

❖腹部影像学

Predicting pathological types of locally advanced gastric cancer with quantitative parameters of dynamic contrast enhanced MRI

FU Jia¹, SHI Qinglei², LI Ziyu³, ZHU Haifeng⁴, WU Weiping⁴, LI Xiaoting¹,
LI Jiazheng¹, LIU Yiting¹, TANG Lei^{1*}

(1. Department of Medical Imaging, 3. Department of Gastrointestinal Cancer Center Surgery, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research [Ministry of Education/Beijing], Beijing 100142, China; 2. Diagnosis Imaging, Siemens Healthcare Ltd., Beijing 100096, China; 4. Department of Radiology, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) quantitative parameters for predicting pathologic differentiation and Lauren types of locally advanced gastric cancer. **Methods** A total of 48 patients with locally advanced gastric cancer were enrolled and divided into low differentiated ($n=19$) and medium/high differentiated ($n=29$) gastric cancer according to the degree of pathological differentiation. According to the pattern of tumor growth and gastric wall infiltration, Lauren typing was performed, and gastric cancers were divided into diffuse type ($n=12$) and intestinal+mixed type ($n=36$). The receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn, and the areas under the curves (AUC) were calculated to evaluate the predicting efficiency of parameters of diffuse and low differentiated gastric cancer. **Results** The extravascular extracellular volume fraction (V_e) of diffuse type cancer was significantly higher than that of intestinal+mixed type ($P<0.05$), and the rate of constant (K_{ep}) was significantly lower than that of intestinal+mixed type ($P<0.05$). The volume transport constant (K^{trans}) and V_e of low differentiated gastric cancer were significantly higher than those of moderately/highly differentiated gastric cancer (both $P<0.05$). The AUC, sensitivity and specificity of V_e in prediction of diffuse gastric cancer was 0.79, 91.70% and 72.20%, respectively. The ROC curves of parameters for predicting low differentiated gastric cancer were not statistically different (all $P>0.05$). **Conclusion** DCE-MRI parameters of locally advanced gastric cancer were different among different Lauren types and differentiation degrees, among which V_e had higher predictive efficiency for diffuse gastric cancer.

[Keywords] stomach neoplasms; magnetic resonance imaging

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2021.09.018

[基金项目] 北大百度基金资助项目(2020BD027)。

[第一作者] 付佳(1992—),女,河北秦皇岛人,硕士,主治医师。研究方向:腹部影像学。E-mail: fujia1924@163.com

[通信作者] 唐磊,北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学影像科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,100142。

E-mail: tangL@bjcancer.org

[收稿日期] 2020-10-08 **[修回日期]** 2021-06-30

动态对比增强 MRI 定量参数预测局部进展期胃癌病理类型

付佳¹, 石清磊², 李子禹³, 朱海峰⁴, 吴卫平⁴, 李晓婷¹,
李佳铮¹, 刘一婷¹, 唐磊^{1*}

(1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学影像科, 3. 胃肠肿瘤中心 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 2. 西门子医疗系统有限公司磁共振事业部, 北京 100096; 4. 北京民航总医院放射科, 北京 100123)

[摘要] **目的** 评价动态对比增强 MRI(DCE-MRI)定量参数预测局部进展期胃癌病理分化程度及 Lauren 分型的价值。**方法** 纳入 48 例局部进展期胃癌患者, 根据病理分化程度分为低分化($n=19$)及中/高分化癌($n=29$); 根据肿瘤生长和胃壁浸润模式进行 Lauren 分型, 即弥漫型($n=12$)及肠型+混合型($n=36$); 比较不同分类肿瘤 DCE-MRI 灌注参数的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 计算曲线下面积(AUC), 评价各参数预测弥漫型及低分化胃癌的效能。**结果** 弥漫型胃癌血管外细胞外间隙容积比(V_e)明显高于肠型+混合型($P<0.05$), 速率常数(K_{ep})明显低于肠型+混合型($P<0.05$); 低分化胃癌容积转移常数(K^{trans})及 V_e 均明显高于中/高分化胃癌(P 均 <0.05)。 V_e 预测弥漫型胃癌的 AUC 为 0.79, 敏感度为 91.70%, 特异度为 72.20%。各参数预测低分化胃癌的 ROC 曲线差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 不同 Lauren 分型及分化程度的局部进展期胃癌 DCE-MRI 参数存在差异; V_e 预测弥漫型胃癌的效能较高。

[关键词] 胃肿瘤; 磁共振成像

[中图分类号] R735.2; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2021)09-1353-05

我国是胃癌高发国家, 且 50% 以上胃癌处于局部进展期。不同分化程度胃癌的生物学行为不同, 对治疗的敏感度存在差异, 低分化腺癌及 Lauren 弥漫型预后相对较差^[1]。采用无创方法于术前预测胃癌病理类型具有重要意义。动态对比增强 MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)是在血流动力学效应基础上量化病变及组织内的血管内外对比剂含量的 MR 功能成像技术之一, 已初步用于评估部分肿瘤的组织学分级^[2-3]。本研究观察 DCE-MRI 参数预测局部进展期胃癌分化程度及 Lauren 分型的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2014 年 9 月—2016 年 2 月 48 例于北京大学肿瘤医院经术后病理证实的胃癌患者, 男 34 例, 女 14 例, 年龄 35~79 岁, 平均 (60.0 ± 9.9) 岁; 31 例累及胃窦、9 例累及胃体、8 例累及食管胃结合部。纳入标准: ①CT 联合内镜判断为局部进展期胃癌(cT2-4N0-3M0); ②无 MR 扫描禁忌证; ③初次 MR 检查前未接受任何抗肿瘤治疗。排除标准: ①资料不完整; ②图像质量不佳。检查前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Aera 1.5T 超导型 MR 仪, 配备 8 通道体部高分辨相控阵线圈。嘱患者禁食 12 h、禁水 2 h, 检查前 10~15 min 予

肌内注射 20 mg 盐酸消旋山莨菪碱(654-2, 杭州民生药业有限公司)抑制胃肠蠕动, 确定低张起效后嘱患者饮水 800~1 000 ml 以充盈胃腔。嘱患者仰卧, 头先进, 双上肢置于身体两侧, 采用目视联合手触方法训练患者稳定屏气及均匀呼吸。采集轴位容积内插水脂分离快速扰相(Dixon volumetric interpolated breath-hold examination, Dixon-Vibe) T1WI, TR 6.69 ms, TE 2.39 ms, 层厚 3 mm, 层间距 1 mm, 矩阵 128×128 , 扫描野 $380 \text{ mm} \times 380 \text{ mm}$, NEX 1, 扫描层数 28 层; 冠状位半傅立叶单次激发快速自旋回波(half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo, HASTE) T2WI, TR 2 500 ms, TE 91 ms, 层厚 6 mm, 层间距 1 mm, 矩阵 256×256 , 扫描野 $380 \text{ mm} \times 380 \text{ mm}$, NEX 1, 扫描层数 28 层; 轴位刀锋伪影校正(BLADE) T2WI, TR 2 200 ms, TE 86 ms, 层厚 3 mm, 层间距 1 mm, 矩阵 128×128 , 扫描野 $380 \text{ mm} \times 380 \text{ mm}$, NEX 1, 扫描层数 28 层。采用具有放射状 K 空间采样技术的三维容积内插扰相梯度回波序列(prototype radial volumetric imaging breath-hold examination with K-space weighted image contrast, Radial-VIBE-KWIC)获取四维动态增强数据, 于注射对比剂前扫描基准像, 于启动扫描后第 3 期开始注射对比剂, 以流率 3 ml/s 自肘静脉快

速团注对比剂钆喷酸葡胺注射液 0.1 mmol/kg 体质量,并以相同速率注射生理盐水 10 ml,行 DCE-MRI,参数:TR 3.78 ms,TE 1.77 ms,FA 12°,层厚 3.2 mm,层间距 1 mm,扫描野 380 mm×380 mm,矩阵 256×256;总扫描时间为 4 min 4 s。利用“黄金角”模式行 K 空间数据填充,以 K 空间共享技术行图像重建,时间分辨率 5.5 秒/期,共重建 43 期,0~9.7 s 为动脉期,14.6~99.8 s 为静脉期,129.1 s 后为平衡期。

1.3 图像分析 采用 Siemens Syngo MRWP 后处理工作站,将原始 DCE-MRI 数据导入 Siemens Medical Systems Tissue 4D 图像灌注处理软件,由 1 名具有 3

年以上工作经验的放射科医师选择 Tofts 模型,行运动矫正及图像匹配后,参考 T1WI、T2WI,选取静脉期轴位图像显示病灶最大层面,避开肿瘤周围脂肪、胃腔内液体及血管结构,以边缘勾勒法纳入实性肿瘤整体(ROI),排除大片分布特征显著的坏死囊变区域;并根据 ROI 实际流入动脉信号强度曲线和模型之间拟合的卡方值选择动脉输入函数,软件自动得出容积转移常数(volume transfer constant, K^{trans})、血管外细胞外间隙容积比(extravascular extracellular volume fraction, V_e)及反流速率常数(rate constant, K_{ep}), $K_{\text{ep}} = K^{\text{trans}}/V_e$ [4]。见图 1、2。

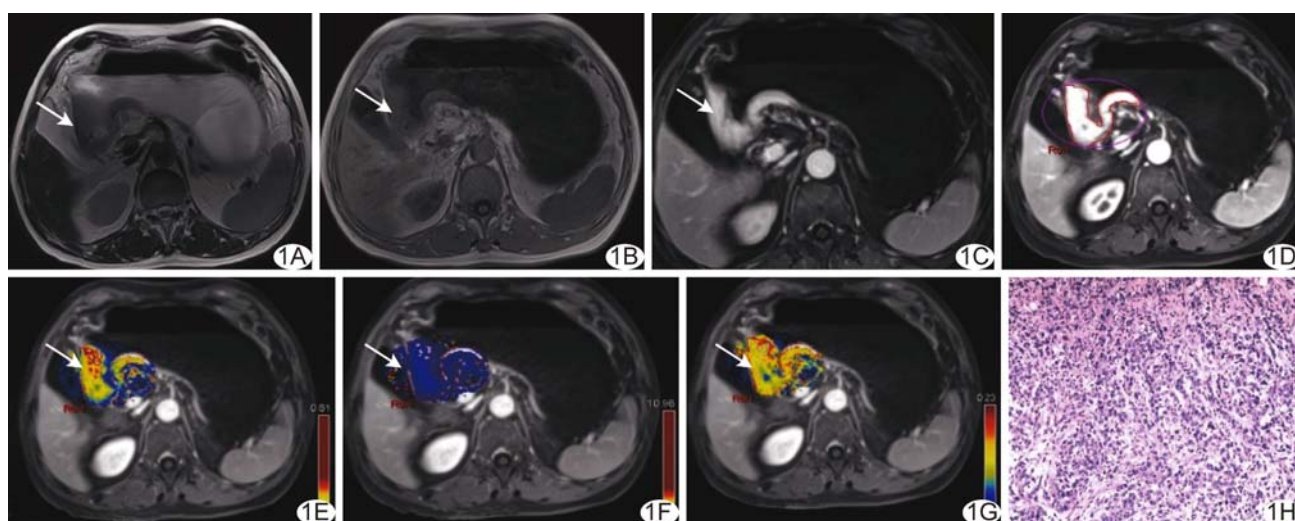


图 1 患者男,77 岁,胃窦癌,Lauren 弥漫型,低分化腺癌 A. 轴位 MR T2WI 示胃窦增厚(箭); B. 轴位 T1WI 示病灶呈等低信号(箭); C. 轴位静脉期 DCE-MRI 示病灶(箭)呈明显高强化; D. 于轴位静脉期 DCE-MRI 勾画病灶 ROI(红色); E~G. 测量结果 $K^{\text{trans}} = 0.27 \text{ min}^{-1}$, $V_e = 0.48$, $K_{\text{ep}} = 0.60 \text{ min}^{-1}$; H. 病理图(HE, ×50)

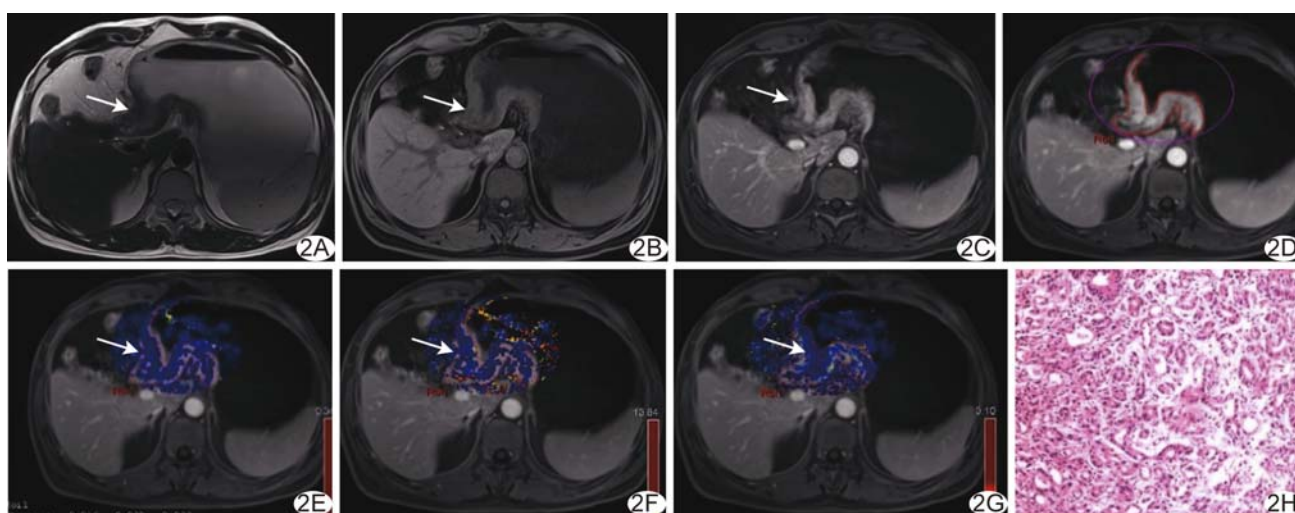


图 2 患者男,49 岁,胃窦癌,Lauren 肠型,中分化腺癌 A. 轴位 MR T2WI 示胃窦增厚(箭); B. 轴位 T1WI 示病灶(箭)呈等低信号; C. 轴位静脉期 DCE-MRI 示病灶(箭)呈明显高强化; D. 于轴位静脉期 DCE-MRI 勾画病灶 ROI(红色); E~G. 测量结果 $K^{\text{trans}} = 0.01 \text{ min}^{-1}$, $V_e = 0.02$, $K_{\text{ep}} = 0.57 \text{ min}^{-1}$; H. 病理图(HE, ×50)

1.4 病理学分型 根据肿瘤生长模式(有无腺管或乳头状结构)和胃壁浸润模式进行 Lauren 分型^[5],包括肠型($n=22$)、弥漫型($n=12$)和混合型($n=14$);根据 2010 年 WHO 分类^[6],将肿瘤分为低分化($n=19$)、中/高分化($n=29$)。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,以

中位数(上下四分位数)表示不符合者,组间行 Mann-Whitney U 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC),评价 DCE-MRI 参数预测 Lauren 弥漫型及低分化腺癌的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DCE-MRI 参数 弥漫型胃癌的 V_e 明显高于肠型+混合型($P < 0.05$), K_{ep} 明显低于肠型+混合型($P < 0.05$);各型肿瘤的 K^{trans} 差异无统计学意义($P > 0.05$)。低分化胃癌的 K^{trans} 及 V_e 均明显高于中/高分化胃癌(P 均 < 0.05),而 K_{ep} 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 预测效能 V_e 预测弥漫型胃癌的 AUC 为 0.79 [95%CI(0.66, 0.92)],截断值为 0.41 时,敏感度为 91.70%,特异度为 72.20%。 K_{ep} 及 K^{trans} 的 ROC 曲线差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见图 3。

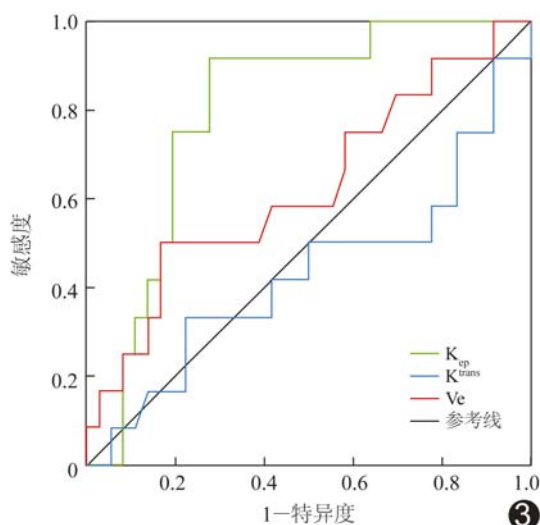


图 3 DCE-MRI 参数预测弥漫型胃癌的 ROC 曲线

表 1 48 例局部进展期胃癌 DCE-MRI 参数比较

类别	$K^{trans} (\text{min}^{-1})$	V_e	$K_{ep} (\text{min}^{-1})$
Lauren 分型			
弥漫型($n=12$)	0.17 ± 0.02	0.47 ± 0.02	$0.38(0.30, 0.56)$
肠型+混合型($n=36$)	0.14 ± 0.06	0.38 ± 0.02	$0.54(0.44, 0.64)$
Z 值	1.51	2.98	2.25
P 值	0.13	< 0.01	0.02
分化程度			
低分化($n=19$)	0.17 ± 0.01	0.43 ± 0.02	$0.48(0.36, 0.60)$
中/高分化($n=29$)	0.14 ± 0.01	0.38 ± 0.06	$0.53(0.45, 0.61)$
Z 值	2.18	2.25	-0.60
P 值	0.03	0.02	0.54

3 讨论

胃为空腔脏器,受呼吸运动、心脏搏动、胃肠道蠕动及胃壁充盈程度的影响,MR 的应用价值有限^[7]。为提高图像时间分辨率和质量,本组检查前均予规范处置,包括低张、水充盈法及呼吸训练,且采用具有放射状的 K 空间采集技术的 Radial-VIBE-KWIC 序列,扫描速度快,与常规图像相比层厚及层间距小,受部分容积效应影响小^[8];该序列采用“辐射状数据线”K 空间填充方式,相邻辐射状数据条角度以 111.25° 恒定值递增,即“黄金角”方案,无论采集数据线量大小,其“辐射状数据线”均可平均分布,故可选择任意时间点 T0 并围绕其行重建图像。为最大限度减少时间效应所致图像模糊,K 空间被分隔成数个半径不等的同心环,按照一定规则,如奈奎斯特准则,确定重建图像所需“辐射状数据线”数目。

本研究发现低分化胃癌的 K^{trans} 及 V_e 明显高于中/高分化胃癌。 K^{trans} 为对比剂从组织毛细血管内扩散至血管外细胞间隙的速度常数,与血管通透性及内皮细胞表面积相关,以微循环中的对比剂含量变化反映肿瘤血供变化^[9]。 V_e 为单位容积组织内的血管外容积,反映对比剂在血管外间隙的分布,间接体现血管壁的通透性。低分化胃癌异型性及恶性程度均较高,血管壁结构不完整或缺陷更为显著,通透性增加,易引起血管内对比剂分子外漏,即 K^{trans} 及 V_e 升高^[10-11]。JOO 等^[12]报道,低分化胃癌 K^{trans} 及 V_e 虽高于中分化胃癌,但差异无统计学意义;本研究结果与之有所不同,考虑与病例分布相关:本组病例均为进展期胃癌,样本量分布不均,且部分低分化胃癌并不具有高 V_e 和 K^{trans} 值,提示胃癌异质性较强。针对 DCE-MRI 预测低分化和中/高分化的价值有待进一步探索。

Lauren 分型可操作性强,观察者间一致性较高,是胃癌常用组织学分型之一^[5]。弥漫型胃癌可见由多

个体积较小且近似的细胞组成的微簇,而不形成明确的上皮带;基质中多见分泌细胞及其分泌的黏液散在分布,不形成边缘清晰的肿物^[13]。与肠型胃癌相比,弥漫型多倾向于浸润性发展,伴淋巴结转移甚至种植转移^[13-15],预后较差。本研究发现弥漫型胃癌 K^{trans} 及 V_e 均高于混合型+肠型胃癌,但 K^{trans} 差异无统计学意义; K_{ep} 明显低于肠型+混合型。MA 等^[14]认为弥漫型胃癌 K^{trans} 及 V_e 均明显高于肠型;本研究结果与之不尽相同,可能与本组纳入混合型胃癌及病例数有关,或因弥漫型胃癌中部分间质黏液成分丰富,存在较多增生纤维结缔组织和炎性水肿,影响血管通透性,进而导致相对较低的 K^{trans} 。弥漫型胃癌呈弥漫性生长,细胞排列紧密,多为低分化胃癌,分化差,缺乏细胞连接,内皮细胞连接松散,新生血管增多^[14-15],通透性增高,对比剂分子从血管内渗透到血管外间隙,占血管外间隙容积的比例增加,即 V_e 值增高;肠型胃癌多为中/高分化胃癌,多发生于肠化生背景下,瘤细胞呈柱状或立方型,多有明显腺管样结构,细胞外血管外空间可能相对较大,以转运营养物和处置代谢物。本研究结果显示, V_e 截断值取 0.41 时,预测弥漫型胃癌的效能较好。

K_{ep} 代表对比剂自细胞外血管外间隙回返至血管间隙的速率,显示渗漏空间和血浆间流量,间接反映微血管生长状态^[2-3]。本组弥漫型胃癌 K_{ep} 明显低于肠型及混合型胃癌,可能与弥漫型胃癌纤维化成分较多、细胞排列紧密、对比剂回流渗透率低相关^[14];而不同分化程度胃癌之间 K_{ep} 差异无统计学意义,原因可能在于胃癌异质性较强,肿瘤血供及细胞外间隙环境复杂,坏死分布不均^[16]。

本研究的主要局限性:①样本量少,未能根据发病部位进一步分组,且各病理分型分布不均;②以单层面勾边法勾画 ROI,未考虑病灶的三维结构及测量者间一致性;③各中心所用 DCE-MRI 定量分析软件不同,药物动力学模型存在差异,可能导致结果差异。

综上,不同 Lauren 分型及不同分化程度局部进展期胃癌 DCE-MRI 参数存在差异; V_e 预测弥漫型胃癌的效能较高。

[参考文献]

- [1] JIANG Y, LI T, LIANG X, et al. Association of adjuvant chemotherapy with survival in patients with stage II or III gastric cancer[J]. JAMA Surg, 2017, 152(7):e171087.
- [2] 冯会,时高峰,刘辉,等.自由呼吸 Star-VIBE 序列动态增强 MRI 联合 DWI 在孤立性肺结节诊断中的应用[J].放射学实践,2020, 35(7):855-859.
- [3] ZHAO W, QUAN Z, HUANG X, et al. Grading of pancreatic neuroendocrine neoplasms using pharmacokinetic parameters derived from dynamic contrast-enhanced MRI[J]. Oncol Lett, 2018, 15(6):8349-8356.
- [4] JACKSON A, O'CONNOR J P, PARKER G J, et al. Imaging tumor vascular heterogeneity and angiogenesis using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(12):3449-3459.
- [5] LAUREN P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a Histo-clinical classification [J]. Acta Pathol Microbiol Scand, 1965, 64:31-49.
- [6] HU B, EL HAJJ N, SITTler S, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology[J]. Gastrointest Oncol, 2012, 3(3):251-261.
- [7] LI H H, ZHU H, YUE L, et al. Feasibility of free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI of gastric cancer using a golden-angle radial stack-of-stars VIBE sequence: Comparison with the conventional contrast-enhanced breath-hold 3D VIBE sequence[J]. Eur Radiol, 2018, 28(5):1891-1899.
- [8] BUDJAN J, RIFFEL P, ONG M M, et al. Rapid Cartesian versus radial acquisition: Comparison of two sequences for hepatobiliary phase MRI at 3 tesla in patients with impaired breath-hold capabilities[J]. BMC Med Imaging, 2017, 17(1):32.
- [9] KIM J H, KIM C K, PARK B K, et al. Dynamic contrast-enhanced 3-T MR imaging in cervical cancer before and after concurrent chemoradiotherapy[J]. Eur Radiol, 2012, 22 (11): 2533-2539.
- [10] 史学莲,时高峰,王小玲,等. DCE-MRI 定量参数 K^{trans} 值评估抗血管生成药物治疗裸鼠胃癌原位移植瘤的疗效[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(6):843-847.
- [11] 童彤,孙铁群,蔡三军,等. 动态对比增强 MRI 预测局部进展期直肠癌新辅助放化疗疗效的价值[J]. 中华放射学杂志, 2015, 63 (6):414-418.
- [12] JOO I, LEE J M, HAN J K, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of gastric cancer: Correlation of the perfusion parameters with pathological prognostic factors[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(6):1608-1614.
- [13] 张晓丹,高剑波,李荫太,等.螺旋 CT 对胃癌 Lauren's 分型诊断价值的研究[J]. 临床放射学杂志, 2003, 22(7):568-571.
- [14] MA L, XU X, ZHANG M, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of gastric cancer: Correlations of the pharmacokinetic parameters with histological type, Lauren classification, and angiogenesis[J]. Magn Reson Imaging, 2017, 37:27-32.
- [15] JIMÉNEZ FONSECA P, CARMONA-BAYONAS A, HERNÁNDEZ R, et al. Lauren subtypes of advanced gastric cancer influence survival and response to chemotherapy: Real-world data from the AGAMENON National Cancer Registry[J]. Br J Cancer, 2017, 117(6):775-786.
- [16] SANJEEVAIAH A, PARK H, FANGMAN B, et al. Gastric cancer with radiographically occult metastatic disease: Biology, challenges, and diagnostic approaches [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(3):592.