

# DCE-MRI 在肺癌早期诊断及抗血管药物疗效评估中的应用

李莹, 晏玉玲, 申宝忠, 孙夕林

**【摘要】** 肺癌是当今世界最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率居我国恶性肿瘤之首,大多数肺癌患者临床确诊时已发生远处转移,错失治疗的最佳时机,因此,对肺癌患者进行早期诊断和治疗极其重要。动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)作为一种新型的非侵袭性成像方法,能够在体监测肿瘤血管的功能状态,对肺癌患者的诊断、鉴别诊断和药物疗效进行个体化评估。本文主要针对 DCE-MRI 在肺癌诊断、鉴别诊断和药物疗效评估等方面的应用进行综述。

**【关键词】** 肺肿瘤; 诊断,鉴别; 抗血管治疗; 磁共振成像; DCE-MRI

**【中图分类号】** R734.2; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)01-0101-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.01.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



根据 2015 年中国癌症统计数据,我国肺癌的发病率与死亡率居恶性肿瘤第一位<sup>[1]</sup>。据美国癌症协会统计显示目前肺癌的 5 年生存率较低,仅为 18%<sup>[2]</sup>。大多数肺癌患者在确诊时已发生远处转移,错失最佳治疗时机。因此,肺癌患者的早期诊断及治疗对提高患者的生存率极为重要。

目前诊断肺癌常用的影像学检查方法是胸部 CT,其主要依据病灶的形态学特征进行观察、评估,并借助侵袭性方法进行确诊,如 CT 引导下的穿刺活检,但这种创伤性检查都有一定的并发症,如气胸、胸部出血等。因此,寻找一种无创的检查方法尤为重要。

肺癌预后的评估主要依据实体瘤治疗疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)。由于靶向抗血管药物的广泛应用,RECIST 这种评估标准已不能准确地对肺癌患者的药物疗效进行评估,这是因为靶向药物治疗后肿瘤血管的功能变化可能发生在肿瘤体积减小之前。因此,RECIST 不能对肿瘤内部生物学活性进行准确评估<sup>[3-5]</sup>,这就需要我们寻找一种新的无创性成像方法来对肺癌进行早期诊断和药物疗效评估。

近年来随着影像技术的发展,PET-CT 与动态增强 CT 已应用于肺癌的鉴别诊断及预后评估,且具有较高的准确性,但这些检查方法有一定的辐射。动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast enhanced

magnetic resonance imaging, DCE-MRI)作为一种新型的非侵袭性成像方法,不仅能反映肿瘤的形态和内部血管的功能状态,而且与上述成像方法相比还具有较高的软组织分辨率及无电离辐射等优点。另外,随着磁共振多参数、多序列的应用,肺部 MR 诊断质量也大大提高。本文就 DCE-MRI 在肺癌的诊断、鉴别诊断和药物疗效评估等方面的应用进行综述。

## DCE-MRI 技术及相关参数指标

众所周知,较高的软组织分辨率及无电离辐射等是 MRI 的优势<sup>[6]</sup>,近几年来,磁共振多参数、多序列的应用受到广大研究者的青睐。DCE-MRI 是指在静脉团注小分子顺磁性对比剂后,通过快速、动态获取感兴趣区信号强度随时间的变化,拟合药代动力学模型,获取受检组织的血液动力学、血管通透性等信息<sup>[7,8]</sup>。DCE-MRI 成像过程中最常用的对比剂是钆螯合物,对比剂经静脉团注流经血管床时,能以一定的速率进入组织间隙,这个过程受血管通透性及血流量等因素影响;由于钆离子是顺磁性物质,它能与周围组织中的氢质子核相互作用使组织的 T<sub>1</sub> 弛豫时间缩短,使组织的信号强度增高<sup>[9,10]</sup>。

肿瘤的生长和转移是血管依赖性的<sup>[11]</sup>,肿瘤新生血管与正常血管相比基底膜不完整,微循环流量及血管通透性增加,造成了对比剂在肿瘤组织与正常组织内的分布差异。DCE-MRI 基于不同组织间微循环的差异,利用不同组织间强化程度的不同,通过药代动力学模型获取反映组织灌注及血管通透性的功能信息,以达到病变诊断及鉴别诊断的目的。

DCE-MRI 成像采集过程中常用的序列是 T<sub>1</sub>WI 梯度回波序列,模型多采用 TOFTS 双室模型<sup>[12]</sup>,它是利用药代动力学模型与组织的时间浓度曲线的拟合

**作者单位:** 150028 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第四医院 TOF-PET/CT/MR 中心,哈尔滨医科大学分子影像研究中心

**作者简介:** 李莹(1992-),女,河南人,硕士,住院医师,主要从事磁共振功能影像诊断研究工作。

**通讯作者:** 孙夕林, E-mail: sunxilin@aliyun.com

**基金项目:** 国家重点基础研究发展计划(编号: 2015CB931800);国家自然科学基金项目(编号: 81627901、31210103913、81471724、81101088、81130028);黑龙江省留学回国人员择优资助项目;黑龙江省高校分子影像重点实验室基金资助。

获取定量参数,来评估组织的生理特点;在该模型中常用的参数有转运常数  $K^{\text{trans}}$ 、速率常数  $K_{\text{ep}}$ 、血管外细胞外间隙  $V_e$ 、血浆容积分数  $V_p$ (图 1)。转运常数  $K^{\text{trans}}$  定义为组织内的物质在单位时间单位体积内从血管进入血管外细胞外间隙的量,  $K^{\text{trans}}$  值的大小受血流、血管通透性、血管密度及血管表面积等的共同影响,  $K^{\text{trans}}$  值越高则代表组织的灌注和渗透性越高,意味着肿瘤的分化程度较低<sup>[13]</sup>。速率常数  $K_{\text{ep}}$  是指对比剂返回至血管内的反向转运参数,它与  $K^{\text{trans}}$  之间存在如下关系:  $K_{\text{ep}} = K^{\text{trans}} / V_e$ ;组织细胞坏死及分化程度可由血管外细胞外间隙  $V_e$  反映,  $V_e$  值越大,血管外细胞外间隙越大,表明组织细胞坏死程度较高或分化程度较差<sup>[14]</sup>。半定量参数法是另一种评估信号强度的方法,它通过获取被检组织的时间信号强度曲线,得到一些经验性的参数,如最大上升斜率(maximum slope of increase, MSI)、达峰时间(time to peak,  $T_{\text{peak}}$ )、最大信号强度(maximum signal intensity, SI-max)、增强曲线下面积(initial area under enhancement curve, IAUC)等;半定量参数法能够直接计算且与组织的生理状况密切相关,但是它也具有一定的局限性,包括不能准确反映和评估组织中对对比剂的浓度、血管通透性和血流量,这就限制了它的使用<sup>[7]</sup>。

DCE-MRI 技术已广泛应用于临床肿瘤研究,有研究表明其在鉴别良恶性肿瘤如乳腺癌、卵巢癌和肺癌等方面有重要作用<sup>[15-17]</sup>;DCE-MRI 在膀胱癌、前列腺癌、结肠癌等恶性肿瘤的分期、药物治疗预后评估等方面也有重要价值<sup>[18-20]</sup>。

### DCE-MRI 在肺癌诊断及鉴别诊断中的应用

对比剂在体内的生物分布是非特异性的,这与组织灌注和血管通透性的程度密切相关。动态对比增强

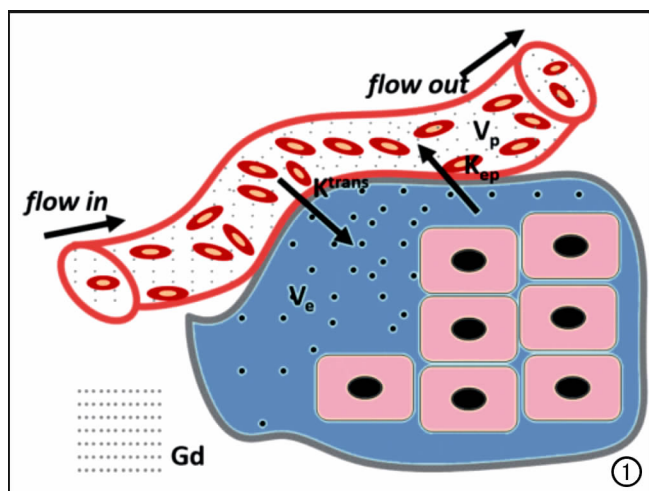


图 1 药代动力学模型应用于 DCE-MRI 评估生理参数示意图。

时间信号强度曲线前半部分参数与肿瘤的微血管计数相关,而其后半部分相关参数与肿瘤间质弹性纤维、胶原纤维等密切相关<sup>[21]</sup>。这进一步表明对比剂在组织内的分布取决于肿瘤微血管、弹性纤维、胶原纤维的数量。由于良恶性肺结节间存在生物学差异,因此 DCE-MRI 可以通过多种参数类型量化区分良恶性肺结节。

Kono 等<sup>[22]</sup>对 202 个直径小于 3 cm 的孤立性肺结节进行 DCE-MRI 参数分析,以 110% 作为信号强度增强比值的截点时,诊断恶性结节的敏感度、特异度、阳性预测值分别为 63%、74%、92%;当时间信号强度曲线的斜率值以 13.5%/min 作为截点时,阳性预测值、敏感度、特异度分别为 99%、94%、96%;这些参数值在良恶性结节间的差异有统计学意义,结果表明 DCE-MRI 参数值的变化能够区分良恶性肺结节。其它一些研究也得到了相似的结论<sup>[21,23,24]</sup>,但有些研究的结果有轻微程度下降,这是因为在这些研究中将急性炎症性结节纳入良性结节组,动态参数在这些急性炎症性结节中与恶性结节重叠所致。急性炎症微血管数量增加,并且多为不成熟的血管,因此组织的血流灌注、血管通透性增加,表现出与恶性结节相似的血流动力学特点。

Schaefer 等<sup>[25]</sup>将肺结节成像的动态增强曲线分为 4 种类型:A 型为速升缓降型,组织的信号强度在 30 s 内迅速上升并达到峰值,随后逐步下降;B 型为速升平稳型,组织的信号强度在 30 s 内逐渐增加,但随后并没有减低,而是趋于稳定;C 型为缓慢上升型,组织的信号强度缓慢上升;D 型为无强化型,组织的信号强度没有明显增强。A 型曲线主要是恶性结节和部分急性炎症性结节,B 型和 C 型良恶性都有,D 型主要为良性结节。有研究者在此基础上联合使用形态学参数与动态增强曲线对肺结节进行评估,诊断敏感度达到 100%,特异度达到 79%<sup>[26]</sup>。形态学分析是肺结节常规的诊断方法,结节显著强化被认为是恶性结节的标志,边缘性强化被视为良性结节的标志,这两者有明显的统计学差异。形态学分析作为额外的参数评估降低了动态参数评估的不完善性,减少了将恶性结节评估为良性结节的误分类,也减少了进一步行组织学检查的需求以及对良性结节不必要的生物活检和手术切除。因此将形态学参数与动态参数联合应用能够对肺结节的良恶性进行更为准确的评估。

### DCE-MRI 在肺癌靶向抗血管治疗疗效评估中的应用

血管生成是组织愈合生长、胚胎发育等生理过程的基础<sup>[27]</sup>。Folkman 首次提出肿瘤的生长和转移是血管依赖性的,表明血管生成在为肿瘤侵袭、生长、转

移等过程中提供必需的营养物质和氧气发挥着重要作用。近年来靶向肿瘤血管药物的研究越来越多,已有研究表明贝伐单抗(一种靶向抗肿瘤血管的药物)在肾癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌等中的应用是有效的<sup>[28-31]</sup>。

Muruganandham 等<sup>[32]</sup>最早将 DCE-MRI 技术应用于肺肿瘤模型上以评估靶向抗血管药物 RO0281501 在肿瘤预后中的作用,对应用抗血管药物前后不同时间点、不同部位的肿瘤参数的改变进行评估,结果表明 DCE-MRI 相关参数的变化能够评估靶向抗血管药物的疗效。Li 等<sup>[33]</sup>也利用相同的肿瘤模型采用 DCE-MRI 对人重组血管内皮抑制素的抗血管疗效进行评估,得到了相同的结论。近期, Koo 等<sup>[34]</sup>利用 DCE-MRI 对肺癌肿瘤模型的放射治疗和抗血管药物联合治疗的效果进行量化评估,肿瘤模型随机分为四组,分别为放射组( $n=5$ )、对照组( $n=2$ )、抗血管药物组( $n=2$ )和联合治疗组( $n=4$ ),通过监测对比治疗后肿瘤体积大小的变化趋势和治疗四周后灌注参数的变化,结果显示联合治疗组的肿瘤抑制效果最明显;与放射治疗组相比,联合治疗组的灌注参数最大增强比( $P=0.016$ )、最大信号强度与达峰时间的比值 Splat/TTP( $P=0.016$ )明显增高,研究者认为这是由于联合治疗组肿瘤组织中央部分坏死较少,组织灌注相对较多所致。因此, DCE-MRI 能够用于评估联合治疗后肿瘤组织的参数改变。虽然这些研究都是在肿瘤模型上进行的评估,但是对临床应用仍有一定的指导意义。

近年来,采用 DCE-MRI 评估靶向抗血管药物疗效的研究也逐渐展开。Nensa 等<sup>[35]</sup>采用 DCE-MRI 对 46 例晚期非小细胞肺癌患者的抗血管药物疗效进行评估,并对患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)进行分析,结果显示在用药 2 天后强化参数( $K^{trans}$ , AUC60)值明显降低,但是强化参数值与患者的 PFS 之间无明显统计学差异;因此研究者认为 DCE-MRI 可以早期监测靶向抗血管药物的疗效,但是不能准确预测患者的生存指标。这与 Dingemans 等<sup>[36]</sup>使用 FDG-PET 和 DCE-MRI 对照评估 47 例Ⅲb 或Ⅳ期非小细胞肺癌患者的抗血管药物疗效研究得出的结论是一致的。但是, Kelly 等<sup>[37]</sup>利用 DCE-MRI 对 37 例受试者的索拉非尼抗血管药物疗效进行评估,结果显示 DCE-MRI 参数除了可以评估治疗前后肿瘤血管情况外,还能够对肺癌患者的 PFS 等指标进行合理评估。因此, DCE-MRI 可以早期监测靶向抗血管药物的治疗效果,但能否准确预测患者的生存指标仍需较大样本量的研究进行证实。

## 总结与展望

随着 DCE-MRI 技术的广泛研究应用,其在肿瘤

组织成像方面展现出一定的优势,作为一种非侵袭性、无辐射成像方法可在癌症早期进行诊断并且能够在体评估药物的疗效。DCE-MRI 在肺部疾病的应用发展中存在诸多亟待解决的问题,目前 DCE-MRI 定量分析技术没有统一的标准、扫描设备与扫描参数,药代动力学模型的选择也不尽相同,以上均可引起多中心数据无法获取,不利于实验结果的对比分析;在肺肿瘤成像过程中生理性伪影也会影响图像质量。但 DCE-MRI 作为在体评估肿瘤血管功能的一种成像方法,其定量分析在肺癌的鉴别诊断、疗效监测等方面的应用仍有较好的前景。

## 参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [3] van den Boogaart VE, de Lussanet QG, Houben RM, et al. Inter-reader reproducibility of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with non-small cell lung cancer treated with bevacizumab and erlotinib [J]. Lung Cancer, 2016, 93(3): 20-27.
- [4] de Langen AJ, van den Boogaart V, Lubberink M, et al. Monitoring response to antiangiogenic therapy in non-small cell lung cancer using imaging markers derived from PET and dynamic contrast-enhanced MRI [J]. J Nucl Med, 2011, 52(1): 48-55.
- [5] Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, et al. State of the art: response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine [J]. Radiology, 2014, 271(1): 6-27.
- [6] 张倩倩, 陆普选. HIV 相关神经认知疾病的功能磁共振成像研究进展 [J]. 新发传染病电子杂志, 2016, 1(1): 56-59.
- [7] Khalifa F, Soliman A, El-Baz A, et al. Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review [J]. Med Phys, 2014, 41(12): 124301.
- [8] Nielsen T, Wittenborn T, Horsman MR. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in preclinical studies of antivasculature treatments [J]. Pharmaceutics, 2012, 4(4): 563-589.
- [9] Koh TS, Bisdas S, Koh DM, et al. Fundamentals of tracer kinetics for dynamic contrast-enhanced MRI [J]. J Magn Reson Imaging, 2011, 34(6): 1262-1276.
- [10] Teo QQ, Thng CH, Koh TS, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: applications in oncology [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2014, 26(10): 9-20.
- [11] Rogers MS, Novak K, Zurakowski D, et al. Spontaneous reversion of the angiogenic phenotype to a nonangiogenic and dormant state in human tumors [J]. Mol Cancer Res, 2014, 12(5): 754-764.
- [12] Ewing JR, Bagher-Ebadian H. Model selection in measures of vascular parameters using dynamic contrast enhanced MRI: experimental and clinical applications [J]. NMR Biomed, 2013, 26(8): 1028-1041.
- [13] Sourbron SP, Buckley DL. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI [J]. NMR Biomed, 2013, 26(8): 1004-1027.

- [14] 库雷志,马明平,俞顺,等 DCE-MRI 在肺癌不同病理类型的诊断价值[J]. 中国医学影像学杂志,2016,24(2):100-105.
- [15] Cheng Z, Wu Z, Shi G, et al. Discrimination between benign and malignant breast lesions using volumetric quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(3):982-991.
- [16] Li X, Hu JL, Zhu LM, et al. The clinical value of dynamic contrast-enhanced MRI in differential diagnosis of malignant and benign ovarian lesions[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(7):5515-5522.
- [17] 李智勇,张婷婷,李梦颖,等. 动态增强磁共振成像在孤立性富血供肺结节良恶性鉴别诊断中的临床研究[J]. *CT 理论与应用研究*, 2012, 21(3):563-570.
- [18] Gupta N, Sureka B, Kumar MM, et al. Comparison of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance image in staging and grading of carcinoma bladder with histopathological correlation[J]. *Urol Ann*, 2015, 7(2):199-204.
- [19] Kim SH, Choi MS, Kim MJ, et al. Role of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging in characterization and grading of prostate cancer[J]. *Eur J Radiol*, 2017, 94(9):154-159.
- [20] Kim SH, Lee JM, Gupta SN, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI to evaluate the therapeutic response to neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 40(3):730-737.
- [21] Fujimoto K, Abe T, Muller NL, et al. Small peripheral pulmonary carcinomas evaluated with dynamic MR imaging: correlation with tumor vascularity and prognosis[J]. *Radiology*, 2003, 227(3):786-793.
- [22] Kono R, Fujimoto K, Terasaki H, et al. Dynamic MRI of solitary pulmonary nodules: comparison of enhancement patterns of malignant and benign small peripheral lung lesions[J]. *AJR*, 2012, 188(1):26-36.
- [23] Zou Y, Zhang M, Wang Q, et al. Quantitative investigation of solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MRI and histopathologic analysis[J]. *AJR*, 2008, 191(1):252-259.
- [24] 马晓玲,周舒畅,艾涛,等. 动态增强磁共振在肺孤立性结节灶中的量化研究[J]. *放射学实践*, 2014, 29(10):1158-1162.
- [25] Schaefer JF, Schneider V, Vollmar J, et al. Solitary pulmonary nodules: association between signal characteristics in dynamic contrast enhanced MRI and tumor angiogenesis[J]. *Lung Cancer*, 2006, 53(1):39-49.
- [26] Schaefer JF, Vollmar J, Schick F, et al. Solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MR imaging—perfusion differences in malignant and benign lesions[J]. *Radiology*, 2004, 232(2):544-553.
- [27] Türkbey B, Thomasson D, Pang Y, et al. The role of dynamic contrast-enhanced MRI in cancer diagnosis and treatment[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2010, 16(3):186-192.
- [28] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26):2473-2483.
- [29] Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13):2144-2150.
- [30] Spigel DR, Townley PM, Waterhouse DM, et al. Randomized Phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16):2215-2222.
- [31] Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(8):734-743.
- [32] Muruganandham M, Lupu M, Dyke JP, et al. Preclinical evaluation of tumor microvascular response to a novel antiangiogenic/antitumor agent RO0281501 by dynamic contrast-enhanced MRI at 1.5T[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(8):1950-1957.
- [33] Li X, Wang H, Ding S, et al. Evaluating the effectiveness of Endostar therapy in human lung cancer xenografts using contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(7):13059-13064.
- [34] Koo HJ, Lee M, Kim J, et al. Synergistic effect of anti-angiogenic and radiation therapy: quantitative evaluation with dynamic contrast enhanced MR imaging [J]. *Plos One*, 2016, 11(2):e0148784.
- [35] Nensa F, Statta J, Morgan B, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI parameters as biomarkers for the effect of vatalanib in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Future Oncol*, 2014, 10(5):823-833.
- [36] Dingemans AM, de Langen AJ, van den Boogaart V, et al. First-line erlotinib and bevacizumab in patients with locally advanced and/or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase II study including molecular imaging[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(3):559-566.
- [37] Kelly RJ, Rajan A, Force J, et al. Evaluation of KRAS mutations, angiogenic biomarkers, and DCE-MRI in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving sorafenib[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(5):1190-1199.

(收稿日期:2018-01-22 修回日期 2018-02-12)