



· 综述 ·

功能磁共振成像在前列腺癌放疗中应用进展

常浩宇¹, 赵改花², 田 龙¹, 胡逸民³, 赵 鑫¹

1. 河北北方学院附属第一医院放疗科, 河北 张家口 075000;
2. 邯郸市中心医院医学影像中心, 河北 邯郸 056000;
3. 中国医学科学院肿瘤医院放疗科, 北京 100021

[摘要] 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)基于其优势已广泛应用于前列腺癌(prostate cancer, PCa)放疗中。具有定量特性的功能MRI(functional MRI, f-MRI)在优化PCa放疗计划设计和位置验证中具有重要临床价值,在提高了放疗效果的同时, f-MRI还为疗效评价提供了可靠参考。本综述对传统和最新f-MRI在PCa放疗中的应用原理和效果进行介绍,以期填补国内空白和完善医学影像理论体系,并为相关从业者提供研究参考。

[关键词] 前列腺癌; 弥散加权成像; 磁共振波谱; 血氧水平依赖磁共振成像; 氨基质子转移成像; 超级化磁共振成像
中图分类号: R737.25; R445.2 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.02.014

Application progress of functional magnetic resonance imaging in radiotherapy for prostate cancer CHANG Haoyu¹, ZHAO Gaihua², TIAN Long¹, HU Yimin³, ZHAO Xin¹ (1. Department of Radiotherapy, The First Affiliated Hospital of Hebei Northern University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China; 2. Department of Medical Imaging Center, Handan Central Hospital, Handan 056000, Hebei Province, China; 3. Department of Radiotherapy, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Correspondence to: TIAN Long E-mail: 1277473912@qq.com

[Abstract] Magnetic resonance imaging (MRI) had been widely used in the process of radiotherapy for prostate cancer (PCa) based on the advantages. Functional MRI (f-MRI) with quantitative characteristic had important clinical value in optimizing the PCa radiotherapy plan design and location verification. While improving the curative effect of radiotherapy, f-MRI also provided a reliable reference for the evaluation of curative effect. This review introduced the application principle and effect of traditional and latest f-MRI in PCa radiotherapy, in order to fill the domestic gap, improve the theoretical system of medical imaging, and provide research reference for relevant practitioners.

[Key words] Prostate cancer; Diffusion-weighted imaging; Magnetic resonance spectroscopy; Blood oxygen level dependent magnetic resonance imaging; Amide proton transfer imaging; Hyperpolarized magnetic resonance imaging

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)凭借其远高于计算机体层成像(computed tomography, CT)的软组织分辨率的优势,是目前颅脑、脊椎和腹盆腔等部位的最佳成像方法^[1]。MRI已应用于前列腺癌(prostate cancer, PCa)放疗中^[2],例如计划设计时,有基于MRI-CT融合或单独基于MRI联合合成CT的靶区轮廓勾画和剂量计算;位置验证时,有基于

骨骼、软组织或黄金基准标志物(gold fiducial marker, GFM)的MRI图像引导放疗^[3]。此外,具有定量特性的功能MRI(functional MRI, f-MRI)也在近年来应用于PCa放疗中^[4],例如弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、动态对比增强MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)和磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)等

基金项目: 张家口市重点研发计划项目(1921002B)

通信作者: 田 龙 E-mail: 1277473912@qq.com

传统f-MRI。同时，还包括血氧水平依赖MRI（blood oxygen level dependent MRI, BOLD-MRI）、氨基质子转移（amide proton transfer, APT）成像和超级化MRI（hyperpolarized MRI, ^1H -MRI）等能够提供更丰富、多样的功能定量信息的最新f-MRI。f-MRI的应用优化了PCa放疗过程，对提高放疗效果和疗效评价准确度具有重要意义。本综述旨在详细介绍f-MRI优化PCa放疗计划设计、位置验证和疗效评价的原理和效果，从而为f-MRI在PCa放疗中应用的推广和研究的深入提供理论基础。

1 传统f-MRI在PCa放疗中的应用

1.1 DWI的应用

肿瘤组织水分子表观弥散系数（apparent diffusion coefficient, ADC）低于正常组织，这是DWI的基本原理^[5-6]。首先，在PCa放疗计划设计中，特别是当肿瘤位于前列腺外周带时，可根据ADC差异提高靶区轮廓准确度^[7]。笔者一项单独基于MRI联合合成CT的关于10例PCa患者靶区轮廓的研究^[8]发现，单独基于T2加权成像（T2-weighted imaging, T2WI）时，计划靶区（planning target volume, PTV）轮廓的操作者间豪斯多夫距离为（ 4.09 ± 0.27 ）mm，戴斯相似系数为 0.97 ± 0.02 ，Cohen's Kappa系数为 0.94 ± 0.01 ，采用T2WI同DWI融合图像后，豪斯多夫距离〔（ 1.22 ± 0.19 ）mm〕显著下降，戴斯相似系数（ 0.98 ± 0.01 ）和Cohen's Kappa系数（ 0.97 ± 0.02 ）显著上升，PTV边界缩小至原来的90%~95%。DWI的应用提高了PTV轮廓的操作者间一致性和准确度，为优化和缩小PTV边界提供了方法和数据参考。图1为分支研究中1例患者PCa靶区两种图像，融合图像上肿瘤组织（长箭头所示）相对正常组织（短箭头所示）密度分辨率显著高于T2WI上相应参数。总之，DWI优化了PCa放疗计划设计中PTV边界。

其次，GFM无论在计划设计时的MRI-CT图像融合中，还是在之后图像引导放疗中均扮演着重要角色，特别是基于GFM的靶区位置验证准确度显著高于基于骨骼或软组织^[8]。由于

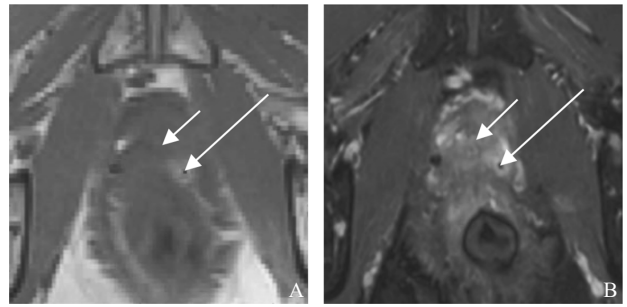


图1 两种PCa图像

A: T2WI; B: T2WI同DWI融合图像。

GFM不具有ADC，可借此显著提高其辨识度。笔者一项关于10例PCa患者GFM辨识率的分支研究^[8]发现，单独基于T2WI的GFM辨识率为3/30（10.00%），基于T2WI同DWI融合图像的GFM辨识率为29/30（96.67%）。图2为分支研究中1例患者PCa靶区3种图像，CT图像上高亮度放射状影为GFM（箭头所示）；T2WI上GFM辨识度低，若无CT或DWI辅助则无法辨识；融合图像上无信号、边界清晰且规则圆形空洞为GFM（箭头所示），辨识率高。DWI不仅可显著提高GFM辨识度，还可清晰、准确地显示其边界，为之后GFM质心空间坐标计算创造优越条件^[9-10]。上述过程为提高基于GFM的MRI-CT图像融合和位置验证的准确度奠定了基础。总之，DWI优化了PCa放疗计划设计和位置验证中GFM应用过程。

最后，可通过肿瘤组织ADC评价放疗效果。放疗开始后，肿瘤组织ADC会先于前列腺特异性抗原（prostate-specific antigen, PSA）变化而持续上升。放疗结束后，受损的肿瘤组织ADC又会快速恢复至正常水平^[11]。因此，肿瘤组织ADC的变化可作为疗效评价的参考，联合PSA和其他影像学资料可提高预后判断准确度。

目前尚无弥散峰度成像和弥散张量成像在PCa放疗中应用的报道，两者仅在诊断和放疗导致的前列腺周围神经损伤评估中具有一定价值^[12-13]。DWI的应用存在一定局限性，例如同组织ADC重复性较差、图像几何失真较大等，联合其他MRI可有效地解决上述问题。

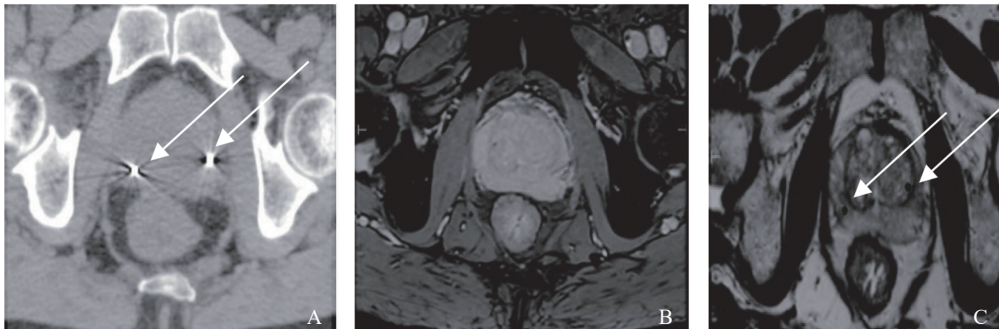


图2 3种图像上GFM

A: CT; B: T2WI; C: T2WI同DWI融合图像。

1.2 DCE-MRI的应用

正常组织血管渗透特性 (vascular permeability, VP) < 高分化肿瘤组织VP < 低分化肿瘤组织VP, 这是DCE-MRI的基本原理^[14-15]。首先, DCE-MRI在PCa放疗计划设计时靶区勾画中具有重要意义。PCa靶区包括影像学可鉴的大体肿瘤区 (gross tumor volume, GTV), 涵盖浸润、侵袭等亚临床病灶的临床靶区 (clinical target volume, CTV) 以及考虑了所有误差因素的PTV。其中, 用于确定潜在肿瘤区域的CTV仅凭肉眼很难勾画。传统CTV勾画时, 使用治疗计划系统在GTV基础上依据指南或经验均匀外扩形成CTV^[16-17]。该方法主观性较强, 自适应性较差, 并不适合所有患者。浸润和侵袭性较强的CTV肿瘤细胞分化程度低, 属于低分化肿瘤组织, 因此VP显著高于正常组织和分化程度较高的GTV, 根据不同VP值成像并勾画的CTV更为科学合理。图3为1例患者 (已死亡) PCa靶区3种图像^[8], 某层面PCa靶区组织切片上蓝色点染为CTV边界; T2WI相应层面上由1名

具有10余年靶区勾画经验的医师在裸眼条件下勾画CTV边界 (白边), 基本同前者相似; 融合图像上红色箭头所示白色像素为GTV, 黑色箭头所示粉色像素为CTV, 蓝色箭头所示紫色像素为正常组织, 其中CTV边界明显不同于前两者。若采用图3A和B的CTV边界, 则一部分正常组织会受到超量照射 (蓝色箭头所示), 若根据指南或经验均匀外扩GTV形成CTV, 则图3C右上向一部分CTV区域 (黑色箭头所示) 会被误判为正常组织而欠量照射。总之, DCE-MRI优化了PCa放疗计划设计中CTV勾画过程。

其次, 可通过DCE-MRI的肿瘤组织容积转移参数 K^{trans} 和回流速率参数 K_{ep} 评价放疗效果。放疗会导致肿瘤组织广泛纤维化和凝固性坏死, 从而导致上述参数显著下降。因此, 肿瘤组织上述参数的变化可作为疗效评价的参考, 联合PSA、其他影像学资料或f-MRI参数可提高预后判断的准确度^[19]。DCE-MRI的应用存在一定局限性, 例如图像采集时间较长、空间分辨率较低等, 需进一步优化设备软、硬件以解决上述问题。

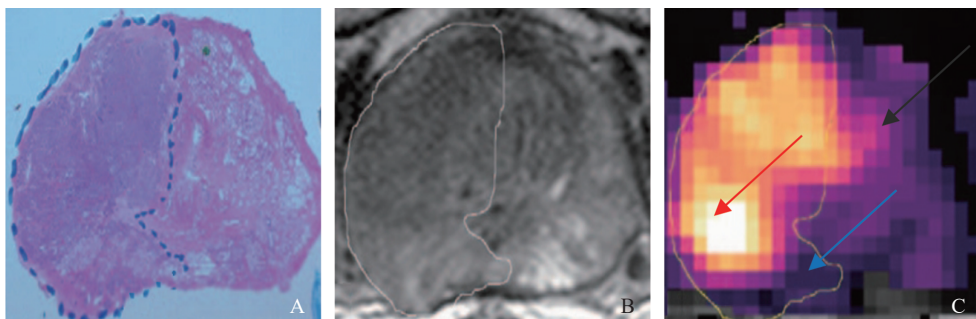


图3 不同图像上PCa靶区CTV边界

A: 高倍镜HE染色图像 ($\times 40$); B: T2WI; C: T2WI同DCE-MRI融合图像。

1.3 MRS的应用

波谱分析得到的肿瘤组织代谢产物含量比值显著高于正常组织，这是MRS的基本原理^[20-21]。相较于DWI和DCE-MRI，MRS在PCa放疗中应用较少。首先，MRS在PCa放疗计划设计时靶区检验中具有一定意义，特别是CTV边界的检验。将MRS网格置于CTV边界上检验其准确度，以避免正常组织超量照射和CTV欠量照射^[21]。图4为国外相关研究^[21]中1例应用了MRS的患者PCa靶区图像，融合图像上勾画的CTV边界（红边）内波谱分析均显示异常的高胆碱峰值和低柠檬酸峰值（灰色方框为MRS网格，红色箭头指肿瘤组织的异常峰值波谱，蓝色箭头指正常组织的峰值波谱），代谢产物比值均高于正常值0.48。但MRS结果显示，CTV边界周围还存在3个峰值异常区域（分别以蓝、绿、粉红色代表），需采取措施进一步验证CTV边界，例如穿刺活检或联合其他影像学资料和f-MRI参数。总之，MRS在一定程度上优化了PCa放疗计划设计中CTV边界。

其次，MRS在PCa放疗效果评价中具有一定意义，例如对复发性病灶的预测和辨识^[22]。MRS的应用存在较大局限性，其空间分辨率低，光谱图像采集时间长且伪影严重，容易导致假阳性判断^[23]，上述局限导致MRS在PCa放疗中应用远不及DWI和DCE-MRI。

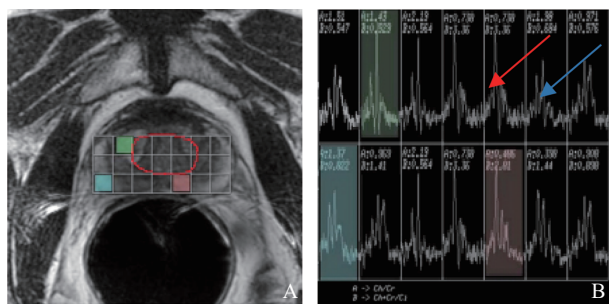


图4 MRS对CTV边界进行检验^[21]

A: T2WI同MRS融合图像；B: CTV边界内、外峰值波谱。

2 最新f-MRI在PCa放疗中的应用

2.1 BOLD-MRI的应用

成像时交替进行高浓度氧（95% O₂/5%

CO₂）和正常呼吸，改变PCa靶区中含氧血红蛋白和强磁性的去氧血红蛋白含量，这是BOLD-MRI的基本原理^[24-25]。BOLD-MRI主要应用于对颅脑肿瘤的诊疗，近年来才应用于PCa放疗。BOLD-MRI在PCa放疗计划设计时靶区检验中具有一定意义，主要是CTV边界的检验。相较于正常组织，PCa靶区内血流动力学参数显著提高，当吸入高浓度氧后前述各成分含量改变尤为显著^[26]。图5为国外相关研究^[25]中1例应用了BOLD-MRI的患者PCa靶区图像，BOLD-MRI上肿瘤组织血氧增强比显著高于正常组织，基本同下方肌肉相当。T2WI上勾画的CTV边界（白边）同BOLD-MRI结果显著不同，左上向CTV区域存在假阳性，会造成正常组织超量照射。总之，BOLD-MRI为PCa放疗计划设计中CTV边界的检验提供了有限参考。BOLD-MRI的应用存在较大局限性^[26]，其空间分辨率低，假阳性判断较多（例如图5B靶区右向高血氧增强比区域），因而制约了BOLD-MRI的临床应用。

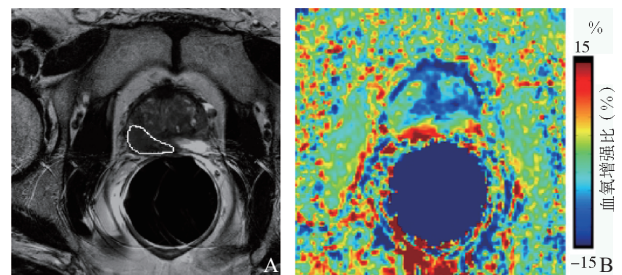


图5 BOLD-MRI对CTV边界进行检验^[25]

A: T2WI; B: BOLD-MRI。

2.2 APT成像的应用

氨基蛋白质等含量变化会造成APT率差异，这是APT成像的基本原理^[27-28]。目前，关于APT成像在PCa放疗中应用的报道极少。APT成像在PCa放疗计划设计时靶区判断中具有一定意义，主要是GTV的判断。PCa放疗计划中，仅凭影像学资料判断精囊是否受侵存在一定难度，这直接影响了GTV范围的确定。APT成像上受侵的精囊表现出远高于正常组织甚至PCa原发灶的APT率（受侵精囊APT率约为15.10%，正常组织约为0.80%，囊肿约为6.40%，PCa原发灶约为

5.80%)。图6为国外相关研究^[27]中1例应用了APT成像的患者PCa靶区图像, T2WI上精囊(蓝色箭头所示)受侵情况远不及APT成像上容易判断(红边为受侵精囊)。总之, APT成像为PCa放疗计划设计中GTV范围的确定提供了一定参考。APT成像的应用存在较大局限性^[29], 其空间分辨率低, 区分PCa原发灶和囊肿能力较差, 因而制约了APT成像的临床应用。

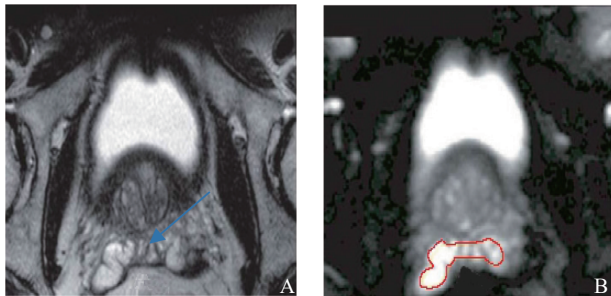


图6 APT成像对GTV范围进行判断^[27]

A: T2WI; B: APT成像。

2.3 ¹H-MRI的应用

使用溶解性动态核极化偏振器对¹³C-丙酮酸富集区域(例如PCa靶区)进行超级化可获得显著增强的MRI信号^[30-31], 这是¹H-MRI的基本原理。目前, 未见关于¹H-MRI在PCa放疗中应用的报道。Korenchan等^[32]进行了¹H-MRI在小鼠PCa放疗计划设计中的应用研究, 发现¹H-MRI可通过两种途径(乳酸/丙酮酸值和pH值)对靶区高、低分化区域进行成像。图7为相关研究^[32]中1例应用了¹H-MRI的小鼠PCa靶区图像, T2WI同¹H-MRI融合图像上高乳酸/丙酮酸值区域为高分化靶区(红边), 低值区域为低分化靶区

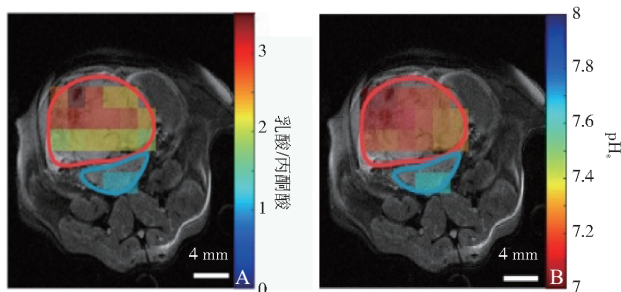


图7 小鼠PCa ¹H-MRI途径和结果^[32]

A: 乳酸/丙酮酸值成像; B: pH值成像。

(蓝边); 相应的低pH值区域为高分化靶区(红边), 高值区域为低分化靶区(蓝边)。两种途径具有较好的一致性, 且均与组织学分析结果一致。该项技术未来或许可用于人体试验中, 为PCa放疗计划设计中GTV和CTV边界的检验提供参考。

3 小结

本综述对传统和最新f-MRI进行了较为全面的介绍, 包括其在PCa放疗中的作用原理和效果, 旨在填补国内空白和完善医学影像理论体系, 并为广大相关从业者提供研究参考。f-MRI对优化PCa放疗计划设计和位置验证具有重要临床价值, 在提高放疗效果的同时, f-MRI还可为疗效评价提供可靠的参考。未来f-MRI研究重点在于以下几方面: ① f-MRI时降低体位固定所使用的热塑膜或真空垫对其影响^[33]; ② 提高软、硬件水平, 从而降低图像几何失真和提高空间分辨率^[34]; ③ 建立国内致力于f-MRI标准化的功能成像生物标志物联盟^[35]。

[参考文献]

- [1] FELISI M, MONTI A F, LIZIO D, et al. MRI only in a patient with prostate cancer with bilateral metal hip prostheses: case study [J]. Tumori, 2021, 107(6): NP41-NP44.
- [2] BROOKS R L, MCCALLUM H M, PEARSON R A, et al. Are cone beam CT image matching skills transferrable from planning CT to planning MRI for MR-only prostate radiotherapy? [J]. Br J Radiol, 2021, 94(1123): 20210146.
- [3] MORADI F, FAROLFI A, FANTI S, et al. Prostate cancer: molecular imaging and MRI [J]. Eur J Radiol, 2021, 143: 109893.
- [4] 李梦思, 李文政. 定量功能磁共振成像技术在前列腺癌中的临床应用及进展 [J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(4): 414-420.
- [5] 刘啸峰, 翟建. 前列腺癌MRI新技术进展 [J]. 医学影像学杂志, 2019, 29(1): 152-155.
- [6] MOLINELLI V, ANGERETTI M G, DUKA E, et al. Role of MRI and added value of diffusion-weighted and gadolinium-enhanced MRI for the diagnosis of local recurrence from rectal cancer [J]. Abdom Radiol (NY), 2018, 43(11): 2903-2912.
- [7] GIGANTI F, PECORARO M, FIERRO D, et al. DWI and PRECISE criteria in men on active surveillance for prostate cancer: a multicentre preliminary experience of different ADC calculations [J]. Magn Reson Imaging, 2020, 67: 50-58.
- [8] 田龙, 范学武, 许蕊, 等. 对比T2WI与T2*WI用于前列腺癌放射治疗计划的效果 [J]. 中国介入影像与治疗学,

- 2022, 19(4): 239–244.
- [9] SI Y, LIU R B. Diagnostic performance of monoexponential DWI versus diffusion kurtosis imaging in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J] . AJR Am J Roentgenol, 2018, 211(2): 358–368.
- [10] SIDDIQUI K, MAGSI K, IQBAL J, et al. To determine the diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of prostate carcinoma taking histopathology as the gold standard [J] . Cureus, 2021, 13(11): e19508.
- [11] YANG L, TAN Y C, DAN H L, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted imaging combined with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J] . Acta Radiol, 2021, 62(9): 1238–1247.
- [12] 沈建良, 王世威, 马向征, 等. 磁共振扩散峰度成像对前列腺癌的诊断价值 [J] . 浙江临床医学, 2021, 23(7): 1020–1022.
- [13] 郑淑梅. 动态增强磁共振与扩散张量成像对前列腺中央区良恶性结节的诊断价值 [J] . 中国医疗器械信息, 2020, 26(7): 45.
- [14] FERNANDES C D, MISCHI M, WIJKSTRA H, et al. Radiomic combination of spatial and temporal features extracted from DCE-MRI for prostate cancer detection [J] . Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2021, 2021: 3153–3156.
- [15] BREIT H C, BLOCK T K, WINKEL D J, et al. Revisiting DCE-MRI: Classification of prostate tissue using descriptive signal enhancement features derived from DCE-MRI acquisition with high spatiotemporal resolution [J] . Invest Radiol, 2021, 56(9): 553–562.
- [16] GIBBONS M, STAROBINETS O, SIMKO J P, et al. Identification of prostate cancer using multiparametric MR imaging characteristics of prostate tissues referenced to whole mount histopathology [J] . Magn Reson Imaging, 2022, 85: 251–261.
- [17] MEYER H J, WIENKE A, SUROV A. Can dynamic contrast enhanced MRI predict gleason score in prostate cancer? A systematic review and meta analysis [J] . Urol Oncol, 2021, 39(11): 784.e17–784.784.e25.
- [18] RAZEK A A K A, EL-DIASTY T, ELHENDY A, et al. Prostate imaging reporting and data system (PI-RADS): what the radiologists need to know? [J] . Clin Imaging, 2021, 79: 183–200.
- [19] CHEN C, YANG Z H, SWEENEY E, et al. Prostate heterogeneity correlates with clinical features on multiparametric MRI [J] . Abdom Radiol (NY), 2021, 46(11): 5369–5376.
- [20] SHARMA U, JAGANNATHAN N R. Metabolism of prostate cancer by magnetic resonance spectroscopy (MRS) [J] . Biophys Rev, 2020, 12(5): 1163–1173.
- [21] JULIÀ-SAPÉ M, CANDIOTA A P, ARÚS C. Cancer metabolism in a snapshot: MRS(I) [J] . NMR Biomed, 2019, 32(10): e4054.
- [22] 顾娟, 韩文淮, 李景. MRS联合表观弥散系数、血清PSA诊断前列腺癌的临床价值 [J] . 河北医药, 2019, 41(16): 2432–2435.
- [23] 牛磊, 崔文, 王明皓, 等. 多参数3.0 T MRI在前列腺癌诊断中的应用研究 [J] . 实用放射学杂志, 2019, 35(11): 1848–1851.
- [24] ULUDAG K, HAVLICEK M. Determining laminar neuronal activity from BOLD fMRI using a generative model [J] . Prog Neurobiol, 2021, 207: 102055.
- [25] HAN S, EUN S, CHO H, et al. Improvement of sensitivity and specificity for laminar BOLD fMRI with double spin-echo EPI in humans at 7 T [J] . Neuroimage, 2021, 241: 118435.
- [26] 师轲, 杨志刚, 郭应坤, 等. 血氧水平依赖磁共振成像技术在心血管疾病中的应用进展 [J] . 磁共振成像, 2021, 12(2): 109–112.
- [27] ZHANG N, KANG J Y, WANG H L, et al. Differentiation of fibroadenomas versus malignant breast tumors utilizing three-dimensional amide proton transfer weighted magnetic resonance imaging [J] . Clin Imaging, 2022, 81: 15–23.
- [28] ZHANG H, ZHOU J Y, PENG Y. Amide proton transfer-weighted MR imaging of pediatric central nervous system diseases [J] . Magn Reson Imaging Clin N Am, 2021, 29(4): 631–641.
- [29] 殷慧佳, 韩东明, 翟战胜, 等. 氨基质子转移成像对前列腺癌与良性前列腺增生的鉴别诊断价值 [J] . 中国医学影像学杂志, 2019, 27(12): 938–941.
- [30] TUTHILL T A, ROSS T T. Editorial for “In vivo magnetic resonance spectroscopy of hyperpolarized [1- ¹³C] Pyruvate in a Guinea pig model of life-long western diet consumption and non-alcoholic fatty liver disease development” [J] . Magnetic Resonance Imaging, 2021, 54(5): 1415–1416.
- [31] LEWIS A J M, TYLER D J, RIDER O. Clinical cardiovascular applications of hyperpolarized magnetic resonance [J] . Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(2): 231–240.
- [32] KORENCHAN D E, BOK R, SRIRAM R, et al. Hyperpolarized *in vivo* pH imaging reveals grade-dependent acidification in prostate cancer [J] . Oncotarget, 2019, 10(58): 6096–6110.
- [33] GUPTA A, DUNLOP A, MITCHELL A, et al. Online adaptive radiotherapy for head and neck cancers on the MR linear accelerator: introducing a novel modified adapt-to-shape approach [J] . Clin Transl Radiat Oncol, 2022, 32: 48–51.
- [34] SPINDELDREIER C K, KLÜTER S, HOEGEN P, et al. MR-guided radiotherapy of moving targets [J] . Radiologe, 2021, 61(Suppl 1): 39–48.
- [35] LARRY G, KESSLER, HUIMAN X, et al. The emerging science of quantitative imaging biomarkers terminology and definitions for scientific studies and regulatory submissions [J] . Stat Methods Med Res, 2015, 24(1): 9–26.

(收稿日期: 2022-12-13 修回日期: 2023-01-16)