

DCE-MRI 在胰腺神经内分泌肿瘤术前分级中的应用

赵妮妮, 任静, 印弘, 宦怡

【摘要】 目的:初步探讨动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)在胰腺神经内分泌瘤(pNETs)术前分级中的应用价值。**方法:**搜集2014年5月~2016年4月经手术病理证实的pNETs患者20例(25个病灶),其中G1期病灶14个,G2期10个,G3期1个,将G1期病灶归为G1 pNETs组,G2期病灶归为G2 pNETs组,由于G3期病灶仅1例暂未做入组分析。所有患者禁食禁水4 h后行DCE-MRI扫描。数据被传输到Research-DCEMRI Tool 诊断分析工作站,测定各定量灌注参数-转运常数(K^{trans})、速率常数(K_{ep})、细胞外血管外间隙百分比(V_e)及血浆容量百分比(V_p)。采用独立样本 t 检验分析不同级别pNETs定量灌注参数的差异, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。绘制定量参数的受试者工作特征曲线(ROC曲线),计算其在pNETs分级中的诊断效能。**结果:**不同分级pNETs的 K^{trans} 值和 K_{ep} 值分别比较,差异均有统计学意义($P=0.014$ 和 $P=0.025$);不同分级pNETs的 V_e 值和 V_p 值分别比较,均无统计学差异($P=0.786$ 和 $P=0.522$)。 K^{trans} 、 K_{ep} 值的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.782和0.771, K^{trans} 取界值为0.714时其敏感度、特异度分别为70.00%、85.71%, K_{ep} 取界值为1.721时其敏感度、特异度分别为60.00%、92.86%。**结论:**DCE-MRI的 K^{trans} 、 K_{ep} 值可初步用于定量、无创评估pNETs分级,尤其 K^{trans} 值在分级诊断中效能较高。

【关键词】 胰腺;神经内分泌瘤;磁共振成像;肿瘤分级

【中图分类号】 R322.491; R730.264; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)10-1003-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.10.002

Value of dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) in the grading of pancreatic neuroendocrine tumors ZHAO Wei-wei, REN Jing, YIN Hong, et al. Department of Radiology, Xijing Hospital Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

【Abstract】 Objective: To explore the value of dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) in the grading of pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) before operation. **Methods:** 20 pNETs patients (25 lesions) confirmed by pathology were recruited for the study from May 2014 to April 2015. From all of them, 14 lesions were evaluated as G1 (grade 1), 10 lesions as G2 and 1 lesion as G3. They were divided into two groups: G1 pNETs group and G2 pNETs group. All patients underwent pancreas DCE-MRI examination. Images were transmitted to research-DCE-MRI tool workstation to calculate the quantitative parameters (K^{trans} , K_{ep} , V_e and V_p). Independent sample t test was used to evaluate the differences of pancreatic quantitative parameters between different groups. $P<0.05$ indicated the difference was statistically significant. The receiver operating characteristic curve was also performed for evaluating the diagnostic efficacy of parameters in pNETs grading. **Results:** There were significant difference in K^{trans} and K_{ep} between G1 and G2 pNETs group ($P=0.014$ and $P=0.025$). There was no significant difference in V_e and V_p between different groups ($P=0.786$ and $P=0.522$). When the K^{trans} value was 0.714, the AUC was the largest (0.782) in pNETs grading, and meanwhile the sensitivity and specificity were 70.00%, 85.71% respectively. When the K_{ep} value was 1.721, the AUC was the largest (0.771), and meanwhile the sensitivity and specificity were 60.00%, 92.86% respectively. **Conclusion:** K^{trans} , K_{ep} of DCE-MRI can be applied to assess pNETs grading quantitatively and noninvasively. In particular, the diagnostic efficacy of K^{trans} value is higher.

【Key words】 Pancreas; Neuroendocrine tumors; Magnetic resonance imaging; Neoplasm grading

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasms, pNETs)是一类起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤,发病率逐年升高,达1.0~10万分之3.0^[1,2]。2006年及2010年,欧洲神经内分泌肿瘤学会(ENETS)和世界卫生组织(WHO)根据核分裂像计数和Ki-67指数将pNETs分为G1、G2、

G3^[3,4],以预测肿瘤的“恶性程度”。临床上良性pNETs可经腹腔镜手术,有恶性可能者应选择开放性手术,并建议淋巴结清扫^[5]。所以术前准确分期分级尤为重要。传统的影像学检查方法不足以满足该需求,而穿刺活检对于位置较深的胰腺有一定难度且具有创伤性。近年来发展起来的动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)可通过所获得的血流动力学参数无创、定量评价组织的血流灌注情况,有望鉴别肿瘤的

作者单位:710032 西安,空军军医大学西京医院放射科
作者简介:赵妮妮(1984—),女,河南洛阳人,博士,主治医师,主要从事腹部磁共振成像及诊断工作。
通讯作者:宦怡, E-mail: huanyisi3000@163.com
基金项目:国家自然科学基金资助项目(81220108011)

良、恶性及临床分期、分级^[6-10]。本研究旨在通过比较不同级别 pNETs 定量灌注参数的差异,初步探讨 DCE-MRI 定量参数在 pNETs 术前分级中的价值。

材料与方法

1. 受试者

该研究得到了伦理委员会的同意,签订了知情同意书。从 2014 年 5 月—2016 年 4 月搜集 pNETs 患者 20 例,均经手术病理证实。其中男 9 例,女 11 例,年龄范围 24~68 岁,平均年龄 49.1 岁。其中 18 例患者为单发病灶,2 例患者为多发病灶,病灶数共 25 个,最大径范围为 0.8~5.4 cm。其中胰头病灶 12 个,胰颈 4 个,胰体 5 个,胰尾 4 个;G1 期病灶 14 个,G2 期 10 个,G3 期 1 个。将 G1 期病灶归为 G1 pNETs 组,G2 期病灶归为 G2 pNETs 组,由于 G3 期病灶仅 1 例暂未做入组分析。所有患者于 DCE-MRI 检查前未行任何治疗,不合并影响胰腺的其他疾患。患者扫描前禁食 4 h,扫描前 10 min 肌注山莨菪碱 10 mg(654-2,杭州民生药业有限公司,中国)。

2. MRI 扫描设备及参数

胰腺 MRI 扫描采用本院全身 3.0T MR 扫描仪(Discovery MR750,GE,美国),八通道相控阵体部线圈。首先行 3D 梯度回波序列的 T1 扫描,用可变的反转角方法计算 T₁ mapping,参数如下:TR 3.2 ms,TE 1.5 ms,翻转角 3°、6°、9°、12°,层数 60,层厚 4 mm,矩阵 260×160,视野 360 mm×360 mm。然后,用 3D 快速梯度回波序列行 DCE-MRI 扫描,参数如下:TR 3.2 ms,TE 1.5 ms,翻转角 12°,视野 360×360 mm,矩阵 260×160,层厚 4 mm,层数 60,带宽 83.33 Hz/pixel,扫描时间 8 s/期,共扫描 40 期,总用时 320 s。扫描 3 期后以浓度 0.1 mmol/kg、流率 2 mL/s 团注对比剂 Gd-DTPA-BMA(欧乃影,GE 药业,中国),之后立即用 20 mL 生理盐水冲管。

3. 数据分析

将 DCE-MRI 图像传输到工作站,采用 Research-DCEMRI Tool(Omni Kinetics, Version 2.00,GE 药业,中国上海)软件分 5 步完成数据分析:①配准图像,以减少运动呼吸伪影;②将反转角图像载入,然后将配准的图像载入;③在腹主动脉上画取感兴趣区(regions of interest,ROI)并计算动脉输入函数(arterial input function,AIF);④在相应病灶区域多层面多点手动画取 ROI,将所得的数值求平均值作为各参数的最终结果,根据肿瘤的形态不同,ROI 为圆形、椭圆形或不规则形,画取 ROI 时避开血管、坏死囊变区,避免紧贴病灶或胰腺组织边缘;⑤选择 Extended Tofts Linear 模型计算定量参数(转运常数-K^{trans},流率常数-

K_{ep},细胞外血管外间隙百分比-V_e,血浆容量百分比-V_p)。

4. 统计学分析

用 SPSS 19.0 软件行统计学分析。应用独立样本 *t* 检验评估不同级别 pNETs 灌注的差异。结果用均数±标准差表示,*P*<0.05 为差异有统计学意义。用 MedCalc (v12.3.0.0 英文版)软件绘制定量参数值的受试者工作特征(receiver operator characteristics, ROC)曲线,计算其在 pNETs 分级中的诊断效能。

结 果

1. 不同病理分级 pNETs 的 DCE-MRI 图像特征

G1 和 G2 期 pNETs 均表现为富血供、高渗透性占位,G2 期 pNETs 较 G1 期病灶异质性更高(图 1、2)。

2. 不同病理分级 pNETs 的 DCE-MRI 定量参数比较

G1 和 G2 期 pNETs 组间比较发现,K^{trans}、K_{ep} 差异有统计学意义,V_e、V_p 差异无统计学意义(表 1)。

表 1 G1 和 G2 期 pNETs 的 DCE-MRI 定量参数比较

参数	G1 pNETs	G2 pNETs	<i>t</i>	<i>P</i>
K ^{trans} (mL/min)	0.545±0.150	0.727±0.184	-2.670	0.014
K _{ep} (mL/min)	1.476±0.226	1.708±0.243	-2.411	0.025
V _e (ml/ml)	0.412±0.046	0.407±0.052	0.275	0.786
V _p (ml/ml)	0.437±0.080	0.461±0.098	-0.651	0.522

3. DCE-MRI 定量参数在 pNETs 分级中的诊断效能

采用 ROC 曲线评价 K^{trans} 和 K_{ep} 在 pNETs 分级的诊断效能,曲线下面积(area under the curve,AUC)分别为 0.782 和 0.771(图 3)。当 K^{trans} 取阈值为 0.714 时,约登指数最大(0.4935),此时敏感度为 70.00%、特异度为 85.71%。当 K_{ep} 取阈值为 1.721 时,约登指数最大(0.5286),此时敏感度为 60.00%、特异度为 92.86%。

讨 论

pNETs 是源于胰腺多能神经内分泌干细胞的一类肿瘤,过去认为是罕见病的 pNETs 发病率逐年升高,已达 10 万分之 1.0~3.0,成为一类严重影响人类健康的疾病^[1,2,11]。pNETs 恶性程度相对较低,肿瘤生长缓慢,手术切除是目前公认的最有效的治疗方法^[12,13]。然而不同恶性程度肿瘤手术方式不同,良性者仅需单纯肿瘤摘除术^[14],恶性潜能及恶性者需节段胰腺切除术,甚至部分联合脏器切除术,并建议淋巴结清扫^[5,15]。为此术前准确分期分级是制定精准处理方案的前提。随着影像技术的进步及诊断水平的提高,常规影像(如超声内镜、CT、MRI 等形态学成像模式)

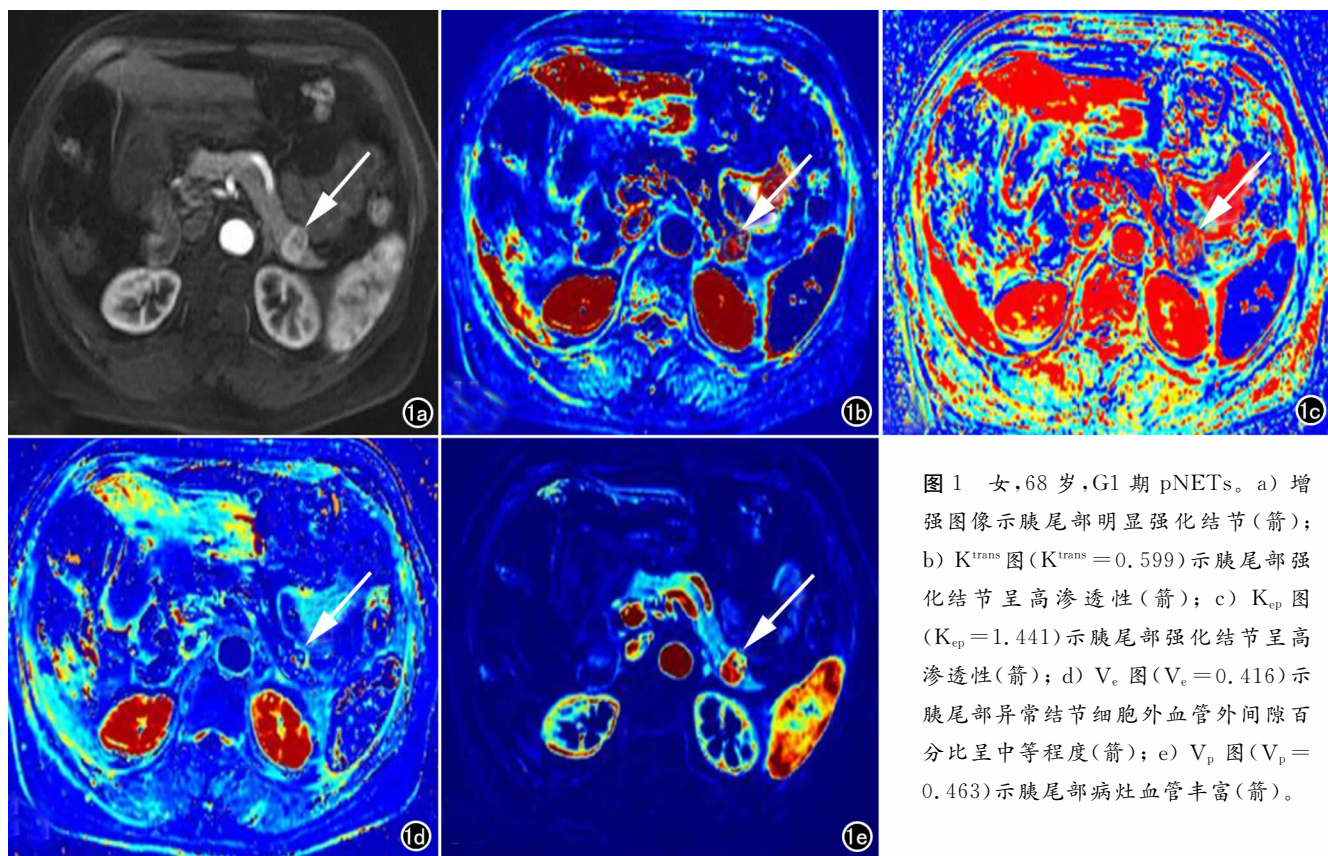


图 1 女, 68 岁, G1 期 pNETs。a) 增强图像示胰尾部明显强化结节(箭); b) K^{trans} 图($K^{\text{trans}} = 0.599$)示胰尾部强化结节呈高渗透性(箭); c) K_{ep} 图($K_{\text{ep}} = 1.441$)示胰尾部强化结节呈高渗透性(箭); d) V_e 图($V_e = 0.416$)示胰尾部异常结节细胞外血管外间隙百分比呈中等程度(箭); e) V_p 图($V_p = 0.463$)示胰尾部病灶血管丰富(箭)。

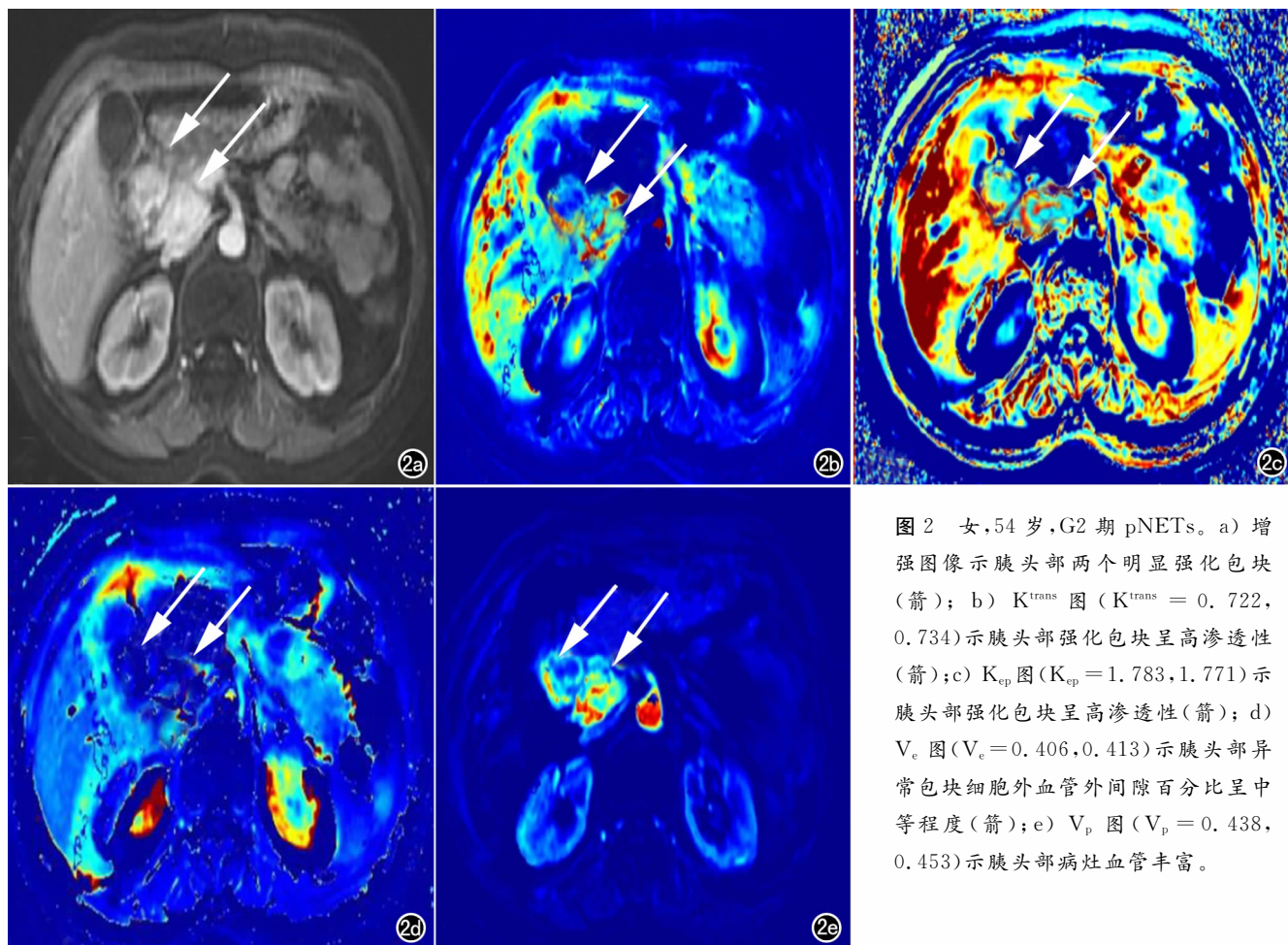


图 2 女, 54 岁, G2 期 pNETs。a) 增强图像示胰头部两个明显强化包块(箭); b) K^{trans} 图($K^{\text{trans}} = 0.722, 0.734$)示胰头部强化包块呈高渗透性(箭); c) K_{ep} 图($K_{\text{ep}} = 1.783, 1.771$)示胰头部强化包块呈高渗透性(箭); d) V_e 图($V_e = 0.406, 0.413$)示胰头部异常包块细胞外血管外间隙百分比呈中等程度(箭); e) V_p 图($V_p = 0.438, 0.453$)示胰头部病灶血管丰富。

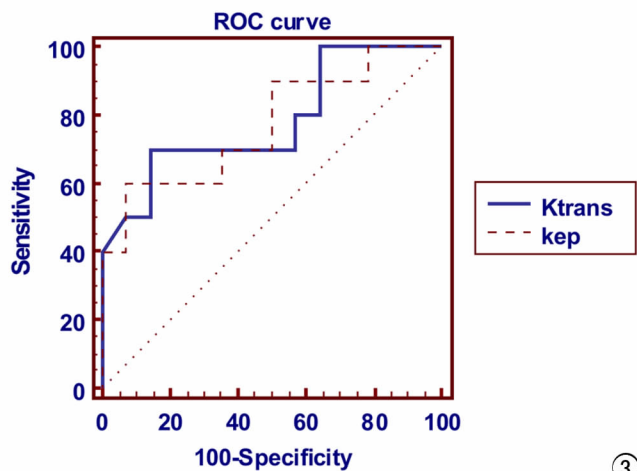


图 3 K^{trans} 和 K_{ep} 对 pNETs 分级诊断效能的 ROC 曲线。

诊断 pNETs 的敏感度、特异度逐年提高,然在分级诊断方面仍处于探索阶段。因此,探寻可用来评价 pNETs 病理分级的无创、可重复进行的影像学方法,具有潜在的临床应用价值和优势。

近年来发展起来的 DCE-MRI 是一种根据病变中异常的血管来评估病变组织生理特性的功能磁共振成像技术,通过一定的药代动力学模型可获得一系列定量、半定量参数,来评估肿瘤组织血管密度、完整性、渗透性以及相关的生理学信息,不仅可提供病变形态学的信息,还可以反映出病变微循环等功能方面的改变^[16,17]。其在肿瘤病理分级中的应用日益受到关注,已被用于脑胶质瘤、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌等肿瘤的研究^[7-10],但在 pNETs 分级中的应用鲜见报道。根据核分裂像计数和 Ki-67 指数的高低可将 pNETs 分为 G1、G2 和 G3 3 级^[3,4],不同分级的肿瘤具有不同的生物学特性,且对比剂在不同病理组织中的药代动力学亦不同,故 DCE-MRI 有望反映不同组织分级 pNETs 的本质差异。为此,本研究旨在应用 DCE-MRI 功能成像技术评价不同病理分级 pNETs 定量灌注参数的差异,并探讨该定量灌注参数在 pNETs 术前分级中的诊断效能。

肿瘤对小分子对比剂(Gd-DTPA)的吸收和滞留主要取决于血流量、血管壁通透性和血管外细胞外间隙的大小^[18]。 K^{trans} 代表对比剂从血管内扩散到血管外细胞外间隙(Extravascular extracellular space, EES)的速率, K_{ep} 代表对比剂从 EES 回流到血管内的速率,这两者都与毛细血管通透性有关,而 K^{trans} 还受组织内血流灌注量和毛细血管表面积的影响。本研究发现,G2 期 pNETs 的 K^{trans} 值高于 G1 期病灶,同时 G2 期 pNETs 的 K_{ep} 值也高于 G1 期 pNETs,提示随着 pNETs 级别增加,其微循环灌注更丰富、新生肿瘤血管更多、渗透性更强。这一结果与其它肿瘤研究结

果一致。朱海滨等^[9]研究发现前列腺癌的 K^{trans} 与其 Gleason 评分呈正相关,即前列腺癌分化越差则其 K^{trans} 值越大。Koo 等^[8]发现与低级别乳腺癌相比,高级别乳腺癌的 K^{trans} 和 K_{ep} 值均较高。孙胜杰等^[7]发现随着胶质瘤的级别增高,其 K^{trans} 值相应增加导致 K^{trans} 和 K_{ep} 值随肿瘤恶性程度增高而增加的原因可能是肿瘤细胞增殖越旺盛,其诱导微血管生成的能力越强,新生血管的异型性也越大,导致其微循环灌注及渗透水平平均增高。另一方面微循环灌注及渗透水平增高又为肿瘤迅速生长提供了更多的物质营养,反过来又促进肿瘤细胞进一步增殖活跃,形成恶性循环。

V_e 代表 EES 容积百分比,约等于 K^{trans} 和 K_{ep} 的比值。以往研究表明随肿瘤恶性程度增高, V_e 值可增加^[6]或降低^[7]。本研究发现中-高级别 pNETs 的 V_e 值略低于低级别 pNETs,但无统计学意义。这可能与不同肿瘤的组织结构、病理特征不同有关。 V_p 代表血浆容积百分比。本研究发现中-高级别 pNETs 的 V_p 值略高于低级别 pNETs,但无统计学意义。结合不同级别 pNETs 的 K^{trans} 值的差异,进一步表明随着 pNETs 核分裂像增加和 Ki-67 增殖指数的升高,其肿瘤局部新生血管的异型性也越大,血管渗透性越高。

本研究中 K^{trans} 在 pNETs 分级诊断中的 ROC 曲线下面积为 0.782,且取阈值 0.714 时其敏感度、特异度分别为 70.00%、85.71%,提示其相较其他 3 个参数在 pNETs 分级诊断中效能最高。

本研究也有一些不足之处。首先,由于 pNETs 发病率相对较低,该研究的病例数相对较少,特别是 G3 期仅 1 例患者,故未对 G3 期患者行入组分析,随着病例的进一步搜集,我们将细分为 G1、G2、G3 组进一步分析。另外,在不同体系和不同扫描方案下,DCE-MRI 结果的稳定可重复性也受到一定限制,相信随着 DCE-MRI 软硬件平台的提高会克服这一难点,届时 DCE-MRI 将有望成为疾病诊断、鉴别诊断和疗效监测更有价值的研究工具。

总之,DCE-MRI 定量灌注参数在鉴别 pNETs 分级方面有一定的价值,可辅助临床更精准治疗方案的制定。

参考文献:

- [1] Fraenkel M, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of neuroendocrine tumors[J]. Front Horm Res, 2015, 44(1): 1-23.
- [2] Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Trends of epidemiology of pancreatic endocrine tumors: a nationwide survey analysis in Japan[J]. Nihon Rinsho, 2015, 73(Suppl 3): 316-320.
- [3] Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system[J]. Virchows Arch, 2006, 449(4): 395-401.
- [4] Pasaoglu E, Dursun N, Ozyalvacli G, et al. Comparison of World

- Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 classifications for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Ann Diagn Pathol, 2015, 19(2): 81-87.
- [5] Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, et al. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) [J]. Ann Surg, 2014, 259(2): 197-203.
- [6] 袁瑛, 姜梦达, 陶晓峰. DWI 及动态增强磁共振成像在口底病变良恶性鉴别中的应用[J]. 放射学实践, 2016, 31(8): 689-694.
- [7] 孙胜杰, 钱海峰, 李凤琪, 等. 定量动态对比增强磁共振成像渗透性与 T₁ 灌注多参数联合分析对脑胶质瘤分级的诊断价值[J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(6): 674-680.
- [8] Koo HR, Cho N, Song IC, et al. Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(1): 145-151.
- [9] 金雁, 张娅, 李鹏, 等. MRI 定量动态增强参数在宫颈鳞癌病理分级中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(5): 360-363.
- [10] 刘会佳, 赵妮妮, 任芳, 等. 3.0T 动态增强磁共振对前列腺癌的定量分析研究[J]. 放射学实践, 2014, 29(5): 477-481.
- [11] Young K, Iyer R, Morganstein D, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: a review[J]. Future Oncol, 2015, 11(5): 853-864.
- [12] Orditura M, Petrillo A, Ventriglia J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Nosography, management and treatment[J]. Int J Surg, 2016, 28(Suppl 1): S156-S162.
- [13] Abu Hilal M, McPhail MJ, Zeidan BA, et al. Aggressive multi-visceral pancreatic resections for locally advanced neuroendocrine tumours. Is it worth it? [J]. JOP, 2009, 10(3): 276-279.
- [14] Yang M, Tian B, Zhang Y, et al. Epidemiology, diagnosis, surgical treatment and prognosis of the pancreatic neuroendocrine tumors: report of 125 patients from one single center[J]. Indian J Cancer, 2015, 52(3): 343-349.
- [15] 胡亚, 赵玉沛, 廖泉, 等. 恶性胰腺神经内分泌肿瘤的外科手术选择[J]. 中华外科杂志, 2010, 48(18): 1398-1401.
- [16] Calcagno C, Lobatto ME, Dyvorne H, et al. Three-dimensional dynamic contrast-enhanced MRI for the accurate, extensive quantification of microvascular permeability in atherosclerotic plaques [J]. NMR Biomed, 2015, 28(10): 1304-1314. .
- [17] Sourbron SP, Buckley DL. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI[J]. NMR Biomed, 2013, 26(8): 1004-1027.
- [18] Jennings D, Raghunand N, Gillies RJ. Imaging hemodynamics [J]. Cancer Metastasis Rev, 2008, 27(4): 589-613.

(收稿日期: 2016-12-13 修回日期: 2017-04-20)

本刊网站及远程稿件处理系统投入使用

本刊网站与远程稿件处理系统已开发测试完毕, 已于 2008 年 3 月 1 号正式开通投入使用。

作者进行网上投稿及查稿具体步骤如下: 请登录《放射学实践》网站(<http://www.fsxsj.net>)点击进入首页 → 点击“作者投稿” → 按提示注册(请务必按系统提示正确填写个人信息, 同时记住用户名和密码, 以便查询稿件处理进度) → 用新注册的用户名和密码登录 → 点击“作者投稿”进入稿件管理页面 → 点击“我要投稿” → 浏览文件 → 上传文件(浏览文件后请点击后面的“上传”按钮, 只有系统提示“稿件上传成功”方可进行下一步录入操作, 文章须以 WORD 格式上传, 图表粘贴在文章中) → 录入稿件标题、关键词等 → 最后点击“确定”即可完成投稿。投稿后请速寄审稿费(100 元/篇)以使稿件迅速进入审稿处理。

作者自投稿之日起可不定期登录本刊网站查看稿件处理进度, 不必打电话或发邮件查询, 具体步骤如下: 用注册过的用户名和密码登录 → 点击“作者查稿”进入稿件管理页面 → 点击左侧导航栏“我的稿件库” → “稿件状态”显示稿件处理进度 → 点击“查看” → 选择“当前信息”或“全部信息”查看稿件处理过程中的具体信息。稿件退修和催审稿费(版面费)的信息作者亦可在注册时填写的邮箱中看到, 作者在邮箱看到相关信息后须进入本系统进行相应处理。

作者如从邮箱和邮局投稿(或网上投稿成功后又从邮箱或邮局再次投稿), 本刊须花费大量精力将稿件录入系统中, 部分稿件重复多次处理, 这给我们的稿件统计及处理工作带来巨大困难。本刊作者需登录本刊网站投稿, 如果通过邮箱或邮局投稿, 本刊会通知您通过网上投稿。

由于准备时间仓促及经验不足, 网站及远程稿件处理系统必然会存在一些缺点和不足之处, 希望各位影像同仁不吝赐教, 多提宝贵意见, 予以指正。

如果您在投稿中遇到什么问题, 或者对本系统及网站有好的意见和建议, 请及时联系我们。

联系人: 石鹤 明桥 联系电话: 027-83662875