

# 胰腺癌治疗反应的影像学评估

龙学颖, 孙维佳, 邹益友, 李宜雄

龙学颖, 中南大学湘雅医院放射科 中南大学胰腺疾病研究所 湖南省长沙市 410008

孙维佳, 李宜雄, 中南大学湘雅医院普外科 中南大学胰腺疾病研究所 湖南省长沙市 410008

邹益友, 中南大学湘雅医院消化科 中南大学胰腺疾病研究所 湖南省长沙市 410008

龙学颖, 副主任医师, 研究生导师, 主要从事腹部脏器疾病的影像学诊断、影像学图像处理的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文综述由龙学颖完成; 孙维佳、邹益友及李宜雄审核。

通讯作者: 龙学颖, 副主任医师, 410008, 湖南省长沙市湘雅路87号, 中南大学湘雅医院放射科. longxueying@gmail.com  
电话: 0731-89753819

收稿日期: 2011-01-23 修回日期: 2011-04-19

接受日期: 2011-04-26 在线出版日期: 2011-04-28

## Imaging evaluation of therapeutic response in patients with pancreatic cancer: recent advances

Xue-Ying Long, Wei-Jia Sun, Yi-You Zou, Yi-Xiong Li

Xue-Ying Long, Department of Radiology, Xiangya Hospital, Central South University; Institute of Pancreatic Diseases, Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China

Wei-Jia Sun, Yi-Xiong Li, Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University; Institute of Pancreatic Diseases, Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China

Yi-You Zou, Department of Gastroenterology, Xiangya Hospital, Central South University; Institute of Pancreatic Diseases, Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China

Correspondence to: Xue-Ying Long, Department of Radiology, Xiangya Hospital, Central South University, 87 Xiangya Road, Changsha 410008, Hunan Province, China. longxueying@gmail.com

Received: 2011-01-23 Revised: 2011-04-19

Accepted: 2011-04-26 Published online: 2011-04-28

## Abstract

Chemoradiotherapy is the primary choice of non-surgical treatment of advanced pancreatic cancer, and diagnostic imaging plays an important role in objectively assessing early therapeutic response. This article systematically reviews the criteria for evaluation of therapeutic response in solid tumors and their application in pancreatic cancer, highlighting some key contents in imaging evaluation of therapeutic response in patients with pancreatic cancer.

**Key Words:** Pancreatic cancer; Diagnostic imaging; Therapeutic response; Evaluation criteria

Long XY, Sun WJ, Zou YY, Li YX. Imaging evaluation of therapeutic response in patients with pancreatic cancer: recent advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(12): 1211-1218

## 摘要

以放化疗为主的非手术治疗是中晚期胰腺癌的主要治疗方法, 影像学在早期客观评估胰腺癌治疗反应及预测疗效上有重要作用. 本文对目前国际上的肿瘤治疗反应评估标准及其在胰腺癌评估中的应用现况进行评述, 对评估中的一些关键内容进行综述和分析.

**关键词:** 胰腺癌; 影像诊断; 治疗反应; 评估标准

龙学颖, 孙维佳, 邹益友, 李宜雄. 胰腺癌治疗反应的影像学评估. *世界华人消化杂志* 2011; 19(12): 1211-1218

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1211.asp>

## 0 引言

疗效的准确评估是肿瘤学重要研究内容之一, 对 II / III 期临床试验而言, 这关系到一个新药或新方案能否获得批准应用于临床; 而临床上则是指导治疗的重要依据之一<sup>[1]</sup>. 尽管肿瘤治疗有效性判断的最终证据是临床状况的改善和生存期的延长, 但通常影像学被用于更早期客观评估疗效<sup>[2]</sup>. 临床试验中, 早期判断疗效意味着研究周期缩短和经费节省, 并减少受试者因可能无效治疗带来的不良反应; 临床实际中则有助于及时调整治疗方案. 由于胰腺癌病情进展快, 对放化疗敏感性较差, 晚期患者对治疗不良反应耐受性差, 因此更早期准确评价治疗反应尤为重要. 本文就胰腺癌治疗反应的影像学评估研究现况进行综述, 并对评估中的一些关键内容进行分析.

## 1 胰腺癌治疗的研究现况

胰腺癌是预后极差的高度恶性肿瘤, 也是目前最难治疗的肿瘤之一. 多数患者就诊时已属中

## ■背景资料

胰腺癌是一种病情进展快的高度恶性肿瘤, 非手术治疗是中晚期胰腺癌主要的治疗方法之一, 而胰腺癌对放化疗敏感性相对较差, 早期准确客观评价治疗反应非常重要.

## ■同行评议者

程英升, 教授, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

## ■ 研发前沿

近些年来,胰腺癌治疗的研究重点逐渐转向化疗、放疗、免疫治疗、生物治疗等非手术治疗方法单用、联用或作为术前后辅助应用。

晚期,仅约20%患者适合手术切除,但单纯扩大切除范围及扩大淋巴结清扫仍然不能显著延长患者生存期<sup>[3]</sup>。近些年来,胰腺癌治疗的研究重点逐渐转向化疗、放疗、免疫治疗、生物治疗等非手术治疗方法单用、联用或作为术前后辅助应用<sup>[3]</sup>。

验证各种新治疗方法或方式的有效性,需要通过临床试验客观、准确地评估。目前,胰腺癌治疗的临床试验研究较为活跃,据我们查询美国国家癌症研究所(national cancer institute, NCI)网站(<http://www.cancer.gov/clinicaltrials>),在NCI注册的胰腺癌治疗类临床试验多达九百多个,其中250个处在受试者招募期间。吉西他滨(gemcitabine)<sup>[4]</sup>、埃罗替尼(erlotinib)<sup>[5]</sup>已通过临床试验并相继被美国食品与药物管理局批准应用于胰腺癌临床治疗,其他一系列新药及新治疗组合则正在研发或临床试验中。

## 2 影像学在胰腺癌治疗反应评估中的价值

胰腺癌治疗的评估包含多个方面内容,其中疗效评估是最重要内容之一。疗效评估的主要依据是肿瘤对治疗的反应,影像学具有无创性实时评估,标准客观,可重复性好,准确性高并可实现定量评估等优点,成为胰腺癌治疗反应评估的重要内容。基线血清CA 19-9水平是生存期的独立性预后指标,可作为进展期胰腺癌临床试验的深化指标,治疗过程中监测CA 19-9变化并和影像学结合,则可起互补作用<sup>[6]</sup>。

## 3 常用的治疗反应评估标准及其在胰腺癌中的应用现状

治疗反应的影像学评估主要基于肿瘤负荷定量及治疗后肿瘤大小变化。临床试验中为使评估具有可操作性并能对不同研究中心的数据进行统一分析,使不同试验之间对比有可行性,需要采用一个广泛认可的统一评估标准,保证测量及评价方法上的一致性和科学性<sup>[7]</sup>。

**3.1 临床试验评估标准概述** 国际上较为广泛采用的标准主要有:较早的是世界卫生组织(world health organisation, WHO)于1981年发布的评估标准<sup>[8]</sup>,WHO标准采用双径(最大径及其相应最大垂直径)乘积的总和作为判断标准,又称为二维法。2000年,欧洲、美国和加拿大的联合工作小组制订了新的实体瘤反应评估标准<sup>[9]</sup>,即实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST),RECIST采用靶病灶

最大径总和为判断标准,又称为一维法。2009年,RECIST工作小组又对先前的标准进行了修订,即RECIST 1.1<sup>[10]</sup>(先前版本则称为RECIST 1.0)。由于RECIST对一些特定肿瘤或特定治疗评估的不足,其他标准如基于PET的评估标准PERCIST(positron emission tomography response criteria in solid tumors)<sup>[11]</sup>及基于CT上肿瘤大小和密度的标准(如Choi标准)<sup>[12]</sup>等也被提出。而随着图像分析测量技术的提高,肿瘤容积测量也被提出<sup>[13]</sup>。

### 3.2 各评估标准的综合评价及应用情况

**3.2.1 WHO标准:** WHO标准发布后的20余年未被广泛应用于肿瘤临床试验及日常临床工作,尤其是其规定的这种二维测量方法的影响深远。根据美国最近的一项调查<sup>[14]</sup>,多数肿瘤科医生仍然更倾向于接受二维测量而非一维测量。WHO标准尽管仍有价值,但毕竟年代久远,标准本身并未提及目前已广泛使用的螺旋CT、MRI,而各家在套用该标准时做法不统一,此外也存在一些问题,如:未对目标病灶进行明确规定,未规定应测量的最小病灶大小及应测量病灶数量,对疾病进展(progression of disease, PD)的定义也不明确,造成各研究之间疗效评价难以比较,故在RECIST出台后,临床试验中大多弃用了WHO标准。

**3.2.2 RECIST:** RECIST的指导方针在于采用一维测量来简化标准,以提高易用性和可重复性。RECIST 1.0发布以来就被广泛应用于以客观缓解率为主要观察终点的II期临床试验。RECIST 1.0在应用中也逐渐暴露一些问题,为此RECIST 1.1进行了修订,RECIST 1.1在1.0基础上减少了需测量的靶病灶数目,但强调了测量的精度和可靠性,增加了淋巴结评估方法,此外也考虑到了许多细节,如病灶融合或分裂的测量,基线未检查部位在治疗后发现的病灶归入新病灶,对于骨病变、囊性病变及先前有过放疗史的病灶的可测量性,太小而不能测量的病灶如何处理, PET发现的病灶如何处理等。新近的临床试验已开始采用RECIST 1.1。但在临床上,美国最近的调查结果表明<sup>[14]</sup>,56%肿瘤科医生表示尚不熟悉RECIST 1.1所做修改,这和RECIST 1.1发布较新有关,68%肿瘤科医生认为RECIST虽有不足但尚可使用。

**3.2.3 PERCIST:** 尽管RECIST 1.1已注意到PET等功能和代谢成像技术的潜在价值,但对PET的评估作用仍是持保守态度的。PERCIST则通过评估

肿瘤代谢活性,可在不依赖形态学改变情况下得以评价肿瘤治疗反应.研究表明,对于部分特定肿瘤(如淋巴瘤)或特定治疗方法(如分子靶向化疗),基于PET的评估标准已经体现出了其优势<sup>[15]</sup>.但PERCIST目前尚未完全成熟,该标准对胰腺癌的评估价值也有待验证.此外,PET/CT价格昂贵,目前尚未广泛普及,PET上单纯代谢改变尚不能取代CT或MRI等影像诊断方法在胰腺癌检出和评估上的作用,因此目前基于PET的评估标准尚未在胰腺癌的临床试验中广泛采用.

**3.3 胰腺癌治疗反应评估标准的选择** RECIST与WHO标准之间最大不同是分别为一维与二维测量,虽然多数研究<sup>[16]</sup>发现二者在治疗反应判断上的一致性很高,但对一些不规则生长的肿瘤或治疗后形态变化较大的肿瘤,二者间可能产生偏差<sup>[17]</sup>.对于胰腺癌,Ahn等<sup>[18]</sup>的研究表明,WHO与RECIST判断上的不一致率达25%(3/12),不一致者主要见于病灶不均匀性生长或边缘模糊时,而此时采用WHO标准判断似乎更符合患者临床状况,但病例数少,这种存疑待进一步求证.

Rezai等<sup>[19]</sup>对16例胰腺癌病例放化疗前后的多层螺旋CT资料进行分析,通过软件处理,获得肿瘤体积、RECIST长径、等体积球当量径(volume equivalent sphere diameter, VESD)、最大三维直径(maximum 3-dimensional diameter, M3DD)、伸展率等参数,结果表明,当肿块不呈球形时RECIST可能不能对胰腺癌进行准确评估,有必要采用肿瘤体积测量以更准确评估胰腺癌治疗反应.尽管体积测量可通过手工或软件支持下的半自动测量实现,但易用性受到影响,具体操作的规范化也尚有待完善,软件的科学性、测量的可行性及可重复性尚需大宗病例的证实.事实上,目前并无基于体积测量的国际公认的标准出台,故现阶段,RECIST 1.1作为可接受的国际标准仍将在胰腺癌临床试验中发挥主要作用.

## 4 胰腺癌影像学评估中的一些焦点问题

**4.1 胰腺癌原发灶的可测量性** 目前,是否将胰腺癌原发灶作为可测量靶病灶尚无统一做法和明确规定.从CT上测量的肿块大小与切除术后组织病理学确定的大小的相关性研究来看,增强CT显示的低密度肿块大小可在较大程度上反映癌灶大小,但相关系数并不高,约0.65-0.67<sup>[20,21]</sup>.当病灶沿胰腺实质、胰胆管浸润性生长或外侵以十二指肠受累为主时,CT常低估肿瘤大小;反

之,当肿瘤继发胰腺炎或囊变时CT则可能高估肿瘤大小.MRI研究也表明,MRI上(主要为T<sub>1</sub>WI平扫及增强扫描)测量的低信号肿块多小于病理上确定的肿块(24 mm±6 mm vs 31 mm±1 mm,  $P<0.001$ )<sup>[22]</sup>.而对于行放化疗的胰腺癌而言,治疗导致的胃肠毒性常引起肠壁水肿及胰周炎性改变,也可能影响评估<sup>[23]</sup>.

多数胰腺癌临床试验中,可测量性原发灶被列为靶病灶<sup>[24-26]</sup>;但也有学者担心CT未必能准确反映真实肿瘤大小或真实治疗反应<sup>[27]</sup>,原发灶一律作为不可测量病灶,其疗效评价主要基于可测量性远处转移灶.然而,将原发灶排除在可测量病灶外的做法使病例入组上的困难增加,而且研究对象也限制在已有远处转移的晚期病例.

是否将胰腺癌原发灶作为可测量靶病灶也可能对评估结果产生一定影响.Ishii等<sup>[28]</sup>研究了143例行化疗的胰腺癌病例,认为根据CT图像分析,约有83%(119/143)胰腺癌病例有可测量原发灶(即有明确边界并能准确测量者);当原发灶作为可测量病灶时,具有可测量病灶的病例为127例,判断的部分缓解(partial regression, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、PD比例分别为11%、74%、15%,而将原发灶均作为不可测量病灶时,具有可测量病灶的病例仅67例,判断的PR、SD、PD比例则分别为18%、52%、30%.在前者,主要是原发灶较大,可抵消相对小的转移灶缩小或增大效应,导致SD比例增加.

因此,胰腺癌临床试验研究方案设计时,在入组筛查中必须明确原发灶是否可作为靶病灶,在原发灶可测量性确定上推荐由独立专家委员会进行,对于不能准确测量者,基线检查时需注明.

**4.2 影像学的选择与技术关键** 要准确的进行测量,清晰显示病灶,包括原发灶及可能的淋巴结及远处转移灶(主要是肝转移)是必要的前提.无论采取何种影像学方法,保持成像技术参数的一致性则是测量值具有可比性的前提.

**4.2.1 CT:** CT是目前应用最广泛的胰腺癌影像学手段,也因其可重复性好、图像清晰、伪影少,是RECIST推荐的首选评估手段.因此,CT成为胰腺癌治疗反应评估的主要方法.在应用中,需注重一些关键技术内容使病灶得到良好显示.在扫描方案上,多期增强扫描成为目前胰腺癌CT扫描的常规<sup>[29]</sup>,通常采用双期扫描,即胰腺期+门脉期.由于胰腺癌乏血供而胰腺和肝脏实质则富血供,胰腺期,胰腺-肿瘤对比密度差最大,门脉期,肝脏-肿瘤对比密度差最大,从而提高病

## ■ 相关报道

Tochetto等对结肠癌肝转移患者<sup>90Y</sup>放疗栓塞治疗后反应研究结果表明,CT上肝转移灶密度改变和<sup>18F</sup>-FDG PET上代谢活性有很高的相关性,密度改变有可能成为其早期治疗反应判断指标.

## ■创新盘点

本文系统地总结了目前国际上肿瘤治疗反应评估标准及其在胰腺癌评估中的现况,并对评估中的一系列关键内容进行综述和分析。

灶的检出和显示.也有单位在此基础上增加动脉期,即三期扫描,动脉期的意义在于有利于动脉受侵的判断<sup>[30]</sup>.虽有学者认为延迟期扫描有利于少数胰腺期等密度胰腺癌的显示<sup>[31]</sup>,但这类胰腺癌毕竟少见,仅占全部胰腺癌5.4%(35/644)<sup>[32]</sup>,故绝大多数单位并未将延迟期列为常规.也有学者提出单期扫描方案以减少辐射量,此时推荐的扫描延迟时间为60 s<sup>[33]</sup>.对比剂注射方案和扫描延迟时间是影响增强CT扫描效果的重要因素.典型对比剂注射方案是流率4 mL/s、总量2 mL/kg体重,在该注射方案下,动脉最佳显示时间窗为30-35 s,胰腺35-45 s,肝脏在55 s以后<sup>[34]</sup>.采用固定注射持续时间和按体质量计算对比剂用量,可减少主动脉、门静脉、肝脏强化最佳强化时相的个体差异,便于精确把握延迟时间,也减少个体间体质量不同对强化的影响<sup>[35,36]</sup>,也有单位采用bolus-tracking技术获得个体化的扫描延迟时间<sup>[37]</sup>.此外,采用低电压高电流(如80 kVp、675 mA)曝光条件有助于提高胰腺及胰周血管强化效果并更好地显示肿瘤,同时可减少辐射量<sup>[38]</sup>.

**4.2.2 MRI:** MRI对胰腺癌有较高临床应用价值,尤其是随着软硬件的发展,图像质量明显提升,现代MRI甚至可实现胰腺癌从形态到功能的一站式评估<sup>[39-43]</sup>.和多层螺旋CT比较,通常认为MRI对胰腺癌检出和分期价值相当<sup>[41-43]</sup>,而对胆胰管显示和小病灶诊断有潜在优势<sup>[42,43]</sup>.胰腺癌MRI的序列较多,一般较为广泛采用的是平扫T<sub>1</sub>WI+T<sub>2</sub>WI及T<sub>1</sub>WI动态增强扫描,推荐的具体成像序列可参见文献[44]的附录. MRI无电离辐射,适合多次复查,可能成为今后胰腺癌评估的重要角色,而对于碘剂过敏者, MRI更是可供选择的替代方法.目前尚缺乏多层螺旋CT与MRI用于胰腺癌治疗反应评估的对比研究文献报道, MRI对于病灶大小测量的准确性、可重复性及其与CT的对比,仍缺乏明确结论.胰腺癌治疗的动物实验中病灶测量多基于T<sub>2</sub>WI上显示的高信号肿块<sup>[45]</sup>,而临床上,胰腺癌T<sub>2</sub>WI多呈等信号,病灶测量仍主要依据T<sub>1</sub>WI(尤其是脂肪抑制T<sub>1</sub>WI)平扫及动态增强扫描显示的低信号肿块<sup>[46]</sup>.需进一步明确的是, MRI平扫与动态增强扫描不同时相上测量的病灶大小有无差异以及治疗反应评估最适合病灶测量的是何序列. MRI用于胰腺癌评估时另一需注意的问题是,影响MRI图像质量及病灶测量的因素更多<sup>[47]</sup>,如机器本身、线圈及成像序列选择、成像序列具体参数、对比剂种

类等,要使不同病例之间及不同研究中心的数据具可比性,制订一个统一的规范是必要的.

**4.2.3 其他影像学方法:** B超是临床上常用的胰腺影像学手段,但其敏感性、特异性稍差,一般只作为初筛,且因其操作者依赖性,限制了其在客观评估上的应用,通常对于B超发现的新病灶,仍需行CT或MRI确认.内镜超声对胰腺癌诊断、切除性评估、分期具有重要作用,在评估原发灶大小、范围及淋巴结受累上优于其他影像学,但对远处转移灶评估作用有限,由于属侵入性检查,并受操作者熟练程度影响,在评估中一般不作为常规使用<sup>[48]</sup>.尽管PET/CT对于胰腺癌的诊断分期有较高敏感性和特异性<sup>[49,50]</sup>,但价格昂贵,目前尚未广泛普及,因此PET仅在CT、MRI诊断困难的病例中选择性应用.目前缺乏PET对胰腺癌治疗反应评估的大宗病例文献报道,该方面研究值得进一步深入.

**4.3 大小以外的信息对治疗反应评估作用** 尽管RECIST推荐采用CT、MRI评估治疗反应,却主要注重大小方面信息. CT、MRI在提供肿瘤形态学信息的同时,也可获得肿瘤密度/信号的信息,而各种增强扫描如动态增强扫描、多时相增强扫描、灌注成像及造影检查可获得血供及血流动力学方面信息,一系列功能成像技术则可提示其他与肿瘤及治疗相关信息,挖掘并探讨这些信息可能有助于治疗反应评估,而如何将这些信息整合并应用于今后肿瘤治疗反应评估是值得关注的.

**4.3.1 密度和强化:** 一般的,治疗后尤其是局部治疗和靶向血管生成化疗后病灶出现坏死、液化、纤维化形成往往是治疗有效的一种表现,而其在影像学上则主要体现为密度和强化改变.对于胃肠道间质瘤对分子靶向化疗药物的治疗反应而言,密度与大小相结合的Chio标准<sup>[12]</sup>可更好地进行评估,形态、密度、大小、结构相结合的MASS(morphology, attenuation, size and structure)标准则被认为能提高转移性肾癌靶向治疗的评估效能<sup>[51]</sup>.病灶强化水平的变化对肝细胞癌放疗疗效评估有重要作用<sup>[52]</sup>,而Tochetto等<sup>[53]</sup>对结肠癌肝转移患者90Y放疗栓塞治疗后反应研究结果则表明, CT上肝转移灶密度改变和<sup>18</sup>F-FDG PET上代谢活性有很高相关性,密度改变有可能成为其早期治疗反应判断指标.然而,是否密度和强化改变也对胰腺癌肝转移治疗反应评估有相似的价值,目前尚无明确的文献报道.但根据相关研究<sup>[54]</sup>推测,强化变化对胰

腺癌治疗反应评估而言, 情况可能相对复杂, 因为胰腺癌强化既和肿瘤血管生成有关, 又受到肿瘤内纤维化程度影响. 因此, 如要采用类似的密度或强化标准评估胰腺癌疗效, 仍需进一步明确其和治疗反应的关系.

**4.3.2 功能影像学提供的信息:** 目前已经应用于临床的功能成像手段主要有: (1) 磁共振扩散加权成像(diffusion weighted magnetic resonance imaging, DWI): DWI能够在活体无创伤性定量测量组织内水分子扩散运动, 间接反映组织细胞内外间隙情况. 肿瘤治疗后可能出现肿瘤细胞、间质成分及二者比例的改变, 引起局部细胞内外间隙变化, 故DWI可能在形态学出现改变前提示可能的治疗反应信息<sup>[55,56]</sup>; (2) 灌注成像技术, 包括CT灌注成像(CT perfusion imaging, CTPI)、磁共振灌注成像(perfusion weighted magnetic resonance imaging, PWI)及超声造影: 灌注成像可无创伤性定量测量组织微循环相关参数, 在活体动态反映肿瘤血管生成状况, 从而可早期反映治疗(尤其是抗肿瘤血管生成药物治疗)的疗效<sup>[57-59]</sup>. 该方面研究表明, 功能影像学提供的这些信息将对于准确评价治疗反应有极大帮助, 尤其是对一些新型治疗方式(如分子靶向化疗)而言, 可作为形态学评估的重要补充<sup>[55-59]</sup>, 但目前尚缺乏功能学方面评估标准, 积极地进行该方面探讨是今后的研究内容之一.

**4.4 测量过程中偏差与计算机辅助的半自动测量及体积测量** 为使治疗前后的测量值具有可比性, 除强调尽量采用相同的扫描方法及成像技术外, 在相同的图像显示条件下采用同一测量方法也是必要的. 然而, 即便如此, 也不可避免地会因主观原因产生测量间个体差异. 个体差异既包括同一测量者不同测量间的差异, 也包括不同测量者对同一测量的差异, 一般前者小于后者, 因此, 在临床试验中同一病例的测量尽量由同一研究者进行<sup>[60]</sup>. 研究表明, 采用计算机辅助的半自动测量方法可明显降低这种和测量者有关的测量差异<sup>[61]</sup>. 随着计算机图像自动识别、自动切割以及测量算法方面研究逐渐深入, 计算机辅助测量将不仅在一维、二维测量方面提高精度, 更在三维体积测量方面逐渐显示出良好的可重复性<sup>[62]</sup>, 这将为今后以肿瘤体积来定量测量肿瘤负荷, 并最终制订新的肿瘤治疗反应评估标准打下基础.

**5 功能影像学在预测胰腺癌治疗反应上的作用** 在临床实际工作中, 由于胰腺癌是一种对多种

放化疗敏感性较差的肿瘤<sup>[63]</sup>, 准确预测治疗反应有重要意义, 因为他可前瞻性地指导治疗方案选择, 减少因可能无效治疗导致的不良反应, 使患者最大程度地获益; 而对于临床试验, 则在选择合适的入组病例上起到重要作用. 血清CA 19-9水平虽和预后有关, 却并不能准确预测治疗反应<sup>[64]</sup>. 尽管也已有一些分子生物学指标, 如脱氧胞苷激酶水平<sup>[65]</sup>、基于ATP的肿瘤化疗敏感性试验<sup>[66]</sup>及血清REG4水平<sup>[67]</sup>有助于预测放化疗疗效, 但影像学为在体无创伤性预测治疗反应提供了另一途径, 可作为胰腺癌放化疗敏感性预测体系中的重要组成部分.

灌注成像(包括CTPI及PWI)作为一种功能成像方法对预测胰腺癌治疗反应有帮助. Park等<sup>[68]</sup>对30例胰腺癌患者吉西他滨同步放化疗前行多层螺旋CTPI, 计算出各种灌注参数并获得灌注图像, 结果表明, 治疗前 $K^{(trans)}$ 值高的肿瘤倾向于对放化疗有较好治疗反应, CT灌注成像可作为胰腺癌同步放化疗疗效的有效预测指标. Akisik等<sup>[69]</sup>对局部进展期胰腺癌常规化疗+抗肿瘤血管生成联合治疗前后分别计算病灶各种磁共振灌注参数, 其中 $K^{(trans)}$ 值在治疗前后存在显著性差异, 而以治疗前 $K^{(trans)}$ 值 $>0.78 \text{ mL}/(\text{mL} \cdot \text{min})$ 为标准, 预测有治疗反应的敏感性100%, 特异性71%. Niwa等<sup>[70]</sup>应用动态磁敏感性对比增强磁共振成像(dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging, DSC-MRI)技术的研究结果表明, 治疗前胰腺癌癌灶 $\Delta R_2^*$ 较高者治疗后的疾病进展率更高, 提示DSC-MRI可能在预测胰腺癌化疗后早期进展方面有帮助. 此外, 其他功能成像(如DWI)也被成功应用于预测胰腺癌治疗反应. Niwa等<sup>[71]</sup>进行了DWI预测化疗疗效的研究, 通过计算出不同 $b$ 值下胰腺癌的表现扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC), 研究发现, 在采用高 $b$ 值时, 具有低ADC值的胰腺癌患者化疗后更倾向于早期进展.

## 6 结论

治疗反应评估对胰腺癌临床试验及实际临床工作均非常重要, 影像学在早期准确客观评估治疗反应上发挥了重要作用, 但目前仍有许多难题需要解决. RECIST 1.1作为目前肿瘤治疗反应评估的主要标准尽管对胰腺癌评估尚有不足之处, 鉴于尚无其他更好的标准可供使用, RECIST 1.1仍将在一段时期内作为胰腺癌形态学评估的主要依据. 在形态学评估方面, 提高测量准确性

### ■应用要点

本文对胰腺癌治疗反应的影像学评估的现状 & 新进展进行综述 & 分析, 不仅提出目前该方面研究中存在的问题, 也提出可能的解决方法, 指明了下一步的研究方向.

## ■同行评价

本文内容较全面, 具有较好的科学性和可读性。

和可重复性是值得注意的, 计算机辅助测量及体积测量研究将成为重要研究内容。CT、MRI在形态学评估方面起主导作用, 进一步提高并规范成像技术仍是必要的, 而积极探讨代谢成像(如PET)及功能成像(如DWI、各种灌注成像)对胰腺癌治疗反应评估的作用, 并最终制订整合了形态学、代谢及功能学信息的新型评估标准, 实现更准确地早期评估也是今后的重要研究内容。

## 7 参考文献

- Marrie TJ, MacDonald S, Clarke K, Haldane D. Nosocomial legionnaires' disease: lessons from a four-year prospective study. *Am J Infect Control* 1991; 19: 79-85
- Weber WA. Assessing tumor response to therapy. *J Nucl Med* 2009; 50 Suppl 1: 1S-10S
- Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 163-172
- Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-1966
- Reni M, Cereda S, Balzano G, Passoni P, Rognone A, Fugazza C, Mazza E, Zerbi A, Di Carlo V, Villa E. Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2009; 115: 2630-2639
- Shanbhogue AK, Karnad AB, Prasad SR. Tumor response evaluation in oncology: current update. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 479-484
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50 Suppl 1: 122S-150S
- Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 2: 4-7
- Maitland ML. Volumes to learn: advancing therapeutics with innovative computed tomography image data analysis. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 4493-4495
- Jaffe TA, Wickersham NW, Sullivan DC. Quantitative imaging in oncology patients: Part 2, oncologists' opinions and expectations at major U.S. cancer centers. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: W19-W30
- Segall GM. Therapy response evaluation with positron emission tomography-computed tomography. *Semin Ultrasound CT MR* 2010; 31: 490-495
- Park JO, Lee SI, Song SY, Kim K, Kim WS, Jung CW, Park YS, Im YH, Kang WK, Lee MH, Lee KS, Park K. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 533-537
- Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH. A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 358-365
- Ahn SH, Garewal HS, Dragovich T. Discrepancy in the assessment of tumor response in patients with pancreatic cancer: WHO versus RECIST criteria. *J BUON* 2008; 13: 359-362
- Rezai P, Mulcahy MF, Tochetto SM, Berggruen S, Yaghamai V. Morphological analysis of pancreatic adenocarcinoma on multidetector row computed tomography: implications for treatment response evaluation. *Pancreas* 2009; 38: 799-803
- Aoki K, Okada S, Moriyama N, Ishii H, Nose H, Yoshimori M, Kosuge T, Ozaki H, Wakao F, Takayasu K. Accuracy of computed tomography in determining pancreatic cancer tumor size. *Jpn J Clin Oncol* 1994; 24: 85-87
- Furukawa H, Takayasu K, Mukai K, Inoue K, Kosuge T, Ushio K. Computed tomography of pancreatic adenocarcinoma: comparison of tumor size measured by dynamic computed tomography and histopathologic examination. *Pancreas* 1996; 13: 231-235
- Zhang XM, Mitchell DG, Byun JH, Verma SK, Bergin D, Witkiewicz A. MR imaging for predicting the recurrence of pancreatic carcinoma after surgical resection. *Eur J Radiol* 2010; 73: 572-578
- Kim YE, Park MS, Hong HS, Kang CM, Choi JY, Lim JS, Lee WJ, Kim MJ, Kim KW. Effects of neoadjuvant combined chemotherapy and radiation therapy on the CT evaluation of resectability and staging in patients with pancreatic head cancer. *Radiology* 2009; 250: 758-765
- Casper ES. Pancreatic cancer: how can we progress? *Eur J Cancer* 1993; 29A: 171-172
- Philip PA, Zalupski MM, Vaitkevicius VK, Arlauskas P, Chaplen R, Heilbrun LK, Adsay V, Weaver D, Shields AF. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 569-577
- El-Rayes BF, Zalupski MM, Shields AF, Vaishampayan U, Heilbrun LK, Jain V, Adsay V, Day J, Philip PA. Phase II study of gemcitabine, cisplatin, and infusional fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2920-2925

- 27 Arends JJ, Sleeboom HP, Leys MB, Ten Bokkel Huinink D, de Jong RS, Smit JM, Nortier JW, Tessaar ME. A phase II study of raltitrexed and gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 2005; 92: 445-448
- 28 Ishii H, Furuse J, Nakachi K, Suzuki E, Yoshino M. Primary tumor of pancreatic cancer as a measurable target lesion in chemotherapy trials. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 601-606
- 29 Ichikawa T, Erturk SM, Sou H, Nakajima H, Tsukamoto T, Motosugi U, Araki T. MDCT of pancreatic adenocarcinoma: optimal imaging phases and multiphase reformatted imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 1513-1520
- 30 Wong JC, Raman S. Surgical resectability of pancreatic adenocarcinoma: CTA. *Abdom Imaging* 2010; 35: 471-480
- 31 Ishigami K, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, Nishie A, Hirakawa M, Ushijima Y, Okamoto D, Nagata S, Nishihara Y, Yamaguchi K, Taketomi A, Honda H. Diagnostic value of the delayed phase image for iso-attenuating pancreatic carcinomas in the pancreatic parenchymal phase on multidetector computed tomography. *Eur J Radiol* 2009; 69: 139-146
- 32 Kim JH, Park SH, Yu ES, Kim MH, Kim J, Byun JH, Lee SS, Hwang HJ, Hwang JY, Lee SS, Lee MG. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology* 2010; 257: 87-96
- 33 Imbriaco M, Megibow AJ, Ragozzino A, Liuzzi R, Mainenti P, Bortone S, Camera L, Salvatore M. Value of the single-phase technique in MDCT assessment of pancreatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1111-1117
- 34 Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, Yokoyama R, Miyoshi T, Kato H, Tsuge Y, Shiratori Y, Hoshi H, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT. Pancreas: optimal scan delay for contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 2006; 241: 167-174
- 35 Ichikawa T, Erturk SM, Araki T. Multiphasic contrast-enhanced multidetector-row CT of liver: contrast-enhancement theory and practical scan protocol with a combination of fixed injection duration and patients' body-weight-tailored dose of contrast material. *Eur J Radiol* 2006; 58: 165-176
- 36 Yanaga Y, Awai K, Nakayama Y, Nakaura T, Tamura Y, Hatemura M, Yamashita Y. Pancreas: patient body weight tailored contrast material injection protocol versus fixed dose protocol at dynamic CT. *Radiology* 2007; 245: 475-482
- 37 Kondo H, Kanematsu M, Goshima S, Miyoshi T, Shiratori Y, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT. MDCT of the pancreas: optimizing scanning delay with a bolus-tracking technique for pancreatic, peripancreatic vascular, and hepatic contrast enhancement. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 751-756
- 38 Marin D, Nelson RC, Barnhart H, Schindera ST, Ho LM, Jaffe TA, Yoshizumi TT, Youngblood R, Samei E. Detection of pancreatic tumors, image quality, and radiation dose during the pancreatic parenchymal phase: effect of a low-tube-voltage, high-tube-current CT technique--preliminary results. *Radiology* 2010; 256: 450-459
- 39 Schima W, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P, Scharitzer M, Koelblinger C. State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2007; 18: 421-429
- 40 Uchida M, Sakoda J, Arikawa S, Kunou Y, Ishibashi M, Abe T, Hayabuchi N. Comparison of dynamic MRI at 3.0 T and MDCT of pancreatobiliary disease: evaluation with source, MPR, CPR, and MIP images for image quality and hepatic arterial and portal venous vessel conspicuity. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 846-852
- 41 Mehmet Erturk S, Ichikawa T, Sou H, Saitou R, Tsukamoto T, Motosugi U, Araki T. Pancreatic adenocarcinoma: MDCT versus MRI in the detection and assessment of locoregional extension. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 583-590
- 42 Park HS, Lee JM, Choi HK, Hong SH, Han JK, Choi BI. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 586-595
- 43 Schima W, Függer R, Schober E, Oetl C, Wamser P, Grabenwöger F, Ryan JM, Novacek G. Diagnosis and staging of pancreatic cancer: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical hydro-CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 717-724
- 44 Miller FH, Rini NJ, Keppke AL. MRI of adenocarcinoma of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: W365-W374
- 45 Samkoe KS, Chen A, Rizvi I, O'Hara JA, Hoopes PJ, Pereira SP, Hasan T, Pogue BW. Imaging tumor variation in response to photodynamic therapy in pancreatic cancer xenograft models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 251-259
- 46 Vachiranubhap B, Kim YH, Balci NC, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of adenocarcinoma of the pancreas. *Top Magn Reson Imaging* 2009; 20: 3-9
- 47 Jackson EF, Barboriak DP, Bidaut LM, Meyer CR. Magnetic resonance assessment of response to therapy: tumor change measurement, truth data and error sources. *Transl Oncol* 2009; 2: 211-215
- 48 Helmstaedter L, Riemann JF. Pancreatic cancer-EUS and early diagnosis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 923-927
- 49 Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, Rinta-Kiikka I, Alanen K, Borra RJ, Puolakkainen PA, Nuutila P, Ovaska JT. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg* 2009; 250: 957-963
- 50 Casneuf V, Delrue L, Kelles A, Van Damme N, Van Huysse J, Berrevoet F, De Vos M, Duyck P, Peeters M. Is combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography superior to positron emission tomography or computed tomography alone for diagnosis, staging and restaging of pancreatic lesions? *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70: 331-338
- 51 Smith AD, Shah SN, Rini BI, Lieber ML, Remer EM. Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 1470-1478
- 52 Kim EY, Choi D, Lim do H, Lee WJ, Yoo BC, Paik SW. Change in contrast enhancement of HCC on 1-month follow-up CT after local radiotherapy: an

- early predictor of final treatment response. *Eur J Radiol* 2009; 72: 440-446
- 53 Tochetto SM, Rezai P, Rezvani M, Nikolaidis P, Berggruen S, Atassi B, Salem R, Yaghamai V. Does multidetector CT attenuation change in colon cancer liver metastases treated with 90Y help predict metabolic activity at FDG PET? *Radiology* 2010; 255: 164-172
  - 54 Hattori Y, Gabata T, Matsui O, Mochizuki K, Kitagawa H, Kayahara M, Ohta T, Nakanuma Y. Enhancement patterns of pancreatic adenocarcinoma on conventional dynamic multi-detector row CT: correlation with angiogenesis and fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3114-3121
  - 55 Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4104-4109
  - 56 Moffat BA, Chenevert TL, Meyer CR, McKeever PE, Hall DE, Hoff BA, Johnson TD, Rehemtulla A, Ross BD. The functional diffusion map: an imaging biomarker for the early prediction of cancer treatment outcome. *Neoplasia* 2006; 8: 259-267
  - 57 Meijerink MR, van Crujisen H, Hoekman K, Kater M, van Schaik C, van Waesberghe JH, Giaccone G, Manoliu RA. The use of perfusion CT for the evaluation of therapy combining AZD2171 with gefitinib in cancer patients. *Eur Radiol* 2007; 17: 1700-1713
  - 58 Nishida M, Koito K, Hirokawa N, Hori M, Satoh T, Hareyama M. Does contrast-enhanced ultrasound reveal tumor angiogenesis in pancreatic ductal carcinoma? A prospective study. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35: 175-185
  - 59 Abe H, Murakami T, Kubota M, Kim T, Hori M, Kudo M, Hashimoto K, Nakamori S, Dono K, Tomoda K, Monden M, Nakamura H. Quantitative tissue blood flow evaluation of pancreatic tumor: comparison between xenon CT technique and perfusion CT technique based on deconvolution analysis. *Radiat Med* 2005; 23: 364-370
  - 60 Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, Sabloff BS, Truong MT, Herbst RS, Munden RF. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2574-2582
  - 61 Schwartz LH, Ginsberg MS, DeCorato D, Rothenberg LN, Einstein S, Kijewski P, Panicek DM. Evaluation of tumor measurements in oncology: use of film-based and electronic techniques. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2179-2184
  - 62 Buerke B, Puesken M, Mütter S, Weckesser M, Gerss J, Heindel W, Wessling J. Measurement accuracy and reproducibility of semiautomated metric and volumetric lymph node analysis in MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: 979-985
  - 63 Kornmann M, Beger HG, Link KH. Chemosensitivity testing and test-directed chemotherapy in human pancreatic cancer. *Recent Results Cancer Res* 2003; 161: 180-195
  - 64 Hammad N, Heilbrun LK, Philip PA, Shields AF, Zalupski MM, Venkatramanamoorthy R, El-Rayes BF. CA19-9 as a predictor of tumor response and survival in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine based chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2010; 6: 98-105
  - 65 Kroep JR, Loves WJ, van der Wilt CL, Alvarez E, Talianidis I, Boven E, Braakhuis BJ, van Groenigen CJ, Pinedo HM, Peters GJ. Pretreatment deoxycytidine kinase levels predict in vivo gemcitabine sensitivity. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 371-376
  - 66 Michalski CW, Erkan M, Sauliunaite D, Giese T, Stratmann R, Sartori C, Giese NA, Friess H, Kleeff J. Ex vivo chemosensitivity testing and gene expression profiling predict response towards adjuvant gemcitabine treatment in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 760-767
  - 67 Eguchi H, Ishikawa O, Ohigashi H, Takahashi H, Yano M, Nishiyama K, Tomita Y, Uehara R, Takehara A, Nakamura Y, Nakagawa H. Serum REG4 level is a predictive biomarker for the response to preoperative chemoradiotherapy in patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2009; 38: 791-798
  - 68 Park MS, Klotz E, Kim MJ, Song SY, Park SW, Cha SW, Lim JS, Seong J, Chung JB, Kim KW. Perfusion CT: noninvasive surrogate marker for stratification of pancreatic cancer response to concurrent chemo- and radiation therapy. *Radiology* 2009; 250: 110-117
  - 69 Akisik MF, Sandrasegaran K, Bu G, Lin C, Hutchins GD, Chiorean EG. Pancreatic cancer: utility of dynamic contrast-enhanced MR imaging in assessment of antiangiogenic therapy. *Radiology* 2010; 256: 441-449
  - 70 Niwa T, Ueno M, Shinya N, Gotoh T, Kwee TC, Takahara T, Yoshida T, Ohkawa S, Doiuchi T, Inoue T. Dynamic susceptibility contrast MRI in advanced pancreatic cancer: semi-automated analysis to predict response to chemotherapy. *NMR Biomed* 2010; 23: 347-352
  - 71 Niwa T, Ueno M, Ohkawa S, Yoshida T, Doiuchi T, Ito K, Inoue T. Advanced pancreatic cancer: the use of the apparent diffusion coefficient to predict response to chemotherapy. *Br J Radiol* 2009; 82: 28-34

编辑 李军亮 电编 何基才