

- [13] LILI E, CHATZISTAMATIOU K, KALPAKTSIDOU-VAKIANI A, et al. Low recurrence rate of high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful excision and routine colposcopy during follow-up[J]. *Medicine*, 2018, 97(4): e9719.
- [14] BERGERON C, IKENBERG H, SIDERI M, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results[J]. *Cancer Cytopathol*, 2015, 123(6): 373-381.
- [15] UIJTERWAAL M H, POLMAN N J, WITTE B I, et al. Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: Baseline and longitudinal data[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(10):2361-2368.
- [16] HEBBAR A, MURTHY V S. Role of p16/INK4a and Ki-67 as specific biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia: An institutional study[J]. *J Lab Physicians*, 2017, 9(2): 104-110.

磁共振弥散加权成像体积法对局部晚期直肠癌新辅助放化疗完全反应的评估价值

苏佳娜¹, 麦盛始², 陈 韵³, 甄秀琴¹, 杨冠宁¹, 陈泽文¹ (1. 广东省江门市新会区人民医院, 广东江门 529100; 2. 海南省三亚市人民医院放射科, 海南三亚 572000; 3. 广东医科大学附属第一医院放射科, 广东湛江 524001)

摘要:目的 探讨磁共振弥散加权成像(DWI)对局部晚期直肠癌新辅助放化疗(NCRT)病理完全反应(CR)的预测价值。方法 50例局部晚期直肠癌患者在NCRT前后采用MRI、DWI技术评估肿瘤体积和表观扩散系数(ADC),并用ROC曲线分析比较DWI、MRI肿瘤体积测量及ADC对CR的诊断效能。结果 DWI分析显示,CR组肿瘤体积平均减少率为91.2%,非CR组为70.1%,两者差异有统计学意义($P < 0.01$)。ROC分析显示,DWI肿瘤测量体积法对CR诊断的灵敏度、特异度、准确性均高于MRI肿瘤体积法和ADC法。结论 NCRT后DWI肿瘤体积测量法可用于评估局部晚期直肠癌对新辅助放化疗反应。

关键词: 磁共振弥散加权成像; 表观扩散系数; 肿瘤体积; 局部晚期直肠癌; 新辅助放化疗

中图分类号: R 735.3

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)04-0474-05

Diffusion-weighted imaging for assessing complete response of neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer

SU Jia-na¹, MAI Sheng-shi², CHEN Yun³, ZHEN Xiu-qin¹, YANG Guan-ning¹, CHEN Ze-wen¹ (1. Xinhui People's Hospital, Jiangmen 529100, China; 2. Department of Radiology, Sanya People's Hospital, Sanya 572000, China; 3. Department of Radiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Objective To explore the predictive value of diffusion-weighted imaging (DWI) for pathological complete response (CR) of neoadjuvant chemoradiotherapy (NCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC). Methods Tumor volume and apparent diffusion coefficient (ADC) were evaluated by MRI and DWI in 50 LARC patients before and after NCRT. The diagnostic accuracy of tumor volume and ADC after NCRT was compared by ROC curve. Results DWI showed that the mean reduction of tumor volume was higher in CR group than in non-CR group (91.2% vs 70.1%, $P < 0.01$). ROC analysis demonstrated that the sensitivity, specificity and accuracy of DWI for tumor volume were superior to those of MRI and ADC. Conclusion Tumor volume measurement of DWI is feasible to evaluate the NCRT response in LARC.

Key words: rectal cancer; diffusion weighted imaging; apparent diffusion coefficient; neoadjuvant chemoradiotherapy

收稿日期: 2020-02-18; 修订日期: 2020-06-18

作者简介: 苏佳娜(1984-),女,学士,主治医师

新辅助化疗(NCRT)已成为局部晚期直肠癌患者的标准治疗方法^[1],其临床效果在很大程度上取决于肿瘤对NCRT的反应。NCRT后病理完全反应(CR)的患者显示出较好的长期预后,局部或远处复发的风险较低^[2]。由于术前长疗程NCRT的反应有显著的个体差异,10%~30%患者有完全的病理反应,54%~75%患者肿瘤缩小,其余无反应^[3]。因此,对治疗反应进行准确、早期评估非常必要。常规磁共振成像(MRI)不能可靠地预测肿瘤对NCRT的反应,主要由于MRI对活肿瘤、残留的非肿瘤纤维组织和纤维增生反应的鉴别能力有限^[4]。磁共振弥散加权成像(DWI)是一种功能成像技术,能产生定性和定量信息,并提供有关肿瘤细胞数量、细胞膜完整性和微循环的独特见解^[5]。表观扩散系数(ADC)是组织扩散特性的定量表达,在扩散限制区内呈下降趋势。近年来,研究人员利用DWI来确定NCRT对局部晚期直肠肿瘤的治疗效果^[6],但关于DWI作为直肠癌患者抗癌治疗反应预测工具价值的报道文献尚少。在这项研究中,我们通过分析局部晚期直肠癌患者NCRT前后的DWI参数的变化,前瞻性检验了DWI是否能准确预测CR。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2016年5月-2019年4月对50例局部晚期直肠癌患者进行前瞻性分析。纳入标准为:(1)根据内窥镜结肠镜检查确认患者直肠癌,经活检证实为直肠非黏液性腺癌,无转移性疾病;(2)病理分期 \geq T3和/或淋巴结阳性;(3)NCRT治疗后再手术治疗。排除标

准为:(1)有骨盆放疗或化疗史,其他恶性肿瘤或远处转移史的患者;(2)未接受手术治疗的患者。其中男32例,女18例;年龄36~73岁,平均54.4岁;超低位前切除术25例,腹会阴切除术12例,低位前切除术11例,经肛门切除术2例。患者NCRT前后的放射学和病理分期见表1。该研究得到医院伦理委员会的批准,患者知情同意。

表1 观察对象NCRT前后的放射学和病理分期 (例)

		NCRT后分期(基于病理学)				
		CR	T1	T2	T3	T4
NCRT前分期 (基于MRI)	T3	16	3	8	17	1
	T4	2	0	1	2	0

1.2 MRI技术

所有患者均在NCRT前接受1次MRI检查以确定原发肿瘤的分期,并在完成NCRT后6周再次进行MRI检查以评估疗效。第2次MRI检查和手术之间的中位间隔时间为15 d(范围14~17 d)。使用1.5T MRI(德国Siemens公司)系统进行MRI研究,将专用的六通道人体相控阵线圈应用于患者的前侧和另一六通道的脊柱线圈应用于后侧。MRI方法和序列参数总结见表2。

1.3 肿瘤体积分析

由具有丰富临床经验的放射线医生通过图片存档和通信系统(PACS)对直肠MRI进行分析。在没有相关病理状态信息的情况下,通过手动在轴向T2加权MRI上绘制肿瘤边界并放置感兴趣区域(ROI)来计算病变的横截面积,然后通过将横截面积乘以层面厚度得到该层面的肿瘤体积,将所有层面的肿瘤体

表2 直肠MRI参数与DWI技术

参数	T1加权斜轴	T2加权矢状位和冠状位	T2加权斜轴	DWI($b=0, 150, 1\ 000\ \text{s/mm}^2$)
重复时间/ms	623	4\ 050~6\ 860	5\ 870	8\ 600
回波时间/ms	12	78~90	89	90
回波链长度(ETL)	2	16	16	1
扫描视野/mm	170×181	228×240、241×300	171×180	176×220
矩阵	195×256	220×256、288×448	220×256	90×128
层厚/mm	3	4	3	4
层距/mm	0	0	0	0
NEX	3	3	4	6
IPAT	2	2	2	0
带宽	192	300、195	300	1\ 400
捕获时间/min	3.41	2.02、4.00	3.13	6.24
脂肪抑制	否	否	否	是

积叠加计算整个肿瘤体积。2周的间隔后, 以与T2加权图像分析相同的方式在DWI上再次测量肿瘤体积。在DWI分析过程中, 以T2加权MRI中的肿瘤位置作为参考。在NCRT之前的T2加权MRI上, 与正常相邻的肌肉直肠壁相对较低的低信号相比, 肿瘤定义为具有高等信号的区域。在NCRT后T2加权MRI上, 原发性肿瘤位置明显低信号强度的区域被解释为纤维化, 因此将它们排除在体积测量外^[7]。在DWI肿瘤体积分析中, 与正常肠壁或低信号强度组织背景相比, 高信号强度区域视为肿瘤。在T2加权MRI和DWI分析中, 均比较了NCRT前后的体积变化。肿瘤体积减少率=(NCRT前肿瘤体积 - NCRT后肿瘤体积)/NCRT后肿瘤体积 × 100%。

1.4 ADC的测量

扩散图像在MatLab软件中导出。使用双指数衰减模型自动计算ADC。首先, 在16~56 mm²调整ROI的面积, 然后将至少4个ROI放在每个轴向图像的肿瘤上, 直到它们覆盖整个肿瘤体积。自动计算肿瘤的平均ADC(图1)。选择150和1 000 s/mm²的b值消除ADC图上的灌注效应。ADC是用两个b值(150和1 000 s/mm²)的信号强度自动计算的, 公式如下: $ADC = [\ln(S_{150}) - \ln(S_{1000})] / (1000 - 150)$, 其中S₁₅₀表示b值为150 s/mm²的DWI上的信号强度, S₁₀₀₀表示b值为1 000 s/mm²的DWI上的信号强度。

1.5 NCRT方案

术前采用三平面技术(后前区和两个外侧区)进行放射治疗, 总剂量为45 Gy, 周一至周五每天每部分1.8 Gy。临床靶区包括直肠肿瘤、全直肠系膜、髂内及髂外淋巴结和盆腔淋巴结。用准直器保护小肠和骨髓。新辅助化疗与放疗同时进行。从放射治疗的第1天开始, 患者连续5周每周口服卡培他滨625 mg/m²(2次/d, 周一至周五)和静脉滴注奥沙利铂50 mg/m²。新辅助治疗完成后, 计划于5~8周进行手

术切除。

1.6 参考标准

手术标本作为参考标准。病理分期以TNM分期系统为基础, 根据文献^[8]提出的病理分型确定NCRT后的肿瘤反应, 反应分级如下: 0级, 无消退; 1级, 消退占肿瘤块的25%或更少(最低反应); 2级, 消退占肿瘤块的26%~50%(中度反应); 3级, 超过50%肿瘤消退; 4级, 没有肿瘤细胞, 只有纤维组织(CR)。

1.7 统计学处理

使用SPSS19.0统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用配对t或t检验。采用ROC曲线分析比较肿瘤体积和NCRT后ADC的诊断准确性。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤体积分析

在DWI分析中, CR组的肿瘤体积减少率平均为91.2%, 非CR组为70.1%, 两者差异有统计学意义(P<0.01); NCRT后, CR组在DWI测量的肿瘤体积比MRI测量的明显缩小(P<0.05), 见表3。

表3 MRI与DWI测量NCRT前后肿瘤体积的比较

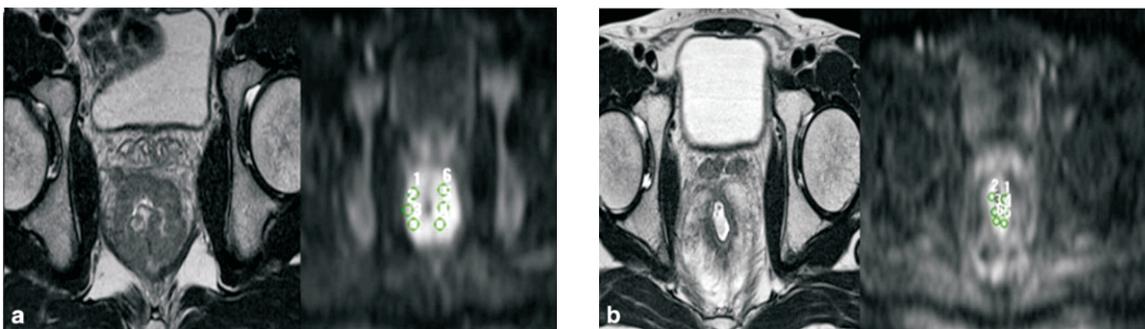
组别	n	$\bar{x} \pm s, \text{mm}^3$			
		MRI肿瘤体积测量		DWI肿瘤体积测量	
		NCRT前	NCRT后	NCRT前	NCRT后
CR组	18	17.0 ± 13.4	2.4 ± 1.3	12.2 ± 10.6	1.2 ± 0.8 ^{ab}
非CR组	32	13.5 ± 13.0	4.5 ± 3.2	12.1 ± 11.0	3.6 ± 2.1

与同组NCRT后比较: ^aP<0.05; 与非CR组比较: ^bP<0.05

2.2 肿瘤ADC分析

NCRT后, CR组平均ADC值明显高于非CR组(P<0.05), 见表4。

2.3 DWI肿瘤体积法、MRI肿瘤体积法和NCRT后



a、b分别是患有CR的45岁男性的NCRT之前、NCRT之后的图像; 每个图像由T2加权MRI图像(左)和DWI图像(右)组成

图1 基于MATLAB的软件对ADC进行测量

ADC预测CR的准确性

DWI肿瘤测量体积法对CR诊断的灵敏度、特异度、准确性均高于MRI肿瘤体积法和ADC法,见表5、图2。

表4 CR组和非CR组NCRT前后的肿瘤ADC
($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

组别	n	NCRT前95%CI	NCRT后95%CI
CR组	18	0.58 \pm 0.30	1.34 \pm 0.24 ^a
非CR组	32	0.50 \pm 0.23	1.12 \pm 0.31

与非CR组比较: ^a $P < 0.05$

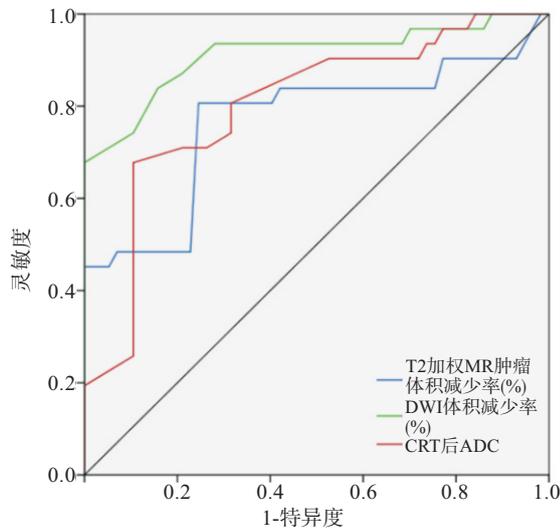


图2 DWI肿瘤体积减少率、MRI肿瘤体积减少率以及NCRT后ADC预测CR的ROC

3 讨论

本研究检验了DWI是否能较好预测CR,结果显示,与NCRT后ADC和T2加权MRI肿瘤体积测量相比,DWI上测量的肿瘤体积变化率预测CR的准确性更高,与以前的研究结果一致^[9]。这些结果可能会受到肿瘤体积测定方法的影响,因为DWI的解释是基于T2加权MRI确定的肿瘤位置为参考,更易于检测肿瘤,并减少对正常高信号直肠壁的误解^[9]。因此,在DWI上测得的肿瘤体积小于在T2加权MRI上测得的肿瘤体积。

基于T2加权MRI肿瘤体积测量的形态学分析在评估NCRT反应方面显示了相互矛盾的结果^[10-11]。一

些研究认为,在T2加权图像上测量的肿瘤体积在CR组和非CR组之间不存在任何差异^[12],然而,其他研究显示了显著差异^[9]。本研究结果显示,在DWI肿瘤体积测定中,CR组和非CR组的体积缩小率存在显著差异。这些结果被认为是T2加权MRI固有的局限性,不能区分残留肿瘤和完全缓解^[13]。此外,CR的小样本量和体积测量方法的差异也是影响因素,例如一些研究在T2加权MRI上测量肿瘤体积时包括相邻直肠管腔区域,而其他研究测量肿瘤体积时没有包括这些区域^[9,12]。

研究已经证实ADC在晚期直肠癌中的作用^[14]。Santamaria等^[15]研究结果显示,CR组的NCRT后ADC明显高于非CR组,准确率为79%。然而,Park等^[9]报告显示,NCRT后ADC对预测CR没有意义。在本研究中,CR组的NCRT后ADC显著高于非CR组,这一结果与Santamaria等^[15]的研究结果相似。但NCRT后ADC的准确率为77.3%,临床应用受到限制。考虑到ADC的特性,包括非常小的测量值、较大的标准差、超过30%的重现性、灌注效应和ADC测量技术,应该包括大量的研究人群来分析ADC^[16]。

在本研究18例CR患者在NCRT前均为T3或T4期。这些局部晚期T分期的优点是可以很容易地评估肿瘤体积变化并标记ROI。然而,本研究没有比较使用预设的ROI面积方法与传统的手绘ROI测量值进行半自动测量ADC的准确时间。采用预设区域ROI方法拟合的半自动测量时间不到1 min,并且覆盖了整个肿瘤体积,而手工绘制的ROI测量时间超过3 min。因此,与手工绘制的ROI测量结果相比,采用预先设定的ROI区域方法进行拟合,既方便又省时。

在NCRT后ADC的ROC曲线分析中,ADC为 $1.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 是精度最高的点,与Santamaria等^[15]的研究结果相同。NCRT后ADC的生物物理学仍未完全了解。ADC反映了组织病理学特征的明显差异。在NCRT后,肿瘤显示出具有可变程度的水肿、纤维化和炎症反应的细胞减少,其特征在于间质水含量的增加,其中存在较少的扩散障碍,有助于

表5 DWI肿瘤体积法、MRI肿瘤体积法和NCRT后ADC预测CR的准确性

指标	截止值	AUC	灵敏度/%	特异度/%	准确率/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%
DWI肿瘤体积减少率	86.9%	0.911	71.1	94.6	84.2	91.4	80.1
MRI肿瘤体积减少率	84.4%	0.746	52.1	80.8	71.4	71.4	64.8
NCRT后ADC	$1.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	0.802	66.7	83.0	77.3	68.7	81.6

ADC增加^[16]。水的扩散反映了这些微观组织病理学特征的差异。血流信号在低b值($\leq 150 \text{ s/mm}^2$)时迅速衰减,可能被误认为是扩散所致。为了排除对ADC图的灌注影响,研究使用两个b因子 150 s/mm^2 和 $1\,000 \text{ s/mm}^2$ 来评估ADC,将结果局限于肿瘤中水的扩散。在我们的研究结果中,NCRT前后的ADC低于以前的研究,这可能是由于ADC图上灌注效应的消除而受到影响^[15]。

总之,与T2加权MRI和NCRT后ADC测量值相比,NCRT后DWI肿瘤体积减少率显示出显著的CR预测优势。虽然CR组的NCRT后ADC明显高于非CR组,但由于诊断准确性低,应用临床评估CR有一定局限性。

参考文献:

- [1] 马磊,李怀章,刘广余,等.新辅助化疗后中低位直肠癌患者手术时机的选择[J].中华胃肠外科杂志,2017,20(12):1429-1430.
- [2] 严虹霞,卢艳军,李建英,等.新辅助化疗与新辅助放化疗联合直肠癌手术的治疗效果比较[J].中国医院药学杂志,2019,39(12):1287-1292.
- [3] PIZZI A D, CIANCI R, GENOVESI D, et al. Performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3.0T for early assessment of tumor response in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy[J]. *Abdom Radiol*, 2018, 43(9): 2221-2230.
- [4] 张海莲,涂文彬,王润强.磁共振成像在结直肠癌术后局部复发治疗方案中的临床价值[J].安徽医药,2019,23(5):961-964.
- [5] FOTI P V, PRIVITERA G, PIANA S, et al. Locally advanced rectal cancer: Qualitative and quantitative evaluation of diffusion-weighted MRI imaging in the response assessment after neoadjuvant chemo-radiotherapy[J]. *Eur J Radiol Open*, 2016, 3:145-152
- [6] LIU M, LV H, LIU L H, et al. Locally advanced rectal cancer: predicting non-responders to neoadjuvant chemoradiotherapy using apparent diffusion coefficient textures[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(5):1009-1012.
- [7] PARK M J, KIM S H, LEE S J, et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MRI imaging for predicting tumor clearance of the mesorectal fascia after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy[J]. *Radiology*, 2011, 260(3): 771-780.
- [8] 王林.直肠癌新辅助治疗后的治疗决策[J].中华胃肠外科杂志,2019,22(6):537-539.
- [9] PARK S H, LIM J S, LEE J, et al. Rectal mucinous adenocarcinoma: MRI imaging assessment of response to concurrent chemotherapy and radiation therapy-a hypothesis-generating study[J]. *Radiology*, 2017, 285(1): 124-133.
- [10] 魏珏,沈杰,胡志前,等.经肠超声内镜检查对直肠癌分期的诊断价值[J].中华消化杂志,2018,38(3):177-181.
- [11] 张家璐,王贵齐.超声内镜联合放大内镜窄带成像对早期结直肠癌的诊断价值[J].肿瘤研究与临床,2018,30(7):456-459.
- [12] MELLON E A, JIN W H, FRAKES J M, et al. Predictors and survival for pathologic tumor response grade in borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer treated with induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy[J]. *Acta Oncol*, 2017, 56(3):391-397.
- [13] VAN DEN BROEK J J, VAN DER WOLF F S, LAHAYE M J, et al. Accuracy of MRI in restaging locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(3): 274-283.
- [14] 程佳荣,王莉莉,黄刚,等.直肠癌全容积表观扩散系数直方图参数与其临床病理特征的相关性分析[J].解放军医学杂志,2019,44(9):763-768.
- [15] SANTAMARÍA G, BARGALLÓ X, FERNÁNDEZ P L, et al. Neoadjuvant systemic therapy in Breast cancer: association of contrast-enhanced MRI imaging findings, diffusion-weighted imaging findings, and tumor subtype with tumor response[J]. *Radiology*, 2017, 283(3): 663-672.
- [16] 肖琳,欧荣册.磁共振扩散加权成像ADC值与直肠癌分化程度及T分期的相关性分析[J].中国CT和MRI杂志,2019,17(8):137-139.