

直肠癌MRI功能和分子成像的研究进展

邢晓宏, 程英升

■背景资料

直肠癌由于早期诊断困难, 其发病率和死亡率逐年增加。如何提高直肠癌早期诊断率是亟待解决的难题, 从分子代谢水平诊断疾病的发生发展则成为新的肿瘤早期诊断方法之一, 故分子影像逐渐受到广泛关注, 成为研究热点之一。

邢晓宏, 上海同济大学附属第十人民医院 上海市 200072
程英升, 上海交通大学附属第六人民医院 上海市 200233
邢晓宏, 在读硕士, 主要从事MRI分子影像在直肠癌早期诊断中的应用研究。

上海市科委基金资助项目, Nos. 10411953500, 11XD1404100, 10JC1412900

作者贡献分布: 本文综述由邢晓宏完成; 程英升负责审校。

通讯作者: 程英升, 教授, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院。cjr.chengysh@vip.163.com
电话: 021-24058068

收稿日期: 2013-04-07 修回日期: 2013-05-06

接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-06-28

Magnetic resonance functional and molecular imaging for diagnosis of rectal cancer: Recent research advances

Xiao-Hong Xing, Ying-Sheng Cheng

Xiao-Hong Xing, Shanghai Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China
Ying-Sheng Cheng, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Supported by: the Foundation of Shanghai Municipal Science and Technology Commission, Nos. 10411953500, 11XD1404100 and 10JC1412900

Correspondence to: Ying-Sheng Cheng, Professor, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. cjr.chengysh@vip.163.com

Received: 2013-04-07 Revised: 2013-05-06

Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-06-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common gastrointestinal malignant tumors in China. Because of the difficulties in early diagnosis, the incidence and mortality of colorectal cancer have been increasing year by year. Molecular and functional imaging plays an important role in detecting rectal cancer earlier and more specifically and reducing patients' mortality. In this paper we discuss the present and future applications of magnetic resonance molecular and functional imaging in the diagnosis of rectal tumors.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Diffusion-weighted imaging; Magnetic resonance perfusion imaging; Whole-body imaging; Molecular imaging

Xing XH, Cheng YS. Magnetic resonance functional and molecular imaging for diagnosis of rectal cancer: Recent research advances. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(18): 1726-1732 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1726.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1726>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国最常见的消化系恶性肿瘤之一, 由于早期诊断困难, 其发病率和死亡率逐年增加。以磁共振为代表的功能和分子成像能对CRC进行更早期、更特异性的诊断, 从而降低患者死亡率。本文就磁共振功能和分子功能成像在直肠肿瘤的应用现状及发展趋势进行综述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 直肠癌; 磁共振弥散成像; 磁共振灌注成像; 全身成像; 分子影像

核心提示: 近年研究表明, 磁共振分子功能成像作为一种新的影像方法, 提高病变检出灵敏度和特异度的价值及潜力具有重要的临床意义, 但仍有许多问题尚待研究和完善。

邢晓宏, 程英升. 直肠癌MRI功能和分子成像的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(18): 1726-1732 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1726.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1726>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的导致全球癌症相关死亡的肿瘤^[1]。在西方国家, 其发病率和死亡率居高不下^[2]。在东亚如中国、日本、韩国和新加坡CRC的发病率经历了2-4倍的增长^[3]。据我国国家癌症2003年的数据库, CRC已成为发病率最迅速升高的三大癌症之一^[4], 65%的CRC位于直肠^[3]。尽管在过去的20年, 直肠癌的放射学分期方法, 病理分期及手术治疗有很大的进展, 但5年生存率始终徘徊50%-60%左右^[5]。造成高死亡率关键的是直肠癌术前评估, 其中早诊断、准确分期、判断何种外科手术以

■同行评议者

卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科; 许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科

及是否有必要进行综合治疗对直肠癌患者预后是至关重要的^[6]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在明确直肠癌的诊断、确定系统治疗方案、监测预后等方面中都发挥了重要的作用,是唯一一种能对直肠癌多个重要预后因素进行全面评估的影像学手段。目前MRI功能成像研究热点主要集中在磁共振加权成像、灌注成像及全身成像。近年来,从分子代谢水平诊断疾病的发生发展则成为新的肿瘤早期诊断方法之一,在某些肿瘤如胰腺癌的早期诊断取得很大突破^[7],因此磁共振分子功能成像作为一种新的影像方法,提高病变检出灵敏度和特异度的价值及潜力具有重要的临床意义。MR分子成像主要集中在特异性分子探针的制备。本文就以上各方面在直肠癌的影像诊断方面的现状与趋势展开叙述。

1 弥散加权成像

1.1 弥散加权成像在直肠癌诊断中的应用 弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)是目前唯一能观察活体水分子微观运动的成像方法,从分子水平反映人体组织的空间组成信息和病理生理状态变化。水分子的运动特性可以通过表面弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)表示,弥散受限组织如细胞密集的肿瘤,细胞外间隙减小,布朗运动受到限制,弥散速度较慢, DWI信号就相对较高,但ADC值较低。Hosonuma等^[8]曾报道直肠癌瘤体的ADC值低于直肠良性病变,张瑞等^[9]研究中直肠癌的ADC值低于对照组(正常直肠及直肠良性病变)的ADC值,且用ROC曲线分别确定了不同b值(即弥散敏感梯度因子)对直肠癌诊断的最佳阈值 $1.856 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $1.560 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。信号灵敏度取决于b值, b值越高,由于水分子运动而信号衰减更大。高b值的DWI图像信号有利于恶性肿瘤的定性并已显示出了更好检测(小)的恶性肿瘤,例如在肝脏和前列腺肿瘤^[10-12]。文献报道当b值选择 $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$ 是直肠癌扩散成像的较佳b值,可以较好的克服灌注、 T_2 穿透效应对直肠癌扩散成像的影响,准确反映组织的扩散特性^[13]。以往受呼吸运动、化学位移等因素影响制约了弥散成像在腹部的应用, DWI主要应用于中枢神经系统^[14]。目前,已有关于肝脏、肾脏、胰腺等腹部实质脏器弥散成像的研究,对直肠癌DWI的研究尚处于探索阶段^[15]。

1.2 DWI检测直肠癌的淋巴结转移 淋巴结受累

是影响直肠癌重要的预后因素,他决定了复发的风险。CRC有一个特点,在正常大小的淋巴结内出现微小转移的频率很高,因而单纯根据大小来判断直肠系膜淋巴结是否受侵犯是不可靠的,而DWI在评估区分转移性淋巴结肿大,单纯淋巴结肿大及正常大小淋巴结方面,有明显优势^[16,17],并且DWI利用转移性淋巴结的细胞密集性与原发肿瘤相似,并且扩散受到限制,因而可探测直肠转移性淋巴结肿大, DWI上呈高信号结节。文献报道淋巴结受累的腔内超声(endoluminal sonography, EUS)、CT和MRI的敏感性分别为67%、55%和66%; 特异度EUS为78%, CT为74%, MRI为76%^[18]。与上述结果相比, DWI结合常规MRI检测淋巴结转移中的灵敏度与准确率均优于在目前的研究。

现今用于评估淋巴结转移的影像学标准很不一致。通过DWI和ADC值确定淋巴结良恶性之间的区别仍然充满挑战,需与淋巴结大小形态、边界、信号特征、结合增强剂USPIO等综合判断。Lambrechts等^[19]发现了ADC值在良性和恶性淋巴结存在差异,但存在相当大的重叠,使其难以识别恶性肿瘤的临床可靠的阈值。他们分析最佳阈值是 $1.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 的,具有较高阳性预测值(positive predictive value, NPV)91%和较低阴性预测值(negative predictive value, PPV)35%。这与Kim等^[20]的结果相似,在125个宫颈癌患者淋巴结的ADC为NPV(99%)但只有38%的PPV。我们发现,虽然他并没有改善整体性能,但ADC结合常规T2W-MRI能提高PPV从60%-61%至83%-95%,从而降低了过度分期的错误。de Bondt等^[16]报道,直肠癌转移淋巴结的平均ADC值为 $0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,良性病变为 $1.24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,淋巴瘤节点为 $0.64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,显示恶性淋巴结ADC显著低于良性淋巴结。而有研究报道^[21]应用靶向分子探针,可以根据淋巴结的信号强度改变而不是相对较弱的形态学标准去评价淋巴结病变的良恶性,还可以发现直径 $<10 \text{ mm}$ 内的转移灶。如今在临床统一标准阈值是目前面临的困难所在,而今后的研究可以结合直肠癌分子成像上带来新的突破同时利用DWI评估淋巴结肿大的优势聚焦在制定影像直肠癌良恶性淋巴结的标准阈值方面。

1.3 DWI在直肠癌术前术后放化疗的评价 很多研究表明DWI的ADC值可以显示肿瘤内的坏死的程度,因此在预测肿瘤放化疗及治疗效果的反应方面有显著的优势。Theilmann等^[22]找到了

■ 研发前沿

目前磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)分子与功能成像在直肠癌诊断中越来越多,而制备出合适的特异性靶向分子探针一直是当前及今后的研究热点。

■相关报道

应用靶向分子探针, 可以根据淋巴结的信号强度改变而不是相对较弱的形态学标准去评价淋巴结病变的良恶性, 还可以发现直径<10 mm内的转移灶。

一个强有力的负相关关系, 平均治疗前肿瘤的水ADC和化疗后肿瘤的大小变化的百分比($r = -0.67, P = 0.01$), 放疗($r = -0.83, P = 0.001$). 表明在化疗后反应的持久性低ADC可以代表治疗肿瘤的自生能力的部分损失. 他们也发现, 肿瘤对放化疗有反应者比非反应者在早期具有较低的ADC. Lemaire等^[23]调查显示早期ADC可以预测肿瘤对氟尿嘧啶的敏感性. 在Lemaire的研究中, 肿瘤高ADC值与一个高的坏死部分有相关关系, 因此肿瘤平均ADC值可作为肿瘤坏死的替代标志^[24]. 另有研究指出, 治疗前具有低ADC值的富细胞瘤比治疗前具有高ADC值的肿瘤对放化疗的反应好. 可能的解释是治疗前高ADC值的肿瘤比低ADC值得肿瘤更容易坏死. 值得注意的是随后升高的ADC可能是放化疗后由于辐射而引起的炎症.

2 灌注成像

新生血管形成是直肠癌生长和转移的一个必要的过程^[25]. 肿瘤血管生成活性的水平可以预测患者的生存期. 一些研究表明, 灌注加权成像的电位可间接地确定微循环因素, 从而预测辅助或新辅助疗法^[26].

磁共振灌注加权成像^[27]是指将组织毛细血管水平的血流灌注情况通过MRI方式显示出来, 影像上表现为 T_1 信号增强或 T_2 信号减弱. 根据监测层面信号变化的一系列动态图像可得到该层面时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC), 同时利用不同的数学模型亦可计算出各种灌注参数, 这些均可用于评价组织、器官的血流灌注情况^[28,29]. 进展期肿瘤N分期越高表现出信号增强速度越慢, 因为对比剂首过期间主要存在于血管内, 血管外极少, 血管内外浓度梯度最大, 信号的变化受弥散因素的影响很小, 故能反映组织血液灌注的情况^[30]. 也有学者^[31]通过研究灌注指数(perfusion index, PI)预测放化疗有无效果, 发现治疗前两组PI值有显著的差异($P < 0.001$), 肿瘤对放化疗无反应表现出其一个高PI值 $>12.6 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g})$, 而对放化疗有反应的肿瘤通常表现出显著较低的分值. 定义的一小部分的15%作为阈值区分反应者和无反应者. 这意味着, 在任何肿瘤若PI值的分值高于 $12.6 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g})$ 则对放化疗的反应率 $<15\%$. 有研究表明肿瘤血管增加与治疗反应正相关^[32,33], 可能是由于增加肿瘤对氧的依赖, 提高药物运输能力. 然而此相关研究结果存在

不一致, 某些研究显示较高的基准的灌注是良好的预测^[34], 而其他人表示, 较高的基准灌注是不良反应的标志^[35]. 总的来说, MR关注在直肠癌研究中较少, 结果亦不一致, 且随着三维成像技术的发展, 直肠癌灌注成像的挑战与机遇并存.

3 全身成像

癌症属于全身系统性疾病, 常发生于大范围的扩散转移. 全身MRI能检测和确定转移性病变范围, 被认为是第一线的诊断方法. 连续进床式(continuously moving table, CMT)MR为肿瘤学提供了一个新的发展前景. 滑动多层技术(sliding multi-slice, SMS)技术是轴位CMT MR成像中一种中间插页多层采集技术. 他能够在不损失图像质量的同时最小化视野(field-of-view, FOV), SMS技术可以允许任意数目的轴位层面的无缝采集, 利用这种技术的梯度回波序列对腹部图像采集只需要1 min, 而且应用SMS技术的扫描序列可以在腹部和盆腔获得和常规静止MRI类似的图像质量和诊断价值^[36-38].

目前临床上多层螺旋CT(multislice spiral computed tomography, MSCT)仍旧是最主要的腹部肿瘤的侦测方法, 有研究者^[39]调查SMS对于直肠癌病灶的敏感性为93.33%, 相反MSCT对病灶敏感性为83.33%, 敏感性没有显著性差异($P > 0.05$). 对于肝转移灶的侦测SMS的敏感性为98.72%, 相应的MSCT为100%. 对于转移淋巴结的侦测SMS的敏感性为78.3%, MSCT为75%. 即MSCT和SMS在侦测这两种类型病灶上没有明显的区别. 对骨病灶的侦测, SMS敏感性为92.86%, MSCT为7.15%. 另一份研究同样对于全部转移灶的侦测诊断SMS FLASH 2D和MSCT表现出很好的一致性Kappan值(K值)为0.67; 对于肝转移灶的侦测一致性非常好, K值为0.975; 对于转移淋巴结的侦测有中等的一致性, K值为0.5; 对于骨病灶的侦测两种方法没有一致性K值为-0.71^[40]. 因此, SMS FLASH-2D序列显示了和MSCT类似的直肠癌肝转移灶和增大淋巴结的侦测能力, 且对于骨病灶的侦测能力远优于MSCT.

总之, SMS为肿瘤的分期提供重要的信息, 能极大地改进直肠癌患者的诊断和治疗的潜力.

4 分子成像

MR分子成像是利用MRI技术并借助对比剂生化特征, 直接或间接反映活体条件下生物细胞内的正常或病理状态下的分子过程. 其主要优势

在于超高的软组织和空间分辨力, 多参数成像和无限的穿透深度, 可同时获得三维解剖结构及生理病理代谢血流灌注等信息, 因此在分子成像中显示出独特的价值, 但是MRI的灵敏度较低, 需要通过信号扩增系统来提高其灵敏度. 因此制备直肠癌分子特异性探针是MR分子成像的先决条件和核心内容.

4.1 直肠癌相关标志物的研究 直肠癌尚无特异性的标志物, CEA是目前临床最常用于CRC的标志物, 此外较常用的还有CA72-4、CA19-9、CA242等. 还有新近发现的几种标志物, 如GP87是用人大肠腺瘤细胞免疫Balb/c小鼠, 制备的单克隆抗体, GP87抗原在成年人的大肠、小肠、胃、胰腺、肝组织均不表达, 在大肠腺瘤及CRC中表达率均达到90%^[41]. β 连环素(β -catenin)是由CTNNB1基因编码的一种多功能蛋白, CRC患者经常出现 β -catenin基因的突变^[42], 这种突变可导致 β -catenin蛋白的浓度升高, 并异位聚集于细胞浆和细胞核上. Elzagheid等^[43]证实正常组织中 β 连环素大部分分布于细胞膜上, 只有很少部分分布于细胞质中; 但在CRC组织中, β 连环素在细胞膜、细胞质和细胞核中都有分布. 上述研究结果提示, 检测 β -catenin在细胞中的定位及浓度变化, 可能会为CRC患者的诊断及预后提供新的参考. 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, Cox-2)是一种诱导酶, 在组织损伤、炎症等情况下表达增强. 近年的研究表明, 在从结肠腺瘤到CRC的发展过程中, Cox-2的表达呈进行性增加. Hamaya等^[44]利用逆转录-聚合酶链反应方法检测粪便中Cox-2 mRNA的表达来区分结肠癌, 敏感度及特异度分别达90%和100%. 这个结果说明, Cox-2对CRC的诊断有较高的特异性及敏感性, 有助于CRC的早期诊断. 在CRC中约有50%以上患者肿瘤的(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达阳性而在正常结直肠黏膜上皮和良性肿瘤中到几乎无表达. VEGF对于血管生成前的肿瘤营养是极其重要的, 他促进不同来源内皮细胞分裂增殖和血管构建的作用, 促使内皮细胞、单核细胞的迁移, 诱发新血管生成, 这对肿瘤的生长、浸润和转移有重要影响. 国内外研究证实大肠癌VEGF的表达比正常黏膜上皮细胞明显增高^[45]. 最近研究显示VEGF表达与大肠癌的浸润深度、淋巴结转移、远处转移和Dukes分期呈正相关^[46]. 从Dukes A期至C期, VEGF II H性表达率增加; 低分化癌中VEGF的表达明显高于中、高度分化癌; VEGF的表达与

大肠癌生存率呈明显负相关($P<0.01$).

表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜生长因子受体, 跨膜糖蛋白, 由原癌基因C-erb B1编码. 在各种实体肿瘤中EGFR表达率最高的是头颈部肿瘤, 达95%-100%, CRC则为第2位, 表达率高达72%-89%^[47]. EGFR表达阳性的癌肿具有恶性度高、侵袭力强的特点, 而且EGFR表达水平的高低与预后相关. 因而同样成为当前肿瘤分子靶向诊断与治疗的一个重要靶点. HER-2和EGFR有近50%的同源性, 在结构和功能上均相似, 接受表皮生长因子样物质的信息, 刺激细胞增殖, 具有酪氨酸激酶的活性^[48]. 研究显示, HER-2在直肠癌肿瘤组织中的阳性表达率为53.8%, 且与大肠癌的生长、侵袭和转移相关^[49]. 说明HER-2在大肠癌的生长、侵袭和转移中起着非常重要的作用. 因此, 从理论上讲, EGFR与HER-2可作为直肠癌受体靶向成像的重要表面标志物.

4.2 磁性分子探针 常见的MRI对比剂主要分为两类, 特异性分子探针多基于这两类对比剂. 一类是顺磁性物质Gd的有机金属配合物, 如Gd-DTPA, 产生T₁加权像的对比增强. 钆类特异性分子探针制备的方法是基于钆与靶向性配体连接在一起, 靶向性配体与靶结构上的受体结合后, 靶结构即可显像. 如Boutry等^[50]把Gd-DTPA与可溶性黏附分子E-selectin的配体[sialyl-lewis(x)]连接, 为我们提示了炎症病灶的MR定性诊断的一种新思路. Anderson等^[51]将含有Gd的微粒与新生血管特征性标志物avb3整合素的抗体DM101连接, 构成[Gd(III)]-[DM101]分子探针, 为肿瘤新生血管显像研究提供新思路. 大量研究报道单克隆抗体成功标记钆离子的对比剂可靶向性增强肿瘤, 但是由于Gd-DTPA离子较大, 抗体结合数量往往有限且信号强度不高. 最近美国FDA已发布关于含Gd类造影剂的公共卫生警告^[52], 警告Gd类对比剂可能导致肾源性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis).

另一类对比剂为超顺磁性磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO), 其使组织T₂信号降低, 主要应用于肝癌的诊断. 近年来, 随着纳米技术水平的提高, SPIO类分子探针方面的研究有新的进展, 其在细胞示踪、基因标记、肿瘤靶向成像、炎症成像中均显示出独特价值^[53]. Qiao等^[54]采用表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP), 前

■创新盘点

本文全面阐述了MRI分子与功能成像在直肠癌诊断中的应用现状与趋势, 为直肠癌的靶向分子成像提供新思路.

■应用要点

早期诊断直肠癌能显著降低其死亡率,磁共振功能成像的不断完善与分子成像的不断探索有助于提高直肠癌早期诊断率。

者在CRC中高表达,后者专一性高表达于肿瘤间质,可更好地用于描绘肿瘤边界,适用于微小肿瘤的早期诊断,以化学键合的方式通过修饰在磁性纳米颗粒表面聚乙烯二醇(polyethylene glycol, PEG)末端的羧基与上述靶点相关的抗体进行耦联,获得肿瘤分子影像探针。与Gd类小分子对比剂相比,氧化铁纳米颗粒为核心的纳米对比剂的检测灵敏度要显著高于Gd类对比剂^[55],同时具有生物可降解性并且被细胞代谢后可进入正常的血浆铁池。因此,磁性氧化铁纳米颗粒以其优异的体内安全性、肿瘤组织特异性及高磁敏感性,已经成为构建新型MRI对比剂的首选材料。

4.3 多模态分子影像 目前磁共振多模态分子影像技术在肿瘤早期诊断中的应用主要以荧光分子探针为基础,合成多功能靶向探针,结合光学成像与MRI以实现肿瘤及癌前病变的早期诊断^[56]。张兵波等^[57]以钆离子、近红外低毒量子点、二氧化硅和聚丙烯酸等为原料,构建出MRI弛豫率/荧光效率高和生物相容性好的Gd³⁺/量子点多模态纳米探针, T₁加权MRI 成像证实了Gd³⁺/量子点多模态纳米探针具有很好的阳性对比功效。宋歌^[58]构建了QDs@Gd³⁺-RGD[一类含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg. Gly. Asp)的短肽]双模态显像纳米探针成功实现体外大肠癌Lovo细胞的MRI显像。张琨^[59]采用化学交联法构建VEGF抗体MR靶向超顺磁性分子探针,研究表明携带纳米铁颗粒的抗VEGF分子探针已将肿瘤血管生成的评价发展到受体水平,为肿瘤血管生成的诊断与抗血管生成的治疗提供了新的思路。应用多模态分子影像方法将高分辨MRI图像与高灵敏的光学成像相结合,以实现对于肿瘤特别是微小肿瘤的早期诊断。任何一种单一的成像方式都不足以充分地获取肿瘤的信息,联合使用多种分子成像技术可实现彼此优势互补,能够为明确诊断提供更加精确而全面的信息。其他多模式成像也正在研发之中,如MRI/CT、MRI/NIRF/PET、MRI/PET/生物发光共振能量转移等^[60]。此外,一些多功能分子探针,如诊断和治疗联合分子探针也越来越受到广泛关注。总之,多模式影像探针的应用仍处于初级阶段,许多工作包括技术上的准确性、重现性和标准化方法的建立等有待于提高和深入。

5 结论

影像学检查在直肠癌患者的诊治上起到了中枢

性的作用。在所有的技术中MRI在肿瘤分期诊断上的能力、决定选择合适外科方式及是否需要新辅助疗法的优势,而成为目前临床选择的最佳模式,而MRI功能和分子影像能够检测生理和细胞过程,打开了个体化治疗的大门并为新的肿瘤学治疗提供了更多充足的评估。因此加大对直肠癌磁共振功能和分子成像的研究,将为临床更好的诊断和治疗提供新思路与新方法。

6 参考文献

- 1 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30 [PMID: 15661684 DOI: 10.3322/canjclin.55.4.259]
- 2 Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-543 [PMID: 11905707]
- 3 Sung JJ, Lau JY, Goh KL, Leung WK. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. *Lancet Oncol* 2005; 6: 871-876 [PMID: 16257795]
- 4 Lu JB, Sun XB, Dai DX, Zhu SK, Chang QL, Liu SZ, Duan WJ. Epidemiology of gastroenterologic cancer in Henan Province, China. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2400-2403 [PMID: 14606064]
- 5 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078 DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74]
- 6 范小晶, 潘卫东, 秦明伟. 弥散加权成像在直肠癌诊断中的应用价值. *中国医学科学院学报* 2012; 34: 534-538
- 7 Glunde K, Pathak AP, Bhujwala ZM. Molecular-functional imaging of cancer: to image and imagine. *Trends Mol Med* 2007; 13: 287-297 [PMID: 17544849]
- 8 Hosonuma T, Tozaki M, Ichiba N, Sakuma T, Hayashi D, Yanaga K, Fukuda K. Clinical usefulness of diffusion-weighted imaging using low and high b-values to detect rectal cancer. *Magn Reson Med Sci* 2006; 5: 173-177 [PMID: 17332707 DOI: 10.1039/B902394A]
- 9 张瑞, 郑玄中. 应用ROC曲线评价DWI诊断直肠癌的价值. *实用医学影像学杂志* 2011; 12: 170-173
- 10 Zech CJ, Herrmann KA, Dietrich O, Horgner W, Reiser MF, Schoenberg SO. Black-blood diffusion-weighted EPI acquisition of the liver with parallel imaging: comparison with a standard T2-weighted sequence for detection of focal liver lesions. *Invest Radiol* 2008; 43: 261-266 [PMID: 18340250]
- 11 Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, Trachtenberg J. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 323-328 [PMID: 17646457 DOI: 10.2214/AJR.07.2211]
- 12 Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 146-152 [PMID: 17139633 DOI: 10.1002/jmri.20793]
- 13 孙应实, 张晓鹏, 唐磊. 直肠癌扩散加权成像b值选取及其对直肠癌显示能力的评价. *中国医学影像技术* 2005; 21: 1839-1841
- 14 Morawski AM, Lanza GA, Wickline SA. Targeted

- contrast agents for magnetic resonance imaging and ultrasound. *Curr Opin Biotechnol* 2005; 16: 89-92 [PMID: 15722020]
- 15 Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Nievelstein RA, Luijten PR. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol* 2008; 18: 1937-1952 [PMID: 18446344 DOI: 10.1016/j.copbio.2004.11.001]
 - 16 de Bondt RB, Hoeberigs MC, Nelemans PJ, Deserno WM, Peutz-Kootstra C, Kremer B, Beets-Tan RG. Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Neuroradiology* 2009; 51: 183-192 [PMID: 19137282 DOI: 10.1007/s00234-008-0487-2]
 - 17 Park SO, Kim JK, Kim KA, Park BW, Kim N, Cho G, Choi HJ, Cho KS. Relative apparent diffusion coefficient: determination of reference site and validation of benefit for detecting metastatic lymph nodes in uterine cervical cancer. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 383-390 [PMID: 19161191 DOI: 10.1002/jmri.21635]
 - 18 Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004; 232: 773-783 [PMID: 15273331 DOI: 10.1148/radiol.2323031368]
 - 19 Lambregts DM, Maas M, Riedl RG, Bakers FC, Verwoerd JL, Kessels AG, Lammering G, Boetes C, Beets GL, Beets-Tan RG. Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer-a per lesion validation study. *Eur Radiol* 2011; 21: 265-273 [PMID: 20730540]
 - 20 Kim JK, Kim KA, Park BW, Kim N, Cho KS. Feasibility of diffusion-weighted imaging in the differentiation of metastatic from nonmetastatic lymph nodes: early experience. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 714-719 [PMID: 18777531 DOI: 10.1002/jmri.21480]
 - 21 Kwee TC, Takahara T, Luijten PR, Nievelstein RA. ADC measurements of lymph nodes: inter- and intra-observer reproducibility study and an overview of the literature. *Eur J Radiol* 2010; 75: 215-220 [PMID: 19375259 DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.03.026]
 - 22 Theilmann RJ, Borders R, Trouard TP, Xia G, Outwater E, Ranger-Moore J, Gillies RJ, Stopeck A. Changes in water mobility measured by diffusion MRI predict response of metastatic breast cancer to chemotherapy. *Neoplasia* 2004; 6: 831-837 [PMID: 15720810]
 - 23 Lemaire L, Howe FA, Rodrigues LM, Griffiths JR. Assessment of induced rat mammary tumour response to chemotherapy using the apparent diffusion coefficient of tissue water as determined by diffusion-weighted 1H-NMR spectroscopy in vivo. *MAGMA* 1999; 8: 20-26 [PMID: 10383089]
 - 24 Devries AF, Griebel J, Kremser C, Judmaier W, Gneiting T, Kreczy A, Ofner D, Pfeiffer KP, Brix G, Lukas P. Tumor microcirculation evaluated by dynamic magnetic resonance imaging predicts therapy outcome for primary rectal carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 2513-2516 [PMID: 11289123]
 - 25 Liu X, Li Y, Wei J, Zhao Y. [Role of Ang-2, Tie-2 and VEGFR-2 in angiogenesis in colorectal carcinoma and their prognostic value]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2012; 32: 1658-1662 [PMID: 23174599]
 - 26 Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, Hahn PF, Willett CG, Saini S, Mueller PR, Lee TY. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. *Radiology* 2005; 234: 785-792 [PMID: 15734934 DOI: 10.1148/radiol.2343040286]
 - 27 杨淑芳, 张和平. 磁共振灌注成像在胰腺癌中的应用现状研究. *中国CT和MRI杂志* 2012; 10: 106-109
 - 28 Manka C, Träber F, Gieseke J, Schild HH, Kuhl CK. Three-dimensional dynamic susceptibility-weighted perfusion MR imaging at 3.0 T: feasibility and contrast agent dose. *Radiology* 2005; 234: 869-877 [PMID: 15665227]
 - 29 Yao WW, Zhang H, Ding B, Fu T, Jia H, Pang L, Song L, Xu W, Song Q, Chen K, Pan Z. Rectal cancer: 3D dynamic contrast-enhanced MRI; correlation with microvascular density and clinicopathological features. *Radiol Med* 2011; 116: 366-374 [PMID: 21298356 DOI: 10.1007/s11547-011-0628-2]
 - 30 Hong HS, Kim SH, Park HJ, Park MS, Kim KW, Kim WH, Kim NK, Lee JM, Cho HJ. Correlations of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with morphologic, angiogenic, and molecular prognostic factors in rectal cancer. *Yonsei Med J* 2013; 54: 123-130 [PMID: 23225808 DOI: 10.3349/ymj.2013.54.1.123]
 - 31 Devries AF, Griebel J, Kremser C, Judmaier W, Gneiting T, Kreczy A, Ofner D, Pfeiffer KP, Brix G, Lukas P. Tumor microcirculation evaluated by dynamic magnetic resonance imaging predicts therapy outcome for primary rectal carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 2513-2516 [PMID: 11289123]
 - 32 Barrett T, Kobayashi H, Brechbiel M, Choyke PL. Macromolecular MRI contrast agents for imaging tumor angiogenesis. *Eur J Radiol* 2006; 60: 353-366 [PMID: 16930905 DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.06.025]
 - 33 Zahra MA, Hollingsworth KG, Sala E, Lomas DJ, Tan LT. Dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of tumour response to radiotherapy. *Lancet Oncol* 2007; 8: 63-74 [PMID: 17196512 DOI: 10.1016/S1470-2045(06)71012-9]
 - 34 Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, Zampino MG, Rocca A. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology* 2007; 244: 486-493 [PMID: 17641369]
 - 35 George ML, Dzik-Jurasz AS, Padhani AR, Brown G, Tait DM, Eccles SA, Swift RI. Non-invasive methods of assessing angiogenesis and their value in predicting response to treatment in colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 1628-1636 [PMID: 11736977 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01947.x]
 - 36 Schaefer O, Langer M. Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT. *Eur Radiol* 2007; 17: 2044-2054 [PMID: 17404742 DOI: 10.1007/s00330-007-0613-2]
 - 37 Fautz HP, Honal M, Saueressig U, Schäfer O, Kannengiesser SA. Artifact reduction in moving-table acquisitions using parallel imaging and multiple averages. *Magn Reson Med* 2007; 57: 226-232 [PMID: 17191244 DOI: 10.1002/mrm.21117]
 - 38 Fautz HP, Kannengiesser SA. Sliding multislice (SMS): a new technique for minimum FOV usage in axial continuously moving-table acquisitions. *Magn*

同行评价

本文从MRI分子与功能成像研究热点方面对直肠癌诊断的现状与趋势进行较全面的阐述, 内容客观全面, 观点新颖, 具有一定的科学意义。

- Reson Med* 2006; 55: 363-370 [PMID: 16408283 DOI: 10.1002/mrm.20762]
- 39 熊斌. 滑动多层MRI在直肠癌M分期中的价值. 华中科技大学学报 2009; 38: 224-2278
 - 40 Ludwig U, Sommer G, Zaitsev M, Ghanem N, Hennig J, Fautz HP. 2D axial moving table acquisitions with dynamic slice adaptation. *Magn Reson Med* 2006; 55: 423-430 [PMID: 16416433]
 - 41 王为, 周国华. 结直肠癌肿瘤标志物的研究进展. 华南国防医学杂志 2007; 21: 49-52
 - 42 周峰, 何显力, 邢金良. 结直肠癌相关肿瘤标志物的最新研究进展. 医学与哲学(临床决策论坛版) 2010; 31: 1-4
 - 43 Elzagheid A, Buhmeida A, Korkeila E, Collan Y, Syrjanen K, Pyrhonen S. Nuclear beta-catenin expression as a prognostic factor in advanced colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3866-3871 [PMID: 18609711]
 - 44 Hamaya Y, Yoshida K, Takai T, Ikuma M, Hishida A, Kanaoka S. Factors that contribute to faecal cyclooxygenase-2 mRNA expression in subjects with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010; 102: 916-921 [PMID: 20145612 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605564]
 - 45 许正昌. VEGF、LN和FN在大肠癌组织中的表达及临床意义. 中华现代外科学杂志 2005; 2: 10-13
 - 46 Kato Y, Asano K, Mogi T, Kutara K, Teshima K, Edamura K, Tsumagari S, Hasegawa A, Tanaka S. Clinical significance of circulating vascular endothelial growth factor in dogs with mammary gland tumors. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 77-80 [PMID: 17283406]
 - 47 郁宝铭. 结直肠癌分子靶向治疗药物研究现状. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3705-3712
 - 48 Kavanagh DO, Chambers G, O'Grady L, Barry KM, Waldron RP, Bennani F, Eustace PW, Tobbia I. Is overexpression of HER-2 a predictor of prognosis in colorectal cancer? *BMC Cancer* 2009; 9: 1 [PMID: 19118499]
 - 49 魏学明, 顾国利. 大肠癌EGFR、HER-2、VEGF表达特点及其对分子靶向治疗的指导意义. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1836-1841
 - 50 Boutry S, Burtea C, Laurent S, Toubeau G, Vander Elst L, Muller RN. Magnetic resonance imaging of inflammation with a specific selectin-targeted contrast agent. *Magn Reson Med* 2005; 53: 800-807 [PMID: 15799062]
 - 51 Anderson SA, Rader RK, Westlin WF, Null C, Jackson D, Lanza GM, Wickline SA, Kotyk JJ. Magnetic resonance contrast enhancement of neovasculature with alpha(v)beta(3)-targeted nanoparticles. *Magn Reson Med* 2000; 44: 433-439 [PMID: 10975896]
 - 52 梁治平, 曾旭文. Gd(III)类分子探针在MRI分子影像学中的研究进展. 临床放射学杂志 2006; 25: 782-784
 - 53 Hwang do W, Ko HY, Kim SK, Kim D, Lee DS, Kim S. Development of a quadruple imaging modality by using nanoparticles. *Chemistry* 2009; 15: 9387-9393 [PMID: 19658128]
 - 54 Qiao R, Yang C, Gao M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to in vivo MRI applications. *J Mater Chem* 2009; 19: 6274-6293 [DOI: 10.1039/B902394A]
 - 55 De Leon-Rodriguez LM, Lubag AJ, Malloy CR, Martinez GV, Gillies RJ, Sherry AD. Responsive MRI agents for sensing metabolism in vivo. *Acc Chem Res* 2009; 42: 948-957 [PMID: 19265438]
 - 56 周晖, 吴俊娇, 范洁琳. 多模态分子影像技术应用于肿瘤的研究进展. 中国医学影像学杂志 2011; 19: 794-797
 - 57 张兵波, 宫晓群, 李卓权. 用于疾病诊断的Gd III/量子点多模态成像探针的构建. 高等学校化学学报 2010; 31: 982-985
 - 58 宋歌. 靶向RGD-Gd荧光纳米探针在体外大肠癌细胞的MRI显像研究. 苏州大学, 2011
 - 59 张琨. 抗血管内皮生长因子MR靶向超顺磁性分子探针的构建及体外大肠癌细胞显像的实验研究. 中华放射学杂志 2010; 44: 84-91
 - 60 乔瑞瑞, 曾剑峰. 磁性氧化铁纳米颗粒-通向肿瘤磁共振分子影像的重要基石. 物理化学学报 2012; 28: 993-1011

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.