

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

经动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗肝癌的
肝动脉血流动力学 DSA 图像

陈 骏, 席 玮, 武 贝, 余 辉, 吴建达, 陆 逸, 陈世晞

【摘要】 目的 探讨经动脉化疗栓塞(TACE)联合索拉非尼治疗肝癌后短期内的肝动脉 DSA 血流动力学表现。**方法** 回顾性分析 30 例 TACE 治疗肝癌病例,其中治疗组 13 例,对照组 17 例。治疗组除接受 TACE 治疗外,还在治疗前 1 周、或治疗后 2 周内开始口服索拉非尼 400 mg 每日 2 次。对照组只给予 TACE 治疗。分析患者第 1 次和 3 个月后 TACE 治疗的 DSA 图像。用 Photoshop 软件在动态系列 DSA 图像上测量肿瘤的染色灰度,并绘制肿瘤染色的时间-密度曲线。比较两组患者肿瘤染色的峰值强度(PV),达峰时间(TP)和曲线上升支斜率(SU)。**结果** Photoshop 软件可以测量 DSA 图像中肿瘤组织的染色灰度。治疗组治疗后的染色 PV 小于治疗前(分别为 38.0 ± 14.6 和 46.7 ± 18.4 , $P = 0.040$)、也小于对照组治疗后的染色 PV(分别为 38.0 ± 14.6 和 54.4 ± 19.8 , $P = 0.011$)。两组之间以及每组治疗前后的 TP 和 SU 差异无统计学意义。**结论** TACE 联合索拉非尼治疗肝癌后短期内的肝动脉 DSA 肿瘤染色峰值下降。

【关键词】 肝肿瘤; 放射学,介入性; 血流动力学

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-07-0584-04

Hepatic arterial hemodynamics obtained from DSA images in patients with hepatocellular carcinoma treated by TACE plus sorafenib: a preliminary study CHEN Jun, XI Wei, WU Bei, YU Hui, WU Jian-da, LU Yi, CHEN Shi-xi. Intervention Division, Department of Radiology, Jiangsu Cancer Hospital & Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province 210009, China

Corresponding author: CHEN Shi-xi, E-mail: chenshixi2007@126.com

【Abstract】 Objective To investigate DSA-estimated hepatic arterial hemodynamics of hepatocellular carcinoma (HCC) determined shortly after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib treatment. **Methods** The clinical data of thirty HCC patients treated with TACE were retrospectively analyzed. The patients were divided into study group ($n = 13$) and control group ($n = 17$). Patients in the study group received additional oral administration of 400mg sorafenib twice a day one week before or two weeks after TACE procedure, while patients in the control group received TACE only. The initial DSA images as well as the images obtained at three months after TACE were analyzed. With the help of Photoshop software, the grey gradient of the tumor staining was measured on the series dynamic DSA images, based on which the time-density curve of the tumor was drawn. The peak density value (PV), the time to reach the peak (TP) and the slope of the upslope (SU) were determined, and the results were compared between the two groups. **Results** Photoshop software was used to measure the grey density values of the tumor staining on DSA images. In the study group, the post-treatment PV was smaller than the pre-treatment one, which were (38.0 ± 14.6) and (46.7 ± 18.4) respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($P = 0.040$). The post-treatment PV of the study group was also smaller than that of the post-treatment PV of the control group (54.4 ± 19.8), and the difference between the two was also statistically significant ($P = 0.011$). No significant differences in TP values and SU values existed between the two groups as well as between the pre-treatment and post-treatment ones in each group. **Conclusion** After TACE

combined with oral administration of sorafenib treatment for HCC, the peak density value of the tumor staining on DSA images will be decreased for a short period.

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.07.008

作者单位: 210009 南京 江苏省肿瘤医院(南京医科大学附属肿瘤医院)放射科介入组

通信作者: 陈世晞 E-mail: chenshixi2007@126.com

(J Intervent Radiol, 2014, 23: 584-587)

【Key words】 liver neoplasm; radiology, interventional; hemodynamic

抗新生血管生成等分子靶向抗肿瘤药物的临床价值已经为大量的临床试验所肯定。索拉非尼是多靶点的分子靶向抗肿瘤药物,临床试验表明索拉非尼可以延长肝细胞癌患者的生存期,进一步的研究发现口服索拉非尼可以提高经动脉化疗栓塞(TACE)治疗肝癌患者的生存期^[1-2]。临床实践表明索拉非尼联合 TACE 治疗肝癌后,部分病灶的染色变浅、血管网变细。本研究收集介入治疗肝癌患者的肝动脉 DSA 资料,通过 Photoshop 软件动态测量肿瘤的“染色”,尝试定量分析索拉非尼联合 TACE 治疗肝癌的肝动脉血流动力学特点。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性病例对照分析,收集 2008 年 8 月—2012 年 11 月 30 例在本院介入放射科住院治疗肝癌患者的资料。

1.2 方法

1.2.1 患者入选标准、治疗方法和分组方法 ① 入选肝癌患者的诊断参照中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》^[3]; ② 入选患者符合 TACE 治疗适应证,TACE 治疗方法参照中华放射学会介入放射学组制定的《肝癌介入治疗规范化条例(草案)》^[4]; ③ TACE 治疗中,栓塞剂选择碘化油、明胶海绵和聚乙烯醇(PVA),化疗药物选择表阿霉素、铂剂和羟基喜树碱; ④ 入选患者无口服索拉非尼的禁忌证,自愿接受索拉非尼治疗的患者进入治疗组,未曾接受索拉非尼治疗的患者进入对照组; ⑤ 索拉非尼口服剂量为 400 mg,每日 2 次。要求在第 1 次 TACE 治疗前 1 周、或治疗后 2 周内开始口服索拉非尼,总服用时间不少于 3 个月; ⑥ TACE 治疗的次数不少于 2 次,有完整的第一次 TACE 治疗时和口服索拉非尼 3 个月最近的一次 TACE 治疗的 DSA 资料,用作数据分析。

1.2.2 排除标准 ① 随访过程中放弃口服索拉非尼治疗的患者,或因严重的不良反应而停止服药或间断服药大于 1 周的患者; ② 除 TACE 治疗外,又接受如射频消融、中医中药等其他治疗手段的患者; ③ ECOG 评分大于 2 分; ④ 肝功能储备 Child-Pugh C 级; ⑤ 合并有其他重要脏器或系统疾病; ⑥

患者可以有多个肝内病灶,但剔除弥漫型肝癌患者; ⑦ 患者不能很好地屏气,或肝区有蠕动的肠管重叠等原因,导致 DSA 图像配准不良而影响数据测量的患者。

1.2.3 DSA 检查参数 将导管头端置于肝总动脉,注入碘海醇 20 ml,5 ml/s。曝光的前 6 s 以 3 帧/s 采集图像,接下来以 2 帧/s 采集 5 s、1 帧/s 采集 5 s,其后 0.5 帧/s 采集图像。屏气下持续曝光不少于 20 s。

1.2.4 评价分析 将 DSA 图像调到统一的窗宽和窗位后,以 JPEG 格式导出,在计算机上用 Photoshop 6.0 软件进行后处理,具体方法参照以往的文献^[5]。利用套索工具勾画出待测量的病灶,再以直方图工具显示所勾画的病灶的平均亮度,该亮度间接反映病灶总体的染色深浅,即该时间点病灶的密度(病灶内的对比剂浓度)。以上测量由 2 名具有 10 年以上临床工作经验的放射学医师和 1 名 10 年以上从业经验的 DSA 技师完成。

取肝动脉造影连续采集的系列图像所测得的病灶密度做分析。每帧图像的密度值减去第 1 帧图像的密度值,即第 1 帧图像病灶密度值为 0(此时病灶内无对比剂)。此后每帧图像的病灶密度减去第 1 帧图像病灶密度,所得数值即反映病灶内的对比剂量,间接反映肿瘤血供。将数据输入 Microsoft Excel 软件,以密度为纵坐标,时间为横坐标,绘制成时间-密度曲线。计算相关血流动力学参数,包括:染色达峰值时间 TP(time to reach the peak),染色达峰值强度 PV(peak density value),曲线上升支斜率 SU(the slope of the upslope)。

1.3 统计学分析

以 SPSS13.0 软件行统计学分析。两组间资料率的比较采用卡方检验,均数的比较采用两个独立样本的非参数检验。同一组治疗前后均数的比较采用两个相关样本的非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共 30 例患者符合入选标准,其中治疗组(口服索拉非尼联合 TACE)13 例,对照组(TACE)17 例。一般资料见表 1,两组患者的年龄、性别、分期、

ECOG 评分、Child-Pugh 分级、病灶大小、两次 DSA 间隔时间、栓塞剂总量等差异均无统计学意义。

表 1 患者一般资料

指标	治疗组(n = 13)	对照组(n = 17)
平均年龄/岁	(59 ± 13)	(57 ± 15)
男性例数/%	12(92.3)	14(82.4)
ECOG 评分		
0	4	5
1	4	9
2	5	3
Child-Pugh 分级		
A	13	15
B	0	2
C	0	0
巴塞罗那分期		
A	4	3
B	3	3
C	6	11
最大病灶最大径/cm		
< 5	4	2
5 ~ 10	7	9
> 10	2	6
栓塞剂总量		
碘化油/ml	12.3 ± 5.6(5 ~ 20)	15.4 ± 7.6(0 ~ 30)
PVA/mg	45.4 ± 45.9(0 ~ 140)	56.5 ± 54.5(0 ~ 160)
随访间隔/d	119.9 ± 33.5(85 ~ 177)	112.4 ± 26.3(87 ~ 164)

两组比较 P 值均 > 0.05

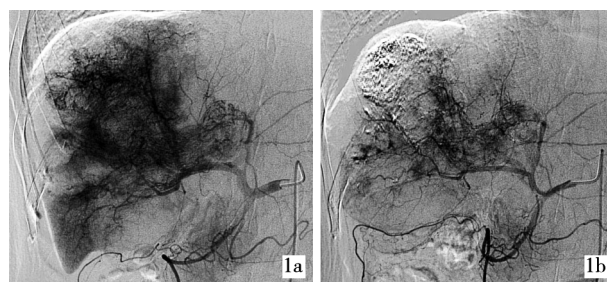
2.2 DSA 评价

DSA 检查可清晰显示肝内肿瘤的形态及染色状况(图 1)。对 DSA 系列动态图像的测量可获得肿瘤染色的动态数据,进而可绘制出时间-密度曲线(图 2)。肿瘤开始显影至达到密度峰值为一个明显的上升支,形成第一个灌注波峰,大多数病例在第 1 个灌注波峰后出现小的波峰(“再循环峰”)。表 2 为两组患者治疗前后 PV,治疗组治疗后的染色 PV 小于治疗前、也小于对照组治疗后的染色 PV,差异有显著的统计学意义。对动态图像数据的分析发现两组之间以及各组治疗前后的 TP 和 SU 差异无统计学意义。

3 讨论

索拉非尼是口服的多激酶抑制剂,作用于 Raf/MEK/ERK 通路中的 Raf 激酶,阻断肿瘤细胞增殖、抑制生长,同时作用于血管内皮生长因子受体和血小板衍生生长因子受体酪氨酸激酶,而抑制肿瘤新生血管形成^[6]。

大样本多中心的病例对照研究一般采用生存时间来评价索拉非尼治疗肝癌的中长期疗效^[3]。个体肿瘤对治疗的反应则大多用 mRECIST 标准作评价^[7]。肿瘤介入治疗前后 DSA 图像上病灶的染色和



1a 治疗前,染色达 PV 时 DSA 1b 治疗后 152 d,染色达 PV 时图像见肝右叶不规则肿瘤,染色 DSA 图像见肿瘤染色明显变浅,深,血管网密集粗大,门静脉右支 血管网变稀疏细小癌栓

图 1 TACE 联合索拉非尼治疗肝癌 DSA 表现

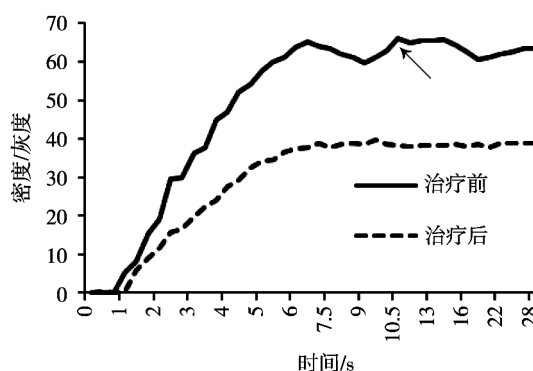


图 2 时间密度曲线示治疗后染色 PV 下降,可见再循环峰(箭)

表 2 峰值(PV)的比较

时间	治疗组(n = 13)	对照组(n = 17)	检验值	P 值
治疗前	46.7 ± 18.4(19.1 ~ 76.1)	44.9 ± 19.6(19.8 ~ 83.0)	-0.439	0.680
治疗后	38.0 ± 14.6(14.6 ~ 68.9)	54.4 ± 19.8(22.4 ~ 96.3)	-2.511	0.011
检验值	-2.062	-2.391		
P 值	0.040	0.015		

血管网结构是介入放射学医师最关注的,以客观的数据对索拉非尼联合 TACE 治疗肝癌的 DSA 表现做科学的分析,进而在治疗的过程评价个体肿瘤对治疗的反应,对肝癌介入治疗有着现实的临床意义。

Adobe photoshop 是一款普及的商业图像处理软件,在医学研究中,可以用作 CT、MRI 等图像的重建后处理和数据测量等^[5]。有学者利用该软件对肝脏及其病灶的血流动力学特征进行分析^[8]。本研究以 photoshop 软件中的套索工具将靶病灶勾画出,测量肝动脉 DSA 图像上靶病灶的总体灰度值,该灰度值反映肿瘤整体染色的深浅和多少,间接反映肿瘤动脉血管网的疏密和功能。以系列图像所测的灰度值绘出时间密度曲线并进行分析,则可获得肿瘤的肝动脉血流动力学信息。

姚善文等^[9]研究发现在癌灶碘油乳剂聚集良好组与不良组对比中,PV 的差异具有统计学意义。本研究中,索拉非尼治疗后,肿瘤的 PV 值较治疗前下

降,也较对照组低,差异有显著的统计学意义,从而在 DSA 图像上反映了索拉非尼治疗肝癌的疗效。其原因可能是 TACE 栓塞肿瘤肝动脉血管网后,一般情况下肿瘤缺氧会很快诱导肿瘤新生血管生成,或是侧支循环开放向肿瘤供血,而索拉非尼则抑制了肿瘤细胞增殖和肿瘤新生血管形成,导致肿瘤血流灌注减少、PV 下降。

本组数据提示两组患者治疗前后以及两组之间肿瘤的 SU 和 TP 值差异无统计学意义,故 SU 和 TP 在此评价肿瘤的肝动脉血流动力学特征中意义不大,与姚善文等^[9]报道结果相似。与外周静脉注射对比剂不同,选择性肝动脉造影中对比剂经肝动脉迅速至肿瘤血管网,时间极短,故而各 TP 值间无明显差异,这是我们分析的可能的原因。SU 一方面与 TP 成反比,另一方面与 PV 成正比,本研究 PV 值在不同组之间以及治疗前后差异有统计学意义的,故 SU 的价值还有待于进一步大样本的研究来考证。

本研究中绝大多数病灶的时间-密度曲线在明显上升的灌注峰(第 1 峰)后,又有一个小的灌注峰(“再循环峰”,图 2),没有观察到一个完整的下降支,这与以往的研究报道不同^[8-9]。分析原因可能有:① 以往的研究取的是肿瘤内某一感兴趣区的染色密度,而本研究为整个肿瘤的染色平均密度;② 第 1 峰后的小灌注峰可能系血流再循环的结果(“再循环峰”),即先期注入的对比剂出肝脏后经外周循环再经门静脉、肝动脉流入肿瘤,其临床意义有待于进一步探索;③ DSA 检查受患者屏气时间的限制,不能长时间的曝光采集图像数据,故而没有足够数据观察曲线完整的下降支。

总之,以肝动脉 DSA 系列图像为基础,测量肿瘤密度(染色灰度),建立时间密度曲线,可以客观地评价索拉非尼联合 TACE 治疗肝癌的疗效,在介入诊疗临床工作中可以用于个体疗效评估,以及分子靶向药物尤其是抗肿瘤血管生成药物的疗效评价。本研究一方面为小样本的初步观察,另一方面

则局限于肝动脉 DSA 检查资料,故以下几点值得进一步的探索研究:① 将肝动脉 DSA 血流动力学数据与门静脉 DSA 血流动力学数据以及 CT/MR 灌注成像数据做综合的病例对照分析;② 收集多中心大样本资料,将 DSA 血流动力学评价与经典的 mRECIST 评价做对比分析,比较各自的优势和不足。

[参考文献]

- [1] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2008, 359: 378 - 390.
- [2] Han G, Yang J, Shao G, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in Chinese patients with hepatocellular carcinoma: a subgroup interim analysis of the START trial[J]. Future Oncol, 2013, 9: 403 - 410.
- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 肝脏, 2004, 9: 67 - 68.
- [4] 中华医学会中华放射学杂志编委会介入放射学组. 肝癌介入治疗规范化条例(草案)[J]. 中华放射学杂志, 2001, 35: 7 - 11.
- [5] Chen J, Jia ZY, Wang YY, et al. In vivo serial Mr imaging evaluates neointimal hyperplasia inhibited by intravenously transfused endothelial progenitor cells in carotid artery injured mice[J]. J Neuroimaging, 2011, 21: 49 - 55.
- [6] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. Cancer Res, 2004, 64: 7099 - 7109.
- [7] 姚雪松, 李 槐. 不可手术切除的肝细胞癌的疗效评价标准——改良 RECIST 标准更可靠[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 177 - 179.
- [8] 黄景香, 李智岗, 王红光, 等. 应用 Photoshop 图像处理软件进行肝癌 DSA 时间密度曲线分析 [J]. 实用放射学杂志, 2008, 24: 139 - 140.
- [9] 姚善文, 陈济铭. 肝癌 TACE 中半定量分析肝脏血流动力学改变的初步研究[J]. 当代医学, 2011, 17: 66 - 69.

(收稿日期:2013-11-20)

(本文编辑:俞瑞纳)