

论 著

动态增强MRI在鼻咽癌患者预后评估中的作用研究

1. 郑州大学第一附属医院磁共振科
(河南 郑州 450000)2. 贵州省贵阳博爱医院耳鼻喉科
(贵州 贵阳 550000)孟 云¹ 程敬亮¹ 张春旺²

【摘要】目的 本文旨在探讨动态增强MRI (DCE-MRI) 与鼻咽癌放疗患者预后的评估作用。**方法** 选取2011年1月至2014年12月我院鼻咽纤维镜病理活检证实的鼻咽癌患者77例, 放化疗前行DCE-MRI以采集相关参数, 包括正性增强积分PEI、最大上升斜率MSI、最大下降斜率MSD、达峰时间TTP等。同时采用免疫组化方法检测HIF-1 α 的表达, 利用Kaplan-Meier曲线分析患者的生存率。**结果** HIF-1 α 的阳性率为75.57%。与HIF-1 α 阴性的患者相比较, HIF-1 α 阳性的患者的缓解率、控制率、生存率明显降低, 肿瘤转移率明显增高($P<0.05$)。另外, HIF-1 α 阳性的患者的第1、2、3年的无瘤生存率明显低于HIF-1 α 阴性的患者($P<0.05$)。与HIF-1 α 阴性患者相比, HIF-1 α 阳性患者的MSD、PEI、MSI和TTP显著增高($P<0.05$)。**结论** DCE-MRI相关参数与HIF-1 α 阳性高度相关, 预示着鼻咽癌放疗患者预后不良, 对于鼻咽癌预后的评估具有重要的价值。

【关键词】 动态增强MRI; 鼻咽癌; 放化疗; 无瘤生存率

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2016.10.001

通讯作者: 孟 云

Effect of Dynamic Enhanced MRI in the Assessment of the Prognosis of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma

MEN Yun, CEHNG Jing-liang, ZHANG Chun-wang. Department of Magnetic Resonance, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450000, Henan Province, China

[Abstract] Objective To explore the effect of dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) in the prognosis evaluation of patients with nasopharyngeal carcinoma treated by chemoradiotherapy. **Methods** 77 patients with nasopharyngeal carcinoma confirmed by nasopharyngeal fibroscope pathological biopsy in our hospital during January 2011 to December 2014 were selected in this study, all the patients were collected related parameters by DCE-MRI before chemoradiotherapy, it including Positive Enhancement Integral (PEI), maximal slope increasing (MSI), maximal slope descending (MSD), tmax (TTP) and so on. At the same time the expression of HIF-1 α was assayed by immunohistochemical staining, using of Kaplan-Meier curve analysis of survival rate.

Results The positive rate of HIF-1 α was 75.57%. The remission rate, control rate and survival rate were significantly reduced, tumor metastasis rate was significantly increased of HIF-1 α positive patients than HIF-1 α negative patients($P<0.05$). Otherwise, the 1,2,3 years of recurrence free survival rate was less of HIF-1 α positive patients than HIF-1 α negative patients($P<0.05$). The MSD, PEI, MSI and TTP were significantly increased of HIF-1 α positive patients than HIF-1 α negative patients($P<0.05$). **Conclusion** DCE-MRI parameters correlated with HIF-1 α highly positive, it indicates that chemotherapy in patients with nasopharyngeal put poor prognosis, and it has an important value for the prognosis evaluation of patients with nasopharyngeal carcinoma.

[Key words] Dynamic Contrast-enhanced MRI; Nasopharyngeal Carcinoma; Chemo Radiotherapy; Recurrence Free Survival Rate

目前, 鼻咽癌是耳鼻喉科中比较常见的恶性肿瘤, 其主要治疗方法为化疗结合放疗。但是放化疗后部分肿瘤有残存或复发, 导致患者死亡^[1]。有研究表明肿瘤病理特征、个体差异和采取措施会影响放化疗的效果, 并且与鼻咽癌的预后密切相关^[2]。动态增强MRI (DCE-MRI Dynamic Contrast enhanced Magnetic Resonance Imaging)能显示肿瘤的血流灌注特征, 是一种MRI成像技术^[3]。目前在恶性肿瘤的诊断和治疗领域, 得到了越来越广泛的应用。本文主要探讨DCE-MRI的相关参数与鼻咽癌患者放化疗后预后的相关性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本院从2011年1月至2014年12月收治经过病理确诊的鼻咽癌患者77例, 并进行回顾性研究, 患者均接受动态增强MRI, 所有的患者都进行了化疗联合放疗的治疗。其中, 男34例, 女43例, 年龄31~77, 平均(45.77 $\pm$ 11.57)岁。其中, 低分化性鳞癌27例, 未分化鳞癌18例, 中分化性鳞癌23例, 泡状核细胞癌3例, 肉瘤样癌6例; 无淋巴结转移25例, 淋巴结转移52例, II期患者24例, III期患者26例, IV期患者27例。

1.2 方法

1.2.1 DCE-MRI检查方法: 使用的西门子3.0T Skyra MRI系统, 应用快速恢复自旋回波序列行冠状面、矢状面和横断面脂肪抑制扫描。然后应用弥散加权成像截图, 再用DCE-MRI扫描, 以每公斤0.2ml以2.5毫升/秒速度静脉注射Gd-DTPA, 联合20毫升生理盐水冲入, 冠状面、矢状面和横断面快速扰相梯度回波序列的DCE-MRI扫描, 相关参数调整如下: TR: 3.8~4.8毫秒, TE 1.5毫秒, 采集带宽125, 3.6毫米×40层, 层间距0, 矩阵320×224, 扫描时间16~18秒, 14.4厘米范围内, 钆喷酸葡胺注射前20秒和注射后20~240秒, 每20秒获取DCE-MRI图像。应用Functool软件进行图像分析, 选择感兴趣的区域3个, 根据时间—信号强度曲线, 计算MSD、PEI、MSI和TTP。

1.2.2 HIF-1α因子的检测: 应用电子鼻咽镜采集鼻咽癌组织, 经固定、石蜡包埋, 切片和脱蜡, 3%H2O2处理10分钟, 用PBS缓冲液洗涤6分钟, 置于乙二胺四乙酸缓冲溶液中, 抗原修复采用高温微波15分钟, 然后加入鼠抗人缺氧诱导因子单克隆抗体(HIF-1α), DAB显色, 严格按照操作说明书写行苏木素-伊红染色。

1.2.3 观察指标: (1) 参照WHO实体肿瘤疗效的标准^[4], 完全缓解(CR): 肿瘤病灶彻底消失, 并且持续4周以上; 部分缓解(PR): 肿瘤病灶的最大垂直直径和最大直径乘积减少超过25%; 疾病稳定(SD): 肿瘤病变的最大垂直直径降低或增加低于25%, 并且没有新的病灶; 疾病进展(PD): 肿瘤病灶最大垂直直径的增幅超过25%, 或者新的肿瘤病灶的形成。总缓解率=(CR+PR)/病例×100%。(2)HIF-1α的检测: 棕色颗粒状物质核为阳性结果,

采用染色面积和染色强度和积分之和来判断, 不染色为0分, 轻度染色为1分, 中等染色为2分, 强度染色为3分; 染色面积0分: <10%, 1分: 11%~25%, 2分: 26%~50%, 3分: >50%; 染色面积和染色强度和积分之和大于2分判定为阳性表达。

1.3 统计学处理 采用SPSS 17.0统计学软件对数据进行分析, 计数资料用卡方检验计量资料均以($\bar{x} \pm s$)来表示, 组间比较应用t检验。以P<0.05为有统计学差异。

2 结 果

2.1 DCE-MRI图像 鼻咽癌在横轴位、矢状位和冠状位压脂序列中为软组织增厚, 呈团块状高信号, 见图1-3。在DWI序列中, 病灶处显示明显弥散受限呈高信号。T1动态增强蒙片, 病变呈相对等信号。T1动态增强早动脉期, 病灶明显强化呈高信号。T1动态增强延迟期, 病变强化程度稍降低, T1延迟增强片, 病灶信号降低, 呈相对低信号, 见图4-9。图10-11显示的是动态增强曲线, 类型为平台型。

2.2 MRI动态增强TIC曲线 在210秒动态增强时间段内, TIC曲线主要分为2型: I型(速升-平台型)、II型(持续上升型)。其中速升平台型又分为3型: Ia型速升-平台-缓升型、Ib型速升-平台-持续型、Ic型速升-平台-缓降型, 见表1。

2.3 HIF-1α表达与预后的关系 HIF-1α阳性组1、2、3年无瘤生存率(85.24%、71.22%、70.00%)明显低于HIF-1α阴性组(100%、92.85%、82.35%); 与HIF-1α阴性组相比, HIF-1α阳性组中总生存率、无瘤生存率和3年局部控制率明显下降, 并且远处转移率显著增高(P<0.05), 见表2。

2.4 HIF-1α表达与DCE-MRI相关参数的关系 与HIF-1α阴性组相比, HIF-1α阳性组的MSD、PEI、MSI和TTP显著增高(P<0.05), 见表3。

3 讨 论

细胞对电离辐射的影响取决于氧的存在, 在辐射富氧条件照射组织病变形成羟基, 能增加放射对肿瘤细胞的损伤程度。血流

表1 MRI检查TIC曲线例数

	I型			II型
	Ia型	Ib型	Ic型	
放化疗后复发	0	8	2	0
放化疗后纤维化	13	17	0	20

表2 HIF-1α表达与预后的关系 (n (%))

组别	n	3年局部控制	无瘤生存	远处转移	总体生存率
HIF-1α 阳性组	60	51 (85.00%) *	42 (70.00%) *	17 (28.33%) *	43 (71.67%) *
HIF-1α 阴性组	17	16 (94.11%)	14 (82.35%)	2 (11.76%)	15 (88.24%)

注: 与HIF-1α 阴性组相比较, *P<0.05

表3 HIF-1α表达与DCE-MRI参数关系

组别	n	PEI	MSI	MSD	TTP (s)
HIF-1α 阳性组	60	534.34 ± 50.34	534.34 ± 50.34	86.19 ± 11.12	134.29 ± 10.11
HIF-1α 阴性组	17	411.34 ± 40.98	438.38 ± 38.11	57.34 ± 23.34	87.18 ± 5.12
统计值		4.23	4.45	5.35	4.57

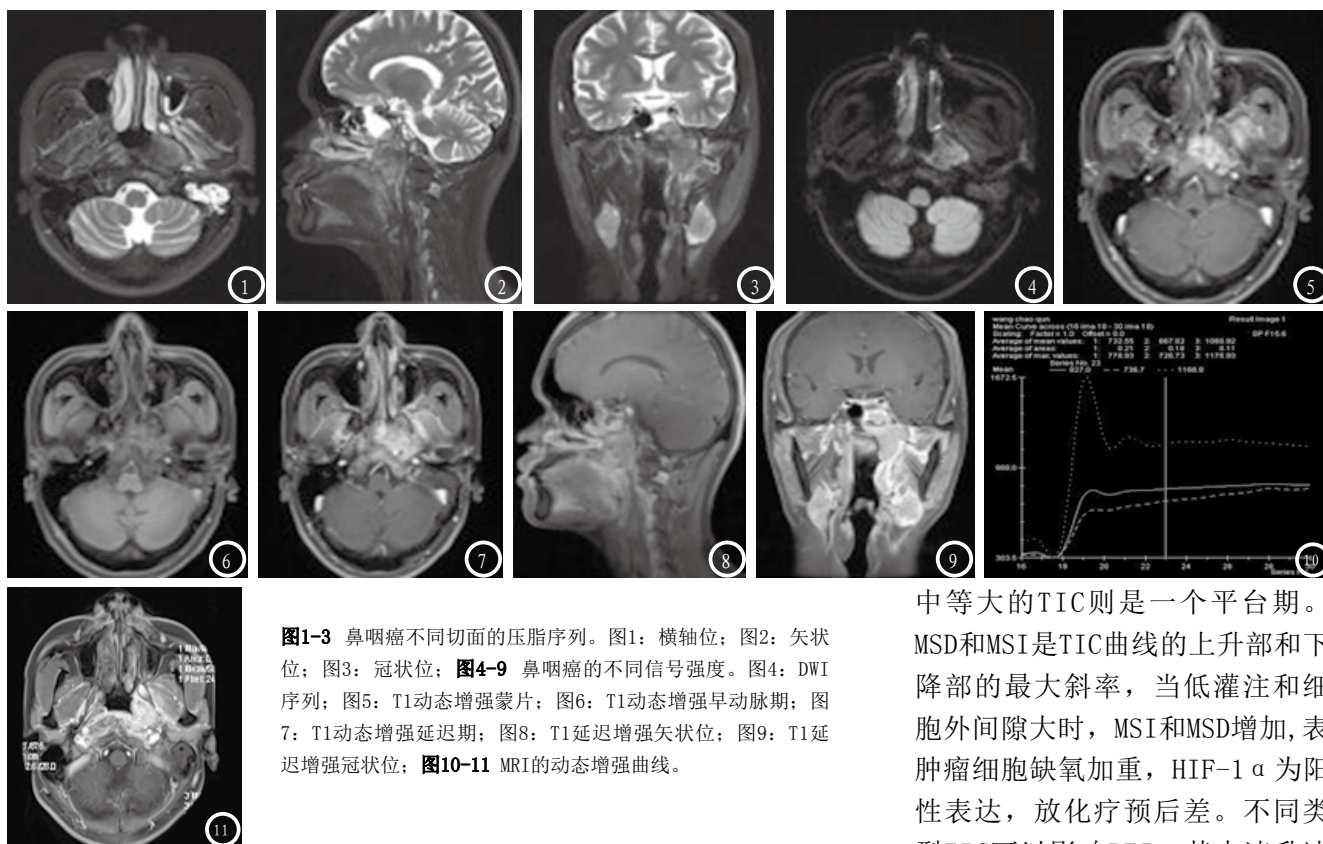


图1-3 鼻咽癌不同切面的压脂序列。图1: 横轴位; 图2: 矢状位; 图3: 冠状位; 图4-9 鼻咽癌的不同信号强度。图4: DWI序列; 图5: T1动态增强蒙片; 图6: T1动态增强早动脉期; 图7: T1动态增强延迟期; 图8: T1延迟增强矢状位; 图9: T1延迟增强冠状位; 图10-11 MRI的动态增强曲线。

量不足或氧扩散功能障碍能造成肿瘤细胞缺氧。富氧放疗比缺氧放疗的效果显著增强。同时大多数的研究已经证明, 癌症广泛缺氧, 缺氧是肿瘤细胞具有恶性病变倾向, 癌症侵入或转移, 放疗抵抗的原因之一^[5]。

HIF-1 α 属于氧调节因子, 其在氧正常情况下, 发生羟基化, 并结合VHL蛋白泛素化, 蛋白分解; 在低氧状态下, 抑制了羟基化过程, 胞核中的HIF-1 α 发生蓄积, 并形成HIF-1复合物, 其能促进HIF-1 α 靶基因的表达, 引起新生血管, 同时降低放疗的敏感度, 进而影响鼻咽癌的放疗效果^[6]。由此可见, HIF-1 α 表达水平可以作为一个重要的因素来评估癌症放疗的预后。

DCE-MRI能够显示灌注高的肿瘤区域, 其在病理上的特征主要由富氧的肿瘤细胞构成, 其血液供应丰富, 微循环组织灌注高, 同时氧含量越高肿瘤对放疗的敏感度也就越高; 相反, DCE-MRI

中灌注低肿瘤区域主要是由缺氧肿瘤细胞构成, 它们的微循环组织灌注低, 血液供应缺乏, 氧含量较低的, 肿瘤对放疗敏感度下降^[7]。可见, DCE-MRI能够反映组织灌注和肿瘤细胞的氧含量来评估肿瘤化放疗的临床疗效, 判断肿瘤的预后。

本项研究的结果表明, 鼻咽癌患者的HIF-1 α 阳性表达表示其预后较差^[8]; 在另一方面, HIF-1 α 表达不同的患者, 其DCE-MRI参数(PEI, MSI, MSD, TTP)有所差异, 主要原因如下: 肿瘤组织的DCE-MRI增强模式依赖于血管的程度(早期强化)、血管通透性和细胞外间隙; 早期强化反映高血流灌注量, 表示富氧状态, HIF-1 α 表达阴性, 强化时间越短, 放疗的预后更好^[9-10]。后期的强化是由造影剂在细胞外间隙的流入和流出状态来决定的, 若造影剂流出大于流入, TIC曲线为下降趋势, 若造影剂流出小于流入, 造影剂累加结果造成TIC曲线上升;

中等大的TIC则是一个平台期。MSD和MSI是TIC曲线的上升部和下降部的最大斜率, 当低灌注和细胞外间隙大时, MSI和MSD增加, 表肿瘤细胞缺氧加重, HIF-1 α 为阳性表达, 放疗预后差。不同类型TIC可以影响PEI, 其中速升速降型和速升平台型的TIC曲线中PEI较高, HIF-1 α 表达率越高, 预后差。但是有研究报道PEI评估放疗的敏感度有限^[11-12]。

综上所述, DCE-MRI的相关参数可能通过影响鼻咽癌细胞缺氧程度或HIF-1 α 表达来评估鼻咽癌的预后不同, 本研究的结果使DCE-MRI用于鼻咽癌疾病的放疗预后程度的评估具有重要的意义。

参考文献

- [1] Bjurlin MA, Mendhiratta N, Wysock JS, et al. Multiparametric MRI and targeted prostate biopsy: Improvements in cancer detection, localization, and risk assessment[J]. Cent European J Urol, 2016, 69(1): 9-18.

(下转第 7 页)