

## · 腹部影像学 ·

## 动态增强 MRI 微血管通透性参数与 II 期宫颈癌复发的相关性研究

朱志军, 张碧娟, 郭吉敏, 曹满瑞, 陆玮, 虞祝娟

**【摘要】 目的:**探讨磁共振四维高分辨率各向同性容积激发(4D-THRIVE)序列动态增强扫描定量分析 II 期复发宫颈癌微血管通透性参数的特点及临床意义。**方法:**回顾性分析 56 例 II 期宫颈癌患者(宫颈癌复发 17 例,无复发 39 例)术前常规 MRI 及 4D-THRIVE 动态增强扫描资料,在 Matlab 平台下对兴趣区时间-信号强度曲线(STC)及时间-平均对比剂浓度曲线(CTC)进行非线性拟合,获得血管通透性参数( $K_{trans}$ 、 $K_{ep}$  及  $V_e$ )值,评估宫颈癌复发组和无复发组血管通透性的特点。**结果:**宫颈癌复发组较无复发组的  $K_{trans}$  及  $K_{ep}$  值显著升高( $P<0.05$ ),以  $K_{trans}$  的诊断效能最佳,曲线下面积  $AUC=0.92$ ,当  $K_{trans}\geq 0.73\text{min}^{-1}$  时,其诊断 II 期复发宫颈癌的敏感度为 88.2%,特异度为 79.5%。**结论:**复发宫颈癌的微血管通透性指标  $K_{trans}$  显著升高,并且具有较高的诊断效能,可作为术前指导临床个体化综合治疗方案以及评估预后的参考依据。

**【关键词】** 宫颈癌; 肿瘤复发; 动态增强扫描; 高分辨率各向同性容积激发序列; 微血管通透性

**【中图分类号】** R445.2; R737.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2015)08-0841-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2015.08.010

**Correlation between microvascular permeability parameters of dynamic contrast-enhanced MR and recurrence of stage II cervical carcinoma** ZHU Zhi-jun, ZHANG Bi-juan, GUO Ji-min, et al. Department of Radiology, the Affiliated Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital, the Southern Medical University, Guangdong 518028, P. R. China

**【Abstract】 Objective:** To study the correlation between microvascular permeability parameters of 4D T<sub>1</sub> high resolution isotropic volume excitation (THRIVE) dynamic contrast-enhanced MRI and recurrence of cervical carcinoma stage II. **Methods:** Fifty-six patients with cervical carcinoma stage II (including 17 patients with recurrent cervical carcinoma and 39 patients with without cervical carcinoma recurrence) underwent routine MRI and 4D-THRIVE dynamic contrast-enhanced MR scan. Microvascular permeability parameters  $K_{trans}$ ,  $K_{ep}$  and  $V_e$  values were obtained through fitting non-linear models of the region of interest STC and CTC under Matlab platform, and were analysed in patients with recurrence group and no recurrence group. **Results:** The recurrence group had significantly higher levels of  $K_{trans}$  and  $K_{ep}$  than the no recurrence group ( $P<0.05$ ). The diagnostic value of  $K_{trans}$  was better than  $K_{ep}$ , the area under the curve was 0.92. When  $K_{trans}\geq 0.73\text{min}^{-1}$ , the sensitivity and specificity for diagnosing recurrence of cervical carcinoma stage II were 88.2% and 79.5%. **Conclusion:**  $K_{trans}$  as microvascular permeability characteristics parameters could be a predictor of recurrence of cervical carcinoma and be useful for guiding treatment.

**【Key words】** Cervical carcinoma; Tumor recurrence; High resolution isotropic volume excitation; Dynamic contrast-enhanced scan; Microvascular permeability

随着宫颈癌早期筛查工作的开展以及手术、放疗、化疗等治疗手段的不断提高,宫颈癌患者的生存率及预后明显改善,但仍有约 50% 的患者在治疗后 1 年内出现复发,约 75% 在治疗后 2 年内出现复发<sup>[1]</sup>,复发患者的生存期仅为 7 个月<sup>[2]</sup>。正确评价活体肿瘤的组织病理、分化程度、微血管密度、血管通透性等生物学特征,对选择宫颈癌的最佳治疗方案和疗效评估具有重要意义<sup>[3]</sup>。

**作者单位:** 518028 广东,南方医科大学附属深圳市妇幼保健院放射科(朱志军、郭吉敏、曹满瑞、陆玮);北京大学深圳医院生殖中心(张碧娟);南方医科大学珠江医院(虞祝娟)

**作者简介:** 朱志军(1972-),男,湖南衡阳人,副主任技师,主要从事 MRI 技术工作。

**通讯作者:** 曹满瑞, E-mail: caomanrui@163.com

**基金资助:** 深圳市科创委资助项目(JCY120140414154019660);广东省医学科学基金项目(A2014643)

## 材料与方法

## 1. 一般资料

搜集 2010 年 1 月—2013 年 12 月本院 56 例术后诊断为 II 期宫颈癌患者的病例资料(失访患者已排除),包括鳞癌 43 例及腺癌 13 例,年龄 42~72 岁,平均( $53.2\pm 1.4$ )岁,病灶直径 1.2~6.3 cm,其中 15 例患者伴有盆腔淋巴结转移。所有患者术后随访 3 个月—4 年, MRI 检查发现复发宫颈癌 17 例(鳞癌 10 例,腺癌 7 例),其中 10 例再次行手术切除,7 例行阴道残端活检;39 例患者未见复发征象。

## 2. MRI 检查方法

使用 Philips Achieva 1.5T 磁共振扫描仪及 Tor-

sol 腹部 8 通道相控阵线圈。常规行横轴面 TSE T<sub>1</sub>WI 和横轴面、矢状面及冠状面脂肪抑制序列 T<sub>2</sub>WI, 扫描参数: TR 3500 ms, TE 80 ms, 视野 40.0 cm×28.8 cm, 层厚 3 mm, 重建矩阵 280×340, 采集次数 3。注入对比剂前, 以宫颈病灶为中心应用高分辨率各向同性容积激发(T<sub>1</sub> high resolution isotropic volume excitation, THRIVE)序列分别采集 5 个翻转角(2°、5°、10°、15°、20°)的图像各 72 帧, 扫描参数: TR 4.0 ms, TE 1.9 ms, 视野 40.0 cm×28.8 cm, 矩阵 280×340。然后采用 15°翻转角的四维高分辨率各向同性容积激发(4D-THRIVE)序列重复上述采集过程, 重复采集 30 组, 每组采集时间为 8 s, 共采集 2160 帧图像。在采集过程中, 从第 2 组开始使用高压注射器经肘前静脉团注对比剂马根维显(拜耳医药), 剂量 0.1 mmol/kg, 注射流率 2.5 mL/s, 然后注射生理盐水 15 mL, 注射流率 2.5 mL/s。

3. 数据处理

应用非线性最小二乘法可分别计算髂内动脉、正常宫颈和宫颈癌的基线 T<sub>1</sub> 值; 建立 ROI 内平均信号强度随时间变化的关系曲线(signal intensity-time curve, STC); 将信号强度转换为对比剂浓度; 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, 经计算可获得供血动脉-髂内动脉 ROI 和病灶 ROI 的平均对比剂浓度-时间曲线(concentration-time curve, CTC), 对 ROI 内的平均 STC 和 CTC 分别进行非线性拟合。选择肿瘤强化最明显的区域放置 ROI 进行测量, ROI 面积≥9 mm<sup>2</sup>, 取 3 个 ROI 求均值。计算定量参数: 体积转运常数(K<sub>trans</sub>)、回流速率常数(K<sub>ep</sub>)、EES 和容积分数(V<sub>e</sub>)。

4. 统计学处理

使用 SPSS 13.0 统计分析软件进行数据分析。利用受试者工作特征曲线(receive operating characteristic, ROC)曲线评估微循环灌注指标对宫颈癌复发的诊断效能。ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)<0.7 为诊断价值较低; 0.7≤AUC<0.9 为诊断价值中等; AUC≥0.9 为诊断价值较高。腺癌组与鳞癌组复发率的比较采用 Pearson Chi-Square 检验, 微循环通透性参数间的比较采用独立样本 t 检验; 宫颈癌复发组与无复发组微循环通透性参数间的比较采用独立样本 t 检验。检验水准 α=0.05。

结 果

1. 原发 II 期宫颈癌的 MRI 特征

本组中肿瘤位于宫颈管内者 9 例, MRI 示病灶呈浸润性生长, 形态不规则; 位于宫颈前后唇者 47 例, 病

灶呈类圆形或不规则形, 均累及阴道; 肿瘤于 T<sub>1</sub>WI 上呈等信号或稍低信号, T<sub>2</sub>WI 上呈稍高信号, 可见片状坏死囊变区, 增强扫描呈不均匀强化(图 1a~e)。

2. 复发宫颈癌的 MRI 特征

宫颈癌术后 MRI 随访复发 17 例(包括局部复发 15 例, 远处转移 2 例); 阴道及宫颈中央型复发灶 13 例(图 2), 膀胱直肠间隙区阴道残端处可见软组织肿块; 盆壁型复发灶 2 例(图 3), 盆壁单侧见类圆形或不规则形软组织结节或肿块; 远处转移至肺患者 1 例, 至肝患者 1 例。

复发灶除局部复发外, 常可见周围浸润的表现。本研究中复发灶向后浸润直肠 5 例, 向前侵犯膀胱 3 例, 引起双侧输尿管扩张积水 7 例, 单侧输尿管扩张积水 4 例。

3. 复发宫颈癌组与无复发宫颈癌组微循环通透性参数比较

两组患者的各项微血管参数值测量值及统计分析结果见表 1。复发宫颈癌组的 K<sub>trans</sub>、K<sub>ep</sub> 值均较无复发组显著升高, 差异有统计学意义(P<0.05), 而 2 组间 V<sub>e</sub> 值的差异无统计学差异(P>0.05)。K<sub>trans</sub> 的曲线下面积为 0.92, 当 K<sub>trans</sub>≥0.73 min<sup>-1</sup> 时, 诊断 II 期宫颈癌复发的敏感度为 88.2%, 特异度为 79.5%; K<sub>ep</sub> 的曲线下面积为 0.85, 当 K<sub>ep</sub>≥0.95 min<sup>-1</sup> 时, 诊断 II 期宫颈癌复发的敏感度为 76.9%, 特异度为 74.4%。三个微血管参数中以 K<sub>trans</sub> 的诊断效能最佳。

表 1 复发宫颈癌组与非复发宫颈癌组的微血管参数值比较

| 参数                                      | 非复发宫颈癌组   | 复发宫颈癌组    | t 值   | P 值   |
|-----------------------------------------|-----------|-----------|-------|-------|
| K <sub>trans</sub> (min <sup>-1</sup> ) | 0.56±0.17 | 1.05±0.32 | 6.01  | <0.01 |
| K <sub>ep</sub> (min <sup>-1</sup> )    | 0.88±0.18 | 1.40±0.41 | 5.07  | <0.01 |
| V <sub>e</sub> (%)                      | 0.52±0.15 | 0.51±0.07 | -0.29 | 0.77  |

4. 腺癌与鳞癌复发率及微循环通透性参数的比较

在宫颈癌复发的诸多因素中, 我们分析了不同组织病理类型宫颈癌的复发率及其微血管通透性的特点(表 2, 3)。结果显示, 宫颈腺癌组的复发率高于鳞癌组(χ<sup>2</sup>=4.42, P=0.04), K<sub>trans</sub> 值和 K<sub>ep</sub> 显著升高(P<0.01), V<sub>e</sub> 值轻度升高(P=0.03)。

表 2 宫颈鳞癌组与腺癌组复发率的比较 (例)

| 组别 | 复发组 | 未复发组 | 合计 | 复发率(%) |
|----|-----|------|----|--------|
| 鳞癌 | 10  | 33   | 43 | 23.26  |
| 腺癌 | 7   | 6    | 13 | 53.85  |
| 合计 | 17  | 39   | 56 | 30.36  |

表 3 II 期宫颈鳞癌与腺癌微血管参数值的比较

| 参数                                      | 腺癌        | 鳞癌        | t 值   | P 值   |
|-----------------------------------------|-----------|-----------|-------|-------|
| K <sub>trans</sub> (min <sup>-1</sup> ) | 1.01±0.26 | 0.59±0.12 | 5.59  | <0.01 |
| K <sub>ep</sub> (min <sup>-1</sup> )    | 1.30±0.37 | 0.87±0.15 | 4.14  | <0.01 |
| V <sub>e</sub> (%)                      | 0.49±0.08 | 0.56±0.14 | -2.30 | 0.03  |

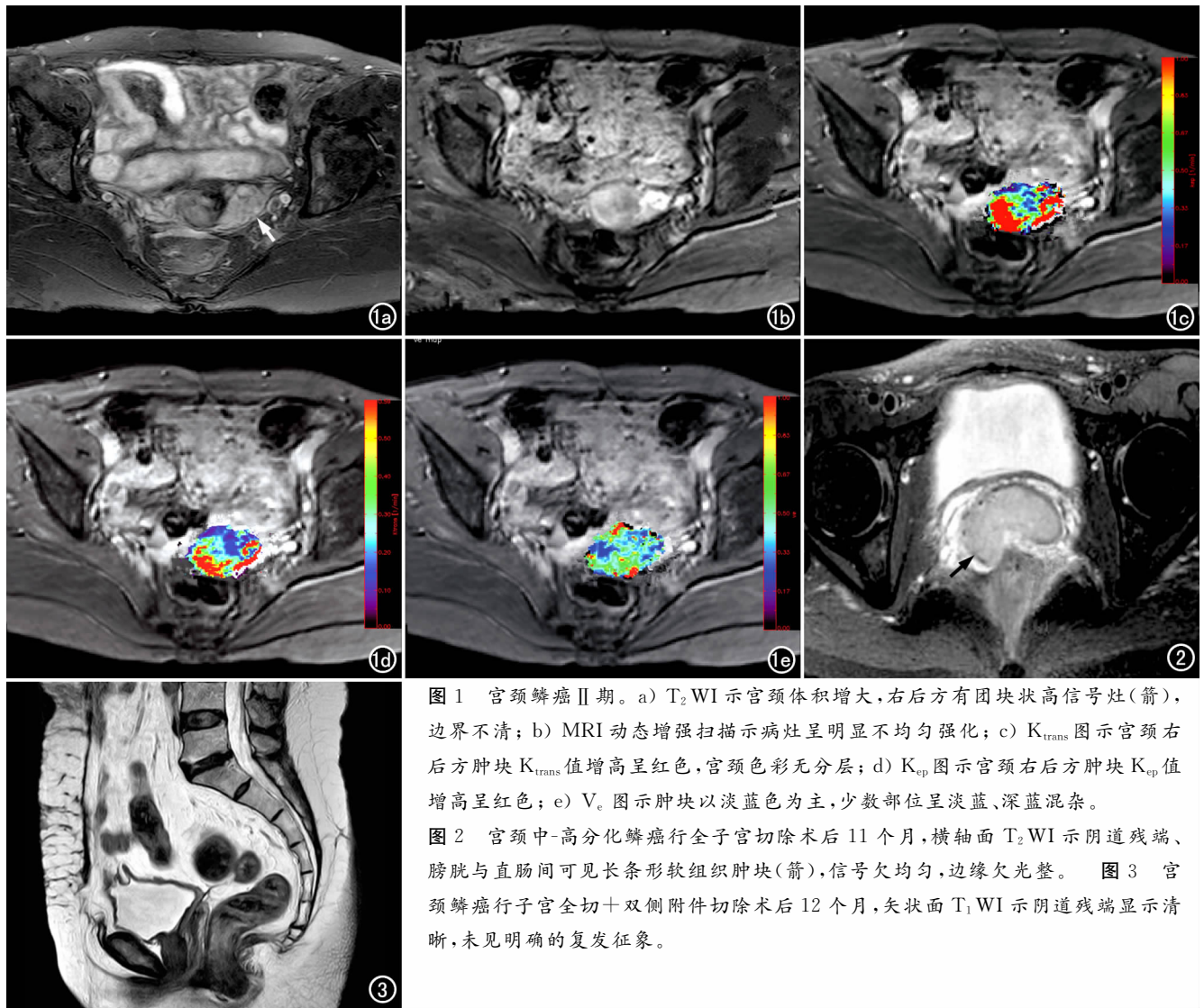


图 1 宫颈鳞癌 II 期。a)  $T_2$ WI 示宫颈体积增大,右后方有团块状高信号灶(箭),边界不清; b) MRI 动态增强扫描示病灶呈明显不均匀强化; c)  $K_{trans}$  图示宫颈右后方肿块  $K_{trans}$  值增高呈红色,宫颈色彩无分层; d)  $K_{ep}$  图示宫颈右后方肿块  $K_{ep}$  值增高呈红色; e)  $V_e$  图示肿块以淡蓝色为主,少数部位呈淡蓝、深蓝混杂。

图 2 宫颈中-高分化鳞癌行全子宫切除术后 11 个月,横轴面  $T_2$ WI 示阴道残端、膀胱与直肠间可见长条形软组织肿块(箭),信号欠均匀,边缘欠光整。图 3 宫颈鳞癌行子宫全切+双侧附件切除术后 12 个月,矢状面  $T_1$ WI 示阴道残端显示清晰,未见明确的复发征象。

## 讨论

宫颈癌复发是指经根治术或全量放疗后,经过一段时间的临床治愈阶段后(放疗患者超过 3 个月,化疗患者超过 6 个月)在原肿瘤区或邻近区域又出现相同类型的肿瘤。宫颈癌为富血供、高灌注肿瘤<sup>[4]</sup>,影响其复发的因素很多,目前比较确定的因素包括患者年龄、原发肿瘤形态及大小、临床分期、病理学类型以及淋巴结转移情况等<sup>[5-6]</sup>。术前分析宫颈癌复发原因、寻找有效的治疗方法,从而提高生存率是妇科肿瘤治疗的热点和难点。

MRI 具有良好的软组织分辨力及能多方位成像的优势<sup>[7-8]</sup>,现已作为宫颈肿瘤诊断及术前分期最有效的影像方法<sup>[9-10]</sup>。动态对比增强  $T_1$ WI 是基于顺磁性对比剂可使组织  $T_1$  缩短<sup>[11-12]</sup>,通过记录组织信号强度的变化,可全面评价对比剂进入和排出肿瘤的过程,进一步可对肿瘤的微血管内皮通透性与肿瘤病理分级的相关性等方面进行研究,用于评价活体组织或器官的血流灌注情况<sup>[13]</sup>。本研究 THRIVE 序列是飞利

浦公司开发的扰相梯度回波序列,优点是薄层扫描仍有较高的信噪比;无层间距,有利于显示小病灶;可同时兼顾脏器和三维血管成像。本研究通过引入药代动力学模型,通过行 4D-THRIVE 动态增强扫描可计算微循环灌注相关参数,如  $K_{trans}$ 、 $V_e$  和  $K_{ep}$  等,从而能在体分析病变内肿瘤新生血管的情况,对病变的性质、肿瘤分级或治疗疗效等进行定性和定量分析。

据文献报道,宫颈癌的复发主要分为以下 3 种类型:①复发肿瘤位于宫颈、宫体和阴道中央处;②复发肿瘤位于宫旁的盆壁肌肉结缔组织;③盆腔之外部位出现肿瘤的远处转移<sup>[14]</sup>。本研究中,中央型复发灶表现为  $T_1$ WI、 $T_2$ WI 上均匀或欠均匀的稍高信号肿块。边界不规则、毛糙;盆壁型复发灶表现为侵及盆壁肌肉、骨盆骨质的实性肿块,强化方式与中央型复发灶类似。需要注意的是,盆壁型复发灶需与转移性淋巴结以及放疗后纤维化相鉴别, $T_1$ WI 动态增强扫描有助于鉴别诊断;盆腔之外远处转移的 MRI 表现与转移部位有关。

本研究主要应用 4D-THRIVE 动态增强扫描技

术定量分析Ⅱ期宫颈癌微血管通透性相关参数( $K_{trans}$ 、 $K_{ep}$ 及 $V_e$ )值的特点。 $K_{trans}$ 代表对比剂从血管进入组织间隙的速度,单位为 $\text{min}^{-1}$ ,是对比剂在微血管中每分钟从血浆扩散至血管外细胞外间隙的容积转换常数,其与血流速度、血管通透性、血管床面积等因素有关; $K_{ep}$ 代表组织中对对比剂静脉洗脱的速度,单位为 $\text{min}^{-1}$ ,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,是反映肿瘤血管通透性和肿瘤血管密度最有效的指标; $V_e$ 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。 $K_{trans}$ 、 $V_e$ 升高,表示病变内新生血管增加,微血管密度增高,血管通透性增高,对比剂交换速度增加。本研究中复发宫颈癌组微血管通透性的定量指标  $K_{trans}$ 、 $K_{ep}$  值均高于未复发宫颈癌组( $P<0.05$ ),可能与前者的细胞生长较快,肿瘤新生血管增多,微血管密度增加,血管通透性增高,从而表现为对比剂交换增加,具有较高的  $K_{trans}$  和  $K_{ep}$ ,这与余小平等<sup>[15]</sup>研究中发现的宫颈癌肿瘤细胞增殖与灌注水平具有相关性的结果是一致的。上述指标中以  $K_{trans}$  的诊断效能最佳,曲线下面积为 0.92,当  $K_{trans}\geq 0.73\text{min}^{-1}$  时,其诊断Ⅱ期复发宫颈癌的敏感度为 88.2%,特异度为 79.5%。由于受病例资料和样本量的限制,在影响宫颈癌复发的诸多因素中,本研究中仅分析了复发宫颈鳞癌和宫颈腺癌的微血管通透性的特点,结果显示宫颈腺癌组的复发率高于宫颈鳞癌组( $P<0.05$ ),宫颈腺癌组微血管通透性的定量指标  $K_{trans}$ 、 $K_{ep}$  及  $V_e$  值均高于宫颈鳞癌组( $P<0.05$ ),可能与宫颈腺癌多为内生型、易向宫颈深部组织浸润、易侵犯血管淋巴间隙以及容易早期发生转移等因素有关。因此术前行 4D-THRIVE 动态增强定量分析微血管通透性参数( $K_{trans}$ 、 $K_{ep}$  及  $V_e$  值),对评估肿瘤的生物学行为、指导临床制订个性化的综合治疗方案、提高患者的预后具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] 张新玲,郑荣琴,黄冬梅,等. 宫颈癌超声造影表现及其临床意义[J]. 中华超声影像学杂志,2007,16(10):883-885.
- [2] 杨凌云,王红静,贾西彪. 35 岁以下年轻宫颈癌患者临床病理特征及预后分析[J]. 广东医学,2012,33(18):2802-2804.
- [3] 艾丛慧,李鹏,丁莹莹,等. 宫颈癌乏氧代谢特性及磁共振功能成像研究进展[J]. 放射学实践,2015,30(1):84-87.
- [4] 殷亮,郭顺林,郭吉刚,等. 对宫颈癌宫旁浸润的 CT 灌注判别函数的研究[J]. 实用放射学杂志,2012,28(10):1572-1275.
- [5] 刘山,陈鸣之. I~II A 期宫颈癌患者术后近期复发相关因素研究多因素[J]. 中国临床保健杂志,2011,4(14):376-379.
- [6] 叶元,尹荏平,李力,等. 宫颈癌手术治疗后复发的临床病理因素分析[J]. 中国实用妇产科学,2011,27(7):535-538.
- [7] Sala E, Wakely S, Senior E, et al. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix[J]. AJR, 2007, 188(6):1577-1587.
- [8] Hricak H, Mendelson E, Bohm-Velez M, et al. Endometrial cancer of the uterus. American College of Radiology: ACR appropriateness criteria[J]. Radiology, 2000, 215(suppl 1):S947-S953.
- [9] Kaur H, Silverman PM, Iyer RB, et al. Diagnosis, staging, and surveillance of cervical carcinoma[J]. AJR, 2003, 180(6):1621-1631.
- [10] Engin G. Cervical cancer: MR imaging findings before, during, and after radiation therapy[J]. Eur Radiol, 2006, 16(2):313-324.
- [11] Orth RC, Bankson J, Pdce 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[J]. Magn Reson Med, 2007, 58(4):705-716.
- [12] 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[J]. Magn Reson Med, 2004, 22(9):1201-1210.
- [13] Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics[J]. Cancer J Clin, 2005, 55(1):10-30.
- [14] Fulber AS, O'Sullivan SG, Segreti EM, et al. Recurrent cervical carcinoma: typical and atypical manifestations[J]. Radiographics, 1999, 19(Suppl):S103-S116.
- [15] 余小平,文露,周彦杰,等. 宫颈癌 3.0T MR 表观弥散系数与动态增强半定量参数的相关性研究[J]. 医学影像学杂志,2014,24(7):1193-1196.

(收稿日期:2015-03-09 修回日期:2015-05-29)