doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.16.003

DCE-MRI 药代动力学参数评估患癌胰腺不同区域功能状态的价值研究*

赵娓娓¹ 宦 怡¹ 郑敏文¹ 张劲松¹ 田 健¹ 全志永² (1空军军医大学第一附属医院放射科 陕西西安 710032;2 空军军医大学第一附属医院核医学科 陕西西安 710032)

摘要 目的:比较胰腺癌(pancreatic cancer, pCa)患者癌灶区、近端胰腺区、远端炎性区及正常胰腺的动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)药代动力学参数 K^{tums} 和 k_{ep}, 无创量化患癌胰腺不同区域微血管功能状态, 评估 pCa 近端 胰腺组织是否为相对正常的胰腺组织。方法:收集病理及临床证实的 pCa 患者 29 例,随机选取正常志愿者 30 例。所有受试者行 胰腺 DCE-MRI 扫描并计算每个观测区的 K^{tums} 和 k_{ep}。根据患癌胰腺不同区域状态的差异,将其分为 pCa 组、癌灶近端胰腺组、癌 灶远端炎症组,30 例正常志愿者胰腺为正常对照组。采用 One-way ANOVA 分别比较不同组别间 K^{tums}、k_{ep} 的差异。结果:胰腺癌、 近端胰腺区、远端炎症区及正常胰腺的 K^{tums} 和 k_{ep} 分别是 0.114± 0.023、0.066± 0.009、0.323± 0.026、0.061± 0.005 和 0.341± 0.077、0.105± 0.017、0.772± 0.068、0.107± 0.005。 pCa 的 K^{tums} 和 k_{ep} 高于近端胰腺区和正常胰腺,而低于远端炎症区,远端炎症区 的 K^{tums} 和 k_{ep} 高于 pCa、近端胰腺区和正常胰腺,以上 P均 <0.001;而近端胰腺和正常胰腺的 K^{tums} 和 k_{ep} 均无统计学差异(P=0. 298、0.893)。结论:患癌胰腺不同区域微血管功能状态有明显差异,同时提示 pCa 近端≥ 1 cm 的区域为相对正常的胰腺区,以上 可为 pCa 精准治疗、手术切缘选择提供参考。

关键词:胰腺癌;动态对比增强磁共振成像;药代动力学参数;功能状态 中图分类号:R735.9;R816.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6373(2020)16-3011-06

The Value of DCE-MRI Pharmacokinetic Parameters in Evaluating the Functional Status of Different Regions of Pancreatic Cancer*

ZHAO Wei-wei', HUAN Yi', ZHENG Min-wen', ZHANG Jin-song', TIAN Jian', QUAN Zhi-yong2

(1 Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To compare dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) pharmacokinetic parameters K^{trass}, k_{qp} of normal pancreas and the tumor region, proximal pancreatic region, distal inflammatory region in patients with pancreatic cancer, and to non-invasively quantify the functional status of different regions of the pancreas with cancer. To evaluate whether the proximal pancreatic tissue adjacent to pCa is normal. **Methods:** 29 histologically and clinically proven patients with pancreatic cancer and 30 normal volunteers underwent DCE-MRI. DCE-MRI pharmacokinetic parameters (K^{trass} and k_{qp}) for each observation region were calculated. Pancreases with cancer were divided into pancreatic cancer, proximal pancreas and distal inflammation groups. Pancreases of 30 normal volunteers were as normal control group. One-way ANOVA test were used to evaluate the differences of K^{trass} and k_{qp} among different groups. **Results:** K^{trass} and k_{qp} in pancreatic cancer, proximal pancreatic region, distal inflammatory region and normal pancreas were 0.114 ± 0.023, 0.066 ± 0.009, 0.323 ± 0.026, 0.061 ± 0.005 and 0.341 ± 0.077, 0.105 ± 0.017, 0.772 ± 0.068 and 0.107 ± 0.005, respectively. The K^{trass} and k_{qp} of pCa were higher than that of proximal pancreas region and normal pancreas, and lower than that of distal inflammatory region (*P* all <0.001). However there were no significant differences of K^{trass} and k_{qp} between proximal pancreas region and normal pancreas with cancer. Proximal pancreas region away from tumor \geq 1 cm is relatively normal pancreas. These provide references for precise treatment and surgical margin selection of pancreatic cancer.

Key words: Pancreatic cancer; Dynamic contrast-enhanced MRI; Pharmacokinetic parameters; Functional status Chinese Library Classification(CLC): R735.9; R816.5 Document code: A Article ID: 1673-6273(2020)16-3011-06

前言

胰腺癌(pancreatic cancer, pCa)是最常见的胰腺恶性肿瘤, 且近年来发病率呈明显上升趋势^[1]。临床上多数 pCa 患者发现

作者简介:赵娓娓(1984-),女,博士,副主任医师,主要研究方向:腹部影像诊断,电话:18291925088,E-mail: pretywei@163.com

△ 通讯作者:全志永,主要研究方向:肿瘤影像学研究,E-mail: qzy1503@163.com

^{*}基金项目:国家自然科学基金项目(81220108011);西京医学学科助推计划(XJZT19ML03)

⁽收稿日期:2020-02-10 接受日期:2020-02-28)

时已为进展期,预后极差,5年生存率仅为2%-9%^[23]。尽管 pCa 的治疗方法不断改进,但手术仍是治愈的唯一方法。研究发现 手术切缘阳性与否与患者复发和生存率密切相关⁶⁷。pCa 呈侵 润性生长,边界欠清,同时其起源于胰腺导管上皮,常引起胰管 梗阻¹⁰,导致远端梗阻性胰腺炎,致使原发病灶的边界更加不 清,为制定合理的手术方案、明确具体手术范围造成了困扰。研 究发现由于诸如以上原因,40%左右的胰腺癌患者术缘存在阳 性^{17]}。因此有效鉴别 pCa 区、远段梗阻性炎症区、近端正常胰腺 区,评估 pCa 旁相对正常的胰腺组织区是否在肿瘤的影响下发 生了微观病理变化,对于优化治疗方案、评估预后尤为重要。但 是现有常规影像技术多属于解剖成像,无法完美胜任。动态对 比 增 强 磁 共 振 成 像 (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)作为功能成像之一,可评估组织灌注和微血管功能 状态,越来越多地用于肿瘤评估、诊断鉴别诊断以及疗效评估 等^[8]。那么 DCE-MRI 能否有效评估患癌胰腺不同区域功能状 态、有效鉴别 pCa 及癌旁组织值得进一步研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2015年5月至2019年8月,疑诊 pCa的38例患者被招募到影像中心。该研究获得了院伦理委员会的批准,所有受试者均签署了知情同意书。受试者需满足以下纳入及排除标准: 1)超声、CT或其他影像学检查初诊为 pCa;2)无影响胰腺的其他疾病;3)无肌注山茛菪碱及磁共振扫描禁忌症;4)扫描前胰腺肿块未经治疗及干预。38例患者经筛选,图像质量较差、无法准确进行量化分析的3例被排除,最后失访的4例被排除, 肿块性胰腺炎1例被排除,胰腺神经内分泌肿瘤1例被排除。 最终,经手术、穿刺病理或临床随访证实的29例 pCa患者被纳入,另选取30例正常志愿者作为对照组。

1.2 DCE-MRI 扫描及图像分析

采用全身 3.0T MR 扫描仪(Discovery MR750,GE 药业,美 国)采集胰腺 MRI 图像,八通道相控阵体部线圈。所有受试者 扫描前均禁饮、禁食 4 h,扫描前 10 min 肌注山莨菪碱(654-2, 杭州民生药业有限公司,中国)10 mg。先行 T2W 扫描,再行 T1W 扫描(3D 梯度回波序列),用可变翻转角法计算 T1 mapping,反转角 = $[5,10,15,20]^{\circ}$ 。然后行 DCE-MRI 扫描,采用 3D 梯度回波 LAVA 序列。参数如下:反转角 = 20° , TR = 3.2ms, TE = 1.5 ms, FOV = 360×360 mm²,矩阵 = 260×160 ,层数 = 60,层厚 = 4 mm,带宽 83.33 Hz/pixel。DCE-MRI 扫描时间为 8 s/ 期,40 期,共用时 320 s。扫描三期后以浓度 0.1 mmol/kg 体 重、速率 2.5 mL/s 团注对比剂 Gd-DTPA(欧乃影,GE 药业,中 国),后立即推注 20 mL 生理盐水冲管。

图像由两名工作经验大于8年的腹部 MRI 医师判阅、分析及处理,两者意见不一致时,由工作经验大于20年的腹部 MRI 专家校准。

将 DCE-MRI 图像导入工作站,使用 Research-DCEMRI Tool 软件(Omni Kinetics, Version 2.00,GE 药业,上海,中国)行量化分析。第一步图像配准,以减少运动和呼吸伪影;第二步依次载入翻转角图像和配准的图像;第三步腹主动脉上画取感兴趣区(regions of interest, ROI)后计算动脉输入函数(arterial input function, AIF);第四步在患癌胰腺不同区域及正常胰腺上

手动画取 ROI, 画取 ROI 的瘤旁区与病灶边缘相差≥ 1 cm,尽量包含所有待测组织, 避免到达组织边缘以避免部分容积效应,另外尽量避开血管及主胰管。获取 ROI 的多少取决于病灶或待测区域的大小和层数的多少。第五步选择 Extended Tofts Linear 模型计算量化参数 K^{rass}、k_{ep},分别取每个区域所有 ROI 测量参数的均值作为相应区域最终参数值。

1.3 分组

由于胰腺癌起自胰腺导管上皮,早期就会引起导管、胰管 的梗阻,后方胰液由于排出不畅,大部分会发生梗阻性胰腺炎, 那么癌灶后方这个梗阻性胰腺炎区相较于病灶和胰头区是位 于癌灶远端区的,所以我们定义其为"癌灶远端炎性区";其诊 断依据是:癌灶后方胰管扩张,相应区域胰腺信号改变(较正常 胰腺组织 T1WI 信号减低,T2WI 信号增高),由于病程和炎性 程度不同,该区域可有可无胰腺肿胀,胰周可有可无渗出。最终 根据患癌胰腺不同区域的情况,将其分为 pCa 区、癌灶近端胰 腺区、癌灶远端炎性区,故相应分为 pCa 组、近端胰腺组、远端 炎症组。30 例正常胰腺作为正常胰腺组(对照组)。

1.4 统计学分析

组间药代动力学参数差异比较采用 One-way ANOVA;方 差齐性检验 P>0.05 时,两两比较采用 LSD 法,方差齐性检验 P <0.05 时,两两比较采用 Tamhane 法。P<0.05 表示差异有统 计学意义。统计学分析采用 SPSS 19.0 统计学软件。

2 结果

2.1 受试者及病灶一般情况及特征

患者及病灶的临床及病理特征见表1所示。

29 例 pCa 患者纳入研究(年龄范围 20-74 岁,平均年龄 49.7 岁;男性 14 例,年龄范围 28-64 岁,平均年龄 47.9 岁;女性 15 例,年龄范围 20-74 岁,平均年龄 51.8 岁)。病灶最大径范围 为 2.0-4.5 cm,分布于胰腺不同区域:胰头(n=20),胰颈(n=2), 胰体(n=4),胰尾(n=1),胰体尾弥漫分布(n=2)。病灶分化程度 如下:低分化(n=1),中 - 低分化(n=6),中分化(n=10),高 - 中 分化(n=3),高分化(n=1),不确定分化(n=8)。pCa 组(n=29);由 于其中 4 例发生在胰头区的病灶紧邻胰头近端边缘,故无法测 量癌灶近端胰腺区的参数,因此近端胰腺组(n=25);由于 1 例 pCa 发现在胰尾,2 例为体尾弥漫浸润,因此无远端梗阻性胰腺 炎症区,另外 3 例 pCa 患者由于病灶相对较小后方梗阻性炎症 区不明显,故远端炎症组(n=23)。30 例正常志愿者胰腺作为对 照组。

2.2 胰腺癌及正常志愿者胰腺增强及功能成像表现

pCa 和正常胰腺的增强及药代动力学参数图如图 1、2 所示。胰腺癌增强时呈轻度强化,强化程度低于周围胰腺实质,其 K^{trans} 和 k_{φ} 相对较低(见图 1)。正常志愿者胰腺实质强化均匀,表现为低 K^{trans} 和 k_{φ} (见图 2),其内见胰管影。

2.3 患癌胰腺与正常胰腺 DCE-MRI 药代动力学参数比较

pCa、近端胰腺区、远端炎症区及正常胰腺的药代动力学参数两两比较:除近端胰腺和正常胰腺的 K^{tuus} 和 k_o,无统计学差异外,其余两两比较均有明显统计学差异(表 2)。pCa 区的 K^{tuus} 和 k_o,明显高于近端胰腺区和正常胰腺,而低于远端炎症区(表 2,图 3、4)。远端炎症区的 K^{tuus}和 k_o,明显高于 pCa 区、近端胰腺区和正常胰腺(表 2,图 3、4)。

表1 pCa 患者及病灶的临床及病理特征

Table 1 Clinical and pathological characteristics of patients and pancreatic cancer

		Ν
Sex		
	Male	14
	Female	15
Site		
	Head of pancreas	20
	Neck of pancreas	2
	Body of pancreas	4
	Tail of pancreas	1
	Diffuse in body and tail	2
Differentiation grade		
	Low differentiation	1
	Low-medium differentiation	6
	Medium differentiation	10
	Medium-high differentiation	3
	High differentiation	1
	Uncertain differentiation	8
Maximum diameter		
	≤ 2 cm	1
	>2≤ 3 cm	18
	>3≤ 4 cm	6
	> 4 cm	4
Heterogeneity		
	Uniform	7
	Non-uniform	22
Pattern of enhancement		
	Slow-in and slow-out(less than pancreas)	26
	Slow-in and slow-out(equal to pancreas)	3



图 1 57 岁男性胰头区胰腺癌患者。A 为原始增强图,示胰头区胰腺癌呈轻度强化(白箭头所示),B 为胰腺癌 K^{tame} 图(白箭头所示,K^{tame}=0.121), C 为胰腺癌 k_{ep} 图(白箭头所示,k_p=0.396)

Fig.1 Images of a 57-year-old male with pancreatic cancer in the pancreatic head. A is contrast enhanced image, shows a mildly enhanced lesion in the head of pancreas (white arrow). B is K^{trans} image of pancreatic cancer (white arrow, K^{trans}=0.121). C is k_{ep} image of pancreatic cancer

(white arrow, k_{ep}=1.441)



图 2 43 岁男性正常志愿者。A 为胰腺原始增强图,示胰腺均匀强化(白箭头所示),胰管未强化,B 为胰腺 K^{tarts} 图(白箭头所示,K^{tarts}=0.060), C 为胰腺 k_{ep} 图(白箭头所示,k_{ep}=0.105)

Fig.2 Images of a normal 43-year-old male volunteer. A is contrast enhanced image, shows uniform enhancement of the pancreas (white arrow) and unenhanced pancreatic duct. B is K^{trans} image of pancreas (white arrow, $K^{trans}=0.060$). C is k_{ep} image of pancreas (white arrow, $k_{ep}=0.105$)

Tuble 2 Comparison of DCD with plantacokinetic parameters between pareneas with earlest and normal pareneas				
Group/P	N	K ^{trans} (mL/min)	k _{ep} (mL/min)	
pCa	29	0.114± 0.023	0.341± 0.077	
Proximal pancreatic region	25	0.066± 0.009	0.105± 0.017	
Distal inflammatory region	23	0.323± 0.026	0.772± 0.068	
Normal pancreas	30	0.061± 0.005	0.107± 0.005	
P (pCa vs Proximal pancreatic region)		< 0.001	< 0.001	
P (pCa vs Distal inflammatory region)		< 0.001	< 0.001	
P (pCa vs Normal pancreas)		< 0.001	< 0.001	
P (Proximal pancreatic region vs Distal inflammatory region)		< 0.001	< 0.001	
P (Proximal pancreatic region vs Normal pancreas)		0.298	0.893	
P (Distal inflammatory region vs Normal pancreas)		< 0.001	< 0.001	

表 2 患癌胰腺及正常胰腺 DCE-MRI 药代动力学参数比较

Table 2 Comparison of DCE-MRI pharmacokinetic parameters between pancreas with cancer and normal pancreas











Fig.4 K_{ep} box plots of pCa, proximal pancreatic region, distal inflammatory region and normal pancreas, which shows the k_{ep} value of pCa is significantly higher than that of the proximal pancreatic region and the normal pancreas, but lower than that of the distal inflammatory region (• and * represent outliers)

3 讨论

pCa由于起自于胰腺导管上皮,故癌发生时,即使病灶很小也常引起胰管梗阻、胰液排泄不畅、腺泡压力增高,甚至诱发炎性因子的释放,从而导致梗阻性胰腺炎^[9,10];而患癌胰腺癌灶 近端区域不受梗阻的影响,但是否受肿瘤微浸润影响呢,这也 是本研究的重点之一;藉此我们将患癌胰腺分为近端胰腺区、 pCa区及远端炎症区,通过不同区域DCE-MRI药代动力学参 数的比较,无创量化评估不同区域的生理、病理状态,可为胰腺 癌的精准治疗、精准手术提供参考。

Ktrans 作为 DCE-MRI 的重要药代动力学参数之一[11-15],代表 对比剂从血管内转移到血管外细胞外间隙(extravascular extracellular space, EES)的转运常数,其可评估毛细血管的渗透性 以及组织、肿瘤的血流灌注情况10,可用于肿瘤及病变的评估、 诊断、鉴别诊断以及疗效评估等[17-21]。本研究显示,pCa的 Ktrans 值高于近端胰腺区及正常胰腺,这主要和 pCa 的微血管功能状 态与近端胰腺区以及正常胰腺的不同有关。K^{rans} 值不仅依赖于 相应组织的血流灌注情况,即血容量、血流量,主要和微血管的 表面积、渗透性密切相关[16]。尽管由于 pCa 富含纤维组织[2],肿 瘤内微血管含量相对较少[23],相对于正常胰腺组织呈现乏血供 表现,但是肿瘤组织为了生长和营养的平衡,新生不成熟血管 仍然较多存在,其微血管表面积和通透性可能远远高于正常胰 腺组织,两种因素共同作用下可能渗透性占了优势,导致 pCa 的 Kuans 高于近端胰腺区及正常胰腺组织。姚等[24]在以往研究中 也发现 pCa 与近端胰腺区、正常胰腺组织的 Ktms 值不同,但是 他们发现 pCa 的 Ktms 值低于近端胰腺区和正常胰腺组织,这 可能和 pCa 的分化程度分布不均、肿瘤异质性等有关,另外采 集方法、造影剂注射速率、时间分辨率、计算模型等不同,也可 能会影响分析结果。除此之外,本研究还发现 pCa 的 K^{trans} 值较 远端炎症区低,这也反映 pCa 的微血管功能状态、渗透性等与 远端炎症区存在差异。pCa为乏血供肿瘤,其血容量、血流量相 对较低,另外 pCa 内可能存在较多的纤维结缔组织增生,使得 其Kmm值相对较低。而癌灶远端的炎症区存在大量致炎因子和 炎性细胞的渗出,可能会导致血管渗透性的增加,另外炎性区 新生血管较多且较为成熟,且其内结缔组织和纤维组织增生程 度较低,综合作用导致炎性区 Kuans 值较癌灶区为高。然而姚等 ¹²⁴的研究发现 pCa 和远端炎症区的 K^{trans} 值无统计学差异,分析 可能与肿瘤分化程度、分布及异质性存在差异、远端炎症区进 程存在不同等有关。另外本研究发现癌灶近端胰腺区和正常胰 腺组织的 Krass 值差异无统计学意义。我们选取的近端胰腺区是 肿瘤近端距病灶边缘大于≥1 cm 的胰腺组织,提示该距离外 的近端胰腺组织是较为安全的正常组织,这也为 pCa 手术时术 缘的判定提供了参考。我们这一结果和姚等[24]的结果一致,但 是 Xu 等^[2]曾报道邻近胰腺组织内可能有癌细胞微浸润,并不 是完全正常胰腺组织,这可能和选取邻近组织时其距病灶的距 离有关,值得进一步研究。

k_φ 也是 DCE-MRI 的重要药代动力学参数之一^[26-28],代表 对比剂从 EES 回流入血管的速度,决定 EES 内对比剂进入血 管的流率,反映了靶组织、靶器官毛细血管通透性。本研究还发 现 pCa 的 k_φ 值高于近端胰腺区及正常胰腺,进一步说明 pCa 中存在不成熟新生血管,其微血管表面积和渗透性高于近端胰 腺区及正常胰腺组织。另外本研究还发现 pCa 的 k_p 值低于远 端炎症区,进一步说明 pCa 微血管表面积和渗透性低于远端炎 症区。本研究中,反映血管渗透性功能的参数 K^{uns} 与 k_p 在不同 区域组织间差异的高度统一也说明 DCE-MRI 药代动力学参数 在现有体系下评估胰腺组织及肿瘤比较稳定。

综上,DCE-MRI可用于无创量化评估胰腺癌不同区域的 功能状态,可为胰腺癌后续精准治疗、手术切缘选择提供参考。

参考文献(References)

- Idachaba S, Dada O, Abimbola O, et al. A Review of Pancreatic Cancer: Epidemiology, Genetics, Screening, and Management [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(4): 663-671
- [2] Raman P, Maddipati R, Lim KH, et al. Pancreatic cancer survival analysis defines a signature that predicts outcome [J]. PloS one, 2018, 13 (8): e0201751
- [3] Gruber ES, Jomrich G, Kaider A, et al. The Prognostic Index Independently Predicts Survival in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Undergoing Resection[J]. Ann Surg Oncol, 2020
- [4] Pu Shen, Kai-Jun Huang, Chuan-Zhao Zhang, et al. Surgery with adjuvant or neoadjuvant treatment vs surgery alone for resectable pancreatic cancer: A network meta-analysis[J]. World Journal of Meta-Analysis, 2019, 6: 309-322
- [5] Andrew McGuigan, Paul Kelly, Richard C Turkington, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes [J]. World Journal of Gastroenterology, 2018, 43: 4846-4861
- [6] Se Woo Kim, Se Hyung Kim, Dong Ho Lee, et al. Isolated Main Pancreatic Duct Dilatation: CT Differentiation Between Benign and Malignant Causes[J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 209(5): 1046-1055
- [7] W. S. Tummers, J. V. Groen, B. G. Sibinga Mulder, et al. Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery[J]. Br J Surg, 2019, 106(8): 1055-1065
- [8] Yousef Mazaheri, Oguz Akin, Hedvig Hricak. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of prostate cancer: A review of current methods and applications [J]. World J Radiol, 2017, 9(12): 416-425
- [9] 张慧敏,金梦,钱家鸣,等.胰腺癌合并急性胰腺炎和单纯急性胰腺炎诊断分析[J].中国实用内科杂志,2017,37(2):145-147
- [10] Motoo Yoshiharu, Xie Min-Jue, Mouri Hisatsugu, et al. Expression of interleukin-8 in human obstructive pancreatitis[J]. Journal of the pancreas, 2004, 5(3): 138-144
- [11] Hunter A Miller, Alexander W Magsam, Aria W Tarudji, et al. Evaluating Differential Nanoparticle Accumulation and Retention Kinetics in a Mouse Model of Traumatic Brain Injury via Ktrans Mapping with MRI[J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 16099
- [12] Recep Sade, Mecit Kantarci, Leyla Karaca, et al. Value of Dynamic MRI Using the Ktrans Technique for Assessment of Native Kidneys in Pre-Emptive Renal Transplantation [J]. Acta Radiol, 2017, 58 (8): 1005-1011
- [13] Lucia Manganaro, Matteo Saldari, Carlotta Pozza, et al. Dynamic Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted MR Imaging in the Characterisation of Small, Non-Palpable Solid Testicular Tumours[J]. Eur Radiol, 2018, 28 (2): 554-564

- [14] Nicolas Asquier, Guillaume Bouchoux, Michael Canney, et al. Blood-brain Barrier Disruption in Humans Using an Implantable Ultrasound Device: Quantification With MR Images and Correlation with Local Acoustic Pressure[J]. J Neurosurg, 2019
- [15] William Crowe, Lulu Wang, Zhongwei Zhang, et al. MRI Evaluation of the Effects of Whole Brain Radiotherapy on Breast Cancer Brain Metastasis[J]. Int J Radiat Biol, 2019, 95 (3): 338-346
- [16] 胡然,杨华,陈勇等. 动态增强 MR 成像在胰腺疾病中的应用[J].国际医学放射学杂志,2018,41(4):440-444
- [17] William Crowe, Lulu Wang, Zhongwei Zhang, et al. MRI Evaluation of the Effects of Whole Brain Radiotherapy on Breast Cancer Brain Metastasis[J]. Int J Radiat Biol, 2019, 95(3): 338-346
- [18] Muhammed Sedat Sakat, Recep Sade, Korhan Kilic, et al. The Use of Dynamic Contrast-Enhanced Perfusion MRI in Differentiating Benign and Malignant Thyroid Nodules [J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 71(Suppl 1): 706-711
- [19] Marta Campos, Isabel Candelária, Nickolas Papanikolaou, et al. Perfusion Magnetic Resonance as a Biomarker for Sorafenib-Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Pilot Study [J]. GE Port J Gastroenterol, 2019, 26(4): 260-267
- [20] Swathi Chidambaram, Susan C Pannullo, Michelle Roytman, et al. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Perfusion Characteristics in Meningiomas Treated with Resection and Adjuvant Radiosurgery[J]. Neurosurg Focus, 2019, 46 (6): E10
- [21] Lucia Manganaro, Matteo Saldari, Carlotta Pozza, et al. Dynamic Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted MR Imaging in the Characterisation of Small, Non-Palpable Solid Testicular Tumours[J]. Eur

Radiol, 2018, 28 (2): 554-564

- [22] Divya Thomas, Prakash Radhakrishnan. Tumor-stromal Crosstalk in Pancreatic Cancer and Tissue Fibrosis [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 14
- [23] Li Wu, Peng Lv, Haitao Zhang, et al. Dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI assessment of microvascular characteristics in the murine orthotopic pancreatic cancer model [J]. Magn Reson Imaging, 2015, 33 (6): 737-760
- [24] 姚秀忠,曾蒙苏,饶圣祥,等. 3.0T MR 灌注加权成像和扩散加权 成像在胰腺肿块诊断中的作用 [J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(7): 646-652
- [25] Xu J, Liang Z, Hao S, et al. Pancreatic adenocareinoma: dynamic 64-slice helical CT with perfusion imaging[J]. Abdom Imaging, 2009, 34: 759-766
- [26] Swathi Chidambaram, Susan C Pannullo, Michelle Roytman, et al. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Perfusion Characteristics in Meningiomas Treated With Resection and Adjuvant Radiosurgery[J]. Neurosurg Focus, 2019, 46 (6): E10
- [27] Anna G Sorace, Savannah C Partridge, Xia Li, et al. Distinguishing Benign and Malignant Breast Tumors: Preliminary Comparison of Kinetic Modeling Approaches Using Multi-Institutional Dynamic Contrast-Enhanced MRI Data From the International Breast MR Consortium 6883 Trial[J]. J Med Imaging (Bellingham), 2018, 5(1): 011019
- [28] Yousef Mazaheri, Oguz Akin, Hedvig Hricak. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Prostate Cancer: A Review of Current Methods and Applications[J]. World J Radiol, 2017, 9(12): 416-425

(上接第 3005 页)

- [35] Yang X, Lin Y, Shi Y, et al. FAP Promotes Immunosuppression by Cancer-Associated Fibroblasts in the Tumor Microenvironment via STAT3-CCL2 Signaling[J]. Cancer Res, 2016, 76(14): 4124-35
- [36] Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(3): 174-186
- [37] Neesse A,Bauer CA, Öhlund D, et al. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer-ready for clinical translation [J]. Gut, 2019, 68(1): 159-171
- [38] Paulsson J, Micke P. Prognostic relevance of cancer-associated fibroblasts in human cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2014, (25): 61-68
- [39] Kozlova N, Grossman JE, Iwanicki MP, et al. The Interplay of the Extracellular Matrix and Stromal Cells as a Drug Target in Stroma-Rich Cancers[J]. Trends Pharmacol Sci, 2020, 41(3): 183-198

- [40] Lang J, Zhao X, Qi Y, et al. Reshaping Prostate Tumor Microenvironment To Suppress Metastasis via Cancer-Associated Fibroblast Inactivation with Peptide-Assembly-Based Nanosystem [J]. ACS Nano, 2019, 13(11): 12357-12371
- [41] Yeo SY, Ha SY, Lee KW, et al. Twist1 is highly expressed in cancer-associated fibroblasts of esophageal squamous cell carcinoma with a prognostic significance [J]. Oncotarget, 2017, 8 (39): 65265-65280
- [42] Ha SY, Yeo SY, Xuan YH, et al. The prognostic significance of cancer-associated fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99955
- [43] Chan JSK, Sng MK, Teo ZQ, et al. Targeting nuclear receptors in cancer-associated fibroblasts as concurrent therapy to inhibit development of chemoresistant tumors[J]. Oncogene, 2018, 37(2): 160-173