

综 述

影像学方法在肝细胞癌射频消融疗效评估中的应用进展*

南通大学第二附属医院放射科

(江苏 南通 226001)

石伟湘 何伯圣

【关键词】肝细胞肝癌; 射频消融治疗; 疗效; 扩散加权成像; 影像融合

【中图分类号】R735.5; R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】南通市社会事业科技创新与示范计划, 编号: HS2014063; 江苏省“六大人才高峰计划”, 编号: WSW-080

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.03.048

通讯作者: 何伯圣

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重危害人类健康和生命的主要恶性肿瘤之一^[1-3], 大多数患者因发现较晚而失去手术治疗的机会。近年来以射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)为代表的局部治疗逐步广泛用于HCC的临床治疗, 由于其高效、微创和安全, 已成为HCC有效的治疗方法之一^[4-6]。肝细胞肝癌RFA术后正确的疗效评估为临床所关注的重点。既往临床上采用的实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)以及后来修订的标准RECIST(modified RECIST, mRECIST)主要是从肿瘤的形态学方面来评估治疗效果, 未涉及肿瘤的活性, 已不太适用于肝细胞肝癌RFA术后早期疗效的准确评估^[7]。研究认为肝细胞癌RFA术后炎症反应带与肿瘤的复发或残留是疗效评估中的一大难点, Clarisse M等^[8]认为CT及MRI增强于RFA术后评估的最佳时间节点为术后4个月, 而在这个节点上仅有8%的患者炎症反应带消失。另有临床影像学及病理学的相关研究表明, 均匀强化的炎症反应带的消失时间为RFA术后2-6个月^[9-10], 而对于2个月以内甚至于更早期治疗后炎症反应带与肿瘤复发或残留的鉴别, 则需要运用分子影像学及功能影像学技术, 如CT灌注成像(CT Perfusion imaging, CTPI)、MR动态对比增强(dynamic contrast-enhanced, DCE)、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)等技术。另外运用于肝细胞癌RFA的新型影像学融合技术是集引导治疗与术后及时评估于一体的新方法。

1 各种影像检查手段在评价肝细胞肝癌RFA术后疗效中的应用

1.1 超声检查(ultrasonography, US) 目前, 用于肝细胞肝癌RFA术后疗效评估的超声方法主要有常规超声和超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)。CEUS检查是采用静脉注射微气泡造影剂增强血液的背向扩散, 突出血流的回声强度, 从而利于富血供病灶的筛选。第三代超声造影剂微泡内富含惰性气体, 稳定性较强, 能获得较理想的谐波信号。由于CEUS具有及时、快捷、安全、简单、价格低廉、无辐射、对低速血流信号敏感等优势, CEUS对肝细胞肝癌RFA术后病灶的复发和远期随访具有重要意义^[11-12], 尤其是对于肾功能不全或者碘剂过敏患者, CEUS常常作为肝细胞肝癌疗效评估的首选影像学检查方法。Zheng^[13]等人对141例HCC患者RFA术后行CEUS评估肿瘤的残留和复发, 其特异度分别为97.4%、92.0%。

CEUS的缺点是易受膈肌呼吸运动的影响和肠道气体的干扰, 对于一些近膈顶部的肝内病灶, 由于受呼吸伪影较大, 结果也会受影响; 另外, CEUS动脉期往往只持续几秒钟, 很难筛查出所有富血供病灶, 且易受操作者主观因素的影响; 再者, CEUS的量化指标容易受到造影剂的注射速度、注射剂量、感兴趣区域等因素的影响^[14-15]。

1.2 CT 增强CT目前仍然是肝细胞肝癌RFA术后疗效评估的常用方法^[16]。CTPI通过对比剂碘做为示踪剂反应器官的血流灌注情况, 获得每一像素内的时间—密度曲线, 根据该曲线得出血流量、血容量、平均通过时间、表面通透性和肝动脉指数等参数, 来反映血流灌注状态及病灶病理生理信息的功能成像。它的优势在于能通过RFA术区与残留病灶区血流灌注参数的不同, 较早区分RFA术后的炎症反应带与肿瘤的残留

或复发^[17]，但其辐射剂量仍是限制其发展的主要因素。最新文献报道迭代模型重组技术联合低辐射剂量能满足肝脏疾病临床诊断的需求^[18]，但能否满足肝细胞肝癌RFA术后疗效评估，仍然需要进一步研究。

1.3 新型的影像学融合技术

1.3.1 超声CT/MRI融合技术：新型超声融合成像技术，在一定程度上弥补了单独超声造影技术定位不精准的缺陷，虚拟导航超声造影技术是一种将CT/MRI产生的病灶定位图像通过超声仪器及超声探头上配备的磁共振传感器，经图像校准技术使其在相应的超声图像上定位的新型影像技术，它利于显示超声“盲区”病灶、小病灶、引导RFA治疗、减小RFA的安全范围、即时评价肝细胞肝癌RFA术后疗效，从而提高完全消融率^[19-21]。

1.3.2 PET/CT、PET/MRI融合技术：PET融合技术是将独立的两种或多种影像学设备，采用融合软件将图像进行配准、融合、分析，使解剖影像与功能影像完整结合起来的影像成像技术^[22-23]。PET-CT在肝细胞肝癌RFA治疗中的作用主要体现在：1. 术前对肿瘤进行分期，为合理地选择治疗方案提供依据；2. 术中准确定位肿瘤病灶；3. 术后可准确定位肿瘤的残留或复发^[24]。射频消融坏死区^{18F-FDG}在坏死组织内无浓聚、炎性反应边界呈环形浓聚，而残留或复发区则呈结节状、不规则浓聚。

但PET-CT在筛查小于1cm的病灶时易出现假阴性结果，其检出率较DWI差^[25]；另外，PET-CT易受呼吸、心脏搏动及胃肠道蠕动的影、空间分辨率低。而MRI具有多角度、多方位成像，多技术、多序列(PWI、DWI、MRS、

fMRIS)，不仅能提高PET的软组织分辨率，而且能辅助PET对组织的功能学评估^[26]。但由于PET/MRI其图像校正技术复杂、检查时间长、费用较高，目前在临床上还未广泛推广与运用，在肝脏疾病的运用相对较少^[27]。总之，PET/MRI的运用可提高肿瘤术前分期、术中定位及术后疗效评估的准确性，使治疗与评估一体化的特点将成为推动其发展的潜在动力。

1.4 MRI 增强MRI是目前用于肝细胞肝癌RFA术后疗效评估的主要影像学手段，相比增强CT而言其评估准确性更高^[28]。以功能学成像为主的MRI成像技术逐渐取代常规增强MRI。近年来，以DCE-MRI、DWI为主的功能学成像技术逐渐成为肿瘤的鉴别诊断与治疗疗效评估的新技术。

1.4.1 DCE-MRI：随着磁共振技术的发展，DCE-MRI不仅能评估组织的血流情况，通过多个量化、半量化的参数反应组织的病理生理学特性，且具有多种计算模型，这使其广泛运用于各系统肿瘤的早期诊断及疗效评估。由于肝脏系双重血供，单血供的血流动力学模型不适用于肝脏，潘丹等研究表明运用肝脏的双血供模型结合血流动力学Extended Tofts与Exchanger模型能真实地反应肝脏的病理生理状态(供血、灌注及微循环)^[29-30]。由于DCE-MRI技术目前尚未成熟，DCE-MRI在肝脏中的运用目前少有报道。目前，DCE-MRI肝脏中的运用主要体现在对肝纤维化的严重程度的评估^[31]、肝转移瘤的鉴别诊断^[32]。目前还未应用于肝细胞肝癌RFA术后疗效评估，但DCE-MRI具有多时相、连续动态采集等特性，相比增强MRI更能反应出肿瘤的形态学及功能学特征，势必成为将来研究的方向。

1.4.2 MR扩散加权

1.4.2.1 单指数模型：

DWI是目前能反应病灶内水分子布朗运动的无创性影像学方法，主要通过定量指标表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来反应水分子的扩散状态。单指数模型其计算公式为 $ADC = -[ln(S/S_0)]/(b_2 - b_1)$ ，式中S、S₀代表b值为b₁、b₂时，组织信号衰减强度，ADC即为线性方程的斜率。单指数模型认为水分子的信号衰减强度与b值呈线性关系，而当b值 $\geq 1000s/mm^2$ ，ADC值与b值遵循的不再是线性关系。另外，单指数模型通常采用的是两个或两个以上b值，对于b值的合理选取仍然是肝脏DWI技术中存在的问题，b值越大，受局部微血流灌注的影响越小，能较真实的反应水分子的扩散状态，而获得的图像质量越差；b值越小，受毛细血管微循环灌注的影响较大，不能准确地反映水分子的弥散状态，因而所测得的ADC值准确性较差，不利于微小病灶的检出，但其受信噪比影响较小，所获得的图像更清晰。Kim SY等^[33]研究表明对于肝脏恶性肿瘤ADC值测量多b值法可重复性更高于2b值法，同时主张在对肝脏恶性肿瘤研究时勾勒ROI边缘位于肿块边缘内侧5mm处。另国内梁惠宏^[34]等DWI评价兔VX2肝肿瘤RFA疗效的初步研究，他们认为：射频消融术后坏死组织脱水，碳化，导致DWI成像基础物质自由水分子的丢失以及消融灶内微血流灌注的破坏；而肿瘤残留灶肿瘤细胞呈水肿状态，胞浆内水份充盈。这些改变导致两者在水弥散能力方面的差异。

1.4.2.2 双指数模型：Le Bihan^[35]等提出体素内不相干运动(intravoxel incoherent

motion, IVIM), 通过引入梯度场衰减因子, 从而分离出灌注与扩散效应, 其计算公式为: $S(b)/S(0) = \exp(-(b \times DDC) \alpha)$ 。

其中指数 α 代表水分子扩散的异质性, 其变化范围为0-1之间, 当 α 等于1时, 相当于单指数模型。而 α 越接近于0, 代表体素内不同成分的衰减差异越大; DDC 值为平均体素内扩散率, 相当于连续分布的ADC值。目前IVIM技术在其他器官的研究较多, 尤其是神经系统; 在肝脏方面的研究较少, Wagner^[36]表明慢扩散系数 D_{slow} 在鉴别肝脏恶性肿瘤中不同组织成分具有一定价值。目前, 对于IVIM在评估RFA术后疗效方面仍需要进一步研究。

1. 4. 2. 3 拉伸指数模型: 双指数模型的运用具有一定的局限性, 原因在于它人为地将水分子的弥散状态分为快扩散与慢扩散两种, 不能准确反应人体组织水分子的真实扩散状态。拉伸指数模型可以描述体素内扩散速度的不均匀性, 克服了双指数模型的缺点, 目前主要运用于神经系统疾病的鉴别诊断中, 还未涉及到肝脏中的运用。

2 总结与展望

CTPI、DCE-MRI、DWI等功能影像学技术, 在一定程度上能弥补常规US、CT、MRI的局限性, 在病灶发生形态学变化之前, 从分子代谢、功能水平, 早期检出肝细胞肝癌RFA术后残留或复发灶, 为进一步治疗提供合理的选择方案, 从而改善病人预后。目前尚无关于肝细胞肝癌RFA术后疗效评估方面指南, 关于各种影像学方法的最佳评估时间也无统一标准; 另外, 多种图像融合技术运用, 在肝癌射频治疗与疗效评

估方面, 还处于起步阶段, 由于他们具有术前风险评估、术中精准定位、术后及时评估等优势, 将来在临床上的运用具有发展前景。

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] Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends[J]. Gastroenterology, 2004, 127(5): 5-16. 2.
- [3] Nadim F, Jean-Marie P. Epidemiology, natural history, and risk factors of hepatocellular carcinoma[J]. La Revue Du Praticien, 2013, 63(2): 216-7, 220-2.
- [4] Daniele G, Costa N, Lorusso V, et al. Methodological assessment of HCC literature[J]. Ann Oncol. 2013, 24(2): ii6-14.
- [5] Yee L W, Lai E C H. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. Annals of Surgery, 2009, 249(1): 20-25.
- [6] Shuichiro S, Ryosuke T, Toru A, et al. Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: 10-Year Outcome and Prognostic Factors[J]. American Journal of Gastroenterology, 2012, 107(4): 569-577, 578.
- [7] Kim BK, Kim KA, Park JY et al. Prospective comparison of prognostic values of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours with European Association for the Study of the Liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolisation[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(4): 826-834.
- [8] Clarisse M, Thierry D B, Dominique E, et al. Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation: CT and MR imaging follow-up[J]. Radiology, 2002, 223(1): 255-262.
- [9] Goldberg S N, Gazelle G S, Compton C C, et al. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation[J]. Cancer, 2000, 88(11): 2452-2463.
- [10] Hsu C P, Razavi MK, So S K, Parachikov I H, et al. Liver tumor gross margin identification and ablation monitoring during liver radiofrequency treatment[J]. Journal of Vascular & Interventional Radiology, 2005, 16(11): 1473-1478.
- [11] Maruyama H, Takahashi M, Shimada T, et al. Pretreatment microbubble-induced enhancement in hepatocellular carcinoma predicts intrahepatic distant recurrence after radiofrequency ablation[J]. AJR American Journal of Roentgenology, 2013, 200(3): 570-577.
- [12] Wiggermann P, Zuber-Jerger I, Zausig Y, et al. Contrast-enhanced ultrasound improves real-time imaging of ablation region during radiofrequency ablation: Preliminary results[J]. Clinical Hemorheology & Microcirculation, 2011, 49(1-4): 43-54.
- [13] Zheng S G, Xu H X, Lu M D, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in follow-up assessment after ablation for hepatocellular carcinoma[J]. World Journal of Gastroenterology Wjg, 2013, 19(6): 855-865.
- [14] Frieser M, Kiesel J, Lindner A, et al. Efficacy of contrast-enhanced US versus CT or MRI for the therapeutic control of percutaneous radiofrequency ablation in the case of hepatic malignancies[J]. Ultraschall in Der Medizin, 2011, 32(2): 148-153.
- [15] Kim CK, Choi D, Lim HK et al. therapeutic response assessment of percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: utility of contrast-enhanced agent detection imaging[J]. Eur

- J Radiol, 2005, 56 (1): 66-73.
- [16] Bartolotta TV, Taibbi A, Matrangola D et al. incidence of new foci of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation: role of multidetector ct[J]. Radiol Med, 2012, 117 (5): 739-748.
- [17] 陈涛, 潘爱珍, 黄慧玲, 等. CT灌注扫描对小肝癌射频治疗后疗效的评价[J]. 中国CT和MRI杂志, 2014, 12 (2): 99-101.
- [18] 潘丹, 陈鑫, 姜彦, 等. 迭代模型重组设置对不同辐射剂量下肝脏增强CT图像噪声及质量的影响[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49 (3): 173-178.
- [19] Jung EM, Friedrich C, Hoffstetter P et al. volume navigation with contrast enhanced ultrasound and image fusion for percutaneous interventions: first results [J]. PLoS One, 2012, 7 (3): e33956
- [20] Young-Sun K, Won Jae L, Hyunchul R, et al. The minimal ablative margin of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (>2 and <5cm) needed to prevent local tumor progression: 3D quantitative assessment using CT image fusion[J]. AJR American Journal of Roentgenology, 2010.
- [21] Wang X L, Kai L, Su Z Z, et al. Assessment of radiofrequency ablation margin by MRI-MRI image fusion in hepatocellular carcinoma[J]. World Journal of Gastroenterology Wjg, 2015, 21 (17): 5345-5351.
- [22] Levin K T, H?gild K S, Vinter O O, et al. Innovations in PET/CT[J]. The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of., 2012, 56 (3): 268-279.
- [23] Blodgett T M, Mehta A S, Mehta A S. PET/CT artifacts[J]. Clinical Imaging, 2011, 35 (1): 49-63.
- [24] Ari S, Peller P J, Surasi D S, et al. Value of PET/CT in the management of primary hepatobiliary tumors, part 2[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 197 (2): W260.
- [25] Park J, Kim S, Park K, et al. A Prospective Evaluation of (18)F-FDG and (11)C-Acetate PET/CT for Detection of Primary and Metastatic Hepatocellular Carcinoma[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2008, 49 (12): 1912-1921.
- [26] 沈国华, 周绿漪, 贾志云, 等. 最新PET/MRI成像的研制进展[J]. 中国医疗设备, 2014, 1 (1): 59-62.
- [27] Gavra M, Syed R, Fraioli F, et al. PET/MRI in the Upper Abdomen[C] Seminars in nuclear medicine, 2015, 45 (4): 282-292.
- [28] Granata V, Petrillo M, Fusco R, et al. Surveillance of HCC Patients after Liver RFA: Role of MRI with Hepatospecific Contrast versus Three-Phase CT Scan--Experience of High Volume Oncologic Institute[J]. Gastroenterology Research & Practice, 2013, 2013: 391-395.
- [29] 张晖, 王勇, 张海龙, 等. MR灌注动力学模型的研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48 (8): 702-704.
- [30] 潘丹, 梁长虹, 刘再毅. 动态增强MRI在肝脏恶性肿瘤疗效评估中的临床应用[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48 (6): 523-525.
- [31] Chen B B, Hsu C Y, Yu C W, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis patients[J]. European Radiology, 2012, 22 (1): 171-180.
- [32] T. S. Koh, C. H. Thng, P. S. Lee, 等. 利用双入路双室示踪动力学模型活体评价肝转移瘤动态对比增强MRI的灌注参数[J]. 国际医学放射学杂志, 2008, 31 (6): 506.
- [33] Kim SY, Lee SS, Bumwoo P, et al. Reproducibility of Measurement of Apparent Diffusion Coefficients of Malignant Hepatic Tumors: Effect of DWI Techniques and Calculation Methods[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36 (5): 1131-1138.
- [34] 梁惠宏, 张耀军, 陈敏山, 等. MR扩散加权成像评价兔VX2肝肿瘤射频消融疗效的实验研究. 实用放射学, 2010, 26 (11): 1670-1674.
- [35] Bihan D L, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging[J]. Radiology, 1988, 168 (168): 497-505.
- [36] Wagner M, Doblas S, Daire J L, et al. Diffusion-weighted MR imaging for the regional characterization of liver tumors[J]. Radiology, 2012, 264 (2): 464-472.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2017-02-10