

动态增强磁共振成像与直肠癌分化程度的相关性研究

沈浮, 陆建平, 陈录广, 王振, 陈玉坤

【摘要】 目的:探讨直肠癌的动态增强磁共振成像(DCE-MRI)的各参数指标与直肠癌分化程度的相关性。方法:40例经病理证实的直肠癌患者进行 DCE-MRI 成像,应用 Tofts 模型后处理得到感兴趣区的微循环参数 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 及 iAUC 值,与术后病理分化程度进行 Kruskal-Wallis 秩和检验, Pearson 秩相关性分析。同时选取 15 例未患直肠癌的对照组,将其与患者组的动态增强参数进行对照。结果:患者组病灶的 K^{trans} 值、 K_{ep} 值、 V_e 值、iAUC 值均高于对照组,2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。直肠癌病灶的时间-信号强度曲线表现为流出型。40 例直肠癌术后病理结果 G1 级 6 例, G2 级 21 例, G3 级 13 例。不同病理 G 分级组间 K^{trans} 值、 K_{ep} 值、iAUC 值差异有统计学意义(P 均 < 0.05); K^{trans} 值、iAUC 值与 G 分级有相关性($P < 0.05$)。结论:磁共振动态增强成像能反映直肠癌的微循环差异,其参数指标在一定程度上与直肠癌分化程度有相关性。

【关键词】 直肠肿瘤; 磁共振成像; 研究

【中图分类号】 R735.37; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2015)10-1031-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2015.10.014

Correlations of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging parameters with pathological differentiation in rectal cancer SHEN Fu, LU Jian-ping, CHEN Lu-guang, et al. Department of Radiology, Changhai Hospital, Shanghai 200433, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the diagnostic value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in evaluation of rectal cancer, and explore the correlation between the parameters and rectal cancer pathological differentiation. **Methods:** 40 patients with histologically proven rectal cancer were studied by preoperative DCE-MRI. All of the data were transferred to workstation for analyzing the microcirculation parameters of region of interest by using the Tofts model, which included K^{trans} , K_{ep} , V_e and iAUC, then they were compared with postoperative pathology, the results were statistically analyzed, 15 patients without rectal cancer were selected and compared with the cancer group. **Results:** The K^{trans} , K_{ep} , V_e , iAUC of the rectal cancer were higher than those of the normal group ($P < 0.05$). The time-signal intensity curve belonged to the outflow type. The postoperative pathological results: 6 cases were G1, 21 cases were G2, 13 cases were G3. The K^{trans} and iAUC had a positive correlation with the degree of pathological differentiation, $P < 0.05$. **Conclusion:** The parameters of DCE-MRI can reflect the difference of blood supply in different tissues of the rectal cancer and have certain effect in the evaluation of the differentiation degree.

【Key words】 Rectal neoplasms, Magnetic resonance imaging; Research

动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)是将组织毛细血管水平的血流灌注情况通过磁共振成像方式显示出来,对肿瘤微循环灌注进行在体评价,对肿瘤良恶性程度进行定量评估^[1]。本研究应用 DCE-MRI 技术,将肿瘤灌注参数与术后病理结果进行对照分析,旨在研究直肠癌 DCE-MRI 的表现及不同参数指标与直肠癌分化程度的相关性。

材料与方法

1. 一般资料

回顾性分析 2013 年 10 月—2014 年 12 月,本院经手术病理证实,且行 DCE-MRI 检查的 40 例直肠癌患者。男 21 例,女 19 例;年龄 35~68 岁,平均年龄(57±9)岁。患者以便血、排便习惯改变为主要临床症状,所有患者检查前均未行放疗或化疗,均有术后详细病理报告结果。同时选取 15 例我院门诊指检或肠镜发现可疑肿物者作为对照组,主要以便血、肛周不适等为主要主诉,经组织病理证实,慢性炎症 2 例,直肠下段内痔 1 例,孤立性错构瘤 1 例,管状腺瘤 6 例,管状绒毛状腺瘤 3 例,健康者 2 例。对照组男 8 例,女 7 例;年龄 34~65 岁,平均年龄(55±7)岁。排除标准为 DCE-MRI 图像质量欠佳,或有伪影影响数据测量以及病灶最大径小于 1cm 无法准确测量。本研究经第二军医大学生物医学研究伦理委员会同意,所有患者检查前均签署了知情同意书。

作者单位:200433 上海,中国人民解放军第二军医大学长海医院放射科

作者简介:沈浮(1985—),男,上海人,硕士,住院医师,主要进行直肠磁共振的相关研究工作。

通讯作者:陆建平, E-mail: cjr.lujianping@vip.163.com

2. 扫描方法

MR 检查均采用 Siemens Skyra 3.0T 磁共振扫描仪,腹部相控阵线圈。所有患者检查前 4 h 禁食。扫描序列均采用常规盆腔 MRI 及 DCE-MRI 序列。常规序列包括矢状面 T₂WI 脂肪抑制序列,横断面 T₁WI、T₂WI、DWI,冠状面 T₂WI。DCE-MRI 扫描横断面,扫描层面与 T₂WI 一致,扫描参数:TR 3.33 ms,TE 1.23 ms,可变翻转角 9°,视野 36 cm,矩阵 125×192,层厚 3 mm,层数 30 层;采用并行采集技术 CAIPIRINHA 及加速因子 R=2。每期扫描时间为 5s,共扫描 75 期,全程自由呼吸。在首次扫描第 1 期后高压注射器经肘静脉以 3 mL/s 的流率注射对比剂 Gd-DTPA,剂量为 0.2 mmol/kg,总剂量为 15~20 mL,继而以相同流率注射 20mL 生理盐水冲管。

3. 数据测量及相关病理分析

将动态增强序列得到的所有数据传送到 Siemens 后处理工作站 Tissue 4D 模块进行后处理,计算采用 Tofts 模型^[6,10]。在 DCE 图像上选择包括全部直肠及周围系膜的类圆形区域,软件生成范围内的 DCE-MRI 伪彩图。对照 T₂WI 图像,观察病灶的形态、大小、部位、浸润深度、强化方式、周边侵犯等特征后,在伪彩图上选取病灶实质部分较大的层面手动勾画病灶为感兴趣区(region of interest, ROI),面积不小于 1 cm²,取 3 个层面测量灌注参数计算平均值:1. K^{trans} 值(volume transfer constant from blood plasma to extravascular extracellular space),2. K_{ep} 值(rate constant for transfer between extravascular extracellular space and blood plasma),V_e 值(volume of extravascular extracellular space per unit volume of tissue),iAUC 值(initial area under enhancement curve),并获得时间-信号强度曲线。按照肿瘤分化的程度,通常将肿瘤细胞病理等级用英文字母 G(Grade)来表示,级别越高表示细胞分化程度越差,异型性越大,核分裂像和/或病理性核分裂像越多见,恶性程度越高。GX:级别无法评定;G1:即高分化,细胞分化程度较好,肿瘤细胞分裂速度较慢;G2:中分化,细胞分化程度居中;G3:低分化,细胞分化程度较差;G4:未分化。40 例直肠癌患者我院病理科报告 G1 级 6 例,G2 级 21 例,G3 级 13 例,未报告 GX 级及 G4 级。

4. 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。患者组与对照组的各参数符合正态分布,但方差不齐,采用 Mann-Whitney 检验比较 2 组间差异。直肠癌不同分化程度病变的参数比较因为涉及等级资料,采用 Kruskal-

Wallis 秩和检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关。P<0.05 为差异有统计学意义。

结果

1. 直肠癌 DCE-MRI 表现及与对照组参数比较

40 例直肠癌患者均为单发病灶,其中 26 例表现为肿块样占位,10 例为肠壁局部不规则增厚,4 例为局部结节状异常信号。所有病灶均呈 T₁WI 等信号,T₂WI 等高信号,脂肪抑制序列等高信号,DWI 高信号。DCE-MRI 可见病灶明显强化,其时间-信号强度曲线呈“流出”型:随对比剂到达在短时间内即出现大幅度信号升高到达峰值,早期强化后,信号强度在对比剂通过后快速下降,于增强中、后期信号强度降低≥10% (图 1)。

对照组病灶平扫呈类似的 T₁WI 等信号,T₂WI 等高信号,DCE-MRI 可见病灶强化,强化程度稍低于患者组,其时间-信号强度曲线则为早期出现信号升高,后期则呈相对平台型(图 2)。

直肠癌病灶的 K^{trans} 值、K_{ep} 值、V_e 值、iAUC 值均明显高于对照组,2 组间差异有统计学意义(P<0.05,表 1)。

表 1 DCE-MRI 各参数结果

组别	患者组	对照组	Z 值	P 值
例数	40	15		
K ^{trans} (min ⁻¹)	0.267±0.071	0.118±0.032	-5.519	<0.001
K _{ep} (min ⁻¹)	0.615±0.212	0.427±0.163	-2.797	0.005
V _e (%)	0.489±0.101	0.361±0.166	-2.930	0.003
iAUC	37.177±8.845	16.052±5.828	-5.386	<0.001

2. DCE-MRI 各参数与病理分化程度的相关性

40 例直肠癌患者均手术完整切除病灶,标本送我院病理科检验,其中报告 G1 级 6 例;G2 级 21 例;G3 级 13 例,未报告 GX 级及 G4 级。G 分级组间参数分析:G1~3 这 3 组间参数 K^{trans} 值、K_{ep} 值、iAUC 值的差异有统计学意义(P<0.05),V_e 值 3 组间差异无统计学意义(χ²=1.972,P=0.373,表 2)。G 分级与灌注参数相关性分析:参数中 K^{trans} 值、iAUC 值与 G 分级有一定程度相关性,随 G 分级的增加而升高,相关系

表 2 不同病理分化程度 DCE-MRI 参数比较

组别	G1	G2	G3	χ ² 值	P 值
例数	6	21	13		
K ^{trans} (min ⁻¹)	0.182±0.153	0.280±0.067	0.284±0.068	11.185	0.004
K _{ep} (min ⁻¹)	0.397±0.147	0.669±0.188	0.628±0.223	7.595	0.022
V _e (%)	0.418±0.133	0.505±0.104	0.496±0.067	1.972	0.373
iAUC	23.908±3.914	38.173±8.453	41.691±4.115	15.684	<0.001

表 3 DCE-MRI 参数与病理分化程度相关性分析

与 G 分级相关性	rs	P 值
K ^{trans} (min ⁻¹)	0.396	0.011
K _{ep} (min ⁻¹)	0.203	0.209
V _e	0.144	0.375
iAUC	0.575	<0.001

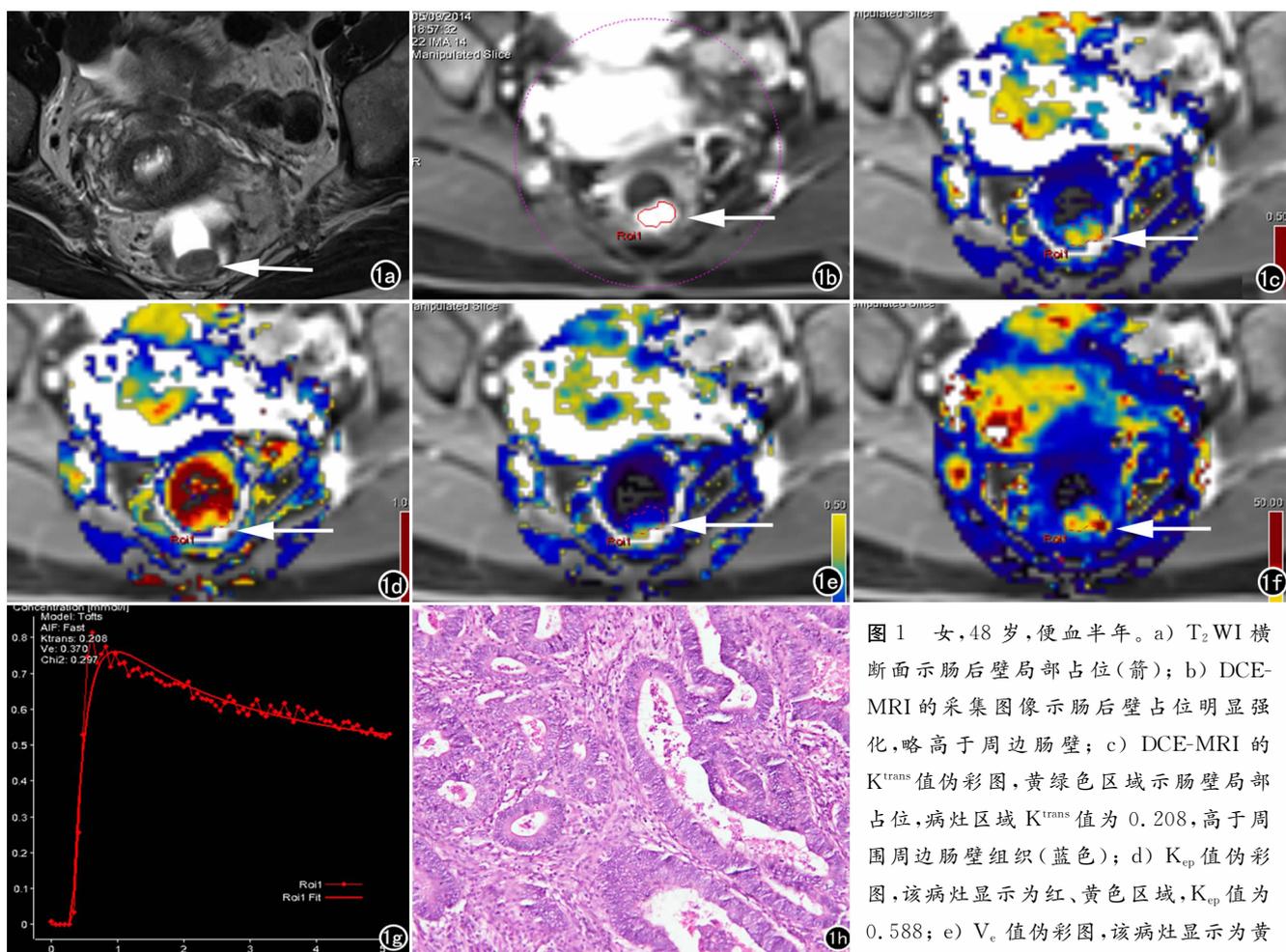


图1 女,48岁,便血半年。a) T₂WI横断面示肠后壁局部占位(箭); b) DCE-MRI的采集图像示肠后壁占位明显强化,略高于周边肠壁; c) DCE-MRI的K^{trans}值伪彩图,黄绿色区域示肠壁局部占位,病灶区域K^{trans}值为0.208,高于周围周边肠壁组织(蓝色); d) K_{ep}值伪彩图,该病灶显示为红、黄色区域,K_{ep}值为0.588; e) V_e值伪彩图,该病灶显示为黄

绿色区域,V_e值为0.370; f) DCE-MRI的iAUC伪彩图,该病灶显示为红至黄色区域,iAUC值为37.009,高于周围周边肠壁组织(蓝色); g) DCE-MRI的时间-信号强度曲线图(折线为数据连线,实线为拟合曲线),示流出型曲线; h) 术后病理结果:肿瘤组织排列成乳头状、筛孔状,肿瘤细胞立方、柱状,核大深染,异型,呈浸润性生长至肠壁浅肌层。诊断:直肠中分化腺癌(HE×200)。

数分别为0.396,0.575, $P<0.05$ 。而参数K_{ep}值、V_e值则与之无显著相关性(表3)。

讨论

直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,随着我国人口的不断老龄化和饮食结构的逐渐西方化,以结直肠癌为代表的结直肠外科疾病发病率明显增加,这类疾病严重威胁我国人民健康^[2]。直肠癌的术前评估十分重要,目前依靠传统影像学方法一般仅在形态学上对肿瘤进行术前评估,而DCE-MRI作为一种结合形态学与血流动力学改变的MR成像技术,可对肿瘤分化程度进行更精确的定量评估^[3]。

T₁WI序列对组织血管外细胞外间隙(extravascular extracellular space,EES)的对比剂对比很敏感,当注入对比剂后,对比剂从血管内扩散到EES时,磁共振信号明显增高,增高的信号强度与对比剂的浓度两者呈非线性放大效应。在采集DCE-MRI数据后,

运用Tofts药代动力学双室模型分析,可获得动态灌注的时间-信号强度曲线,同时还可得到灌注量化参数K^{trans}、K_{ep}、V_e和iAUC值,可以评价感兴趣区的血流灌注和血管通透性^[4]。

由于肿瘤细胞增生导致血管压力增高的机械因素与肿瘤细胞内的分子水平异常共同作用,会导致新生的肿瘤血管结构异常,表现为血管渗漏、形态扭曲、管壁扩张且易发生交联。由于血管内皮细胞形态异常,为内皮细胞提供营养的周细胞(pericyte)连接疏松或缺失,内皮与基底膜之间以及基底膜与血管周细胞之间有很大的缝隙,血管内皮细胞间隙增大或者血管成熟度变差,使得肿瘤新生血管具有很高的通透性和脆性^[5]。

DCE-MRI反映血管通透性最常用的参数是容积转移常数K^{trans}^[6]。K^{trans}表示对比剂从血管进入组织间隙的速率,来反映肿瘤局部微血管血流状态及其表面渗透面积。而K_{ep}相反,反映血浆与血管外细胞外

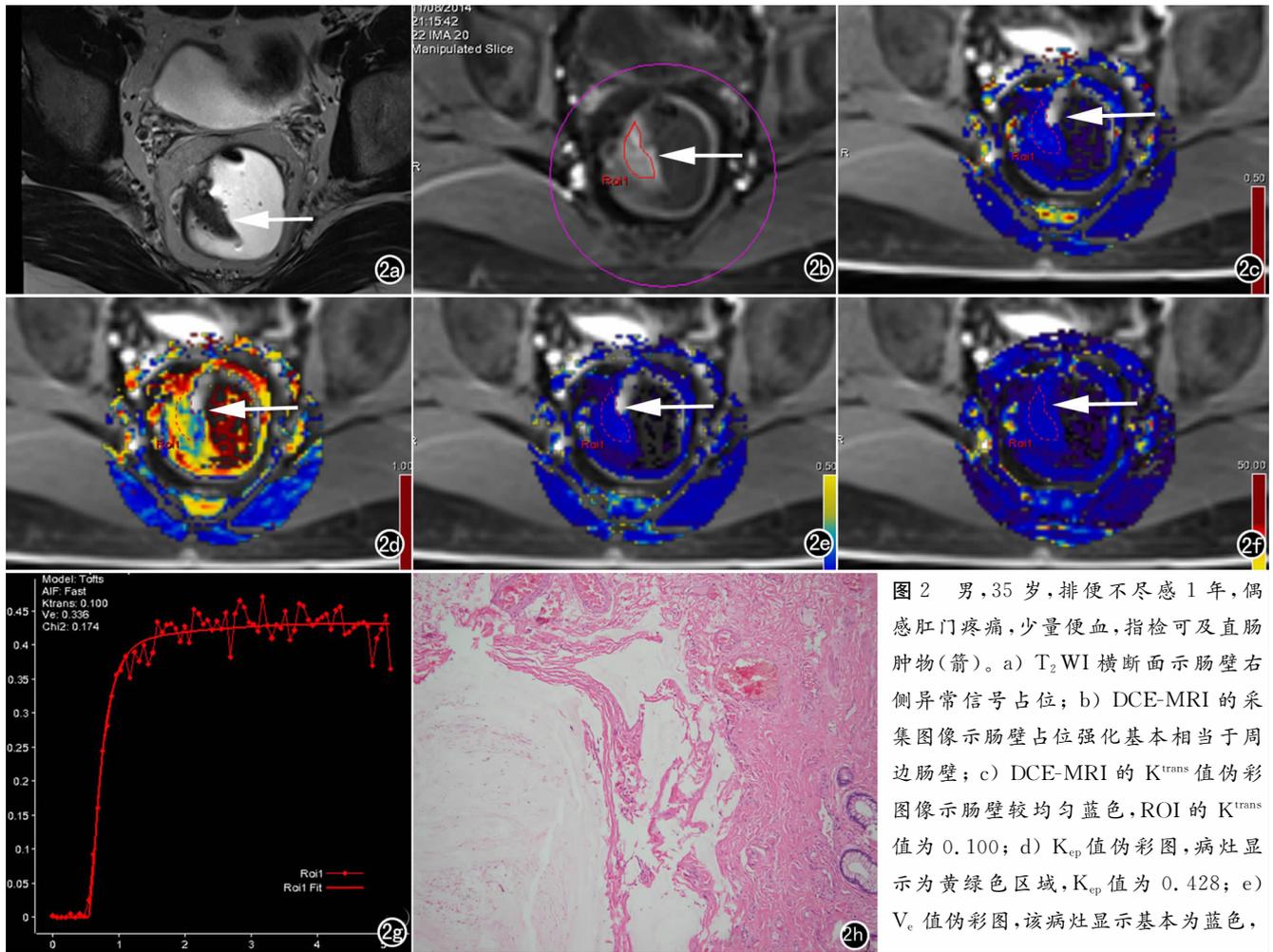


图 2 男, 35 岁, 排便不尽感 1 年, 偶感肛门疼痛, 少量便血, 指检可及直肠肿物(箭)。a) T_2 WI 横断面示肠壁右侧异常信号占位; b) DCE-MRI 的采集图像示肠壁占位强化基本相当于周边肠壁; c) DCE-MRI 的 K^{trans} 值伪彩图像示肠壁较均匀蓝色, ROI 的 K^{trans} 值为 0.100; d) K_{ep} 值伪彩图, 病灶显示为黄绿色区域, K_{ep} 值为 0.428; e) V_e 值伪彩图, 该病灶显示基本为蓝色,

V_e 值为 0.336; f) DCE-MRI 的 $iAUC$ 伪彩图, 该病灶显示为蓝色区域, $iAUC$ 值为 18.834, 类似于周围周边肠壁; g) 对照组 DCE-MRI 的时间-信号曲线图, 示速升平台型曲线; h) 病理结果: 肠黏膜下层囊肿形成, 内充满粘液, 局部见粘液外溢形成粘液湖。周围腺体结构和细胞均无异型, 黏膜下层周围纤维组织增生, 慢性炎细胞浸润, 血管扩张充血。诊断: 深在性囊性结肠炎(HE \times 100)。

间隙之间的速率, 是从 EES 回流入微血管内的转移速率。

本研究结果显示, 直肠癌病灶的 K^{trans} 值较对照组升高, 且与病理 G 分级有正相关性 ($r=0.393, P=0.012$), 随 G 分级增加而升高。直肠癌 K_{ep} 值较对照组也升高, 虽然 K_{ep} 值与 G 分级相关性无统计学意义, 但中低分化组的 K_{ep} 值也相应较高。可能的机制是因为肿瘤新生血管丰富且结构异常, 使对比剂流入增加, 而血管内皮细胞发育不完善、血管通透性强导致对比剂渗出增加, 同时存在动静脉交通, 引起灌注短路^[7]。同时分化程度低的直肠癌核分裂像多, 细胞密度高, 对于营养物质需求增高, 需要更高的血液灌注水平, 也可能导致低分化组的血流灌注水平高于高分化组。

V_e 为血管外细胞外间隙体积百分数, 主要反映在 EES 中对比剂浓度占整个体素的百分比^[8]。在本研究中直肠癌 V_e 值虽然高于对照组, 但是与病理分化程度无相关性。 V_e 值与 EES 中对比剂浓度有关, 虽

然癌肿局部微血管渗透性高, 但在 EES 中则相对缺乏差异, 今后还需继续积累资料进行深入研究发掘其临床意义。

此外, 还有半定量参数增强曲线下的初始面积 $iAUC$, 该值与肿瘤内流入的血量、肿瘤灌注以及肿瘤组织间隙有关, 是综合反映肿瘤的血流、瘤体的整体血流灌注以及肿瘤间质空间指数的半定量参数^[9]。本研究结果显示直肠癌病灶的 $iAUC$ 值较对照组升高, 且与分化程度有相关性。可能的原因是除了肿瘤新生血管造成的血管通透性改变外, 肿瘤组织分化程度低, 其细胞形态和组织结构上异型性大, 细胞密度高, 组织间隙小, 综合影响导致了 $iAUC$ 值的升高。

综合以上几个参数的特点, 笔者认为理论上 DCE-MRI 的参数能反映直肠癌的微循环差异, 在一定程度上与直肠癌分化程度有相关性。

实体肿瘤组织往往是非匀质的, 为了保证 MRI 测量的肿瘤兴趣区与病理研究的区域一致, 本研究选取

病灶 3 个层面手动勾画整个病灶为感兴趣区,测量灌注参数计算平均值,因此基本可以代表病灶整体的灌注参数特点。同时还应注意的是肠壁病灶形态往往欠规则,并且周围可以有炎症反应及血管侵犯造成肠壁与周围脂肪分界欠清,如果按照病灶外缘画取 ROI 会造成测量不准确,故勾画 ROI 时需要避免过于贴近病灶边缘。

本研究存在的不足之处为 3 组间病例数量不均一,分化程度较好的病例样本数较少,故今后还需要大样本进一步研究。

参考文献:

- [1] Cha S. Perfusion MR imaging: basic principles and clinical applications[J]. Magn Reson Imaging, 2003, 11(3): 403-413.
- [2] 池畔. 结直肠外科的热点和进展[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(1): 19-20.
- [3] Vriens D, van Laarhoven HW, van Asten JJ, et al. Chemotherapy response monitoring of colorectal liver metastases by dynamic Gd DTPA enhanced MRI perfusion parameters and ¹⁸F-FDG PET metabolic rate[J]. J Nucl Med, 2009, 50(11): 1777-1784.
- [4] Paldino MJ, Barboriak DP. Fundamentals of quantitative dynamic

contrast-enhanced MR imaging [J]. Magn Reson Imaging Clin NAm, 2009, 17(2): 277-289.

- [5] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in anti-angiogenic therapy [J]. Science, 2005, 307(5706): 58-62.
- [6] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast enhanced T₁-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols [J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 10(3): 223-232.
- [7] Teifke A, Behr O, Schmidt M, et al. Dynamic MR imaging of breast lesions: correlation with microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis [J]. Radiology, 2006, 239(2): 351-360.
- [8] 宋琼, 马静, 饶圣祥, 等. MR 全肝增强灌注 Tofts 模型分析对肝癌微循环功能状态的影像生物学标记物的评价研究 [J]. 放射学实践, 2013, 28(6): 662-665.
- [9] 史红媛, 田迎, 罗松, 等. 动态增强 MRI、扩散加权成像及光学成像联合监测抗血管生成治疗后肿瘤反应的动物实验研究 [J]. 中华放射学杂志, 2012, 46(3): 269-274.
- [10] 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.

(收稿日期: 2015-05-21 修回日期: 2015-07-20)

《磁共振成像》杂志 2016 年征订启事

《磁共振成像》杂志是由中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会主管、中国医院协会和首都医科大学附属北京天坛医院共同主办的国家级学术期刊, 国内统一刊号: CN 11-5902/R, ISSN 1674-8034, 国内外公开发行。该刊为月刊, 每月 20 日出版, 大 16 开, 80 页。2010 年 1 月创刊, 主编为美国医学科学院外籍院士、中华医学会副会长戴建平教授。

《磁共振成像》杂志以加强国际国内学术交流、提升和规范我国磁共振成像诊疗技术、引领学术前沿和促进磁共振产业发展为己任。

该刊是国内第一本医学磁共振成像专业的学术期刊, 已被美国《化学文摘》(CA)、美国《剑桥科学文摘(自然科学)》(CSA)、美国《乌利希期刊指南》、波兰《哥白尼索引》(IC)、中国学术期刊网络出版总库(中国知网)、万方数据库等国内外相关数据库收录。被评为中国科技核心期刊、中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、RCCSE 中国核心学术期刊(A)。

《磁共振成像》杂志注重内容的科学性、前沿性、实用性和原创性, 重点报道磁共振成像技术的临床应用与基础研究。主要栏目设置如下: 临床研究、基础研究、技术研究、讲座、综述、述评、名家访谈、学术争鸣、海外来稿、视点聚焦、经验交流、读片、资讯、编读往来等。该刊将为磁共振领域的科研和临床工作者搭建一个全新的专业学术交流平台, 是相关医务工作者、医学院校、科研院所、图书馆的必备刊物! 官方网站: <http://www.cjmri.cn>, 微信公众号: cjmri-media, 投稿邮箱: editor@cjmri.cn。

定价 16 元/本, 192 元/12 期。邮局订阅: 邮发代号: 2-855, 全国各地邮局均可订阅。

编辑部订阅: 杂志社开户行: 中国银行股份有限公司北京劲松支行, 账户名: 《磁共振成像》杂志社有限公司, 账号: 344156659971。请在汇款附言注明: 订阅 XX 年第 X 期—第 X 期及订阅人手机号。编辑部发行电话: 010-57155377。

请订阅后将订阅凭条或转账单据扫描/拍照后发至编辑部邮箱: office@cjmri.cn, 我刊将赠阅 2015 年第 12 期杂志 1 本。