

综 述

CT灌注成像在原发性肝癌的临床应用价值

1. 兰州大学第一医院放射科

(甘肃 兰州 730000)

2. 兰州大学第一临床医学院

(甘肃 兰州 730000)

朱炳印^{1,2} 郭顺林¹ 姚永杰^{1,2}郑玉荣^{1,2}

【关键词】CT灌注成像；肝细胞肝癌；
经动脉导管化疗栓塞术；分子靶向治疗

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.03.047

通讯作者：郭顺林

传统影像学检查方法主要通过形态学改变来对肝脏的疾病进行筛选、检查及对治疗疗效进行评估，但对病变早期形态学未发生明显变化时病变的检出及HCC治疗早期疗效的评估缺乏有效性。CT灌注成像(CTPI)由Miles等^[1]首先提出，它不仅反映病变的形态学变化，又可以对病变进行定性、半定量及定量分析，反映形态学及功能学两方面的信息、达到对病变的诊断及治疗评估。随着MSCT的快速发展，CT在技术上有了很大的突破，各种不足之处得到了极大的改进，使得CTPI在临床得到了更加广泛的应用。

1 CT灌注的基本理论

CTPI基于核医学灌注成像的放射学示踪剂稀释原理和中心容积定律及增强CT用碘对比剂基本符合非弥散型示踪剂要求的原理^[2]，经肘静脉团注碘对比剂后对感兴趣区(ROI)进行同层、多层、全脏器多期动态扫描，以时间作为横坐标，ROI平均密度为纵轴产生该ROI层面或整个组织器官的时间-密度曲线(TDC)。基于该TDC利用不同数学模型计算出灌注参数值并产生各参数的伪彩图，以评价肿瘤及组织的血流动力学改变。最早Peters在1987年根据器官血流量(OBF)和心输出量(CO)的关系及放射学对比剂具有与放射性示踪剂相通的药代动力学原理，将放射学核素的示踪剂原理用于放射学对比剂，于同层面动态CT获得TDC。在CT中，1mg/ml的碘浓度相当于25HU，即1mg碘相当于25HU*ml，故OBF与CO的关系可简化为： $OBF = \frac{\delta k}{(a/\delta)\alpha}$ ，单位为ml/(s*ml)； δk 为组织TDC的最大斜率， $(a/\delta)\alpha$ 为供给血管的强化峰值。基于以上的基本原理及不同数学模型，肝脏灌注CT可以通过应用以下参数对肝脏的病变及其治疗效果进行定量评估：如BV、BF、TTS、MTT、ALP、PVP、PS及HPI等。

2 CTPI在肝细胞肝癌的应用

CTPI被广泛用于肝脏肿瘤的诊断、鉴别诊断、分期、研究肿瘤的微循环特点及肿瘤治疗疗效的评估等。在肝脏，灌注CT主要优势在于诊断早期HCC及评估HCC的治疗疗效。目前对实体肿瘤的评价标准主要有WHO、EASL、RECIST及mRECIST等评价标准^[3]，其中，WHO及RECIST标准只强调了肿瘤形态上的测量，而没有考虑肿瘤的血供及微循环等，EASL及mRECIST强调在增强CT或MRI上测量肿瘤的最大直径，这反映了肿瘤一定的血供情况及生物学行为，但没有对肿瘤的生物学信息作出定量评估。CTPI可以克服以上局限性，且能对HCC早期肝内转移起检测作用，这是传统影像学检查方法不能比拟的。大量研究证实^[4]，在HCC的发生发展过程中，肿瘤的血供逐渐发生变化，伴随肿瘤供血血管逐渐形成，其血供逐渐从主要由门静脉供血向肝动脉供血转变^[5-6]，CTPI通过放置ROI在肝动脉、门静脉、脾脏，使肝动脉与门静脉供血相分离并产生各自的TDC及灌注伪彩图，从而对病变进行定量评估。

2.1 灌注CT在早期原发性肝癌的应用 目前诊断HCC的几种影像学方法主要依据EASL标准，在多期动态CT或MRI扫描图像上观察肿瘤供血特点来进行诊断^[7]，但敏感性只有54%~87%，对直径小于或等于2cm的早期HCC(eHCC)而言，敏感性只有48%~57%^[8]。在HCC发生的早期阶段，肿瘤的动脉供血不明显，灌注CT可在早期发现肿瘤血流动力学变

化,帮助早期检出HCC。如灌注参数HAF的测定可用于HCC的早期检出,当临界值为0.3026时,其检出的灵敏度达到了100%,特异性达到了90%^[9],因此对于直径小于2cm的eHCC而言,CTP诊断是优越的,它克服了病灶过小穿刺引起偏差、人为因素对早期不典型增生结节与高分化HCC(HGHCC)病理界定的不同引起的偏差及发生于正常肝背景下的HGHCC的误诊^[7]。动物实验研究^[10],早期肿瘤(肿瘤移植后1周)的灌注参数相对于正常肝实质发生明显变化,HAI增加73%、HAP增加90%、HPP减少37%,移植后2周分别较前增加了135%、182%、减少了76%,进一步说明CTPI技术对血流动力学的测定是敏感的、特异的、无创的。它具有潜在探测肝脏肿瘤早期血流动力变化的能力,因此在人类eHCC血管生成评估方面有很大优势。目前,在eHCC诊断方面,CTPI最大的优势体现在发现DN中的结中结和形态学改变出现之前的微转移等隐匿恶性病变,反映肿瘤血管的真实功能,HCC从腺瘤样增生(AH)、eHCC、N-N-HCC到小肝癌的发展过程中,肿瘤的恶变程度依次增加,肝动脉供血量亦依次发生变化^[11],CTPI在大体解剖出现异常之前反映潜在恶性病变引起的组织灌注异常,在微血管水平量化肿瘤的血流量、血容量和通透性,发现含微癌灶的异常增生结节等,如N-N-HCC,因此,可在早期遏制HCC的发展,显著提高患者的生存率^[12]。

2.2 CTP在肝细胞肝癌微血管方面的应用 肿瘤组织可产生大量的促血管生成因子促使肿瘤血管生成,使肿瘤的微血管密度(MVD)增加^[13]。肿瘤的血管形成是肿瘤形成的前提和基础,也是形成肿瘤异常灌注的基础,肿瘤的MVD不仅反映肿瘤新生血管的状

况,而且与肿瘤的恶性程度密切相关,测定肿瘤的MVD有助于肿瘤的病理分级。HCC病理分级与MVD值呈明显正相关,高、中、低分化HCC的MVD值随分化程度增高逐渐增高且灌注参数HAP、HAI亦呈增高趋势^[14],因此灌注CT可通过对HCC MVD的评估对肿瘤进行相关分级。肿瘤的MVD作为评价肿瘤血管生成的金标准,以往都是通过病理进行的,病理高度依赖于免疫组化染色且作为一种有创的检查方法,容易受主、客观因素的影响而且会产生相应的并发症,CTPI可从组织灌注方面帮助临床对肿瘤的分级作出评估,指导临床对其管理。其次,肿瘤血管生成主要集中在肿瘤的边缘部分且肿瘤的MVD与肿瘤边缘密切相关,肿瘤的边界越模糊、MVD越高,发生侵袭性的概率越大,CTPI间接反应了不同HCC病灶边缘MVD改变。边界模糊的HCC比边界清楚的HCC灌注参数HBF、HAF、HAP值增加,HPP值减小,边界模糊的HCC的灌注参数与MVD的相关性明显高于边界清楚的HCC与混合边界的HCC^[15],因此对肿瘤边缘部分MVD的灌注研究有助于临床对肿瘤边缘浸润的判断,帮助临床对HCC切除范围的评估及治疗后灶周复发的预测。此外,灌注CT参数与肿瘤的MVD、内皮生长因子(VEGF)等有密切的相关性,如,灌注参数HBF、PS、HAI、HAP与肿瘤的MVD和VEGF呈明显的正相关性,HPP呈负相关性^[16],而肿瘤治疗后的MVD可作为肿瘤治疗后瘤体血管变化的判断指标或检测指标,可通过灌注参数间接测量,因此CTPI可对肿瘤治疗疗效及生物学变化进行评估以达到临床对治疗后的全面评估。

2.3 灌注CT预测肝细胞肝癌血管浸润价值 血管浸润是进展期HCC的重要特征,在HCC,微血

管浸润(mVI)是肿瘤生物学进展的标志,其严重影响了肿瘤的治疗及预后。在肿瘤发生复发、转移时,都会发现有严重的mVI,因此它是肿瘤复发和死亡的一个独立性危险因素。以往对大血管的浸润可以通过超声、MRI及CT进行检查,然而在mVI方面的评估却存在很大困难。大部分对mVI情况都是通过手术切除后的标本来了解的。目前许多研究通过临床、影像或血清学指标来试图评估肿瘤的mVI,如在常规影像学上,主要关注了形态学的改变及强化特点,血清学主要通过AFP过表达来对其研究,然而这些参数没有明显的特异性。现在的MSCT可以对全脏器进行灌注成像,对肿瘤及周围组织微环境的血流情况评估,提供无创、定量的方法来评估肿瘤mVI的情况。如,灌注参数PVF_{HCC}(The HCC portal vein flow)、 Δ PVF(PVF_{HCC}-PVF_{liver})及rPVF(The Δ PVF/liver PVF ratio)可用于HCC mVI情况的评估。研究表明^[17]有mVI的HCC灌注参数PVF_{HCC}、 Δ PVF及rPVF均明显高于没有mVI的HCC,ROC曲线分析临界值为103.8ML/100ML/min时PVF_{HCC}预测mVI的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、假阳性预测率、假阴性预测率分别达到了66.7%、76.3%、57.1%、82.9%、42.9%、17.1%, Δ PVF临界值为-53.65ML/100ML/min时分别达到了66.7%、81.6%、63.2%、83.3%、36.8%、16.2%,rPVF为77.8%、86.8%、73.7%、89.2%、26.3%、10.8%,且rPVF的敏感性 & 特异性高于PVF_{HCC}和 Δ PVF。因此CT灌注参数可以帮助预测HCC患者的mVI情况,在HCC病人术前的评估及术后疗效预测方面具有好的前景。

2.4 CTPI对HCC治疗疗效评价价值 CTPI在肝脏另一价值在于

对HCC经TACE及抗血管生成药物治疗后的疗效评估^[18]。它可以从形态学上评价HCC治疗的疗效,且可以对肿瘤治疗前后瘤体自身、瘤体与周围肝实质、治疗灶与残余灶或复发灶的血流动力学参数进行定量评估,达到对肿瘤治疗的综合评价,个别文献报道,TACE治疗后残余病灶较术前ALP及HPI值明显升高、PVP值明显降低,证实残余灶MVD增加,活动性增强,肿瘤容易复发和转移。此外,还可以对肿瘤TACE术前的灌注参数与术后的碘油沉积量进行评估,指导临床对栓塞病人的合理选择。Lin Yang等^[19]研究24例经TACE治疗的HCC患者发现,术前及术后一个月病灶的灌注参数HAP、TLP、HAPI明显下降,这与术后病理证实肿瘤坏死、MVD减少的结果一致,说明灌注CT可以对TACE治疗后的肿瘤微血管情况及血流动力学改变进行评估。Chen G等^[20]对不同治疗方法及治疗后的不同反应进行研究,发现TACE治疗后稳定组(SD)术前术后各参数均明显不同,进展组(PD)HAP、HAF、PVP、HBF较术前明显增加,PD组HCC MVD增加、动脉供血增多,疗效不佳。对病人选择方面发现,TACE治疗前灌注参数HAP、TLP值较高的病灶比较低的病灶术后碘油沉积好^[21],这在一定程度上可以指导临床对病人进行合理选择,但目前为止没有给出合理的阈值来对病人进行筛选,这有待于我们更进一步的探索。

抗血管分子靶向药物作为一种很好的抗血管药物被用于临床治疗HCC,同时也对治疗的疗效评估提出了挑战。对分子靶向药物治疗HCC的疗效评估是至关重要的,它可以帮助筛查病人对药物的反应性,避免不必要的药毒性,以达到精准治疗。传统评估方法基于肿瘤最大径的测量,这

种方法用来评价抗血管药物治疗的效果是不可靠的,一方面,肿瘤治疗后的坏死区不规则、难以准确测量,且坏死与纤维组织很难被区分,另一方面,靶向治疗诱导肿瘤的生物学改变早于形态学改变,在这种情况下,肿瘤的面积没有发生明显的变化,这给传统的评估方法带来一定的困难^[22]。CTP的优势在于能精准评估及测量HCC病灶早期抗血管治疗的生物学改变,预测抗血管治疗的有效性。目前的研究主要在CTPI评估索拉菲尼等治疗有效和无效的HCC血管生成情况等方面,如应用索拉菲尼治疗HCC11天之后,ALP值从治疗前的71.5ml/min/100ml降到治疗后的53.4ml/min/100ml,而肿瘤最大径没有明显的变化^[23]。最近,CTP作为一个比较敏感的影像学指标被用来筛查早期抗血管治疗的效果、预测临床治疗后结果和无进展生存期(PFS)。Tao Jiang等研究^[24]分子靶向药物对进展期HCC治疗10到12天后,肿瘤的BF、BV、PS明显降低、MTT明显升高,肿瘤密度轻度下降,但大小未发生明显改变,较高的MTT基线水平和良好的临床治疗结果及6个月的PFS密切相关,这在帮助病人避免不必要的治疗,提高患者生活质量具有很大的意义。ZHU A X等^[25]研究贝伐单抗治疗HCC早期反应发现,治疗10-12天后,对比治疗前BF、BV、PS明显减小,MTT值增加,PD组比PR及SD病人具有更低的MTT基线值及更高的增加百分比,MTT的基线值及治疗前后变化百分比和临床结果有明显的相关性。这说明灌注参数作为筛查早期抗血管治疗的效果、预测临床治疗后结果和生存期是比较敏感的指标,在临床中具有良好的应用价值。

2.5 灌注参数对HCC病人生存期预测的展望 灌注CT基于不同

的示踪动力学模型,可获得不同的血流动力学参数,目前常见的示踪动力学模型有,TK模型、2CX模型、AATH模型及DP模型,不同的动力学模型产生的动力学参数对肿瘤的诊断及治疗疗效评价的敏感性不同。以前对HCC的研究表明,AATH模型产生的动力学参数可以作为预测预后指标^[26],但对于灌注参数与肿瘤治疗后生存期的相关研究不多,特别是不同动力学模型产生的灌注参数对预测临床治疗后生存率方面的研究。Sang Ho Lee等^[26]研究不同灌注模型下血流动力学参数与HCC治疗后生存期之间的关系发现,AATH模型产生的灌注参数E(extraction fraction)能更好地反映病人的生存期,E值的增加和病人具有更长总生存率具有明显相关性。因此基于AATH模型下的参数E有望作为有效的指标来评价临床对HCC的治疗结果及预测病人的无进展生存率及总生存率。

3 结 论

CTPI作为一种无创的功能影像学检查方法,可以对HCC进行定量评估、探测HCC的MVD及mVI情况、对肿瘤的发生、发展、早期转移进行检测及对肿瘤治疗效果进行较好的评价。同时也存在各方面的不足,如辐射剂量、覆盖范围等,随着多排CT技术的改进、扫描速度及时间、空间分辨率的提高、低剂量CT技术的应用,辐射剂量现已大大降低^[27],在对灌注参数影响不大的前提下可以行全肝低剂量灌注检查,对病灶及整个肝脏的血流动力学进行研究,以达到对病变整体的把握。

参考文献

- [1] Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional Images of Hepatic Perfusion Obtained with Dynamic CT[J]. *Radiology*, 1993, 188(2): 405-411.
- [2] 丁可, 黄仲奎. CT灌注成像诊断肝脏肿瘤的价值[J]. *中国医学影像学杂志*, 2006, 14(1): 57-60.
- [3] Kim MN, Kim BK, Han K-H, et al. Evolution from WHO to EASL and mRECIST for hepatocellular carcinoma: considerations for tumor response assessment[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepato*, 2015, 9(3): 335-348.
- [4] Ogul H, Kantarci M, Genc B, Pirimoglu B, Cullu N, Kizrak Y, et al. Perfusion CT imaging of the liver: review of clinical applications[J]. *Diagnostic and interventional radiology*, 2014, 20(5): 379-389.
- [5] Kaufmann S, Horger T, Oelker A, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) lesions using a novel CT-based volume perfusion (VPCT) technique[J]. *European journal of radiology*, 2015, 84(6): 1029-1035.
- [6] 朱勇. 多层螺旋CT灌注参数对肝癌结节血液动力学变化的诊断价值分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2015, 13(4): 63-65.
- [7] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2005, 42(5): 1208-1236.
- [8] Fischer MA, Kartalis N, Grigoriadis A, et al. Perfusion computed tomography for detection of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis[J]. *European radiology*, 2015, 25(11): 3123.
- [9] 高光. CT灌注成像在肝癌诊断中的临床应用[J]. *中国医学前沿杂志*, 2014, 6(9): 97-99.
- [10] Ma G-L, Bai R-J, Jiang H-J, et al. Early changes of hepatic hemodynamics measured by functional CT perfusion in a rabbit model of liver tumor[J]. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2012, 11(4): 407-411.
- [11] Takayasu K, Muramatsu Y, Mizuguchi Y, et al. Imaging of Early Hepatocellular Carcinoma and Adenomatous Hyperplasia (Dysplastic Nodules) with Dynamic CT and a Combination of CT and Angiography: Experience with Resected Liver Specimens[J]. *Intervirolology*, 2004, 47(3-5): 199-208.
- [12] 钱林学, 刘玉江, 丁惠国. 小肝癌的影像学诊断进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(5): 479-486.
- [13] 杨建伟, 胡鸿涛, 黎海亮, 等. 原发性肝癌CT灌注成像与微血管密度关系的研究[J]. *医药论坛杂志*, 2011, 32(11): 6-8.
- [14] 龙血颖, 曹觉. 肝细胞癌MSCT灌注成像及其与survivin表达、MVD及分化程度的相关性[J]. *中南大学学报*, 2009, 34(11): 1096-1102.
- [15] Bai R-J, Li J-P, Ren S-H, et al. A correlation of computed tomography perfusion and histopathology in tumor edges of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2014, 13(6): 612-617.
- [16] Jiang H, Lu H, Zhang Z, et al. Experimental study on angiogenesis in a rabbit VX2 early liver tumour by perfusion computed tomography[J]. *The Journal of International Medical Research*, 2010, 38(3): 929-939.
- [17] Wu D, Tan M, Zhou M, et al. Liver Computed Tomographic Perfusion in the Assessment of Microvascular Invasion in Patients With Small Hepatocellular Carcinoma[J]. *Invest Radiol*, 2015, 50(4): 188-194.
- [18] Forner A, Reig ME, de Lope CR, et al. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects[J]. *Seminars in liver disease*, 2010, 30(1): 61-74.
- [19] Yang L, Zhang X-m, Tan B-x, et al. Computed Tomographic Perfusion Imaging for the Therapeutic Response of Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Journal of computer assisted tomography*, 2012, 36(2): 226-230.
- [20] Chen G, Ma D-Q, He W, et al. Computed tomography perfusion in evaluating the therapeutic effect of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2008, 14(37): 5738.
- [21] Yang L, Zhang XM, Zhou XP, et al. Correlation between tumor perfusion and lipiodol deposition in hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization[J]. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*, 2010, 21(12): 1841-1846.
- [22] Sacco R, Mismas V, Romano A, et al. Assessment of clinical and radiological response to sorafenib in hepatocellular carcinoma patients[J]. *World journal of hepatology*, 2015, 7(1): 33-39.
- [23] Wang Q, Shi G, Wang L, et al. Early prediction of response of sorafenib on hepatocellular carcinoma by CT perfusion imaging: an animal study[J]. *The British journal of radiology*, 2014, 87(1035): 20130695.
- [24] Jiang T, Kambadakone A, Kulkarni NM, et al. Monitoring Response to Antiangiogenic Treatment and Predicting Outcomes in Advanced Hepatocellular Carcinoma Using Image Biomarkers, CT Perfusion, Tumor Density, and Tumor Size (RECIST)[J]. *Investigative Radiology*, 2012, 47(1): 11-17.
- [25] Zhu AX, Holalkere NS, Muzikansky A, et al. Early antiangiogenic activity of bevacizumab evaluated by computed tomography perfusion scan in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *The oncologist*, 2008, 13(2): 120-125.
- [26] Lee SH, Hayano K, Zhu AX, et al. Advanced Hepatocellular Carcinoma: Perfusion Computed Tomography-Based Kinetic Parameter as a Prognostic Biomarker for Prediction of Patient Survival[J]. *Journal of computer assisted tomography*, 2015, 39(5): 687-696.
- [27] 宋冬冬, 于晶. 第二代双源CT低剂量法全肝灌注在原发性肝癌的肝动脉化疗栓塞术前后的血供情况观察[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2015, 13(2): 43-46.

(本文编辑: 汪兵)

【收稿日期】2017-02-08