◆ 综述

Progresses of PET/MRI in predicting tumor response to chemoradiotherapy

ZHANG Le, SUN Hongzan*

(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] Recently, as a newly developed multi-modality imaging technology, PET/MRI is gradually applied to clinical examination. The sensitivity of chemoradiotherapy shows great differences between different patients and different diseases. It is important to predict tumor sensitivity to chemoradiotherapy easily, accurately, noninvasively and effectively before and after treatment for individual therapy. PET/MRI can provide information about tumor biology and microenvironment, and has a huge potential to predict tumor response to chemoradiotherapy. The research progresses of PET/MRI in predicting tumor response to chemoradiotherapy were reviewed in this article.

[Key words] Magnetic resonance imaging; Tomography, positron-emission; Multi-modality imaging; Response prediction

DOI:10.13929/j.1003-3289.201606123

PET/MRI 多模态成像预测肿瘤放化疗疗效研究进展

张 乐 综述, 孙洪赞* 审校

(中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 近年来, PET/MRI 作为一种新兴的多模态成像技术正逐步应用于临床检查。不同患者或疾病对放化疗的敏感性存在差异, 在治疗前及治疗初期快速、准确、无创、有效地预测肿瘤对放化疗的敏感性对制定个体化治疗方案具有重要意义。PET/MRI 可同时提供肿瘤的生物学和微环境信息, 在预测疗效方面具有巨大的潜力。本文对 PET/MRI 多模态成像预测肿瘤放化疗疗效的研究进展进行综述。

[关键词] 磁共振成像; 体层摄影术, 正电子发射型; 多模态成像技术; 疗效预测

[中图分类号] R445; R73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2017)01-0137-04

PET/CT 作为一种多模态成像技术在临床中的应用已较为广泛, 但由于 PET/CT 本身存在软组织分辨力较低、具有 X 线辐射等局限性, 加之近年来 MRI 技术的迅速发展, 共同促进了 PET/MRI 这一新的多模态成像技术的发展。放化疗作为肿瘤综合治疗的重

要方法, 已被广泛应用于治疗各个部位的肿瘤, 放化疗疗效关系到患者的生存质量和生存期。肿瘤细胞对放化疗的敏感性与肿瘤细胞含氧量、细胞密度、血管生成及血供等因素密切相关, 富氧状态下电离辐射可形成更多的氢氧自由基, 能够增强射线对肿瘤 DNA 的损伤作用, 疗效是乏氧状态下的 2~3 倍^[1]。在治疗前测定氧合状态, 当氧分压分数低于 2.5 mmHg 时对放化疗有预测作用。另外对于血供较差的肿瘤, 化疗药物不能充分进入肿瘤组织发挥作用^[2]。PET/MRI 多模态功能成像可敏感地综合反应以上信息, 因此可对放化疗的疗效进行预测。本文对 PET/MRI 多模态成像在预测肿瘤放化疗疗效中的相关技术与方法进行综述。

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81401438)、辽宁省教育厅科学研究一般项目(L2014308)。

[第一作者] 张乐(1993—), 男, 山东威海人, 在读硕士。研究方向: 宫颈癌放化疗的疗效预测。E-mail: zhangle3308@163.com

[通信作者] 孙洪赞, 中国医科大学附属盛京医院放射科, 110004。

E-mail: sunhz@sj-hospital.org

[收稿日期] 2016-06-23 **[修回日期]** 2016-10-20

1 PET/MRI 成像技术

PET/MRI 多模态成像技术将 MRI 的软组织对比度、功能序列和 PET 的分子信息结合,可同步采集,并从功能、分子、形态等多方面提供肿瘤的生物学及微环境信息^[3]。FDG-PET 直接反应肿瘤细胞的葡萄糖代谢活性,可提供多个反应细胞活性的定量指标,如标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)、病灶总糖酵解值(total lesion glycolysis, TLG)和纹理特征(textural features);MR 功能成像序列如 DWI、动态增强 MRI(dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)、血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)功能 MRI 等均可用于肿瘤放化疗疗效预测。

1.1 MRI

1.1.1 DWI DWI 是观察活体水分子微观运动的成像方法,利用 MRI 对运动检测敏感的基本特性,可从分子水平反映人体各组织水分子的扩散功能变化,从而反映组织变化特征^[4]。DWI 图像的对比主要取决于组织间的 ADC 值,ADC 值可反映瘤体内细胞密度、细胞膜完整性及肿瘤对于新辅助治疗的敏感性等^[5]。由于肿瘤细胞增殖速度快,单位体积中细胞密度高,细胞外容积减少,同时细胞膜的限制阻止了肿瘤内水分子扩散,致肿瘤组织 ADC 值低于正常组织。而在患者接受放化疗后,由于受放射线或药物的影响使细胞膜完整性缺失,致 ADC 值上升^[6]。

1.1.2 DCE-MRI DCE-MRI 是一种微创的 MR 功能成像技术,通过组织时间-信号强度曲线及数学模型进行半定量及定量计算,反映血流灌注特征,并间接反映组织缺血、乏氧情况,在评价肿瘤微血管的结构和功能中发挥着重要作用^[7]。DCE-MRI 图像中显示的高灌注区域表明其血供丰富且细胞含氧量高,癌细胞分布集中,对放化疗敏感。相反,低灌注区域则血供不足,癌细胞散在分布,对放化疗发生抵抗性的概率较大。据此,可以利用 DCE-MRI 图像预测肿瘤对治疗的反应^[8]。

1.1.3 BOLD fMRI BOLD fMRI 基于血红蛋白氧饱和水平进行成像,其通过计算血液中氧合血红蛋白(HbO₂)和去氧血红蛋白(dHb)的比例以判断组织的氧分压情况。BOLD fMRI 通常采用表观横向弛豫率(R2*)作为量化指标。高 R2* 值代表 dHb 含量增加,即组织氧含量较低,而低 R2* 值则代表组织氧含量较高。目前 BOLD fMRI 在预测肿瘤的放化疗疗效中的应用较少,但研究^[9]表明由于治疗后肿瘤组织减少,相

应区域氧分压降低,使 R2* 值相应升高。因此,治疗后 R2* 的变化情况将可能用于预测治疗效果。

1.2 FDG-PET

1.2.1 SUV 与 TLG SUV 是 PET 显像中常用的半定量分析参数,SUV 值可用以比较显像剂在肿瘤组织与正常组织中的摄取情况。由于肿瘤组织内代谢异常活跃,其 SUV 值明显增高,而治疗后由于肿瘤组织减少,显像剂摄取减少,使 SUV 值下降。将一定比值的 SUV_{max} 值(通常为 40%~50%)作为阈值来划定肿瘤分割边界,以此估算肿瘤代谢体积(metabolic tumor volumes, MTV)。ROI 内平均 SUV 值与 MTV 的乘积即为 TLG,反映整个肿瘤组织内葡萄糖的代谢情况,根据治疗后 TLG 的变化可以推断肿瘤的退化程度^[10]。

1.2.2 纹理特征 纹理是指图像灰度的分布情况,而纹理特征是对图像中纹理内部灰度级变化的特征进行量化得出的数值。最近,纹理特征分析作为一种新的影像生物标志物被应用到肿瘤学成像领域,成为一种评估肿瘤内部异质性的非侵袭性方法。异质性高的肿瘤预后差,提示异质性可能可用于反映肿瘤本身的侵袭性或对治疗的抵抗性^[11]。

2 PET/MRI 在预测肿瘤放化疗疗效中的应用

PET/MRI 作为一种新的多模态成像技术,与 PET/CT 相比有诸多优点。PET/MRI 可以明显减低辐射量,MR 检查无辐射,PET/MRI 的少量放射性仅来自 PET 显像剂,研究^[12]显示儿科患者累积 50 mGy 剂量后患白血病风险增加 3 倍,累积 60 mGy 剂量后患脑部肿瘤风险增加近 3 倍。且 MRI 软组织分辨力高。在 PET/CT 中,PET 组分占主要方面,而在 PET/MRI 中,两者的重要性几乎相同^[3]。PET/MRI 的诸多优势使其在预测各种肿瘤的放化疗反应方面有独特的优点。

2.1 神经胶质瘤 尽管脑部组织结构复杂,但 MRI 的高空间分辨率和高软组织分辨率使其可以清晰描绘出肿瘤的侵袭范围,在对脑部肿瘤进行分期及制定治疗策略中具有优越性。神经胶质瘤是脑部最具侵袭性的肿瘤,患者生存期一般不超过 2 年。对术后的放化疗疗效进行预测有助于及时调整治疗策略。Jung 等^[13]使用¹¹C-甲硫氨酸 PET/CT 对 42 例接受放化疗的神经胶质瘤患者进行检查,发现当 MTV<60 cm³时生存期(overall survival, OS)较长,表明 MTV 可以作为预测治疗反应的指标。Brynolfsson 等^[14]对高级别神经胶质瘤患者的研究表明 ADC 值可以提供可靠的

预后信息。由此可见,若将两种参数结合可能获得更加准确的预测结果。

Federspiel 等^[15]采用 PET/MRI 一体机对神经胶质瘤患者进行研究,发现 PET 检查可以为临床提供肿瘤各阶段的信息,而与 MRI 结合后对疾病状态的评估会更高效率,对疗效做出更准确的评估。将 PET/MRI 一体机应用于神经胶质瘤的疗效预测明显优于 MRI 或 PET 单独使用,主要原因有:PET/MRI 一体机图像具有高软组织对比分辨力,对术后残存肿瘤的发现具有更高的敏感性;两种图像同步采集获得数据,消除了二次定位可能带来的偏差,使预测数据更加精准^[16]。

2.2 非小细胞肺癌 为制定最佳的治疗计划,准确评估肺癌患者治疗反应、及早发现复发病灶十分重要。Ohno 等^[17]对 64 例 III 期非小细胞肺癌患者在放化疗前行 DWI 和 FDG PET/CT 检查,发现应用 ADC 值预测放化疗疗效的灵敏度和特异度均高于 SUV_{max} 。最近的研究^[18]表明,对于肺癌患者,PET 的一些其他参数如 MTV、TLG 等是较 SUV_{max} 更好的预测指标,MTV 和 TLG 与复发风险和死亡风险的联系更密切。Kim 等^[19]采用 PET/CT 对 91 例 I ~ III A 期的非小细胞肺癌患者的研究也证实,无论以多少百分比的 SUV_{max} 值作为阈值进行 MTV 的计算,具有更小 MTV 值和更低 TLG 值的患者的生存期更长,其中 $MTV > 30$ ml 对预测 OS 最有意义,而 SUV_{max} 预测非小细胞肺癌治疗反应的灵敏度较差。

对于非小细胞肺癌患者,若未发生远处转移,淋巴结转移状态可能是最重要的预后因素^[20],PET/CT 在探测淋巴结转移中具有很高的灵敏度。而 PET/MRI 同步扫描结合 PET 对监测转移癌细胞的高灵敏度与 MRI 在形态学显像中的高准确性及从 DWI 中可获得大量功能信息等优点,使其在检测全身转移病灶方面较 PET/CT 更加可靠,在预测发生远处转移的非小细胞肺癌的治疗反应中可能更具优势^[21]。

2.3 宫颈癌 宫颈癌是盆腔最常见的恶性肿瘤,在治疗早期对放化疗反应进行预测有助于治疗策略的调整。Kidd 等^[22]对 287 例宫颈癌患者进行研究后发现,放化疗前测得的 SUV_{max} 值越高,患者的 5 年生存率越低,治疗前的 SUV_{max} 值对于预测放化疗反应有重要意义。治疗早期,使用从治疗前到治疗开始后 2 周的 ADC_{mean} 变化较 ADC 的绝对值更能准确预测患者的结局,然而使用 PET 进行预测的最佳时间点还未确定,目前倾向于治疗开始后 4 周这一时间点^[23]。放化

疗后,PET 检查同样可以对患者的生存状况进行预测。而一项采用 PET/CT 研究^[24]的结果表明,相对于 $MTV \leq 20$ ml 的患者, $MTV > 20$ ml 的患者无病生存期显著减少,表明 MTV 可以作为宫颈癌治疗反应的独立预测因素。

DCE-MRI 能够评估肿瘤血管结构和血流灌注,从 DCE-MRI 中获得的影像参数也可预测结局。Yuh 等^[25]研究发现,放化疗早期(治疗开始后 2.0 ~ 2.5 周)对宫颈癌患者进行 DCE-MRI 后获得的残存肿瘤体积可以预测治疗是否成功,且在该时间点进行检查的预测准确性优于治疗前或治疗后。另外,Kim 等^[26]对 30 例宫颈癌患者进行 BOLD fMRI 后发现,治疗前肿瘤组织平均 $R2^*$ 值明显低于治疗后,提示 BOLD 可能是预测宫颈癌治疗反应的潜在生物学标记,但仍需更多相关研究证实。

总之,目前 PET 和 MR 检查中用于预测宫颈癌治疗反应的主要是 SUV 和 ADC ^[27]。Brandmaier 等^[28]采用 PET/MRI 一体机对 31 例宫颈癌患者进行检查,发现除复发转移瘤患者外,其他患者的 SUV_{mean} 与 ADC 、 SUV_{max} 与 ADC 均呈负相关。考虑治疗早期 ADC 上升可能提示细胞密度的减低,而此时 SUV 下降则提示显像剂摄取的减少,反映细胞密度的减低,所以两者呈负相关一定程度上反映了较好的预后。另外,Brandmaier 等^[28]亦认为采用 PET/MRI 一体机进行治疗反应预测的最佳时机为治疗早期。由于 ADC 值在宫颈癌的疗效预测中发挥重要的作用,PET/MRI 预测的准确性可能优于 PET/CT。

3 小结与展望

PET/MRI 作为一种全新的多模态成像技术,兼有 PET 能够提供肿瘤生物分子信息以及 MRI 的高软组织分辨力和可提供功能信息的优势,具有预测肿瘤对放化疗反应的潜能。采用 PET/MRI 进行疗效预测在许多方面优于 PET/CT,但是关于预测的最佳时间点和准确性还未达成共识,需要对更多类型的肿瘤进行更详细的研究,以证实 PET/MRI 在预测放化疗疗效中的潜在价值。

[参考文献]

- [1] Rockwell S, Dobrucki IT, Kim EY, et al. Hypoxia and radiation therapy: Past history, ongoing research, and future promise. *Curr Mol Med*, 2009, 9(4):442-458.
- [2] Choi CH, Song SY, Choi JJ, et al. Prognostic significance of VEGF expression in patients with bulky cervical carcinoma under-

- going neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer*, 2008, 8:295.
- [3] Partovi S, Kohan A, Rubbert C, et al. Clinical oncologic applications of PET/MRI: A new horizon. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 4(2):202-212.
- [4] Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: A multicenter study. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(8):2224-2231.
- [5] Meng X, Huang Z, Wang R, et al. Prediction of response to preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Biosci Trends*, 2014, 8(1):11-23.
- [6] Thoeny HC, Ross BD. Predicting and monitoring cancer treatment response with DW-MRI. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 32(1):2-16.
- [7] Mayr NA, Huang Z, Wang JZ, et al. Characterizing tumor heterogeneity with functional imaging and quantifying high-risk tumor volume for early prediction of treatment outcome: Cervical cancer as a model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(3):972-979.
- [8] 林蒙, 余小多, 李琳, 等. MRI 动态增强对鼻咽癌同步放化疗敏感性的预测研究. *临床放射学杂志*, 2014, 33(5):689-694.
- [9] Hallac RR, Zhou H, Pidikiti R, et al. Correlations of noninvasive BOLD and TOLD MRI with pO₂ and relevance to tumor radiation response. *Magn Reson Med*, 2014, 71(5):1863-1873.
- [10] Orlhac F, Soussan M, Maisonneuve JA, et al. Tumor texture analysis in F-18-FDG PET: Relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. *J Nucl Med*, 2014, 55(3):414-422.
- [11] De Cecco CN, Ganeshan B, Ciolina M, et al. Texture analysis as imaging biomarker of tumoral response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients studied with 3-T magnetic resonance. *Invest Radiol*, 2015, 50(4):239-245.
- [12] Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: A retrospective cohort study. *Lancet*, 2012, 380(9840):499-505.
- [13] Jung TY, Min JJ, Bom HS, et al. Prognostic value of post-treatment metabolic tumor volume from ¹¹C-methionine PET/CT in recurrent malignant glioma. *Neurosurg Rev*, 2016 Jun 10. [Epub ahead of print]
- [14] Brynolfsson P, Nilsson D, Henriksson R, et al. ADC texture—an imaging biomarker for high grade glioma? *Med Phys*, 2014, 41(10):101903.
- [15] Federspiel M, Stahr K, Poulsen JM, et al. Combined ¹⁸F-FET PET/MRI scanning: State-of-the-art diagnostics for the glioma patient. *J Nucl Med*, 2014, 55(Suppl 1):2617.
- [16] Puttick S, Bell C, Dowson N, et al. PET, MRI, and simultaneous PET/MRI in the development of diagnostic and therapeutic strategies for glioma. *Drug Discov Today*, 2015, 20(3):306-317.
- [17] Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, et al. Diffusion-weighted MRI versus ¹⁸F-FDG PET/CT: Performance as predictors of tumor treatment response and patient survival in patients with non-small cell lung cancer receiving chemoradiotherapy. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 198(1):75-82.
- [18] Fan L, Sher A, Kohan A, et al. PET/MRI in lung cancer. *Semin Roentgenol*, 2014, 49(4):291-303.
- [19] Kim K, Kim SJ, Kim IJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters measured by F-18 FDG PET/CT in surgically resected non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun*, 2012, 33(6):613-620.
- [20] De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 32(1):1-8.
- [21] Heusch P, Buchbender C, Köhler J, et al. Correlation of the apparent diffusion coefficient (ADC) with the standardized uptake value (SUV) in hybrid ¹⁸F-FDG PET/MRI in non-small cell lung cancer (NSCLC) lesions: Initial results. *Rofo*, 2013, 185(11):1056-1062.
- [22] Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer*, 2007, 110(8):1738-1744.
- [23] Barwick TD, Taylor A, Rockall A. Functional imaging to predict tumor response in locally advanced cervical cancer. *Curr Oncol Rep*, 2013, 15(6):549-558.
- [24] Kim BS, Kim IJ, Kim SJ, et al. The prognostic value of the metabolic tumor volume in FIGO stage I A to II B cervical cancer for tumor recurrence: Measured by F-18 FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 45(1):36-42.
- [25] Yuh WT, Mayr NA, Jarjoura D, et al. Predicting control of primary tumor and survival by DCE MRI during early therapy in cervical cancer. *Invest Radiol*, 2009, 44(6):343-350.
- [26] Kim CK, Park SY, Park BK, et al. Blood oxygenation level-dependent MR imaging as a predictor of therapeutic response to concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: A preliminary experience. *Eur Radiol*, 2014, 24(7):1514-1520.
- [27] 王鹏远, 辛军, 孙洪赞, 等. ¹⁸F-FDG-PET/MR 观察宫颈鳞状细胞癌 ADC 值与 SUV 的相关性. *中国医学影像技术*, 2014, 30(4):603-607.
- [28] Brandmaier P, Purz S, Bremicker K, et al. Simultaneous [¹⁸F] FDG-PET/MRI: Correlation of apparent diffusion coefficient (ADC) and standardized uptake value (SUV) in primary and recurrent cervical cancer. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0141684.