

磁共振弥散加权成像技术在肾脏肿瘤 诊断中的研究和进展

沈丽娟¹ 综述 周良平² 审校

1. 复旦大学附属上海市第五人民医院放射科, 复旦大学上海医学院妇产科学系, 上海 200240;
2. 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] 随着MRI诊断技术发展及多通道高灵敏线圈的使用, 使弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)在腹部的应用得到实现, 其在肾脏肿瘤的诊断及鉴别诊断中具有很大意义。本文就磁共振DWI技术在肾细胞癌诊断中应用优势与局限性, 以及肾脏DWI技术的最新研究进展予以综述。

[关键词] 磁共振成像; 弥散加权成像; 肾脏肿瘤; 肾细胞癌

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.05.011

中图分类号: R737.11 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)05-0387-05

Research and progress of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of renal tumor SHEN Li-juan¹, ZHOU Liang-ping² (1. Department of Radiology, the Fifth People's Hospital of Shanghai, Fudan University; Department of Gynecology and Obstetrics, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200240, China; 2. Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)
Correspondence to: ZHOU Liang-ping E-mail: zhoulp-2003@163.com

[Abstract] With the improvement of MRI equipment performance and the usage of multi-channel high sensitivity coil, the application of the diffusion-weighted imaging (DWI) in the abdomen has been achieved. And the DWI has great significance in the diagnosis and differential diagnosis of renal tumors. In this article we reviewed advantages and limitations of magnetic resonance diffusion weighted imaging technology diagnosis in renal cell carcinoma, and also reviewed the latest research progress of DWI technology in the use of kidney.

[Key words] Magnetic resonance imaging; Diffusion weighted imaging; Renal tumor; Renal cell carcinoma

近年来, 肾癌的发病率逐年递增, 全球范围内每年新增肾癌约209 000例, 发病率呈逐年上升趋势^[1]。85%的肾脏占位性病变为肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC), 为成人肾脏主要的恶性肿瘤。近年来, 随着影像学技术的发展及治疗方案增多, RCC的死亡率有所减低^[2], 影像学检查在临床中的作用越来越重要。经研究发现, 肾癌分型及分级等对其预后判断有重要意义^[3-5], 现在影像研究也从影像学表现、早期诊断及良恶性鉴别诊断延伸至肾癌分型及分级的诊断^[2,6]。

磁共振功能成像(function MRI, fMRI)是在形

态解剖学的基础上, 从生物学原理出发, 反映人体组织器官和细胞的功能状态及病理生理机制的变化, 使得早期诊断病变及对不同病变的鉴别诊断成为可能。功能成像主要包括MR弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、MR波谱成像、MR灌注成像等多种成像技术^[7]。DWI是目前肾脏功能成像中应用较多的一种。

DWI是近年发展起来的一种磁共振功能成像技术, 最初由于其对运动极其敏感而限制其应用范围, 之前主要应用于中枢神经系统, 而近年随着诊断技术的发展及对研究与应用的深入, 应用范围也日益扩展, 诊断准确性进一步提高, 目前DWI成像技术已经在腹部脏器病变的诊断中得到了很好的应用^[8]。由于肾脏解剖结构特殊, 肾

脏病变对肾组织内水分子的自由扩散运动会造成不同程度的影响, 为DWI在肾脏病变诊断中的应用提供了组织学基础^[9-10]。

1 DWI的原理及方法

DWI是目前唯一能在活体上测量水分子弥散的成像方法, 它能够通过生物体内水分子的弥散, 评价水分子随机运动状况, 从而提供组织的空间结构信息。最初DWI应用时, 3.0 T磁共振设备在临床还没有广泛推广, DWI多采用1.5 T磁共振, 磁场强度较低, 信噪比不高, 近年来随着科技的进步, 3.0 T磁共振在临床得以广泛应用, DWI目前亦多采用3.0 T磁共振设备^[11-12]。DWI检查对患者的活动极为敏感, 要获得高质量的弥散图像, 就需要快速的成像技术支持, 目前在肾脏DWI检查中应用的主要序列是平面回波成像(echo planner imaging, EPI)序列和快速自旋回波(fast spin echo, FSE)序列两种。FSE序列对磁场的均匀性敏感度较低, 几何变形小, 但信噪比及成像清晰度较低, 应用相对较局限。EPI序列是当前最快的空间信号采集方法, 最常用的改进序列是单次激发回波平面成像(pin-echo echo-planar imaging, SE-EPI), 也是肾脏检查中应用最广泛的序列, 可明显减少运动伪影, 提高分辨率, 主要缺点是在局部不均匀磁场下变形严重以及化学位移等干扰因素, 为避免化学位移伪影而使用脂肪抑制脉冲, 但损失了一些图像细节。尽管目前DWI成像还有一些问题, 但随着MRI软硬件的发展, 扫描技术的规范化, DWI将会在肾脏疾病诊断中有更广阔的空间。

将DWI量化的计算模式仍在探索中, 单指数函数模型是弥散加权成像应用以来最为广泛应用的模型, 通过一定的扩散系数(b值), 测定量化的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值来判断肿瘤性质。

1.1 单指数DWI成像技术

单指数函数的公式为 $ADC = (\ln S1/S2)/(b2 - b1)$ ($b2 > b1$), 其中 $b1$ 、 $b2$ 为施加的两个弥散敏感因子, $S1$ 、 $S2$ 则为两个 b 值下同一部位组

织的信号强度。 b 值为影响ADC值的重要因素, 目前 $b1$ 值无论是在1.5 T还是3.0 T磁共振上, 通常都设为 0 s/mm^2 , $b2$ 值的选择并无一致言论, 也是研究面临的问题。目前多采用 $400 \sim 1\,000 \text{ s/mm}^2$ ^[9-13], 使用高 $b2$ 值有助于增加ADC值从而区分不同组织的灵敏度, 但同时会降低信噪比, 以及肿瘤和其他组织信号绝对差值。1.5 T磁共振磁场强度较低, 信噪比不高, 所以相应的 $b2$ 值亦较低^[2,13], 现在腹部DWI检查一般均采用3.0 T磁共振配合使用8通道相控阵线圈。该方式明显提高了信噪比和时间、空间分辨率, 使 $b2$ 值可以提高^[14]。在肾脏肿瘤诊断中尚未确定最佳 $b2$ 值, 但综合考虑灵敏度及信噪比, 有报道认为应用 800 s/mm^2 效果较好^[9,11-12]。

DWI的单指数函数模式在临床应用较广, 且获得了较高的灵敏度和特异度, 但存在问题也渐渐凸显, 首先不同研究中, 肿瘤的ADC值波动范围较大, 易受患者个体差异(肾脏滤过率、血压等)和技术条件影响, 比如扩散敏感梯度场强的强度、持续时间、两个扩散敏感梯度场的间隔时间及扩散敏感系数 b 值的选择, 即使在相同技术条件下对相近样本的测量结果也有较大差异, 造成DWI组织信号衰减不仅是水分子的扩散运动, 水分子在扩散敏感梯度场方向上各种性质的运动或位置移动、呼吸运动等, 都将影响组织信号的衰减, 如组织灌注中的水分子运动及其他的生理运动等, 故建立统一的诊断标准难度较大^[15]。其次是良恶性肾肿瘤、肿瘤各亚型、低级别及高级别肾细胞癌的ADC值重叠较大, 对诊断造成很大的困难。另外, 还有多项研究证明, 单指数弥散衰减模式主要针对水弥散的总体情况进行运算, 单指数模式对灌注成分和弥散成分不加区分, 得出的结果过于简单, 信息处理程序比较笼统, 可能是造成不同研究中ADC值差异明显的原因之一^[15-17]。当用的 $b2$ 值较小时, ADC值主要受到组织微循环灌注的假扩散运动影响; 当 $b2$ 值较大时, 组织灌注的影响被消除较多, 此时ADC值能较准确地反映弥散情况, 但受信噪比

的限制b2值选择并不可以无限增大,故其亦不能准确地反映组织弥散情况,技术有待进一步改进。

1.2 肾脏双指数成像技术

近年来有文献介绍了一种新的方法—采用双指数弥散衰减模式DWI,可分别分析水弥散中的快弥散系数(fast diffusion coefficient, ADCf)及慢弥散系数(slow diffusion coefficient, ADCs),将细胞膜周围弥散和血管微灌注的影响区分开。ADCf反映的是远离细胞膜水的弥散特性,与微灌注关系密切,ADCs则主要反映细胞膜附近水的弥散特点,与细胞结构相关,更接近真实的弥散信息^[8,18]。双指数模式在神经系统中的应用已证明其比单指数模式更能精确地反映水的信号衰减情况^[19]。双指数DWI的计算公式为: $S/S_0 = f \exp(-bADCf) + (1-f) \exp(-bADCs)$ 。S为不同b值下的信号, S_0 为b=0时的信号,ADCs代表弥散占主导的ADC值;ADCf代表灌注成分,由较快的微循环和灌注决定,生理意义较复杂^[20],f值为灌注成分所占比例。双指数函数在肾脏病变的DWI检查中应用的文献还比较少,但已取得一定进展。

2 DWI在肾脏占位病变中的临床应用

2.1 单指数DWI的临床应用

2.1.1 良恶性鉴别

单指数函数模式肾脏DWI在肾脏占位中的应用研究较多,在良恶性肿瘤的鉴别诊断中的价值得到了广泛认可,恶性肿瘤细胞数多,细胞核较大,其DWI呈高信号,而ADC值较低。已有多个研究^[12,17,21-22]证实恶性肿瘤ADC值低于良性肿瘤,Taouli等^[22]采用1.5 T磁共振对109例肾脏肿瘤进行多b值DWI成像的研究显示,b值取0、400及800 s/mm²良恶性肿瘤鉴别的敏感性特异性最高,分别为86%和80%,曲线下面积为0.856,但其认为DWI成像在良恶性肿瘤鉴别中的价值不如动态增强检查,敏感性特异性及曲线下面积分别为100%、89%及0.944。Kim等^[23]总结多个文献得出肾局灶性病变的ADC值由高到低分布如下:①简单肾囊肿[平均ADC值: $(2.78 \pm 0.45) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$];②肾嗜酸细胞

瘤[平均ADC值: $(1.91 \pm 0.97) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$];③实质性肾细胞癌[平均ADC值: $1.41 \pm 0.61 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$];④血管脂肪平滑肌瘤[平均ADC值: $(0.74 \pm 0.45) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$]。

2.1.2 肾细胞癌亚型的诊断

肾细胞癌在病理上最常见的亚型有3个,不同亚型的组织病理学特点、基因表达及临床特点各有不同,预后及生物行为亦不同^[24]。目前的治疗方法对各亚型的疗效也不同,例如使用索拉非尼、舒尼替尼及干扰素似乎只对透明细胞癌有效,而非透明细胞癌无明显疗效^[25]。故肾细胞癌尤其是不适合手术治疗时,术前亚型诊断甚为重要,也越来越受重视。在肾癌亚型的鉴别诊断中,多项研究^[2,9,26-27]显示,不同类型的肾细胞癌的ADC值差异也有统计学意义,3.0 T磁共振DWI(b值:0和800 s/mm²)在鉴别透明细胞癌与非透明细胞癌中灵敏度可达95.9%,特异度可达94.4%^[9]。Inci等^[26]研究了105例肾占位性病变,结果发现,嫌色细胞癌(chromophobe renal cell carcinoma, ChRCC)的ADC值明显低于透明细胞癌[$(1.41 \pm 0.09) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $1.23 \pm 0.13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$],乳头状细胞癌(papillary renal cell carcinoma, PRCC)的ADC值最低[$(0.90 \pm 0.16) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$]。

2.1.3 肾癌Fuhrman分级中的应用

Fuhrman核级分级系统是根据癌细胞核大小、外形、有无异形性及核仁的大小等将肾细胞癌分为4级,为世界上多数学者接受并广泛采用,也是目前被广泛认同的肾癌预后判断的独立指标之一^[28]。Tsui等^[5]对643例肾细胞癌的研究显示,肿瘤5年生存率在核分级为1、2级的肿瘤中分别为89%和65%,而核分级为3、4级的肿瘤5年生存率仅为46%,差异有统计学意义($P < 0.05$),因此肾肿瘤Fuhrman分级对患者预后判断有重要意义。以往Fuhrman分级资料都是通过穿刺活检或手术获得,目前已有学者将功能成像用于Fuhrman分级的鉴别诊断^[2,12,27]。Sandrasegaran等^[12]采用1.5 T MRI,b值选取0及800 s/mm²,对17例CCRCC进行了研

究, 其结果显示, Fuhrman高级别(3~4级)的透明细胞肾癌的ADC值低于低级别(1~2级)($1.77 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $1.95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), 但差异无统计学意义($P=0.12$)。然而, Goyal等^[2]在1.5 T磁共振上采用b值为0和500 s/mm^2 进行DWI检查, 研究了33例CCRCC, 结果显示, Fuhrman高级别CCRCC(3~4级)的ADC值明显低于低级别(1~2级), 且差异有统计学意义($1.3145 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $1.6982 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $P=0.005$)。Yu等^[27]研究了137例CCRCC, 其结果也显示低级别与高级别CCRCC的ADC值差异有统计学意义($P<0.05$), 但是1级与2级、3级与4级之间差异无统计学意义($P>0.05$), 该研究采用的设备为3.0 T磁共振, b值选用0及800 s/mm^2 。几组的报道结果并不一致, 分析原因可能与所取b值不同、设备也不同有关, 这同时也说明了单指数DWI的不稳定性, 有待于进一步研究。

2.2 双指数DWI在肾脏肿瘤诊断中的应用研究

双指数DWI在中枢神经系统及前列腺中的应用较多^[15-16, 19-20], 已证明其比单指数模式更能精确地反映水的信号衰减情况, 在肿瘤的发现及良恶性鉴别诊断中效能更高。但其在肾脏中的应用目前还处在起步阶段, 已有研究^[17]指出, 肾脏ADC值在各个研究的差异较大的原因在于单指数模型的局限性, 提出解决这些差异的方法在于使用双指数模式, 但文献报道仍较少。

2.2.1 强化程度的诊断

近年来有研究指出磁共振造影剂可能会造成肾纤维化, 故Chandarana等^[29]探索了弥散加权成像用于判断病灶有无强化的可能性, 其研究显示双指数DWI参数区分强化与非强化病灶的准确率高于一指数模式的所有不同b值选择的ADC值, 同时其研究显示f值与肿瘤强化百分比强相关。

2.2.2 肾细胞癌亚型的诊断

Chandarana等^[30]研究了各参数在亚型诊断中的准确性, 认为联合f值及ADCs鉴别CCRCC与ChRCC的准确性达86.5%, 在鉴别PRCC与囊性肾癌时准确率可达100%, 优于单

指数模式, 并且得出了代表灌注所占比例的f值与灌注加权成像参数有相关性。Rheinheimer等^[31]研究了26例患者28个病灶, 结果显示f值在CCRCC中明显高于非CCRCC($18.32 \pm 2.52\%$ vs $8.44 \pm 1.24\%$), 并且ADCs鉴别恶性病灶的曲线下面积大于ADC值, 诊断效能更高。

2.2.3 肾癌Fuhrman分级中的应用

关于双指数模式DWI在肾细胞癌Fuhrman核级的研究目前较少, 目前所知仅Rheinheimer等^[31]的研究认为f值及ADCs值与CCRCC的核级具有相关性, 其认为双指数模型可以提供更为可靠的人体肾脏弥散信息, 同时可以提高肾肿瘤的诊断准确性, 但其并没有进一步研究在鉴别诊断肾癌Fuhrman各个分级中的应用。

综上所述, 由于肾脏解剖及生理学的特殊性, 使单指数DWI ADC值反映的生理意义较为复杂, 不是单纯的弥散信息, 而且ADC值在各个研究中变动较大, 研究所用机器、线圈、各扫描参数不同, 故得出的数值也不同, 但众多研究均证实, 此技术在早期诊断肾细胞癌、肾占位良恶性诊断、肾癌亚型诊断及Fuhrman分级诊断等研究方面的应用价值。虽然双指数模式DWI在肾细胞癌诊断的应用仍在探索中, 但随着人们对单指数局限性的认识, 其逐渐得到重视, 国外已有研究证实了其在肾细胞癌诊断及鉴别诊断以及组织学亚型、分级诊断中的优越性, 有很大的应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] GUPTA K, MILLER J D, LI J Z, et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(3): 193-205.
- [2] GOYAL A, SHARMA R, BHALLA A S, et al. Diffusion-weighted MRI in renal cell carcinoma: a surrogate marker for predicting nuclear grade and histological subtype [J]. *Acta Radiol*, 2012, 53(3): 349-358.
- [3] YU M, WANG H, ZHAO J, et al. Expression of CIDE proteins in clear cell renal cell carcinoma and their prognostic significance [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 378(1-2): 145-152.
- [4] LEIBOVICH B C, LOHSE C M, CRISPEN P L, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma [J]. *J Urol*, 2010,

- 183(4): 1309-1315.
- [5] TSUI K H, SHVARTS O, SMITH R B, et al. Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria [J] . J Urol, 2000, 163(4): 1090-1095.
- [6] REINER C S, ROESSLE M, THIESLER T, et al. Computed tomography perfusion imaging of renal cell carcinoma: systematic comparison with histopathological angiogenic and prognostic markers [J] . Invest Radiol, 2013, 48(4): 183-191.
- [7] NOTOHAMIPRODJO M, REISER M F, SOURBRON S P. Diffusion and perfusion of the kidney [J] . Eur J Radiol, 2010, 76(3): 337-347.
- [8] PICKENS D R 3rd, JOLGREN D L, LORENZ C H, et al. Magnetic resonance perfusion/diffusion imaging of the excised dog kidney [J] . Invest Radiol, 1992, 27(4): 287-292.
- [9] WANG H, CHENG L, ZHANG X, et al. Renal cell carcinoma: diffusion-weighted MR imaging for subtype differentiation at 3.0 T [J] . Radiology, 2010, 257(1): 135-143.
- [10] ZHANG J, TEHRANI Y M, WANG L, et al. Renal masses: characterization with diffusion-weighted MR imaging--a preliminary experience [J] . Radiology, 2008, 247(2): 458-464.
- [11] 张月浪, 鱼博浪, 王珂, 等. 磁共振弥散加权成像在肾脏常见占位性病变中的诊断价值 [J] . 现代泌尿外科杂志, 2011, 16(3): 206-209.
- [12] SANDRASEGARAN K, SUNDARAM C P, RAMASWAMY R, et al. Usefulness of diffusion-weighted imaging in the evaluation of renal masses [J] . AJR Am J Roentgenol, 2010, 194(2): 438-445.
- [13] KIM S, JAIN M, HARRIS A B, et al. T1 hyperintense renal lesions: characterization with diffusion-weighted MR imaging versus contrast-enhanced MR imaging [J] . Radiology, 2009, 251(3): 796-807.
- [14] MICHAELY H J, KRAMER H, OESINGMANN N, et al. Intraindividual comparison of MR-renal perfusion imaging at 1.5 T and 3.0 T [J] . Invest Radiol, 2007, 42(6): 406-411.
- [15] LIU X, PENG W, ZHOU L, et al. Biexponential apparent diffusion coefficients values in the prostate: comparison among normal tissue, prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and prostatitis [J] . Korean J Radiol, 2013, 14(2): 222-232.
- [16] MULKERN R V, BARNES A S, HAKER S J, et al. Biexponential characterization of prostate tissue water diffusion decay curves over an extended b-factor range [J] . Magn Reson Imaging, 2006, 24(5): 563-568.
- [17] ZHANG J L, SIGMUND E E, CHANDARANA H, et al. Variability of renal apparent diffusion coefficients: limitations of the monoexponential model for diffusion quantification [J] . Radiology, 2010, 254(3): 783-792.
- [18] KOH D M, COLLINS D J, ORTON M R. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges [J] . AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(6): 1351-1361.
- [19] BRUGIERES P, THOMAS P, MARAVAL A, et al. Water diffusion compartmentation at high b values in ischemic human brain [J] . AJNR Am J Neuroradiol, 2004, 25(5): 692-698.
- [20] LE B D. The 'wet mind': water and functional neuroimaging [J] . Phys Med Biol, 2007, 52(7): 57-90.
- [21] SQUILLACI E, MANENTI G, DI S F, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal tumours [J] . Exp Clin Cancer Res, 2004, 23(1): 39-45.
- [22] TAOULI B, THAKUR R K, MANNELLI L, et al. Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging [J] . Radiology, 2009, 251(2): 398-407.
- [23] KIM S, NAIK M, SIGMUND E, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the kidneys and the urinary tract [J] . Magn Reson Imaging Clin N Am, 2008, 16(4): 585-596.
- [24] GUDBJARTSSON T, HARDARSON S, PETURSDOTTIR V, et al. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients [J] . Eur Urol, 2005, 48(4): 593-600.
- [25] SCHRADER A J, OLBERT P J, HEGELE A, et al. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: current therapeutic options [J] . BJU Int, 2008, 101(11): 1343-1345.
- [26] INCI E, HOCAOGLU E, AYDIN S, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in evaluation of primary solid and cystic renal masses using the Bosniak classification [J] . Eur J Radiol, 2012, 81(5): 815-820.
- [27] YU X, LIN M, OUYANG H, et al. Application of ADC measurement in characterization of renal cell carcinomas with different pathological types and grades by 3.0T diffusion-weighted MRI [J] . Eur J Radiol, 2012, 81(11): 3061-3066.
- [28] MINARDI D, LUCARINI G, MAZZUCHELLI R, et al. Prognostic role of Fuhrman grade and vascular endothelial growth factor in pT1a clear cell carcinoma in partial nephrectomy specimens [J] . Urol, 2005, 174(4): 1208-1212.
- [29] CHANDARANA H, LEE V S, HECHT E, et al. Comparison of biexponential and monoexponential model of diffusion weighted imaging in evaluation of renal lesions: preliminary experience [J] . Invest Radiol, 2011, 46(5): 285-291.
- [30] CHANDARANA H, KANG S K, WONG S, et al. Diffusion-weighted intravoxel incoherent motion imaging of renal tumors with histopathologic correlation [J] . Invest Radiol, 2012, 47(12): 688-696.
- [31] RHEINHEIMER S, STIELTJES B, SCHNEIDER F, et al. Investigation of renal lesions by diffusion-weighted magnetic resonance imaging applying intravoxel incoherent motion-derived parameters--initial experience [J] . Eur J Radiol, 2012, 81(3): 310-316.

(收稿日期: 2013-09-13 修回日期: 2014-01-07)