

Basic principles and clinical applications of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer

ZHANG Sheng-jian, PENG Wei-jun*, ZHOU Liang-ping

(Department of Radiology, Cancer Hospital, Fudan University; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[Abstract] Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) enables non-invasive imaging characterization of tissue vascularity with small molecular weight gadolinium chelates. Depending on this technique, tissue blood perfusion, microvessel permeability and extracellular leakage space can be obtained. The basic principles of two dynamic MRI techniques ($T2^*$ W and $T1$ W DCE-MRI) and their applications in prostate cancer of DCE-MRI including diagnosis, differential diagnosis, formulation of treatment plan, evaluation of therapeutic reaction, detection of lesion recurrent were reviewed in this article.

[Key words] Prostatic neoplasms; Magnetic resonance imaging; Angiogenesis

动态增强 MRI 基本原理及其在前列腺癌中的应用

张盛箭 综述, 彭卫军*, 周良平 审校

(复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032)

[摘要] 动态增强 MRI 可通过小分子钆对比剂无创地对组织血管特征进行评价, 获得组织的血流灌注、微血管渗透性和细胞外的漏出间隙等参数。前列腺癌的血管生成是肿瘤的发生、进展、转移的重要因素之一。本文综述两种 MR 动态增强技术($T2^*$ W 和 $T1$ W DCE-MRI) 的基本原理及其在前列腺癌的诊断和鉴别诊断、放疗方案的制定和治疗反应的评价及肿瘤复发的检出等方面的应用。

[关键词] 前列腺肿瘤; 磁共振成像; 血管生成

[中图分类号] R445. 2; R737. 25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2010)02-0378-03

前列腺癌是男性常见肿瘤之一。肿瘤内的乏氧状态、激素刺激及癌基因的激活可能导致血管内皮基因的表达增加, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可刺激肿瘤内血管的生成。恶性肿瘤血管有其一定的特征, 多种影像学检查方法如动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)、CT 灌注成像、磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、磁共振波谱成像(MR spectrum, MRS)及超声等均可用于评价肿瘤血管特征^[1-2]。本文主要描述 DCE-MRI 原理及其在前列腺癌中的应用。

1 DCE-MRI 技术原理

小分子顺磁性对比剂经静脉注入后, 经过肿瘤血管的同时会透过肿瘤血管壁进入血管外细胞外间隙(extra-vascular extra-cellular space, EES)。不同 MRI 序列可反映不同的对比

剂血流动力学改变, 如 $T2^*$ W DCE-MRI 对血管内对比剂敏感, 反映的是组织的灌注程度和血管容量, 而 $T1$ W DCE-MRI 对 EES 内对比剂敏感, 反映的是微血管灌注、渗透性及 EES 间隙的大小。

1.1 $T2^*$ W DCE-MRI 技术原理 $T2^*$ W DCE-MRI 依赖于团注对比剂经过毛细血管床引起的磁敏感效应, 使 $T2^*$ 信号减低, 获得 $T2^*$ 灌注图像。对比剂团注是该技术成功的关键, 使用高压注射器, 注射速率要求 3 ~ 5 ml/s。序列和参数的选择、血管内对比剂的浓度、微血管的直径和微血管密度(microvessel density, MVD)等因素影响 $T2^*$ 信号的减低程度。为更好地显示对比剂的磁敏感效应, 常需要快速的成像技术, 如平面回波成像(echo planar imaging, EPI)序列。临床应用, 部分对比剂会很快渗入 EES, 产生的 $T1$ 增强效应会抵消部分 $T2^*$ 信号减低效应, 导致对血容量(blood volume, BV)的低估。为获取可靠的血管灌注参数, 需要选择尽可能减少 $T1$ 效应的成像序列, 或预先注射少量的对比剂, 以减轻 $T1$ 效应对 $T2^*$ 信号的影响。

1.2 $T1$ W DCE-MRI 技术原理 $T1$ W DCE-MRI 反映的是对比剂进入血管内引起的 $T1$ 时间缩短效应, 采用的 $T1$ WI 序列要

[作者简介] 张盛箭(1975 -), 男, 浙江淳安人, 博士, 主治医师。研究方向: 功能磁共振成像。E-mail: zhangshengjian@yeah.net

[通讯作者] 彭卫军, 复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科, 200032。

E-mail: cjr.pengweijun@vip.163.com

[收稿日期] 2009-07-29 **[修回日期]** 2009-09-15

尽可能减少 T2 和 T2* 信号的影响,通常选择 T1 加权梯度回波、饱和恢复/反转恢复快速成像序列,还要结合序列的时间分辨率、覆盖范围、T1 的敏感性及磁场不均匀性引起的信号干扰等各种因素综合考虑。高时间分辨率能提高 T1W DCE-MRI 的时间组织强化的特异度,但是会牺牲空间分辨率。对 T1W DCE-MRI 的 T1 信号变化,可通过多种方法进行定性或定量分析。定性分析基于时间-信号强度曲线的形态,常用于肿瘤的定性诊断和评价肿瘤对治疗的反应。半定量分析通过多种指标对组织强化进行分析,如起始强化时间、强化曲线的平均和初始上升梯度、最大信号强度、对比剂浓度下积分面积、固定时期的信号增强曲线等。定量分析利用拟合多种已知的药物动力学模型(如 Tofts 模型, Buckley 模型等)对时间-信号强度曲线进行数学分析计算,得出一系列参数对比剂容积转换常数(volume transfer constant of the contrast agent, K^{trans})、单位组织漏出间隙比例(V_e)和比率常数(k_{ep}),三者之间的关系为 $k_{ep} = K^{trans}/V_e$ ^[3]。不同的模型各有假设的理想条件,得出的血流动力学参数可能存在一定的误差,但定量的血流动力学参数使不同患者和不同研究中心的数据对比成为可能,并可对肿瘤治疗后的强化曲线的变化进行更深层次的研究。

2 DCE-MRI 在前列腺癌中的应用

2.1 T2*W DCE-MRI 在前列腺癌中的临床应用 受理想数学模型的限制,目前 T2*W DCE-MRI 在前列腺应用的研究较少。有研究显示前列腺增生(benign prostate hyperplasia, BPH)和前列腺癌在 T2*W DCE-MRI 中信号明显减低,正常前列腺周围带和前列腺癌的 T2* 信号变化存在着差异。王锡臻等^[4]的研究显示前列腺癌的相对负增强积分(rNEI)、增强平均时间(rMTE)、达峰值时间(rTTM)、信号降低最大斜率(rMSD)及血流速度(rBF)与正常前列腺外周带及 BPH 存在明显差异。前列腺癌 rNEI 与 Gleason 分级、TNM 分期及 PSA 水平存在正相关关系,达峰值时间与 Gleason 分级、TNM 分期存在负相关关系。Hoskin 等^[5]利用 T2*W DCE-MRI 评价前列腺癌乏氧情况,发现单一“低血容量”指标对肿瘤乏氧预测的敏感度很高(91%),但特异度较低(24%),阳性预测值为 86%;与血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)MRI 结合时,能提高 BOLD 预测乏氧的敏感度,而不改变其特异度。但目前关于 T2*W DCE-MRI 与前列腺癌特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)水平、前列腺癌的分级、MVD 和 VEGF 水平相关性的报道较为缺乏,有待于进一步的研究。

2.2 T1W DCE-MRI 前列腺癌中的应用

2.2.1 诊断和鉴别诊断 对 PSA 值升高的患者,结合超声引导下前列腺穿刺活检可发现大部分前列腺癌,但仍存在部分前列腺活检阴性的患者,这部分患者是否为真阴性的问题常常困扰临床。部分患者可能需要 MRI 进行诊断和定位。Hara 等^[6]对 90 例前列腺癌患者行 DCE-MRI,前列腺癌检出率为 92.9%,特异度为 96.2%。另有研究显示肿瘤与正常组织间的 K^{trans} 值、起始强化时间、最大强化程度、强化曲线等均存在明显差异^[7]。Ren 等^[8]的研究显示前列腺癌和 BPH 间的增强曲线的类型有明显差异,前列腺癌多为 A 型强化曲线,

极少为 C 型,而 BPH 的强化曲线多为 C 型。在常规 T2WI MRI 不敏感的前列腺结合带癌诊断方面,应用 DCE-MRI 可明显提高诊断的特异度和阳性预测值(positive predictive value, PPV),与 DWI 相结合可将特异度从 68.8% 提高至 93.8%, PPV 从 76.2% 提高至 94.7%^[9]。

多项研究显示,DCE-MRI 对前列腺癌的定位优于 T2WI。一组 T2WI、DCE-MRI 和 MRS 成像在前列腺癌定位诊断的对照研究显示 DCE-MRI 明显优于 MRS 和 T2WI^[10]。另有报道^[11],采用 T2WI 与 DCE-MRI 对 93 例前列腺穿刺活检阴性再次活检的患者进行定位,DCE-MRI 较 T2WI 有更高的灵敏度(分别为 82.6%、47.8%)和阴性预测值(negative predictive value, NPV)(分别为 79.5%、93.3%),但特异度减低(分别为 44.3%、20.0%);而 Singh 等^[12]却发现 DCE-MRI 结合 DWI 并未增加前列腺癌的检出率。

2.2.2 在前列腺放疗计划中的作用 目前调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)的使用越来越广泛,通过精确的放射剂量分布,可减少正常组织的不良反应,提高肿瘤组织的放射剂量。以往 IMRT 的目标是在靶区获得均匀的放射剂量分布图。但是,肿瘤内部结构并非均一,存在静止区、乏氧区和氧合区;肿瘤内的血管分布、代谢和基因等也决定了肿瘤内不同区域对放疗的敏感性不均匀。对放疗不敏感的亚区需更高的放射剂量,这样就需要有肿瘤内部的放射剂量“雕刻图”。van 等^[13]尝试利用 DCE-MRI 技术对前列腺癌内部剂量进行“雕刻”,结果显示 DCE-MRI 在肿瘤的控制率和正常组织的并发症率方面优于常规 IMRT。

2.2.3 在评价前列腺癌治疗的反应方面的作用

(1) 评价前列腺癌去势治疗:前列腺放疗联合新辅助药物去势治疗可提高前列腺癌总的生存率,降低肿瘤复发率。药物去势治疗可能会抵抗前列腺血管生成,导致血管内皮细胞快速死亡、毛细血管变性和前列腺血管收缩,使肿瘤乏氧程度加深,肿瘤内 K^{trans} 值减低。研究^[14]显示 91% 患者肿瘤内 K^{trans} 的减低与 PSA 的减低呈正相关,与肿瘤的大小变化呈弱相关。另有研究对 13 例前列腺癌患者用药物去势治疗,3 个月 T1 和 T2* DCE-MRI 显示 K^{trans} 值从 0.61 降到 0.27,初始 K^{trans} 值和治疗后 K^{trans} 的变化有很强的相关性, k_{ep} 和 IAUC₆₀ 值同时明显减低。

(2) 评价前列腺癌放疗治疗:前列腺癌首次放疗剂量照射后数小时内,血管过度生成的放疗后反应会导致 K^{trans} 和 V_e 增加。对放疗后长期的前列腺血管生成的研究较为缺乏,有实验显示根治性放疗后无复发征象患者的前列腺中央带和尿道周围强化较为明显,可能提示前列腺癌放疗停止后,血管生成恢复主要发生在前列腺中央带。

(3) 评价其他治疗方法:前列腺癌有许多治疗方法,包括高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)、冷冻治疗、激光消融、经尿道微波热疗等。Wiat 等^[15]的研究显示局部前列腺血流(rBF)与 HIFU 治疗有关,HIFU 治疗有、无反应组的 rBF 值分别为 $(16 \pm 9) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g})$ 、 $(10 \pm 6) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g})$ 。在对 HIFU 治疗后肿瘤进展的检出方面,一组 DCE-MRI 和 T2WI 加 DWI 的对照研究^[16]显示,前者检出的敏

感性高于后者,但特异性较前者低。另有研究报道^[17]采用 DWI、DCE-MRI 和微泡超声增强超声 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 显示实验动物前列腺微波热疗后的治疗区域,发现 DWI 较 DCE-MRI 和 CEUS 更具优势,后两种检查方法相符。

2.2.4 在肿瘤复发检出中的作用 前列腺癌治疗后复发的检出较为困难,有时治疗失效的惟一指标是 PSA 缓慢而持续升高。前列腺癌根治术后,因为瘢痕形成或外科手术金属夹的放置,T2WI 常不能检出复发灶,而放疗会使前列腺组织的信号降低,使良恶性区域的分界变得模糊。Takeda 等^[18]对 16 例前列腺癌根治手术后 PSA 轻度升高 (均 < 3.3 ng/ml) 而超声检查阴性的患者进行 DCE-MR 检查,13 例检出复发灶,均为早期结节样强化征象。DCE-MRI 在前列腺癌放疗后复发的检出方面也有明显的优势。Haider 等^[19]对 33 例放疗后疑有复发的患者行 DCE-MRI 和 T2WI 对照研究,结果显示 DCE-MRI 在复发检出的敏感度、PPV 和 NPV 均优于 T2WI,两者的特异性相仿。Ben 等^[20]报道 DCE-MRI 的敏感度、PPV 和 NPV 明显优于 T2WI,前者在前列腺癌 HIFU 治疗后复发的检测和定位方面非常具有前景。

总之,DCE-MRI 使用的是小分子磁共振对比剂,不增加患者经济负担,仅略延长检查时间,但能在前列腺癌的检出分期、评价对治疗的反应和治疗后复发等方面提供更多的帮助,正成为临床前列腺 MR 检查的常规序列。建立在 3.0T 及更高场强上的多种 MRI 技术 (如 MRS、DWI、DCE-MRI 等) 的联合应用能为前列腺疾病的诊断和鉴别诊断提供更多的信息。

【参考文献】

- [1] 倪新初, 沈钧康, 陆之安, 等. 0.5T MR 动态增强技术鉴别良性前列腺增生症与前列腺癌的研究. 中国医学影像技术, 2004, 20(8): 1168-1171.
- [2] 孔艳鹏, 冯蕾. 前列腺癌诊断方法的研究现状. 中国介入影像与治疗学, 2009, 6(4): 375-377.
- [3] O'Connor JP, Jackson A, Parker GJ, et al. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents. Br J Cancer, 2007, 96(2): 189-195.
- [4] 王锡臻, 王滨, 刘金刚, 等. 磁共振灌注成像与前列腺癌分期、分级及 PSA 的相关性研究. 实用放射学杂志, 2008, 24(7): 925-927, 930.
- [5] Hoskin PJ, Carnell DM, Taylor NJ, et al. Hypoxia in prostate cancer: correlation of BOLD-MRI with pimonidazole immunohistochemistry. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 68(4): 1065-1071.
- [6] Hara N, Okuzumi M, Koike H, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. Prostate, 2005, 62(2): 140-147.
- [7] Kozlowski P, Chang SD, Jones EC, et al. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis—correlation with biopsy and histopathology. J Magn Reson Imaging, 2006, 24(1): 108-113.
- [8] Ren J, Huan Y, Wang H, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma: correlation with angiogenesis. Clin Radiol, 2008, 63(2): 153-159.
- [9] Yoshizako T, Wada A, Hayashi T, et al. Usefulness of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate transition-zone cancer. Acta Radiol, 2008, 49(10): 1207-1213.
- [10] Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. Radiology, 2006, 241(2): 449-458.
- [11] Cheikh AB, Girouin N, Colombel M, et al. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy. Eur Radiol, 2009, 19(3): 770-778.
- [12] Singh AK, Krieger A, Lattouf JB, et al. Patient selection determines the prostate cancer yield of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging-guided transrectal biopsies in a closed 3-Tesla scanner. BJU Int, 2008, 101(2): 181-185.
- [13] van Lin EN, Futterer JJ, Heijmink SW, et al. IMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions: gold marker-based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and 1H-spectroscopic MRI. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(1): 291-303.
- [14] Padhani AR, MacVicar AD, Gapinski CJ, et al. Effects of androgen deprivation on prostatic morphology and vascular permeability evaluated with MR imaging. Radiology, 2001, 218(2): 365-374.
- [15] Wiart M, Curiel L, Gelet A, et al. Influence of perfusion on high-intensity focused ultrasound prostate ablation: a first-pass MRI study. Magn Reson Med, 2007, 58(1): 119-127.
- [16] Kim CK, Park BK, Lee HM, et al. MRI techniques for prediction of local tumor progression after high-intensity focused ultrasonic ablation of prostate cancer. AJR Am J Roentgenol, 2008, 190(5): 1180-1186.
- [17] Cheng HL, Haider MA, Dill-Mackay MJ, et al. MRI and contrast-enhanced ultrasound monitoring of prostate microwave focal thermal therapy: an in vivo canine study. J Magn Reson Imaging, 2008, 28(1): 136-143.
- [18] Takeda M, Akiba H, Yama N, et al. Value of multi-sectional fast contrast-enhanced MR imaging in patients with elevated PSA levels after radical prostatectomy. AJR Am J Roentgenol, 2002, 178(Suppl): S97.
- [19] Haider MA, Chung P, Sweet J, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70(2): 425-430.
- [20] Ben Cheikh A, Girouin N, Ryon-Taponnier P, et al. MR detection of local prostate cancer recurrence after transrectal high-intensity focused US treatment: preliminary results. J Radiol, 2008, 89(5): 571-577.