

论 著

MRI动态增强定量分析宫颈鳞癌微血管通透性价值的研究*

深圳市妇幼保健院放射科
(广东 深圳 518028)

朱志军

【摘要】目的 应用4D-THRIVE动态增强扫描磁共振成像技术,分析宫颈鳞癌微血管通透性的特点及临床意义。**方法** 对30例正常宫颈组及72例宫颈鳞癌组(Ⅱ期及Ⅲ期分别为44例,28例)分别进行4D-THRIVE动态增强扫描检查,在Matlab平台下对感兴趣区内STC及CTC进行非线性拟合获得血管通透性相关参数 K^{trans} , K_{ep} 及 V_e 值,评估正常宫颈组、宫颈鳞癌Ⅱ期及宫颈鳞癌Ⅲ期血管通透性的特点。**结果** 宫颈鳞癌组与正常宫颈组比较,宫颈鳞癌组的 K^{trans} , K_{ep} 及 V_e 值较正常宫颈组显著升高($P<0.05$);宫颈鳞癌Ⅱ期、Ⅲ期的微血管参数相比较,Ⅲ期的 K^{trans} 及 K_{ep} 值较正常宫颈鳞癌组显著升高($P<0.05$), V_e 值无显著性差异($P>0.05$)。**结论** MRI动态增强定量分析微血管通透性可作为宫颈鳞癌临床分期的有益补充。

【关键词】 宫颈鳞癌;微血管通透性;临床分期

【中图分类号】 R711.74

【文献标识码】 A

【基金编号】 2014年深圳市科创委项目(编号: JCY1201404141540 19660);广东省医学科研基金项目(编号: A2014643)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2015.03.22

通讯作者: 朱志军

Quantitative Analysis of Dynamic Contrast Enhanced MRI for Assessing the Microvascular Permeability of Cervical Squamous Cell Carcinoma*

[Abstract] Objective To study the cervical squamous cell carcinoma microvascular permeability characteristics and clinical significance by using 4D-THRIVE dynamic contrast-enhanced MRI. **Methods** The maximal values of K^{trans} and K_{ep} and V_e from 72 patients with cervical squamous cell carcinoma (44 with stage II, 28 with stage III) and 30 with no cervical carcinoma for controlled group were obtained by 4D THRIVE DCE-MRI. In Matlab platform interest in the region STC and CTC were obtained nonlinear fitting microvascular permeability parameters K^{trans} , K_{ep} and V_e values, assess normal cervix, cervical squamous cell carcinoma II, III characteristics and vascular permeability. **Results** There were significant differences between the controlled group and patients with cervical squamous cell carcinoma for K^{trans} and K_{ep} and V_e ($p<0.05$). Significant differences were also obtained between stage II and stage III for K^{trans} and K_{ep} ($p<0.05$), but for V_e ($p>0.05$). **Conclusion** Our results suggest that microvascular permeability from quantitative analysis of DCE-MRI is helpful for staging cervical squamous cell carcinoma.

[Key words] Cervical Squamous Cell Carcinoma; Microvascular Permeability; Clinical Stage

宫颈癌(uterine cervical cancer, UCC)是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一^[1],其预后与宫颈癌的临床分期密切相关。MRI可显示宫颈的各层组织结构及宫旁组织,判断肿瘤的大小、浸润深度、与周围组织的关系和淋巴结转移情况等,是目前临床进行宫颈癌分期的重要补充手段。宫颈鳞癌(cervical squamous cell carcinoma)是宫颈癌最常见的组织学类型,本研究应用4D-THRIVE(四维T1高分辨率各向同性容积激发)动态增强扫描技术,分析宫颈鳞癌血管通透性的特点,探讨MRI检测微血管通透性对宫颈鳞癌临床分期的指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 搜集2011年1月~2014年5月期间南方医科大学附属深圳妇幼保健院经手术病理证实为宫颈鳞癌Ⅱ期、Ⅲ期患者72例,于术前两周行常规MRI及4D-THRIVE动态增强扫描检查,年龄25~61岁,平均40.23岁, MRI检查前均未接受任何治疗;宫颈非癌组30例,年龄22~65岁,平均39.13岁,均排除宫颈疾病并行常规MRI检查未发现宫颈占位性病变及弥漫性病变。上述所有受检者在检查前均了解检查内容,并签署知情同意书,均无MRI检查禁忌症。

1.2 检查方法 常规MRI检查:使用Philips Achieva 1.5T磁共振扫描仪及Torsol腹部8通道相控阵线圈进行MR检查。扫描序列及参数: TSE序列, T2WI轴位,矢状位及冠状位, T1WI轴位。其中轴位T2WI加SPIR脂肪抑制序列,扫描参数TR/TE(ms): 3500/80, FOV: 400×288, 层厚3mm,重建矩阵512×512,采集次数NEX=3。注入造影剂前,应用THRIV序列采集2°、5°、10°、15°、20°五个翻转角的图像各72幅。扫描参数: TR/TE(ms): 4.0/1.9, FOV同前,矩阵512×512。

3. 4D-THRIVE检查4D-THRIVE图像的采集在15° 翻转角的条件下,应用4D-THRIV序列重复前述采集过程,以宫颈病灶为中心72层图像,重复采集30组,每组采集时间为8s,共采集2160幅图像。在采集过程中,从第2组开始用高压注射器经肘前静脉团注顺磁性造影剂Gd-DTPA,对比剂剂量0.1mmol/kg或0.2ml/kg,注射速率2.5ml/s,注射完成后追加生理盐水15ml,注射速率2.5ml/s。扫描参数:TR/TE(ms):4.0/1.9,FOV同平扫,层厚0.79mm,重建矩阵512×512,采集次数NEX=1。

1.3 宫颈癌临床与MRI分期 宫颈癌的临床分期依据2009年提出的FIGO分期标准:II期,癌灶超越宫颈,阴道浸润未达下1/3,宫旁浸润未达盆壁;III期,癌灶侵犯盆壁或阴道下1/3伴肾盂肾盏积水或无功能肾(除外其他原因)。临床分期由专科医生通过妇科检查获得,并以术后病理作为金标准。宫颈癌的FIGO临床分期只根据病灶向周围浸润深度、向下累及阴道范围进行分期,与肿瘤的大小、累及宫体范围以及是否有淋巴结转移无关。MRI分期:II期宫颈低信号基质环中断,异常信号超出宫颈及阴道上端、穹窿或宫颈周围有异常信号;III期,阴道壁不规则增厚,边缘模糊,肿瘤与盆壁粘连。

1.4 数据处理 应用非线性最小二乘法可分别计算髂内动脉、正常宫颈和宫颈鳞癌的基线T1值;建立动脉输入函数(Artery Input Function, AIF);基于两室药物动力学分析模型,在Metlab平台下编写程序,根据公式即可获得供血动脉-髂内动脉ROI和病灶区ROI内的平均造影剂浓度随时间变化的关系曲线(CTC),评估团注造影剂的渗漏

表1 宫颈鳞癌与非宫颈癌组的微血管参数值比较

	$K^{trans} (mm^{-1})$	$K_{ep} (mm^{-1})$	V_e
宫颈鳞癌(n=72)	0.64 ± 0.32	0.94 ± 0.39	0.44 ± 0.12
正常宫颈(n=30)	0.15 ± 0.45	0.33 ± 0.12	0.24 ± 0.15
t值	51.935	21.858	22.470
P值	0.000	0.000	0.000

表2 宫颈鳞癌II、III期的参数值的比较

	K^{trans}/mm^{-1}	K_{ep}/mm^{-1}	V_e
宫颈鳞癌II期(n=44)	0.55 ± 0.43	0.76 ± 0.20	0.67 ± 0.10
宫颈鳞癌III期(n=28)	0.67 ± 0.32	0.98 ± 0.43	0.53 ± 0.16
t值	6.869	5.325	0.263
P值	0.011	0.045	0.613

情况。计算定量参数:体积转运常数 $K^{trans} (min^{-1})$;回流速率常数 $K_{ep} (min^{-1})$;EES容积分数 V_e 。图(1a-1g)为1名宫颈鳞癌IIa期患者的数据处理过程,获得相应的微循环灌注参数 $K^{trans}=3.8571$, $K_{ep}=0.73749$, $V_e=5.2301$ 。

1.5 统计学处理 应用SPSS13.0分析软件计算计量资料的数据分析:所有数据均以均数±标准差形式表示。宫颈鳞癌组、正常宫颈组相关参数之间的比较采用独立样本t检验;宫颈鳞癌II期、III期的比较采用独立样本t检验(检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$)。

2 结果

宫颈鳞癌组与正常宫颈组比较,宫颈鳞癌组72例,平均年龄40.23岁,正常宫颈30例,平均39.13岁。采用独立样本t检验比较宫颈鳞癌组、正常宫颈组的微血管参数,宫颈鳞癌组的 K^{trans} , K_{ep} 及 V_e 值较正常宫颈组显著升高(见表1)。宫颈鳞癌II期44例,平均年龄37.12岁,宫颈鳞癌III期28例,平均年龄41.21岁,采用独立样本t检验比较宫颈鳞癌II期、III期的微血管参数,宫颈鳞癌II期、III期组间 K^{trans} 值, K_{ep} 值有统计学意义, V_e 值无显著性差异($P>$

0.05)(见表3)。

3 讨论

宫颈癌在肿瘤微血管生长及肿瘤组织血液循环建立的过程中,由于促进肿瘤血管生成的因素和抑制肿瘤血管生成的因素失衡导致不成熟的肿瘤微血管生成^[2-5],多项研究^[6-8]结果证实宫颈癌组织的血管密度显著高于正常的宫颈组织,其对恶性肿瘤的生长与转移至关重要。肿瘤新生血管内径粗细不均,走行迂曲不规则,血管壁缺乏肌层和基底膜,内皮细胞之间间隙较大,可引起毛细血管通透性、血管容积、血流灌注等微循环的变化。肿瘤异常血管结构和功能的特点决定了肿瘤的通透性高于正常血管,因此很容易引起血管内容物或者对比剂分子的外漏,当对比剂从血管内渗漏到血管外细胞间隙(extravascular extracellular space, EES)时,血管内外的对比剂分布发生改变,这是MRI动态增强检测微血管通透性的基础。

T1加权DCE-MRI(Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)是基于顺磁性造影剂注入血管导致组织T1缩短的功能MRI技术^[9,10],它使用重复成像记录组织信号强

度的变化以跟踪造影剂随时间扩散到周围组织中的情况,可以全面描述对比剂进入和排出肿瘤的动力学过程,可用于研究肿瘤的微血管内皮通透性与肿瘤病理分级的相关性。该技术能够有效、无创地评价活体组织或器官的血流灌注情况,较敏感反应肿瘤组织的血流灌注情况^[11],因此我们可以通过MRI动态增强扫描技术分析宫颈癌微血管通透性的相关指标。本研究基于4D-THRIVE动态增强扫描的磁共振成像技术,通过建立两室药物动力学模型,绘制ROI内平均造影剂浓度随时间变化的关系曲线(CTC),通过对ROI内的平均信号强度随时间变化的关系曲线STC和CTC分别进行非线性拟合,分析微血管通透性相关的定量参数 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 。 K^{trans} 值代表造影剂从血管进入组织间隙的速度,单位为 min^{-1} ,是对比剂[在微血管中每分钟从血浆到血管外细胞外间隙的容积转换常数,与血管通透性、血流速度、血管床面积有关; K_{ep} 代表组织中对对比剂经静脉洗脱的速度,单位为 min^{-1} ,是对比剂在微血管中每分钟从血管外细胞外间隙到血浆的速率常数; V_e 代表除细胞及血管之外的容积分数,是示踪剂在血管外细胞外间隙的容积。其中 K^{trans} 是最反应肿瘤血管通透性和肿瘤血管密度最有效的指标,它受兴趣区血管面积、血流速度和血管通透性等方面的多重影响。

本研究中反映微血管通透性的定量指标 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值宫颈癌组显著高于非癌组($p < 0.01$),这与肿瘤新生血管的明显增生、血管通透性的增高、肿瘤血管壁细胞间距增大及联接的松散以及基底层的可能受侵变薄或消失等密切相关^[12],这些因素均可导致对比剂在血管外细胞间隙中

加速弥散。III期宫颈鳞癌组 K^{trans} 及 K_{ep} 值高于II期宫颈鳞癌组($p < 0.05$),这可能与宫颈鳞癌临床分期越高,其肿瘤新生血管生成越多等因素密切相关。戴玉辉以及梁茂华等人^[13,14]亦研究证明,随宫颈癌临床分期的提高,其反应血管生成的HIF-1 α 、VEGF阳性表达率以及微血管密度明显提高。

笔者认为4D-THRIVE动态增强扫描磁共振成像技术对于II期及III期宫颈鳞癌的临床分期可能有一定的指导意义,但微循环相关灌注参数是否可以作为宫颈癌临床分期的指标之一,尚需要进行大样本、多个临床分期、多种组织学类型等方面的研究。

参考文献

1. 杨玲,皇甫小梅,张思维等.中国20世纪70年代与90年代子宫颈癌死亡率及其变化趋势.中国医学科学院学报,2003,25:386-390.
2. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanism of the angiogenic switch during tumorigenesis [J]. Cell, 1996, 86(3): 353-364.
3. Dor Y, Porat R, Keshet E. Vascular endothelial growth factor and vascular adjustments to perturbations in oxygen homeostasis [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 280(6): C1367-C1374.
4. Dachs GU, Chaplin DJ. Microenvironmental control of gene expression: implications for tumor angiogenesis, progression, and metastasis [J]. Semin Radiat Oncol, 1998, 8(1): 208-216.
5. Ruohola JK, Valve EM, Karkkainen MJ, et al. Vascular endothelial growth factors are differentially regulated by steroid hormones and antiestrogens in breast cancer cells [J]. Mol Cell Endocrinol, 1999, 149(1-2): 29-40.
6. Franiel T, Hamm B, Hricak H, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer [J]. Eur Radiol, 2011, 21: 616-626. of 1,000 and 2,000 s/ mm^2 . AJR2010; 194: W33-W37.
7. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. J Magn Reson Imaging. 1999; 10(3): 223-32.
8. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer.
9. Orth RC, Bankson J, Pdc R, et al. Comparison of single- and dual-tracer pharmacokinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI data using low, medium, and high molecular weight contrast agents. Magnetic Resonance in Medicine, 2007, 58: 705-716.
10. Workie DW, Dardzinski BJ, Graham TB, et al. Quantification of dynamic contrast-enhanced MR imaging of the knee in children with juvenile rheumatoid. Arthritis based on pharmacokinetic modeling. Magnetic Resonance Imaging, 2004, 22: 1201-1210.
11. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics 2005 [J]. CA Cancer J Clin. 2005; 55(1): 10-30. PMID: 1566-1684. Eur J Radiol, 2007 63: 335-350.
12. Lucien M, Levy. What is right about MRI permeability studies? Am J Neuroradiol, 2005: 3-4.
13. 戴玉辉, 李小娟. 宫颈癌不同临床分期放疗抗拒与缺氧诱导血管新生的关系. 河北医药, 2011, 16(33): 2416-2418.
14. 梁茂华. 宫颈癌的病因研究进展. 中国全科医学, 2010, 13: 3239-3241.

(本文图片见封二)

(本文编辑: 唐润辉)

【收稿日期】2015-01-21