

宫颈癌的 MR 功能成像

· 综述 ·

罗是是 综述 孔祥泉 审核

【中图分类号】R737.33; R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2011)05-0567-03

宫颈癌是女性生殖系统最常见的肿瘤之一,其发病率居女性生殖系统恶性肿瘤首位^[1]。近年来,随着宫颈癌发病年龄的年轻化、宫颈癌病理类型的改变,以及患者对保留卵巢与治疗后生活质量要求的提高,宫颈癌的治疗面临新的挑战。如何对宫颈癌治疗效果进行早期准确的评价,有助于个性化治疗方案的制定和临床治疗方案的及时调整。MRI 检查无创、清晰、准确的特性在宫颈癌应用中展现了无限前景,但是,传统 MRI 基于解剖形态学的评价无法早期评价肿瘤对治疗的敏感性和预测预后,缺乏定量的评价指标,直接影响对临床疗效评价的准确性。近年来,磁共振成像技术的快速发展,包括磁共振动态增强成像(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)、磁共振扩散加权成像(diffusion weighted MR imaging, DWI)及磁共振波谱(MRS)等技术的应用,能提供形态学以外分子和代谢等生物学信息,在宫颈癌诊断和疗效评估和预测中的应用受到广泛关注。

宫颈癌的 MRI 分期

目前,国内外宫颈癌的临床分期大部分采用国际妇产科协会(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分类法,该分类法主要根据阴道、宫颈旁、盆腔壁、膀胱壁及(或)直肠壁侵犯进行分类^[2]。宫颈癌 MRI 分期参照 FIGO 分期,主要依据 T₂WI 征象^[2,3]。正常宫颈在 T₂WI 上可分 3 层结构:内带为黏膜层,呈明显高信号;中间带又称结合带,为子宫肌内层,是宫颈纤维肌肉性基质中最致密的区域,含水量最低,呈明显低信号;外带即子宫肌外层为疏松的纤维肌肉性基质,呈中等信号。宫颈癌可表现为类圆形或不规则形肿块,在 T₂WI 上表现为均匀或欠均匀的高信号,与正常宫颈基质及宫颈脂肪形成良好的自然对比^[4]。

Itoh 等^[4]利用 MRI 评估分期的准确度是 86%,仅凭 MRI 表现不足以诊断 Ia 期宫颈癌^[3]。Wang 等^[5]研究表明联合直肠内/相控表面线圈对宫颈癌分期的准确度达到 94%,显著高于临床分期。DeSouza 研究利用经阴道 MRI 诊断宫颈癌(甚至肿瘤体积≤1 cm³)的敏感度和特异度分别为 96.9%和 59.0%,评价宫颈旁浸润的敏感度为 80%,特异度为 91.3%^[6]。

DWI 在宫颈癌中的应用

DWI 是目前唯一能在活体观察组织水分子微观运动的无创性影像学方法,可以检测出与组织含水量变化相关的形态学和生理学早期改变,并以表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值来量化表示。随着 MR 硬件、软件的进一步开发和一系列新技术的出现, DWI 在体部肿瘤中的应用日益增多^[7,8]。特别是近年来,其在子宫肿瘤诊断方面的应用受到广泛关注。

DWI 检查作为常规 MRI 检查的有益补充,可为宫颈癌诊断提供一些功能成像信息,联合常规 MRI 诊断具有其他影像学检查方法无法比拟的优势。任莹等^[9]观察了正常宫颈各层结构的 DWI 图和 ADC 图表现,比较了各层结构的 ADC 值,发现 73%的受检者在 DWI 中可以清晰分辨宫颈的 3 层结构,且测得的结合带信号均低于其余两层的信号强度;而在 ADC 图中则可 100%清晰分辨 3 层结构,宫颈内膜、结合带及肌层 3 层结构的 ADC 值分别为 $(1.83 \pm 0.37) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.23 \pm 0.24) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 和 $(1.87 \pm 0.24) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,且 3 层结构 ADC 值差异有统计学意义。

虽然不同 b 值对扩散敏感度、ADC 值的稳定性等有影响,可能导致扩散信号及 ADC 值的差异,但国内外研究者对宫颈癌 DWI 研究均显示宫颈癌的 ADC 值低于正常宫颈组织^[10,11]。McVeigh 等^[11]研究结果显示,宫颈癌的平均 ADC 值为 $(1.09 \pm 0.20) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,明显低于正常宫颈组织 $(2.09 \pm 0.46) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($P < 0.001$),宫颈癌 ADC 值与肿瘤的形态、大小、肿瘤氧合作用和间质液压均无相关性。他们研究结果还显示依据 FIGO 分期标准, T_{1b}/T_{2a} 肿瘤的平均 ADC 值 $(0.986 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s})$ 低于 T_{2b} $(1.21 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s})$ 和 T₃/T₄ $(1.10 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s})$ ($P < 0.001$)^[11]。曹崑等对 105 例宫颈癌 ADC 值与病理相关性分析显示宫颈癌的平均 ADC 值(ADC_{av})和中位 ADC 值(ADC_m),与病灶横断面长径、最大面积、体积均具有轻度负相关性($r = -0.265 \sim -0.321$, $P < 0.01$),而不同分化程度鳞癌的病灶大小指标及 ADC 值均未出现差异^[12],这与 McVeigh 等的结论略有不同。

如何早期预测和评估宫颈癌患者放化疗敏感性是目前临床普遍关注的问题,组织的 ADC 值与细胞密度间存在相关性,有效的抗肿瘤治疗使肿瘤细胞坏死,细胞密度减小,细胞膜完整性消失,细胞外间隙增加,因而 DWI 信号降低,ADC 值升高。Naganawa 等对 9 例宫颈癌治疗前后进行 DWI 研究,结果显示治疗后 ADC 值 $(1.28 \pm 0.23) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 较治疗前 $(1.09 \pm 0.20) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 明显升高^[13]。刘颖等^[14]对接受放化疗的宫颈癌患者于治疗前和治疗开始后分别行常规 MR 平扫及 DWI 检查,结果显示肿瘤完全消失组治疗前平均 ADC 值明显低于肿瘤部分消失组($P < 0.05$);治疗后 2 个月肿瘤最大径缩小率与治疗前 ADC 值负相关($r = -0.574$, $P < 0.05$);治疗后 1 个月肿瘤 ADC 值变化率与治疗后 2 个月肿瘤最大径缩小率呈正相关($r = 0.572$, $P < 0.05$);治疗后 15 天与治疗前比较,平均 ADC 值升高($P < 0.05$);而肿瘤最大径与治疗前相比无明显变化($P > 0.05$)。这表明宫颈癌治疗前 DWI 检查有助于预测放化疗疗效,治疗过程中 DWI 检查有助于早期监测和动态观察治疗效果。

尽管淋巴结转移等并不包括在宫颈癌 FIGO 分期内,但是否有淋巴结转移是影响宫颈癌预后的一个重要因素。借助 ADC 值能很好地区分宫颈癌转移淋巴结与非转移淋巴结。Kim 等对 DWI 在宫颈癌淋巴结转移方面的应用价值进行了大

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科

作者简介:罗是是(1986—),女,湖南邵阳人,硕士研究生,主要从事 MRI 诊断工作。

样本研究,发现转移淋巴结与非转移淋巴结的短径、长径和 DWI 信号强度的差异均无统计学意义。而转移淋巴结的 ADC 值 $(0.765 \pm 0.113) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 低于非转移淋巴结 ADC 值 $(1.002 \pm 0.185) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($P < 0.001$)。经 ROC 曲线分析,选取 ADC 值 $(0.862 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ 作为区分转移与非转移性淋巴结的诊断阈值,其敏感度、特异度和准确度分别为 87%、80% 和 81%^[15]。

磁共振动态增强在宫颈癌中的应用

DCE-MRI 是一种无创性功能成像方法,利用静脉注射对比剂的同时行连续多层扫描,以获得组织或肿瘤增强的时间-信号曲线(time density curve, TDC),直接从毛细血管水平反映肿瘤内血流动力学变化,获得肿瘤灌注和毛细血管通透性等参数值,更为研究肿瘤微循环变化提供了一条新的途径。已有研究证明肿瘤的增强程度与肿瘤的血管生成情况及其相关指标如微血管密度、血管内皮生长因子相关^[16]。

宫颈癌的动态增强特点呈“速升缓降型”,早期强化明显,在动脉早期即可见强化,宫颈癌信号可持续增高,利用宫颈癌动态增强较常规扫描更易发现病灶,更易显示病灶浸润深度^[17]。Viviane 等^[18]研究发现 DCE-MRI 可以显示在常规 T₂WI 序列中不能发现的 I₂ 期(基质侵犯 3~5 mm,宽度 $\leq 7 \text{ mm}$)子宫颈癌病灶。

Mayr 等^[19,20]对宫颈癌放疗患者的研究显示治疗前肿瘤强化明显或时间信号曲线斜率较大者,治疗后局部复发率较低。他们还发现联合应用宫颈癌的体积和动态增强参数能够区分宫颈癌中高复发风险($> 80\%$)和复发率低者($P = 0.01$)^[21]。最近,Zahra 等对 13 例接受放化疗的宫颈癌患者动态增强参数行定量和半定量分析,结果显示肿瘤的消退百分率和治疗前的达峰时间($P = 0.046$)、斜率($P = 0.025$)、最大增强斜率($P = 0.046$)和增强率($P = 0.025$)有显著相关性^[22]。治疗后 DCE-MRI 不仅有助于检测肿瘤残留,而且能早期预测复发和确定适合保守治疗的患者。Boss 等研究证实宫颈癌放疗完成后 6 周出现早期强化预示肿瘤复发和预后不良,DCE-MRI 参数较非增强 MRI 预测效果要好^[23]。

目前尚无法直接证实 DCE-MRI 对肿瘤疗效的预测价值,研究者大多将 DCE-MRI 的参数与组织学分级,淋巴结情况或转移等已知的预后因素相比较^[24]。

磁共振波谱技术在宫颈癌中的应用

磁共振波谱(MRS)通过测定不同化合物在强磁场作用下所产生的不同化学位移峰值,间接对机体中多种化合物或代谢产物进行定量或半定量分析^[25]。在特定的静磁场中¹H、³¹P、¹³C、²³Na 等均可产生 MRS 信号,其中最常用的是¹H-MRS,其次为³¹P-MRS。目前,女性盆腔肿瘤的 MRS 研究文献报道还比较少见^[25-27]。盆腔肿瘤¹H-MRS 波谱中最常见的代谢物有胆碱(Cho)、乳酸(Lac)、脂质(Lip)等^[26]。Mountford 等^[26]利用 3T 高场 MRI 对一组子宫内膜癌患者行 MRS 检查,结果显示代谢物包括胆碱(3.2 ppm)、肌酸(3.0 ppm)和脂质(0.9 和 1.2 ppm),这与其他体部恶性肿瘤的 MRS 一致。

Cho 是细胞膜磷脂代谢的中间产物,是细胞膜转换的标记物,反映细胞的增殖,在肿瘤细胞形成的过程中,细胞膜的合成

代谢和肿瘤细胞的生长相辅相成,胆碱化合物在肿瘤实质内的浓度高低可间接反映肿瘤细胞膜的代谢活跃程度^[25]。Okada 等^[27]对 6 例子宫肿瘤和 15 例卵巢肿瘤的在体 MRS 研究显示所有卵巢和子宫实质肿瘤均可检测到 Cho 峰,特别在子宫内膜癌和透明细胞癌中可检测到明显的 Cho 峰,而囊腺癌和囊腺瘤、子宫肌瘤内检测不到 Cho 峰。而 Booth 等^[28]的研究结果与 Okada 等存在差异,他们对 39 例女性盆腔肿瘤行 MRS 检查,结果显示卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌和良性肿瘤出现 Cho 峰的比例分别为 93%、73%、100% 和 89%,恶性肿瘤间 Cho 峰水平无统计学差异($P = 0.735$),良恶性肿瘤之间 Cho 峰水平亦无明显统计学差异($P = 0.550$)。Allen 等^[29]对一组接受放疗治疗的宫颈癌患者行 MRS 检查发现明显的 Cho 峰,而正常对照组仅检测到 Lip 峰和肌酸峰(Cr)。

Lac 是葡萄糖无氧酵解的终产物,可以在所有的恶性肿瘤和一些良性肿瘤中出现,但恶性肿瘤的乳酸峰明显高于良性肿瘤。近年来对卵巢肿瘤的囊液研究结果发现良恶性者代谢成分明显不同,其中 Lac 峰在囊腺癌的囊液中明显升高^[30],但 Hascalik 等^[31]在盆腔非肿瘤病变(脓肿)的波谱分析中也见到该峰。所以对于盆腔肿瘤及炎性病变,Lac 峰无明显的鉴别价值。

Lip 是一种存在于细胞膜上的高分子,在某些病理状态下可检测到该峰,可揭示病变中的脂质成分,并从一定程度上提示肿瘤的生物行为^[25]。Lip 峰还被认为能够区分良恶性宫颈肿瘤,Mahon 等^[32,33]的两项 MRS 研究发现宫颈恶性病变的 Lip 峰是良性病变的两倍,他们的研究还显示甘油三酯水平的升高有助于在体宫颈癌的检出^[33]。利用 MRS 评估子宫肿瘤疗效的研究很少,DeSouza 等^[34]应用 MRS 对 23 例宫颈癌根治术前新辅助化疗的效果进行评估,化疗后肿瘤体积明显缩小($P = 0.002$),同时 MRS 显示甘油三酯降低($P = 0.05$)。

综上所述,MRI 可清晰显示宫颈癌的准确部位、大小及侵犯范围,对宫颈癌进行客观、准确的诊断和分期,对临床制订治疗方案及预后评估有重要意义,是目前宫颈癌诊断及分期最佳方法。近年来,磁共振动态增强成像(DCE-MRI)、扩散加权成像(DWI)及磁共振波谱(MRS)等功能成像技术在宫颈癌中的应用,能够提供形态学以外的有关肿瘤组织的血供状态、肿瘤细胞构成以及细胞膜完整性等生物学信息以及功能参数信息。对于早期诊断宫颈癌、早期监测和动态观察放化疗效果,反映肿瘤的分子水平改变等方面显示出极大的优势。

值得注意的是目前 MRI 功能成像技术在宫颈癌中的应用尚处于起步阶段,缺乏标准化的成像方法,不同研究者结论存在较大的分歧^[11,12,27,28];缺少影像学与病理学对照研究为其提供可靠的组织学依据等,直接制约了磁共振功能成像技术在宫颈癌评估方面的临床普遍推广,因而标准化的成像方法是确保研究的可重复性和可靠性的关键。随着 MRI 技术的不断创新、进步,MRI 功能成像作为一种监测肿瘤生物标记的影像学技术,将在宫颈癌的诊断、治疗中显示出巨大潜力和更加广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Smith GE, Gormly KL. Magnetic resonance imaging in the staging

- of cervical carcinoma; a pictorial review[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2008, 52(5): 427-433.
- [3] Ozsarlak O, Tjalma W, Schepens E, et al. The correlation of preoperative CT, MR imaging, and clinical staging (FIGO) with histopathology findings in primary cervical carcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2003, 13(10): 2338-2345.
 - [4] Itoh K, Shiozawa T, Ohira S, et al. Correlation between MRI and histopathologic findings in stage I cervical carcinomas; influence of stromal desmoplastic reaction[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(2): 610-614.
 - [5] DeSouza NM, Dina R, McIndoe GA, et al. Cervical cancer. value of an endovaginal coil magnetic resonance imaging technique in detecting small volume disease and assessing parametrial extension[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 102(1): 80-85.
 - [6] Wang LJ, Wong YC, Chen CJ, et al. Cervical carcinoma; MR images with integrated endorectal/phased-array coils: a pilot study[J]. *Eur Radiol*, 2001, 11(9): 1822-1827.
 - [7] Homassin-Naggara I, Fournier LS, Roussel A, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the female pelvis[J]. *J Radiol*, 2010, 91(3): 431-440.
 - [8] Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology[J]. *AJR*, 2007, 188(6): 1622-1635.
 - [9] 任莹, 范国光, 卢再鸣, 等. 扩散加权成像在宫颈癌诊断中的初步应用[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2008, 19(5): 334-336.
 - [10] Liu Y, Bai R, Sun H, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of uterine cervical cancer[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2009, 33(6): 858-862.
 - [11] McVeigh PZ, Syed AM, Milosevic M, et al. Diffusion-weighted MRI in cervical cancer[J]. *Eur Radiol*, 2008, 18(5): 1058-1064.
 - [12] 曹崑, 张晓鹏, 孙应实, 等. 宫颈癌 MR 扩散加权成像特点研究 ADC 值与临床病理特征的关系[J]. *临床放射学杂志*, 2009, 28(7): 957-960.
 - [13] 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.
 - [14] 刘颖, 白人驹, 孙浩然. 扩散加权成像预测、监测宫颈癌放化疗效果[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(7): 1269-1272.
 - [15] Kim JK, Kim KA, Park BW, et al. Feasibility of diffusion-weighted imaging in the differentiation of metastatic from nonmetastatic lymphnodes; early experience[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 28(3): 714-719.
 - [16] Furman-Haran E, Margalit R, Grobeld D, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging reveals stress-induced angiogenesis in MCF7 human breast tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1996, 93(13): 6247-6251.
 - [17] Yamashita YY, Baba T, Baba Y, et al. Dynamic contrast-enhancement MR imaging of uterine cervical cancer pharmacokinetic analysis with histopathologic correlation and its importance in predicting the outcome of radiation therapy[J]. *Radiology*, 2000, 216(3): 803-809.
 - [18] Viviane N, Louis C, France B, et al. MR imaging of cervical carcinoma; a practical staging approach[J]. *RadioGraphics*, 2000, 20(6): 1539-1549.
 - [19] Mayr NA, Yuh WT, Arnholt JC, et al. Pixel analysis of MR perfusion imaging in predicting radiation therapy outcome in cervical cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2000, 12(6): 1027-1033.
 - [20] Mayr NA, Yuh WT, Magnotta VA, et al. Tumor perfusion studies using fast magnetic resonance imaging technique in advanced cervical cancer; a new noninvasive predictive assay[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(3): 623-633.
 - [21] Mayr NA, Yuh WT, Zheng J, et al. Prediction of tumor control in patients with cervical cancer: analysis of combined volume and dynamic enhancement pattern by MR imaging[J]. *AJR*, 1998, 170(1): 177-182.
 - [22] Zahra MA, Tan LT, Priest AN, et al. Semiquantitative and quantitative dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging measurements predict radiation response in cervix cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(3): 766-773.
 - [23] Boss EA, Massuger LF, Pop LA, et al. Postradiotherapy contrast enhancement changes in fast dynamic MRI of cervical carcinoma[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2001, 13(4): 600-606.
 - [24] Schlemmer HP, Merkle J, Grobholz R, et al. Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? [J]. *Eur Radiol*, 2004, 14(2): 309-317.
 - [25] Shah N, Sattar A, Benanti M, et al. Magnetic resonance spectroscopy as an imaging tool for cancer; a review of the literature[J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2006, 106(1): 23-27.
 - [26] Mountford C, Stanwell P, Ferrier A, et al. In vivo spectroscopy and imaging of the ovary in vivo at 3 tesla and spectroscopy on biopsy at 8.5 tesla[J]. *J Women's Imaging*, 2005, 7(1): 71-76.
 - [27] Okada T, Harada M, Matsuzaki K, et al. Evaluation of female intrapelvic tumors by clinical proton MR spectroscopy[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2001, 13(6): 912-17.
 - [28] Booth SJ, Pickles MD, Turnbull LW. In vivo magnetic resonance spectroscopy of gynaecological tumors at 3.0 tesla[J]. *BJOG*, 2009, 116(2): 300-303.
 - [29] Allen JR, Prost RW, Griffith OW, et al. In vivo proton (^1H) magnetic resonance spectroscopy for cervical carcinoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2001, 24(5): 522-529.
 - [30] Boss Et, Moolenaar S, Massuger L, et al. High-resolution proton nuclear magnetic resonance spectroscopy of ovarian cyst fluid[J]. *NMR Biomed*, 2000, 13(5): 297-305.
 - [31] Hascalik S, Celik O, Sarac K, et al. Metabolic changes in pelvic lesions; findings at proton MR spectroscopic imaging[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2005, 60(3): 121-127.
 - [32] Mahon MM, Cox IJ, Dina R, et al. ^1H -magnetic resonance spectroscopy of preinvasive and invasive cervical cancer; in vivo-ex vivo profiles and effect of tumor load[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2004, 19(3): 356-364.
 - [33] Mahon MM, Williams AD, Soutter WP, et al. ^1H -magnetic resonance spectroscopy of invasive cervical cancer; an in vivo study with ex vivo corroboration[J]. *NMR Biomed*, 2004, 17(1): 1-9.
 - [34] DeSouza NM, Soutter WP, Rustin G, et al. Use of neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy in cervical cancer; monitoring tumour shrinkage and molecular profile on magnetic resonance and assessment of 3-year outcome[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(12): 2326-2331.