

# 肝细胞癌的CT灌注与可重复性研究

李海涛, 戴洪修 (三峡大学第一临床医学院, 宜昌市中心人民医院 放射科, 湖北 宜昌 443003)

**摘要:** 目的 应用CT灌注成像前瞻性研究进展期肝细胞癌(HCC)的肿瘤血管, 并评估CT灌注参数与肿瘤分级及肿瘤标记物的相关性。方法 手术不能切除的HCC及肝转移患者30例(HCC组25例、肝转移组5例)静脉注射造影剂后, 接受动态首次通过CT灌注扫描。收集数据计算CT灌注参数(肿瘤组织和肝组织的血流量、血容量、平均通过时间、表面通透性)。其中有4例患者在30小时内再行1次CT灌注扫描, 以检验本研究的可重复性。CT灌注参数在不同级别的肿瘤、有无门静脉癌栓、肝硬化、无肝外转移患者中进行比较, 并且评估CT灌注参数与AFP的相关性。应用单向方差分析来统计处理CT灌注参数在各个比较中的差异。结果 本研究的可重复性检验良好( $r = 0.9, P < 0.01$ )。在肝细胞肝癌组织与肝实质的CT灌注参数比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。高分化的HCC-CT灌注值高于低分化肿瘤( $P < 0.05$ )。有或无门静脉癌栓、有或无肝硬化患者的CT灌注值差异无统计学意义。淋巴结转移的CT灌注值低于其他肝外转移。CT灌注参数与AFP比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 CT灌注成像是一项可行的、可重复性定量分析进展期肝癌肿瘤血供与肿瘤血管生成的检查手段。

**关键词:** 肝肿瘤; CT 灌注; 可重复性

## Research on hepatocellular carcinoma of CT perfusion and reproducibility

LI Hai-tao, DAI Hong-xiu (*The First Clinical Hospital of China Three Gorges University, Department of Radiology, Center People's Hospital of Yichang City, Yichang 443003, China*)

**Abstract: Objective** To prospectively assess computed tomographic (CT) perfusion for evaluation of tumor vascularity of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and to correlate CT perfusion parameters with tumor grade and serum markers. **Methods** Total of 30 patients with unresectable HCC and hepatic metastatic (25 cases of HCC, 5 cases of hepatic metastases) were accept dynamic by CT perfusion scan for the first time after intravenous contrast agent. CT perfusion parameters (tumor tissue, hepatic tissue blood flow, blood volume, mean transit time, permeability surface area product) were collected. Repeat examination was performed in four patients within 30 hours to test reproducibility of CT perfusion. CT perfusion parameters were compared among tumors of different grades, with presence or absence of portal vein invasion, with presence or absence of cirrhosis, and of various extrahepatic metastases. Parameters were correlated with HCC serum markers. One-way analysis of variance was used to calculate variations in CT perfusion parameters. **Results** Good correlation ( $r = 0.9, P < 0.01$ ) was observed between repeat examination results and first CT examination results. There was a significant difference ( $P < 0.05$ ) in CT perfusion parameters between primary HCC and background liver parenchyma. Well-differentiated HCC showed significantly higher perfusion values ( $P < 0.05$ ) than other grades. There was no significant difference in tumor perfusion between presence or absence of portal vein invasion or cirrhosis. CT perfusion value of lymph node metastasis demonstrated was lower than that of other extrahepatic metastasis. There was no significant correlation between CT perfusion parameters and serum markers ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** CT perfusion is a feasible and, from the limited data, reproducible technique for quantifying tumor vascularity and angiogenesis in advanced HCC.

**Key words:** Liver neoplasms; CT Perfusion; Reproducibility

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是富血管肿瘤,具备典型肿瘤血管生成过程<sup>[1-4]</sup>。肿瘤血管生成是个复杂的过程,由血管生成因子和血管生成抑制因子介导,对于肿瘤生长和转移是至关重要的<sup>[5-7]</sup>。因此,量化肿瘤血管生成在肿瘤的分级,评估肿瘤生长进程和监测其治疗的反应是非常重要的<sup>[7-10]</sup>。准确而非侵入性的方法来量化肿瘤血管生成将是非常有前景的。CT灌注是一种能够通过各种参数的定量评估的技术,如肿瘤的血流量(BF)、血容量(BV)、平均通过时间(MTT)和表面通透性乘积(PS)等。本研究旨在前瞻性评估进展期肝细胞癌CT灌注参数与肿瘤的分级、血清标志物的相关性,现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年7月至2013年1月本院收治的HCC患者30例,其中接受CT灌注的HCC为A组(25例),接受CT灌注的原发肿瘤肝外转移或切除原发肿瘤者为B组(5例)。A组包括男性17例,女性8例,年龄48~79岁,平均年龄61岁。B组包括男性3例,女性2例,年龄28~74岁,平均年龄53岁。本研究为进展期肝癌Ⅱ期临床研究,并获得三峡大学伦理委员会批准通过,入组患者均签署知情同意书。

1.2 纳入标准 ①患者病理组织学诊断为局部进展期、复发或转移性肝癌;②血清肌酐水平 $\leq 2.0$  mg/dl;③肿瘤直径 $\geq 2$  cm。

1.3 CT灌注成像技术 CT灌注在16排多层螺旋CT扫描仪(飞利浦公司生产)上进行。先通过1次腹部CT平扫来初始定位肿瘤。肿瘤的定位扫描后,将肿瘤直径 $> 2$  cm的肿瘤病灶分别选择出来用于动态研究。将70 ml非离子碘造影剂(碘海醇),以7 ml/s的速度通过18G的静脉套管注入。注射对比剂5秒开始延迟扫描,获取持续时程约25秒或30秒的图像信息。

1.4 数据分析 所有数据在CT工作站与CT灌注软件上处理,并收集患者相应肝细胞癌的临床生物化学标志物(血清 $\alpha$ -胎儿蛋白水平)、病理检查中肿瘤的分级和肝硬化程度等数据。

1.5 统计学处理 应用Excel 2000、SPSS 10.0软件进行统计分析。用单向方差分析比较CT灌注参数在肿瘤、背景肝、脾脏和不同病理分级HCC之间的差异。有无肝硬化和门静脉侵犯肿瘤的CT灌注参数采用方差分析。采用Spearman相关系数评估CT灌注参数和比较CT灌注参数与临床生物化学指标的可重复性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料的比较 A组25例HCC患者根据肝细胞癌病理分级分为高分化组(9例)、中分化组(11例)、低分化组(5例)。A组中,CT显示有门静脉侵犯的患者为9例(36%);病理组织学检查显示有14例(56%)患者合并有肝硬化,肝癌病灶3.5~16.4 cm,平均大小( $9.1 \pm 3.8$ ) cm。B组患者包括肝外转移到肺者2例、转移到骨者1例、转移到淋巴结者1例、转移到腹膜者1例,肝外转移瘤的大小分别为3.5、4.5、3.0、8.2 cm。

2.2 两组患者HCC、背景肝、脾CT灌注参数之间的比较 较背景肝脏组织,脾、HCC均表现出较高的CT灌注参数(BF、BV、PS)。在所有情况下,脾脏的BF和BV均显著高于HCC和背景肝脏组织的相关参数,HCC和背景肝间灌注参数差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

2.3 两组患者CT灌注参数可重复性比较 4例重复检查的患者CT灌注参数的可重复性比较,差异有统计学意义( $P = 0.01$ ),即本研究具有可靠的重复性。上述患者第一次CT检查肿瘤平均BF、BV、MTT、PS分别为63.8 ml/(100 g·min)、4.2 ml/100 g、8.7 秒、30.2 ml/(100 g·min);第二次检查分别为59.3 ml/(100 g·min)、4 ml/100 g、9.1 秒、28.5 ml/(100 g·min)。

2.4 HCC的CT灌注参数 高分化组平均BF、BV、PS值均高于中度和低分化癌( $P$ 均 $< 0.05$ )。中分化组灌注参数与低分化组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.5  $\alpha$ -AFP与HCC的CT灌注参数关系 血清 $\alpha$ -胎儿蛋白水平中位数为4260 ng/ml(范围6.5~164 100 ng/ml)。肿瘤标记物血清AFP与HCC的CT灌注参数差异无统

表 1 CT灌注参数在肝癌、背景肝与脾脏的差异比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

CT灌注参数	HCC	背景肝	脾脏	P
BF [ml/ (100 g·min) ]	92.8 ± 88.6	14.9 ± 2.8	124.9 ± 84.0	< 0.001
BV (ml/100g)	4.9 ± 3.5	2.6 ± 0.9	5.8 ± 2.3	< 0.010
MTT (秒)	8.1 ± 3.1	14.9 ± 2.3	6.2 ± 3.8	< 0.001
PS [ml/ (100 g·min) ]	34.5 ± 11.9	23.5 ± 8.2	40.9 ± 15.5	< 0.001

计学意义[BF ( $r=0.3$ ,  $P=0.097$ )、BV ( $r=0.4$ ,  $P=0.7$ )、MTT ( $r=-0.01$ ,  $P=0.95$ )、PS ( $r=0.3$ ,  $P=0.13$ ) ]。

### 3 讨论

CT灌注成像是一种可行的技术,从现有的数据来看,亦是可重复的评估局部进展期肝细胞癌组织灌注的技术<sup>[11,12]</sup>。本研究观察到高分化肿瘤的CT灌注值与中、低分化肿瘤差异有统计学意义。目前,报道的文献已证明对组织行动态比度增强可以间接反映组织的微环境,如Dugdale等<sup>[13]</sup>已经证明了肿瘤的高BF和组织病理学分级较高的淋巴瘤存在相关性;Stevens等<sup>[14]</sup>使用动态CT灌注扫描评估肿瘤演进中微血管的变化,并证明相应CT衍生的BV和渗透率在VX2肿瘤中随着时间的增长而增加。在直肠癌研究方面,放射治疗后肿瘤血管的CT灌注减少提示了一个较佳的治疗反应<sup>[11,12]</sup>。直肠癌的另一项研究结果显示CT灌注扫描时,肿瘤的BF(血流量)与微血管密度明显相关,说明CT灌注成像技术可以用来量化肿瘤血管生成<sup>[15]</sup>。此外,微血管密度和CT增强的程度与肝细胞癌、肾细胞癌的相关性已有报道<sup>[16]</sup>。

尽管本研究样本量较小,但结果仍可以表明肝脏的CT灌注参数是可重复的。HCC和背景肝组织的CT灌注参数之间存在显著差异。高分化组BF、BV和PS值均高于中分化组及低分化组,而其MTT值均低于中分化组及低分化组。本研究中,高分化肿瘤直径较大(平均直径9 cm),其与肿瘤坏死可以解释高分化肿瘤能够诱导血管生成,提示HCC患者有无肝硬化或门静脉癌栓,其CT灌注参数差异均无统计学意义,表明肝动脉优先供血肝癌,而门静脉血栓形成不影响肝癌的组织灌注。

本研究存在一定局限性:①样本量较小且仅限

进展期HCC患者,与早期HCC相比,进展期HCC可能具有不同的CT灌注表现;②无进行任何验证研究。CT灌注参数未与更加成熟的血管生成标记物相比较(如微血管密度或肿瘤内组织间隙压);③根据影像检查结果判定门静脉肿瘤侵袭和转移,而无病理组织学依据;④即使肝脏具有双重血液供应,CT灌注亦不能同时获取肿瘤和门静脉图像。笔者相信,最近推出的64排多层CT和双源CT可以提供更大的覆盖范围(多至4 cm)有可能克服这个限度。

综上所述,CT灌注成像是一种可行的、可重复的定量分析进展期肝癌的肿瘤血管生成的技术。高分化肿瘤的CT灌注参数与中、低分化肿瘤存在显著性差异。CT灌注参数与血清AFP水平无显著相关性。肿瘤CT灌注参数将提高对肿瘤病理生理的理解,有助于预测患者的治疗效果,指导靶向治疗,监测HCC的治疗反应。

### 参考文献

- [1] Petralia G, Summers P, Viotti S, et al. Quantification of variability in breath-hold perfusion CT of hepatocellular carcinoma: a step toward clinical use[J]. Radiology,2012,265:448-456.
- [2] Choi SH, Chung JW, Kim HC, et al. The role of perfusion CT as a follow-up modality after transcatheter arterial chemoembolization: an experimental study in a rabbit model[J]. Invest Radiol,2010,45:427-436.
- [3] Kim KS, Lee JM, Kim SH, et al. Image fusion in dual energy computed tomography for detection of hypervascular liver hepatocellular carcinoma: phantom and preliminary studies[J]. Invest Radiol,2010,45:149-157.
- [4] Ippolito D, Capraro C, Casiraghi A, et al. Quantitative assessment of tumour associated neovascularisation in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: role of dynamic-CT perfusion imaging[J]. Eur Radiol,2012,22:803-811.
- [5] Ippolito D, Sironi S, Pozzi M, et al. Perfusion CT in cirrhotic patients with early stage hepatocellular carcinoma: assessment of tumor-related vascularization[J]. Eur J Radiol,2010,73:148-152.
- [6] Chen G, Ma DQ, He W, et al. Computed tomography perfusion in

- evaluating the therapeutic effect of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14: 5738-5743.
- [7] Goetti R, Leschka S, Desbiolles L, et al. Quantitative computed tomography liver perfusion imaging using dynamic spiral scanning with variable pitch: feasibility and initial results in patients with cancer metastases[J]. Invest Radiol, 2010, 45: 419-426.
- [8] Ash L, Teknos TN, Gandhi D, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: CT perfusion can help noninvasively predict intratumoral microvessel density[J]. Radiology, 2009, 251: 422-428.
- [9] Kim KW, Lee JM, Klotz E, et al. Quantitative CT color mapping of the arterial enhancement fraction of the liver to detect hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2009, 250: 425-434.
- [10] Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography--radiologic-pathologic correlation[J]. Radiology, 2009, 252: 605-614.
- [11] Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, et al. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations[J]. Radiology, 2005, 234: 785-792.
- [12] Bernstein H, Braun M, Yefremov N, et al. FDG PET/CT early dynamic blood flow and late standardized uptake value determination in hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2011, 260: 503-510.
- [13] Dugdale PE, Miles KA, Bunce I, et al. CT measurement of perfusion and permeability within lymphoma masses and its ability to assess grade, activity, and chemotherapeutic response[J]. J Comput Assist Tomogr, 1999, 23: 540-547.
- [14] Stevens LL, Lee TY, Maestro RF, et al. An in vivo CT study of blood-brain barrier permeability and vascular volume in a brain tumor model: potential applications to stereotactic radiosurgery[R]. Presented at the Fourth Annual Meeting of the International Stereotactic Radiosurgery Society, Sydney, Australia, 1999. In: Kondziolka D. Radiosurgery 1999. Basel, Switzerland: Karger, 2000.
- [15] 钟群, 张雪林, 张玉忠, 等. 用CT灌注成像对肝炎后肝硬化基础上原发性肝癌血流动力学研究[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28: 1986-1989.
- [16] 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]. Invest Radiol, 2012, 47: 11-17.

收稿日期: 2014-04-29

· 消息 ·

### 《临床肝胆病杂志》2015年征稿、征订启事

《临床肝胆病杂志》于1985年创刊,是中华人民共和国教育部主管,吉林大学主办,中华医学会肝病学会学术支持的医学专业期刊,是我国首个肝胆病专业杂志。刊号ISSN 1001-5256, CN 22-1108/R。

杂志为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。被俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《化学文摘》(CA)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《农业与生物科学研究文摘》(CABA)、英国《公共健康研究数据库》(GH)、美国《史蒂芬斯全文数据库》(EBSCOhost)、瑞典《期刊开放获取指南》(DOAJ)、瑞士《世界卫生组织HINARI数据库》、美国《乌利希期刊指南(网络版)》(Ulrichsweb)、中国台湾《中文电子期刊服务数据库(CEPS)》等海内外数十家数据库收录。

本刊为月刊,全年12期,16开本,每月20日发行,每期定价15元。

热忱欢迎从事肝胆胰疾病学科领域相关工作的医疗机构从业人员、医药技术和科研人员及各大院校师生为本刊投寄稿件。

杂志国内外公开发行,欢迎广大医务人员、科研工作者和各高校图书馆订阅。可从全国各地邮局订购,邮发代号12-80,也可直接从本刊编辑部邮购(通过邮政汇款)。

通信地址:吉林省长春市东民主大街519号《临床肝胆病杂志》编辑部 130061

联系电话:0431-88782542/3542 电子信箱:lcgdb@vip.163.com

官方网站:lcgdbzz.org(1985年创刊至今的文章均可免费下载阅读)

官方微博: <http://weibo.com/lcgdbzz> 官方微信:lcgdbzz1985