

论 著

扩散峰度成像(DKI)
在局部晚期直肠癌
患者新辅助放化疗
早期疗效预测的临
床研究*新乡医学院第一附属医院医学影像
中心 (河南 新乡 453000)吴清武 岳军艳 陈 杰
窦文广 韩东明

【摘要】目的 分析扩散峰度成像(DKI)在局部晚期直肠癌患者新辅助放化疗早期疗效的预测价值。**方法** 回顾性分析2014年9月-2017年6月在我院接受新辅助放化疗的36例局部晚期直肠癌患者的MRI影像资料,行DKI后处理获取治疗前、治疗2周及3周时的ADC、D、K等定量值,分析DKI在局部晚期直肠癌患者新辅助放化疗早期疗效预测价值。**结果** 36例局部晚期直肠癌中新辅助放化疗有效率41.67%(15/36);且治疗2周时、3周时有效组ADC值高于无效组($P<0.05$);新辅助放化疗前、治疗2周时有效组D值均显著低于无效组($P<0.05$),2周及3周时 ΔD 值高于无效组($P<0.05$);但两组任意时间点的定量值K、 ΔK 组间差异无统计学意义($P>0.05$);而ADC、 ΔADC 、D、 ΔD 、 ΔK 均与TRG评分有显著相关性($P<0.05$),K值相关性不显著($P>0.05$);且 ΔADC 、 ΔD 预测新辅助放化疗早期疗效时效能最佳,ROC曲线下面积分别为0.769、0.845,诊断的敏感性 & 特异性分别为57.25%、100%及100.00%、62.49%。**结论** DKI或可成为预测局部晚期直肠癌患者新辅助放化疗早期疗效的有效手段,于此类患者治疗方案的确有重要指导价值。

【关键词】 扩散峰度成像;局部晚期直肠癌;新辅助放化疗

【中图分类号】 R737.25; R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省科技攻关计划项目 (201503137)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2019.03.035

通讯作者: 吴清武

DKI in Predicting Early Curative Effect of Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer*

WU Qing-wu, YUE Jun-yan, CHEN Jie, et al. Department of Medical Imaging Center, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453000, Henan Province, China

[Abstract] Objective To analyze the value of diffusion kurtosis imaging (DKI) in predicting early curative effect of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. **Methods** The MRI data of 36 patients with locally advanced rectal cancer who underwent neoadjuvant chemoradiotherapy in the hospital from September 2014 to June 2017 were analyzed retrospectively. DKI was performed to obtain ADC, D, K and other quantitative values before the treatment and after 2 weeks and 3 weeks of treatment. The value of DKI in predicting early curative effect of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer was analyzed. **Results** The effective rate of neoadjuvant chemoradiotherapy in the 36 cases was 41.67% (15/36), and the ADC values of the effective group were higher than those of the ineffective group after 2 weeks and 3 weeks of treatment ($P<0.05$). D values of the effective group were significantly lower than those of the ineffective group before neoadjuvant chemotherapy and after 2 weeks of treatment ($P<0.05$). Besides, ΔD values were higher than those of the ineffective group after 2 weeks and 3 weeks of treatment ($P<0.05$). However, there was no statistically significant difference in K values or ΔK values between the two groups at any time point ($P>0.05$). There was an obvious correlation between ADC, ΔADC , D, ΔD , ΔK and TRG score ($P<0.05$), but the correlation of K value was not significant ($P>0.05$). The efficiencies of ΔADC and ΔD were the best in predicting early curative effect of neoadjuvant chemoradiotherapy. The areas under the ROC curve were 0.769 and 0.845, and the sensitivities and specificities were 57.25%, 100% and 100%, 62.49%, respectively. **Conclusion** DKI is an effective way to predict the early curative effect of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer, which is of guiding value in the treatment of such patients.

[Key words] Diffusion Kurtosis Imaging; Locally Advanced Rectal Cancer; Neoadjuvant Chemoradiotherapy; Early Curative Effect

直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤疾病, 如何降低其局部复发及远处转移是临床治疗关键, 随着新辅助放化疗的广泛应用, 直肠癌的临床治疗取得满意进展。而在新辅助放化疗后, 患者会出现肿瘤退缩、黏液湖、纤维化及炎症反应等一系列病理形态学改变, 并与预后密切相关^[1]。但因直肠癌解剖学构造特殊, 其内容成分极为复杂, 肠内压力波动幅度大, 且多处于流动状态, 加之直肠折叠、弯曲、蠕动等, 导致难以有效辨别直肠局部组织结构并对放化疗疗效进行评价, 因此, 采用何种影像学手段能有效反映新辅助放化疗后病变区域的病理形态学改变, 对早期疗效进行有效预测也成为临床研究热点^[2]。扩散峰度成像(DKI)是当前反应活体组织内水分子弥散运动能力及运动方向的磁共振成像方式之一, 可对细胞的完整性、病理变化及组织结构的细微变化进行反映表达^[3], 本研究将其用于预测局部晚期直肠癌患者新辅助放化疗的早期疗效, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 将我院自2014年9月~2017年6月收治的36例局部晚期直肠癌患者纳入研究范围, 其中男性16例, 女性20例, 年龄41~65岁, 平均(50.66±4.89)岁, 经病理学明确低位直肠癌21(58.33)例、中位直肠癌15(41.67)例。

1.2 检查方法

1.2.1 新辅助放化疗方式: 应用Lightspeed模拟定位机(美国GE)进行放疗模拟定位, 扫描范围为第二腰椎至股骨中断, 层厚5mm, 行增强扫描勾勒靶区, 并依据患者病情给予常规放疗及静态调强放疗(intensity-modulated-radiotherapy, IMRT), 36例患者中19例常规放疗, 17例行IMRT, 所有患者均给予同期化疗, 其中25例采用CAPOX方案、11例采用FOLFOX4方案。

1.2.2 MRI检查及DKI后处理方式: 设备为飞利浦Achieva 3.0 T TX MR扫描仪, 接收线圈为8通道体部相控阵线圈, 所有患者检查前30min需给予排空直肠内容物, 并维持膀胱适度充盈, 检查时嘱患者仰卧位, 头先进, 扫描范围为肛门口至髂前上棘、以平耻骨联合水平为接收线圈中心; 先行MRI平扫, 采集高分辨矢状位、横轴位及冠状位T2WI图, 并于前腹壁添加饱和带, DKI扫描时, 采用单次激发自回旋波-平面回波序列, TR=775、TE=66、层厚5mm、FOV=380×321cm²、激励次数4, 体素3, 回波链长度19, 扩散梯度5个, 依次为0、500、1000、1500、2000sec/mm², 扩散敏感梯度同时选取X、Y、Z三个方向, 单个扩散梯度采取12幅图像, 共计72幅, 时长3min32s, DKI图像采集结束后采用medrad双筒高压注射器经肘动脉注入Gd-DTPA, 剂量0.4mmol/Kg, 速率2mL/s, 注射时长为5~10d, Gd-DTPA注

射完毕后再高压注射15mL生理盐水, 速率2mL/s, 再采集矢状位、横轴位及冠状位e-THRIVE图, 扫描参数为TR=2.9、TE=1.39MS、反转角12°、层厚5mm、扫描野34×34cm²。

1.3 DKI数据后处理方式 后处理工作站为飞利浦Achieva 3.0 T TX MR扫描仪配备的philips工作站, 软件为Permeability软件, 应用In(s/s0)=-b×D+1/6b²D²K公式取得Dapp-map、Kapp-map, 同时采用Histogram分析法对上述定量值进行分析获取最终值, 定量资料变化率计算公式为 $\Delta X=(X_{\text{post}}-X_{\text{pre}})/X_{\text{pre}}$ 。

1.4 疗效评价标准 参照第七版AJCC^[4]治疗反应分级进行评分, 评分标准为Mangard标准, pTRG1指未见残留肿瘤组织, 原发癌灶所在肠壁可见纤维化改变; pTRG2指原发癌灶纤维化组织中可见散在的残余肿瘤细胞; pTRG3指病理学可见较多残余肿瘤细胞, 但仍以纤维化为主; pTRG4则指残余肿瘤细胞比重明显超过纤维化范围; pTRG5则指未见明显化疗疗效, 仍有大量残余肿瘤细胞, 无纤维化或极小纤维化范围, 完全缓解为pTRG1, pTRG2~pTRG5为非病理学完全缓解。本研究则将pTRG1、pTRG2定义为新辅助放化疗有效, pTRG3~pTRG5为治疗无效。

1.5 统计学分析 统计学分析软件为SPSS 19.0, DKI定量值ADC、Dapp、Kapp变化值及变化率等计量资料用($\bar{x} \pm s$)表达, 行独立样本t检验, 新辅助放化疗前后

ADC、Dapp、Kapp变化值、变化率与TRG评分的相关性采用Spearman相关性分析, 应用ROC曲线分析DKI对局部晚期直肠癌患者新辅助放化疗早期疗效的预测效能, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DKI评估局部晚期直肠癌患者新辅助放化疗早期疗效 本研究共计纳入36例直肠癌患者, 其中新辅助放化疗pTRG1占比25.00%、pTRG2占比16.67%, 新辅助放化疗有效率41.67%, 见表1。

2.2 36例局部晚期直肠癌患者新辅助放化疗后ADC、Dapp、Kapp值变化情况 以新辅助放化疗是否有效作为分组标准, 新辅助放化疗前, 两组ADC值差异无统计意义(P>0.05), 治疗2周时、3周时有效组ADC值均高于无效组, 差异有统计学意义(P<0.05), 但两组 Δ ADC值组间差异无统计学意义(P>0.05); 同时, 新辅助放化疗前、治疗2周时有效组D值均显著低于无效组, 2周及3周时 Δ D值高于无效组, 差异有统计学意义(P<0.05), 但两组治疗3周时D值组间差异无统计学意义(P>0.05); 且两组新辅助放化疗前、治疗2周时、3周时及2周、3周时的 Δ K值组间比较差异均无统计学意义(P>0.05), 见表2。

2.3 新辅助放化疗前后Dapp、Kapp变化值、变化率与TRG评分的相关性分析 经Spearman相关性分析, ADC、 Δ ADC、D、 Δ D、 Δ K均与TRG评分有显著相关

表1 DKI评估局部晚期直肠癌患者新辅助放化疗早期疗效[n, %]

疗效等级	例数	构成比(%)
pTRG1	9	25.00
pTRG2	6	16.67
pTRG3	14	38.89
pTRG4	4	11.11
pTRG5	3	8.33
有效	15	41.67

表2 36例局部晚期直肠癌患者新辅助放化疗后Dapp、Mapp值变化情况

参数指标	有效 (n=15)	无效 (n=21)	t	P
ADC值 ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)				
新辅助放化疗前	0.871 $\pm$ 0.048	0.840 $\pm$ 0.055	1.755	>0.05
治疗2周时	1.140 $\pm$ 0.042	1.072 $\pm$ 0.057	3.916	<0.001
治疗3周时	1.085 $\pm$ 0.050	1.059 $\pm$ 0.053	1.485	<0.05
Δ ADC值 ($10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)				
治疗2周时	0.269 $\pm$ 0.050	0.232 $\pm$ 0.057	2.018	>0.05
治疗3周时	0.214 $\pm$ 0.058	0.219 $\pm$ 0.067	0.233	>0.05
D值 ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)				
新辅助放化疗前	1.045 $\pm$ 0.047	1.197 $\pm$ 0.066	7.630	<0.05
治疗2周时	1.372 $\pm$ 0.042	1.130 $\pm$ 0.069	9.660	<0.05
治疗3周时	1.349 $\pm$ 0.056	1.319 $\pm$ 0.055	1.601	>0.05
Δ D值 ($10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)				
治疗2周时	0.327 $\pm$ 0.048	-0.067 $\pm$ 0.060	21.046	<0.001
治疗3周时	0.304 $\pm$ 0.059	0.122 $\pm$ 0.064	8.684	<0.01
K值				
新辅助放化疗前	1.204 $\pm$ 0.053	1.237 $\pm$ 0.072	1.505	>0.05
治疗2周时	1.086 $\pm$ 0.051	1.107 $\pm$ 0.067	1.990	>0.05
治疗3周时	1.103 $\pm$ 0.373	1.123 $\pm$ 0.056	0.243	>0.05
Δ K值				
治疗2周时	0.118 $\pm$ 0.062	0.130 $\pm$ 0.075	0.507	>0.05
治疗3周时	0.101 $\pm$ 0.073	0.114 $\pm$ 0.069	0.544	>0.05

注: Δ , 新辅助放化疗前后变化值

表3 新辅助放化疗前后ADC、Dapp、Kapp变化值、变化率与TRG评分的相关性分析

参数	TRG评分 (r)	P
ADC	-0.697	<0.01
Δ ADC	-0.685	<0.05
D	-0.619	<0.01
Δ D	-0.659	<0.05
K	0.227	>0.05
Δ K	0.567	<0.05

性 ($P < 0.05$), K值相关性不显著 ($P > 0.05$), 见表3。

2.4 DKI参数预测新辅助放化疗的诊断效能评价 因结果2.2中K值、 Δ K组间差异无统计学意义, 故不将其纳入ROC分析范围, 且经ROC分析, Δ ADC、 Δ D预测新辅助放化疗早期疗效时效能最佳, ROC曲线下面积分别为0.769、0.845, 诊断的敏感性及特异性分别为57.25%、100%及100.00%、62.49%。

2.5 影像学分析 见图1-8。

3 讨论

新辅助放化疗在局部晚期直肠癌患者的临床治疗上被广泛应用, 但在治疗时, 因患者临床分期、化疗敏感性的个体差异, 其所获得的肿瘤应答程度也不一致, 如本研究中, 仅41.67%的局部晚期直肠癌患者经新辅助放化疗后取得优势疗效, 被定义为有效, 其他对新辅助放化疗无效患者行新辅助放化疗时未获得肿瘤应答, 持续新辅助放化疗不仅无益于治疗, 甚至可耽误有效治疗并延长治疗周期, 增加治疗风险, 因此, 新辅助放化疗的早期疗效评价尤为重要^[5-6]。

常规临床检查、成像技术虽

能在一定程度上反应肿瘤缩减情况, 但对残余肿瘤细胞难以进行准确表达。DKI则是弥散成像技术的延伸, 该成像技术可使用更高b值拟合更复杂的DKI模型, 对活体内水分子扩散受限情况的表达更真实可靠^[7]。综合本次研究, 新辅助放化疗前, 两组ADC值差异无统计意义, 治疗2周时、3周时有效组ADC值均高于无效组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组 Δ ADC值组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 同时, 两组治疗3周时D值组间差异虽无统计学意义, 但新辅助放化疗前、治疗2周时有效组D值均显著低于无效组, 2周及3周时 Δ D值显著高于无效组, 也提示新辅助放化疗前D值较低患者或能取得更佳治疗获益, 分析与D值高患者肿瘤组织坏死、细胞间连续及完整性缺失所导致的组织灌注不佳有关, 组织灌注不佳不仅导致放化疗药物敏感度差, 且此类组织多处于缺氧状态下, 而缺氧微环境则是产生放化疗抵抗的主要因素之一^[8-9]。同时, 经Spearman相关性分析, ADC、 Δ ADC、D、 Δ D、 Δ K均与TRG评分有显著相关性 ($P < 0.05$), K值相关性不显著 ($P > 0.05$), 且经ROC分析, Δ ADC、 Δ D预测新辅助放化疗早期疗效时效能最佳, ROC曲线下面积分别为0.769、0.845, 诊断的敏感性及特异性分别为57.25%、100%及100.00%、62.49%, Δ D曲线下面积值高于 Δ ADC, 提示 Δ D预测新辅助放化疗早期疗效时效能更佳, 究其原因, 既往在使用弥散成像技术时多基于高斯运用理论, 该理论指出组织中水分子的高斯运动不受任意显示, 但在活体组织内, 水分子的弥散运动则受组织微环境影响, 并非以高斯运动为活动特征, 而DKI则主要用于探查非高斯运动的水分子扩散特征, 故其

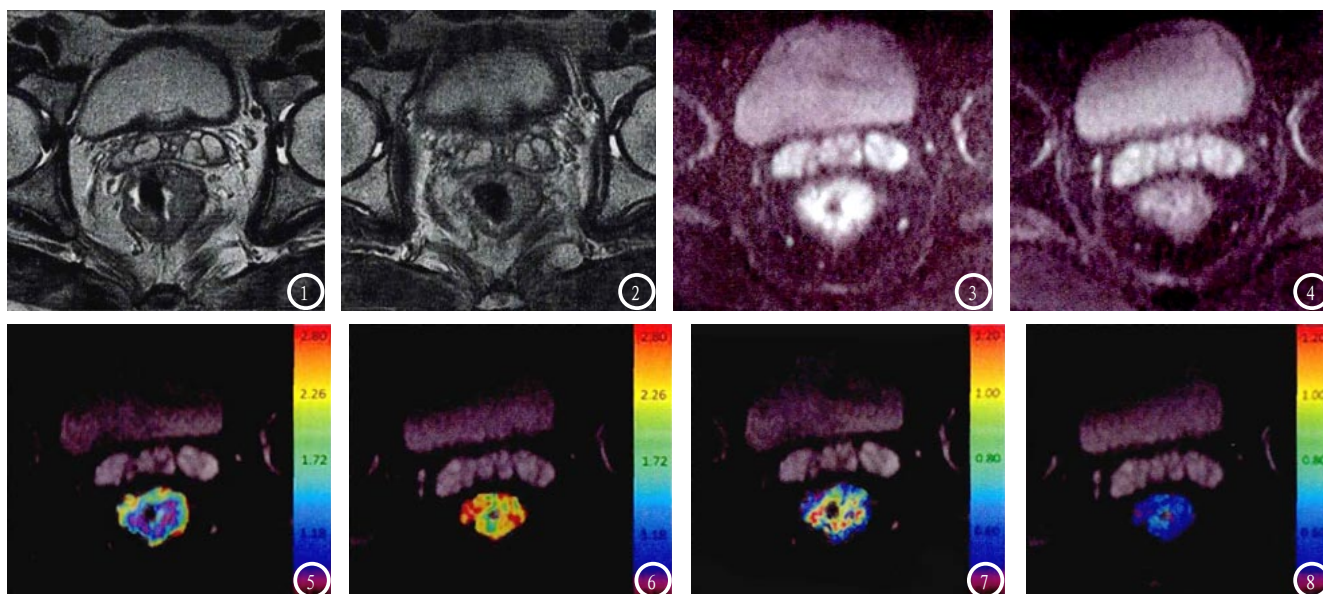


图1-8 病例1: 男性, 年龄59岁, 新辅助放化疗前DWI提示高信号, 治疗后, 肿块DEI信号减低, 放化疗前DKI定量值Dapp、Kapp分别为 $1.309 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ 、0.892, 治疗后DKI定量值Dapp上升、Kapp下降, 分别为 $2.754 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ 、0.561, 如图1-8(图1、3、5、7为新辅助放化疗前; 图2、4、6、8为新辅助放化疗后)。

表达活体组织水分子运动更准确^[10-11], 虽在DKI的临床应用上, b值选取范围、信噪比控制均能影响水分子非高斯分布扩散受限能力^[12-13], 但近年来也有腹部DKI相关文献指出将b值范围设为 $1500 \sim 2000 \text{ s/mm}^2$ 或更利于获取符合非高斯分布模型需求的理想结果, 且信噪比的控制亦可通过对扫描时间的权衡及增加采集次数得到改善^[14-15]。

综上所述: DKI用于局部晚期直肠癌患者新辅助放化疗早期疗效预测具一定可行性, 或可成为直肠癌个体化治疗方案制定的高价值参考意见, 但检验本研究在样本量上的局限性以及新辅助放化疗后纤维化、水肿对DKI参数值的影响, DKI用于局部晚期直肠癌患者新辅助放化疗早期疗效预测仍有极大深入探究空间, 需更多严谨、大样本的研究予以进一步补充及完善。

参考文献

- [1] 白毓, 罗鸣, 张鹏. 磁共振IVIM-DWI及DCE-MRI在直肠癌诊断中的应用价值[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(7): 89-92.
- [2] 郑伟, 康静波, 温居一, 等. pT3N0期直肠癌术后同期放化疗与单纯化疗的临床研究[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(9): 47-50.
- [3] 张丹丹, 时惠平, 马晓璇. 磁共振扩散峰度成像在前列腺癌诊断中的临床应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(2): 20-23.
- [4] Frederick L G M D, David L P M D, Irvin D F M D, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M]// AJCC cancer staging manual. Springer, 2010: 803-819.
- [5] 余涛, 曹祥龙, 吴国举, 等. 直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解的临床预测因素分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(16): 1274-1277.
- [6] 揭育添, 吴莹, 郝金华, 等. 多层螺旋CT灌注成像在结直肠癌术后评价的应用探讨[J]. 罕少疾病杂志, 2014, 21(2): 43-45.
- [7] 朱道明, 郭顺林. DKI和SWI在阿尔兹海默症脑微结构损害中的应用研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(11): 144-147.
- [8] 王莉莉, 和健伟, 黄刚, 等. 直肠癌弥散峰度成像与D2-40、CD31、S-100及肿瘤细胞增殖指数的相关性研究[J]. 磁共振成像, 2017, 8(5): 349-353.
- [9] 朱兰, 张欢, 严福华, 等. 表观弥散系数值在直肠癌术前分期中的应用[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2016, 22(1): 44-48.
- [10] 余以珊, 岳金波, 于金明. 功能磁共振成像对直肠癌新辅助放化疗疗效预测的价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(5): 491-494.
- [11] 黄坤, 徐萍, 郑可国, 等. 结直肠癌MR功能成像的研究进展[J]. 影像诊断与介入放射学, 2014, 23(6): 525-528.
- [12] Yu J, Huang D Y, Li Y, et al. Correlation of standard diffusion-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging with distant metastases of rectal carcinoma[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2016, 44(1): 221-229.
- [13] 张娟, 张学花, 李婷, 等. 扩散峰度成像在肿瘤中的研究进展[J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27(3): 205-207.
- [14] 黄丽, 李雪华, 黄斯韵, 等. MR扩散峰度成像在腹部的研究现状[J]. 国际医学放射学杂志, 2016, 39(5): 527-530.
- [15] Hu F, Tang W, Sun Y, et al. The value of diffusion kurtosis imaging in assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiation therapy in rectal cancer: a comparison with conventional diffusion-weighted imaging[J]. Oncotarget, 2017, 8(43): 75597-75606.

(本文编辑: 谢婷婷)

【收稿日期】2018-04-19