

论 著

不同区域表观扩散系数值评估骨肉瘤新辅助化疗反应的应用价值*

陈 伟¹ 赵振江^{1,*} 王 帅¹
鲍国峰² 张超鑫³1.河南省洛阳正骨医院&河南省骨科医院
放射科(河南 郑州 450016)
2.郑州颐和医院医学影像科
(河南 郑州 450000)
3.开封市中心医院医学影像科
(河南 开封475000)

【摘要】目的 探讨不同区域表观扩散系数值(ADC)评估骨肉瘤(OS)新辅助化疗反应的应用价值。**方法** 回顾性收集我院经病理证实为OS的49例患者, OS患者新辅助化疗前、后均进行DWI扫描, DWI经过图像后处理获得肿瘤实质区化疗前ADC值(*ADC_{pre})、肿瘤实质区化疗后ADC值(*ADC_{post})、肿瘤实质区ADC值变化率(*ADC_{变化率})、肿瘤周围区化疗前ADC值(#ADC_{pre})、肿瘤周围区化疗后ADC值(#ADC_{post})和肿瘤周围区ADC变化率(#ADC_{变化率}); 根据新辅助化疗反应分为反应组和反应不良组, 分析新辅助化疗前后不同区域ADC值和ADC变化率组间差异, 差异具有统计学差异(P值均<0.05)的参数绘制ROC曲线。**结果** 反应组和反应不良组的*ADC_{pre}、*ADC_{post}、*ADC_{变化率}、#ADC_{post}和#ADC_{变化率}均存在统计学差异(P值均<0.05), 评估OS新辅助化疗反应最优单参数和联合参数分类器为#ADC_{post}和*ADC_{变化率}+#ADC_{变化率}, AUC分别为0.949和0.997。**结论** 不同区域ADC值可作为评估OS新辅助化疗反应的可靠指标。

【关键词】 骨肉瘤; 新辅助化疗; 表观扩散系数;
【中图分类号】 R738
【文献标识码】 A
【基金项目】 河南省科技攻关项目
(192102310413);
2018年度河南省中医药科学研究专项
课题(2018ZY2023)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.04.055

Application Value of Apparent Diffusion Coefficient Values of Different Regions in Evaluating Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Osteosarcoma*

CHEN Wei¹, ZHAO Zhen-jiang^{1,*}, WANG Shuai¹, BAO Guo-feng², ZHANG Chao-xin³.

1.Department of Radiology, Luoyang Orthopedic Traumatological Hospital of Henan Province & Henan Province Orthopedic Hospital, Zhengzhou 450016, Henan Province, China
2.Department of medical imaging, Zhengzhou Yihe Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China
3.Department of Medical Imaging, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of different regional apparent diffusion coefficient (ADC) values in evaluating the effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma (OS). **Methods** 49 patients with OS pathologically confirmed in our hospital were retrospectively collected. All patients underwent DWI scans before and after neoadjuvant chemotherapy. ADC value of pre-neoadjuvant therapy of tumoral region (*ADC_{pre}), ADC value of post-neoadjuvant therapy of tumoral area (*ADC_{post}), the variability of ADC value of tumoral area (*ADC_{ratio}), ADC value of pre-neoadjuvant therapy of peritumoral region (#ADC_{pre}), ADC value of post-neoadjuvant therapy of peritumoral area (#ADC_{post}) and the variability of ADC value of peritumoral region were acquired based on the imaging reprocessing of DWI sequence. According to the response of neoadjuvant chemotherapy, the patients were divided into a response group and a poor response group. The ADC values before and after neoadjuvant chemotherapy and ADC_{ratio} in different regions between groups were analyzed, and the ROC curves were drawn based on the parameters with statistically significant differences (P value < 0.05). **Results** There were significant differences of *ADC_{pre}, *ADC_{post}, *ADC_{ratio}, #ADC_{post} and #ADC_{ratio} between the response group and the poor response group (all P < 0.05). The optimal classifiers of single and combined parameters for evaluating the response of neoadjuvant chemotherapy in patients with OS were #ADC_{post} and combination of *ADC_{ratio} and #ADC_{ratio}, and the AUC were 0.949 and 0.997, respectively. **Conclusion** ADC values in different regions can be used as a reliable indicator for evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in OS.

Keywords: Osteosarcoma; Neoadjuvant Chemotherapy; Apparent Diffusion Coefficient

骨肉瘤(osteosarcoma, OS)是最常见的原发性骨肿瘤, 在儿童和青少年发病率最高^[1-2]。目前OS的治疗策略是新辅助化疗, 诱导肿瘤坏死, 促进手术切除。与单纯手术相比, 术前和术后联合化疗将患者的长期生存率从20%提高到近70%^[3]。OS的预后与术前化疗的肿瘤组织学反应密切相关, 化疗期间监测治疗反应有助于更好和个性化的治疗选择, 改善整体治疗结果^[4]。然而, 这一有价值的标准通常只有在手术后才能获得, 这意味着治疗过程中评估新辅助化疗反应需要反复的侵入性活检。扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)使用水质子作为内源性造影剂来评估肿瘤的扩散率和组织微结构^[5], 前期研究^[6-7]表明DWI衍生的表观扩散系数能够用于无创性评估OS新辅助化疗反应, 但基于OS不同肿瘤区域表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值评估新辅助化疗反应尚未见报道, 本研究旨在探讨OS不同肿瘤区域新辅助化疗前后ADC值和ADC变化率无创性评估新辅助化疗反应的价值。

1 材料和方法

1.1 一般资料 回顾性收集我院2016年7月至2021年12月经手术病理证实为OS的49例患者, 年龄区间5-29岁, 中位年龄15岁。

纳入标准: 术后病理证实为OS; 新辅助化疗按照标准方案进行; 新辅助化疗前后7天内均接受MRI检查; 患者入组前未实施任何有创性操作和治疗。排除标准: 图像伪影较大无法进行后处理; 患者不能配合全程MRI扫描和新辅助化疗; 具有远处转移的患者。

1.2 仪器与方法 MR扫描SIEMENS Skyra 3.0T磁共振扫描仪, 根据病部位采用表面线圈或体线圈, 扫描序列包括矢状位T₁WI、矢状位脂肪抑制T₂WI、冠状位脂肪抑制T₂WI、横轴位脂肪抑制T₂WI和横轴位DWI。矢状位T₁WI: TR=400ms, TE=21ms, FOV=380mm×380mm, 层厚=3.0mm, 层间距=0.9mm, 层数=19, 矩阵=256×256, 激励次数=1; 矢状位脂肪抑制T₂WI: TR=4200ms, TE=36ms, FOV=380mm×380mm, 层厚=3.0mm, 层间距=0.9mm, 层数=19, 矩阵=256×256, 激励次数=1; 冠状位脂肪抑制T₂WI: TR=3800ms, TE=36ms, FOV=380mm×380mm, 层厚=3.5mm, 层间距=1.05mm, 层数=18, 矩阵=256×256, 激励次数=2; 横轴位脂肪抑制T₂WI:

【第一作者】 陈 伟, 男, 主治医师, 主要研究方向: 骨肌影像诊断。E-mail: 3052748@qq.com

【通讯作者】 赵振江, 男, 主任医师, 主要研究方向: 医学影像诊断。E-mail: zhaozhaojiang2009@163.com

TR=3600ms, TE=85ms, FOV=360mm×360mm, 层厚=5.0mm, 层间距=1.0mm, 层数=25, 矩阵=256×256, 激励次数=1;横轴位DWI: TR=5100ms, TE=64ms, 层厚=4.0mm, 层间距=1.2mm, 层数=25, FOV=220mm×220mm, 矩阵=256×256, b值为0、500、1000 s/mm², 激励次数=1。

1.3 图像分析 ADC测量由两名高年资影像科医师进行, 他们对临床病理资料均为双盲。ADC图由DWI自动生成, 将新辅助化疗前后图像导入后处理工作站, 选择病变最大层面, 避开液化、坏死和出血将感兴趣区(ROI)分别放置于肿瘤实质区和肿瘤周围区3次, 计算3次测量的平均ADC值后分别获得肿瘤实质区新辅助化疗前ADC值(*ADC_{pre})、肿瘤实质区新辅助化疗后ADC值(*ADC_{post})、肿瘤周围区新辅助化疗前ADC值(#ADC_{pre})和肿瘤周围区新辅助化疗后ADC值(#ADC_{post}), 通过计算获得肿瘤实质区和肿瘤周围区新辅助化疗前后ADC值变化率(*ADC_{变化率}、#ADC_{变化率}), ADC值变化率计算公式如下: ADC值变化率=(新辅助化疗后ADC值-新辅助化疗前ADC值)/新辅助化疗前ADC值×100%, 示例图详见图1~图2。

1.4 病理分析 术后病理标本由高年资病理诊断医师使用Huvos^[3]四级系统评估新辅助化疗后组织学反应。肿瘤坏死分级分为I级(0-49%)、II级(50-89%)、III级(90-99%)和IV级(100%)。III级和IV级坏死(≥90%坏死)被认为是反应良好, I级和II级坏死(<90%坏死)被认为是反应较差, 分别将反应良好和反应较差的患者分为反应组和反应不良组。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0进行统计分析, 计数资料用频数和百分比(%)表示, 计量资料用平均值标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料选择 χ^2 检验比较组间差异, 计量资料根据是否符合正态分布选择两独立样本t检验或Mann-Whitney U检验比较反应组和反应不良组ADC值差异, P值<0.05差异具有统计学意义, 反应组和反应不良组之间具有统计学差异的参数(P值<0.05)进行单参数和多

参数ROC分析。

2 结果

2.1 OS临床特征组间比较 OS新辅助化疗反应组和反应不良组年龄、性别和发生部位未见组间差异, P值均>0.05, 详见表1。

2.2 OS新辅助化疗前、后不同区域ADC值反应组、反应不良组比较 *ADC_{pre}、*ADC_{post}和*ADC_{变化率}、#ADC_{pre}和#ADC_{变化率}在反应组和反应不良组之间存在统计学差异, P值均<0.05; #ADC_{pre}在反应组和反应不良组之间未见统计学差异, P值>0.05, 详见表2和图3。

2.3 不同区域新辅助化疗前、化疗后ADC值和ADC变化率单参数和多参数评估OS新辅助化疗反应效能 评估OS新辅助化疗效能最优单参数分类器为#ADC_{post}, AUC、敏感性和特异性分别为0.949、86.4%和90.5%; 评估OS新辅助化疗效能最优多参数分类器为*ADC_{变化率}+ #ADC_{变化率}, AUC、敏感性和特异性分别为0.997、100.0%和95.2%, 详见表3和图4。

表1 OS临床特征反应组和反应不良组比较

临床特征	反应组(n=28)	反应不良组(n=21)	检验值	P值
年龄(中位数)	15	14	-0.437 ^a	0.664
性别(%)				
男	17(60.7%)	10(47.6%)	0.832 ^c	0.362
女	11(39.3%)	11(52.4%)		
病灶发生部位(%)				
股骨远端	16(57.1%)	13(61.9%)	3.209 ^c	0.073
股骨近端	1(3.6%)	0		
胫骨近端	6(21.4%)	2(9.5%)		
腓骨近端	2(7.1%)	1(4.8%)		
肱骨近端	3(10.7%)	5(23.8%)		

注: a: t值; c: χ^2 值。

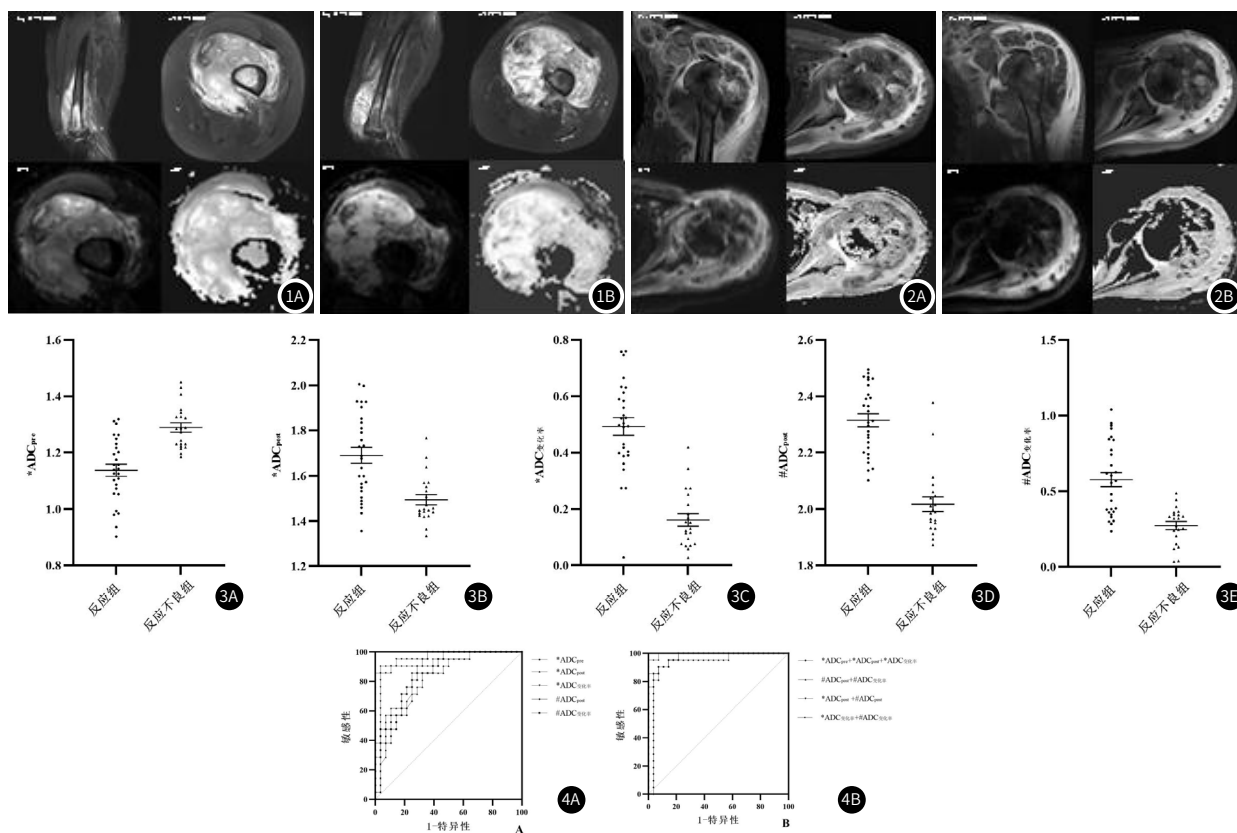


图1 女, 15岁, 病理证实为左侧股骨远端骨肉瘤, 新辅助化疗后坏死率为75%, 定义为新辅助化疗反应不良组, OS新辅助化疗前MRI (图A) 矢状位和轴位脂肪抑制T₂WI呈高低混杂信号, DWI呈高低混杂信号, ADC呈低信号, *ADC_{pre}×10⁻³mm²/s=1.408, #ADC_{pre}×10⁻³mm²/s=1.686; 新辅助化疗后 (图B) MRI矢状位和轴位脂肪抑制T₂WI呈高低混杂信号, DWI呈高低混杂信号, 较新辅助化疗前信号略增高, ADC呈低信号, 较新辅助化疗前信号略增高, *ADC_{post}×10⁻³mm²/s=1.508, #ADC_{post}×10⁻³mm²/s=2.266, *ADC_{变化率}(%)=7.10; #ADC_{变化率}(%)=34.40。**图2** 女, 19岁, 病理证实为左侧肱骨近端骨肉瘤, 新辅助化疗后坏死率为95%, 定义为反应组, OS新辅助化疗前MRI (图A) 冠状位和轴位脂肪抑制T₂WI呈高低混杂信号, DWI呈高低混杂信号, ADC呈低信号, *ADC_{pre}×10⁻³mm²/s=1.126, #ADC_{pre}×10⁻³mm²/s=1.754; 新辅助化疗后MRI (图B) 冠状位和轴位脂肪抑制T₂WI呈高低混杂信号, DWI呈高低混杂信号, 较新辅助化疗前略减低, ADC呈略高信号, 较新辅助化疗前略升高, *ADC_{post}×10⁻³mm²/s=1.435, #ADC_{post}×10⁻³mm²/s=2.395, *ADC_{变化率}(%)=27.44; #ADC_{变化率}(%)=36.54。**图3** *ADC_{pre} (图A)、*ADC_{post} (图B)、*ADC_{变化率} (图C)、#ADC_{pre} (图D)和#ADC_{变化率} (图E)反应组和反应不良组散点图。**图4** 单参数 (图A)和多参数 (图B)评估OS新辅助化疗反应效能ROC图。

表2 OS新辅助化疗前、后不同区域ADC值反应组、反应不良组比较

参数		反应组(n=28)	反应不良组(n=21)	检验值	P值
实质区	*ADC _{pre} ×10 ⁻³ mm ² /s	1.13±0.11	1.28±0.07	5.282 ^a	<0.001
	*ADC _{post} ×10 ⁻³ mm ² /s	1.69±0.18	1.49±0.10	-3.839 ^b	<0.001
	*ADC _{变化率} (%)	49.34±16.27	16.19±10.18	-8.195 ^a	<0.001
瘤周区	#ADC _{pre} ×10 ⁻³ mm ² /s	1.50±0.23	1.59±0.14	-1.091 ^b	0.275
	#ADC _{post} ×10 ⁻³ mm ² /s	2.31±0.12	2.01±0.11	-5.334 ^b	<0.001
	#ADC _{变化率} (%)	57.69±24.34	27.43±12.36	-4.243 ^b	<0.001

注：a: t值; b: Z值; *: 肿瘤实质区ADC; #肿瘤周围区ADC。

表3 不同区域新辅助化疗前、化疗后ADC值和ADC变化率单参数和多参数评估OS新辅助化疗反应效能

参数	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值
*ADC _{pre}	0.865	0.737 to 0.946	64.2	100.0	≤1.17
*ADC _{post}	0.823	0.688 to 0.917	67.9	85.7	>1.57
*ADC _{变化率}	0.942	0.836 to 0.989	96.4	85.7	>27.43
#ADC _{post}	0.949	0.846 to 0.991	96.4	90.5	>2.11
#ADC _{变化率}	0.857	0.728 to 0.941	71.4	85.7	>36.65
*ADC _{pre} +*ADC _{post} +*ADC _{变化率}	0.947	0.843 to 0.991	92.9	90.5	/
#ADC _{post} +#ADC _{变化率}	0.963	0.865 to 0.996	100.0	85.7	/
*ADC _{post} +*ADC _{变化率}	0.976	0.886 to 0.999	92.9	90.5	/
*ADC _{变化率} +*ADC _{变化率}	0.997	0.921 to 1.000	100.0	95.2	/

注：*: 肿瘤实质区; #: 肿瘤周围区。

3 讨论

DWI是一种能够反映活体组织中水分子运动的功能性MRI方法，它能够从分子水平上反映病理生理状态下不同组织间水交换的空间组成和功能状态^[4]。进行定性和定量分析的能力是DWI的一个显著优势。ADC是通过DWI测量到的生物组织的扩散系数值，ADC值可以反映水的扩散。由于水的扩散信号与肿瘤细胞的数量直接相关，肿瘤中的坏死区域增加了局部的扩散信号，在高细胞组织中有下降的趋势，这一现象已在临床和实验实践中得到证实^[8]。ADC值已被作为一种无创性影像标志物术前评估骨骼肌肉肿瘤的亚型、良恶性^[9]和OS新辅助化疗反应^[3, 6, 7]。尽管，目前已经有许多关于ADC值评估OS治疗反应的相关研究，但目前还未达成共识。在这项研究中，我们发现联合不同区域新辅助化疗前后ADC值和ADC值变化率评估新辅助化疗反应更具价值。

我们研究结果显示反应组*ADC_{pre}显著低于反应不良组(P值<0.001)，前期研究^[10]表明不同b值下低度恶性OS平均ADC值均显著高于高度恶性OS，随着b值的升高，高低度恶性OS的ADC值随之降低，这表明高度恶性OS新辅助化疗后更容易发生高坏死率(≥90%)。我们研究还发现反应组*ADC_{post}、*ADC_{变化率}、#ADC_{post}和#ADC_{变化率}则显著高于反应不良组(P值<0.001)。这些结果表明不同肿瘤区域新辅助化疗后高坏死率(>90%)的OS患者ADC变化大于低坏死率(<90%)者，OS患者第9周(化疗后)的ADC值均高于化疗前(第0周)，与其他研究一致^[3, 6, 7]。这意味着肿瘤细胞直接受到新辅助化疗药物的影响，扩散限制出现不同程度的细微变化，如细胞膜的完整性或对水的渗透性的改变，都反映在DWI信号的变化中。其他MRI序列也能够用于评估新辅助化疗反应，Hao等^[3]应用动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)不同肿瘤区域参数评估OS新辅助化疗后反应，结果显示反应组新辅助化疗后肿瘤区域容量转移常数(k^{trans})和新辅助化疗前后瘤周区血管外细胞外空间体积比(V_e)显著低于反应不良组(P值均<0.05)，这表明OS新辅助化疗后反应组毛细血管通透性和细胞外空间体积比降低，更倾向出现高坏死率。

ROC分析显示评估OS新辅助化疗反应最优单参数和联合参数分类器分别为#ADC_{post}和*ADC_{变化率}+*ADC_{变化率}，AUC值分别为0.949和0.997。这表明联合肿瘤实质区域和肿瘤周围区域ADC值新辅助化疗前后变化率能够获得评估新辅助化疗反应的最佳效能。有研究表明OS患者血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)明显高于健康者，这可能与OS的发生存在一定关系^[11]。肿瘤特异性生长因子(tumor specific growth factor, TSGF)是一种可促进恶性肿瘤血管增生的因子，在肿瘤形成初期

即可由肿瘤组织分泌在血液中检测到^[12]。王展^[7]等基于新辅助化疗前后ADC值、血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和肿瘤特异性生长因子(tumor specific growth factor, TSGF)变化率评估OS新辅助化疗反应，AUC值分别为0.847、0.787和0.701。ADC值联合ALP时AUC为0.885，ADC值联合TSGF时AUC为0.876，当联合ADC值、ALP和TSGF三者联合时，AUC值提升至0.912。这些研究结果表明ADC值联合血生化指标也能够提升评估OS新辅助化疗反应效能。

综上所述，OS不同区域新辅助化疗前后ADC值和ADC变化率在新辅助化疗反应组和反应不良组存在不同程度的差异，能够有效评估OS新辅助化疗后反应，尤其是肿瘤实质区和肿瘤周围区新辅助化疗前后ADC值变化率的联合参数，这对于临床医生随访和监测OS治疗反应具有一定临床应用价值。

参考文献

[1]Morrow J.J., Bayles I., Funnell A.P.W., et al. Positively selected enhancer elements endow osteosarcoma cells with metastatic competence[J]. Nat Med, 2018, 24 (2): 176-185.

[2]李宏波, 旦锋, 阮文辉, 等. MRI结合血清ALP、LDH检测在骨肉瘤早期诊断及预后评估的临床价值[J]. 中国CT和MRI杂志. 2018, 16 (12): 133-135.

[3]Hao Y, An R, Xue Y, et al. Prognostic value of tumoral and peritumoral magnetic resonance parameters in osteosarcoma patients for monitoring chemotherapy response[J]. Eur Radiol, 2021, 31 (5): 3518-3529.

[4]Kubo T, Furuta T, Johan MP, et al. Value of diffusion-weighted imaging for evaluating chemotherapy response in osteosarcoma: A meta-analysis[J]. Mol Clin Oncol, 2017, 7 (1): 88-92.

[5]Baidya Kayal E, Kandasamy D, Khare K, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) for response assessment in patients with osteosarcoma undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. Eur J Radiol, 2019, 119: 108635.

[6]任浩, 丘金凤, 黄丽轩, 等. DWI在早期评估骨肉瘤新辅助化疗疗效中的应用价值[J], 放射学实践[J]. 2021, 36 (1): 42-46.

[7]王展, 刘林, 宋玉鑫, 等. 表观扩散系数联合血清肿瘤标志物检测在评估骨肉瘤新辅助化疗中的应用[J], 中华医学杂志. 2020, (13): 1012-1016.

[8]Liu C, Xi Y, Li M, et al. Monitoring Response to Neoadjuvant Chemotherapy of Primary Osteosarcoma Using Diffusion Kurtosis Magnetic Resonance Imaging: Initial Findings[J]. Korean J Radiol, 2019, 20 (5): 801-811.

[9]Chaturvedi A. Pediatric skeletal diffusion-weighted magnetic resonance imaging, part 2: current and emerging applications[J]. Pediatr Radiol, 2021, 51 (9): 1575-1588.

[10]李莹, 任翠萍, 程敬亮, 等. 磁共振动态增强及扩散加权成像对骨肉瘤恶性程度评判的价值[J], 临床放射学杂志. 2018, 37 (4): 666-669.

[11]Agustina H, Asyifa I, Aziz A, et al. The Role of Osteocalcin and Alkaline Phosphatase Immunohistochemistry in Osteosarcoma Diagnosis[J]. Patholog Res Int, 2018, 2018: 6346409.

[12]Shao T, Huang J, Zheng Z, et al. SCCA, TSGF, and the Long Non-Coding RNA AC007271.3 are Effective Biomarkers for Diagnosing Oral Squamous Cell Carcinoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47 (1): 26-38.

(收稿日期: 2022-03-25)

(校对编辑: 谢婷婷)