

# 动态增强 MRI 在卵巢肿瘤中的研究进展

李海明 综述 强金伟 校审

**【摘要】** 卵巢肿瘤是女性生殖器官常见肿瘤之一,有良性、交界性及恶性之分,正确判断肿瘤的性质有助于制定治疗方案和评估预后。近年来,以动态增强磁共振成像(DCE-MRI)为代表的功能成像技术越来越多地应用于肿瘤的研究,通过对肿瘤的血流动力学观察可获悉肿瘤的功能状态,有助于肿瘤的早期定性、鉴别诊断、疗效评估和监测。本文对 DCE-MRI 在卵巢肿瘤中的应用进展进行综述。

**【关键词】** 卵巢肿瘤; 磁共振成像; 功能成像; 动态增强

**【中图分类号】** R737.31; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2013)09-0233-03

卵巢肿瘤患病率占妇科疾病的 4%~24%,其中恶性占 10%。卵巢癌是女性生殖系统中第二常见的恶性肿瘤,病死率居妇科恶性肿瘤之首。由于卵巢肿瘤早期常无特异性症状,且缺乏敏感的筛查方法,大部分患者就诊时已属晚期,常出现种植及转移,导致手术机会减少,治疗效果差,进展期卵巢癌患者 5 年生存率只有 30%左右<sup>[1]</sup>。卵巢虽小,但卵巢肿瘤种类繁多、组织类型复杂,术前影像学定性诊断常较困难。与超声和 CT 相比, MRI 具有较高的组织分辨率,能较好地发现、诊断、随访和监测肿瘤。动态增强 MRI (dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI) 可根据时间信号曲线类型和量化参数,反映肿瘤的微血管生成及通透性等血流动力学信息。

## 卵巢肿瘤的常规 MRI 表现

常规 MRI 具有良好的软组织分辨率、多序列、多平面和多方位成像特点,能够清晰显示卵巢及邻近器官的结构、肿块的来源和内部成分、肿块是否侵犯周围脏器等。卵巢恶性肿瘤常具有以下形态学征象:囊实性肿块;肿块实性成分中伴有坏死;囊壁或分隔上见乳头状突起;囊壁或分隔不规则增厚;肿块直径>6cm;双侧卵巢占位;合并腹水,网膜、肠系膜种植,淋巴结转移以及远处脏器转移<sup>[2]</sup>。Sohaib 等<sup>[3]</sup>利用多变量线性回归分析认为,最能提示恶性的形态学征象是囊性病变中出现乳头状突起以及腹水。卵巢良性肿瘤的 MRI 形态学特征常表现为:单房或多房的囊性肿块;囊壁及分隔薄、光滑、均匀;囊液信号较均匀;常无乳头状突起或坏死;肿瘤边界清晰。钆对比增强 MRI 与常规形态学征象结合可提高卵巢病变的诊断符合率。对比增强 MRI 能够对肿块内部的实性成分、乳头状突起、壁结节与囊液中夹杂的复杂碎片和血块进行区分,进而避免误诊;对比增强 MRI 对卵巢良性肿瘤的定性诊断也有很大价值,如囊腺瘤、成熟畸胎瘤、出血性囊肿、子宫内膜异位囊肿、勃勒纳氏瘤、(囊)腺纤维瘤、纤维瘤以及卵泡膜细胞瘤<sup>[2]</sup>。良性病变的术前准确定性有助于指导临床行微创或卵巢保留手术。Medeiros 等<sup>[4]</sup>的系统性定量分析表明, MRI 诊断良恶性卵巢肿瘤的敏感度、特异度分别为 92%、85%。Kurtz 等<sup>[5]</sup>利用 MRI 评估卵巢癌的分期及转移病变的准确率为 91%~95%,尤其对局限于盆腔的转移灶, MRI 诊断的敏感度为 98%,优于 CT 和超

声。但对比增强 MRI 难以对交界性肿瘤进行定性诊断<sup>[6]</sup>。交界性肿瘤表现介于良性和恶性之间,相当部分与两者表现重叠,典型者具有下述征象:蜂窝状子房; T<sub>1</sub>WI 高信号、T<sub>2</sub>WI 低信号的囊液;囊壁或分隔局部不规则增厚(≥5mm);结节或乳头状突起(≥5mm)<sup>[7]</sup>。

## 卵巢肿瘤的 DCE-MRI 表现

肿瘤发生是在多步骤发展中获得的各种生物学功能的过程,肿瘤不仅具有多种标记系统,而且有生物学行为上的时间、空间异质性<sup>[8-9]</sup>。近年来许多新的功能、代谢和分子成像技术可评估肿瘤的病理、生理和微观形态学的信息,甚至实现了分子水平的成像,了解那些能够预测疾病进展及治疗疗效的生物、化学、细胞生物学等方面的信息,从而早期预测和评价肿瘤治疗疗效<sup>[8,10]</sup>。DCE-MRI 即是一种常用的无创的功能成像技术。

### 1. DCE-MRI 的原理

DCE-MRI 通过对图像信息进行连续、快速的采集,并从肿瘤脉管系统中获得感兴趣区的功能数据,数据获得有两种方法,一种可通过对组织微血管灌注、血管通透性和细胞外间隙敏感的 T<sub>1</sub> 方法,即正性强化;另一种可通过对组织灌注和血容量敏感的 T<sub>2</sub> 方法,即负性强化。肿瘤增强的程度与血流量大小、血管密度、毛细血管通透性、毛细血管表面积及血管外细胞外间隙的大小等因素有关<sup>[11-12]</sup>。临床上多采用 T<sub>1</sub>WI DCE-MRI 研究卵巢肿瘤,通过多种方法进行定性及定量分析。定性分析是对时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC)的形态进行分析,常用于肿瘤的定性诊断和评估肿瘤对治疗的反应。DCE-MRI 的 T<sub>1</sub>WI 量化分析方法有半定量和定量分析<sup>[13]</sup>,半定量分析主要通过对 TIC 进行分析,较简便易行,常用的强化参数为:开始强化时间、达峰时间、强化率、廓清率、增强幅度(enhancement amplitude, EA)、最大斜率(maximal slope, MS)及对比增强曲线下面积(area under the enhancing curve, rAUC)等。半定量分析具有相应的量化值,可直观反映对比剂的流入情况,但却不能准确反映组织中的对比剂浓度。定量方法通过信号强度的变化计算出对比剂浓度的变化,其应用二室药代动力学模型(PK)对 TIC 进行相关数学计算分析,能够对肿瘤的血流信息进行定量分析,获得更多肿瘤灌注参数,如容积转移常数(K<sub>trans</sub>)、血管外细胞外容积分数(V<sub>e</sub>)、速率常数(k<sub>ep</sub>)以及血浆容积(vascular plasma volume, V<sub>p</sub>), 3 个

作者单位:201508 上海,复旦大学附属金山医院影像科,复旦大学上海医学院影像学系  
作者简介:李海明(1986),男,内蒙古人,硕士研究生,主要从事体部影像诊断工作。

参数满足以下关系:  $kep = K_{trans}/V_e$ , 目前应用最成熟的是 Tofts 模型。

## 2. DCE-MRI 在卵巢肿瘤中的应用

评价卵巢肿瘤微血管生成及在抗血管生成药物中的应用: 恶性肿瘤的直径超过 3mm 即有肿瘤血管生成, 同时可侵犯其他器官组织以及发生远处转移<sup>[14]</sup>。血管生成是指组织利用既存血管产生新的血管的过程, 也是所有肿瘤发生、发展、浸润和转移的基础。肿瘤新生血管形成过程受多种血管生成正、负调节因子共同调控, 其中被研究最广泛的是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体家族的成员, 两者的相互作用在血管新生过程中是极其重要的, 它们可以刺激血管内皮细胞活化、基底膜降解、内皮细胞迁移、增殖, 促进新生血管的形成和重建<sup>[15]</sup>。近年来越来越多的研究集中于肿瘤血管的定量测定, 目前, 主要通过免疫组化方法来测定 VEGF 和微血管密度 (microvessel density, MVD), 但这是一种有创性检查, 且存在取样误差, 不同的染色方法和计数方法都会导致结果的不一致。DCE-MRI 为一种完全无创的、可重复性操作的新方法, 并实现在活体上对肿瘤血管生成的整体测量, 具有重要临床意义<sup>[16-17]</sup>。

Thomassin-Naggara 等<sup>[18]</sup>指出恶性卵巢肿瘤内皮细胞中的 VEGFR-2 表达水平以及周细胞包裹指数值 (pericyte coverage index, PCI) 均显著高于良性肿瘤和交界性肿瘤, 但良性与交界性之间没有显著差异; EA、MS 与上皮细胞、内皮细胞中的 VEGFR-2 表达水平呈正相关, 与 MVD 间没有相关性; MS 和 PCI 呈负相关, 达半峰时间 ( $T_1/2_{max}$ ) 与任何免疫组化参数均无相关性, 同时在卵巢恶性肿瘤中, 微血管系统中平滑肌细胞的密度显著下降。Mitchell 等<sup>[19]</sup>研究发现  $V_p$  与可溶性血管内皮生长因子受体 1 和 2 (sVEGFR-1, 2) 之间存在显著负相关,  $K_{trans}$  与 sVEGFR-1 和 sVEGFR-2 之间存在显著正相关。

近年来, 抗血管生成药物已用于肿瘤的治疗, 并显示了广阔的前景。DCE-MRI 评估肿瘤抗血管生成药物的早期治疗效果, 要早于常规 MRI 所观察到的形态学变化, 有利于早期个体化治疗方案的实施。Nakamura 等<sup>[20]</sup>对 Calu-6 细胞大鼠载瘤模型行 DCE-MRI 研究, 评价肿瘤血管功能与抗肿瘤活性间的相关性, 结果发现经 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂 KRN951 治疗后, 肿瘤生长显著被抑制, 肿瘤边缘  $K_{trans}$  值也显著下降。Yang 等<sup>[21]</sup>将 SKOV3 人类卵巢肿瘤异种移植到小鼠中, 在开始抗血管药物 KR-31831 治疗前和治疗后 3 天、21 天分别行 DCE-MRI 检查, 结果发现小鼠肿瘤的  $K_{trans}$  值在治疗 21 天显著下降, 而对照组  $K_{trans}$  值无明显变化;  $V_e$  和  $V_p$  在 KR-31831 治疗后与对照组间无显著差异; 同时用 CD31 免疫组化标记方法显示肿瘤组织内 MVD 的计数, 与对照组相比, 治疗组小鼠肿瘤的 MVD 下降约 20%。Nathan 等<sup>[22]</sup>研究小分子血管破坏剂考布他汀 A4 磷酸酯 (CA4P) 联合分子靶向药物贝伐单抗治疗晚期卵巢癌的临床 I 期试验, 并在注药前、单独注入 CA4P 后以及 CA4P 与贝伐单抗联合注入后分别行 DCE-MRI 检查, 发现单独注入 CA4P 后 4 小时定量参数  $K_{trans}$ 、 $V_e$ 、 $Ke_p$  及注射对比剂 60s 后曲线下面积比率 (IAUGC60) 均下降, 而这种变化在 6 天后没有观察到; CA4P 联合贝伐单抗注药 6 天后, 发现  $K_{trans}$ 、 $V_e$ 、 $Ke_p$  及 IAUGC60 仍显著下降, 表明联合治疗方法阻断肿瘤血管的作用是持续有效的。

在卵巢肿瘤定性诊断和鉴别诊断中的应用: Thomassin-Naggara 等<sup>[23]</sup>对 37 例卵巢上皮性肿瘤行 DCE-MRI 研究, 评价指标有时间-信号曲线, 增强幅度比率 (EAR)、半峰时间比率 (THRr)、最大斜率比率 (MSr) 及 IAUC60 等参数, 以邻近的子宫肌层作为内标, 研究发现 III 型 TIC 提示肿瘤为恶性; 在卵巢良性、交界性及恶性肿瘤的鉴别诊断中, IAUC60 是最精确的指标, EAR 是 3 个参数 (EAR、THRr、MSr) 中相关性最高的指标。Thomassin-Naggara 等<sup>[18]</sup>对 41 例卵巢肿瘤行 DCE-MRI 检查, 评价指标为 EA、 $T_1/2_{max}$  和 MS, 发现 MS 是鉴别卵巢良性与恶性肿瘤的最好指标。近年来, Thomassin-Naggara 等<sup>[24]</sup>对 56 例附件肿块行定量 DCE-MRI 研究, 评价指标为组织血流量 (tissue blood flow, FT)、血液容积分数 (blood volume fraction, Vb)、表面通透性 (permeability-surface area product, PS)、血管外细胞外容积分数 ( $V_e$ )、滞后时间 (Dt)、rAUC, 结果发现恶性肿瘤比良性肿瘤有着更高的 FT、Vb、rAUC 和更低的  $V_e$ , 其中 FT 在鉴别诊断中被认为是相关性最高的指标; 原发性卵巢恶性肿瘤比交界性肿瘤有着更高的 FT 值和更短的 Dt; 手术中有腹膜转移的肿瘤比没有腹膜转移的恶性卵巢肿瘤有着更短的 Dt 值。国内学者单军等<sup>[25]</sup>对 68 例卵巢肿瘤行早期动态增强研究, 发现良恶性卵巢肿瘤在 TIC 类型、早期强化率、强化峰值时间和曲线斜率值等指标上均有显著差异, 认为早期动态增强 MRI 有助于良恶性肿瘤的鉴别。

在卵巢肿瘤治疗后疗效评估和监测中的应用: DCE-MRI 通过无创性测量组织血管的灌注参数的改变来反映肿瘤组织的新生血管生长程度及微血管表面通透性的高低, 从而预测肿瘤对治疗的敏感性, 同时评价治疗疗效, 目前研究多见于乳腺癌、宫颈癌、直肠癌、脑转移瘤、肺癌等<sup>[26]</sup>。在乳腺、前列腺、宫颈、肝脏及结直肠癌的研究中, 容积转移常数 ( $K_{trans}$ ) 的下降提示治疗有效, 如果上升或保持平稳说明治疗失败。然而, 在卵巢癌的标准化疗过程中, 没有发现  $K_{trans}$  有显著的变化, 说明细胞毒性化疗药物所致的抗血管效应不能被当前技术所检测<sup>[27]</sup>。Sala 等<sup>[28]</sup>利用 DCE-MRI 评价进展期卵巢癌对铂新辅助治疗的反应和比较治疗前后原发性卵巢肿瘤和转移性疾病两者间的成像参数, 结果发现, 在不同部位的 2 个肿瘤之间, 治疗前的 DCE-MRI 参数没有差异; 治疗后, 与无应答者相比, 应答者卵巢病变的  $V_e$  值明显升高, 说明  $V_e$  参数与铂类药物治疗的细胞毒效应有关; 同时发现应答者 (根据 RECIST 标准<sup>[29]</sup>) 治疗后  $Ke_p$  值较治疗前明显升高。

对卵巢肿瘤治疗后残留及复发灶的监测: 卵巢恶性肿瘤不论是单纯性手术治疗、化疗还是新辅助化疗+肿瘤细胞减灭术, 均有较高的复发率。DCE-MRI 不仅检测治疗后肿瘤残留, 而且还可预测肿瘤复发, 并提示临床及时调整治疗方案。治疗结束后较高的强化值预示着活性肿瘤的存在, 常提示高复发率和低生存率, 强化率与局部肿瘤控制和转归之间存在一定相关性。然而, Mitchell 等<sup>[19]</sup>对 23 例化疗后部分缓解且处于无症状残留的进展期卵巢癌行 DCE-MRI 研究, 结果发现定量参数 IAUC60、 $K_{trans}$ 、 $V_e$ 、 $V_p$  在疾病进展的患者与疾病稳定的患者间无显著差异; IAUC60、 $K_{trans}$ 、 $V_p$  与疾病无进展间歇期之间无显著相关性。

总之, DCE-MRI 在卵巢肿瘤的临床研究与应用中优势与

局限并存,优势在于能无创性反映肿瘤的血管生成和毛细血管通透性等血流动力学信息。由于目前研究仍处于起步阶段,仍存在一些不足之处:①敏感性和可重复性较差;②易受运动伪影和磁敏感伪影的影响;③尚无公认的最优化参数及测量、处理软件;④数据分析较为复杂;⑤时间分辨率高,导致空间分辨率相对下降,这些因素都需今后不断完善,但凭借 DCE-MRI 的固有优势,它在卵巢肿瘤的诊断和评估方面有着很好的应用前景。

#### 参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.
- [2] Mohaghegh P, Rockall AG. Imaging strategy for early ovarian cancer: characterization of adnexal masses with conventional and advanced imaging techniques [J]. RadioGraphics, 2012, 32(6): 1751-1773.
- [3] Sohaib SA, Sahdev A, Van Trappen P, et al. Characterization of adnexal mass lesions on MR imaging[J]. AJR, 2003, 180(5): 1297-1304.
- [4] Medeiros LR, Freitas LB, Rosa DD, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in ovarian tumor: a systematic quantitative review[J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 204(1): 61-67.
- [5] Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempny CM, et al. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis——report of the radiology diagnostic oncology group [J]. Radiology, 1999, 212(1): 19-27.
- [6] Bent CL, Sahdev A, Rockall AG, et al. MRI appearances of borderline ovarian tumours[J]. Clin Radiol, 2009, 64(4): 430-438.
- [7] 赵书会, 强金伟, 张国福, 等. MRI 鉴别卵巢良性与交界性黏液性囊腺瘤的价值[J]. 中华放射学杂志, 2012, 46(4): 327-331.
- [8] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [9] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer [J]. Cell, 2000, 100(1): 57-70.
- [10] Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy[J]. Radiology, 2010, 256(2): 348-364.
- [11] O'Connor JP, Jackson A, Parker GJ, et al. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents[J]. Br J Cancer, 2007, 96(2): 189-195.
- [12] Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, et al. The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations[J]. Br J Cancer, 2005, 92(9): 1599-1610.
- [13] Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer[J]. Eur Radiol, 2011, 21(3): 616-626.
- [14] Lenkinski RE, Bloch BN, Liu F, et al. An illustration of the potential for mapping MRI/MRS parameters with genetic over-expression profiles in human prostate cancer[J]. MAGMA, 2008, 21(6): 411-421.
- [15] Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer [J]. Oncology, 2005, 69(Suppl 3): 4-10.
- [16] Patel N, Harris AL, Gleeson FV, et al. Clinical imaging of tumor angiogenesis[J]. Future Oncol, 2012, 8(11): 1443-1459.
- [17] Oostendorp M, Post MJ, Backes WH. Vessel growth and function: depiction with contrast-enhanced MR imaging[J]. Radiology, 2009, 251(2): 317-335.
- [18] Thomassin-Naggara I, Bazot M, Darai E, et al. Epithelial ovarian tumors: value of dynamic contrast-enhanced MR imaging and correlation with tumor angiogenesis [J]. Radiology, 2008, 248(1): 148-159.
- [19] Mitchell CL, O'Connor JP, Jackson A, et al. Identification of early predictive imaging biomarkers and their relationship to serological angiogenic markers in patients with ovarian cancer with residual disease following cytotoxic therapy[J]. Ann Oncol, 2010, 21(10): 1982-1989.
- [20] Nakamura K, Taguchi E, Miura T, et al. KRN951, a highly potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, has antitumor activities and affects functional vascular properties[J]. Cancer Res, 2006, 66(18): 9134-9142.
- [21] Yang J, Kim JH, Im GH, et al. Evaluation of antiangiogenic effects of a new synthetic candidate drug KR-31831 on xenografted ovarian carcinoma using dynamic contrast enhanced MRI[J]. Korean J Radiol, 2011, 12(5): 602-610.
- [22] Nathan P, Zweifel M, Padhani AR, et al. Phase I trial of combretastatin A4 phosphate (CA4P) in combination with bevacizumab in patients with advanced cancer[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(12): 3428-3439.
- [23] Thomassin-Naggara I, Darai E, Cuenod CA, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a useful tool for characterizing ovarian epithelial tumors[J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 28(1): 111-120.
- [24] Thomassin-Naggara I, Balvay D, Aubert E, et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging analysis of complex adnexal masses: a preliminary study[J]. Eur Radiol, 2012, 22(4): 738-745.
- [25] 单军, 徐坚民, 龚静山, 等. 早期增强 MRI 对良恶性卵巢肿瘤的鉴别诊断价值[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37(11): 1001-1006.
- [26] Harry VN, Semple SI, Parkin DE, et al. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(1): 92-102.
- [27] Lankester KJ, Taylor NJ, Stirling JJ, et al. Effects of platinum/taxane based chemotherapy on acute perfusion in human pelvic tumours measured by dynamic MRI[J]. Br J Cancer, 2005, 93(9): 979-985.
- [28] Sala E, Kataoka MY, Priest AN, et al. Advanced ovarian cancer: multiparametric MR imaging demonstrates response- and metastasis-specific effects[J]. Radiology, 2012, 263(1): 149-159.
- [29] 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.

(收稿日期: 2013-02-27)