



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.017
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.017
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(7):1011-1016.

· 临床研究 ·

超声造影定量分析评价结直肠癌肝转移化疗的早期疗效

齐文君, 廖锦堂, 陈露阳, 王译斌, 谢璐璐, 李悦怡

(中南大学湘雅医院 超声影像科, 湖南 长沙 410008)

摘要

目的: 探讨超声造影 (CEUS) 定量分析在结直肠癌肝转移辅以贝伐单抗联合细胞毒性化疗及仅细胞毒性化疗早期疗效评价中的应用价值。

方法: 将 28 例结直肠癌肝转移患者分成贝伐单抗联合 mFOLFOX6 治疗组与 mFOLFOX6 治疗组, 每组各 14 例。于第 1~4 次化疗前 1 d 行常规超声及 CEUS, 采用动态造影定量分析软件, 记录患者肝脏病灶的各项定量参数, 根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 最终结果, 分别比较两治疗组中有效患者与无效患者第 1 次化疗前 1 d 与第 2 次化疗前 1 d 病灶定量参数变化百分数的差异。

结果: 贝伐单抗联合 mFOLFOX6 治疗组有效患者与无效患者病灶定量参数峰值强度 (PI) 变化百分数差异有统计学意义 ($P=0.03$), 余参数差异无统计学意义 (均 $P>0.05$); mFOLFOX6 治疗组有效患者与无效患者病灶各参数变化百分数比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

结论: CEUS 定量参数 PI 对于结直肠癌肝转移贝伐单抗联合细胞毒性化疗早期疗效评价有一定应用价值。

关键词

结直肠肿瘤; 肿瘤转移; 肝; 超声检查

中图分类号: R735.3

Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasonography for evaluation of early response of colorectal cancer liver metastasis to chemotherapy

QI Wenjun, LIAO Jintang, CHEN Luyang, WANG Yibin, XIE Lulu, LI Yueyi

(Department of Ultrasonography, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Objective: To determine the application value of quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in evaluation of early response of colorectal cancer liver metastasis to bevacizumab plus cytotoxic chemotherapy or cytotoxic chemotherapy alone.

Methods: Twenty-eight patients with colorectal cancer liver metastasis were designated to bevacizumab plus mFOLFOX6 treatment group and mFOLFOX6 alone treatment group, with 14 cases in each group. Conventional ultrasound and CEUS were performed 1d prior to the first four administrations of chemotherapy, and quantitative parameters of liver metastases were recorded by using contrast dynamic software. Based on the final results assessed according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), the differences in percentage change of the quantitative parameters of the liver lesions between 1d prior to first-course chemotherapy and 1d

基金项目: 湖南省科学技术厅科技计划资助项目 (08SK3099)。

收稿日期: 2015-02-02; 修订日期: 2015-03-26。

作者简介: 齐文君, 中南大学湘雅医院住院医师, 主要从事腹部、浅表器官及外周血管超声诊断方面的研究。

通信作者: 廖锦堂, Email: liaojintang@hotmail.com

prior to second-course chemotherapy were compared between responders and non-responders of the two groups, respectively.

Results: The percentage change of lesion quantitative parameter peak intensity (PI) was statistically different ($P=0.03$), but that of all other parameters showed no statistical difference between responders and non-responders in bevacizumab plus mFOLFOX6 treatment group (all $P>0.05$); no statistical difference was noted in percentage change of lesion quantitative parameters between responders and non-responders in mFOLFOX6 alone treatment group (all $P>0.05$).

Conclusion: CEUS quantitative parameter PI has certain application value in evaluation of early response of colorectal cancer liver metastasis to bevacizumab plus cytotoxic chemotherapy.

Key words

Colorectal Neoplasms; Neoplasm Metastasis; Liver; Ultrasonography

CLC number: R735.3

肝脏是结直肠癌的最好发转移部位。对于可以切除的肝转移瘤者, 10年生存率可达20%^[1]。然大多数病人肝转移瘤无法一期切除, 而新辅助化疗可减小肿瘤负荷并将其二期切除。肿瘤分子靶向治疗中的抗血管内皮生长因子抗体贝伐单抗已用于临床治疗。虽然其联合化疗方案疗效更好, 但棘手之处为对于该方案有效者常无法早期识别。无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 是基于肿瘤治疗反应的重要终点指标, 然而随着生存率的提高、治疗时间延长^[2], 取得中位生存期将耗费更多时间。评价肿瘤血管生成的金标准是微血管密度, 然而其为有创检查, 且由于肿瘤异质性, 活检标本常存在取样偏倚。作为临床II期试验主要终点指标的实体瘤化疗客观缓解率评价通常采用的是世界卫生组织标准^[3]或实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)^[4], 然由于靶向治疗可使肿瘤在治疗早期即发生坏死而体积无缩小, 其评价尚存在局限^[5]。

功能性成像既可反映肿瘤的形态学变化, 同时研究血流、代谢等反映靶向治疗早期变化的指标而成为近年研究的热点。研究表明在靶向治疗后第2天, 有效患者反映肿瘤局部血流灌注的超声造影 (contrast enhanced ultrasonography, CEUS) 定量指标即可显著降低^[6-7]。《超声造影在非肝器官的临床应用指南 (2011年版)》指出, 基于评价肿瘤大小的RECIST已不能满足肿瘤血管靶向治疗^[8]。《肝脏超声造影指南与药物临床试验管理规范 (2012年版)》也指出, RECIST和世界卫生组织测量标准并不能满足抗肿瘤血管生成靶向治疗早期疗效评价, 而多项研究已表明CEUS

可以满足^[9]。本研究拟通过CEUS定量分析 (团注法) 评价肝转移瘤传统化疗和靶向治疗疗效, 得出较敏感的反映肿瘤血管变化的血流灌注参数, 分析CEUS评价肝转移瘤化疗疗效的优势及不足。

1 资料与方法

1.1 病例收集

自2012年10月—2013年10月收集经病理证实的晚期癌症患者, 在其开始新的化疗前28 d内并尽量接近化疗起始日行对比增强计算机断层X线扫描术 (CECT) 或对比增强磁共振成像 (CEMRI), 以CECT或CEMRI诊断新发、进展或疑似肝转移瘤不能一期切除的患者为研究对象, 各研究对象至少有一个可测量靶病灶, 年龄>18岁。本试验经中南大学湘雅医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。排除标准: 既往使用六氟化硫微泡过敏, 对其它药物过敏或有哮喘、荨麻疹病史, 近期有不可控制的高血压、严重心律失常或出血倾向, 本研究前28 d内曾行放化疗或大手术。本试验共收集31例患者, 其中结直肠癌肝转移者分别为15、13例; 肺腺癌、胃癌、鼻咽癌肝转移者各1例, 因病例数过少, 未纳入统计分析。

1.2 治疗方案

本试验结直肠癌肝转移者治疗分为两种方案。(1) 贝伐单抗联合mFOLFOX6方案 (12周期)。剂量: 贝伐单抗 7.5 mg/m^2 , 第1天静脉输注; 奥沙利铂 85 mg/m^2 , 第1天静脉滴注; 亚叶酸钙 400 mg/m^2 , 第1天静脉滴注; 5-氟尿嘧啶 400 mg/m^2 , 静脉滴注, 5-氟尿嘧啶 2400 mg/m^2 , 维持静脉滴注46 h。(2) mFOLFOX6方案 (12周期)。

剂量:奥沙利铂 85 mg/m^2 ,第1天静脉滴注;亚叶酸钙 400 mg/m^2 ,第1天静脉滴注;5-氟尿嘧啶 400 mg/m^2 ,静脉团注,5-氟尿嘧啶 2400 mg/m^2 ,维持静脉滴注46 h。两种方案均以14 d为1个周期。

1.3 CEUS

对于本试验结直肠癌肝转移患者,由2名有5年以上CEUS经验的超声医生于第1~4次化疗前1 d行CEUS。

超声仪器为Siemens ACUSON S2000彩色多普勒超声诊断仪,采用4C-1探头,频率为2.0~4.5 MHz,机械指数(mechanical index, MI)为0.05~0.06,对于同一患者保持治疗前后CEUS所有参数条件不变,如低MI、增益、聚焦点个数及深度等。先用二维及彩色多普勒超声判定肿瘤个数、大小(3个垂直相交的径线)、边界、形态、回声及血供情况以做出初步判断,有多个转移灶时选择1个最易观察且坏死率小于肿瘤体积50%的病灶作为CEUS监测病灶。所监测病灶应有相应参照物以保证治疗前后扫查切面一致,如胆囊、肝包膜等。造影剂为注射用六氟化硫微泡声诺维,将5 mL生理盐水注入该瓶内制成混悬液,抽取2.4 mL以团注法经肘前静脉注入(由同一护士尽量用同一速度团注),尾随快速注入5 mL生理盐水冲洗。启动对比脉冲序列造影模式,嘱患者平静呼吸,动态观察肝脏和病灶在动脉期、门脉期、延迟期的增强表现,共3 min,对于所监测病灶记录瘤内坏死有无及范围、延迟期病灶大小(3个垂直相交的径线)。记录动态图像数据90 s以DICOM格式存档。

启动本机动态造影定量分析软件Contrast Dynamic Software,逐帧查看视频,选择病灶增强最强时的图像,选取感兴趣区(region of interest, ROI),在所选ROI内分别划定基本在同一深度代表病灶和正常肝组织的ROI,面积均为 $(25 \pm 1.99)\text{ mm}^2$,获得以时间(s)为横坐标、信号强度(%)为纵坐标的时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)及4个伽玛系数变值作为定量参数:峰值强度(peak intensity, PI)(%)、曲线下面积(area under the curve, AUC)(%s)(以上2项与血容量相关)、达峰时间(time to peak, TTP)(s)(与血流速度相关)、平均渡越时间(mean transit time, MTT)(s)。PI为信号强度最高值,TTP为开始增强至达到PI的时间,MTT为PI一半时所对应的时间段。

1.4 疗效评价

CECT或CEMRI参照美国国家癌症综合网络指南^[10]执行,对于结直肠癌肝转移患者于化疗第3周期后、第4周期前复查。根据RECIST 1.1,将疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病进展(progression disease, PD)、疾病稳定(stable disease, SD)^[6],并将本试验研究对象分为有效患者、无效患者,其中有效患者为CR、PR、SD,无效患者为PD。

1.5 统计学处理

将结直肠癌肝转移患者分为贝伐单抗联合mFOLFOX6治疗组及mFOLFOX6治疗组,使用统计学软件为SPSS 22.0。计算患者第1次化疗前1 d与第2次化疗前1 d病灶各定量参数变化百分数,采用Wilcoxon秩和检验,分别比较两治疗组中有效患者与无效患者病灶各定量参数变化百分数, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象及疗效

本试验收集的28例结直肠癌肝转移患者,联合治疗组14例,平均年龄(56 ± 15)岁;其中男11例,女3例;有效患者11例,无效患者3例。mFOLFOX6治疗组14例,平均年龄(52 ± 10)岁;其中男8例,女6例;有效患者11例,无效患者3例。

2.2 超声造影

二维超声基线评估,联合治疗组病灶最长径平均值(3.5 ± 1.5)cm,有效患者中最长径均减小(百分数范围为8%~34%),无效患者中最长径均增大(百分数分别为3%、19%、29%);mFOLFOX6治疗组病灶最长径平均值(1.9 ± 0.9)cm,有效患者中最长径均减小(百分数范围为9%~27%),无效患者中最长径均增大(百分数分别为9%、22%、24%)。

联合治疗组中有效患者与无效患者病灶定量参数PI变化百分数差异有统计学意义($P=0.03$),余参数差异无统计学意义(均 $P>0.05$)(图1)(表1);mFOLFOX6治疗组有效患者与无效患者病灶各参数变化百分数比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表2)。

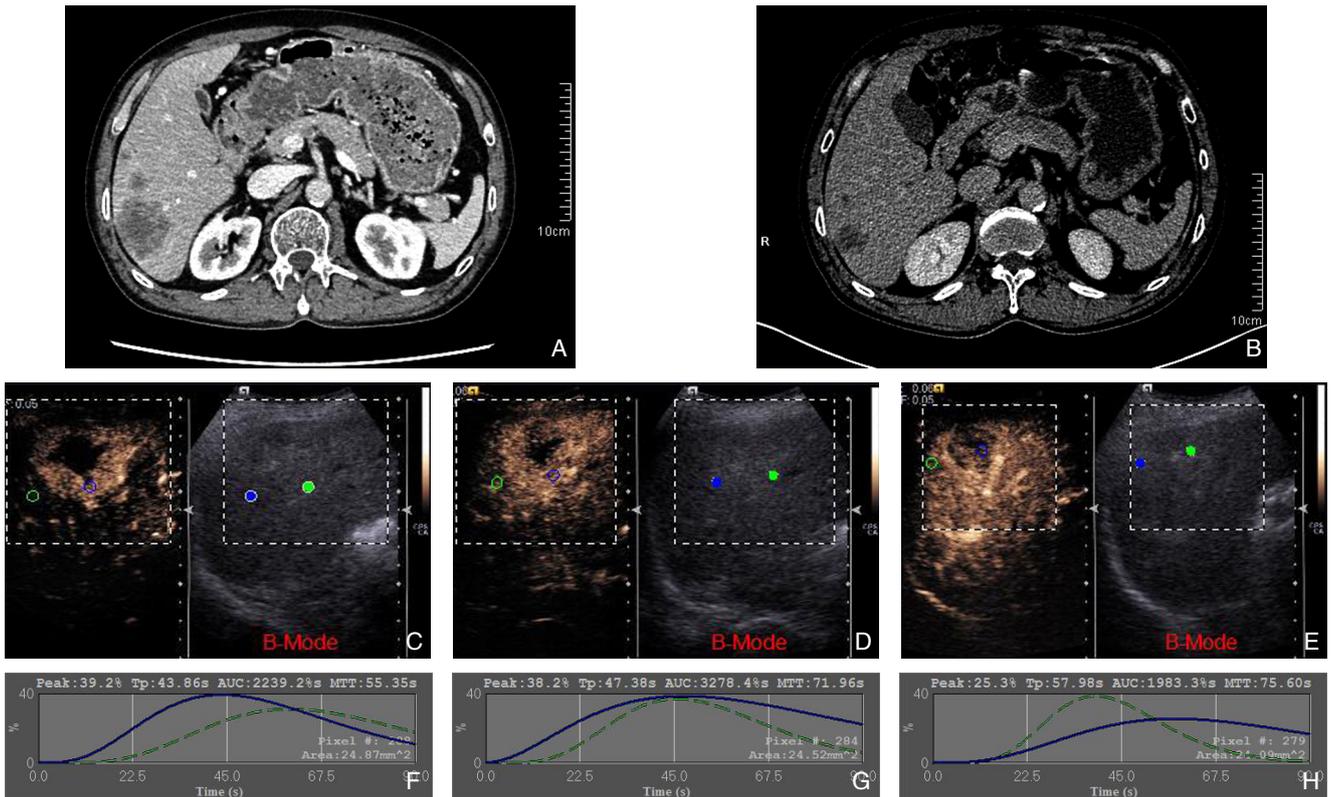


图 1 贝伐单抗联合 mFOLFOX6 治疗有效者治疗前后肝脏 CT、CEUS、TIC 表现 A、B：分别为化疗前、3 周期后肝脏 CT 图像；C、D、E：分别为化疗前、第 1 周期后、第 3 周期后 CEUS 图像（图蓝线圈代表转移灶，绿线圈代表周边正常肝组织）；F、G、H：分别为化疗前、第 1 周期后、第 3 周期后的 TIC（蓝线代表转移灶，绿线代表周边正常肝组织）

Figure 1 Liver CT, CEUS and TIC findings in responder undergoing bevacizumab plus cytotoxic chemotherapy A, B and C: CT images of liver before and at 3 cycles after chemotherapy, respectively; C, D and E: CEUS images before and at one cycle and 3 cycles after chemotherapy, respectively (blue ring representing metastasis and green ring representing normal liver tissue); F, G and H: TIC images before and at one cycle and 3 cycles after chemotherapy, respectively (blue line representing metastasis and green line representing normal liver tissue)

表 1 联合治疗组有效患者与无效患者病灶定量参数变化百分数比较 (%)

Table 1 Comparison of changing percentages of lesion quantitative parameters between responders and non-responders in combination treatment group (%)

定量参数	有效患者 (n=11)	无效患者 (n=3)	Z	P
PI	-35	2	-2.19	0.03
TTP	8	10	-0.08	0.94
AUC	-21	10	-0.86	0.39
MTT	4	7	-0.08	0.94

注：表中数据为变化百分数的中位数

Note: Data are presented as the median of the changing percentage

表 2 mFOLFOX6 治疗组有效患者与无效患者病灶定量参数变化百分数比较 (%)

Table 2 Comparison of changing percentages of lesion quantitative parameters between responders and non-responders in mFOLFOX6 alone treatment group (%)

定量参数	有效患者 (n=11)	无效患者 (n=3)	Z	P
PI	-27	2	-1.48	0.14
TTP	7	-3	-1.01	0.31
AUC	11	-14	-0.08	0.94
MTT	9	-6	-1.09	0.28

注：表中数据为变化百分数的中位数

Note: Data are presented as the median of the changing percentage

3 讨论

CEUS 灌注成像在靶向治疗监测中所用数学模型为团注法模型或击破-再灌注模型，多项研

究已得出 CEUS 对多种靶向药物可早期评价疗效，且指南也已明确 CEUS 在肿瘤血管靶向治疗中的监测意义^[8-9]，由于所监测肿瘤的病理类型、治疗方案、使用的超声仪器、定量分析软件及所含参数

等不同,尚未得出明确统一的定量指标及监测时间点。如对于团注法模型,Kniering等^[11]的研究表明索拉非尼治疗肝细胞型肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)有效患者TTP于治疗1、3个月后明显延长;Lassau等^[12]在使用CEUS监测masatinib治疗胃肠道间质瘤疗效的研究中得出与血容量相关的参数AUC、流入相曲线下面积(area under the wash-in, AUWI)、流出相曲线下面积(area under the wash-out, AUWO)于治疗第15天可预测疗效,而该团队在肾细胞癌转移使用舒尼替尼治疗的疗效评价研究中得出第15天与第0天参数比有意义的参数为PI、流入相斜率、TTP、AUC、AUWO^[13]。而对于击破-再灌注模型,如Watson等^[14]的研究显示,AG-028262作为强效血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂可显著抑制肿瘤生长,延长超声造影剂肿瘤体素再灌注时间。

对于细胞毒性化疗使用CEUS评价疗效的研究相对很少,所得有意义参数也不尽相同。如Wang等^[15]得出, MCF-7乳腺癌荷瘤裸鼠使用阿霉素治疗2 d后,峰值强度、流入相曲线下面积、流入相斜率、流入相灌注指数较对照组差异有统计学意义。该研究小组使用击破-再灌注模型,则得阿霉素治疗组信号强度A、时间常数 β 及 $A*\beta$ 均显著降低^[16]。

靶向治疗有效患者通常于治疗早期肿瘤大小无改变,而本研究联合治疗组最长径于第1周期后均减小,可能与其联合细胞毒性化疗有关。贝伐单抗联合mFOLFOX6治疗第1周期后,有效患者与无效患者相比PI显著降低,可作为评价该方案的有意义参数。由TIC可获得两种信息,一种与时间相关,如到达时间、TTP,另一种取决于增强强度,如PI、AUC。这些参数分析依赖于一系列关键假设,其中之一是信号强度与微泡浓度呈比例,这对于低浓度微泡使用低MI的造影基本属实。由于PI与血容量相关,信号强度与微泡浓度呈比例,可以推断联合治疗有效患者病灶血容量减小、进入病灶内的微泡数目减少。然AUC亦与血容量相关,而本研究联合治疗组中有效患者与无效患者相比未减小, TTP与血流速度相关而未延长,该结果有待进一步探讨。mFOLFOX6治疗组中,有效患者与无效患者各定量参数变化百分数差异无统计学意义,有以下几种可能:纳入样本数较少;该治疗组病灶体积较小,使ROI取样时误差增大。裴小青等^[17]指出超声造影定量参数的变化率与治疗前病灶的最大径无显著相关性,

而Ang等^[18]的研究则示有效患者病灶明显小于无效患者[(15.7 ± 7.4 cm) vs. (33.3 ± 14.1) cm, $P < 0.01$],且部分研究明确纳入标准为病灶 > 2 cm、瘤内坏死 $< 50\%$,因此化疗前病灶大小的纳入及与预后的关系仍不明确。本研究旨在评价早期疗效,且第3周期后部分病灶已大部分坏死,加之呼吸影响使ROI选取存在误差,故仅对第1周期后灌注参数行统计分析。

多项研究将定量参数与肿瘤终点指标之间进行相关性比较。Lassau等^[19]在贝伐单抗治疗HCC的II期临床试验中,不仅得出第3天与第0天AUC、AUWI、AUWO、TTP变化百分数与RECIST相关,且TTP与PFS有关, AUC、AUWO与OS有关。由于经典的中期、长期疗效评估为PFS、OS,因此早期抗血管治疗疗效评价指标须与其一致,其相关性研究可作为今后重要的研究方向。而肿瘤血管分子水平的影像学特征也许能更好地诊断及监测肿瘤治疗疗效,超声靶向微泡已用于评估血管内皮生成的临床试验^[20]。

本研究尚存在以下不足:(1)纳入样本数较少。(2)肝脏超声固有的局限性。化疗后肝脂肪变性影响病灶显示,患者呼吸运动使ROI取样存在误差,部分位置的病灶不易显示如近膈顶及CEUS模式下深度 > 10 cm的病灶。(3)本研究及多项CEUS评价靶向治疗疗效的研究选取患者一个病灶作为评价对象^[5-6, 13, 21],其总体性不如CT或MRI,且部分患者存在原发灶与转移灶之间、转移灶与转移灶之间治疗后体积变化趋势不一致,使CEUS参照RECIST评价存在矛盾。(4)文献中关于SD为有效或无效的划分并不统一,因此试验结果也将受到影响。

综上,CEUS定量参数PI对于早期评价结直肠癌肝转移使用贝伐单抗联合mFOLFOX6治疗有一定应用价值,而对于使用mFOLFOX6治疗的患者,CEUS定量分析早期评价疗效的作用不明显。

参考文献

- [1] Power DG, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13):2300-2309.
- [2] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2009,

- 27(22):3584-3590.
- [3] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. *Cancer*, 1981, 47(1):207-214.
- [4] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.
- [5] Lassau N, Chapotot L, Benatsou B, et al. Standardization of dynamic contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of antiangiogenic therapies: the French multicenter Support for Innovative and Expensive Techniques Study[J]. *Invest Radiol*, 2012, 47(12):711-716.
- [6] 刘隆忠, 裴小青, 李安华, 等. 超声造影在肿瘤血管靶向药物 I 期临床试验疗效评价中的应用价值[J]. *中华医学超声杂志:电子版*, 2011, 8(5):990-998.
- [7] Merz M, Komljenovic D, Semmler W, et al. Quantitative contrast-enhanced ultrasound for imaging antiangiogenic treatment response in experimental osteolytic breast cancer bone metastases[J]. *Invest Radiol*, 2012, 47(7):422-429.
- [8] Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications[J]. *Ultraschall Med*, 2012, 33(1):33-59.
- [9] Claudon M, Dietrich CF, Choi B I, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(2):187-210.
- [10] Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(8):778-831.
- [11] Knieling F, Waldner MJ, Goertz RS, et al. Early response to anti-tumoral treatment in hepatocellular carcinoma--can quantitative contrast-enhanced ultrasound predict outcome?[J]. *Ultraschall Med*, 2013, 34(1):38-46.
- [12] Lassau N, Chami L, Koscielny S, et al. Quantitative functional imaging by dynamic contrast enhanced ultrasonography (DCE-US) in GIST patients treated with masatinib[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(2):765-771.
- [13] Lassau N, Koscielny S, Albiges L, et al. Metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: early evaluation of treatment response using dynamic contrast-enhanced ultrasonography[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(4):1216-1225.
- [14] Watson KD, Hu X, Lai CY, et al. Novel ultrasound and DCE-MRI analyses after antiangiogenic treatment with a selective VEGF receptor inhibitor[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(6):909-921.
- [15] Wang JW, Zheng W, Liu JB, et al. Assessment of early tumor response to cytotoxic chemotherapy with dynamic contrast-enhanced ultrasound in human breast cancer xenografts[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e58274. doi: 10.1371/journal.pone.0058274.
- [16] Wang JW, Zheng W, Chen Y, et al. Quantitative assessment of tumor blood flow changes in a murine breast cancer model after adriamycin chemotherapy using contrast-enhanced destruction-replenishment sonography[J]. *J Ultrasound Med*, 2013, 32(4):683-690.
- [17] 裴小青, 熊永红, 郑玮, 等. 超声造影定量分析在宫颈癌新辅助化疗疗效评价中的应用[C]//中国超声医学工程学会第九届全国腹部超声医学学术会议论文汇编. 西安: 第九届全国腹部超声医学学术会议, 2012:286-287.
- [18] Ang J, Hu L, Huang PT, et al. Contrast-enhanced ultrasonography assessment of gastric cancer response to neoadjuvant chemotherapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(47):7026-7032.
- [19] Lassau N, Koscielny S, Chami L, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: early evaluation of response to bevacizumab therapy at dynamic contrast-enhanced US with quantification--preliminary results[J]. *Radiology*, 2011, 258(1):291-300.
- [20] Ehling J, Lammers T, Kiessling F. Non-invasive imaging for studying anti-angiogenic therapy effects[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(3):375-390.
- [21] Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(30):7445-7453.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 齐文君, 廖锦堂, 陈露阳, 等. 超声造影定量分析评价结直肠癌肝转移化疗的早期疗效[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(7):1011-1016. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.017

Cite this article as: QI WJ, LIAO JT, CHEN LY, et al. Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasonography for evaluation of early response of colorectal cancer liver metastasis to chemotherapy[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(7):1011-1016. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.017