCC活性病灶具有良好的准确性。PWI与CTP成像原理相似,可反映肿瘤的灌注变化,有助于评估TACE联合RFA术后肿瘤活性^[16]。肝癌活性灶比坏死灶具有更高的肝动脉分数和更低的门静脉肝血流值,但PWI空间分辨率不如CTP,成像协议尚需标准化。

DWI可无创检测活体组织水分子扩散,定量分析TACE联合RFA术后病灶的微观结构^[17]。体素内不相干运动(IVIM)是DWI的衍生版,较传统DWI可更精确地评价组织内水分子扩散和微血管灌注。Yue X等^[17]研究发现TACE术后肿瘤活动区(TAA)、肿瘤坏死区(TNA)的灌注分数(f)、慢扩散系数(D)和快扩散系数(D*)值存在显著差异($P<0.05$),f和D值是识别TAA和TNA的AUC值分别为0.959和0.955。Shanshan L等^[18]发现RFA后存活兔肝VX2肿瘤中的D和f值显著低于炎症反应区($P<0.05$),坏死区域的D*值显著低于存活肿瘤区域($P=0.045$)。

弥散峰度成像(DKI)描述了水分子扩散偏离高斯分布的偏差,能够精确描述微观结构环境^[19]。Cao X等^[19]采用DKI评估TACE术后病灶发现,平均扩散率(MD)、轴向扩散率(DA)、径向扩散率(DR)在假性进展病灶中高于真性进展病灶,而轴向峰度(KA)、各向异性分数(Fak)在真性进展病灶中高于假性进展病灶。Yuan ZG等^[20]发现ADC、MD和MK对RFA后复发的敏感性、特异性和AUC分别(78.6、73.3%和0.842; 85.7、83.3%和0.839; 85.7和96.7%和0.956)。但DKI的分辨率低,易受成像设备和后处理技术影响,扫描参数尚需标准化。

MRE是一种创新成像技术,肝癌的剪切刚度增高是其应用基础^[21]。Haas Y研究发现^[21]通过MRE检测TACE治疗后原发性肝癌(PLC)与继发性肝癌(SLC)相比,显示出明显更高的硬度(5.8kPa vs. 5.1kPa, $P=0.04$)。亦有研究发现^[22],MRE可预测RFA后患者的总生存率,但不能预测肿瘤复发,可见MRE对介入术后残留或复发的判断价值有限。

T1弛豫时间成像(T1 mapping)可无创预测HCC的微血管浸润(MVI)^[23]。Rao C等^[23]对94例单肝癌患者进行了分析,微血管浸润(MVI)阳性HCC的T1弛豫时间减少率显著低于MVI阴性HCC(39.4% vs 49.9%, $P<0.05$),他们认为T1弛豫时间减少率有助于评估HCC的MVI状态,预测肿瘤复发。T1 mapping技术在肝癌介入术后的研究较少,研究前景尚有待进一步开发。

MRS使用傅立叶变换处理自由感应衰减信号,可评估肝癌治疗前后肿瘤代谢和细胞活性^[24-25]。Ou HY等^[24]采用MRS评估TACE后HCC代谢变化,发现治疗后,3例(14%)患者病情进展。有反应肿瘤($7.8\pm 4.9\times 10^{-3}$)和无反应肿瘤($17.2\pm 4.9\times 10^{-6}$)之间的胆碱/水比值存在显著差异($P=0.005$)。在肝癌消融后,完全坏死的病灶胆碱峰将会明显下降,当出现肿瘤残留或者复发时,胆碱峰升高。

血氧水平依赖MRI(BOLD MRI)是基于顺磁性脱氧血红蛋白缩短T₂信号的原理成像技术,其可评估肝肿瘤的氧含量。闫玉昌等^[26]发现,HCC残留/复发和炎症反应带的R2*值分别为(72.1 ± 24.1)和(105.6 ± 29.5)Hz, R2*值鉴别HCC残留/复发的诊断敏感度为85.2%、特异度为67.1%,有助于早期发现肿瘤残留/复发,改善患者的预后。但BOLD fMRI准确性受血浆蛋白含量等影响,有待进一步探索。

5 PET/CT

PET/CT以¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)作为放射性示踪剂可在分子水平描述肿瘤代谢信息^[27-30]。介入术后残留或复发生长快,造成内环境缺氧,糖酵解代谢表现为肿瘤残留或复发¹⁸F-FDG高摄取。Mateva G等^[29]探讨PET/CT评估RFA术后的疗效,并与对比增强超声检查(CEUS)进行比较,发现PET/CT敏感性与CEUS相当,可用于早期评估RFA术后的疗效。伍发等^[30]研究发现,PET/CT评价介入术后残留或复发的准确度为91.9%,灵敏度为97.8%,均明显高于MRI(79.0%、86.7%),能更早发现复发病灶。然而,TACE或RFA后周围炎性反应会引起假阳性,且PET/CT成本和辐射剂量高,不适用于常规随访。

综上,TACE联合RFA术后残留或复发的评估中,超声实时显像便捷;CT和MRI较常用,且多种功能成像有助于量化残留或复发;DSA有创且技术难度和费用相对较高,限制其常规随访;PET/CT可在分子水平描述肿瘤代谢信息,但辐射剂量和假阳性率也不容忽视,应根据患者具体情况选择适合的检查优势互补。

参考文献

- [1] 吴水天. CT增强扫描在评估原发性肝癌肝细胞肝癌TACE术后疗效中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(3): 91-93.
- [2] 李子杰, 王勇. 复方苦参注射液对肝癌动脉化栓栓塞联合射频消融治疗后的影响[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2021, 19(1): 31-33.
- [3] Cao S, Zou Y, Lyu T, et al. Long-term outcomes of combined transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation versus RFA monotherapy for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm: emphasis on local tumor progression[J]. Int J Hyperthermia, 2022, 39(1): 1-7.
- [4] Chen CW, Hsu LS, Weng JC, et al. Assessment of small hepatocellular carcinoma: perfusion quantification and time-concentration curve evaluation using color-coded and quantitative digital subtraction angiography[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(48): e13392.
- [5] 赵亮, 曾帅, 马望, 等. 彩色编码数字减影血管造影在定量分析化疗栓塞前后肝脏肿瘤灌注减少中的应用价值[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(4): 313-317.
- [6] Gu JH, Zhao QY, He C, et al. Fusion imaging-guided radiofrequency ablation for residual hepatocellular carcinoma invisible on ultrasound after transcatheter arterial chemoembolization[J]. Int J Hyperthermia, 2021, 38(1): 1092-1098.
- [7] Shao L, Wang X, Yu Y, et al. Comparative analysis of the efficacy and accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced CT for residual and new lesions after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with primary liver cancer[J].

- Transl Cancer Res, 2021, 10(8): 3739-3747.
- [8] 左丹, 曹佳颖, 邱艺杰, 等. 基于Sonazoid超声造影枯否期图像预测肝细胞肝癌微血管侵犯的影像组学研究[J]. 临床超声医学杂志, 2022, 24(7): 485-489.
- [9] Yuan H, Li X, Tian X, et al. Comparison of Angio-CT and cone-beam CT-guided immediate radiofrequency ablation after transcatheter arterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2020, 45(8): 2585-2592.
- [10] 薛永明, 刘兴安. CT灌注成像对肝细胞癌患者TACE术后疗效的评估价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20(4): 96-98, 108.
- [11] Yue X, Dong X, Huang M, et al. Early assessment of response to radiofrequency ablation with CT perfusion imaging in rabbit VX2 liver tumor model[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 728781.
- [12] 胡莹, 付义彬, 李晨光, 等. 能谱CT碘基图在肝癌经导管动脉栓塞化疗术后评估中的应用价值[J]. *癌症进展*, 2022, 20(13): 1363-1365, 1373.
- [13] Orlacchio A, Roma S, dell'Olio V, et al. Role of cone-beam CT in the intraprocedural evaluation of chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 8856998.
- [14] Yao XS, Yan D, Jiang XX, et al. Short-term outcomes of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma using cone-beam computed tomography for planning and image guidance[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(7): 1580-1591.
- [15] 王坤, 董怡, 刘凌晓, 等. CEUS在肝细胞肝癌局部热消融疗效评估中的临床应用价值[J]. *肿瘤影像学*, 2022, 31(4): 414-418.
- [16] 王申, 李红, 王曦, 等. 影像组学在肝细胞癌TACE中的应用进展[J]. *介入放射学杂志*, 2022, 31(8): 829-832.
- [17] Yue X, Lu Y, Jiang Q, et al. Application of intravoxel incoherent motion in the evaluation of hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(12): 9855-9866.
- [18] Shanshan L, Feng S, Kaikai W, et al. Intravoxel Incoherent motion diffusion-weighted MR imaging for early evaluation of the effect of radiofrequency ablation in rabbit liver VX2 tumors[J]. *Acad Radiol*, 2018, 25(9): 1128-1135.
- [19] Cao X, Shi H, Dou WQ, et al. Can DKI-MRI predict recurrence and invasion of peritumoral zone of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization? [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2022, 14(10): 1150-1160.
- [20] Yuan ZG, Wang ZY, Xia MY, et al. Comparison of diffusion kurtosis imaging versus diffusion weighted imaging in predicting the recurrence of early stage single nodules of hepatocellular carcinoma treated by radiofrequency ablation[J]. *Cancer Imaging*, 2019, 19(1): 30.
- [21] Haas Y, Dosch MP, Vogl TJ. Response comparison of PLC and SLC with magnetic resonance elastography after TACE[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8317.
- [22] 王佳强, 薛红红, 白宝艳, 等. 瞬时弹性成像技术对射频消融治疗肝细胞癌患者的疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(6): 644-647.
- [23] Rao C, Wang X, Li M, et al. Value of T1 mapping on gadoteric acid-enhanced MRI for microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *BMC Med Imaging*, 2020, 20(1): 43.
- [24] Ou HY, Cheng YF, Chuang YH, et al. Quantification of functional MR predicts early response in post-doxorubicin drug-eluting beads chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(8): 2433-2441.
- [25] Li B, Xu A, Huang Y, et al. Oxygen-challenge blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging for evaluation of early change of hepatocellular carcinoma to chemoembolization: a feasibility study[J]. *Acad Radiol*, 2021, 28 Suppl 1: S13-S19.
- [26] 闫玉昌, 靳二虎, 杨正汉, 等. R2*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[J]. *放射学实践*, 2021, 36(4): 431-435.
- [27] 卜姗姗. WB-DWI与PET/CT在肿瘤性病变应用中的研究进展[J]. *实用放射学杂志*, 2022, 38(9): 1541-1544.
- [28] 段茜婷, 张冬雪, 寸红丽, 等. 肝脏原发性多形性未分化肉瘤1例[J]. *实用放射学杂志*, 2022, 38(5): 868-869.
- [29] Mateva G, Handzhiev S, Kostadinova I. The Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in Evaluating the Efficacy of Radiofrequency Ablation in Metastatic and Primary Liver Tumors: Preliminary Results[J]. *Mol Imaging Radionucl Ther*, 2021, 30(1): 1-7.
- [30] 伍发, 蒋锐, 杜飞舟, 等. PET/CT与MRI诊断原发性肝细胞癌介入治疗后边缘复发灶的对比研究[J]. *西部医学*, 2021, 33(7): 1077-1080, 1085.

(收稿日期: 2023-02-23)
(校对编辑: 韩敏求)