[6] 中国痴呆与认知障碍指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准[J].中华医学杂志,2018,98(13):965-970.
[7] 周小炫,谢敏,陶静,等.简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J].中国康复医学杂志,2016,31(6):694-696,706.
[8] 李超,伍力,伍星,等.中文版严重损害量表评估老年痴呆患者认知损害程度的信效度[J].中国心理卫生杂志,2013,27(4):273-278.
[9] 于淼. 中文版柯恩—曼斯菲尔德激越问卷在痴呆患者中的信效度研究[D].沈阳:中国医科大学,2018.
[10] 赵元萍,丁睿,谢红. 中国版日常生活活动能力量表编制与信效度验证[J].实用老年医学,2022,36(12):1215-1219.
[11] 艾永梅.阿尔茨海默病生命质量测评量表(QOL-AD)中文版研制与初步应用[D].太原:山西医科大学,2011.
[12] 吴晓优,林小容,张夙兮,等.能量摄入管理对阿尔茨海默症伴糖尿病患者认知功能的影响[J].全科医学临床与教育,2019,17(8):734-736.
[13] 安然,罗园,刘美子,等.体感互动游戏对老年痴呆患者干预效果的Meta 分析[J].护理实践与研究,2022,19(7):989-994.
[14] 吴玲丽,张占军,李馨.认知训练在老年认知功能障碍人群中的研究现状与展望[J].中华老年医学杂志,2021,40(11):1449-1452.
[15] 肖友定,高前进,王二利.骨骼肌功能与运动调控老年人认知功能[J].中国组织工程研究,2022,26(33):5400-5406.
[16] 邓畅,陈丹凤,仇蓉蓉,等.有氧运动训练对血管性痴呆大鼠肠道菌群结构的影响[J].中国康复医学杂志,2022,37(4):443-450.

收稿日期:2023-09-25
(本文编辑:孙海儿)

术前增强 MRI 特征对肝癌患者 TACE 治疗术后反应性的预测价值

袁钰晓,侯勤明,王国伟,张晓晶

【关键词】 肝癌;经导管动脉化疗栓塞;增强磁共振成像;治疗反应性
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.032
【中图分类号】 R816.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)01-0109-04

肝癌是全球第五大常见的恶性肿瘤,也是癌症相关死亡率的第三大原因[1]。指南建议对不可切除的肝癌进行经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization,TACE),因原发性肝癌的血供 90%以上来自肝动脉,TACE 能有效减少肿瘤区的血供。但部分肝癌血供来自门脉,TACE 治疗可能无效[2]。因而术前预测何种肝癌患者 TACE 治疗更受益意义重大。磁共振成像(MRI)为 TACE 术后随访的重要影像学手段,肝脏成像报告和数据系统(LI-RADS)用于肝癌的诊断,已被大多数专家和医生广泛接受。最新研究发现,肿瘤边缘和动脉期瘤周强化是评估肝癌患者 TACE 后无复发生存率的独立指标[3]。且 LI-RADS 的不均匀强化、镶嵌结构和脂肪团缺失可作为潜在的生物标志物,用于评估肝切除术后肝癌的组织学分级、微血管浸润和早期复发[4]。本研究探讨术前 MRI 特征对肝癌患者经 TACE 后功能结果的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集 2020 年 6 月至 2022 年 12 月杭州市西溪医院收治的肝癌患者 102 例,纳入标准:(1)符合肝癌诊断标准[5],经病理活检确诊;(2)符合 TACE 指征;(3)接受 MRI 检查。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)继发性肝癌;(3)合并活动性感染。本研究经杭州市第六人民医院(杭州市西溪医院)伦理委员会批准,患者免除知情同意。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 TACE 治疗前收集患者年龄、性别、体质量指数、肝癌病程、肝硬化、Child-Pugh 分级、巴塞罗那分期系统(BCLC)分期、甲胎蛋白(AFP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及碱性磷酸酶(ALP)。

1.2.2 TACE 治疗 所有患者均接受标准化的常规

基金项目: 杭州市生物医药和健康产业发展扶持科技专项建设项目(2021WJCY366)
作者单位: 310000 杭州,杭州市西溪医院
通信作者: 张晓晶,Email:qt zhangxiaojing@163.com

TACE 方案。2%利多卡因 5 ml 局部麻醉后，在 DSA 仪（Artis Q Ceiling，西门子）及 5-F 导管下行腹部动脉造影，确定肿瘤位置、数量、大小、染色及供血动脉。肿瘤供血动脉用 2.4F 微导管（Progreat 微导管系统，Terumo）超选择性插管，造影确认无动静脉瘘后，经导管缓慢注射表柔比星（辉瑞制药，H20000496，10 ml/支）20 mg/m²、洛铂（海南长安国际制药，H20080359，50 mg）30 mg/m²，再将导管插至癌灶供血动脉，将碘化油 5 ～ 20 ml 充分混合后经供血动脉缓慢注入瘤灶至填塞满意。

1.3 MRI 检查 术前使用 GE Signa HDxt 1.5T MR 扫描仪及 8 通道体部相控阵线圈。扫描前，受试者空腹 4 h 以上，检查前 20 min 行屏气训练。患者仰卧，膈顶至肝右叶下缘为扫描区域，行轴面、冠状面 MRI 平扫，后使用 MRI 双管高压注射器经肘静脉注射钆特醇注射液，速率 2.0 ml/s，行动脉期、门静脉期和平衡期扫描。20 min 完成全肝扫描，获取肝胆特异期图像。由 3 名影像科医师采用双盲法评估图像，评估可能反映肝癌病理特征的 MRI 特征，包括最大肿瘤大小、数量、部位、边界、形态（规则、不规则）瘤内出血、包膜、肿瘤内脂肪（与同相图像相比，反相图像上信号强度降低的肿瘤区域）、瘤周动脉增强（肿瘤边缘外的新月形或多边形增强部分，在动脉期与肿瘤边界广泛接触，在延迟期与背景肝实质等强度）、增强包膜（门静脉或过渡期图像中平滑过度增强的外围边缘）、肝胆期瘤周低信号（肝胆期图像上位于肿瘤边缘外的肝实质楔形或火焰状低强度区域）、非富血供肝胆期低信号结节（NHHN）（与没有动脉期高增强的周围肝实质相比，在肝胆期图像上显示明确低强度的结节）。

1.4 术后治疗反应性评估 TACE 后随访 3 个月，根据改良的实体瘤反应评估标准（mRECIST）[6]评定 TACE 治疗反应性：若病灶消失，CT 或 MRI 显示所有目标病灶内动脉期无增强显影为完全缓解；病灶总长径缩小 30%以上为部分缓解；目标病灶（动脉期增强显影）的直径总和增加 20%或出现新病灶为疾病进展；目标病灶（动脉期增强显影）的直径总和缩小未达部分缓解或增加未达到疾病进展为疾病稳定，将完全缓解和部分缓解定义为反应，疾病进展和疾病稳定为无反应。所有患者 TACE 治疗反应性的评估由两位有 5 年以上腹部影像诊断经验的医师进行。

1.5 统计方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析，计量资料经正态性检验，对于非正态分布资料应用变量转换法转为正态分布资料，以均数±标准差表示，采用 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验；采用多因素 Logistic 回归分析 TACE 治疗反应性的影响因素，绘制 ROC 曲线评估术前增强 MRI 相关参数的预测效能。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TACE 治疗反应性 术后随访 3 个月，其中 48 例 MRI 显示所有目标病灶内动脉期无增强显影，病灶总长径缩小 30%以上，归为反应组；其余 54 例归为无反应组。

2.2 两组一般资料比较 反应组 BCLC 分期 A 期占比高于无反应组（$P < 0.05$），见表 1。

2.3 两组术前增强 MRI 特征比较 反应组肿瘤内脂肪存在占比高于无反应组，动脉期瘤周强化、肝胆期瘤周低信号、NHHN 占比低于无反应组（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 BCLC 分期 B 期、动脉期瘤周强化、肝胆期瘤周低信号、NHHN 为肝癌患者 TACE 术后治疗无反应的危险因素，肿瘤内脂肪为肝癌患者 TACE 术后治疗反应的保护因素（均 $P < 0.05$），见表 3。

2.5 术前增强 MRI 特征对肝癌患者 TACE 术后治疗反应性的预测效能 ROC 曲线分析结果显示：BCLC 分期、动脉期瘤周强化、肝胆期瘤周低信号、NHHN、肿瘤内脂肪预测 TACE 术后治疗反应性的 AUC 分别为

表 1 两组一般资料比较

一般资料	反应组（n=48）	无反应组（n=54）	t（χ^2）值	P 值
年龄（岁）	54.9±5.4	55.1±5.7	0.238	＞0.05
男/女（例）	28/20	35/19	（0.452）	＞0.05
体质量指数（kg/m²）	23.25±1.34	23.16±1.28	0.346	＞0.05
肝癌病程（年）	4.26±1.02	4.22±1.06	0.194	＞0.05
肝硬化[例（%）]	15（31.25）	20（37.04）	（0.378）	＞0.05
Child-Pugh 分级[例（%）]			（0.112）	＞0.05
A 级	30（62.50）	32（59.26）		
B 级	18（37.50）	22（40.74）		
BCLC 分期[例（%）]			（4.775）	＜0.05
A 期	35（72.92）	28（51.85）		
B 期	13（27.08）	26（48.15）		
AFP（ng/ml）	151.23±40.25	156.35±39.67	0.646	＞0.05
ALT（U/L）	56.39±10.21	57.98±11.02	0.756	＞0.05
ALP（U/L）	82.26±15.34	84.65±15.98	0.770	＞0.05

表 2　两组术前 MRI 特征比较　　例(%)

MRI 特征		反应组（n=48）	无反应组（n=54）	χ^2 值	P 值
肿瘤部位	肝左叶	32(66.67)	31(57.41)	0.925	＞0.05
	肝右叶	16(33.33)	23(42.59)		
肿瘤数量	单个	26(54.17)	28(51.85)	0.055	＞0.05
	多个	22(45.83)	26(48.15)		
肿瘤最大径	≤3 cm	19(39.58)	20(37.04)	0.070	＞0.05
	＞3 cm	29(60.42)	34(62.96)		
包膜	完整	26(54.17)	28(51.85)	0.055	＞0.05
	不完整	22(45.83)	26(48.15)		
增强包膜	有	16(33.33)	22(40.74)	0.597	＞0.05
	无	32(66.67)	32(59.26)		
边界	清晰	34(70.83)	35(64.81)	0.421	＞0.05
	模糊	14(29.17)	19(35.19)		
肿瘤形态	规则	29(60.42)	32(59.26)	0.014	＞0.05
	不规则	19(39.58)	22(40.74)		
肿瘤内脂肪	有	29(60.42)	22(40.74)	3.935	＜0.05
	无	19(39.58)	32(59.26)		
瘤内出血	有	18(37.50)	21(38.89)	0.021	＞0.05
	无	30(62.50)	33(61.11)		
动脉期瘤周强化	有	18(37.50)	31(57.41	4.035	＜0.05
	无	30(62.50)	23(42.59)		
肝胆期瘤周低信号	有	15(31.25)	28(51.85)	4.423	＜0.05
	无	33(68.75)	26(48.15)		
NHHN	有	16(33.33)	29(53.70)	4.277	＜0.05
	无	32(66.67)	25(46.30)		

0.637（95*CI*%：0.535 ～ 0.730）、0.631（95*CI*%：0.530 ～ 0.724）、0.602（95*CI*%：0.500 ～ 0.697）、0.603（95*CI*%：0.501 ～ 0.699）、0.598（95*CI*%：0.497 ～ 0.694），见图 1。

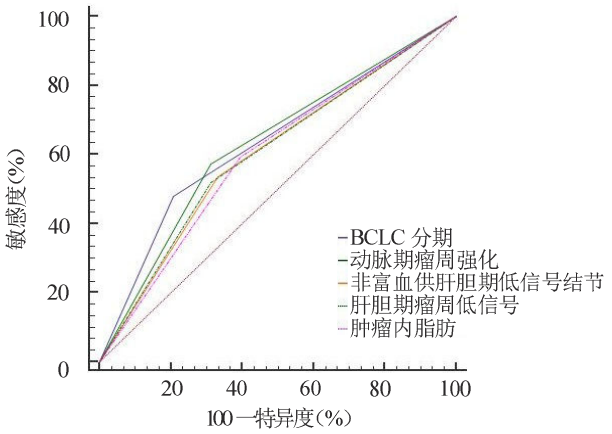


图 1　术前增强 MRI 特征预测肝癌患者 TACE 术后治疗反应性的 ROC 曲线

3　讨论

根据巴塞罗那临床肝癌指南的最新更新，TACE 被推荐为中期肝癌患者的一线治疗[7]。且随着靶向分子和免疫疗法的发展，TACE 在临床实践中的作用逐渐增强。尽管如此，TACE 是基于局部化疗和栓塞供血血管的治疗原则，并不能使所有患者获得完全治愈，部分患者介入治疗 1 年后效果逐渐下降[8]。影像学表现是评估介入治疗后疗效的主要依据，MRI 诊断原发性肝癌主要基于肝癌的动脉血供和肝癌的分化程度，这为术前增强 MRI 参数预测 TACE 治疗反应性提供了依据。

标准化的 LI-RADS MR 特征被认为是区分肝癌侵袭性行为和肝切除术后复发的标志物。最近一项研究报道，镶嵌结构能独立预测在 LR-5 肝癌高危患者中的微血管侵犯，肿块中脂肪的缺失能预测肝癌复发[9]。本研究结果显示，在接受 TACE 后获得反应的患者中，实体瘤中存在脂肪组织是一个重要和独立的标志物。Lengyel 等[10] 发现实体瘤中脂肪与邻近肝脏的脂肪不同，这一结果可以解释为肿瘤中的脂肪变性往往代表高分化肝癌，而低分化肝癌则没有表现出这一特征，且低分化肝癌的生存预后较差。Ajmera 等[11]发现，与不含脂肪的肝癌相比，MRI 上含脂肪肝癌具有良好的预后，这与本研究结果一致。另外，与张广东等[12]研究不同的是，本研究未能发现肿瘤大小与 TACE 治疗反应性的关系，但 BCLC 分期是 TACE 治疗反应性的一个独立因素。其可能为 BCLC 分期、肿瘤大小这两个变量具有相互作用。临床已广泛推荐 BCLC 分期用于肝癌的预后分析和治疗分层。Ren 等[13]研究表明，BCLC 分期系统是肝癌治疗性消融后预后的独立标志物，这与本研究结果类似。

既往研究报道，动脉期瘤周强化与肝细胞癌患

表 3　肝癌患者 TACE 术后治疗反应性的多因素 Logistic 回归分析

相关因素	β值	SE 值	Waldχ^2 值	P 值	OR 值	95%*CI*
BCLC 分期	1.213	0.548	4.900	＜0.05	3.362	1.149 ～ 9.838
肿瘤内脂肪	－2.353	0.706	11.120	＜0.05	0.095	0.024 ～ 0.379
动脉期瘤周强化	1.111	0.526	4.455	＜0.05	3.037	1.083 ～ 8.519
肝胆期瘤周低信号	1.455	0.523	7.746	＜0.05	4.286	1.538 ～ 11.945
NHHN	2.464	0.710	12.046	＜0.05	11.748	2.922 ～ 47.229
常数	－1.361	0.522	6.788	＜0.05	0.256	

者 TACE 后的无复发生存率相关[14]，与之研究相符的是，本研究发现动脉期瘤周强化是评估 TACE 后无反应的预测因素，且肝胆期瘤周低信号也可预测 TACE 治疗反应性。肿瘤边缘组织受侵犯，造成血流动力学及肝细胞功能改变，这意味着微血管侵犯，且代表了一种更具攻击性的生物学行为，使肿瘤血栓阻塞了肿瘤周围的门静脉分支，导致瘤周高灌注，而出现动脉期瘤周强化。结合 Kuang 等[15]的研究结果，可以认为具有这种特征的肝癌患者无复发生存期更短。同时这些研究结果也为 TACE 治疗后未达到完全缓解提供了依据，证明动脉期瘤周强化、肝胆期瘤周低信号与 TACE 治疗无反应有关。

另外，随着增强 MRI 在评估肝癌中的应用逐渐扩大，NHHN 受到关注，作为一类具有恶性倾向的肝脏高危结节，被认为是一种边界病变，30%最终转化为高血管肝癌[16]。因此，NHHN 的存在被认为背景肝脏中的肝癌发生潜力增强。既往研究显示，NHHN 是肝切除术后肝癌复发的一个重要风险因素[17]。本研究结果表明，NHHN 也是 TACE 后治疗后非反应的一个重要因素。分析认为，NHHN 对 TACE 的反应性较低，这是由于非血管性增生性质和 TACE 后转化为肝癌的高风险所致。

综上所述，术前增强 MRI 特征显示肿瘤内脂肪、动脉期瘤周强化、NHHN 及肝胆期瘤周低信号有助于预测肝癌患者 TACE 治疗的术后反应性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 赫捷,陈万青,沈洪兵,等.中国人群肝癌筛查指南(2022,北京)[J].临床肝胆病杂志,2022,38(8):1739-1758.

[2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 中国肿瘤整合诊治指南-肝癌(2022 精简版)[J].中国肿瘤临床,2022,49(17):865-873.

[3] YANG L, GU D, WEI J, et al. A Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma[J]. Liver Cancer, 2019,8(5):373-386.

[4] CHONG H H, YANG L, SHENG R F, et al. Multi-scale and multiparametric radiomics of gadoxetate disodium-enhanced MRI predicts microvascular invasion and outcome in patients with solitary hepatocellular carcinoma≤5 cm[J]. Eur Radiol, 2021,31(7):4824-4838.

[5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组,中国抗癌协会病理专业委员会,等.原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)[J].中华肝胆外科杂志,2015,21(3):145-151.

[6] WAHL R L, JACENE H, KASAMON Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. J Nucl Med, 2009,50(Suppl 1):122S-150S.

[7] REIG M, FORNER A, RIMOLA J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update[J]. J Hepatol, 2022,76(3):681-693.

[8] SUN Y, JI S, JI H, et al. Clinical efficacy analysis of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with radiofrequency ablation (RFA) in primary liver cancer and recurrent liver cancer[J]. J BUON, 2019,24(4):1402-1407.

[9] CHEN J, ZHOU J, KUANG S, et al. Liver Imaging Reporting and Data System Category 5: MRI Predictors of Microvascular Invasion and Recurrence After Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma[J]. Am J Roentgenol, 2019,213(4):821-830.

[10] LENGYEL E, MAKOWSKI L, DIGIOVANNI J, et al. Cancer as a Matter of Fat: The Crosstalk between Adipose Tissue and Tumors[J]. Trends Cancer, 2018,4(5):374-384.

[11] AJMERA V, KIM B K, YANG K, et al. Liver Stiffness on Magnetic Resonance Elastography and the MEFIB Index and Liver-Related Outcomes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participants[J]. Gastroenterology, 2022,163(4):1079-1089,e5.

[12] 张广东,袁牧,张阳,等.肝动脉化疗栓塞联合微波消融术治疗早中期-肝癌疗效分析[J].蚌埠医学院学报,2023,48(2):203-206.

[13] REN Y, CAO Y, MA H, et al. Improved clinical outcome using transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients in Barcelona clinic liver cancer stage A or B hepatocellular carcinoma regardless of tumor size: results of a single-center retrospective case control study[J]. BMC Cancer, 2019,19(1):983.

[14] MORSHID A, ELSAYES K M, KHALAF A M, et al. A machine learning model to predict hepatocellular carcinoma response to transcatheter arterial chemoembolization[J]. Radiol Artif Intell, 2019,1(5):e180021.

[15] KUANG Y, LI R, JIA P, et al. MRI-Based Radiomics: Nomograms predicting the short-term response after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma patients with diameter less than 5 cm[J]. Abdom Radiol(NY), 2021,46(8):3772-3789.

[16] TOYODA H, YASUDA S, SHIOTA S, et al. Long-term persistence of hepatocarcinogenic potential of a non-hypervascular hypointense nodule on EOB-MRI after the eradication of hepatitis C virus[J]. Hepatol Res, 2022,52(1):128-132.

[17] TOYODA H, YASUDA S, SHIOTA S, et al. Identification of the suitable candidates for EOB-MRI with the high risk of the presence of non-hypervascular hypointense nodules in patients with HCV infection[J]. Eur Radiol, 2022,32(7):5016-5023.

收稿日期：2023-09-10

（本文编辑：陈志翔）