

磁共振扩散加权成像早期预测肺癌化疗疗效的价值

蒋洁智, 李鹏, 李卓琳, 丁莹莹

【摘要】 目的:评价磁共振扩散加权成像(DWI)对肺癌化疗疗效的早期预测价值。**方法:**对 30 例经病理证实的肺癌患者,在化疗前及第一周期化疗后进行 MRI 检查,包括常规 T_1 WI、 T_2 WI 及 DWI 检查。根据第二周期化疗后肿瘤最大径退缩率,按 RECIST 标准将患者分为治疗有效组 and 无效组,比较两组中肿瘤的表现扩散系数(ADC 值)和最大径的差异,分析 ADC 值变化率的受试者工作特征曲线(ROC),获得预测治疗有效的 ADC 值变化率临界值(cut-off value)。**结果:**第一周期化疗后,有效组化疗前后病灶的平均 ADC 值的差异有统计学意义(P 值 <0.001);有效组和无效组中肿瘤 ADC 值的差异有统计学意义($P=0.031$);肿瘤最大径在两组间的差异无统计学意义($P=0.210$)。以 ADC 值升高 8.5% 作为 ADC 值变化率诊断分界点,预测治疗获得 PR 的敏感度为 85.7%,特异度为 72.9%。**结论:**ADC 值可以对肺癌化疗疗效进行早期监测。

【关键词】 肺癌; 扩散加权成像; 磁共振成像; 化学治疗

【中图分类号】 R445.2; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)08-0929-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.08.022

Value of diffusion weighted MR imaging in early prediction of chemotherapy effect for lung cancer JIANG Jie-zhi, LI Kun, LI Zu-lin, et al. Department of Radiology, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650018, P. R. China

【Abstract】 Objective: To assess the value of diffusion weighted MR imaging (DWI) in early prediction of chemotherapy effect for lung cancer. **Methods:** The prospective study included 30 patients with lung cancer undergoing chemotherapy. MRI examinations were performed before chemotherapy (the first time point) and after the first cycle of chemotherapy (the second time point), with conventional T_1 WI, T_2 WI and DWI. On the basis of RECIST standard, all patients were divided into responding and non-responding group based on tumor maximum diameter shrinkage rate after the second cycle of chemotherapy. ADC value of the tumor and the tumor maximum diameter between the two groups were compared. The cut-off value of ADC for responding prediction was evaluated by analyzing the ROC curve of the change rate of ADC. **Results:** After first cycle of chemotherapy, there was statistical significant difference of mean ADC value between tumors of pretherapy group and posttherapy group in responding group ($P<0.001$). There was also statistical significant difference of ADC value of tumors between responding group and non-responding group ($P=0.031$). There was no significant difference of tumor maximum diameter in both groups ($P=0.210$). When the ADC value increased 8.5% being set as cutoff point for the prediction of responding (including partial and complete response) after chemotherapy, the sensitivity was 85.7% and the specificity was 72.9%. **Conclusion:** ADC value is a promising biomarker for predicting chemotherapy responses at an early stage in lung cancer.

【Key words】 Lung cancer; Diffusion weighted imaging; Magnetic resonance imaging; Chemotherapy

肺癌严重威胁着人类的健康,其发病率和死亡率均居全球癌症之首。虽然到目前为止,外科手术仍是治疗肺癌的首选和最为有效的治疗方法,但临床上大多数患者在发现患病时已属中晚期,联合化疗已经成为中晚期不能手术肺癌患者的一线治疗方法。因而早期评估疗效、制订个体化的治疗方案是提高肺癌治愈率、降低死亡率的关键,具有重要的临床意义。

DWI 作为一种能够在活体检测水分子微观运动的功能成像磁共振技术,已被用于对脑部、肝脏等部位肿瘤进行早期疗效评价和预后判断。笔者对 30 例肺

癌患者进行 MRI 检查,旨在探讨扩散加权成像技术对肺癌患者进行化疗早期疗效评估的价值。

材料与方法

1. 一般资料

搜集 2012 年 2 月—2013 年 1 月在本院因不能进行手术治疗而接受化疗的 30 例肺癌患者的病例资料。所有患者治疗前均经穿刺活检或纤维支气管镜取材病理证实,其中鳞癌 11 例,腺癌 9 例,小细胞癌 8 例,不能进一步确定组织学分型的非小细胞癌 2 例。30 例中男 22 例,女 8 例,年龄 35~72 岁,平均 58.2 岁。所有患者均知情同意。

2. 临床治疗

作者单位:650118 昆明,昆明医科大学第三附属医院放射科
作者简介:蒋洁智(1987—),男,云南大理人,硕士,住院医师,主要从事胸部肿瘤影像诊断工作。

30 例中 9 例采用顺铂+紫杉醇方案;8 例采用顺铂+VP-16 方案;10 例采用顺铂(或卡铂)+吉西他滨方案;3 例采用顺铂+环磷酰胺方案。

3. 扫描技术及参数

采用 Siemens Avanto 1.5T 超导型磁共振扫描仪,采取仰卧体位及高分辨相控振体部线圈。所有患者在化疗前及第一周期化疗后进行 MRI 检查,包括常规 T_1 WI, T_2 WI 及 DWI 检查。扫描序列及扫描参数如下。 T_1 WI 横轴面扫描:TR 4.09 ms, TE 2.26 ms, 层厚 6.0 mm, 层间距 1.2 mm, 激励次数 1, 视野 25.6 cm×22.4 cm; T_2 WI 横轴面扫描:TR 3500 ms, TE 74 ms, 层厚 6.0 mm, 层间距 1.2 mm, 激励次数 1, 视野 32 cm×32 cm; DWI 横轴面扫描:采用单次激发平面回波成像(single shot echo plannar imaging, SS-EPI), b 值取 0, 600 s/mm², TR 3800 ms, TE 71 ms, 层厚 6.0 mm, 层间距 1.2 mm, 激励次数 2, 视野 38 cm×35 cm。采用呼吸导航回波技术进行扫描。

4. 图像及数据分析

将原始图像传送至 Siemens Syngo 工作站,利用工作站自带的图像分析软件对数据进行后处理,获得 DWI 图和表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图。结合 T_2 WI,在横轴面 DWI 图上找到瘤体,避开肉眼可辨的低信号区,然后在 ADC 图上对应区域进行测量。利用软件沿肿瘤边界进行勾画,使整个瘤体包括在兴趣区(region of interest, ROI)内,进行 ADC 值的测量(图 1)。

5. 治疗效果的评价

根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST),以第二周期化疗后相对于化疗前的肿瘤最大径变化率为标准,将研究对象分为两组:有效组 16 例,无效组 14 例。有效组包括完全缓解(complete response, CR):肿块完全消失;部分缓解(partial response, PR):肿块直径减少 $\geq 30\%$ 。无效组包括疾病进展(progressive disease, PD):肿块直径增加 $\geq 20\%$;疾病稳定(stable disease, SD):肿块直径减少 $< 30\%$ 或者增加 $< 20\%$ 。ADC 值变化率(Δ ADC%)计算公式为:

$$\Delta \text{ADC}\% = \frac{\text{ADC}_{\text{治疗前}} - \text{ADC}_{\text{治疗后}}}{\text{ADC}_{\text{治疗前}}} \times 100\% \quad (1)$$

6. 统计学分析

采用统计软件 SPSS 17.0 (Chicago)进行分析,计量资料均进行正态性检验,对所有病例在化疗前、第一周期化疗后的 ADC 值(ADCmean)进行配对 t 检验;对有效组及无效组瘤体最大径以及 ADC 值(ADCmean)、 Δ ADC%进行两独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

结 果

1. 化疗前、第一周期化疗后瘤体最大径的比较

化疗前:治疗有效组和无效组中瘤体的平均最大径分别为(6.11±2.00)和(6.51±2.04) cm,两组间差异无统计学意义($t = -0.537$, $P = 0.596$)。

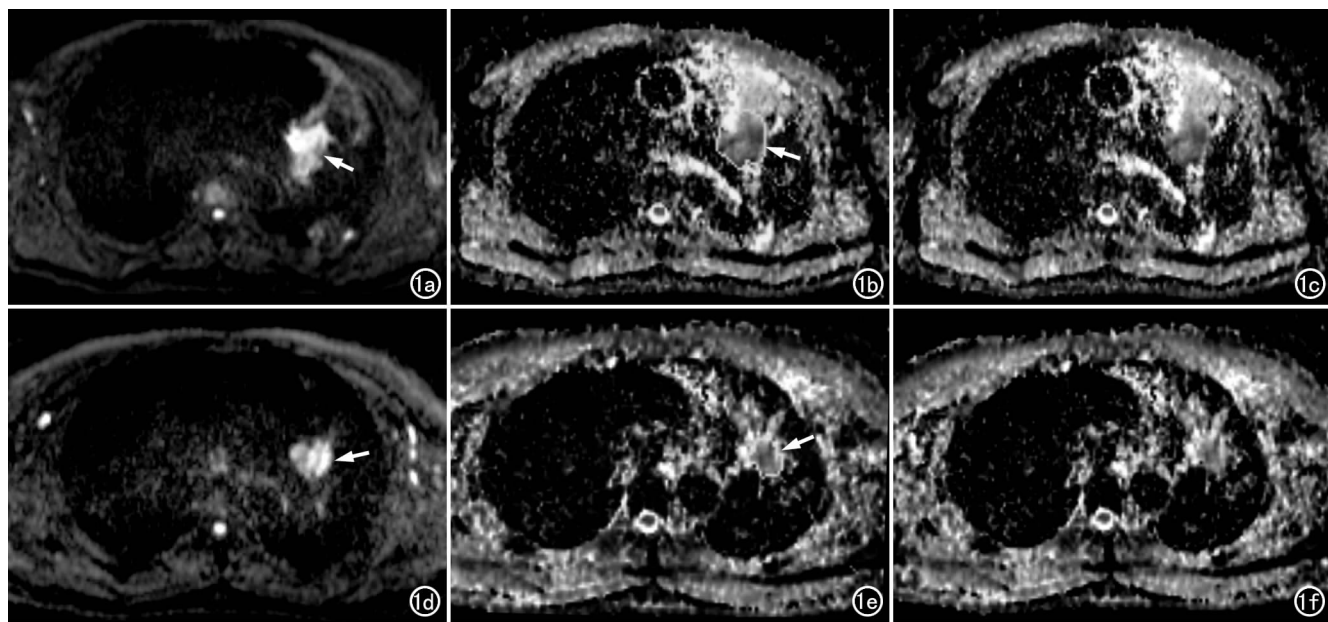


图 1 左肺上叶鳞癌。a) 化疗前 DWI 显示病灶范围(箭); b) 在 ADC 图上勾画 ROI 测量 ADC 值(箭), $\text{ADC}_{\text{mean}} = 1.47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; c) 选取瘤体最大径层面测量其最大径, 约为 38.20mm; d) 第一周期化疗后 DWI 显示肿块较前缩小(箭); e) 对应层面的 ADC 图上勾画 ROI 测量 ADC 值(箭), $\text{ADC}_{\text{mean}} = 1.64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 较前升高; f) 在 ADC 图上测量瘤体最大径为 31.57mm, 较前减小。第二周期化疗结束后行 DWI 检查进行疗效评价, 根据 RECIST 标准, 此例患者属 PR(肿块直径减少=41.18% $\geq 30.00\%$)。

第一周期化疗后:有效组和无效组瘤体的平均最大径分别为 (4.76 ± 2.24) 和 (5.73 ± 1.88) cm,两组间差异无统计学意义($t = -1.283, P = 0.210$)。

2. 第一周期化疗后肿瘤最大径退缩率的比较

第一周期化疗后有效组瘤体的平均最大径退缩率为 $20\% \pm 16\%$,无效组为 $12\% \pm 8\%$,两组间差异无统计学意义($t = 1.705, P = 0.099$)。

3. 化疗前及第一周期化疗后病灶 ADC 值的组内比较

有效组:病灶的平均 ADC 值(图 1)在化疗前为 $(1.40 \pm 0.35) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,在第一周期化疗后为 $(1.66 \pm 0.38) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,两者间的差异具有统计学意义($t = -5.774, P < 0.001$)。

无效组:化疗前病灶的平均 ADC 值为 $(1.34 \pm 0.32) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,第一周期化疗后为 $(1.37 \pm 0.33) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,两者间的差异无统计学意义($t = -0.651, P = 0.525$)。

4. 化疗前及第一周期化疗后肿瘤 ADC 值及 ADC 值变化率的组间比较

化疗前:有效组和无效组病灶的平均 ADC 值为 $(1.40 \pm 0.35) \times 10^{-3}$ 和 $(1.34 \pm 0.32) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,两组间的差异无统计学意义($t = 0.451, P = 0.656$)。

第一周期化疗后:有效组和无效组病灶的 ADC 值为 $(1.66 \pm 0.38) \times 10^{-3}$ 和 $(1.37 \pm 0.33) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,两组间的差异有统计学意义($t = 2.275, P = 0.031$)。

有效组第一周期化疗后病灶的 ADC 值变化率为 $17\% \pm 12\%$,无效组第一周期化疗后病灶的 ADC 值变化率为 $7\% \pm 6\%$,两组间差异具有统计学意义($t = 5.996, P < 0.001$)。

5. 第一周期化疗后肿瘤 ADC 值变化率对 PR 的诊断价值

第一周期化疗后肿瘤 ADC 值变化率评估治疗有效反应的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)的曲线下面积为 0.822,这一指标具有诊断效能(图 2)。当以 ADC 值变化率为 8.5%作为评价标准,其诊断治疗有效的敏感度为 85.7%,特异度为 72.9%。

讨 论

MRI 对肿瘤化疗反应的早期研究主要是通过肿瘤大小进行判断。通过肿瘤直径和体积的变化来评价疗效的最大缺点是,化疗后肿瘤形态学的改变常常滞后于肿瘤分子生物学及生化上的改变。本研究在第一周期化疗后,所有纳入统计的病例瘤体横轴面最大径的平均值均小于化疗前,差异有统计学意义。但是,有

效组和无效组在化疗前和第一周期化疗后瘤体的平均最大径的差异无统计学意义。有效组肿瘤最大径退缩率与无效组间的差异无统计学意义。这是否表明,肿瘤最大径的早期改变与治疗有效不相关,不能早期预测化疗是否有效?

一些学者的研究结果与笔者较一致,如巴照贵等^[1]报道,在化疗前及治疗后第 7 天肿瘤平均最大径在两组间差异无统计学意义,但是在治疗后第 42 天有效组肿瘤平均最大径明显小于无效组。Ah-See 等^[2]亦研究认为形态学的改变是基于肿瘤直径及体积的改变,但直径及体积的变化在治疗的过程中出现较晚。而其他作者如 Padhani 等^[3]却认为在治疗早期测量肿瘤大小可以预测化疗疗效。

比较这些文献,发现结果不同的原因可能是肿瘤的病理类型、化疗方案、测量肿瘤大小的方式或肿瘤体积的计算方法不同等。另外,化疗后评价的标准不同,也是导致结论不一致的重要原因。本研究中未对入组患者进行病理学分组研究,因入组患者中有 26.67% 为小细胞肺癌,此类肿瘤对化疗较敏感,且目前所使用的化疗药物均为经典的、有大量数据支持的特异性药物。这是否会影响第一周期化疗后肿瘤最大径的改变,还有待进一步研究。

目前,关于 DWI 在肺癌化疗疗效评估中的价值的研究报道较少,但是 DWI 在体部其它脏器良恶性病变疗效评价方面已被证明具有良好的临床应用价值。最近的多个研究就认为 ADC 值可在治疗早期就能监测到呈上升趋势^[4-5]。Pickles 等^[6]亦认为,化疗第一周期后 ADC 的改变较形态学、肿瘤直径及体积更明显,并认为肿瘤的最大径在第二个化疗周期后才有明显的改变。这些报道为 DWI 在肺癌中的应用提供了大量的经验。

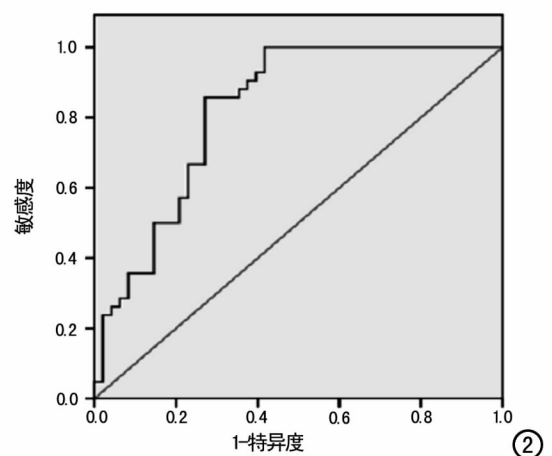


图 2 第一周期化疗后肿瘤 ADC 值变化率诊断治疗有效的 ROC 曲线。

本研究有效组与无效组在化疗前 ADCmean 值差异无统计学意义,而第一周期化疗后,两组病灶 ADC 均值较化疗前升高,且有效组 ADC 值高于无效组,差异有统计学意义。Huang 等^[7]的研究结果与本研究类似,他们发现 ADC 值在化疗一周后即有明显改变,并认为可将 ADC 值作为评价化疗疗效的量化指标,其研究证实了 ADC 值确能有效地监测化疗后的早期(第一周期化疗后)效果,并且可能对临床用药起到很好的指导作用。最近国内学者周荣超等^[8]对 19 例患者分别于化疗前一周和化疗开始后一个月行 MRI 常规平扫及 DWI 检查。通过对入组病例化疗前后 ADC 值及肿瘤各径线进行测量分析,结果显示肿瘤化疗后 ADC 值较化疗前明显升高($P=0.004$);肿瘤各径线较化疗前减小,但差异无统计学意义。证实肿瘤 ADC 值的变化比形态学(长径、短径和平均径)变化能更敏感地反肿瘤化疗后的早期改变,推测其原因与化疗后肿瘤 ADC 值的变化早于其形态学改变有关。

国外学者 Yabuuchi 等^[9]研究认为 ADC 值可以作为监测非小细胞肺癌化疗后的早期疗效及预测预后的一种可信手段。因此,通过在治疗前和治疗过程中测量 ADC 值,可以了解肿瘤组织结构内部的细胞构成的相关变化,从而指导化疗方案的制定和化疗药物的调整。

巴照贵等^[1]对非小细胞肺癌患者分别于治疗前、治疗后第 7 天、治疗后第 42 天行常规 MRI 和 DWI 检查,用治疗后第 7 天肿瘤平均 ADC 值作为评价非小细胞肺癌治疗疗效的指标。这一结果与笔者研究结果类似,认为 ADC 值改变可以早期预测化疗疗效。不同点在于,上述研究在治疗后 7 天复查 MRI,时间要早于笔者。理想的情况当然是能尽早判断化疗是否有效。笔者选择在第一周期化疗后复查,主要考虑既早期预测,又和患者化疗周期安排一致,具有相对较强的依从性。究竟什么时间检查最合适,还需要选择较大样本、考虑多种因素、选择不同检查方案来进一步比较研究,使得 ADC 值早期预测疗效的检查时间得以标准化。

3. 第一周期化疗后肿瘤 ADC 值变化率预测治疗有效的价值

本研究中当治疗后 ADC 值变化率 $\geq 8.5\%$ 时,其预测治疗有效的敏感度为 85.7%,特异度为 72.9%。这一结果与一些文献报道的结果类似,如巴照贵等^[1]报道的用治疗后第 7 天肿瘤平均 ADC 值升高程度 12.8%作为评价非小细胞肺癌治疗疗效的指标,诊断

的敏感度为 82.3%,特异度为 77.8%。采用 ADC 值变化率预测疗效,可能要优于 ADC 绝对值,因为后者随着检查序列和 b 值的不同而有差异,无法与其它文献研究的结果进行比较。

4. 本研究的不足

本研究入组患者病理结果不全相同,所有病例没有按照统一的方案进行化疗,且单一方案的病例数较少,难以做单独的分析。无法进一步评价 DWI 在不同病理分型的肺癌化疗疗效评估中的意义。肺癌化疗早期疗效监测时间点的选择方面,由于条件的限制,未能对患者作长期的随访复查,未能进行早期 ADC 值改变与患者长期生存率的相关性分析。因此,继续积累病例资料,尽可能更早期、多次复查,探讨 ADC 值变化规律,以确定早期疗效评估的最佳时间点。

参考文献:

- [1] 巴照贵,杨涛,张玉敏,等. 表观扩散系数对非小细胞肺癌早期放化疗疗效的评估[J]. 实用放射学杂志, 2012, 28(8): 1200-1203.
- [2] Ah-See ML, Makris A, Taylor NJ, et al. Early changes in functional dynamic magnetic resonance imaging predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(20): 6580-6589.
- [3] Padhanni AR, Hayes C, Assersohn L, et al. Prediction of clinico-pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results [J]. Radiology, 2006, 239(9): 361-368.
- [4] Zhao B, Schwartz LH, Larson SM. Imaging surrogates of tumor response to therapy: anatomic and functional biomarkers [J]. Nucl Med, 2009, 50(5): 239-249.
- [5] Sharma U, Danishad KK, Seenu V, et al. Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy [J]. NMR Biomed, 2009, 22(1): 104-113.
- [6] Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, et al. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer [J]. Magn Reson Imaging, 2006, 24(7): 843-847.
- [7] Huang EH, Strom EA, Perkins GH, et al. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(2): 352-357.
- [8] 周荣超,于铁链,冯长超,等. 扩散加权成像在评估肺癌化疗效果中的应用价值 [J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(3): 256-260.
- [9] Yabuuchi H, Hatakenaka M, Takayama K, et al. Non-small cell lung cancer: detection of early response to chemotherapy by using contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging [J]. Radiology, 2011, 261(1): 345-354.

(收稿日期: 2014-02-16 修回日期: 2014-05-11)