

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

动态对比增强 MRI 对结肠癌肝转移瘤 TACE 治疗前后微循环灌注改变及近期疗效评价

刘 丽, 邵天朋, 曹建民, 卢光明, 许 健

【摘要】 目的 探讨结肠癌肝转移瘤经导管动脉化疗栓塞(TACE)治疗前后动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)各定量参数的变化及其对预后评估的价值。**方法** 对 21 例经病理证实为低分化腺癌的结肠癌肝转移患者分别于 TACE 术前及术后进行常规 MRI 和 DCE-MRI 扫描。以两腔室模型为基础, 计算出定量血流动力学参数(K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e)。比较 TACE 术前、术后各参数的变化; 分别探讨患者近期疗效与 TACE 术后 DCE-MRI 各项参数的相关性; 并比较不同预后患者 TACE 术后各参数的差别。**结果** TACE 术后肿瘤组织的 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值呈下降趋势, 且术前术后差别有统计学意义。DCE-MRI 各项参数与 CEA、CA125、CA199 和 CA242 值无明显相关性。术后近期疗效评估示完全缓解 3 例(14.3%), 部分缓解 11 例(52.4%), 总有效率(RR)66.7%, 疾病控制率(DCR)90.5%。其中 RR、PCR 均与术后 K^{trans} 值呈正相关($r=0.526$, $P=0.005$; $r=0.557$, $P=0.006$), 但与 K_{ep} 、 V_e 值无明显相关性。**结论** 结肠癌肝转移瘤 TACE 治疗前后 DCE-MRI 各定量血流动力学参数变化显著, 术后肿瘤组织中的 K^{trans} 值可作为结肠癌肝转移 TACE 治疗早期疗效评估指标, 为结肠癌肝转移瘤个体化治疗和治疗方案的修正提供依据, 其远期疗效与 DCE-MRI 定量参数的相关性需进一步深入研究。

【关键词】 结肠癌肝转移瘤; 经导管动脉化疗栓塞术; 磁共振动态增强扫描; 肿瘤血管生成; 微循环灌注

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2016)-06-0501-05

Application of DEC-MRI in evaluating the changes of microcirculation perfusion of liver metastasis from colon cancer after TACE treatment and the short-term effect LIU Li, SHAO Tian-peng, CAO Jian-min, LU Guang-ming, XU Jian. Department of Medical Imaging, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Area Command, Nanjing, Jiangsu Province 210002, China

Corresponding author: XU Jian, E-mail: 13851656307@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the variations of each quantitative parameter of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) of hepatic metastasis from colon carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) therapy and to discuss their values in evaluation of prognosis. **Methods** Both conventional MRI and DCE-MRI were performed in 21 patients with pathologically proved poorly differentiated adenocarcinoma of colon before and after TACE. Based on the two-compartment model and by using the arterial input function deconvolution technique, the quantitative kinetic parameters of DCE-MRI, including K^{trans} , k_{ep} and V_e of the tumor tissues, were calculated. The postoperative variations of each parameter were compared with the preoperative data. The correlation between each post-TACE DCE-MRI parameter and short-term effect was separately analyzed. The differences in each parameter after TACE were compared among the patients with different prognosis. **Results** After TACE the K^{trans} , K_{ep} and V_e values of the tumor tissues showed a downward trend, and the changes were statistically significant when compared with the pre-TACE values. No significant correlation existed between each MRI parameter value and the levels of CEA, CA125,

CA199 and CA242. The evaluation of short-term effect showed that complete remission (CR) was obtained in 3 patients (14.3%) and partial response (PR) in 11 patients (52.4%), with the total effective rate (PR+CR) being 66.7% and the disease control rate (DCR) 90.5%. Both (PR+CR) and DCR had a parallel relationship with post-TACE K^{trans} values ($r=0.526$, $P=0.005$; $r=0.557$, $P=0.006$ respectively), although (PR+CR) and DCR were not closely correlated with k_{ep} and V_e values. **Conclusion** After TACE the DCE-MRI quantitative hemodynamic parameter values of hepatic metastasis from colon carcinoma show obvious changes. The post-TACE K^{trans} values of hepatic metastasis from colon carcinoma can be used as an index for the evaluation of short-term effect, providing reliable basis for the formulation of individualized therapy and for the modification of treatment plan. The correlation between the DCE-MRI quantitative hemodynamic parameter values and the long-term effect needs to be further studied. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 501-505)

【Key words】 hepatic metastasis from colon carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging; tumor angiogenesis; microcirculation perfusion

结肠癌的发病率及死亡率在全球及我国均居高不下,且有逐年增长的趋势^[1-2]。肝脏是人体最常见的结肠癌首站转移器官^[3]。35%~55%结肠癌在确诊时已经出现肝脏转移,另有约 25%患者原发病灶切除后出现肝脏转移,无法切除转移灶的患者中位生存期仅为 6~9 个月,个体化治疗是提高疗效的有效方法^[4-5]。探讨新的生物学靶标将有助于制定个体化治疗方案和及时调整治疗。动态对比增强 MRI (DCE-MRI) 通过追踪观察静脉内注射对比剂通过血管的过程,分析动态增强的时间-信号强度曲线,可以获得反映肿瘤微循环灌注的动力学参数^[6-8],对预测残余肿瘤具有高灵敏度^[9]。其中 K^{trans} 值作为肿瘤血流的标志物已经获得公认^[10-11],并被美国国立癌症研究所 (NCI) 推荐为抗癌治疗试验的主要观察终点之一^[12]。本文旨在研究结肠癌肝转移瘤 TACE 治疗前后 DCE-MRI 各定量血流动力学参数的变化及其对预后评估的价值。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2013 年 12 月—2015 年 4 月我科介入病房收治的结肠癌肝转移瘤患者 21 例,男 18 例,女 3 例,平均年龄 58 岁。所有患者均经手术或结肠镜病理证实,其中结肠癌 17 例,直肠癌 4 例。严格按照纳入标准:肝功能 Child-Pugh 分级 A 或 B 级者;血象及肾功能均正常;Karnofsky 评分 ≥ 70 分,可以耐受化疗;无应用重组人血管内皮生长抑素 (Endostar) 禁忌证;预计生存期不少于 3 个月;肺功能评分 ≤ 3 级,心电图证实无心律异常,无心功能不全病史。排除标准:门静脉主干癌栓超过门静脉直径 50% 者;有其他脏器转移者;严重脑疾病或精神疾病者;患病期间出现严重不良反应需停止用药者。所有患者肝脏转移瘤平均直

径 (60.23 ± 26.24) mm;瘤灶单发者 5 例,多发者 16 例;肝功能分级:Child A 级 14 例,Child B 级 7 例;门静脉侵犯者 2 例。本研究经过我院伦理委员会批准并在其监督下予以实施,所有患者在术前均予以充分告知并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 纳入本研究的 21 例患者入院完成常规检查后,在治疗前进行 DCE-MRI 检查。检查后给予 Endostar (山东先声麦得津生物制药有限公司) 15 mg \times 6 支伍入生理盐水 282 ml 配置成 300 ml 溶液于静脉泵中,以 4.2 ml/h 的速度给予持续性静脉泵入 3 d。给药结束后随即采用 FOLFOX 方案进行 TACE 术^[10],具体操作方法:采用改良 Seldinger 法穿刺右侧股动脉置入 5 F 股动脉鞘,在 DSA 引导下,造影确定肿瘤位置及肿瘤供血动脉,将微导管超选至肝内肿瘤供血动脉依次灌注 Endostar 30 mg、5-氟尿嘧啶 (5-FU) 1 g、奥沙利铂 85 mg/m²,再将表柔比星 (20~30 mg)+碘化油 (5~10 ml) 制成混悬乳剂进行化疗栓塞。随后以生理盐水冲洗导管,造影复查确定肝内无肿瘤血管染色影。透视下拔出导管,局部压迫止血、加压包扎。送返病房予以静脉输液水化、止吐、抑酸、护肝、利尿等对症支持治疗。介入术后连续 2 d 给予 Endostar 15 mg/d 静脉滴注。给药结束后随即予以 DCE-MRI 检查。按此方案连续治疗 2 个疗程,间隔 1 个月。测量治疗前后肿瘤的形态学及 DCE-MRI 参数变化,并密切观察患者不良反应。

1.2.2 常规 MR 扫描及 DCE-MRI 扫描方法 所有患者 MRI 检查均在 SIEMENS MAGNETOM Trio-Tim 3.0T 超导磁共振扫描仪进行,常规检查序列结合脂肪抑制技术,包括平扫冠状位 TSE T2WI,轴位 T1WI

和 T2WI。层厚 5 mm, 间距 1.5 mm, 共扫描 30 层^[13]。DCE-MRI 成像方法采用成像参数: T1WI 3D-VIBE dynamic; TR/TE=4.9/1.7 ms, FOV 350 mm×350 mm, Matrix 138×192, NEX=1, Bandwidth 250 Hz。层厚 4 mm, 间距 0 mm, 每个时相扫描 16 层, 整个扫描过程共采集 36 个时相。采用体部包绕式线圈, 采取头先进仰卧位, 正中矢状面与 XO 平面一致, 呼吸补偿感应器安装于上腹部正中, 中心线对准肋弓中点。将静脉穿刺针与 Spectris Solaris EP 磁共振注射系统连接。定位后行常规序列扫描, 增强扫描采用 T1WI 3D-VIBE 序列选取翻转角 2° 和 12° 分别扫描, 然后采用 T1WI 3D-VIBE dynamic 序列采集冠状位动态增强扫描数据, 第 3 个时相扫描结束时, 通过高压注射器团注对比剂钆喷酸葡胺 (Gadopentetate dimeglumine, gadolinium diethylene-triamine pentaacetic acid, Gd-DTPA)。剂量 0.2 mmol/kg, 注射速率 3~4 ml/s, 紧接着以同样的速率注入生理盐水 20 ml 进行冲洗管中残余对比剂^[13], 得到动态增强图像。

1.2.3 DCE-MRI 数据处理 将 T1WI 3D-VIBE dynamic 序列扫描得到的 36 个时相图片传入西门子 Syng MMWP 图像后处理工作站, 应用 Tissue 4D (MR) 软件进行图像后处理, 经三维校正消除小幅度呼吸运动后的影响后, 手动逐层选择主动脉、正常肝实质、肿瘤边缘、肿瘤中心等感兴趣区 (ROI), 测定其信号强度。进行定量动态伪彩图功能成像, 调整显示阈值和伪彩编码范围。最后选取肝内转移灶 ROI 测量得到 DCE-MRI 定量参数: 微血管进入组织间隙的速率常数 (K^{trans})、血管外间隙进入微血管的速率常数 (K_{ep})、血管外细胞外组织间隙血浆渗出容量分数 (V_e) (图 1)。所有数据均测量 4 次, 取其平均值^[14]。

1.2.4 检测指标 所有患者均在术后 1 个月行第 2 个疗程治疗。治疗结束后 1 个月复查血清 CEA、

CA125、CA199 和 CA242 水平。采用 DCE-MRI 检测术前术后肿瘤内微循环灌注情况。通过 DCE-MRI 各项定量参数 (K^{trans} , K_{ep} , V_e) 进行定量分析。

1.2.5 评价标准 所有患者 2 次治疗结束后采用实体肿瘤评价标准 (mRECIST) 评价近期疗效, 分为完全缓解 (complete response, CR), 所有目标病灶均消失; 部分缓解 (partial response, PR), 直径总和缩小 30% 以上; 疾病进展 (progressive disease, PD), 直径总和增大 20% 以上; 疾病稳定 (stable disease, SD), 介于 PR 和 PD 之间; 以 CR+PR 计算总有效率 (RR), 以 CR+PD+SD 为疾病控制率 (DCR)^[13]。

1.3 统计方法

采用 SPSS 18.0 统计软件包进行统计分析, 计算数据以均数±标准差表示, 计数资料用百分比表示, 两样本均数比较时, 若符合正态分布且方差齐性, 则采用 *t* 检验, 否则用非参数检验, 相关性研究采用 Pearson 方法。以上检验中, 当 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

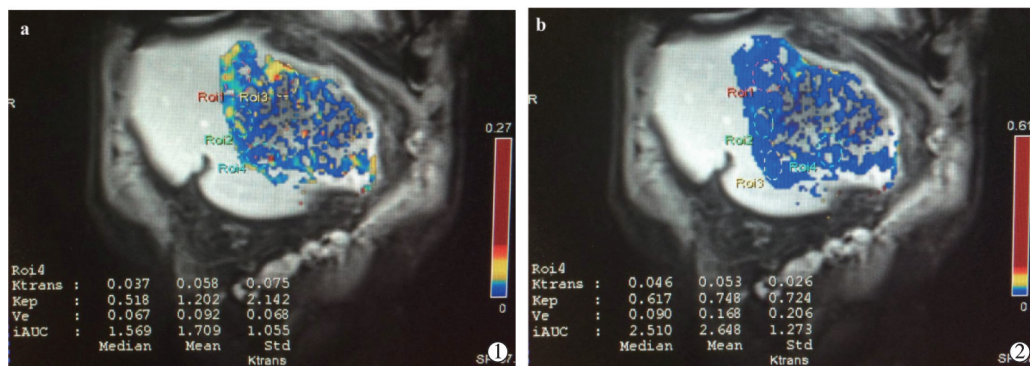
2 结果

2.1 治疗前、后 DCE-MRI 各项参数的变化

TACE 治疗后肿瘤实质 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值与治疗前的比较, 治疗后的肿瘤实质 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值均呈逐渐下降的趋势, 且治疗后 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值与治疗前的差别有统计学意义 (表 1, 图 2)。

表 1 治疗前、后肿瘤 DCE-MRI 各项参数比较

时间	DCE-MRI 各项参数		
	$K^{trans}/(\text{min}^{-1})$	$K_{ep}/(\text{min}^{-1})$	V_e
治疗前	0.31±0.11	0.63±0.25	0.51±0.12
治疗后	0.15±0.09	0.35±0.27	0.28±0.12
<i>P</i>	0.003	0.007	0.001



①②分别为经处理后的术前、术后伪彩图

图 1 DCE-MRI 处理后得到的图像

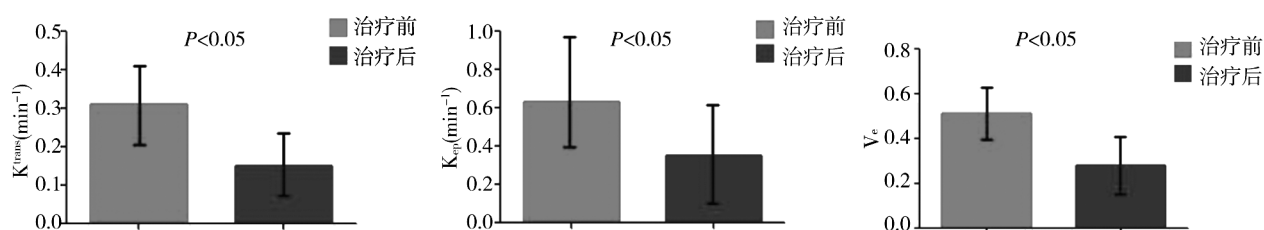


图2 对比治疗前后肿瘤 DCE-MRI 各项参数变化

2.2 治疗后肿瘤标志物的变化及其与 DCE-MRI 各项参数的相关性

治疗前、后血清 CEA、CA125、CA199 和 CA242 水平指标变化个体差异较大,其中 3 例各项指标降至正常水平,3 例患者 CEA 较治疗前有所升高,余患者肿瘤标志物指标无明显变化,结果经统计分析差异无统计学意义,且与 DCE-MRI 各项参数 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值无明显相关性。

2.1.3 患者近期疗效评价与 TACE 术后 DCE-MRI 各项参数的关系 在完成第 2 个疗程后,T1WI 轴位增强图像示肿瘤内部坏死均较明显,且部分呈囊状改变。采用 mRECIST 标准评价肿瘤疗效结果示:CR 3 例(14.3%),PR 11 例(52.4%),SD 5 例(23.8%),PD 2 例(9.5%)。RR 为 66.7%(14 例),DCR 为 90.5%。统计分析的本组患者 RR 及 DCR 均与 K^{trans} 值呈正相关, r 分别为 0.526 及 0.557, P 值为 0.005 及 0.006。但 RR 及 DCR 与 K_{ep} 及 V_e 值无明显相关性。

3 讨论

DCE-MRI 的各项参数描述组织的功能特征且作为肿瘤血管生成的生物学标志。团注小分子钆螯合物顺磁性对比剂(分子量小于 1 ku),采用 T1WI DCE-MRI 获得包括对比剂静脉注入前、注入中和注入后的一系列冠状位灌注图像,根据 Tofts 等^[15]提出的双腔室动力学模型,该模型目前应用较广,双腔室分别代表微血管和血管外组织间隙,通过探测信号和分割,并结合动脉解剖结构、流体动力学、DCE-MRI 时间分辨率,去除操作者固有的误差,提高肿瘤治疗前后动态参数的可比性^[16-17]。通过这种非侵袭性的方式探讨肿瘤组织的特征,以评估肿瘤治疗的效果。

K^{trans} 值是对比剂由血浆转移至血管外-细胞外间隙(extravascular-extracellular space, EES)的容积转运常数,是肿瘤血流、内皮表面积和内皮通透性的复杂函数。 K^{trans} 值的解释依赖于要评估的组织类型和潜在的生理学环境,当血管通透性非常高的组织,

对比剂渗漏至 EES 几乎不受限,此时血流灌注是决定对比剂动力学的主要因素, K^{trans} 值大致等于单位体积组织的血流灌注^[15]。George 有研究显示直肠癌治疗前的 K^{trans} 值与疗效有关,高 K^{trans} 值提示疗效好^[17]。说明 K^{trans} 值可以作为直肠癌早期疗效评估的指标。本研究结果显示本组患者治疗后 K^{trans} 值较治疗前下降明显,且差异有统计学意义。分析原因可能是 TACE 治疗使得肿瘤组织毛细血管管腔阻塞、变窄、变性、肿胀、坏死,血栓形成导致血流灌注急剧减少和血管渗透性降低,局部纤维化,因此降低 K^{trans} 值^[18]。除此之外,TACE 治疗杀死肿瘤细胞会导致血管生成抑制。本研究在治疗过程同时给予了 Endostar,其具有改善组织渗透压及进一步抑制新生血管的作用。因此,治疗后肿瘤组织 K^{trans} 值明显下降。统计分析得出 RR (66.7%) 与 DCR (90.5%) 均与 K^{trans} 值呈正相关(r 值: 0.526、0.557, P 值: 0.005、0.006),因此,DCE-MRI 参数 K^{trans} 值可作为结肠癌肝转移瘤 TACE 治疗早期疗效评估指标。术后近期疗效评估示所有患者 CR 3 例、PR 11 例、SD 5 例、PD 2 例,其中的 5 例 SD 及 2 例 PD 患者治疗后组织的 K^{trans} 值与 CR 及 PR 患者的术后灌注 K^{trans} 值差异无统计学意义,分析原因可能为:本研究的 K^{trans} 值为整层肿瘤组织所有像素的平均值,并没有考虑 K^{trans} 值的异质性分布,尤其是治疗晚期肿瘤复发、残留区域与肿瘤坏死、纤维化可能并存,部分肿瘤组织异质性可能更加明显;患者预后影响因素很多, K^{trans} 值可能只是预后的因素之一。有待进一步探讨 TACE 治疗结束后肿瘤组织 K^{trans} 值异质性与患者预后的关系,可能能够更准确地评估预后。

K_{ep} 和 V_e 被文献推荐为肿瘤治疗试验的次要观察终点^[19]。 K_{ep} 是指对比剂由 EES 转移至血浆的速度常数,TACE 治疗后肿瘤组织灌注减少和血管渗透性降低,对比剂由 EES 转移至血浆的速度会减慢,故不难理解 TACE 治疗后的 K_{ep} 值的下降。 V_e 是指对比剂在 EES 的分布容积,等同于 EES。研究显示所有患者治疗后肿瘤细胞减少、细胞密度减低、间

质成分相对增加,可能导致细胞外血管外间隙的增加,以致 V_e 值升高^[20],但是本研究中联合使用的 Endostar,其能够改善肿瘤微环境,使得肿瘤血管正常化,这或许是导致 V_e 值在术后下降的原因。检查结果分析得出虽然 TACE 治疗后 K_{ep} 及 V_e 值较治疗前均下降,但是其与患者的近期疗效并无明显相关性。

总而言之,DCE-MRI 是一个对肿瘤组织进行有效功能评价的成像工具,能够进行肿瘤治疗的反应监测及预后评估。结肠癌肝转移瘤 TACE 治疗过程中 DEC-MRI 定量血流动力学参数变化明显且可无创性监测结肠癌肝转移瘤 TACE 治疗过程中肿瘤微循环灌注的变化。 K^{trans} 可作为结肠癌肝转移瘤早期疗效评估指标,为结肠癌肝转移瘤个体化治疗和治疗方案修正提供依据。结肠癌肝转移瘤 TACE 治疗的远期疗效与 DCE-MRI 灌注参数的关系尚需进一步研究。

[参考文献]

- [1] Kim JH. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21: 5158-5166.
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136: E359-E386.
- [3] Page AJ, Weiss MJ, Pawlik TM. Surgical management of noncolorectal cancer liver metastases[J]. Cancer, 2014, 120: 3111-3121.
- [4] Akgul O, Cetinkaya E, Ersoz S, et al. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 6113-6122.
- [5] Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, et al. Recurrence patterns after curative resection of colorectal cancer in patients followed for a minimum of ten years[J]. Hepatogastroenterology, 2003, 50: 1362-1366.
- [6] O'Connor JP, Jackson A, Parker GJ, et al. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents[J]. Br J Cancer, 2007, 96: 189-195.
- [7] Bajpai J, Gamanagatti S, Sharma MC, et al. Noninvasive imaging surrogate of angiogenesis in osteosarcoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 54: 526-531.
- [8] Wu X, Jeong EK, Emerson L, et al. Noninvasive evaluation of antiangiogenic effect in a mouse tumor model by DCE-MRI with Gd-DTPA cystamine copolymers[J]. Mol Pharm, 2010, 7: 41-48.
- [9] 迟秀婷, 沈加林. 肝癌 TACE 治疗效果的影像学评估[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 694-697.
- [10] Jackson A, O'Connor JP, Parker GJ. Imaging tumor vascular heterogeneity and angiogenesis using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13: 3449-3459.
- [11] Zweifel M, Padhani AR. Perfusion MRI in the early clinical development of antivascular drugs: decorations or decision making tools[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37 (Suppl 1): S164-S182.
- [12] National Cancer Institute, National Institutes of Health NCI CIP. MR workshop on translational research in cancer: recommendations for MR measurement methods at 1.5-Tesla and endpoints for use in phase 1/2a trials of anti-cancer therapeutics affecting tumor vascular function[EB/OL]. [http://imaging.cancer.gov/reports_and_publications/Reports and Presentations/Magnetic Resonance](http://imaging.cancer.gov/reports_and_publications/Reports_and_Presentations/Magnetic_Resonance) Accessed, August 20, 2008.
- [13] Zwick S, Strecker R, Kiselev V, et al. Assessment of vascular remodeling under antiangiogenic therapy using DCE-MRI and vessel size imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2009, 29: 1125-1133.
- [14] Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer[J]. Eur Radiol, 2011, 21: 616-626.
- [15] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols[J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 10: 223-232.
- [16] Wilkinson ID, Jellineck DA, Levy D, et al. Dexamethasone and enhancing solitary cerebral mass lesions: alterations in perfusion and blood-tumor barrier kinetics shown by magnetic resonance imaging[J]. Neurosurgery, 2006, 58: 640-646.
- [17] O'Connor JP, Carano RA, Clamp AR, et al. Quantifying antivascular effects of monoclonal antibodies to vascular endothelial growth factor: insights from imaging[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15: 6674-6682.
- [18] Guo CG, Zhang JF, Xu SL. Diffusion weighted imaging combined with dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in monitoring therapeutic efficacy for hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization[J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2014, 43: 77-82.
- [19] Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, et al. The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations[J]. Br J Cancer, 2005, 92: 1599-1610.
- [20] Chen BB, Shih TT. DCE-MRI in hepatocellular carcinoma-clinical and therapeutic image biomarker[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 3125-3134.

(收稿日期:2015-12-16)

(本文编辑:俞瑞纲)