

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

CT 灌注参数动脉增强分数值在评估肝癌  
TACE 术后疗效中的初步研究

刘璐璐, 章浙伟, 杨永波, 范林音, 邵国良, 庞佩佩

**【摘要】 目的** 探讨常规 CT 三期灌注参数动脉增强分数(AEF)值在肝细胞肝癌(HCC)行 TACE 后疗效评价中的应用价值。**方法** 回顾性分析行 TACE 术的 30 例 HCC 患者,于术前 1~3 d、术后 30~40 d 分别行常规 CT 三期灌注扫描,应用 CT Kinetics 软件计算 AEF 参数值。AEF 值为(动脉期 CT 值-平扫期 CT 值)/(门脉期 CT 值-平扫期 CT 值),并将结果进行统计学分析。**结果** 治疗有效组 17 例,治疗无效组 13 例。有效组术后 AEF 为 $(0.351\pm 0.090)$ ,无效组为 $(0.438\pm 0.050)$ ,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。以术后 AEF 值 0.392 为临界值预测 TACE 术后疗效,灵敏度和特异度分别为 86.7%和 73.2%,曲线下面积为 0.876( $P<0.001$ )。**结论** 常规 CT 三期灌注参数 AEF 能定量反映肝癌 TACE 前后的血流动力学变化,有助于 TACE 疗效的早期评价,且不增加格外的辐射剂量。

**【关键词】** 肝细胞肝癌; CT 灌注成像; 动脉增强分数; 经导管动脉化疗栓塞术

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-11-0988-05

**Application of quantitative arterial enhancement fraction of multiphase perfusion CT imaging in evaluating the curative effect of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma**

LIU Lulu, ZHANG Zhewei, YANG Yongbo, FAN Linyin, SHAO Guoliang, PANG Peipei. Department of Radiology, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang Province 310022, China

Corresponding author: SHAO Guoliang, E-mail: shaoguoliang666@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the application of routine CT three-phase perfusion parameter, that is arterial enhancement fraction (AEF) value, in evaluating the curative effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical data of a total of 30 patients with pathologically proved HCC were enrolled in this study. Routine CT three-phase perfusion scan was performed 1–3 days before as well as 30–40 days after TACE in all patients. AEF value was calculated by using CT Kinetics software (GE Healthcare). The formula for calculating AEF value was as follows:  $AEF\ value = (arterial\ phase\ CT\ value - plain\ scan\ CT\ value) \div (portal\ phase\ CT\ value - plain\ scan\ CT\ value)$ . The results were statistically analyzed. **Results** Effective treatment group had 17 patients, and ineffective treatment group had 13 patients. The postoperative AEF values in the effective treatment group and the ineffective treatment group were  $(0.351\pm 0.090)$  and  $(0.438\pm 0.050)$  respectively, the difference between the two groups was statistically significant ( $P<0.05$ ). Taking postoperative AEF value of 0.392 as the critical value to predict the postoperative effect of TACE, the sensitivity and specificity were 86.7% and 73.2% respectively, and the area under the curve was 0.876 ( $P<0.001$ ). **Conclusion** The routine CT three-phase perfusion parameter (AEF) can quantitatively reflect the hemodynamic changes of HCC after TACE, which is helpful for making early evaluation of TACE effect, meanwhile, no additional radiation dose will be added. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 988-992)

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.11.006

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2016DTA002、2017200615、2014KYB041)、浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目(2012-241)

作者单位:310022 杭州 浙江省肿瘤医院放射科(刘璐璐、章浙伟、杨永波、范林音、邵国良);GE 医疗生命科学部(庞佩佩)

通信作者:邵国良 E-mail: shaoguoliang666@hotmail.com

**[Key words]** hepatocellular carcinoma; CT perfusion imaging; arterial enhanced fraction; transcatheter arterial chemoembolization

原发性肝癌(HCC)是全球最常见的恶性肿瘤之一,按照 BCLC 分期,我国大部分肝癌患者为中晚期,仅有 20%患者在诊断时可行根治性手术切除,大部分需要非手术治疗。TACE 是无法行手术切除的中晚期肝癌患者最主要的治疗手段之一<sup>[1]</sup>。但是 TACE 治疗后如果病灶未完全坏死存在部分残留或者肿瘤血管再形成,将会造成肿瘤的再次复发<sup>[2]</sup>。故 TACE 术后如何快速、准确、重复、微创地对肿瘤病灶以及血供情况进行评估进而确定下一步治疗方案十分重要。目前对于术后评价的影像学检查主要依赖 CT 和 MRI 的常规形态学成像,且由于碘油沉积呈不规则的弥漫状态,依据 mRECIST 标准<sup>[3]</sup>测量最大层面肿瘤各径进而评估疗效的方案在很多程度上依赖于放射科医师的经验和主观判定。研究发现肿瘤功能特性改变要早于形态学改变<sup>[4]</sup>,因此,本研究通过常规 CT 三期灌注成像(CT perfusion imaging,CTPI)获取反映动静脉供血比例的定量参数动脉增强参数(AEF),在不增加额外辐射剂量的前提下<sup>[5]</sup>,定量评估经 TACE 治疗的 HCC 患者在术前与术后肿瘤的存活情况,以探讨定量灌注参数 AEF 在肿瘤疗效评价中的应用价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:浙江省肿瘤医院拟行介入治疗的肝癌初治患者 30 例。临床诊断为肝癌(诊断标准:中国肝癌协会诊断标准)并需要行 TACE 治疗的患者;肿瘤为巨块型或者结节型;长径为 3~12 cm;数量 1~5 个;无肝外转移病灶;患者肝功能 Child-Pugh A~B 级。剔除标准:①治疗过程中断患者;②随访缺失患者。根据上述标准纳入 2012 年 1 月—2014 年 12 月在我院行 TACE 治疗的 HCC 患者 30 例,男 25 例,女 5 例,年龄 39~77 岁,平均 52 岁。肿瘤最大径 2.5~15.9 cm,平均(7.69±3.50) cm。

### 1.2 方法

1.2.1 TACE 治疗 患者平卧于 DSA 床上,双侧腹股沟区皮肤常规消毒,铺无菌巾,局部麻醉,切开皮肤约 5 mm 的小口,行右股动脉 Seldinger 改良法穿刺,即穿刺针穿刺股动脉,置入导丝,拔出穿刺针放置导管,将导管前端在腹主动脉胸椎 12 至腰椎 1 水平找到腹腔动脉开口,导管挂住腹腔动脉开口后,

连接高压注射器,行 DSA,显示肿瘤大小,部位和肿瘤动脉情况。按方案化疗栓塞,药物和碘油的剂量根据肿瘤大小,数量和血供定制个性化方案。药物:表阿霉素 40 mg,羟基喜数碱 10 mg,超液化碘油 5~30 ml(视肿瘤大小而定)。导管超选到位后灌注化疗药物及超液化碘油。术后拔管加压包扎。

1.2.2 CT 扫描方法 采用 Siemens Definition Flash 64 排 CT 扫描,仰卧位,头先进,双臂上举,扫描方式:头侧至足侧,扫描范围:膈下至髂前上棘。扫描参数:管电压 120 kV,管电流参考 250 mAs,开启 Caredose 4D,常规扫描层厚 5 mm,重建层厚 5 mm。先常规平扫,经肘正中静脉注射对比剂优维显,100~120 ml(320 mgI/ml,2 ml/kg 体重),注射速率为 3 ml/s,延迟 28 s 行动脉期扫描,动脉期扫描结束后 30 s,行门脉期扫描。

1.2.3 CT 数据处理和分析 将 CT 肝脏三期灌注数据导入第三方后处理软件 CT Kinetics,选取腹主动脉和门静脉拟合肝脏双供血的动脉输入函数(AIF)。采用 liver dual input 模型拟合计算肝脏微血管渗透性参数。由 2 名具有 7 年以上腹部影像诊断经验的放射科医师取得一致意见后选取感兴趣区(ROI),如果意见不统一,则由另一名高年资医师最终决定评价区。选取肝肿瘤实质部分,尽量避开囊变、坏死及周围血管区,取病变区域所在最大层面作为 ROI 进而计算 ROI 内 AEF 分布,尽量保证 TACE 治疗前后病灶的 ROI 保持一致。

### 1.3 统计学处理

30 例患者根据术后 CT 影像结合临床指标按照 mRECIST 标准将患者分为治疗有效组(CR:完全缓解+PR:部分缓解)17 例和治疗无效组(SD:病情稳定+PD:病情进展)13 例。CR:所有目标病灶动脉期增强显影均消失,PR:目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和缩小 $\geq 30\%$ ,SD:缩小未达 PR 或增加未达 PD,PD:目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。应用 SPSS19.0 软件进行统计分析,对两组患者术前和术后 AEF 值的差异采用独立样本 *t* 检验,AEF 与 AFP、肿瘤大小的相关性分析采用 Pearson 进行相关性分析,应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)计算曲线下面积(AUC)并计算灵敏度、特异度、正确性和临界值,校验水准  $\alpha=0.05$ 。以 AEF 值

作为独立预后因子采用 Kplan-Meier 生存分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

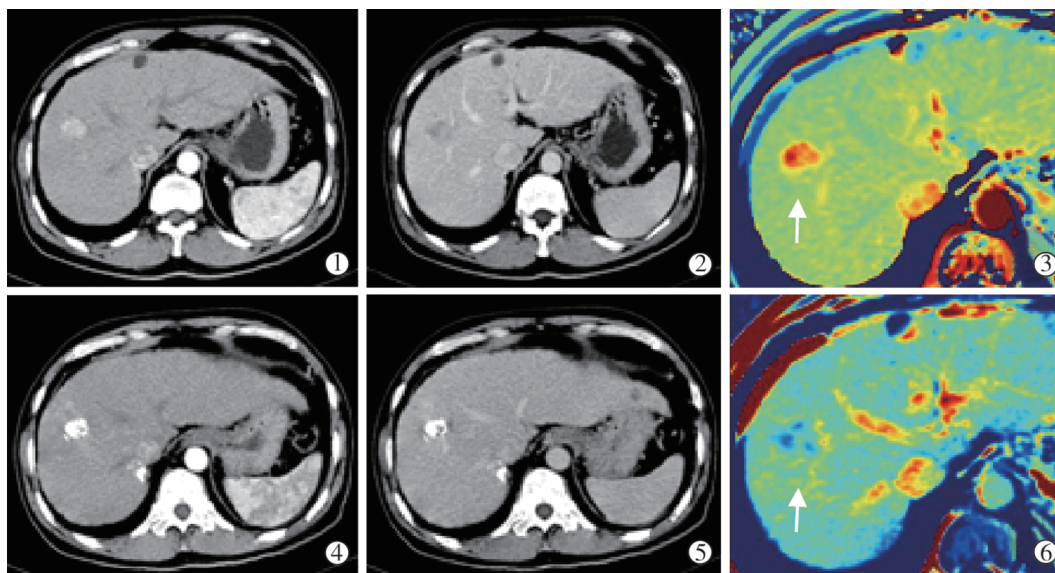
### 2.1 AEF 伪彩图治疗前后变化

TACE 术前在 AEF 图上大多数表现为高肝动脉灌注,其伪彩图颜色为暖色调,TACE 后碘油沉积良好区域的 AEF 伪彩图呈现冷色调,提示 TACE

治疗有效。TACE 术前、术后的 CT 及伪彩图表现,如图 1、2 所示。

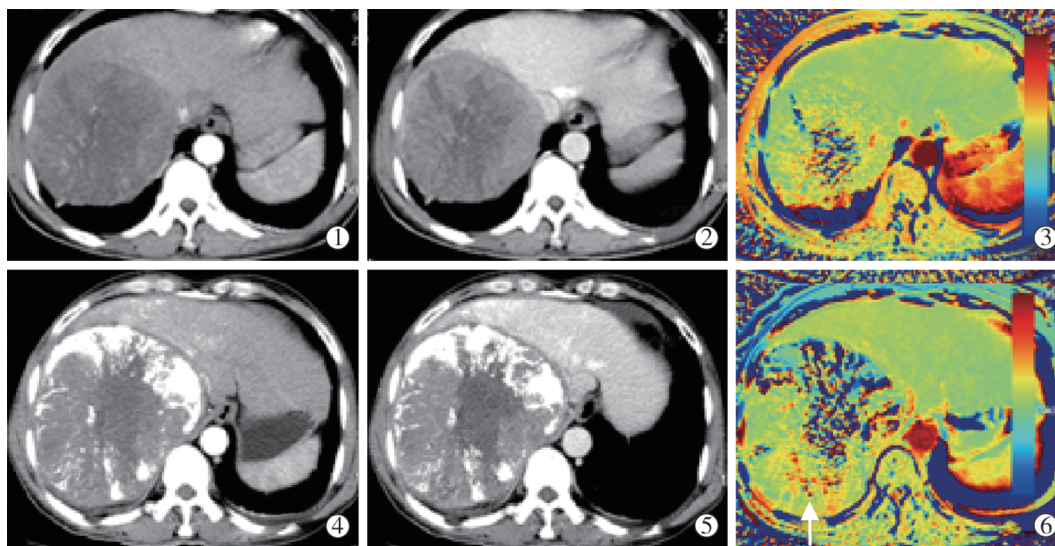
### 2.2 AEF 值与 TACE 疗效的关系

有效组术前与术后 AEF 值有统计学意义,无效组则无统计学意义(表 1),表明 TACE 前后 AEF 值变化越大,表明治疗越有效;两组患者术后 AEF 和治疗前后 AEF 百分比变化有统计学意义,两组术前 AEF 值差异无统计学意义(表 2)。



患者,男,61岁,术后评价为CR,TACE术前肝静脉段可见一直径约2.5cm低密度灶;①动脉期病灶明显强化;②门脉期强化减退,呈现“快进快出”的强化模式;③为TACE术前,AEF伪彩图为暖色;④⑤为TACE术后病灶区域碘油沉积密实,未见明显肿瘤存活;⑥为TACE术后,AEF伪彩图为冷色

图1 TACE术前、术后CT及伪彩图(一)



患者,男,67岁,术后评价为SD,TACE术前右肝可见一直径约10.4cm病灶;①动脉期可见扭曲动脉供血,病灶中心见低密度坏死;②门脉期强化稍减退;③为TACE术前,AEF伪彩图病灶实性部分为暖色,中心为冷色调;④⑤为TACE术后病灶区域碘油沉积欠密实,且病灶最大层面直径增大为10.9cm;⑥为TACE术后,箭头所指区域 AEF 伪彩图仍为暖色,提示肿瘤仍明显存活

图2 TACE术前、术后CT及伪彩图(二)

表 1 两组术前、术后 AEF 值变化

| 组别        | 灌注参数        |             | P 值    |
|-----------|-------------|-------------|--------|
|           | AEF1        | AEF2        |        |
| 有效组(n=17) | 0.502±0.070 | 0.351±0.090 | <0.001 |
| 无效组(n=13) | 0.493±0.060 | 0.438±0.050 | 0.058  |

注: AEF1;TACE 术前值;AEF2;TACE 术后值

表 2 两组术前、术后 AEF 变化和 AFP 变化

| 组别        | AEF1       | AEF2       | CAEF        |
|-----------|------------|------------|-------------|
| 有效组(n=17) | 0.502±0.07 | 0.351±0.09 | 0.313±0.170 |
| 无效组(n=13) | 0.493±0.06 | 0.438±0.05 | 0.076±0.127 |
| P 值       | 0.71       | 0.004      | <0.001      |

注: AEF1;TACE 术前值;AEF2;TACE 术后值;CAEF;TACE 前后 AEF 百分比变化

### 2.3 TACE 前后 AFP 值变化与疗效的关系

TACE 治疗前后 AFP 值与疗效关系见表 3。

### 2.4 AEF 和 AFP 评价 TACE 疗效的效能

TACE 术前术后 AEF 及 CAFE 的 AUC 及相应的灵敏度及特异度如图 3 所示。以 TACE 术后 AEF2

表 3 治疗前后 AFP 百分比变化和 AFP 改变统计学分析

| 组别        | AFP1            | AFP2           | CAFP        |
|-----------|-----------------|----------------|-------------|
| 有效组(n=17) | 28566.9±13346.8 | 19864.5±5999.5 | 0.487±0.315 |
| 无效组(n=13) | 21414.2±8045.7  | 22921.1±9078.3 | 0.381±0.127 |
| P 值       | 0.57            | 0.70           | <0.001      |

注: AFP1;TACE 术前值,AFP2;TACE 术后值,CAFP;TACE 前后 AFP 的百分比变化

=0.392 为临界值预测 TACE 术后疗效,灵敏度和特异度分别为 86.7%和 73.2%,AUC 为 0.876( $P<0.001$ );以 TACE 前后 AEF 百分比变化值 0.127 为临界值预测 TACE 疗效,灵敏度和特异度分别为 93%和 75%,AUC 为 0.886;以 TACE 前后 AFP 的百分比变化值 0.195 为临界值,AUC 为 0.89,灵敏度和特异度分别为 87%和 79%。以治疗后 AEF 的临界值分为 AEF<0.392 和 AEF≥0.392 两组,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析如图 4 所示,两组的生存时间有统计学差异( $\chi^2=5.127$ , $P=0.024$ )。

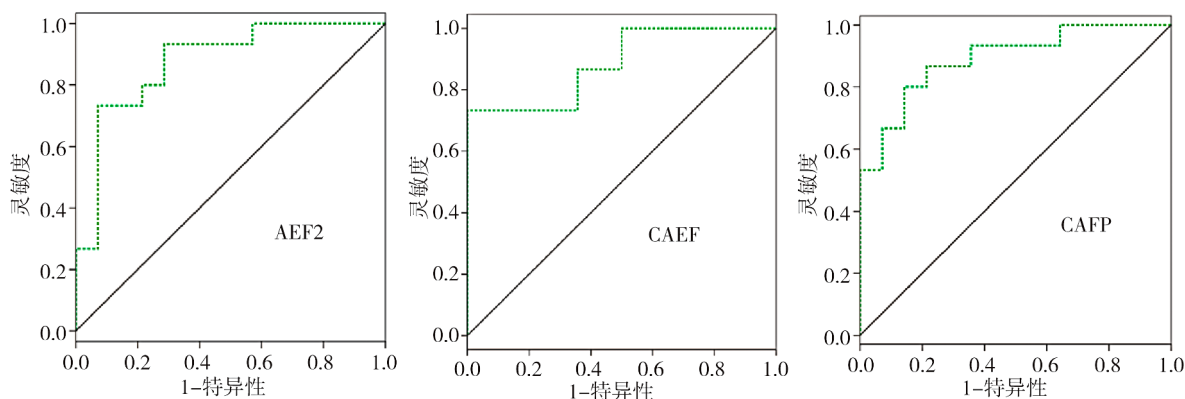


图 3 术前术后 AEF 变化的 AUC 图

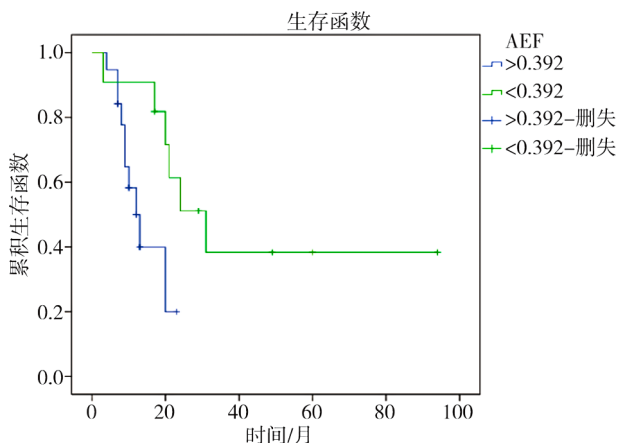


图 4 两组生存分析图

### 2.5 灌注参数 AEF 值和 AFP 和肿瘤大小的相关性

定量参数 AEF 的百分比变化和 AFP 的百分比变化成正相关( $\rho=0.515$ , $P=0.004$ ),与肿瘤尺寸的变化也呈正相关( $\rho=0.605$ , $P=0.004$ )。

## 3 讨论

本研究对 HCC 精准疗效评价进行了有价值的尝试。以往 CT 灌注成像通过测量 ROI 在注射对比剂后不同时间的 CT 值获得相应的时间密度曲线,然后利用数学模型计算出病灶的血流灌注参数,在对 HCC 介入治疗后疗效的评估中,术前较术后的灌注参数 PS(表明渗透系数)明显升高,残留病灶较正常组织明显升高<sup>[6]</sup>。CT 灌注在对肝脏疾病性质进行定性和分级等方面均有报道<sup>[7-8]</sup>,其也正是基于不同弥漫性肝脏疾病的血流动力学改变不同。与 CT 灌注相比,CT 三期灌注成像计算出的动脉强化分数 AEF 值在肝癌病灶中,由于供血动脉主要为肝动脉,公式由于同时减去了平扫时 CT 值使得 AEF 值较基线得到的数据差距更大,因此对 TACE 前后血流动力学变化更加灵敏。Kang 等<sup>[9]</sup>根据临床表现等将肝病分为 3 组,急性肝损伤组,肝硬化基础上的

急性肝损伤组,慢性肝损伤组并与正常肝脏的人比较,从常规 3 期 CT 中得到的参数 AEF 值 4 组间显著不同,并且 AEF 值和 Child-Pugh 分级相关,分级越高,AEF 值越大。AEF 在检出肝癌病灶的灵敏度高于单纯常规 CT 检出<sup>[10-11]</sup>。AEF 值对于肝癌 TACE 术后应用中也有见报道<sup>[12]</sup>。三期灌注算是一种狭义上的 CTPI,其在兔肝 VX2 移植瘤模型中,由三期 CTPI 计算出灌注参数 HEF 与 CTPI 计算出的灌注参数 HPI 之间无统计学差异,但是 CT 灌注的射线剂量却大大增加<sup>[13]</sup>。

TACE 术后,血供明显减少或消失者,说明栓塞效果好,本研究发现治疗有效组 AEF 值为 $(0.351 \pm 0.090)$ ,明显小于无效组 $(0.438 \pm 0.050)$ 。栓塞术后肿瘤内部及其周边动脉狭窄、闭塞导致肝固有动脉流速下降,对化疗敏感及栓塞效果好的肿瘤来说,肝固有动脉血流速度降低与肿瘤内部血流减少或消失相一致,灌注参数可以定量分析说明这一点。本研究结果显示治疗有效组 AEF 值在 TACE 前后下降百分比大于无效组,该结果与与上述 AFP 改变一致,且差异有统计学意义,所以 AEF 值可作为评价 TACE 疗效的重要指标。肿瘤血管存在和血流较丰富的区域,往往是肿瘤生长代谢旺盛的区域。TACE 术后,碘油沉积稀疏、AEF 显示为高肝动脉灌注,仍有血流的区域,说明栓塞不完全,常成为肿瘤复发和转移的基础,需要继续治疗。本研究 TACE 术前的 AEF 值并不能有效预测 TACE 术后疗效,可能是样本量数据过小的原因。

应用 CTP 三期定期检查,能很好地鉴别肿瘤存活与坏死,并能对肿瘤的血流动力学变化进行定量分析<sup>[14]</sup>,对于评价原发性肝癌 TACE 术后疗效及复发有重要意义,或许将来放射科医师可以直接在 PACS 系统上观察 AEF 伪彩图的变化。但是本研究由于尚有很多不足之处,比如样本量太少,ROC 只画病灶最大层面,尚不能体现整体病灶的变化情况,因此需要进一步扩大样本量研究证实。

#### [参 考 文 献]

- [1] Tsurusaki M, Murakami T. Surgical and locoregional therapy of HCC: TACE[J]. Liver Cancer, 2015, 4: 165-175.
- [2] Jeong SO, Kim EB, Jeong SW, et al. Predictive factors for complete response and recurrence after transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. Gut Liver, 2017, 11: 409-416.
- [3] Ichikawa T, Machida N, Sasaki H, et al. Early prediction of the outcome using tumor markers and mRECIST in unresectable hepatocellular carcinoma patients who underwent transarterial chemoembolization[J]. Oncology, 2016, 91: 317-330.
- [4] Sobhani F, Xu C, Murano E, et al. Hypo-vascular liver metastases treated with transarterial chemoembolization: assessment of early response by volumetric contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging[J]. Transl Oncol, 2016, 9: 287-294.
- [5] Boas FE, Kamaya A, Do B, et al. Classification of hypervascular liver lesions based on hepatic artery and portal vein blood supply coefficients calculated from triphasic CT scans[J]. J Digit Imaging, 2015, 28: 213-223.
- [6] 迟秀婷, 沈加林, 程杰军, 等. CT 灌注成像对评估 12 例 5 cm 以下肝癌介入治疗疗效[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 772-776.
- [7] Ogul H, Kantarcı M, Genc B, et al. Perfusion CT imaging of the liver: review of clinical applications[J]. Diagn Interv Radiol, 2014, 20: 379-389.
- [8] Lee DH, Lee JM, Klotz E, et al. Multiphasic dynamic computed tomography evaluation of liver tissue perfusion characteristics using the dual maximum slope model in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a feasibility study[J]. Invest Radiol, 2016, 51: 430-434.
- [9] Kang SE, Lee JM, Klotz E, et al. Quantitative color mapping of the arterial enhancement fraction in patients with diffuse liver disease[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 197: 876-883.
- [10] Choi SJ, Kim J, Kim HS, et al. Parametric response mapping of dynamic CT: enhanced prediction of survival in hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial chemoembolization [J]. Abdom Radiol (NY), 2017, 42: 1871-1879.
- [11] 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.
- [12] Joo I, Lee JM, Kim KW, et al. Liver metastases on quantitative color mapping of the arterial enhancement fraction from multiphasic CT scans: evaluation of the hemodynamic features and correlation with the chemotherapy response[J]. Eur J Radiol, 2011, 80: e278-e283.
- [13] Kim KW, Lee JM, Kim JH, et al. CT color mapping of the arterial enhancement fraction of VX2 carcinoma implanted in rabbit liver: comparison with perfusion CT[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196: 102-108.
- [14] Lee DH, Lee JM, Klotz E, et al. Detection of recurrent hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver after transcatheter arterial chemoembolization: value of quantitative color mapping of the arterial enhancement fraction of the liver[J]. Korean J Radiol, 2013, 14: 51-60.

(收稿日期:2017-05-11)

(本文编辑:俞瑞纲)