

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.21.008

文章编号: 1005-8982(2016)21-0040-05

新进展研究

DSA 半定量灌注参数评价进展期原发性 肝细胞癌 TACE 短期疗效的能力*

陈常勇, 刘慧, 李文政, 裴贻刚, 龙学颖
(中南大学湘雅医院 放射科, 湖南 长沙 410008)

摘要:目的 评价通过数字减影血管造影(DSA)获取的半定量血流灌注参数评估进展期原发性肝细胞癌肝动脉化疗栓塞(TACE)短期疗效的能力。**方法** 34例经实验室和影像学资料证实的进展期肝细胞癌患者共53个病灶进行TACE,TACE前经肝固有动脉行DSA灌注成像,获得医学数字成像和通信标准(DICOM)原始图像后,导入自主研发的后处理软件Analysis 1.0进行后处理,生成各区域感兴趣区(ROI)的时间-密度曲线(TDC)并获取瘤灶DSA灌注半定量参数包括视频密度增量峰值(Δ PV)、达峰时间(TP)、显影持续时间(TD)、TDC升支(KmaxU)及降支最大斜率(KmaxD)。对比患者术前及术后3~5个月的CT资料,根据实体肿瘤RESIST标准将肿瘤分为治疗反应组和无反应组,采用t检验对比两组患者间DSA血流动力学灌注参数的差异。对有统计学意义的值进行受试者工作特征曲线(ROC)分析。**结果** 反应组的TD明显高于无反应组(均数分别为12.26和9.86; $P=0.002$)。根据TD绘制ROC曲线,曲线下面积(AUC)为0.728。当临界值TD=11s时,TD预测判断TACE治疗反应的敏感性为63.9%,特异性为82.4%。TD阳性预测值为88.5%,阴性预测值为51.9%。**结论** 半定量DSA灌注成像可用于预测进展期肝细胞癌TACE短期治疗疗效。治疗前较高的TD值提示TACE治疗短期疗效较好。

关键词: 原发性肝细胞癌;数字减影血管成像;灌注成像;经动脉化疗栓塞术
中图分类号: R735.7 **文献标识码:** B

Semi-quantitative hemodynamic parameters obtained from perfusion DSA in assessment of short-term efficacy of TACE for advanced hepatocellular carcinoma*

Chang-yong Chen, Hui Liu, Wen-zheng Li, Yi-gang Pei, Xue-ying Long
(Department of Radiology, Xiangya Hospital of Central South University,
Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Objective To evaluate the ability of semi-quantitative hemodynamic parameters of advanced hepatocellular carcinomas (HCCs) by perfusion digital subtraction angiography (DSA) in assessing short-term effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** The study was approved by the local research and ethics committee, and patient informed consent was obtained. Thirty-four patients with fifty-three tumors proved by imaging and laboratory data underwent DSA perfusion through proper hepatic artery before TACE. Regions of interest were drawn around tumor staining area. The original DICOM images were imported to self-developed software analysis 1.0. Semi-quantitative hemodynamic parameters including peak increment of density value (Δ PV), time to reach the peak (TP), time of developing duration (TD), maximum slope of the upslope (KmaxU) and maximum slope of the descent (KmaxD) were obtained. Treatment response was defined according to RESIST of solid tumors after comparing pretreatment images with the images 3-5 months after

收稿日期: 2015-10-13

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 30800266); 湖南省自然科学基金(No: 13JJ6010); 湖南省科技厅项目(No: 2011SK3231)

[通信作者] 龙学颖, E-mail: 654271248@qq.com

treatment. The pretreatment values of the responders and the nonresponders were compared using *T* test. A two-tailed *P* value of 0.05 or less was considered to indicate a significant difference. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed on the parameters. **Results** The TD value of the responders was significantly higher than that of the nonresponders (median tumor TD value, 12.26 vs 9.86; *P* = 0.002). The area under the curve (AUC) of ROC for TD was 0.728. When the cuoff was 11 s, the sensitivity and specificity of TD in prediction of the response to TACE were 63.9% and 82.4% respectively; the positive predictive value and negative predictive value were 88.5% and 51.9% respectively. **Conclusions** Semi-quantitative hemodynamic perfusion DSA may be used to predict the short-term therapeutic effect of TACE in patients with advanced HCCs. A higher pretreatment TD value is associated with a better response to TACE treatment.

Keywords: hepatocellular carcinoma; digital subtraction angiography; perfusion imaging; transcatheter arterial chemoembolization

肝细胞癌是肝脏最常见的原发性恶性肿瘤,为世界上第六大常见癌症,每年新发病例约 626 000 例^[1],介入治疗是进展期不可切除性肝癌的最重要治疗方法之一,能明显提高患者的生存期^[2-3],其最常用的方法是经肝动脉灌注化疗加栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE),碘化油为传统的、常用的栓塞剂。肝动脉数字减影血管造影技术(digital subtraction angiography, DSA)是肝脏介入治疗中不可缺少的基本工具,能否直接借助 DSA 获得相关 DSA 相关功能方面的信息对于肝脏介入诊断治疗具有重要意义。本文拟应用自行研发的软件,分析 TACE 过程中获得的连续的 DSA 系列图像,通过建模获取 DSA 的半定量灌注参数,通过挖掘 DSA 的隐含信息,并评价其预测短期肝细胞癌 TACE 治疗效果的能力。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2007 年 5 月 -2008 年 12 月来本院行 TACE 治疗的经影像学及临床资料确诊为进展期肝细胞癌

的患者 34 例,共 53 个病灶。其中,男性 28 例,女性 6 例;平均(56 ± 19)岁,肿瘤直径(10.38 ± 4.83)cm。入选标准:所有病例均为经临床诊断为原发性肝癌且行第 1 次介入诊疗,且在本次诊疗前无放、化疗及手术等其他治疗史,其中合并肝硬化的患者 26 例(60%)。甲胎蛋白阳性 28 例,乙肝表面抗原阳性 22 例,合并门脉癌栓 16 例,34 例中肝功能临床 C-P 分级为 A 级 19 例, B 级 11 例, C 级 4 例。患者在介入术前 1 周行 CT 平扫增强扫描,介入术后 3~5 个月复查 CT 平扫增强,判断治疗疗效。在检查前所有患者签署知情同意书。

1.2 仪器与设备

介入诊疗采用美国 GE 公司 Innova 3100 1 250mA 大型 C 形臂数字减影 X 线机,配套康高 MarkV 自动高压注射器及惠普 XW8200 AW 工作站。

1.3 DSA 灌注方案

采用 Seldinger 技术常规方法穿刺股动脉,微导管超选至肝固有动脉,采用高压注射器一次性团注碘帕醇注射液 370 型对比剂(浓度 370 mg/ml),对比剂注射流速 5 ml/s,总注射量 15 ml,注射后延时 0.5 s



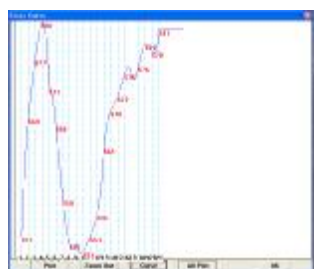
A: TACE 术前示肿瘤富动脉血供,可见多发增粗的动脉分支进入肿瘤;B:注入化疗药和碘油后碘油沉积良好;C: DSA 灌注后处理图像,计算后获得 TP 为 8.7 s。该病例 3 个月后复查,病情稳定

图 1 65 岁男性,右肝巨大肿块灶

开始曝光,持续采集图像 15 s,图像采集帧率为 4 帧/s (fps),获取 60(4×15)幅图像。造影结束后进行 TACE 治疗。典型图像见图 1、2。



A



B

A: 肿块灶血供丰富, DSA 后处理图像; B: TP 为 5.1 s。该患者经第一次介入治疗后 3 个月复查, 肿块灶较前直径增大 1.1 cm

图 2 进展组 46 岁女性, 右肝肿块灶

1.4 TACE 治疗方案

造影完毕后经超选择性插管至癌灶供血动脉, 脉冲式注入化疗药物(顺铂 60 mg, 丝裂霉素 10 ml)与碘化油混合乳剂行栓塞治疗。对部分血管丰富的瘤体加用明胶海绵颗粒进行栓塞, 直至肿瘤供血动脉闭塞。

1.5 图像后处理及参数

由一名介入工作经验 5 年的高年资主治医师将所获得的 DSA 灌注原始医学数字成像和通信标准(digital Imaging and communications in medicine, DICOM)图像传入电脑, 采用中南大学生物医学工程自主研发的 DSA 数字图像处理软件 DSA analysis 1.0 进行后处理。(软件开发环境采用 Microsoft Visual C++ 语言, 适用操作系统为 Windows 98/2000/

NT/XP), 其主要功能有: 读取 DSA 医学数字图像, 绘制选定兴趣区(region of interest, ROI)的“时间—序列”像素灰度值变化曲线。阅读图像, 根据肿瘤染色及肿瘤血管并参考碘化油沉积图像情况, 在肿瘤染色区选定 3 个感兴趣区(ROI), ROI 尽量包绕整个血管, 软件自动生成时间—密度曲线(time-density curve, TDC), 获得与血流动力学相关的半定量参数, 包括: 视频密度增量峰值(peak increment of density value, ΔPV)、达峰时间(time to reach the peak, TP)、显影持续时间(time of developing duration, TD)、TDC 升支及降支最大斜率(maximum slope of the upslope, $K_{max U}$)^[6]。

1.6 疗效评价

对比分析患者 TACE 术前 1 周及术后 5~6 个月 CT 扫描图像, 依据实体肿瘤 RECIST 标准评价判断肿瘤 TACE 治疗的反应^[6]。完全缓解(complete response, CR): 可见的病灶完全消失。部分缓解(partial response, PR): 肿块体积缩小 >30%。稳定(stable disease, SD): 肿块缩小 <30%或增大 $\leq 20\%$ 。进展(progressive disease, PD): 1 个或多个病灶增大 >25%或出现新的病灶。将 CR、PR 及 SD 均视为治疗有效。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 治疗有效组和无效组参数间比较用独立样本 t 检验。对有统计学意义的 TD 值进行受试者工作特征曲线(receive operating characteristic curve, ROC)分析, 计算临界值和特异性、敏感性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

分析肿瘤大小及数量。34 例患者 53 个病灶中, 完全缓解 0 个, 部分缓解 13 个, 稳定 23 个, 进展病灶 17 个, 总体治疗有效率为 67.9%。经过数据后处理, 所有 53 个病灶成功获取。见附表。

由附表可看出, 有效组 TD 明显大于治疗无效组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而两组间的 ΔPV 、

附表 治疗组与进展组 DSA 半定量参数差异 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ΔPV	TP/s	TD/s	$K_{maxU}/(1/s)$	$K_{maxD}/(1/s)$
有效组($n=36$)	90.50 \pm 17.72	0.86 \pm 0.19	12.26 \pm 2.89	165.92 \pm 18.41	36.36 \pm 6.80
无效组($n=17$)	83.88 \pm 14.36	0.94 \pm 0.21	9.86 \pm 2.27	170.42 \pm 17.23	39.18 \pm 6.39
t 值	1.340	-1.230	3.280	-0.867	-1.467
P 值	0.155	0.229	0.002	0.392	0.152

TP、KmaxU、KmaxD 比较,差异无统计学意义。

绘制 ROC 曲线,发现曲线下面积为 0.728。临界值 TD=11 s 时,敏感性为 63.9%,特异性为 82.4%。约登指数为 0.463。阳性预测值为 88.5%,阴性预测值为 51.9%。见图 3。

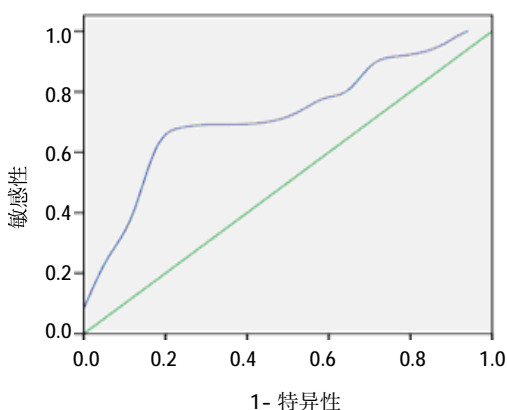


图 3 根据 TD 绘制的 ROC 曲线图

3 讨论

肝癌介入治疗是不可切除性肝癌常用的、成熟的临床诊疗技术之一,其疗效常受肿瘤的血流动力学及肝功能状态等多种因素影响⁶。目前,人们往往借助 MRI 引导下的四维经导管动脉内灌注成像或者 CT 灌注成像以获得半定量测量 HCC 灌注的变化⁷⁻¹⁰,但是这样在介入过程中不仅存在双重医疗设备资源的耗费,而且在介入手术过程中的四维经导管动脉内 CT 灌注成像扫描额外增加患者的辐射剂量,更何况我国的绝大多数医院目前还不具备该设备。若能在介入诊疗过程中实时了解血流动力学变化情况,并获得某些参数指标,来定量地探讨肝脏及其病灶的血流动力学,将具有重要的临床应用价值。基于以上目的,本单位医学工程系自主开发了 DSA 灌注软件¹¹⁻¹²。

该软件不仅可显示血管的形态学信息,还可建立 ROI 的时间—视频密度曲线,进行后处理后可提取反映血流动力学的功能方面的信息参数。 ΔPV 是将对比剂进入靶区后的视频密度值减去对比剂进入前的基础值,反映的是血管视频密度增加的幅度;TP 反映视频密度达峰时间,TD 为反映对比剂在组织内浓度蓄积及廓清的快慢程度。TVDC 上升支及下降支最大斜率反映血流在血管内的蓄积及廓清的速率。

国内放射学家祁吉等¹³⁻¹⁴对 DSA 参数性成像进行研究,但其主要用于器官的血流灌注研究,且只限

于动物模型阶段。近年来,DSA 灌注技术在 TACE 中得到越来越多的应用:张刚等¹⁵发现 TACE 过程中的 DSA 所提供的血流动力学信息有助于选择最佳的具体治疗方案。王嵇等¹⁶发现利用二维彩色编码 DSA 技术能更好地评估经导管动脉化疗栓塞最佳状态。

利用功能成像参数监测及预测肿瘤治疗疗效是当前肿瘤治疗的热点之一,肿瘤血管生成作为肿瘤生长的重要特点之一,也是导致原发性肝细胞癌血流动力学发生改变的主要原因之一¹⁷。前期研究已经证明,TACE 过程中所获得的原发性肝细胞癌半定量灌注参数与癌周组织及正常肝组织中存在差别,参数在一定程度上反应肝细胞癌的血流动力学改变⁴。本组实验回顾性分析原发性肝细胞癌患者 TACE 术前所获得的半定量参数及患者第一次 TACE 术后 5~6 个月的短期治疗疗效,以了解 DSA 灌注参数评价原发性肝细胞癌 TACE 术后短期疗效的价值,提取有效监测 TACE 治疗疗效的参数。本组研究结果显示,治疗有效组和无效组的 TD 比较,差异有统计学意义,其 TD 值高于无效组。以 TD=11 s 为界,TD 预测 TACE 治疗有效和无效的敏感性和特异性分别为 63.9%和 82.4%,约登指数为 0.463。阳性预测值为 88.5%,阴性预测值为 51.9%,说明可以初步通过测量肿瘤的 TD 值大致预测肿瘤 TACE 治疗的疗效。TACE 治疗的原理是通过阻塞肿瘤细胞新生血管,导致靶血管损伤,诱导肿瘤坏死,从而抑制肿瘤进展,达到延长患者生存期的目的。治疗有效组的 TD 明显高于无效组,分析其原因可能为原发性肝细胞癌作为富血供的肿瘤,其血供主要来源于肝动脉。瘤灶内的染色区多由增多扩大的动脉血窦构成,其走行迂曲,血管基底膜又常不完整。TD 值代表显影持续时间,反映碘对比剂在瘤灶内浓度蓄积的时间,TD 值越长,携带化疗药物的碘栓塞剂能更好地瘀滞在肿瘤血管内,或通过基底膜渗透到血管外间隙,从瘤灶由血管渗透入肿瘤血管间隙的化疗药物量越多,碘剂沉积的机会也越多,引起靶血管损伤的程度越重,因此强化治疗效果。

本研究所用软件为自行研发的软件,可在个人电脑上面对图像进行脱机处理。其作为数量化的指标,一定程度上可较为客观地反映肿瘤组织的动脉血流动力学变化,可能为今后实现 DSA 计算机辅助诊断或检测(computer assisted diagnosis,CAD)提供参考。不足之处是没有进行色彩编码方式叠加于形态学

DSA 图像上,不能直接将参数可视化,从而更加直观地反映血流动力学的空间分布情况,这是今后发展的方向。

本研究存在一定的局限性:定量测量和临床疗效结果间的关系缺乏病理结果论证,今后应在长期随访的基础上,从成像效果、病理结果方面进一步进行深入研究。影响 TACE 的疗效因素很多,TD 可能只是其中之一,还需要进一步扩大样本量及探讨其他因素联合 DSA 灌注参数与患者的预后的关系。

综上所述,DSA 灌注参数在一定程度上可以反映原发性肝癌的血流动力学改变,灌注参数 TD 可望作为评估原发性肝癌 TACE 短期治疗疗效的一个重要指标。

参 考 文 献:

- [1] PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55: 74-108.
- [2] EL-SERAG H B. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2011, 365: 1118-1127.
- [3] JIN B, WANG D, LEWANDOWSKI R J, et al. Chemoembolization endpoints: effect on survival among patients with hepatocellular carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196: 919-928.
- [4] 龙学颖, 吴廷创, 曹觉, 等. 肝癌介入诊疗中 DSA 血流动力学参数分析初步探讨[J]. 影像诊断与介入放射学, 2012, 21: 42-45.
- [5] SHIM J H, LEE H C, KIM S O, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization. A validation study of old and new models[J]. Radiology, 2012, 262(2): 708-718.
- [6] CAMMA C S, CHEPIS F, ORLANDO A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Radiology, 2002, 224: 47-54.
- [7] GABA R C, WANG D, LEWANDOWSKI R J, et al. Four-dimensional transcatheter intraarterial perfusion MR imaging for monitoring chemoembolization of hepatocellular carcinoma: preliminary results[J]. Jvasc Interv Radiol, 2008, 19: 1589-1595.
- [8] LARSON A C, WANG D, ATASSI B, et al. Transcatheter intraarterial perfusion: MR monitoring of chemoembolization for hepatocellular carcinoma: feasibility of initial clinical translation[J]. Radiology, 2008, 246: 964-971.
- [9] 钱亨, 尹化斌. 功能 MRI 评价肝癌经肝动脉灌注化疗栓塞术疗效的研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47: 669-670.
- [10] PEYNIRCIOGLU B, HIZAL M, ÇIL B, et al. Quantitative liver tumor blood volume measurements by a C-arm CT post-processing software before and after hepatic arterial embolization therapy: comparison with MDCT perfusion[J]. Diagn Interv Radiol, 2015, 21(1): 71-77.
- [11] 唐静波, 龙学颖, 刘彤, 等. BP 神经网络在肝癌数字减影血管造影诊断中的应用[J]. 中华生物医学工程杂志, 2009, 15(1): 55-57.
- [12] 刘彤, 唐静波, 龙学颖, 等. 肝肿瘤诊断中 DSA 灌注成像的应用研究[J]. 中国现代医药杂志, 2009, 11(7): 10-12.
- [13] 祁吉, 吴恩惠, 杨景震, 等. DSA 中视频密度碘浓度相关关系 - 一个前瞻性的研究[J]. 中华放射学杂志, 1989, 23(4): 201-207.
- [14] 祁吉, 欧阳忠南, 吴恩惠. DSA 中参数性成像. 国外医学[J]. 临床放射学分册, 1986, 9(2): 65-73.
- [15] 张刚, 周翔平, 官泳松. 原发性肝癌 TACE 术后碘化油沉积与其血供相关性研究[J]. 医学影像学杂志, 2004, 14: 718-721.
- [16] 王嵇, 管逊, 赵亮, 等. 二维彩色编码 DSA 技术评估经导管动脉化疗栓塞最佳状态的价值[J]. 影像诊断与介入放射学, 2012, 21: 42-45.
- [17] SEMELA D, DUFOUR J F. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2004, 41: 864-860.

(童颖丹 编辑)