

◆ 综述

Progresses of multi-parametric MRI techniques in differential diagnosis of pathological types of lung cancer

QIU Taichun, WU Jianlin*

(Department of Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China)

[Abstract] MRI is traditionally regarded as not suitable for examination and diagnosis of lung disease. However, with the development and application of various MRI technologies, such as dynamic contrast-enhanced MRI, DWI, voxel-independent motion imaging and MRS, etc., multi-parametric MRI technology has shown some advantages in differential diagnosis of benign and malignant lung tumors and the identification of pathological types of lung cancer, therefore providing a new method for treatment and evaluation of lung cancer. The progresses of multi-parametric MRI technology in differential diagnosis of pathological types of lung cancer were reviewed in this article.

[Key words] Lung neoplasms; Magnetic resonance imaging; Pathology

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201801094

多模态MRI新技术鉴别诊断肺癌病理类型进展

邱太春,伍建林*

(大连大学附属中山医院放射科,辽宁 大连 116001)

[摘要] 既往认为常规MR不适合检查与诊断肺部疾病,但随着多种MRI新技术如动态对比增强MRI、DWI、体素不相干运动成像及MRS等的发展与应用,其在肺肿瘤良恶性鉴别及病理类型判别等方面已显示出一定优势,为肺癌治疗与评估提供了新方法。本文对多模态MRI新技术鉴别肺癌病理类型的研究进展进行综述。

[关键词] 肺肿瘤;磁共振成像;病理学

[中图分类号] R734.2; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2018)11-1732-04

中国癌症中心指出,肺癌已是中国发病率最高的肿瘤,也是癌症死因之首^[1]。肺癌的“异质性”导致临床表现及预后各不相同,病理组织学分类是重要影响因素,针对不同类型肺癌的个体化治疗方案可有效提高患者生存期和改善预后^[2]。随着新技术的发展,MRI已应用于肺癌诊断、鉴别诊断、分期及治疗评价等方面^[3],包括动态对比增强MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)、DWI、体素不相干运动成像(intravoxel incoherent motion, IVIM)及MRS等,

为治疗与评估肺癌提供了新方法。本文对多模态MRI新技术鉴别肺癌病理类型的研究进展进行综述。

1 传统MRI筛查肺癌及预测病理类型的价值

低剂量CT筛查可降低20%肺癌死亡率^[4],但辐射诱发的癌症风险也将增加。MRI具有无辐射且组织分辨力高等优点,其检测肺实性结节阈值为3~4 mm^[5],对5~8 mm的肺结节检测率为60%~90%,对>8 mm的肺结节检测率接近100%。但MRI对肺磨玻璃结节(ground-glass pulmonary nodule, GGN)的检测率报道不一,3.0T MR较1.5T MR更难筛查GGN^[6],利用1.5T稳态自由进动序列(steady-state free precession, SSFP)检测肺纤维化患者GGN的敏感度为75%^[7]。此外,Ohno等^[8]通过比较研究发现,薄层MR检测肺结节和评估结节类型的准确率与低剂量薄层CT差异无统计学意义。关于肺癌分期,研

[第一作者] 邱太春(1991—),女,四川德阳人,在读硕士。研究方向:胸部影像学。E-mail: 1134944892@qq.com

[通信作者] 伍建林,大连大学附属中山医院放射科,116001。E-mail: cjr.wujianlin@vip.163.com

[收稿日期] 2018-01-15 [修回日期] 2018-06-14

究^[9]显示,MR 评估肺癌 T3、T4 期的准确率优于 64 排 CT。同时,MRI 信号特点有助于鉴别不同组织类型的肺癌,郑晓林等^[10]发现 T2WI 信号改变模式有助于鉴别肺鳞癌与腺癌及其分化程度。目前常规 MRI 技术检测肺小结节、尤其是 GGN 以及评估肺癌病理类型的准确率还面临挑战,亟待通过某些反映功能性、分子水平的 MRI 新技术。

2 DCE-MRI 鉴别肺癌病理类型的价值

最大径≥2 mm 肺癌的生存与生长需依赖新生血管网以供应瘤体营养^[11]。DCE-MRI 有助于检测和反映肺癌血供规律。有学者^[11]采用 DCE-MRI 分析肺癌患者,发现早期强化峰值、强化峰值与肺癌组织中微血管数量呈正相关。

DCE-MRI 的时间信号曲线描述肿瘤组织在预先设定的动态扫描持续时间内强化的全过程,主要参数是最大强化斜率(sloemax, S_{\max})和强化达峰时间(time-to-peak, TTP)等。Pauls 等^[12]发现根据 DCE-MRI 的参数 S_{\max} 和 TTP 可鉴别肺腺癌与鳞癌,肺腺癌 S_{\max} 高于鳞癌(上升斜率更陡峭),而 TTP 低于鳞癌(达峰时间更早);同时还发现非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的 S_{\max} 比小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)更陡峭、TTP 较 SCLC 更低。但也有学者^[13]认为半定量的 DCE-MRI 曲线类型鉴别诊断肺癌病理类型的价值有限,不同病理类型肺癌的时间信号曲线之间存在一定重叠。

基于 Tofts 双室模型,DCE-MRI 定量参数分析可测量对比剂从血浆渗漏到血管外细胞外间隙(extravascular extracellular space, EES)的正向转运参数(volume transfer constant, K_{trans})、对比剂从 EES 返回到血浆的反向转运常数(K_{ep})和 EES 容积分数(V_e),三者关系为 $K_{ep} = K_{trans}/V_e$ ^[14],反映肿瘤微血管灌注、血管通透性和细胞外渗漏间隙等生物学信息,且与预后相关。Zhang 等^[15-16]发现肺腺癌 K_{trans} 和 V_e 值显著高于肺鳞癌。库雷志等^[13-14]也发现 NSCLC 的肺腺癌 K_{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值均高于鳞癌与 SCLC。Yuan 等^[16]则认为 DCE-MRI 的定量参数不能鉴别肺腺癌与肺鳞癌,但可鉴别肺良性病变与恶性肿瘤。

3 DWI 鉴别肺癌病理类型的价值

DWI 是检测活体水分子微观运动的功能性 MRI 技术之一,可半定量反映肿瘤的病理组织结构,如细胞密度等。研究^[17-18]发现,ADC 值与肿瘤细胞密度呈负相关,即 ADC 值越低,恶性度越高。DWI 上肺癌信号表现还与 b 值选择相关^[18],b 值过低时易受组织灌注

影响,导致 ADC 值偏高,不能准确反映扩散程度;随着 b 值增高,组织信号衰减明显,而延长回波时间也可降低图像信噪比。目前的胸部 DWI 单指数模型研究中,b 值多为 500~1 000 s/mm²。

多项研究^[17,19-20]表明,ADC 值有助于鉴别肺腺癌与鳞癌,前者细胞核/细胞质比率小于后者,故其 ADC 值显著高于后者;同时肺癌级别越高、分化程度越低,ADC 值则越低,反之亦然。Tsuchiya 等^[21-22]利用 ADC 全容积直方图评估 NSCLC 侵袭性,即通过整个肿瘤所有体素 ADC 值的频数分布柱形图显示 ADC 值范围和分布状态,包括最小、最大、平均 ADC 值,各百分位 ADC 值水平等,发现 ADC 均值和第 50%、75%、90%、95% 百分位 ADC 值可鉴别高级别与低级别 NSCLC,其中第 95% 百分位 ADC 值的准确率最高。还有研究^[22]发现平均 ADC 值能鉴别肺腺癌与肺鳞癌。Karaman 等^[23]结合最小 ADC 值与免疫组化 Ki-67 鉴别肺腺癌与肺鳞癌,结果发现最小 ADC 值与 Ki-67 指数呈负相关;且肺腺癌最小 ADC 值高于肺鳞癌,而 Ki-67 指数低于肺鳞癌。上述研究结果表明,利用 DWI 技术 ADC 值及相关半定量指标不仅有助于鉴别不同组织类型肺癌,亦可评估肺癌不同病理分化程度及其侵袭性。

4 IVIM 鉴别肺癌病理类型的价值

DWI 是临床应用最早且较为成熟的功能性 MRI 技术之一。目前 DWI 技术中 ADC 值实际是组织水分子扩散与微循环灌注共同作用的结果。IVIM 以不同参数分别反映组织水分子扩散和微循环灌注情况,当 b 值<200 s/mm² 时主要反映组织灌注相关参数,b 值≥200 s/mm² 时主要反映组织扩散相关参数。目前 IVIM 已应用于鉴别肺癌与阻塞性肺不张^[24]、肺良恶性病灶^[25]及纵隔淋巴结^[26]等,而关于鉴别肺癌病理类型的报道较少。周舒畅等^[27]对比观察 DWI 与 IVIM 模型诊断肺良恶性结节的价值,发现 IVIM 慢速 ADC 更能反映肿瘤实际弥散,肺鳞癌慢速 ADC 值明显高于 SCLC;虽然两模型均可鉴别肺良恶性结节,但联合应用时鉴别诊断价值更高。

5 MRS 鉴别肺癌病理类型的价值

肺癌组织代谢环境的生物学特征对其增殖、侵袭、迁移、黏附及新生血管形成具有重要影响,也是肿瘤不断恶变和发生转移的重要因素^[28]。MRS 是目前反映病灶内各代谢物含量及其变化的最佳无创性活体检测方法之一。Jordan 等^[29]采用 600 MHz(14.1 T) 波谱仪扫描肺癌患者血清样本,发现血清 MRS 可测定肺

瘤类型。另有研究^[30]表明,肺腺癌主要改变磷脂代谢和蛋白质分解代谢,而肺鳞癌具有更强的糖降解和谷氨酰胺分解代谢,故MRS有助于区分二者。Ohno等^[31]前瞻性评价酰胺质子转移加权化学交换饱和转移MRI诊断肺癌的价值,结果发现肺腺癌不对称磁化转移率的不对称性显著高于肺鳞癌,有助于鉴别两者。Toqao等^[32]对大鼠模型的研究也发现氨基质子转移(amide proton transfer, APT)能够鉴别肺癌不同亚型及肺癌的分级,APT效应越高,代表其增殖能力越强。还有学者^[33]通过测量细胞代谢评估肺癌预后,发现低乳酸值肺癌患者总体生存率显著大于高乳酸值者,为评价肺癌疗效提供了新方法。

综上所述,MRI是目前集形态学与功能学相结合无辐射的理想影像学技术之一,虽然筛查肺结节(尤其GGN)能力暂不及CT,但一些fMRI新技术已在肺癌定量诊断及病理类型判定与疗效评估等方面显示出广阔的应用前景。随着MRI软硬件技术不断发展,尤其是分子影像学、影像组学与融合技术的进步,相信多模态“一站式”MR检查策略将在肺癌的诊疗中发挥应有的作用。

〔参考文献〕

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Cooper WA, Otoole S, Boyer M, et al. What's new in non-small cell lung cancer for pathologists: The importance of accurate subtyping, EGFR mutations and ALK rearrangements. Pathology, 2011, 43(2):103-115.
- [3] Ohno Y. New applications of magnetic resonance imaging for thoracic oncology. Semin Respir Crit Care Med, 2014, 35(1): 27-40.
- [4] National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med, 2011, 365(5): 395-409.
- [5] Biederer J, Ohno Y, Hatabu H, et al. Screening for lung cancer: Does MRI have a role? Eur J Radiol, 2017, 86:353-360.
- [6] Attenberger UI, Morelli JN, Henzler T, et al. 3 Tesla proton MRI for the diagnosis of pneumonia/lung infiltrates in neutropenic patients with acute myeloid leukemia: Initial results in comparison to HRCT. Eur J Radiol, 2014, 83(1):E61-E66.
- [7] Rajaram S, Swift AJ, Capener D, et al. Lung morphology assessment with balanced steady-state free precession MR imaging compared with CT. Radiology, 2012, 263(2):569-577.
- [8] Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, et al. Standard-, reduced-, and no-dose thin-section radiologic examinations: Comparison of capability for nodule detection and nodule type assessment in patients suspected of having pulmonary nodules. Radiology, 2017, 284(2):562-573.
- [9] Tang W, Wu N, OuYang H, et al. The presurgical T staging of non-small cell lung cancer: Efficacy comparison of 64-MDCT and 3.0 T MRI. Cancer Imaging, 2015, 15:14.
- [10] 郑晓林,夏黎明,王承缘.肺癌的MRI与病理类型的相关研究.临床放射学杂志,2002,21(2):117-120.
- [11] 李智勇,张婷婷,李梦颖,等.动态增强MRI评价肺癌肿瘤血管生成.中国医学影像技术,2012,28(9):1673-1676.
- [12] Pauls S, Breining T, Muche R, et al. The role of dynamic, contrast-enhanced MRI in differentiating lung tumor subtypes. Clin Imaging, 2011, 35(4):259-265.
- [13] 库雷志,马明平,俞顺,等.DCE-MRI在肺癌不同病理类型的诊断价值.中国医学影像学杂志,2016,24(2):100-105.
- [14] 史学莲,时高峰,王小玲,等.DCE-MRI定量参数Ktrans值评估抗血管生成药物治疗裸鼠胃癌原位移植瘤的疗效.中国医学影像技术,2017,33(6):843-847.
- [15] Zhang J, Chen L, Chen Y, et al. Tumor vascularity and glucose metabolism correlated in adenocarcinoma, but not in squamous cell carcinoma of the lung. PLoS One, 2014, 9(3):e91649.
- [16] Yuan M, Zhang YD, Zhu C, et al. Comparison of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging with dynamic contrast-enhanced MRI for differentiating lung cancer from benign solitary pulmonary lesions. J Magn Reson Imaging, 2016, 43(3):669-679.
- [17] Razek AA, Fathy A, Gawad TA. Correlation of apparent diffusion coefficient value with prognostic parameters of lung cancer. J Comput Assist Tomogr, 2011, 35(2):248-252.
- [18] Koyama H, Ohno Y, Nishio M, et al. Diffusion-weighted imaging vs STIR turbo SE imaging: Capability for quantitative differentiation of small-cell lung cancer from non-small-cell lung cancer. Br J Radiol, 2014, 87(1038):20130307.
- [19] Matoba M, Tonami H, Kondou T, et al. Lung carcinoma: Diffusion-weighted MR imaging—preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient. Radiology, 2007, 243 (2): 570-577.
- [20] 李菲,于铁链,李维栋,等.ADC值与肺癌组织学类型及分化程度的相关性研究.中国肺癌杂志,2012,15(11):646-651.
- [21] Tsuchiya N, Doai M, Usuda K, et al. Non-small cell lung cancer: Whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient for assessment of tumor grade, lymphovascular invasion and pleural invasion. PLoS One, 2017, 12 (2):e0172433.
- [22] Chang YC, Yu CJ, Chen CM, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in advanced non small-cell lung cancer patients treated with first-line bevacizumab, gemcitabine, and cisplatin. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(2):387-396.
- [23] Karaman A, Durur-Subasi I, Alper F, et al. Correlation of diffusion MRI with the Ki-67 index in non-small cell lung cancer. Radiol Oncol, 2015, 49(3):250-255.

- [24] Wang LL, Lin J, Liu K, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging in differentiation of lung cancer from obstructive lung consolidation: Comparison and correlation with pharmacokinetic analysis from dynamic contrast-enhanced MR imaging. Eur Radiol, 2014, 24(8):1914-1922.
- [25] Deng Y, Li XC, Lei YX, et al. Use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging to distinguish between lung cancer and focal inflammatory lesions: A comparison of intravoxel incoherent motion derived parameters and apparent diffusion coefficient. Acta Radiol, 2016, 57(11):1310-1317.
- [26] Ye X, Chen S, Tian YR, et al. A preliminary exploration of the intravoxel incoherent motion applied in the preoperative evaluation of mediastinal lymph node metastasis of lung cancer. J Thorac Dis, 2017, 9(4):1073-1080.
- [27] 周舒畅, 夏黎明, 王玉锦, 等. 弥散加权成像单指数模型和体素内不相干运动(IVIM)模型对肺结节的诊断初探. 华中科技大学学报(医学版), 2016, 45(6):650-655.
- [28] Dawson M. Mechanics and malignancy: Biophysical approaches for investigating the tumor microenvironment//APS. Proceedings of the 80th Annual Meeting of the APS Southeastern Section. Kentucky: APS, 2013.
- [29] Jordan KW, Adkins CB, Su L, et al. Comparison of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung by metabolomic analysis of tissue-serum pairs. Lung Cancer, 2010, 68 (1):44-50.
- [30] Rocha CM, Barros AS, Goodfellow BJ, et al. NMR metabolomics of human lung tumours reveals distinct metabolic signatures for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. Carcinogenesis, 2015, 36(1):68-75.
- [31] Ohno Y, Yui M, Koyama H, et al. Chemical exchange saturation transfer MR imaging: Preliminary results for differentiation of malignant and benign thoracic lesions. Radiology, 2016, 279(2):578-589.
- [32] Togao O, Kessinger CW, Huang G, et al. Characterization of lung cancer by amide proton transfer (APT) imaging: An in-vivo study in an orthotopic mouse model. PLoS One, 2013, 8 (10):e77019.
- [33] Yokota H, Guo J, Matoba M, et al. Lactate, choline, and creatine levels measured by vitro ¹H-MRS as prognostic parameters in patients with non-small-cell lung cancer. J Magn Reson Imaging, 2007, 25(5):992-999.

《中国医学影像技术》投稿要求(四)

19 表格 本刊采用三线表, 表格列于文后, 每表应标有表序号、表题, 文中应有表位。

20 参考文献 严格按照国家标准 GB 7714-2015《文后参考文献著录规则》中规定, 采用“顺序编码制”。仅限于作者直接阅读的近 5 年的文献, 尽量不用二次文献, 无特殊需要不必罗列众所周知的教科书或某些陈旧史料, 提倡引用国内外同行新近发表的研究论文为参考文献, 引用论点必须准确无误, 不能断章取义。除短篇报道外, 论文参考文献应至少来源于 5 种以上的期刊, 研究论著类论文参考文献不少于 13 条, 综述类论文参考文献应在 20 条以上, 以反映论文的科学依据, 以及对前人科学工作的继承性。参考文献的编排应按每条文献在文中出现的先后顺序逐条列于文后, 并在文内引用处用右上角加方括号注明角码。参考文献书写格式如下:

- [1] Lopera JE, Trimmer CK, Lamba R, et al. MDCT angiography of mesenteric bypass surgery for the treatment of chronic mesenteric ischemia. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193(5):1439-1445.
- [2] 陈奇琦, 吴婷, 康冰, 等. 脑磁图观察针刺太冲穴所致脑部能量变化. 中国医学影像技术, 2013, 29(12):1927-1930.