

肝转移瘤 CT 灌注成像的研究与进展

袁宏丽 综述 李功杰 审校

【中图分类号】R814.42; R816.5 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2007)04-0421-03

肝脏转移瘤在肝脏恶性肿瘤中居第二位。转移瘤的诊断对于原发灶的诊疗及判断患者的生存率有着重要的帮助,但其早期明确诊断是一个十分棘手的问题。近年来,随着 CT 灌注成像技术的发展,将功能与形态相结合,由灌注参数和具有不同彩阶的函数图定量分析肝脏的血流动力学改变,能对肿瘤微血管生理情况和组织代谢功能做出量化评价,不仅有助于鉴别诊断、判断肿瘤血管生成的情况,而且对肿瘤的生物特性及治疗和预后的判断也将有一定的参考意义。

20 世纪 90 年代初 Miles^[1] 提出了肝脏 CT 灌注成像的概念,指在静脉团注造影剂后对选定层面行同层动态扫描,以获得该层面内每一像素的时间-密度曲线(time-density curve, TDC),根据该曲线利用不同的数学模型计算出血流量(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)、平均通过时间(mean transit time, MTT)、达峰时间(time to peak, TTP)等灌注参数,以此来评价组织、器官的灌注状态。

肝脏 CT 灌注成像技术的原理

1. 理论基础及灌注计算模型

CT 灌注成像主要是通过了解对比剂在脏器及病变组织内的分布情况来反映其微循环的血流动力学变化, Miles 等^[1-4] 认为对比剂经静脉注入后,具有与放射性同位素相同的药代动力学,因此 CT 灌注成像的理论基础可借用核医学灌注成像的放射性示踪剂稀释原理和中心容积定律(central volume principle)。

灌注计算的数学模型主要包括斜率法和去卷积法。由于各种文献中已有详细论述,本文就不再赘述。

2. 肝脏灌注的主要参数

肝脏的血供不同于脑、肾等器官,为双重血供,其中肝动脉约占肝脏血供的 25%,门静脉约占肝脏血供的 75%。因此,肝脏的灌注与单血供器官的灌注存在一定的差异。常用的肝脏灌注参数包括^[5]:

肝动脉灌注量(hepatic arterial perfusion, HAP),为肝动脉供给的血量,单位为 ml/(min·ml)。

门静脉灌注量(portal vein perfusion, PVP)有的文献为 hepatic portal perfusion, HPP),为门静脉供给肝的血量,单位为 ml/(min·ml)。

肝总灌注量(total liver perfusion, TLP),为 HAP 与 HPP 之和,即 $TLP = HAP + HPP$ 。

肝动脉灌注指数(hepatic arterial perfusion index, HPI),为 HAP 占 TLP 的比例,即 $HPI = HAP/TLP$ 。

门静脉灌注指数(portal vein perfusion index, PPI),为 HPP 占 TLP 的比例,即 $PPI = HPP/TLP$ 。

3. 肝脏灌注扫描方法

扫描前禁食 6~12h,部分研究^[6,7] 要求病人平卧 1h 以减少门静脉的血流变化。先按常规行全肝 CT 平扫,层厚 10 或 8mm。然后选定靶层面,通常为通过第一肝门的层面或病灶的中心层面,要尽量包括脾脏或肾脏。经肘静脉注入非离子型造影剂, Bader 等^[8] 研究发现,若注射速率过快可选择中心静脉导管注射。然后在扫描床不移动情况下进行靶层面的同层动态扫描。从已报道的文献来看,常用的造影剂剂量为 25~50ml,注射速率为 5~7ml/s^[3,7,9],但有的注射速率达到 20ml/s^[5]。国内史丽静等^[10] 通过对造影剂注射速率影响肝灌注指标的测定,认为 5ml/s 的速率较为合适。扫描层厚 6~10mm,间隔时间为 3~9s。文献报道的灌注成像扫描模式各异,有的是在注射完造影剂后才开始扫描,有的是注射造影剂的同时开始扫描。从理论上讲,扫描次数越多,即采样点越密集,所得到的 TDC 越准确。但扫描次数多,病人接受的 X 线量大^[11]。一般扫描持续时间为注射造影剂后 37~88s^[3,5,12,13]。由于时间较长,多不要求病人持续屏气,可间断屏气或在扫描期间尽量保持平静呼吸。

动态扫描所获得的一序列原始图像需要导入 CT 工作站灌注软件包或个人计算机中灌注软件内经过后处理才能获得各种灌注参数。进行后处理时,先要选择感兴趣区(ROI),一般为肝脏、脾脏、主动脉、门静脉、病灶中心层面,选择门静脉 ROI 时由于呼吸等影响门静脉不在同一位置,必要时可以逐层选择。ROI 应尽量大以减少噪声的干扰,但又不能超出所研究器官或病灶的边缘,一般要距离边缘 1 厘米。选择肝实质 ROI 时应避免包含肝内的大血管及病灶和其周围的异常强化。选择病变 ROI 时应避免包含坏死区、成形肿瘤血管及动静脉瘘。在同一序列原始图像上,同一器官或病灶的 ROI 应尽量一致。分析 ROI 在不同时间点的 CT 值变化并利用专门的软件处理即可得到各种灌注参数。通过定义彩色灰阶的方法,可以直观地显示局部灌注的异常。

CT 灌注成像在肝转移瘤病变中的应用

1. 肝转移瘤的诊断

对于早期隐匿性肝转移瘤的诊断:隐匿性或早期微小肝转移瘤因转移灶太小而不易被常规 CT、MRI 甚至手术观察发现。此时尽管肝脏形态基本正常,但 CT 灌注可显示血流动力学出现的异常改变,即 HAP 和 HPI 均显著增加,推测可能的原因有

作者单位:100071 北京,中国人民解放军 307 医院放射科(袁宏丽、李功杰);050000 石家庄,中国人民解放军白求恩国际和平医院放射科(袁宏丽)

作者简介:袁宏丽(1976-),女,河北衡水人,硕士研究生,主治医师,主要从事腹部影像诊断。

3种:①形态未受影响的区域包含有“微转移瘤”,肝转移瘤直径达 $200\mu\text{m}$ 时,即出现新生血管,因此很小的肿瘤即伴随着肝脏血流的变化;②因为富血供肿瘤的存在,肿瘤不仅本身动脉血流增加,而且所涉及的区域肝脏因“窃血现象”血流量也增加;③含有转移瘤的肝叶或肝段压力增加,此部分肝脏门静脉血流减少而致相对的动脉灌注增加。Miles等^[3]对肝转移瘤和周边区域进行CT灌注值测量,发现不仅转移瘤HAP、HPI明显增高,邻近区域HAP、HPI也明显增高,提示肿瘤血管形成和恶性组织向肿瘤外延伸,这提示周边区域可能存在微小转移灶。Cuenod等^[14]报道,CT灌注成像可检测出在大鼠体内用实验诱导的平均直径为 $500\mu\text{m}$ 的肝转移瘤的血流动力学异常。Leggett和Dugdale等^[12,15]发现,人体肝脏的隐性转移瘤在CT灌注上同样表现出肝动脉灌注量增高,并认为 $\text{HAP} > 0.25\text{ml}/(\text{min}\cdot\text{ml})$ 可作为判断肝隐性转移瘤的阈值,其敏感性为82%,特异性为62%。Platt^[16]等发现,无肉眼可见的转移瘤患者,如肝实质动脉期强化明显增强,预示该患者在随后18个月内将会出现明显的转移灶。这些研究表明,CT灌注成像在早期微小或隐匿性肝转移瘤的诊断中有着很高的诊断价值。

孤立性肝转移瘤的鉴别诊断:孤立性肝脏转移瘤不具备典型的影像学特征,在单纯形态学上很难与肝脏其他单发肿瘤相鉴别。Udea等^[17]研究证实肝内结节由良性到恶性病变,随恶性程度增加,门静脉供血不断减少而动脉供血不断增加;因此通过结节病变的门静脉和动脉供血变化的综合评价,可鉴别肿瘤的良恶性,定量测量有望评价恶性程度。国内周作福等^[18]经过对100例肝脏灌注的研究发现恶性肿瘤的HAP、HPI明显高于正常和良性病变组。肝脏恶性肿瘤HAP一般 $> 0.25\text{ml}/(\text{min}\cdot\text{ml})$,良性肿瘤HAP多正常。Miles等^[3]研究发现肝脏转移瘤的HAP为 $0.50\text{ml}/(\text{min}\cdot\text{ml})$,HPI为0.65,而对照组分别为 $0.17\text{ml}/(\text{min}\cdot\text{ml})$ 和0.32,可见病变组均明显高于正常对照组。而HPP的变化范围较大并与正常对照组无显著差异。由于肝脏原发性肝癌较转移瘤血供丰富,所以HAP、HPI均升高明显,HPI一般较肝转移性肿瘤的HPI高,但转移瘤的灌注参数变化较大,对它们的鉴别诊断价值还有待探讨。

2. 肝转移瘤治疗手段的评估

免疫组化测定已证实肿瘤内微血管密度(microvessel density, MVD)计数可以反映肿瘤新生血管的情况,评价MVD对区分肿瘤的良恶性、分级及预后具有重要参考价值^[19]。Miles^[20]认为肝转移瘤HAP升高和组织学上MVD升高一致。通过了解转移瘤内血管变化和血流动力学的改变,CT灌注成像也可用于判断转移瘤对各种治疗措施的反应,如经动脉介入化疗栓塞、射频消融、微波热疗、超声聚焦刀治疗等,从而选择最佳治疗方案,以达到更好的治疗目的。Tsushima^[21]用CT灌注成像研究了28例肝癌患者(其中肝细胞癌11例,肝转移瘤17例),结果所有肿瘤在动脉期均为富血供型,经肝动脉介入化疗栓塞后HAP明显减低。国外已有人将CT灌注成像用于原发性肝癌介入治疗后的评价中,并认为CT灌注成像定量分析组织灌注是评价肝癌动脉栓塞治疗血流动力学变化的有效方法^[22,23]。但目前未见利用灌注手段对肝转移瘤疗效进行评估的报道。

笔者认为肝癌与肝转移瘤均为肝动脉供血的恶性肿瘤,有一定的相似性。因此利用CT灌注参数的改变对转移瘤疗效进行评估有待于进一步的深入研究。

3. 患者预后评估

CT灌注成像研究能很好地评价肿瘤的血管生成活性。与组织学方法相比,具有不需组织标本、能更大范围反映肿瘤情况、解剖与功能信息同时显示、可重复检查等优点,有助于判断疗效及预后。

Miles等^[9]对13例不同来源的肝转移瘤进行CT灌注成像并与肿瘤血管生成进行相关性分析,同时对9例病人进行至少9个月的随诊观察。结果显示病人生存时间与转移瘤HAP、邻近区域HAP、总灌注量间均存在显著统计学正相关,其中以生存时间和相邻区域的HAP存在的关系最为密切,换句话说,邻近区域HAP越高,生存时间越长;生存时间与HPP间也存在正相关,但无统计学意义。

Leggett等^[12]对27例结肠癌病人行肝CT灌注,对其中8例随访发现HPP减少可提示病情有所进展。

肝脏灌注扫描面临的问题

CT灌注成像的主要局限性表现在^[24]:①扫描层面多,辐射剂量较大。②同层动态扫描不利于显示器官或病变全貌,易漏诊。③因病人移动或呼吸运动影响,易产生图像漂移伪影,导致测量结果不准确或检查失败。④因需屏气扫描,对年老体弱及不合作病人的检查受到限制。灌注指标的测量受多种因素影响,如对比剂浓度、注射速率、ROI的选择大小等,因此在临床应用时考虑不全易导致结果不准确。

但这些不足并非不可克服,目前多数多层螺旋CT具备电影扫描(toggling-table)技术,可实现多层扫描,增大了同层动态扫描的范围,有利于选择合适的层面设置ROI和避免漂移伪影,使获得的灌注参数更准确。最新推出的64层螺旋CT可以在极短(2s)的时间完成整肝容积扫描,并推出了相应的整肝灌注扫描分析软件,从而真正实现了对整个肝脏灌注情况的分析。随着容积CT的应用和数据采集、图像重建技术的完善,CT灌注成像必将克服上述不足,为临床提供更多、更准确的血流动力学信息。

总之,肝脏CT灌注成像为CT的临床应用开拓了新的领域,一次CT检查就可以同时获得形态和功能两方面的信息,使我们有可能早于形态学变化之前发现肝脏转移性病变并评价各种治疗手段的疗效。

参考文献:

- [1] Miles KA, Hagball M, Divon AK. Colour Perfusion Imaging: a New Application of Computed Tomography[J]. Lancet, 1991, 337(3): 643-645.
- [2] Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Measurement of Human Pancreatic Perfusion Using Dynamic Computed Tomography with Perfusion Imaging[J]. Br J Radiol, 1995, 68(809): 471-475.
- [3] Miles KA, Hayball M, Dixon AK. Functional Images of Hepatic Perfusion Obtained with Dynamic CT[J]. Radiology, 1993, 188(2): 405-411.

- [4] Miles KA. Measurement of Tissue Perfusion by Dynamic Computed Tomography[J]. Br J Radiol, 1991, 64(6): 409-412.
- [5] Bader TR, Grabenwoger F, Prokesch RW, et al. Measurement of Hepatic Perfusion with Dynamic Computed Tomography: Assessment of Normal Values and Comparison of Two Methods to Compensate for Motion Artifacts[J]. Invest Radiol, 2000, 35(9): 539-547.
- [6] Materne R, Van Beers BE, Smith AM, et al. Non-invasive Quantification of Liver Perfusion with Dynamic Computed Tomography and a Dual-input One-compartmental Model[J]. Clin Sci, 2000, 99(6): 517-525.
- [7] Van Beers BE, Leconte I, Materne R, et al. Hepatic Perfusion Parameters in Chronic Liver Disease: Dynamic CT Measurements Correlated with Disease Severity[J]. Am J Roentgenol, 2001, 176(3): 667-673.
- [8] Bader TR, Herneth AM, Blaicher W, et al. Hepatic Perfusion after Liver Transplantation: Non-invasive Measurement with Dynamic Single-Section CT[J]. Radiology, 1998, 209(1): 129-134.
- [9] Miles KA, Leggett DA, Kelley BB, et al. In Vivo Assessment of Neovascularization of Liver Metastases Using Perfusion CT[J]. Br J Radiol, 1998, 71(843): 276-281.
- [10] 史丽静, 田建明, 毕永民, 等. 不同对比剂注射流率下多层螺旋CT肝脏灌注值的比较[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39(10): 1060-1063.
- [11] 范光明, 郭启勇. 肝脏CT灌注成像的研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(2): 298-301.
- [12] Leggett DA, Kelley BB, Bunce IH, et al. Colorectal Cancer: Diagnostic Potential of CT Measurements of Hepatic Perfusion and Implications for Contrast Enhancement Protocols[J]. Radiology, 1997, 205(3): 716-720.
- [13] Tsushima Y, Unno Y, Koizumi J, et al. Measurement of Human Hepatic and Splenic Perfusion Using Dynamic Computed Tomography: a Preliminary Report[J]. Comput Methods Programs Biomed, 1998, 57(1): 143-146.
- [14] Cuenod CA, Leconte I, Siauve N, et al. Early Changes in Liver Perfusion Caused by Occult Metastases in Rats: Detection with Quantitative CT[J]. Radiology, 2001, 218(2): 556-561.
- [15] Dugdale-PE, Miles-KA. Hepatic Metastases: the Value of Quantitative Assessment of Contrast Enhancement on Computed Tomography[J]. EJR, 1999, 30(3): 206-213.
- [16] Platt JF, Francis IR, Ellis JH, et al. Liver Metastases: Early Detection Based on Abnormal Contrast Material Enhancement at Dual-phase Helical CT[J]. Radiology, 1997, 205(1): 49-53.
- [17] Udea K, Terada T, Nakanuma Y, et al. Vascular Supply in Adenomatous Hyperplasia of the Liver and Hepatocellular Carcinoma: a Morphometric Study[J]. Hum-pathol, 1992, 23(6): 619.
- [18] 周作福, 黄洪磊, 徐彪, 等. CT灌注扫描在肝肿瘤的临床应用[J]. 临床放射学杂志, 2006, 25(3): 233-237.
- [19] Miles KA. Tumour Angiogenesis and its Relation to Contrast Enhancement on Computed Tomography: a Review [J]. Eur J Radiol, 1999, 30(3): 198.
- [20] Miles KA. Functional Computed Tomography in Oncology[J]. Eur J Cancer, 2002, 38(16): 2079-2084.
- [21] Tsushima Y, Funabasamas, Aoki J, et al. Quantitative Perfusion Map of Malignant Liver Tumors, Created from Dynamic Computed Tomography Data[J]. Acad Radiol, 2004, 11(2): 215-223.
- [22] Tsushima Y, Unno Y, Koizumi J, et al. Hepatic Perfusion Changes after Transcatheter Arterial Embolization (TAE) of Hepatocellular Carcinoma: Measurement by Dynamic Computed Tomography(CT)[J]. Dig Dis Sci, 1998, 43(2): 317-322.
- [23] Lin WY, Wang SJ, Yeh SH. Hepatic Perfusion Index in Evaluating Treatment Effect of Transcatheter Hepatic Artery Embolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. Eoplasma, 1995, 42(1): 89-92.
- [24] Pari VP, Glenn AK, Henry Rusinek PhD, et al. Perfusion Imaging of the Liver: Current Challenges and Future Goals[J]. Radiology, 2005, 234(3): 661-673.

(收稿日期: 2006-08-29)