

功能磁共振成像在胰腺癌中的应用价值

李娜 任静 宦怡*

【摘要】 胰腺癌是一种起源于胰腺外分泌组织的肿瘤,多为导管腺癌;早期隐匿、侵袭性强、易转移、生存率低为其主要特点,这些特点也为早期诊断和治疗带来了挑战。近年来随着功能 MR 成像技术的发展,为人们进一步认识、了解胰腺癌提供了基础,尤其是 MR 扩散加权成像、动态增强扫描及波谱等技术的应用明显提高了病灶检出的敏感性,有助于了解胰腺癌的微循环灌注及细胞代谢情况,并能对抗血管治疗的疗效进行监测。

【关键词】 功能磁共振成像;胰腺癌;磁共振成像;磁共振扩散成像;磁共振波谱

DOI: 10.3874/j.issn.1674-1897.2014.01.Z0106

The application of functional MRI in pancreatic adenocarcinoma LI Na, REN Jing, HUAN Yi. Department of Radiology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

【Abstract】 Pancreatic cancer is a tumor originated from the pancreatic exocrine tissue, mostly ductal adenocarcinoma. It shows characteristics of early concealment, high invasiveness, easy metastasis, and low survival rate. Its early diagnosis and treatment is still a challenge. In recent years, with the rapid development of MRI techniques, the MRI, especially the magnetic resonance diffusion weighted imaging, dynamic contrast enhanced MRI and spectrum, could provide a tool for us to further understand pancreatic cancer, and could significantly improve the sensitivity of lesion detection. It helpful in evaluating the pancreatic microcirculation perfusion and cell metabolism, can assess the response to the antiangiogenic therapy, and has become an important tool in clinical practice.

【Key words】 Functional MRI; Pancreatic adenocarcinoma; Magnetic resonance imaging; Diffusion weighted imaging; MR spectroscopy

胰腺癌恶性度很高,5 年生存率极低,近十年来其发病率持续升高,严重威胁人类健康。尽管影像技术和治疗手段得到了长足发展,但由于胰腺癌早期较隐匿、易侵犯血管,致使大多数病人就诊时已失去手术时机。因此,早期发现并精确地分期、分级对胰腺癌的治疗及预后评价显得尤为重要^[1]。近年来功能 MR 成像作为一种无创性检查方法广泛应用于临床研究及实践中。许多研究者发现合理应用 MR 功能成像,如 MR 扩散加权成像(DWI)、动态增强 MRI (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI) 及 MR 波谱(MR spectroscopy, MRS) 成像能够明显提高胰腺癌的检出率,有助于了解胰腺周围组织受累情况,可为精确分期提供可靠的依据^[1]。

1 MR 扩散加权成像

DWI 利用水分子随机运动的原理成像,为临床提供了一种不同于传统影像的成像方法。目前临床上最常见的 DWI 序列是单次激发自旋回波(single shot spin echo, EPI),它对肿瘤的检测取决于肿瘤的细胞结构^[2-3]。在生物体内,水分子的运动受到组织间隔、细胞膜及细胞器、不同组织类型和不同的病理生理状态等多种因素的影响。早些年 DWI 大多应用于头颅及盆腔脏器;近十年由于呼吸门控的应用及高场 MRI 技术的发展与完善,腹部扩散加权成像已作为一种常规扫描方法广泛应用于临床。有研究表明 DWI 有助于肝脏、肾脏、胰腺及结肠肿瘤的检测,并且具有很高的敏感性及特异性,尤其是高 b 值 DWI 对胰腺癌检出的敏感度、特异度均达到 96% 以上^[2-4]。与 DWI 影像相关的 2 个常用参数是 b 值和表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 值。b 值即扩散敏感系数,单位为 s/mm²,可通过改变扩散梯度磁场的强度、间隔和持续时间来调节。

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院放射科(李娜,任静,宦怡);西安交通大学医学院附属西安市第九医院放射科(李娜)

通讯作者:宦怡, E-mail: Huanyi3000@163.com

* 审校者

基金项目:国家自然科学基金(81220108011)

Bozkurt 等^[5]研究发现在活体选择不同的 b 值可以得到不同的信息,小 b 值主要反映血流灌注的情况,而大 b 值则反映病灶扩散受限的情况。b 值越大,DWI 的扩散加权越重,对水分子的扩散越敏感,越能准确反映组织的扩散情况,同时高 b 值还可以在很大程度上减少 T₂“透射效应”^[5]。然而高 b 值不可避免地降低了信噪比,并且更易受呼吸运动的影响,使影像变形、模糊。而且并非 b 值越大,计算得到的病变区与非病变区的 ADC 值差异越大。因此,在保证影像信噪比的情况下如何选用合适的 b 值显得尤为重要。b 值常规选取 800~1 000 s/mm²。ADC 值的单位是 mm²/s,它不受“T₂透射效应”的影响,更适用于活体组织的分子扩散研究。一般来说,扩散程度轻的水分子 ADC 值小,受扩散梯度的影响小,ADC 图呈低信号;反之,自由扩散程度高的水分子 ADC 值大,ADC 图呈高信号。有研究表明 b 值越大,测出的 ADC 值越小,也越接近组织真实的扩散系数,对病变的定性诊断、鉴别诊断及疗效评价有一定的价值^[6],由此可见 ADC 值测量的重要性。目前常用的测量方法包括整体容积法、最大层面法及多点小样本法,同时测量时应避免钙化、出血及囊变,Lambrechts 等^[7]对上述 3 种方法进行了对比研究,并对观察者间的一致性进行了评估,表明最大层面法与整体容积法间无明显差异,但是其操作便捷,可以视为最可取的方法。

正常胰腺组织在 DWI 序列上信号均匀,略高于肝脏,低于脾,并且胰头、体、尾之间的信号强度及 ADC 值均无明显差异^[8]。胰腺癌是发生在胰腺外分泌组织的恶性肿瘤,大多数来源于导管上皮,主要由不同分化程度的导管样腺体构成,伴有丰富的纤维间质,肿瘤细胞密度较大,细胞外间隙较小,水分子运动明显受限,因此在 DWI 序列中呈现出不同程度的高信号,ADC 值较正常组织减低。Fukukura 等^[9]选择 0 和 1 000 两个 b 值对胰腺肿瘤进行研究,发现相对于瘤周和远端胰腺组织,约 80% 的癌灶呈不同程度高信号,边缘清晰或模糊;剩下约 20% 的病灶呈等或低信号。肿瘤组织的 ADC 值 $[(1.16\pm 0.22)\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$ 明显低于瘤周胰腺组织 $[(1.33\pm 0.16)\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$ 及远端胰腺组织 $[(1.24\pm 0.23)\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$,但对病灶信号强度及 ADC 值的多变性并没明确指出原因。然而 Wang 等^[3]对胰腺癌的扩散成像的影像特征与组织病理学间的相关性进行了研究,指出胰腺癌病灶 DWI 的信号强度可能与细胞密集程度、纤

维化及细胞外间隙结构有关,并且肿瘤细胞密度增加,ADC 值往往减小;同时也发现低分化肿瘤的 ADC 值低于中高分化肿瘤,从而推断 ADC 值可能与肿瘤的级别、肿瘤细胞结构及细胞外纤维化程度相关。目前国内外许多研究者对胰腺癌的 DWI 特征及 ADC 值进行了研究,都得到了相似的结论,肯定了该方法对胰腺癌诊断的价值^[9]。同时一些研究证实 DWI 及 ADC 值的测定对监测肿瘤疗效也有一定的作用,肿瘤因其细胞密度的增加使得水分子扩散受限,DWI 呈现高信号,ADC 值降低,经过成功的规范化疗后,病灶 ADC 值会升高,但其能否在肿瘤大小变化前预测疗效尚无定论^[10-11]。

2 动态增强 MRI

众所周知,增强扫描不仅可以提高病灶的检出率,了解病变与周围血管的关系,更重要的在于可以了解病灶微循环的变化,其中 DCE-MRI 是最常用的方法之一,它是近年来新兴的一种评价组织微循环功能状态的 MRI 技术^[12-13],其发展依赖于快速成像技术的应用。上腹部动态增强扫描容易受到呼吸伪影的影响,从而导致定量分析有失准确。早期的动态增强扫描一般采用屏气扫描 7~9 个动态,然后生成半定量曲线。近年来,Bali 等^[14]采用快速序列进行无间隔的数十个动态连续扫描,配合加压腹带或俯卧位来减少呼吸运动对影像的影响。影像数据的分析是经由第三方软件完成的,软件运算之前会将扫描所得影像进行配准,进一步减少运动伪影及其他因素的干扰,然后再计算与组织灌注、渗透性相关的生理学 and 病理学参数,以反映靶器官的结构特征、强化方式及病理状态下血管生成、肿瘤基质的特征性变化,从而成为一种用于肿瘤早期诊断及疗效评价的无创性检查方法。近年来,一些研究者已经发现 DCE 量化参数与微血管密度(microvascular density, MVD)、纤维化间存在一定相关性,并将其应用于乳腺、腹部及盆腔脏器实质性肿瘤的早期诊断及疗效监测中^[14-15]。半定量分析主要包括时间信号曲线(SI-T)、峰值浓度(C_{peak})、最大斜率(slope)及 60 s 内增强曲线下面积(AUC₆₀);DCE-MRI 定量分析的量化参数因不同的药物代谢动力学模型而不同,常用参数包含:①容量转移常数(K^{trans}):代表对比剂从血浆转运到血管外细胞外间隙的能力,反映了组织的血流灌注及渗透性,其大小依赖于组织血管通透性及血流量;②扩散系数(f)、血管外细胞外间隙容积分数(v_e)是一组可间接

反映纤维化因子及血管生成因子状况的参数,一般说来,由于肿瘤血管增生所致的 MVD 计数增高会带来高 f 值和 v_e 值;③血管间隙所占的容积百分比 (v_p)^[14-16]。通过以上参数,可以间接评价肿瘤血管的通透性及胰腺病变的纤维化程度,在一定程度上有助于鉴别伴有阻塞性胰腺炎的胰腺肿瘤和肿块型胰腺炎,从而可减少因诊断不明而造成的不必要手术创伤^[17]。

正常胰腺组织血供丰富,毛细血管内皮完整性好,因此在 DCE-MRI 表现为早期较均匀强化,并且各部分间灌注无明显差异。而胰腺癌是一种乏血供的肿瘤,血容量及血流量明显减低,并且其毛细血管内皮的成熟度及完整性差,存在大量纤维化,易侵犯邻近结构。在 DCE-MRI 的动脉早期,胰腺癌组织无明显强化,与明显强化的胰腺组织形成较大反差,利于病灶的显示,随着扫描时间的延长,肿瘤组织逐渐开始强化,但是强化程度始终低于正常胰腺组织。Bali 等^[14]对主动脉、胰腺癌组织及胰腺非肿瘤组织的强化特点做了分析,并绘制了时间强度曲线,认为相对于正常胰腺组织,胰腺癌组织的最大斜率明显减低,一般于注入对比剂后约 70 s 达到峰值,峰值时间明显长于主动脉及正常胰腺组织,呈现“缓慢强化”的趋势,而正常胰腺组织的强化方式与主动脉类似,呈“快进快出”,但其强化峰值明显低于主动脉。慢性肿块型胰腺炎的强化方式与胰腺癌类似,也呈缓慢强化,但其到达强化峰值所需的时间较胰腺癌组织短^[17]。同时也发现胰腺癌组织的 K^{trans} 明显低于正常及邻近胰腺组织, v_e 和 f 明显增高^[14-16]; K^{trans} 与肿瘤内的纤维化程度呈负相关, MVD 与 v_e 和 f 呈正相关^[14]。目前,越来越多的研究表明血管生成是肿瘤增殖、浸润和转移的基本因素之一,它是由缺氧、生长因子、致癌基因的激活和抑癌基因的失活引发的,而抗新生血管治疗是目前肿瘤治疗的一个新靶点^[18]。在抗血管治疗的疗效评价方面, Akisik 等^[15]研究发现对抗血管治疗有反应的胰腺肿瘤的 K^{trans} 较没有反应的肿瘤高,而且当 K^{trans} 高于 $0.78 \text{ mL} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,肿瘤疗效反应评价的敏感度达到 100%,而特异度可达 71%。这些数据充分证明了 DCE-MRI 在胰腺肿瘤诊断及疗效评价中的作用。

3 MR 波谱成像

MRS 是一种通过检测活体组织在生理及病理状态下的化学变化来了解组织及细胞代谢情况的

无创性检查技术,也是目前唯一能够定性、定量评价体内代谢情况的方法^[19]。¹H-MRS 检测人和动物活体组织的生化代谢成分的研究始于 20 世纪 70 年代,最初仅应用于中枢神经系统疾病的评价^[20]。近十年来,体部器官的 MRS 研究逐步受到国内外研究者的关注。乳腺、肝脏和前列腺等体部器官的 ¹H-MRS 研究已经涉及到脂肪肝、慢性肝炎和肝纤维化等弥漫性肝病的定量诊断与分级、乳腺癌和前列腺癌的诊断及疗效检测、评价等诸多方面,已成为临床上公认的无创活体定量检测组织代谢情况的有效方法^[21-22]。MRS 已不再局限于 ¹H,人们也在对 ³¹P、²³Na-MRS 进行研究,目前最常用于活体胰腺组织的仍然是 ¹H-MRS,但其特征性代谢物仍处在探索阶段。而胰腺 ³¹P-MRS 研究目前主要是在离体实验中进行,磷谱主要包含:磷酸单酯(PME),它反映了磷脂代谢的合成代谢,其浓度增加常提示肿瘤的存在;磷酸二酯(PDE)是磷脂代谢的终产物;三磷酸腺苷(ATP)是体内重要的能量载体,无机磷(Pi)含量增多的影响因素较多^[23]。此外 MRS 不仅可以在活体中进行,还可以应用于组织液、体外培养的细胞及离体的组织、器官^[24]。已经有研究者对胰腺癌病人的胆汁、尿液进行波谱分析,发现其代谢产物与正常对照组间存在显著差异,其中尿液检测的特异度和敏感度分别可达 90.7%和 75.8%^[25]。

有研究表明 3.0 T MR 胰腺组织波谱具有较高的可行性,扫描前均需匀场及抑水^[26-27]。病人多选取仰卧位,自由呼吸。由于胰头较饱满、形态较规则且肿瘤好发于胰头,而胰腺体尾部狭长,形态欠规则,容易受到周围组织的干扰,因此大多数研究者将兴趣区选在胰头,并尽量避免周围组织的污染。有研究表明^[28-29]正常胰腺的谱线中会出现位于 1.33ppm (ppm 表示 10^{-6}) 的脂质(Lip)峰,位于 3.2ppm 处的胆碱(Cho)峰,位于 5.4~5.6ppm 处的胆固醇与不饱和脂肪酸的混合峰(Cho+Unsat)和位于 3.0ppm 处的肌酸(Cr)峰,其中 Lip 峰反映了胰腺组织的脂肪含量,相对稳定且随着年龄的增长而增高,并明显高于 Cho 峰。Cho 峰代表的是胆碱复合物,它在正常胰腺 MRS 的出现率达 75.9%,在一定程度上反映了细胞膜磷脂的生物合成和细胞增殖情况。在一些组织、器官中,Cho 峰的改变对恶性病变具有一定的诊断价值,然而对于胰腺病变却不尽然,可能与胰腺癌组织的成分较复杂有关;胆固醇和不饱和脂肪酸的混合峰在正常胰腺中相对比较稳定。然而 Cr 峰相

对较小且容易受到其他代谢产物和波谱噪声的影响。胰腺癌组织的 Cho+Unsaturated Lip 值升高,明显高于急性慢性胰腺炎,这可能与胰腺癌组织中的脂肪成分减少有关,对胰腺癌的诊断有一定的参考价值,但能否将其视为胰腺癌的特异性 MRS 表现还有待于进一步临床研究^[26]。

4 展望

近些年,功能 MRI 在实体肿瘤的诊断、鉴别诊断、临床分期、疗效监测及预后评价等方面的重要作用已经得到了临床的广泛认可。许多研究者不仅对其影像特征进行了详尽阐述,而且对影像特征与病理学之间的联系也进行了研究。目前的研究大多数仍然局限于影像与病理的相关性研究和半定量分析,要想通过影像推断病理分级情况存在着一定的困难。随着 MR 技术的发展,功能 MRI 势必会有广阔的应用前景。未来的功能 MRI 研究应着眼于影像与病理的定量分析,试图寻找一种联系,一个节点,帮助人们实现在形态学改变之前即可发现细胞功能的变化,从而实现早期诊断,早期预测疗效,为临床工作提供指导性意见。由此可见,功能 MRI 作为一种反映脏器功能变化的影像学方法势必会为研究者提供一种全新的诊断思路,为病人提供一种最优化的选择,为临床带来更大的价值。

参考文献:

[1] 姚秀忠,曾蒙苏.胰腺癌磁共振功能成像的最新进展[J]. 中国临床医学影像杂志,2011,22:258-261.

[2] Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications[J]. RadioGraphics, 2009,29:1797-1810.

[3] Wang Y, Chen ZE, Nikolaidis P, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreatic adenocarcinomas: association with histopathology and tumor grade[J]. J Magn Reson Imaging, 2011,33: 136-142.

[4] Jang KM, Kim SH, Kim YK, et al. Imaging features of small (≤ 3 cm) pancreatic solid tumors on gadoteric-acid-enhanced MR imaging and diffusion-weighted imaging: an initial experience[J]. Magn Reson Imaging, 2012,30:916-925.

[5] Bozkurt M, Doganay S, Kantarci M, et al. Comparison of peritoneal tumor imaging using conventional MR imaging and diffusion-weighted MR imaging with different b values[J]. Eur J Radiol, 2011, 80: 224-228.

[6] 陈士跃,黄文才,陆建平,等.胰腺 3 T 磁共振弥散加权成像的临床应用[J]. 中华胰腺病学杂志,2011,11:243-246.

[7] Lambregts DM, Beets GL, Maas M, et al. Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability[J]. Eur Radiol, 2011,21:2567-2574.

[8] Fukukura Y, Takumi K, Kamimura K, et al. Pancreatic adenocarcinoma: variability of diffusion-weighted MR imaging findings [J]. Radiology, 2012,263:732-740.

[9] Matsuki M, Inada Y, Nakai G, et al. Diffusion-weighted MR imaging of pancreatic carcinoma[J]. Abdom Imaging, 2007,32:481-483.

[10] Woodhams R, Kakita S, Hata H, et al. Identification of residual breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy: diffusion-weighted imaging comparison with contrast-enhanced MR imaging and pathologic findings[J]. Radiology, 2010,254:357-366.

[11] Zhang YL, Huang XY, Du HW, et al. The value of diffusion-weighted imaging in assessing the ADC changes of tissues adjacent to breast carcinoma[J]. BMC Cancer, 2009,9:18-24.

[12] O'Connor JP, Jackson A, Asselin MC, et al. Quantitative imaging biomarkers in the clinical development of targeted therapeutics: current and future perspectives[J]. Lancet Oncol, 2008,9: 766-776.

[13] Choyke PL, Dwyer AJ, Knopp MV, et al. Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2003,17:509-520.

[14] Bali MA, Metens T, Denolin V, et al. Tumoral and nontumoral pancreas correlation between quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and histopathologic parameters [J]. Radiology, 2011, 261: 456-466.

[15] Akisik MF, Sandrasegaran K, Bu G, et al. Pancreatic cancer utility of dynamic contrast-enhanced MR imaging in assessment of antiangiogenic therapy[J]. Radiology, 2010, 256:411-449.

[16] 姚秀忠,曾蒙苏,饶圣祥,等. 3.0 T MR 灌注加权成像和扩散加权成像在胰腺肿块诊断中的应用[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45:646-652.

[17] Tajima Y, Kuroki T, Tsutsumi R, et al. Pancreatic carcinoma coexisting with chronic pancreatitis versus tumor-forming pancreatitis: diagnostic utility of the time-signal intensity curve from dynamic contrast-enhanced MR imaging[J]. World J Gastroenterol, 2007,13: 858-865.

[18] Awasthi N, Zhang C, Ruan W, et al. Evaluation of poly-mechanistic antiangiogenic combinations to enhance cytotoxic therapy response in pancreatic cancer[J]. PLoS ONE, 2012,7:1-12.

[19] Wang J, Ma C, Liao Z, et al. Study on chronic pancreatitis and pancreatic cancer using MRS and pancreatic juice samples[J]. World J Gastroenterol, 2011,17: 2126-2130.

[20] Jansen JF, Backes WH, Nicolay K, et al. ¹H MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites[J]. Radiology, 2006,240: 318-332.

[21] 苏天昊,申皓,靳二虎. 3.0 T 质子磁共振波谱在诊断胰腺癌中的初步应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2011,10:964-969.

[22] Hu HH, Kim HW, Nayak KS, et al. Comparison of fat-water MRI and single-voxel MRS in the assessment of hepatic and pancreatic fat fractions in humans[J]. Obesity (Silver Spring), 2010,18: 841-847.

[23] 陈军,丁仕义. 肝脏肿瘤的 ³¹P 磁共振波谱研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2006,6:128-130.

[24] 何新红, 陆建平. 磁共振波谱分析在胰腺癌诊断的实验研究[J]. 临床放射学杂志, 2005,24:178-180.

[25] 王小会,程英升. MRI 分子与功能成像诊断胰腺癌的研究新进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2012,20:2063-2069.

[26] 苏天昊,申皓,靳二虎,等. 3.0 T 质子磁共振波谱在鉴别诊断胰腺癌和胰腺炎中的初步应用[J]. 国际医学放射学杂志, 2011,34: 413-417.

[27] 姚秀忠,曾蒙苏,孙非. 3.0 T ¹H-MRS 在胰头癌中的应用研究[J]. 放射学实践, 2010,25:1153-1156.

[28] 苏天昊,申皓,靳二虎,等. 3.0 T 质子磁共振波谱对活体正常胰腺的研究[J]. 临床放射学杂志, 2010,29: 1196-1198.

[29] Su TH, Jin EH, Shen H, et al. In vivo proton MRS of normal pancreas metabolites during breath-holding and free-breathing [J]. Clin Radiol, 2012,67: 633-637.

(收稿 2013-05-22)