

扩散加权成像评价射波刀治疗肝细胞癌疗效的价值

史芳芳¹ 余海龙² 任洪伟² 董景辉² 安维民² 叶慧义¹

¹解放军总医院,北京 100853;²解放军总医院第五医学中心,北京 100039

通信作者:叶慧义,Email:13701100368@163.com

【摘要】 目的 探讨DWI评估射波刀治疗肝细胞癌疗效的价值。方法 回顾性分析2011年2月至2013年12月解放军总医院第五医学中心临床诊断为肝细胞癌的90例肝细胞癌患者(95个病灶)。90例患者于治疗前、46例患者于治疗后3个月、49例患者于治疗后6个月行肝脏MRI平扫及动态增强扫描。按照实体肿瘤效果评价标准确定肿瘤完全坏死病灶及术后残留活性病变。测量肿瘤完全坏死的病灶、残留活性组织病灶和正常肝组织ADC值。采用配对样本 t 检验比较治疗后3、6个月和治疗前肿瘤完全坏死病灶和正常肝组织ADC值的差异,采用ROC评价ADC值预测治疗后组织完全坏死的效能。**结果** 95个病灶中,91个病灶肿瘤完全坏死,4个病灶中残留活性组织。肿瘤完全坏死病灶治疗后3个月和6个月病灶的ADC值和与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗后组织ADC值较治疗前升高;正常肝组织治疗后3、6个月和治疗前的ADC值差异均无统计学意义($P>0.05$)。残留活性组织病灶的ADC值低于完全坏死病灶的ADC值。ADC值预测射波刀治疗后组织完全坏死的ROC下面积为0.767,以ADC值为 $1.23\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 为诊断截断值,诊断的灵敏度和特异度分别为76.5%和70.6%。**结论** ADC值可以区分肝细胞癌治疗后的坏死成分与肿瘤活性成分,可用于评价射波刀治疗肝细胞癌的治疗效果。

【关键词】 肝肿瘤; 磁共振成像; 射波刀

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.05.010

Value of diffusion-weighted imaging in the evaluation of therapeutic effect of cyber knife on hepatocellular carcinoma

Shi Fangfang¹, Yu Hailong², Ren Hongwei², Dong Jinghui², An Weimin², Ye Huiyi¹

¹General Hospital of PLA, Beijing 100853, China;²the 5th Medical Center of General Hospital of PLA, Beijing 100039, China

Corresponding author: Ye Huiyi, Email:13701100368@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the value of DWI in the evaluation of the therapeutic effect of cyber knife in the treatment of hepatocellular carcinoma. **Methods** Ninety patients who were clinically diagnosed with hepatocellular carcinoma (95 lesions) in the 5th Medical Center of General Hospital of PLA from February 2011 to December 2013 were retrospectively analyzed. All 90 patients underwent pre-treatment dynamic contrast-enhanced MRI scans of liver. Forty six of them underwent liver MRI scan 3 months after treatment with cyber knife, and 49 patients underwent liver MRI scans 6 months after treatment. According to the evaluation criteria of solid tumor effect, complete necrosis tumor lesions and postoperative residual active lesions were determined. The ADC values of residual active tissue lesion, necrosis lesion in tumor and normal liver were measured. Paired sample t test was used to compare the difference of ADC values of tumor necrosis lesions and normal liver tissues between 3 and 6 months after treatment and before treatment, and ROC was used to evaluate the efficacy of ADC values in predicting complete tissue necrosis after treatment. **Results** In the 95 lesions, 91 lesions were completely necrotic, and active tissues were found in 4 lesions after treatment. There were statistically significant differences in the ADC values of the lesions at 3 and 6 months after treatment and before treatment ($P<0.05$), and the ADC values of the tissues after treatment were higher than those before treatment. There was no statistically significant difference in ADC values between 3 and 6 months after treatment and before treatment in normal liver tissue ($P>0.05$). The area under the ROC of using ADC value to predict the complete necrosis after

treatment with cyber knife was 0.767, and the ADC value was $1.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ as the diagnostic cutoff value. The sensitivity and specificity of the diagnosis were 76.5% and 70.6%, respectively. **Conclusion** ADC values can distinguish the necrotic component from the active component of hepatocellular carcinoma after treatment, and can be used to evaluate the therapeutic effect of cyber knife in hepatocellular carcinoma.

【Key words】 Liver neoplasms; Magnetic resonance imaging; Cyber knife

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.05.010

近年来,射波刀作为精准放疗的方法之一越来越多地被应用于肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的治疗,它采用同步呼吸实时追踪技术随时监测和修正肿瘤的位置,提高了肿瘤的单次照射剂量、缩短了治疗疗程,并且有效减少了肿瘤周围正常组织的放射性损伤。对不接受手术治疗或者病灶邻近大血管的肝细胞癌患者,射波刀治疗是一种安全有效的微创治疗手段^[1]。DWI在评价肝细胞癌方面具有一定价值,ADC值改变可早期反映形态学变化,能够评价肝细胞癌多种治疗后瘤体内的活性成分和坏死组织^[2]。笔者旨在通过分析比较射波刀术前及术后ADC值的变化,探讨DWI在评估射波刀治疗肝细胞癌疗效中的价值。

资料与方法

一、研究对象

回顾性分析2011年2月至2013年12月解放军总医院第五医学中心放疗科符合以下标准的患者。纳入标准:(1)有慢性病毒性肝炎病史,临床诊断为肝细胞癌,符合我国原发性肝癌诊疗规范(2017年版)的诊断标准^[3];(2)患者术前及射波刀治疗后3或6个月进行过MRI平扫及动态增强扫描检查;(3)术前表现为1个直径 $<5 \text{ cm}$ 的HCC病灶或2个最大径之和 $<5 \text{ cm}$ 的HCC病灶;(4)患者不适宜手术或拒绝接受其他治疗方案,自主选择射波刀治疗。排除标准:(1)射波刀治疗前后接受过其他针对肿瘤的局部或全身治疗;(2)MRI检查图像质量差无法满足诊断要求。

90例肝细胞癌患者(95个病灶)纳入研究,男69例,女21例;年龄(53.3 ± 10.3)岁。

二、MRI检查方法

90例患者于治疗前、46例患者于治疗后3个月、49例患者于治疗后6个月行肝脏MRI平扫及动态增强扫描。采用美国GE HDx 3.0 T MR扫描仪,8通道相控阵体部线圈。患者取仰卧位,扫描范围自膈顶至肝脏下缘。轴面 T_1 WI采用二维快速扰相

梯度重聚成像序列和化学位移成像,TR 3.5~4.5 ms,TE 1.5 ms;轴面 T_2 WI采用呼吸触发脂肪抑制快速自旋回波序列,TR 6 000~8 000 ms,TE 85 ms。DWI采用单次激发自旋回波平面扩散加权序列, $b=0、800 \text{ s}/\text{mm}^2$,TR 2 200 ms,TE 64 ms,激励次数4次,层厚5 mm,层间距1 mm,FOV 38 cm \times 38 cm。动态增强扫描采用脂肪抑制肝脏快速容积采集序列,TR 3.5~4.5 ms,TE 1.5 ms。经肘静脉采用高压注射器以1.5~2.5 ml/s流率注射钆贝葡胺0.1 mmol/kg,随后注入20 ml生理盐水,注射对比剂后18~23 s行双动脉期扫描,45~50 s后重复行3次门静脉期扫描(包括2次轴面扫描和1次冠状面扫描),5 min后行延迟扫描。

三、ADC值测量

将DWI图像传输至美国GE ADW 4.5后处理工作站自动生成ADC图,使用Function Tool软件测量病灶和正常肝脏组织ADC值。按照实体肿瘤效果评价标准评价得出的坏死或残留活性结果为金标准,确定肿瘤完全坏死病灶及术后残留活性病变。由2名高年资放射科主治医师先采用双盲法测量,用于评价2名医师间测量结果的一致性,然后取2人的平均值作为最终结果进行后续分析。同时对病灶及相同层面的正常肝组织勾画ROI。肿瘤完全坏死的病灶在显示病灶的连续层面上绘制ROI;术后残留活性病变,选取肿瘤凝固坏死部分及残留活性部分分别绘制ROI;正常肝组织选取远离肿瘤的区域,并注意避开血管。每层对病灶和正常肝组织均选取3个大小相同的ROI,记录并计算每个层面平均ADC值,取各层平均值为最终测量值。肿瘤残留活性区域较小时,勾画残留活性全部区域取其ADC值为测量值。

四、统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。采用组内相关系数(inter-class correlation coefficient, ICC)评价2名医师测量结果的一致性,ICC >0.75 为一致性良好。采用配对样本 t 检验比较治疗后3、6个月和治疗前肿瘤完全坏死病灶和正常肝组织ADC值的

差异,因为残留活性组织病灶样本量小,故不对其ADC值进行统计学分析。采用ROC评价ADC值预测治疗后组织完全坏死的效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

2名医师测量ADC值的一致性良好,ICC为0.932,95%可信区间为0.819~0.972。

95个病灶中,91个病灶肿瘤完全坏死,4个病灶中残留活性组织。肿瘤完全坏死病灶治疗后3个月和6个月病灶的ADC值和治疗前比较差异均有统计学意义,治疗后组织ADC值较治疗前升高(图1~6);正常肝组织治疗后3、6个月和治疗前的ADC值差异均无统计学意义(表1)。4个残留活性

组织病灶的ADC值分别为 0.890×10^{-3} 、 0.768×10^{-3} 、 0.900×10^{-3} 及 0.801×10^{-3} mm²/s,低于完全坏死病灶的ADC值。

ADC值预测射波刀治疗后组织完全坏死的ROC下面积为0.767,以ADC值为 1.23×10^{-3} mm²/s为诊断截断值,诊断的灵敏度和特异度分别为76.5%和70.6%(图7)。

讨 论

一、DWI在评估射波刀治疗肝细胞癌疗效中的价值

肝细胞癌治疗效果的评价目前国际上多采用实体肿瘤效果评价标准^[4],基于肿瘤大小及动脉期血供情况进行评价,适用于介入等治疗后疗效的评

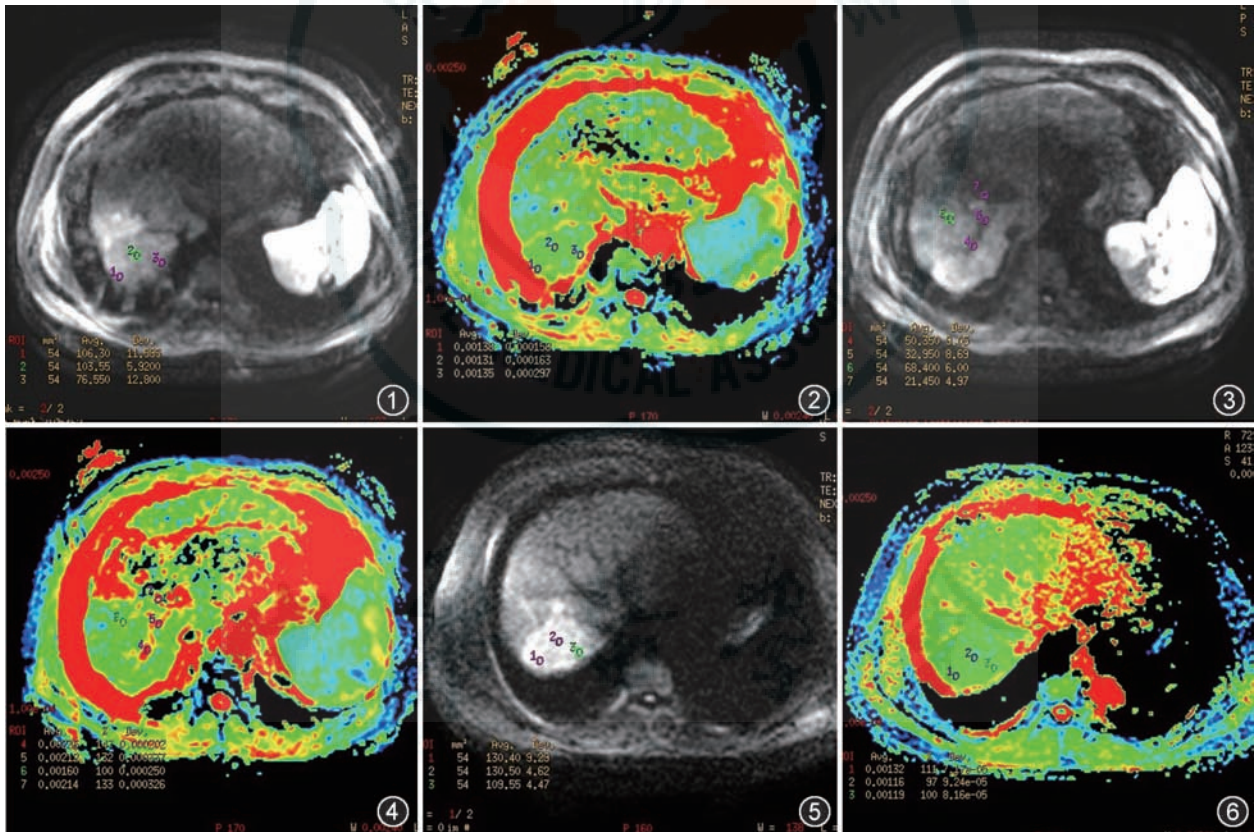


图1~6 男,54岁,肝细胞癌。图1,2为治疗前DWI及ADC图,可见肝右后叶高信号肿块,病灶ADC值为 1.22×10^{-3} mm²/s。图3,4为射波刀治疗后3个月肿瘤组织DWI及ADC图,肝右后叶肿块呈等信号,ADC值为 1.79×10^{-3} mm²/s。图5,6为射波刀治疗后6个月肿瘤组织DWI及ADC图,肝右后叶肿块呈稍高信号,ADC值为 1.35×10^{-3} mm²/s

表1 肝细胞癌患者行射波刀治疗后不同时间肿瘤完全坏死及正常肝组织ADC值与治疗前的比较结果

检查时间	肿瘤完全坏死病灶(n=91)				正常肝组织(n=95)			
	例数	ADC值($\times 10^{-3}$ mm ² /s, $\bar{x} \pm s$)	t值	P值	例数	ADC值($\times 10^{-3}$ mm ² /s, $\bar{x} \pm s$)	t值	P值
治疗前	91	1.279±0.324	0.055	0.200	95	1.311±0.277	0.105	0.200
治疗后3个月	43	1.511±0.257	0.136	0.080	46	1.319±0.351	0.145	0.050
治疗后6个月	48	1.429±0.350	0.121	0.060	49	1.385±0.277	0.109	0.173

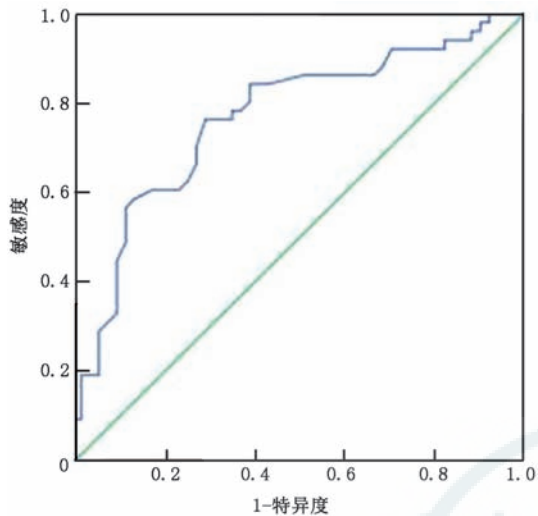


图7 ADC值预测射波刀治疗后组织完全坏死的ROC。
ROC下面积为0.767

估^[5]。但是放射治疗具有一定的特殊性,尽管射波刀治疗的精确定位已大大减少了对病灶周围正常肝组织的损伤,但是肝脏是放射敏感器官,放射性肝损伤不可避免仍是制约其应用的重要因素。由于急性放射损伤的存在造成术后一定时期内对病灶坏死与残留活性判断的不准确,无法使用上述标准进行早期疗效评价。随着术后时间的延长,放射性炎症反应会逐渐缩小,术后3个月以上的随访,病变可以按照实体肿瘤效果评价标准进行评价^[6]。

活性肿瘤与坏死组织的ADC值不同,ADC值增高幅度与肿瘤坏死程度呈正相关,且DWI单项检测具有与常规MRI对病灶相似的检出效果,可用于预测肿瘤放疗的预后^[7]。本研究结果显示,肝细胞癌射波刀术后3、6个月病灶的ADC值与术前肿瘤ADC值比较差异有统计学意义,较治疗前肿瘤组织ADC值升高,而治疗前后正常肝组织的ADC值差异无统计学意义,与其他学者的结果一致^[8]。射波刀治疗后短期内由于肿瘤周围正常肝组织受射线影响造成肝细胞水肿,表现为T₂WI上与肿瘤界限不清的高信号及动态增强扫描时肿瘤周围肝组织血供增加,造成肿瘤假强化的征象,影响了实体肿瘤效果评价标准这种基于肿瘤大小的测量及动脉期血供评价标准的早期评价的准确性;而肿瘤坏死后细胞膜破裂,水分子扩散程度增加,导致DWI上病灶信号减低和ADC值升高,而放射损伤造成的是肝细胞水肿,肝细胞膜是完整的,自由水分子扩散程度并不受其影响,ADC值的测量可以避免放射损伤影响从而准确地将坏死组织与残留活性的肿瘤部分进行区分。本研究结果显示,ADC值

预测射波刀治疗后组织完全坏死的ROC下面积为0.767,以ADC值为 $1.23 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 为诊断截断值,诊断的灵敏度和特异度分别为76.5%和70.6%,与潘晶晶等^[9]的结果一致。

二、本研究的局限性

第一,为方便测量,选择的肝细胞癌病灶偏小,造成术后肿瘤完全坏死的比例偏高,残留活性的数量太少;第二,由于晚期放射反应造成射波刀术后随时间延长肝组织局部纤维化,肝脏形态会有一些的变化,造成扫描和测量的层面不能完全对应,数据会存在一定偏差;第三,治疗后检查时间为3、6个月,未能提供更早期(1~2个月)的评价意见。

综上所述,ADC值能够定量区分肝细胞癌术后残留活性组织与坏死组织,以 $1.23 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 为诊断阈值,有助于评价射波刀治疗肝细胞癌的效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 张毅,孙静,何卫平,等.射波刀立体定向放射治疗小肝癌的临床效果[J].临床肝胆病杂志,2017,33(4):694-698. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.04.019.
- [2] 尚全良,肖恩华,贺忠,等.肝癌经导管动脉灌注化疗栓塞术疗效的MR扩散加权成像动态研究[J].中华放射学杂志,2006,40(3): 235-240. DOI: 10.3760/j.issn.1005-1201.2006.03.004.
- [3] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J].中华消化外科杂志,2017,16(7): 635-647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001.
- [4] Therasse P, Arbutck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- [5] 唐启耀,尹君,靳雪广,等.DWI及其MRI增强扫描在肝癌TACE介入治疗术后早期疗效中的评估价值[J].中国CT和MRI杂志,2017,15(12): 63-65, 99. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.12.020.
- [6] 王琴,张东成,董超,等.三维适形放疗放射野布局对治疗原发性肝癌患者放射性肝损伤的影响[J].实用肝脏病杂志,2017,20(3): 366-367. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.03.032.
- [7] 何汇朗,刘辉明,许森奎,等.MR扩散加权成像预测鼻咽癌放疗预后的价值[J].中华放射学杂志,2017,51(1):13-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2017.01.004.
- [8] Oldrini G, Huertas A, Renard-Oldrini S, et al. Tumor response assessment by MRI following stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176118. DOI:10.1371/journal.pone.0176118.
- [9] 潘晶晶,于杰,钟燕,等.磁共振扩散加权成像早期评估热消融肝癌疗效的价值[J].中国临床医学影像杂志,2013,24(10):706-711. DOI:10.3969/j.issn.1008-1062.2013.10.007.

(收稿日期:2018-09-27)

(本文编辑:张晓冬)