

论 著

磁共振弥散加权成像预测宫颈癌放射敏感性的应用价值

1. 福建医科大学附属龙岩市第一医院(福建省龙岩市第一医院)放疗科(福建 龙岩 364000)

2. 福建省肿瘤医院妇科(福建 福州 350014)

3. 福建省肿瘤医院放射诊断科(福建 福州 350014)

童远和¹ 倪晓雷¹ 王 敏²
肖友平³ 廖 江³ 陈韵彬³

【摘要】目的 探讨磁共振弥散加权成像(DWI)技术在预测宫颈癌放射敏感性的应用价值。**方法** 25例单纯放疗宫颈癌初诊患者,外照射前、20GY以及结束时分别进行1.5T磁共振常规系列及DWI扫描,测量各时间点宫颈癌原发灶ADC值,分析差异性以及与肿瘤退缩率的相关性。**结果** 外照射前、20GY及结束时ADC值分别为 $(0.93 \pm 0.14) \times 10^{-3}$ 、 $(1.25 \pm 0.17) \times 10^{-3}$ 及 $(1.55 \pm 0.13) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$,两两之间差异均有统计学意义($P < 0.01$);外照射前与20GY的ADC值差值(R值)为 $(0.33 \pm 0.16) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$,外照射前后肿瘤退缩率为 (0.86 ± 0.11) 。外照射前、20GY以及结束时各ADC值与肿瘤退缩率均无相关性($P > 0.05$),R值与肿瘤退缩率有正相关性($r = 0.423$, $P = 0.035$)。**结论** 宫颈癌原发灶ADC值放疗后升高;放疗后ADC值的早期变化与肿瘤退缩率具有正相关性,可作为预测宫颈癌放射敏感性的潜在性功能影像学指标。

【关键词】 宫颈癌;放射敏感性;磁共振弥散加权成像;表观扩散系数

【中图分类号】 R445.3; R737.33

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2015.01.19

通讯作者:倪晓雷

Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in Predicting the Radiosensitivity of Cervical Cancer

TONG Yuan-he¹, NI Xiao-lei¹, WANG Min², et al., 1 Department of Radiation Oncology, The First Hospital of Longyan affiliated to Fujian medical university, Longyan, 364000, China; 2 Department of gynecological oncology, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou, 350014, China; 3 Department of Radiology, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou, 350014, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) in predicting the radiosensitivity of cervical cancer. **Methods** Twenty-five women with cervical cancer received radiotherapy were included, DWI was carried out prior to radiation, and repeated after 20GY and after the reirradiation using MRI scanner. The apparent diffusion coefficient (ADC) was calculated, compared and correlated with final tumour retraction. **Results** The ADC values of prior to radiation, 20GY and t after the reirradiation was $(0.93 \pm 0.14) \times 10^{-3}$, $(1.25 \pm 0.17) \times 10^{-3}$ and $(1.55 \pm 0.13) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, it showed significant difference each other ($P < 0.01$). The change of ADC between prior to radiation and 20GY therapy was $(0.33 \pm 0.16) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, final tumour retraction was $(0.86 \pm 0.11) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. No correlation was found between ADC values and tumour retraction ($P > 0.05$), while the changes in ADC showed a significant correlation with tumour retraction ($r = 0.423$, $P = 0.035$). **Conclusion** The ADC values of cervical cancer increased after radiotherapy, the early change of ADC value showed a correlation with final tumour retraction, Which has the potential to provide a surrogate biomarker of radiosensitivity in cervical cancers.

[Key words] Cervical Cancer; Radiosensitivity; Diffusion-weighted MRI; Apparent Diffusion Coefficient

宫颈癌放疗后复发是其治疗失败的主要原因之一,与放疗敏感性差异密切相关。因此进行放射敏感性预测显得尤为重要。磁共振弥散加权成像(Magnetic resonance diffusion-weighted imaging, MR DWI)技术属于分子功能影像范畴,可在形态学变化之前检测出肿瘤生理状态的变化,可通过表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)予以量化,是预测肿瘤放疗敏感性的潜在性指标。本研究旨在探讨DWI技术预测宫颈癌放射敏感性的应用价值。

1 材料与方法

1.1 临床资料 2009年2月~2010年5月收治的宫颈癌初诊25例,均病理证实,鳞癌22例,腺癌3例。年龄38~70岁,中位年龄52岁。FIGO 2008分期标准,IIA期2例, IIB期12例, IIIA期2例, IIIB期9例。排除标准:有放疗禁忌症、子宫切除病史、盆腔放疗病史、怀孕、MRI检查禁忌症。

1.2 放疗方法 25例患者均进行单纯盆腔放疗。放疗方案:电子直线加速器6-18MVX射线,全盆腔4野常规铅挡外照射DT: 30GY/15F-40GY/20F,之后改前后对穿野加中央铅挡外照射至50GY/25F-56GY/28F。中央铅挡期间同期进行192 Ir高剂量率腔内后装近距离放

射治疗, 1次/周, A点剂量DT35-42GY/5-6F。

1.3 磁共振扫描

1.3.1 扫描时间: 于常规外照射之前、外照射20GY/10F时、外照射结束时3个时间点分别进行磁共振扫描常规序列扫描及弥散加权成像(DWI)扫描。

1.3.2 扫描方法: 使用超大型磁共振成像仪(Signa 1.5T Excite III HD, 美国GE公司)。常规MR扫描采用8通道相控阵表面线圈。DWI扫描采用体线圈。MRI常规扫描序列包括横断面T1WI FSE、横断面 T2WI FSE、矢状位 FSE T2WI及横断面DWI扫描; DWI扫描采取自旋回波-平面回波(SE-EPI)序列。最后, 在以1.5ml/s的速度注射对比剂Gd-DTPA(剂量0.1mmol/kg)后, 进行横断面、矢状面及冠状面3D-LAVA扫描。扫描范围从耻骨联合下缘2cm至腹主动脉分叉水平。扫描完成后将数据传入adw 4.2工作站(美国GE公司), 进行图像后处理及ADC值测量。

1.4 磁共振图像处理

1.4.1 ADC值的测量: 在b值分别为0及800s/mm²的ADC融合图上测量宫颈癌原发灶的ADC值。感兴趣区(region of interest, ROI)尽量接近肿瘤实质的最大截面积的3/4, 并避开坏死区。在外照射过程中以及外照射结束时, 如原发肿瘤已经退缩, 而宫颈原形可见, 则在同一位置正常宫颈上组织测量ADC值。数据由一名主治医师以上的MR诊断医师和一名放疗科医师采用双盲法, 取平均值。差异较大的数据讨论取得一致意见后确定。

1.4.2 肿瘤体积与退缩率的计算: 将磁共振常规序列像发送至放疗科ADAC三维放疗计划系

统, 由MR诊断医师及放疗科医师分别在横断面及矢状面的T2WI FSE图像上勾画出宫颈癌原发灶, 定量计算肿瘤体积, 取其平均值。肿瘤退缩率等于外照射前、后肿瘤减少的体积与外照射前的肿瘤体积的比率。

1.5 数据处理与统计分析

采用SPSS15.0数据分析软件包完成数据处理及统计分析。设外照射中(20GY)与放疗前ADC值的差值为R值。对宫颈癌原发灶外照射前、外照射20GY和外照射后ADC值、R值以及肿瘤退缩率进行统计学分析。差异性分析采用T检验, 相关性分析采取Spearman's检验; 双侧检验P值小于0.05认为具有统计学意义。

2 结 果

2.1 磁共振扫描时间 外照射20GY的扫描时间为外照射的第12~18天, 中位时间14天; 外照射结束的扫描时间为外照射的第45~60天, 中位时间49天。

2.2 ADC值的变化情况 宫颈癌原发灶外照射前、外照射20GY及外照射结束时的ADC值分别为 $(0.93 \pm 0.14) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.25 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 及 $(1.55 \pm 0.13) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。ADC值随着外照射剂量的增加呈进行性升高的趋势。T检验两两之间差异有统计学意义(两两比较, t值分别为-10.508, -19.257, -12.540, P值均<0.01)。

2.3 R值 外照射前与外照射20GY的宫颈癌原发灶ADC差值为 $(0.33 \pm 0.16) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。

2.4 肿瘤退缩率 外照射前、后宫颈癌原发灶减少的体积与外照射前的体积的比率, 即最终肿瘤退缩率为 (0.86 ± 0.11) 。

2.5 肿瘤退缩相关性情况

外照射前、外照射20GY以及外照射结束时宫颈原发灶ADC值与肿瘤退缩率均无明显相关性(P值>0.05), 外照射前与外照射20GY的宫颈原发灶ADC差值即R值与肿瘤退缩率有正相关性($r=0.423$, P值=0.035)。

3 讨 论

宫颈癌是全球妇女第二常见恶性肿瘤, 83%发生在发展中国家, 放射治疗是宫颈癌的主要治疗方法之一^[1]。近年来随着放疗技术的发展和改进, 宫颈癌放疗疗效显著提高, 但放疗后照射野内复发仍占治疗失败的60%~80%, 其重要原因之一是宫颈肿瘤细胞固有的放射敏感性差异。因此, 在放疗前或放疗早期进行宫颈癌放射敏感性预测, 并针对不同敏感性进行个体化综合治疗, 是提高放疗疗效的重要途径。

临床发现, 部分肿瘤在放疗结束一段时间后才开始退缩, 解剖形态学技术很难用于放疗敏感性预测。肿瘤组织功能变化往往出现在体积变化之前, 是预测治疗敏感性较好的指标。磁共振弥散加权成像技术是利用MR来观察活体组织中水分子微观扩散运动的一种成像方法, 能够提供常规序列所不能提供的生理功能信息, 可在形态学变化前发现肿瘤生理状态变化, 并通过表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值的DWI量化指标来表达, 可能是较理想的放疗敏感性预测因子。

DWI技术在恶性肿瘤诊断方面的研究较成熟。Naganawa、段阳等研究表明, DWI能很好的鉴别宫

颈癌与正常宫颈^[2,3]。莫蕾等研究发现,定量分析ADC值还有助于评估宫颈癌病理类型及分级^[4]。我们的前期研究显示,宫颈癌转移性淋巴结ADC值低于正常淋巴结及反应性增生淋巴结。DWI预测肿瘤放疗敏感性研究方面不多,最早是在一些动物和细胞模型研究提示DWI在肿瘤疗效预测方面具有潜能。Theilmann等对乳腺癌肝转移患者化疗反应的研究表明,治疗反应差的病灶ADC值变化不大,而反应好的病灶ADC值变化明显,提示DWI可以预测化疗反应^[5]。曹崑等研究发现,宫颈癌放化疗后残留组的平均ADC值变化幅度低于无残留组,认为ADC变化值的差异可成为判断宫颈癌放化疗后病灶是否易于残留的指标^[6]。

本研究结果表明,宫颈癌原发灶的ADC值随着放疗剂量的累积而进行性升高,该结果与Naganawa等、张赟等的研究相类似^[2,7],反映了放疗后肿瘤细胞密度以及水分子运动障碍物的减少。外照射前与外照射20GY的ADC差值和放疗后宫颈癌原发灶肿瘤退缩率具有正相关性,该结果与Harry等研究结果相一致^[8],证明了放疗的早期(本研究中位时间为放疗第14天),ADC差值可能可以预测宫颈癌放射敏感性。实践中我们若用此技术预测到宫颈癌对放疗不敏感的时候,可以及时利用放射增敏剂、配合化疗或生物治疗,或改用调强放疗技术增加单次剂量,甚至创造条件手术等诸多临床干预措施。

Mardor等研究证明,脑瘤放疗前ADC值与放疗肿瘤体积退缩有

关,说明DWI技术可能在治疗开始前就作为非侵入性的肿瘤疗效预测工具^[9]。我们的研究显示宫颈癌治疗前ADC值与肿瘤退缩率无关,可能与本研究肿瘤退缩率观察时间不足或例数较少有关。Kim等研究表明,前列腺癌复发后ADC值再次降低,可预测复发^[10]。本研究对25例宫颈癌病人进行随访,2例原发灶复发时再次进行磁共振扫描,分别在放疗后7、19个月,其ADC值均再次降低,初诊治疗前、放疗后、复发时的ADC值分别为: 0.96×10^{-3} 、 1.26×10^{-3} 与 $0.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,以及 0.93×10^{-3} 、 1.65×10^{-3} 与 $1.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。因此DWI技术在肿瘤复发的监测与诊断上亦可能有一定的应用价值。

总之,磁共振DWI扫描作为恶性肿瘤诊断影像学检查的一项内容,在不增加医疗费用的情况下,该非侵入技术有希望在放疗早期对肿瘤放疗敏感性进行预测,其在经济学及实用性方面上均有相当的研究价值。

参考文献

1. 连利娟. 林巧稚妇科肿瘤学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2006; 312.
2. Naganawa S, Sato C, Kumada H, et al. Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus: comparison with the normal uterine cervix [J]. Eur Radiol, 2005, 15 (1): 71-78.
3. 段阳, 董雪, 罗娅红, 等. 磁共振弥散成像对宫颈癌表观弥散系数的研究[J]. 中国CT和MR杂志, 2013, 9 (3): 49-51.

4. 莫蕾, 江新青, 陈阿梅, 等. DWI对宫颈癌的诊断剂肿瘤密度相关性的初步研究[J]. 中国CT和MR杂志, 2011, 11 (2): 44-46.
5. Theilmann RJ, Borders R, Trouard TP, et al. Changes in water mobility measured by diffusion MRI predict response of metastatic breast cancer to chemotherapy[J]. Neoplasia, 2004, 6 (6): 831-837.
6. 曹崑, 张晓鹏, 汪宁, 等. MR扩散成像评价宫颈癌放(化)疗早期疗效[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25 (9): 1657-1660.
7. 张赟, 梁碧玲, 高立等. 正常子宫颈和宫颈癌的扩散加权成像特点[J]. 癌症, 2007, 26 (5): 508-512.
8. Harry VN, Semple SI, Gilbert FJ, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2008, 111 (2): 213-220.
9. Mardor Y, Roth Y, Ochershvilli A, et al. Pretreatment prediction of brain tumors' response to radiation therapy using high b-value diffusion-weighted MRI[J]. Neoplasia, 2004, 6 (2): 136-142.
10. Kim CK, Park BK, Lee HM, et al. Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: incremental value of 3T diffusion-weighted MRI [J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2009, 29 (2): 391-397.

(本文图片见封三)

(本文编辑: 汪兵)

【收稿日期】2014-12-09