

· 宫颈癌影像学评估 ·

应用 DCE-MRI 对局部进展期宫颈癌同步放化疗的疗效及预后评价的研究进展

李璞宸, 罗娅红, 董越

【摘要】 当今临床对于大部分局部进展期宫颈癌患者实行同步放化疗的治疗方案。但因为治疗抵抗的存在,进展期宫颈癌的同步放化疗的治疗效果差强人意,预后差,易复发等问题成为了临床工作的难题。而动态增强 MRI 能够提供更多关于肿瘤微血管信息,并通过这些信息估计肿瘤的生物学特征,为进展期宫颈癌的诊断、治疗结果预测、预后评价等提供了帮助,为临床医生制定个性化放化疗方案提供了指导。该文综述了 DCE-MRI 对于局部进展期宫颈癌同步放化疗的短期治疗结果及远期预后的预测的应用。

【关键词】 进展期宫颈癌; 同步放化疗; 磁共振成像; 扩散加权成像; 动态增强扫描

【中图分类号】 R445.2; R737.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)04-0341-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.04.009

在中国宫颈恶性肿瘤发病率居女性肿瘤的第 6 位^[1]。国际妇产科联盟(FIGO)指出,广义上的局部进展期宫颈癌(locally advanced cervical carcinoma, LACC)一般泛指 I_{B2}~IV_A 期宫颈癌^[2]。LACC 患者的预后较差,治疗后容易复发,并且其严重并发症的发生率很高。宫颈癌确诊时的分期、病理类型及分级、肿瘤大小、浸润深度及淋巴结转移情况等是影响 LACC 预后的主要因素,准确判断宫颈癌的侵袭性对选择合适的治疗方案至关重要^[3-6]。目前临床上对于 FIGO 分期为 II_B 以上的肿瘤多采用非手术方法治疗,美国国家癌症研究所建议将铂类为基础的同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)作为 LACC 患者的标准治疗方案^[7]。非手术治疗对于不同病理学特征的肿瘤其治疗效果也不一致,因此有研究表明可以通过制定与患者病情相符的个性化治疗方案来改善患者的疗效及预后^[8-10]。但非手术治疗患者通常无法取得完整且全面的肿瘤的病理学资料。临床虽然可以通过活检获得宫颈癌的病理信息,但是由于肿瘤的异质性及取样数量有限,有时候术前活检与术后病理存在一定偏差^[11-14]。因此有必要寻求一种新的可以全面反映活体组织肿瘤病理学特征的检查方法。DCE-MRI 不仅可以全面评价 LACC 来制定相应的治疗方案,还可以预测和评价其疗效及预后。本文将综述以 Gd-DTPA 为对比剂的动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance, DCE-MRI)在评估 LACC 患者 CCRT 疗效和预后中的研究进展。

DCE-MRI 分析方法及其参数

DCE-MRI 是一种结合形态学和血流动力学改变的综合检查方法,用于研究细胞外顺磁性示踪剂在空间上和时间上的组织分布,它能提供肿瘤内部的微血管信息,并通过这些信息估计肿瘤的生物学特征。

1. DCE-MRI 的定量分析

DCE-MRI 的定量分析是以药代动力学模型反映肿瘤组织的灌注和血管通透性的方法。动态增强的药代动力学模型不仅可以拟合 DCE-MRI 的数据来简化动态增强的解释,还能将获取的图像信息与生物学参数关联起来。目前,宫颈癌研究中较常用的药代动力学模型有 Tofts 模型和 Brix 模型等。这些模型分别是基于不同的基本假说而形成的。Tofts 模型的基本假设是测量动脉输入功能,其参数有三个,分别是转运常数(K_{trans})、体积分数(V_e)及血浆体积分数(V_p)。其中,K_{trans} 代表对比剂从血管内转运至血管外细胞外空间(extravascular extracellular space, EES)的速率;V_e 代表 EES 中对比剂的体积分数;V_p 代表血浆中的对比剂浓度。Brix 模型是基于单指数的静脉对比剂剂清除的基本假设。Brix 模型的参数有三个,分别是振幅参数(ABrix)、速率常数(K_{ep})和洗脱率常数(K_{el})。ABrix 表示振幅,K_{ep} 表示对比剂从组织中转运到血液中的速率,K_{el} 表示对比剂从血液中洗脱的速率。这两种药代动力学模型各有优势。Brix 模型在分析评价宫颈癌时不需要计算动脉输入函数,而 Tofts 模型的优势在于可以更为直观地解释获取到的动态增强信息。其它用于定量分析的药代动力学模型还有扩展 Tofts 模型、室间组织摄取模型和两室交换模型等。

2. DCE-MRI 的半定量分析

作者单位: 110042 沈阳,中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院医学影像科
作者简介:李璞宸(1992-),男,新疆维吾尔自治区石河子市人,硕士研究生,主要从事腹部肿瘤影像诊断工作。
通讯作者:罗娅红, E-mail: luoyahong8888@hotmail.com
基金项目:国家公益性行业专项基金(201402020)

较常见的 DCE-MRI 半定量参数有 TIC 的斜率和最大斜率、对比增强率、洗脱曲线、AUC₉₀ 和达峰时间 (time to peak, TTP) 等。因为不同品牌的磁共振机器有不同的后处理软件, 所以其参数各有不同。根据时间-信号强度曲线的形态, 通常可以把 TIC 分为 3 型: I 型为信号强度呈持续缓慢增高 (缓慢上升型); II 型为信号强度早期增高后出现平台期 (平台型); III 型为信号强度早期增高后出现下降期 (速升速降型或速升缓降型)。

3. DCE-MRI 的聚类分析

无监督聚类技术 (例如 K 均值聚类算法) 不需要基于任何预先的假设或体素知识, 而是直接根据相似性对体素分组。这种方法快速可靠, 适用于由数千到数百万个体素组成的大数据集。因为此分析方法是对原始数据信息直接分析, 所以在分析过程中能够保留更多的信息^[15]。

DCE-MRI 对 LACC 患者 CCRT 疗效的评估

1. 定量参数对 CCRT 疗效的预测

LACC 患者在 CCRT 前行 DCE-MRI 检查可以预测治疗效果。此外, 文献报道 DCE-MRI 的定量参数如 Ktrans、Kep 和 Ve 等在 CCRT 早期即有明显改变^[16]。DCE-MRI 的定量参数如 ABrix、Kep 和 Ktrans 等可以提示 CCRT 的疗效效果, 高 ABrix、低 Kep 和低 Ktrans 值都能提示 LACC 患者行 CCRT 疗效好。其原因是 ABrix、Kep 以及 Ktrans 值都与 LACC 内乏氧程度有相关性, 而乏氧是肿瘤出现治疗抵抗的重要因素之一。有研究结果表明, ABrix 值与 LACC 肿瘤内氧分压呈正相关; Kep 与 LACC 肿瘤氧分压呈显著负相关; Ktrans 值与宫颈癌放射学生物性特征之乏氧分数成负相关; Ktrans 值与乏氧诱导基因的表达水平呈正相关^[17]。在 DCE-MRI 与乏氧相关基因表达水平和进展期宫颈癌治疗抵抗的相关性的研究中, 显示 Brix 模型中的 ABrix 值与乏氧相关的基因表达呈显著正相关, 并且认为越低的 ABrix 值越容易出现治疗失败或治疗抵抗^[18-19]。

DCE-MRI 的定量参数如 Ktrans、Kep 和 Ve 值也能反映 LACC 患者对 CCRT 的敏感性, 越高的 Ktrans、Kep 和 Ve 值提示 LACC 患者对 CCRT 的敏感性越高。原因可能是因为 Tofts 模型中的 Ktrans、Ve 和 Brix 模型中的 Kep 分别反映了对比剂从动脉的输入过程和清除过程。刘伟峰等^[20]的研究表明, LACC 对 CCRT 的敏感性与对比剂在组织内的流入和流出过程均具有相关性, Ktrans、Kep 和 Ve 值与治疗末肿瘤消退率均呈正相关。LACC 病灶的血流灌注越丰富, 血管通透性越高, 对比剂越不易在肿瘤内蓄积

而迅速流出, 行 CCRT 的疗效更好。

2. 半定量参数对 CCRT 疗效的预测

宫颈癌治疗前体积和血供情况也可以一定程度预示放疗和/或化疗的效果。病灶越大、低强化区血供越差的 LACC 容易在放疗结束时残留。放疗后早期病灶的变化率与治疗前病灶高强化区的最大上升斜率 (maximum slope of increase, MSI) 有关, MSI 越低的肿瘤早期缩小越明显^[21]。

TIC 也可以预测 LACC 患者 CCRT 的治疗效果。于小平等^[22]研究表明呈 III 型 TIC 的 LACC 对 CCRT 敏感。原因可能是此类型的 LACC 在病理上主要由肿瘤细胞组成, 肿瘤细胞周围包绕薄层或者散在的间充质组织, 抗肿瘤药物可以直接接触肿瘤细胞而发挥作用。而 TIC 表现为 I 型的 LACC, 病理学特点是肿瘤主要由纤维组织组成, 肿瘤细胞散在于纤维组织内, 抗肿瘤药物难以直接作用于肿瘤细胞, 因此这种类型的宫颈癌对放化疗不敏感。

总之, LACC 的患者在 CCRT 之前行 DCE-MRI 检查, 可以帮助临床为患者制订个性化的放化疗方案, 改善患者的疗效和预后。

DCE-MRI 对 CCRT 远期预后的预测

Lund 等^[23]研究发现进展期宫颈癌的低强化肿瘤体积 (low-enhancing tumor volume, LETV) 和低强化肿瘤分数 (low-enhancing tumor fraction, LETF) 可作为评估预后的独立预测因子, LETV 与预后差相关。Andersen 等^[17]的研究表明, 高的 ABrix 和 Ktrans 值与 LACC 患者的长期无病生存呈正相关。其它参数, 如 Ve 则和无进展生存 (progression-free survival, PFS) 呈正相关; Kel 与长期生存率呈正相关。朱志军等^[24]的研究结果表明, 复发宫颈癌的反映微血管通透性的定量指标 (Ktrans 和 Kep) 均高于未复发的宫颈癌, 其原因可能是复发肿瘤组织中细胞生长较快, 新生肿瘤血管增多, 微血管密度增加、通透性增高, 从而表现为对比剂的交换增加, Ktrans 和 Kep 较高。这项研究中还发现腺癌组的复发率高于鳞癌组, 腺癌组的微血管通透性定量指标 Ktrans、Kep 和 Ve 值均高于鳞癌组, 其原因可能是与宫颈腺癌多为内生型、容易向宫颈的深部组织浸润、容易侵犯血管淋巴间隙以及易发生早期转移^[24]。

在 Torheim 等^[25]的研究中将进展期宫颈癌患者的 DCE-MRI 数据不采用药代动力学模型进行处理, 在预处理前将体素分类成簇, 并发现其中的一些体素簇与肿瘤的复发相关。他们认为基于相关信号增强序列的低强化的体素簇与子宫颈癌患者的局部复发呈显著相关, 且低强化的体素簇区域与肿瘤的体积呈显著

正相关。因此研究者认为在规划局部进展期宫颈癌患者的治疗方案前,识别出与复发相关的体素簇,可提示放疗抵抗区,从而调整治疗方案,可为患者提供更好的靶向治疗。

DCE-MRI 技术在 LACC 的远期预后评估及短期治疗评价方面的应用还有待更加深入的研究。应用 DCE-MRI 对 LACC 使用药代动力学模型的定量分析中,一些定量参数的生物学意义还有待基础医学研究的证实,其生物学机制也有待更深层次的阐明。DCE-MRI 选用其它药代动力学模型应用于 LACC 的研究,也还有待进一步探索。目前对 LACC 的 DCE-MRI 研究依旧缺少高通量大样本的研究。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Zeng H, et al. The updated incidences and mortalities of major cancers in China 2011[J]. Chin J Cancer, 2015, 34(3):53.
- [2] 张师前, 王稳. 局部晚期宫颈癌新辅助化疗和放疗联合治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(9):834-837.
- [3] Minig L, Patrono MG, Romero N, et al. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2-IIIB[J]. World J Clin Oncol, 2014, 5(2):86-92.
- [4] Klopp AH, Eifel PJ. Biological predictors of cervical cancer response to radiation therapy[J]. Semin Radiat Oncol, 2012, 22(2):143-150.
- [5] Barwick TD, Taylor A, Rockall A. Functional imaging to predict tumor response in locally advanced cervical cancer[J]. Curr Oncol Rep, 2013, 15(6):549-558.
- [6] Chepovetsky J, Kalir T, Weiderpass E. Clinical applicability of microarray technology in the diagnosis, prognostic stratification, treatment and clinical surveillance of cervical adenocarcinoma[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(8):1425-1429.
- [7] Biewenga P, van der Velden J, Mol BWJ, et al. Prognostic model for survival in patients with early stage cervical cancer[J]. Cancer, 2011, 117(4):768-776.
- [8] Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(2):287-291.
- [9] Noh JM, Park W, Kim YS, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13-10)[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(3):618-623.
- [10] Katanyoo K, Sanguanrungrasirikul S, Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(2):292-296.
- [11] Tang J, Tang Y, Yang J, et al. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(2):297-302.
- [12] Schmid MP, Franckena M, Kirchheiner K, et al. Distant metastasis in patients with cervical cancer after primary radiotherapy with or without chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy[J]. Gynecol Oncol, 2014, 133(2):256-262.
- [13] Zuliani AC, Esteves SCB, Teixeira LC, et al. Concomitant cisplatin plus radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(6):542-547.
- [14] Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(24):3026-3033.
- [15] Andersen EKF, Kristensen GB, Lyng H, et al. Pharmacokinetic analysis and k-means clustering of DCE-MR images for radiotherapy outcome prediction of advanced cervical cancers[J]. Acta Oncol, 2011, 50(6):859-865.
- [16] Kim JH, Kim CK, Park BK, et al. Dynamic contrast-enhanced 3T MR imaging in cervical cancer before and after concurrent chemoradiotherapy[J]. Eur Radiol, 2012, 22(11):2533-2539.
- [17] Andersen EKF, Hole KH, Lund KV, et al. Pharmacokinetic parameters derived from dynamic contrast enhanced MRI of cervical cancers predict chemoradiotherapy outcome[J]. Radiother Oncol, 2013, 107(1):117-122.
- [18] Fjeldbo CS, Julin CH, Lando M, et al. Integrative analysis of DCE-MRI and gene expression profiles in construction of a gene classifier for assessment of hypoxia-related risk of chemoradiotherapy failure in cervical cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(16):4067-4076.
- [19] Halle C, Andersen E, Lando M, et al. Hypoxia-induced gene expression in chemoresistant cervical cancer revealed by dynamic contrast-enhanced MRI[J]. Cancer Res, 2012, 72(20):5285-5295.
- [20] 刘伟锋, 徐凡, 吴梅. DCE-MRI4D-Tissue 技术定量参数评估宫颈癌化疗疗效的预测价值[J]. 实用肿瘤学杂志, 2016, 30(3):225-228.
- [21] 曹崑, 张晓鹏, 李洁, 等. MR 动态增强成像对宫颈癌放疗后短期治疗效果的预测作用研究[J]. 中华放射学杂志, 2009, 43(11):1160-1164.
- [22] 于小平, 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.
- [23] Lund KV, Simonsen TG, Hompland T, et al. Short-term pre-treatment DCE-MRI in prediction of outcome in locally advanced cervical cancer[J]. Radiother Oncol, 2015, 115(3):379-385.
- [24] 朱志军, 张碧娟, 郭吉敏, 等. 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[J]. 放射学实践, 2015, 30(8):841-844.
- [25] Torheim T, Groendahl AR, Andersen EKF, et al. Cluster analysis of dynamic contrast enhanced MRI reveals tumor subregions related to locoregional relapse for cervical cancer patients[J]. Acta Oncol, 2016, 55(11):1294-1298.

(收稿日期:2017-03-13 修回日期:2017-04-04)