

DCE-MRI 定量参数评价软组织肿瘤生物学行为研究进展

刘雅怡, 徐文坚, 郝大鹏

【摘要】 软组织肿瘤发病率低, 组织学类型繁多, 临床表现缺乏特征性, 常规影像学检查评价软组织肿瘤生物学行为价值有限。动态对比增强(DCE)MRI 作为一种 MRI 功能成像技术能反映软组织肿瘤血流灌注及血管渗透性病理生理特性, 无创性评价软组织肿瘤血管生成及细胞增殖情况。本文就 DCE-MRI 定量参数与软组织肿瘤血管生成及细胞增殖活性相关性研究进展予以综述。

【关键词】 软组织肿瘤; 磁共振成像; 微血管; Ki-67 抗原

【中图分类号】 R738.6; R445.2; R322.12; R392.11 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2021)10-1326-04

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.10.025

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



软组织肿瘤是一组起源于间叶组织的肿瘤, 其发病率低, 组织学类型繁多, 准确评价软组织肿瘤的良、恶性, 软组织肉瘤的疗效及预后等生物学行为在软组织肿瘤诊疗过程中至关重要。肿瘤的发生发展离不开肿瘤血管的生成及肿瘤细胞的不断增殖, 通过检测肿瘤血管生成及肿瘤细胞增殖活性可反映出软组织肿瘤的生物学行为。目前, 微血管密度(microvessel density, MVD)及 Ki-67 标记指数(Ki-67 labeling index, Ki-67 LI)被认为是评价肿瘤血管生成及肿瘤细胞增殖活性的“金标准”^[1,2], 能反映肿瘤生物学行为。然而, MVD 及 Ki-67 LI 的检测需经病理取材后进行免疫组织化学分析, 为有创性检查且可重复性较低, 不能用于术前评价软组织肿瘤的生物学行为。常规 MRI 可识别软组织肿瘤的大小、边界、信号特点、瘤周水肿、邻近神经血管等组织受侵犯情况, 初步对软组织肿瘤进行定性诊断^[3]。然而, 常规 MRI 在软组织肿瘤鉴别诊断中特异性较低且不能很好评价病变组织病理生理学变化^[4]。

动态对比增强(dynamic contrast enhanced, DCE)MRI 因其能获得反映病变组织血流灌注及血管渗透性参数的特点, 在各系统肿瘤定性诊断、组织学分级、疗效评估以及预后预测等方面具有独特优势^[5-8]。本文就探讨 DCE-MRI 定量参数与软组织肿瘤血管生成及细胞增殖活性相关性研究进展予以综述。

DCE-MRI 定量分析

DCE-MRI 是采用快速 T_1 加权序列在静脉注射对比剂同时连续采集病变组织图像, 通过分析对比剂

在病变组织血浆及血管外细胞外组织间隙(extravascular extracellular space, EES)间的分布和清除过程, 反映病变组织微循环灌注及渗透情况^[9]。

DCE-MRI 定量分析通过运用药代动力学模型计算出感兴趣区内对比剂浓度, 获得能反映病变组织微循环中血流灌注及血管渗透性参数。目前最常用药代动力学模型为 Tofts 模型, 获得主要参数包括容量转移常数(volume transfer constant, K^{trans})、速率常数(microvascular permeability reflux constant, K_{ep})及 EES 容积分数(Extravascular extracellular volume fraction, V_e)。其中, K^{trans} 反映组织血管渗透性高低, K^{trans} 值越大表示血管渗透性越高, 血管内皮细胞受损程度越重, K_{ep} 为对比剂从 EES 返回至血浆的速率, 二者受组织血流量和毛细血管渗透性及其表面积的影响; V_e 值反映组织坏死和组织细胞化的程度, V_e 值越大表示 EES 容积越大, 组织坏死程度越高或细胞化程度越低, 受血管渗透性、肿瘤细胞密度、病变囊变坏死程度以及细胞外基质等影响 EES 大小的多种因素共同影响^[10]。

DCE-MRI 定量参数评价软组织肿瘤血管生成进展

1. 软组织肿瘤血管生成

肿瘤血管生成贯穿于肿瘤发生发展全过程^[11]。肿瘤新生血管结构及功能较正常组织血管存在异质性^[12], 恶性软组织肿瘤中的新生血管结构扭曲、紊乱, 血管壁缺乏完整的肌层和基底膜, 血管内皮细胞间隙大, 血流灌注量大, 血管渗透性高, 而良性软组织肿瘤新生血管数目少且血管较成熟, 血流灌注量小, 血管渗透性低。目前 MVD 被认为是评价肿瘤血管生成的“金标准”, 通过定量分析软组织肿瘤 MVD, 对软组织肿瘤定性诊断、治疗方案的制定、疗效评估及预后预测

作者单位: 266002 青岛, 青岛大学附属医院放射科

作者简介: 刘雅怡(1994-), 女, 新疆奎屯人, 硕士, 住院医师, 主要从事骨骼肌肉系统肿瘤影像诊断工作。

通讯作者: 郝大鹏, E-mail: haodp_2009@163.com

具有重要意义。然而 MVD 的检测为一种有创性检查并且可重复性较低, DCE-MRI 定量分析能够反映软组织肿瘤微循环灌注及渗透性生理特性, 为无创性评价软组织肿瘤生物学行为提供影像学指标。

2. 软组织肿瘤定性诊断

由于良、恶性软组织肿瘤新生血管生成程度、血管渗透性及 EES 具有显著差异, 对比剂在良、恶性软组织肿瘤间药代动力学分布不同, 通过 DCE-MRI 定量分析能够对软组织肿瘤进行定性诊断。张晶等^[13]探讨 DCE-MRI 定量参数用于肌骨系统肿瘤定性诊断的可行性研究中恶性肿瘤组 K^{trans} ($P < 0.001$)、 K_{ep} ($P < 0.01$) 均高于良性和交界性肿瘤, DCE-MRI 定量参数 K^{trans} 和 K_{ep} 可反映肌骨系统良性、交界性和恶性肿瘤在毛细血管渗透性方面存在的差异, 对其进行定性诊断。Zhang 等^[14]对 45 例软组织肿瘤进行 DCE-MRI 半定量及定量分析, 结果显示软组织肉瘤组定量参数 K^{trans} ($P = 0.0018$)、 K_{ep} ($P = 0.0035$) 均高于良性软组织肿瘤组, K^{trans} 和 K_{ep} 诊断良、恶性软组织肿瘤的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.859 和 0.846。这与张雨等^[15]利用 DCE-MRI 定量参数鉴别软组织肿瘤良、恶性的研究结果相一致。刘雅怡等^[16]探讨 DCE-MRI 定量参数评估软组织肿瘤生物学行为价值的研究中 K^{trans} 、 K_{ep} 值与 MVD 呈正相关 (r 值分别为 0.633、0.727, $P < 0.01$), 与 Ki-67 LI 亦呈正相关 (r 值分别为 0.557、0.612, $P < 0.01$); 恶性软组织肿瘤 K^{trans} 、 K_{ep} 值高于良性软组织肿瘤 ($P < 0.05$), K^{trans} 和 K_{ep} 诊断良、恶性软组织肿瘤的 AUC 分别为 0.859 和 0.846, 灵敏度分别为 84.6%、92.3%, 特异度分别为 85.8%、83.3%。DCE-MRI 定量参数 K^{trans} 、 K_{ep} 可用于评估软组织肿瘤的血管生成及细胞增殖活性, 对软组织肿瘤进行定性诊断。Lee 等^[17]应用 DCE-MRI 及体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM)-DWI 多参数定量分析软组织肿瘤良、恶性的研究中, 恶性软组织肿瘤组 K^{trans} 、 K_{ep} 、 $iAUC$ 值明显高于良性组 ($P < 0.001$), 表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 及 D 值明显低于良性组 ($P < 0.05$), 其中 K_{ep} 诊断效能最高 (AUC = 0.817), 在 logistic 回归模型中 D 、 K_{ep} 及 $iAUC$ 值联合应用的诊断效能达 0.838。在常规 MRI 的基础上加入多个磁共振定量参数分析可提高鉴别软组织肿瘤良、恶性的诊断效能。

3. 软组织肉瘤疗效评价

近年来, 随着精准医学的发展, 抗血管生成靶向药物在晚期软组织肉瘤治疗中取得了一定的进展。血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 主要介导着肿瘤血管的生成, 抗血管生成

酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 能特异性作用于血管内皮细胞的 VEGF 受体信号转导通路, 抑制肿瘤血管生成和细胞增殖。DCE-MRI 能够早期评价软组织肉瘤在抗血管生成药物治疗前后的血流灌注变化, 为软组织肉瘤靶向药物治疗提供早期评价指标^[18]。Preda 等^[19]在 11 只大鼠软组织肉瘤模型中应用 DCE-MRI 定量参数评估靶向药物治疗疗效, 结果显示药物治疗组 K^{trans} 值较治疗前及对照组明显降低, K^{trans} 值能够监测软组织肉瘤治疗前后微血管的变化, 评价抗血管生成靶向药物的疗效。Meyer 等^[20]应用 DCE-MRI 评估软组织肉瘤患者术前放疗治疗中肿瘤微血管的变化及对治疗的反应, 使用索拉菲尼治疗 2 周后的 K^{trans} 值与手术时的组织学反应具有相关性 ($r = 0.67$, $P = 0.012$), K^{trans} 值能够较准确地反映药物对肿瘤组织灌注产生的影响。在 Xia 等^[21]应用 DCE-MRI 定量参数评估软组织肉瘤患者术前接受索拉菲尼治疗疗效的研究中应用体素分析方法分析 K^{trans} 值变化值的体积分数 (F_0 、 F_- 、 F_+), 其中 F_0 、 F_- 预测治疗反应的能力分别为 0.833、0.896, 与组织学肿瘤细胞坏死率 (tumor cell necrosis rate, TC-NR) 具有良好的相关性 (R^2 分别为 0.75、0.77), 可作为评估软组织肉瘤治疗疗效的早期预测指标。这与 Huang 等^[22]研究结果相一致。

DCE-MRI 定量参数评价软组织肉瘤细胞增殖活性研究

1. 软组织肉瘤细胞增殖活性

软组织肉瘤约占成人恶性肿瘤的 1%^[23], 具有较高的复发率和死亡率。其临床分期系统由肿瘤最大直径、区域淋巴结有无转移、远处有无转移以及组织学分级构成, 决定着患者治疗方案的制订以及预后。目前, 一些基于免疫组织化学的分级系统被提出, 与肿瘤细胞增殖相关的 Ki-67 核蛋白是研究较广泛的分子标志物之一, 被认为是评价肿瘤细胞增殖活性较为客观和准确的分子标志物, 也是患者无病生存率和总生存率独立预测因子, 在软组织肉瘤组织学分级及预后预测中具有较高的有效性和可重复性^[24-25]。

2. 软组织肉瘤预后预测

随着肿瘤细胞增殖活性的增高, 肿瘤的恶性程度增高, 肿瘤新生血管增多, 血流灌注及血管渗透性增高, 表现为肿瘤细胞数量增加、EES 减小、 K^{trans} 值升高等。Hoos 等^[26]研究发现在两组具有相同临床特征高级别软组织肉瘤患者中高 Ki-67 LI (>30%) 在根治性手术切除后死于疾病组明显多于治疗后保持无病状态组, 并与肿瘤相关死亡率相关 ($P = 0.02$)。高 Ki-67 LI 是预测高危软组织肉瘤患者预后的一个独立因素。然而 Ki-67 LI 的检测为一种有创性检查且可重复性

较低,旨在通过寻找一种无创性影像学检查方法,预测软组织肉瘤患者的预后。

目前,有关 DCE-MRI 定量参数与 Ki-67 LI 相关性的研究已在脑胶质瘤、头颈部鳞癌等肿瘤中报道。王宁等^[27]探讨 DCE-MRI 定量参数预测脑胶质瘤细胞增殖的研究中,高级别胶质瘤组各项 DCE-MRI 定量参数及 Ki-67 LI 均高于低级别胶质瘤组($P < 0.05$); K^{trans} 、 V_e 、 $rCBV$ 和 $rCBF$ 值与 Ki-67 LI 呈正相关(r 分别为 0.742、0.636、0.642、0.633, $P < 0.001$), K_{ep} 值与 Ki-67 LI 亦呈正相关($r = 0.490$, $P = 0.002$)。DCE-MRI 定量参数有助于术前评估脑胶质瘤病理分级以及胶质瘤细胞增殖程度。董飞等^[28]利用 DCE-MRI 参数 K^{trans} 定量评估脑胶质瘤 Ki-67 LI,结果显示 K^{trans} 值与 Ki-67 LI 呈正相关($r = 0.721$, $P < 0.001$),高 Ki-67 LI 组的 K^{trans} 值高于低 Ki-67 LI 组($P = 0.001$)。 K^{trans} 值有助于对脑胶质瘤进行术前诊断及预后预测。Surov 等^[29]采用直方图分析法分析 30 例头颈部鳞状细胞癌 DCE-MRI 定量参数与细胞增殖活性之间相关性,结果显示 Ki-67 LI 与最小 K^{trans} 值($r = -0.386$, $P = 0.043$)、 K^{trans} 偏度($r = 0.382$, $P = 0.045$)、最小 V_e 值($r = -0.473$, $P = 0.011$)、 V_e 熵($r = 0.424$, $P = 0.025$)、 K_{ep} 熵($r = 0.464$, $P = 0.013$)相关。基于直方图分析获得的 DCE-MRI 定量参数比 DCE-MRI 平均定量参数更加敏感地反映了头颈部鳞状细胞癌与组织病理学的关系,作为无创性评价头颈部鳞癌细胞增殖活性的影像学标志物。Chen 等^[30]应用自由呼吸 DCE-MRI 定量参数评估肝细胞癌组织学指标,探讨 DCE-MRI 定量参数在肝细胞癌增殖、分化及患者预后中的价值。结果显示 K^{trans} 值与 Ki-67 LI 及组织学分级呈负相关($r = -0.408$, $P = 0.017$; $r = -0.444$, $P = 0.009$)。DCE-MRI 定量参数与组织学结果之间的相关性为无创性评估肝细胞癌生物学行为提供了影像学指标。

软组织肉瘤研究中 Lee 等^[31]对 36 例软组织肉瘤患者 ADC、DCE-MRI 定量参数与 Ki-67 LI 间进行相关性研究,结果显示 V_e 与 Ki-67 LI 存在负相关趋势,但无相关性($P > 0.05$)。分析原因为随着肿瘤细胞密度的增加,EES 容积减低, V_e 值下降,但 V_e 值不仅受肿瘤细胞密度的影响,还与肿瘤血管渗透性等多种因素有关。目前有关软组织肉瘤 DCE-MRI 定量参数与 Ki-67 LI 相关性的研究鲜有报道,有待进一步探讨二者之间的相关性,为软组织肉瘤细胞增殖活性的评估寻找影像学指标。Li 等^[32]应用 DCE-MRI 预测软组织肉瘤高低级别,结果显示联合半定量参数达峰时间(time to peak, TTP)、 $iAUC$ 和定量参数 K^{trans} 预测软组织肉瘤级别的效能最高($AUC = 0.841$)。DCE-

MRI 参数能够在术前预测软组织肉瘤的级别,为临床治疗方案的制定及预后预测提供影像学指标。

DCE-MRI 在软组织肿瘤中的应用前景与不足

组织病理学是评价软组织肿瘤生物学行为的金标准,然而其为有创性检查并且可重复性较低,在临床随访中应用较为局限。随着 DCE-MRI 技术的发展与应用,其定量参数与免疫组化指标间的相关性被很好的证实,为软组织肿瘤的定性诊断、疗效评估及预后预测等方面提供了影像学指标。为了更加精确地反映软组织肿瘤的异质性,评估其生物学行为,采用直方图分析法分析 DCE-MRI 定量参数以及基于 DCE-MRI 纹理分析值得进一步探讨和研究;随着软组织肉瘤多种新型辅助治疗方法的出现,反映软组织肉瘤生物学行为的免疫组化指标越来越多的被发现和研究,通过探讨 DCE-MRI 参数与免疫组化指标之间的相关性,能够为临床诊疗过程提供更加客观的影像学指标;联合多个功能磁共振成像参数鉴别肿瘤的良恶性,评估治疗疗效的研究也在软组织肿瘤中展开。通过不同方法分析 DCE-MRI 参数、分析更多免疫组化指标以及联合多个功能磁共振成像参数可为软组织肿瘤的生物学行为评估带来更多的临床价值。但 DCE-MRI 在各系统肿瘤应用中的扫描方法、后处理条件等方面缺乏统一标准,导致不同研究结果间的差异,有待进一步探索和研究。

参考文献:

- [1] Valente G, Mamo C, Bena A, et al. Prognostic significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in sinonasal carcinomas[J]. Human Pathology, 2006, 37(4): 391-400.
- [2] Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown[J]. J Cellular Physiology, 2000, 182(3): 311-322.
- [3] 金腾, 刘垚, 李婷, 等. MRI 对软组织肿瘤的鉴别诊断价值[J]. 放射学实践, 2015, 30(3): 269-274.
- [4] Costa FM, Martins PH, Canella C. Multiparametric MR imaging of soft tissue tumors and pseudotumors[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2018, 26(4): 543-558.
- [5] Sujana P, Skrok J, Fayad LM. Review of dynamic contrast-enhanced MRI: technical aspects and applications in the musculoskeletal system[J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47(4): 875-890.
- [6] Berman RM, Brown AM, Chang SD, et al. DCE MRI of prostate cancer[J]. Abdom Radiol (NY), 2016, 41(5): 844-853.
- [7] Chen BB, Shih TT. DCE-MRI in hepatocellular carcinoma-clinical and therapeutic image biomarker [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(12): 3125-3134.
- [8] Dijkhoff RAP, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, et al. Value of DCE-MRI for staging and response evaluation in rectal cancer: A systematic review[J]. Eur J Radiol, 2017, 95(10): 155-168.
- [9] 张雨, 郝大鹏, 陈月芹. DCE-MRI 在软组织肿瘤中的应用[J]. 国

际医学放射学杂志, 2019, 42(2): 193-197.

- [10] Choi YJ, Lee IS, Song YS, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted (DWI) and dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI for the differentiation of benign from malignant soft-tissue tumors[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 50(3): 798-809.
- [11] Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation[J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 242-248.
- [12] 陈明, 韩福刚. DCE-MRI 评价鼻咽癌微血管生成与临床应用的研究进展[J]. *重庆医学*, 2014, 43(4): 497-499.
- [13] 张晶, 左盼莉, 程克斌, 等. 动态增强磁共振成像用于肌骨系统肿瘤定性诊断的可行性[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2016, 48(2): 287-291.
- [14] Zhang Y, Yue B, Zhao X, et al. Benign or malignant characterization of soft-tissue tumors by using semiquantitative and quantitative parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Can Assoc Radiol J*, 2020, 71(1): 92-99.
- [15] 张雨, 季维娜, 安玉芬, 等. 定量动态增强 MRI 在软组织肿瘤诊断中的应用[J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 27(11): 834-838.
- [16] 刘雅怡, 岳斌, 孙玲玲, 等. 动态对比增强 MRI 定量参数评价软组织肿瘤生物学行为的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(10): 980-985.
- [17] Lee SK, Jee WH, Jung CK, et al. Multiparametric quantitative analysis of tumor perfusion and diffusion with 3T MRI: differentiation between benign and malignant soft tissue tumors[J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1115): 20191035.
- [18] O'Connor JP, Jackson A, Parker GJ, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical trials of antivascular therapies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(3): 167-177.
- [19] Preda A, Wielopolski PA, Ten Hagen TL, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI using macromolecular contrast media for monitoring the response to isolated limb perfusion in experimental soft-tissue sarcomas[J]. *MAGMA*, 2004, 17(3-6): 296-302.
- [20] Meyer JM, Perlewitz KS, Hayden JB, et al. Phase I trial of preoperative chemoradiation plus sorafenib for high-risk extremity soft tissue sarcomas with dynamic contrast-enhanced MRI correlates[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(24): 6902-6911.
- [21] Xia W, Yan Z, Gao X. Volume fractions of DCE-MRI parameter as early predictor of histologic response in soft tissue sarcoma: A feasibility study[J]. *Eur J Radiology*, 2017, 95(10): 228-235.
- [22] Huang W, Beckett BR, Tudorica A, et al. Evaluation of soft tissue sarcoma response to preoperative chemoradiotherapy using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. *Tomography*, 2016, 2(4): 308-316.
- [23] Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004[J]. *CA Cancer J Clin*, 2004, 54(1): 8-29.
- [24] Tanaka K, Hasegawa T, Nojima T, et al. Prospective evaluation of Ki-67 system in histological grading of soft tissue sarcomas in the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0304[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14: 110.
- [25] Pathmanathan N, Balleine RL. Ki-67 and proliferation in breast cancer[J]. *J Clinical Pathology*, 2013, 66(6): 512-516.
- [26] Hoos A, Stojadinovic A, Mastorides S, et al. High Ki-67 proliferative index predicts disease specific survival in patients with high-risk soft tissue sarcomas[J]. *Cancer*, 2001, 92(4): 869-874.
- [27] 王宁, 印弘, 康晓伟, 等. DCE-MRI 定量参数与脑胶质瘤 Ki-67 标记指数的相关性分析[J]. *放射学实践*, 2019, 34(4): 417-421.
- [28] 董飞, 张佩佩, 蒋飏, 等. 动态对比增强 MRI 容积转移常数定量评估胶质瘤 Ki-67 标记指数的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(8): 568-571.
- [29] Surov A, Meyer HJ, Leifels L, et al. Histogram analysis parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging can predict histopathological findings including proliferation potential, cellularity, and nucleic areas in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(30): 21070-21077.
- [30] Chen J, Chen C, Xia C, et al. Quantitative free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI in hepatocellular carcinoma using gadoteric acid: correlations with Ki-67 proliferation status, histological grades, and microvascular density[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(6): 1393-1403.
- [31] Lee JH, Yoon YC, Seo SW, et al. Soft tissue sarcoma: DWI and DCE-MRI parameters correlate with Ki-67 labeling index[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(2): 914-924.
- [32] Li X, Wang Q, Dou Y, et al. Soft tissue sarcoma: can dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI be used to predict the histological grade? [J]. *Skeletal Radiol*, 2020, 49(11): 1829-1838.

(收稿日期: 2020-09-08 修回日期: 2020-10-26)