

论 著

MRI联合AFP-L3预测肝癌射频消融术后复发的研究*

刘 丽* 翁彩云 钱 烨

海安市人民医院肿瘤化疗科
(江苏 海安 226600)

【摘要】目的 本研究探讨血清凝集素反应性甲胎蛋白(serum lectin-reactive alpha-fetoprotein, AFP-L3)结合MRI预测经皮射频消融(radiofrequency ablation, RFA)后肝癌复发的价值。方法 纳入94例肝癌RFA患者和82名健康人。磁共振成像记录表观弥散系数(apparent diffusion Coefficient, ADC), 定量测定所有受试者血清AFP-L3的浓度, 分析其与治疗后临床疗效的相关性和预测作用。结果 肝癌患者血清AFP-L3水平高于健康对照组, ADC值低于健康对照组。肿瘤残留者的ADC值低于完全消融者, 血清AFP-L3水平高于完全消融者, 联合检测ADC值和血清AFP-L3水平诊断完全消融的敏感性和特异性分别为87.50%和87.18%, 肿瘤结节数、肿瘤直径、AFP、AFP-L3和有无肝硬化均为肝癌术后1年内复发的独立危险因素。ADC值与血清AFP-L3水平联合检测对预测肝癌复发的敏感性为92.86%, 特异性为69.62%。结论 ADC值与血清AFP-L3检测相结合, 对射频治疗后肝癌的完全消融和复发有较好的预测作用。

【关键词】MRI; 血清凝集素; 甲胎蛋白;
肝癌; 射频消融术

【中图分类号】R575

【文献标识码】A

【基金项目】2020年度江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020013)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.01.039

Predictive Value of MRI Combined with Serum Lectin Reactive Alpha Fetoprotein for Recurrence of HCC after Radiofrequency Ablation*

LIU Li*, WENG Cai-yun, QIAN Ye.

Oncology Department Zone 1 of Hai'an People's Hospital, Hai'an 226600, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of serum lectin-reactive alpha-fetoprotein (AFP-L3) combined with MRI in predicting liver cancer recurrence after percutaneous Radiofrequency ablation (RFA). **Methods** 94 patients with RFA and 82 healthy subjects were included. The apparent diffusion Coefficient (ADC) was recorded by magnetic resonance imaging, and the concentration of AFP-L3 in serum of all subjects was quantitatively measured, and the correlation and predictive effect of AFP-L3 were analyzed. **Results** The level of AFP-L3 in liver cancer patients was higher than that in healthy control group, and the ADC value was lower than that in healthy control group. The ADC value of residual tumor was lower than that of complete ablation, and the serum AFP-L3 level was higher than that of complete ablation. The sensitivity and specificity of combined detection of ADC value and serum AFP-L3 level in the diagnosis of complete ablation were 87.50% and 87.18%, respectively. The number of tumor nodules, tumor diameter, AFP, AFP-L3 and the presence or absence of cirrhosis were all independent risk factors for recurrence of HCC within 1 year after surgery. The sensitivity and specificity of ADC and AFP-L3 in predicting HCC recurrence were 92.86% and 69.62% respectively. **Conclusion** ADC value combined with serum AFP-L3 detection has a good predictive effect on complete ablation and recurrence of HCC after radiofrequency therapy.

Keywords: MRI; Serum Lectins; Alpha Fetoprotein; Liver Cancer; Radiofrequency Ablation

据估计^[1], 2019年将有超过70万人死于肝癌, 发病率比十年前增加了约7倍。研究表明^[2], 晚期肝癌患者的5年死亡率高达60-80%, 每年死亡30多万人。肝癌的发病机制尚不清楚, 但饮食、饮酒、肝炎、病毒、遗传等被认为是其易感因素。肝癌通常是致命的, 但通过早期发现可以提高存活率, 从而为根治性治疗打开大门, 如切除、肝移植和射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)^[3]。作为目前临床肝癌治疗的主要手段, RFA仍有局限性, 因为它不能完全切除肿瘤病灶, 有复发的可能性。据统计^[4], 约有10-20%的肝癌患者在射频治疗后发生恶性程度较高的肝癌复发, 严重威胁患者的生命安全。因此, 如何有效地判断治疗后的肝癌复发已成为当前临床研究的热点和难点问题, 但尚未取得显著成果。

甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)被认为是肝癌辅助诊断的重要标记物与肝癌的发生和发展密切相关。其中, 凝集素反应性甲胎蛋白(AFP-L3)是由癌细胞产生的AFP亚型, 近年来被临床认为是一种新的原发性肝癌诊断标志物^[5]。然而, 关于AFP-L3对肝癌的预后评估作用的研究仍然很少, 目前还不清楚AFP-L3对肝癌复发是否具有同样的预测价值^[6]。MRI作为临床影像检查最常用的技术之一, 对肿瘤疾病的早期诊断具有重要的参考意义。定量分析扩散作为细胞密度的标志, 可以通过表观扩散系数(apparent diffusion Coefficient, ADC)获得, 而恶性病变的ADC值往往较低。此外, ADC值被用来区分肝脏的良性和恶性病变^[7]。面对日益增长的肝癌发病率, 本研究分析MRI结合血清AFP-L3水平对RFA治疗后肝癌复发的评估作用, 为临床肝癌治疗提供新的参考, 为肝癌患者提供更可靠的生命安全保障。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究包括从2020年1月至2021年1月在本院接受射频治疗的94例肝癌患者和82名健康对照。研究严格遵循赫尔辛基宣言, 并征得所有参与者的知情同意。所有入选患者(>18岁)经活检证实为肝癌, 临床表现为极早期(单发肿瘤≤2cm)或早期癌(达3个肿瘤≤3cm), 根据巴塞罗那临床肝癌0/A期。所有患者都有完整的医疗记录, 并同意在没有消融不利部位的情况下接受RFA治疗。消融不利部位定义为肿瘤边缘距重要结构<0.5cm的部位, 包括主要血管、原发和继发性肝内胆管、胆囊壁、横隔膜、心包、肝包膜和胃肠道。

符合以下条件的患者将被排除在外: 多发性肿瘤、心脑血管疾病、传染病、自身免疫缺陷疾病或精神疾病; 器官衰竭(肝脏除外); 入院前半年内有放疗、化疗、手术和抗生素治疗的病史; 严重肝硬化伴弥漫性再生结节或发育不良结节; 首次在其他医院接受射频消融; 以手术为主, 射频消融治疗复发; 妊娠或哺乳期患者。肝癌患者与健康对照组的年龄、性别邓临床基线数据比较, 没有显著差异($P>0.05$), 表明两组具有可比性。

1.2 诊断方法 RFA计划: 超声引导下射频消融术。患者在穿刺点用2%盐酸利多卡因,

【第一作者】刘 丽, 女, 主要研究方向: 肿瘤内科。E-mail: fengyuanwang1962@163.com

【通讯作者】刘 丽

并用50 mg盐酸哌替啶和50毫升5%葡萄糖水混合静脉注射。术中持续监测心血管和呼吸系统，消融边缘距肿瘤边缘至少5 mm。

核磁共振检查：采用GE Pioneer 3.0T磁共振成像仪，在射频消融前1周内行MRI检查。首先行常规磁共振成像，然后进行弥散加权成像，最后进行增强扫描，增强扫描的造影剂剂量标准为0.1mL/kg，以1mL/s的速度经肘前静脉注射，在磁共振工作站上进行定量分析，并通过全容积再现手动勾画感兴趣区。在轴位图像的连续面上手工勾画病变边缘，以确保包括整个病变，并记录表观扩散系数，三次重复测试后取结果的平均值。

标本采集和检测：入院时采空腹静脉血4mL于促凝管内，离心后取血清，分别用化学发光法和亲和离心柱法测定AFP和AFP-L3。

1.3 预后随访 术后28d行动态增强MRI/CT和血管造影，评价肿瘤是否完全消融。最小的消融边缘在肿瘤四周>0.5cm或/和消融区内没有动脉增强提示肿瘤残留，被认为是完全消融。通过定期的医院复查对肝癌患者的复发进行为期一年的随访，复查间隔不超过2个月，截止日期为2022年9月1日。复发被定义为在随访期间消融部位出现复发肿瘤。最佳治疗方法(消融、手术切除、肝移植、TACE、全身治疗、放射治疗或综合治疗)根据肝癌的临床实践指南和患者的一般情况在随访中证实肿瘤残留或复发时进行。然而，RFA单独用于治疗患者的残留肿瘤、局部肿瘤进展或新的肿瘤病灶是更好的选择。

1.4 统计学方法 统计分析采用SPSS 22.0，差异有统计学意义($P<0.05$)。计数资料 $n(\%)$ 和计量资料均数±标准差(SD)分别用 χ^2 检验和t检验进行分析。诊断价值用ROC独立分析，采用Logistic回归模型分析肝癌复发的危险因素。

2 结果

2.1 肝癌患者与正常人ADC值及血清AFP-L3水平的比较 如图1所示，肝癌患者血清AFP和AFP-L3水平高于健康对照组，其ADC值明显低于健康对照组($P<0.05$)。

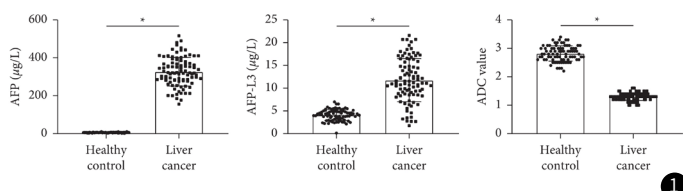


图1 肝癌组与健康对照组血清AFP、AFP-L3水平及ADC值的比较。注：(左中)肝癌组与健康对照组AFP(左)和AFP-L3(中)水平的比较。(右)肝癌组与健康对照组ADC值的比较。 $*P<0.05$ 。

2.2 肝癌患者ADC值、AFP-L3与射频治疗疗效的相关性 如图2所示，射频消融后78例(82.98%)完全消融，16例(17.02%)仍有肿瘤残留。如图2A和2B所示，肿瘤残留者的ADC值低于完全消融者($P<0.05$)，血清AFP-L3水平高于完全消融者($P<0.05$)。随后，ROC分析显示，AFP-L3诊断RFA治疗后残留肿瘤的敏感度和特异度分别为75.00%和73.08%，临界值为13.35 $\mu\text{g/L}$ ($P<0.05$ ，图2C)。当ADC值<1.3时，诊断射频治疗后残留肿瘤的敏感性为68.75%，特异性为73.08%($P<0.05$ ，图2C)。联合检测ADC值和AFP-L3诊断射频消融后完全消融的AUC值为0.898，灵敏度为87.50%，特异度为87.18%。

2.3 影响肝癌复发预后因素的单因素和多因素分析 如表1所示，多因素回归分析显示，肿瘤结节数、肿瘤直径、AFP、AFP-L3、有无肝硬化是影响肝癌术后1年内复发的独立危险因素($P<0.05$)，但年龄无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 ADC值、AFP-L3与预后复发的关系 如图3所示，复发组AFP-L3水平显著高于未复发组($P<0.05$)，而ADC值显著低于未复发组($P<0.05$)。同样，经ROC分析，AFP-L3诊断肝癌复发的敏感性和特异性分别为78.57%和73.42%，其临界值为13.35 $\mu\text{g/L}$ ($P<0.05$)。ADC值诊断肝癌复发的敏感度和特异度

分别为57.14%和74.68%，其临界值为1.3($P<0.05$)。联合检测血清AFP-L3水平和ADC值诊断肝癌复发的敏感性和特异性分别为92.86%和69.62%($P<0.05$)。

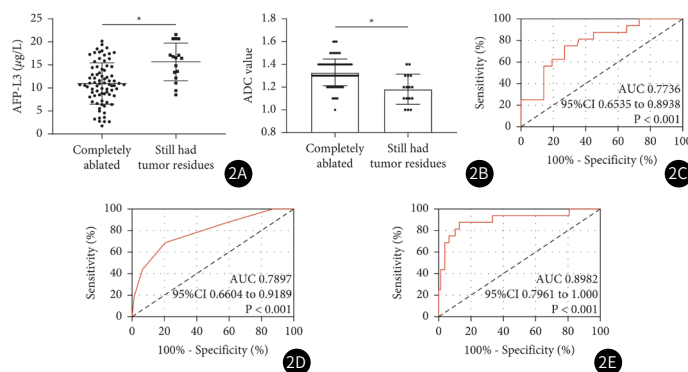


图2A-图2E 肝癌患者ADC值和AFP-L3与RFA疗效的相关性。注：(2A-2B)肝癌完全消融与肿瘤残留患者血清AFP-L3；(2A)水平及ADC值；(2B)比较， $*P<0.05$ ；(2C-2D)血清AFP-L3；(2C)ROC曲线和ADC值；(2D)对RFA治疗后肿瘤残留的诊断价值；(2E)AFP-L3结合ADC值诊断RFA治疗后肿瘤残留的ROC曲线。

表1 影响肝癌复发预后因素的多因素分析

因素	B	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
年龄	0.671	0.762	2.841	0.181	1.503	1.114-3.067
肿瘤结节数	0.846	0.426	13.941	<0.001	1.342	0.712-6.611
肿瘤最大直径(毫米)	0.871	0.472	14.112	<0.001	2.481	1.064-5.410
AFP	1.241	0.614	7.642	<0.001	1.441	0.724-4.061
AFP-L3	1.003	0.481	7.667	<0.001	1.942	1.142-3.473
肝硬变的存在	0.942	0.421	5.841	0.008	1.334	0.711-7.813

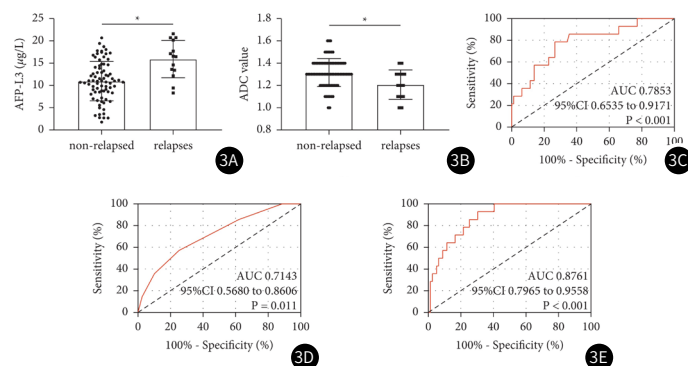


图3A-图3E ADC值、AFP-L3和预后复发之间的关系。注：(图3A-图3B)未复发和复发患者血清AFP-L3(3A)水平和ADC值(3B)的比较。(图3C-图3D)血清AFP-L3水平(3C)和ADC值(3D)的ROC曲线对肝癌复发的诊断价值。(图3E)血清AFP-L3水平ROC曲线结合ADC值对肝癌复发的诊断价值。

3 讨论

射频消融的治疗原理是穿透电极进入肿瘤发出无线电波，使肿瘤局部温度升高，使癌细胞变性、坏死，从而杀死肿瘤细胞^[8]。RFA作为临床非手术治疗肝癌的主要方法之一，具有创伤小、并发症少等优点。然而，多项研究表明^[4,9]，肝癌患者RFA术后复发率较高，因此早期预测RFA术后患者的疗效和预后具有重要意义。

一项关于AFP-L3的研究表明^[9]，该因子与组织器官来源有重要关系，其表达水平的升高与肝癌密切相关。此外，血清肿瘤标志物具有方便、快速和客观的优点，血清生物标志物水平的高低可以预测肝癌的发生、发展和预后。根据先前的研究报告^[10]，高预处理血清AFP-L3水平表明肝病患者预后不良，提示血清AFP-L3水平和ADC值与肝癌的发生发展密切相关。众所周知^[11]，AFP作

为临床常用的肝癌标志物,对肝癌的诊断没有显著的特异性,在良性肝病和孕妇中也可能升高。AFP-L3是从AFP分离出来的变异体。在本研究中,我们可以看到AFP-L3对RFA治疗后的临床疗效有很好的评估效果,这也再次证明了其在肝癌中的应用潜力^[12]。我们推测,其原因可能是与AFP相反,AFPL3一般只在肝癌的早期检测到,而AFP可能在中晚期异常升高^[13]。因此,在评价肝癌的疗效时,一旦肿瘤未完全消融并出现新的病灶,AFP-L3就会升高。同样,在对肝癌复发相关因素的分析中,我们也发现AFP-L3是肝癌复发的独立危险因素,这也印证了我们的观点。

磁共振作为最经典、最准确的影像评价方法,是目前评价大多数肿瘤疗效的重要手段,ADC值是在分子水平上评价水分子在组织中扩散运动的重要扩散加权成像指标^[14]。以往的研究指出^[15],RFA治疗后,消融区的细胞会发生不同程度的变性和坏死,细胞和组织之间的水分子数量增加,扩散速度加快,这与扩散图像上的低信号相对应,导致ADC值升高。肝癌患者ADC值的降低表明与上述情况相反,即肝癌正在生长和发展。水分子作为肿瘤活性最敏感的部分,可以作为评价其初始状态变化的重要指标^[16]。其变化也可以从肿瘤细胞数量的减少来证实本研究发现射频消融治疗后残留肿瘤患者的ADC值及其对临床疗效的诊断作用^[17]。虽然许多研究表明核磁共振和AFPL3对肝癌的早期诊断有很好的效果^[5,18],但很少有研究探讨它们在评价临床疗效和预后复发方面的意义。因此,本研究对今后的肝癌的射频治疗具有重要的参考意义。最后,多项指标联合检测往往比单一指标具有更高的临床应用价值。AFP-L3和ADC值联合检测^[19]。我们发现,联合检测在评估RFA疗效和预测肝癌复发方面效果显著,说明影像技术和血液标志物联合检测可以弥补彼此的不足,为临床应用提供更全面的信息,提高肝癌的评估效率^[17,20]。然而,由于实验条件的限制,本研究的所有研究对象都来自同一家医院,这不可避免地导致了选择偏差。在后续实验中,我们将针对上述局限性进行更全面的实验分析,以获得最可信的结果,供临床参考。

综上所述,肝癌患者血清AFP-L3水平高于健康对照组,ADC值较低。此外,肿瘤残留者的ADC值低于完全消融者,而血清AFP-L3水平高于完全消融者。联合检测ADC值和血清AFP-L3水平对肝癌的完全消融和复发有较好的预测价值,为今后肝癌的诊断和治疗提供参考依据。

参考文献

- [1]王健庄,崔创撑. CT引导下125I粒子植入联合TACE+射频消融治疗肝包膜下小肝癌的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22(2): 111-113.
- [2]Zhu Y, Deng M, Xu N, et al. A tumor microenvironment responsive nanotheranostics agent for magnetic resonance imaging and synergistic photodynamic therapy/photothermal therapy of liver cancer[J]. Front Chem, 2021, 9: 650899.
- [3]Li Y, Zhang R, Xu Z, et al. Advances in nanoliposomes for the diagnosis and treatment of liver cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17: 909-925.
- [4]Yao W, Liu C, Wang N, et al. An MRI-guided targeting dual-responsive drug delivery system for liver cancer therapy[J]. J Colloid Interface Sci, 2021, 603: 783-798.

- [5]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.
- [6]Chen Y, Gong G, Wang Y, et al. Comparative evaluation of 4-dimensional computed tomography and 4-dimensional magnetic resonance imaging to delineate the target of primary liver cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 2091179909.
- [7]Rahimi A, Khalil A, Faisal A, et al. CT-MRI dual information registration for the diagnosis of liver lesions: a pilot study using point-based registration[J]. Curr Med Imaging, 2022, 18(1): 61-66.
- [8]Wei Y, Haifen L, Xiang L, et al. Non-contrast magnetic resonance imaging versus the multiphase computed tomography with respect to the asia-pacific clinical practice guidelines: a diagnostic performance study for liver cancer[J]. Turk J Gastroenterol, 2021, 32(3): 318-326.
- [9]Yang X, Yeung WO, Tan KV, et al. Development of cisplatin-loaded hydrogels for trans-portal vein chemoembolization in an orthotopic liver cancer mouse model[J]. Drug Deliv, 2021, 28(1): 520-529.
- [10]Liu X, Ni X, Li Y, et al. Diagnostic performance of LI-RADS version 2018 for primary liver cancer in patients with liver cirrhosis on enhanced MRI[J]. Front Oncol, 2022, 12: 934045.
- [11]朱楠, 张甜甜, 周春泽. TACE联合射频消融术后肝癌残留或复发的影像学研究进展[J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22(1): 179-181.
- [12]Yuan JJ, Xu YD, Li H, et al. Magnetic resonance imaging and serum AFP-L3 and GP-73 in the diagnosis of primary liver cancer[J]. J Oncol, 2022, 2022: 1192368.
- [13]Zhang J, Feng GA, Li Y, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization with medium-sized versus small-sized CalliSpheres microspheres in unresectable primary liver cancer[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2022, 18(4): 388-393.
- [14]Rivera D. Emerging role for 7T MRI and metabolic imaging for pancreatic and liver cancer[J]. Metabolites, 2022, 12(5).
- [15]Bai L, Wang X, Shi S, et al. Evaluation of 3D-CEUS in the recurrence of liver cancer after radiofrequency ablation[J]. J Healthc Eng, 2021, 2021: 3123553.
- [16]Zhang G, Yun Y, Lin C, et al. Predictive value of MRI with serum lectin-reactive alpha-fetoprotein for liver cancer recurrence after percutaneous radiofrequency ablation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 5132135.
- [17]Guo W, Pang Y, Yao L, et al. Imaging fibroblast activation protein in liver cancer: a single-center post hoc retrospective analysis to compare [(68)Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT versus MRI and [(18)F]-FDG PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(5): 1604-1617.
- [18]Kubo S, Shinkawa H, Asaoka Y, et al. Liver cancer study group of japan clinical practice guidelines for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Liver Cancer, 2022, 11(4): 290-314.
- [19]Liu L, Liang X, Xu X, et al. Magnetic mesoporous embolic microspheres in transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer[J]. Acta Biomater, 2021, 130: 374-384.
- [20]Frangakis C, Sohn JH, Bas A, et al. Longitudinal analysis of the effect of repeated transarterial chemoembolization for liver cancer on portal venous pressure[J]. Front Oncol, 2021, 11: 639235.

(收稿日期: 2024-01-10)
(校对编辑: 江丽华)