

IVIM 双指数及拉伸指数模型评估宫颈癌放化疗疗效的价值

武小鹏, 吴慧, 高阳, 郭冬玲

【摘要】 目的:探讨体素内不相干加权运动磁共振成像双指数、拉伸指数模型评估宫颈癌放化疗疗效的价值。**方法:**30 例经活检证实为宫颈癌的患者放化疗前、放化疗 1 个月后行 MRI 扫描,扫描序列包括矢状面 T_2 WI,横轴面 T_2 WI、 T_1 WI、DWI、IVIM(12 个 b 值,范围 $0\sim 2000\text{ s/mm}^2$)。双指数模型测得病变区纯水分子扩散系数(D)、伪扩散系数(D^*)、灌注分数(f),拉伸指数模型测得水分子扩散异质性指数(α),扩散分布系数(DDC)。测量各扫描时间点肿瘤最大面积及相关参数,并分析其动态变化及相关性。**结果:**宫颈癌病灶的 D 值、f 值、DDC 值在放化疗后升高,分别由 $0.642\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$,18.8%, $0.84\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 升高至 $0.777\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$,36.3%, $2.2\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 差异有统计学意义($P<0.05$); α 、 D^* 值在放化疗前后分别为 0.775 , $9.59\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 至 0.486 , $39.8\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**IVIM 双指数、拉伸指数相关参数可动态监测宫颈癌放化疗过程中的细微变化,D 值、DDC 值能有效监测放化疗疗效,f 值可作为放化疗疗效的潜在观察指标。

【关键词】 体素内不相干运动;双指数模型;拉伸指数模型;宫颈癌;放化疗;磁共振成像

【中图分类号】 R445.2;R737.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)07-0792-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.07.015

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Application of IVIM bi-index and stretch index models in evaluating the efficacy of chemoradiotherapy for cervical cancer WU Xiao-peng, WU Hui, GAO Yang, et al. Department of Medical Imaging, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia 010050, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the efficacy of radiotherapy and chemotherapy for cervical cancer with intravoxel incoherent weighted motion magnetic resonance imaging (IVIM) bi-index and stretch index models. **Methods:** Thirty patients with cervical cancer confirmed by biopsy underwent MRI scan before and one month after radiotherapy and chemotherapy. Scan sequences included sagittal T_2 WI, axial T_2 WI, T_1 WI, DWI, IVIM (12 b values, range $0\sim 2000\text{ s/mm}^2$). The diffusion coefficient (D), pseudo-diffusion coefficient (D^*) and perfusion fraction (f) of pure water molecules in the lesion area were measured under the bi-index mode. The water molecule diffusion heterogeneity index (α) and the diffusion distribution coefficient (DDC) were measured under the stretch index mode. The maximum tumor area and related parameters were measured at each scanning time point, and the dynamic changes and correlations were analyzed. **Results:** The D value, f value and DDC value of cervical cancer lesions increased after chemotherapy and radiotherapy, ranging from $0.642\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$, 18.8%, $0.84\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ to $0.777\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$, 36.3%, $2.2\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$. The difference was statistically significant ($P<0.05$); α , D^* values were 0.775 , $9.59\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ to 0.486 , $39.8\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ before and after radiotherapy and chemotherapy. The difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion:** The IVIM bi-index and stretch index related parameters can dynamically monitor the subtle changes in the course of radiotherapy and chemotherapy of cervical cancer. D value and DDC value can effectively monitor the efficacy of radiotherapy and chemotherapy. The f value can be used as a potential observation index for the efficacy of radiotherapy and chemotherapy.

【Key words】 Intravoxel incoherent motion; Bi-index model; Stretch index model; Cervical cancer; Chemoradiotherapy; Magnetic resonance imaging

作者单位:010050 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院
影像诊断科

作者简介:武小鹏(1991—),男,内蒙古呼和浩特市人,硕士,住院医师,主要从事磁共振诊断工作。

通讯作者:郭冬玲, E-mail:1633316799@qq.com

宫颈癌是女性生殖系统的常见恶性肿瘤之一,我国每年新增病例 10 余万,并逐年上升,且趋于年轻

化^[1]。早期宫颈癌一般行手术切除治疗,中晚期宫颈癌行放疗为主、化疗为辅的综合治疗,以达到缩小肿块体积、降低肿瘤分期的目的。同步放化疗是当前中晚期宫颈癌($\geq$ II b 期)的标准治疗方案。而早期监测、评估放化疗疗效也是临床关注的重点^[2-3]。

目前评估放化疗疗效主要依据肿瘤大小变化程度,但因肿瘤微环境的不同,对放化疗的敏感耐受程度不一,故形态的改变明显晚于内部微结构及功能的变化^[4]。磁共振扩散加权成像能观察肿瘤内部微环境在放化疗中的变化,体素内不相干运动成像(intravoxel incoherent motion, IVIM)可无创定量分析人体组织在病理生理状态下的水分子扩散及灌注情况^[5]。本研究的旨在通过 IVIM 双指数、拉伸指数模型各参数的变化监测宫颈癌水分子扩散及灌注情况,探索 IVIM 双指数、拉伸模型参数在宫颈癌放化疗疗效评估中的应用价值。

材料与方法

1. 一般资料

纳入 2017 年 10 月—2018 年 2 月在本院接受诊治的宫颈癌患者。纳入标准:①经活检证实为宫颈癌患者;②尚未做过任何治疗;③拟在本院行放化疗。放疗采用局部外照射疗法,总剂量为 50 Gy, 2 Gy/d, 5~6 次/周。放疗过程中接受 4~6 周以顺铂为主的同步化疗,每周剂量 40 mg/m²;④能接受磁共振随访复查(治疗前及治疗后 1 个月)。共纳入 30 例患者,年龄 44~74 岁,中位年龄为 58 岁。本研究得到医院伦理委员会认可,所有患者签定知情同意书。

2. 检查方法

患者放化疗前后两次 MR 检查扫描序列及参数完全相同。MRI 检查均采用 GE Discovery MR750 3.0T MR 仪进行扫描,采用腹部线圈。仰卧位,足先进,自由呼吸。行盆腔常规 MRI、IVIM-MRI 扫描。常规扫描序列:横轴面 T₂WI 快速恢复自旋回波(FRFSE)压脂,TR 3367 ms, TE 168 ms, ETL 16, 矩阵 320×320, 激励次数 2;横轴面 T₁WI FSE, TR 537 ms, TE minfull, ETL 3, 矩阵 320×320, 激励次数 1;横轴面 DWI, TR 2400 ms, TE minimum, 矩阵 320×100, 上述序列层厚均为 5 mm, 层间距均为 2 mm。矢状面 T₂WI 压脂, TR 9025 ms, TE 131 ms, ETL 32, 矩阵 240×240;矢状面 T₂WI 不压脂, TR 3467 ms, TE 89.4 ms, 视野 240×240, 层厚 5 mm, 层间距 0.5 mm, 激励次数 2。横轴面 IVIM(b 值分别为 10、25、50、75、100、150、200、500、800、1000、1500、2000 s/mm², 激励次数 1~10) TR 5000 ms, TE minimum, 矩阵 320×320, 层厚 5 mm, 层间距 2 mm, 扫描时间 13 min。

3. IVIM 定量参数的计算

将 IVIM 参数传至 GE Advantage Workstation 4.6 工作站上,通过 MADC 软件分别得出宫颈癌的 IVIM 参数值。双指数模型参数计算基于 $S_b/S_0 = f \times \exp(-b \times D^*) + (1-f) \times \exp(-b \times D)$, 其中 D 为真扩散系数,代表真正水分子扩散运动;D* 为伪扩散系数,与组织毛细血管灌注相关;f 为灌注分数,代表快速扩散系数所占比例。拉伸指数模型参数计算基于 $S_b/S_0 = \exp[-(b \times DDC)^\alpha]$, DDC 为水分子分布扩散系数,可认为 DDC 是按水分子的容积分数加权后各个 ADC 的连续分布的复合参数,α 反映体素内水分扩散的异质性,为无量纲参数。将放化疗前、放化疗后 1 个月的图像分成两组,具体测量步骤如下:参照常例 T₁WI、T₂WI 横轴面图像,在 IVIM、DWI 显示宫颈癌病灶的最大截面及其上下两个层面沿病灶边缘内侧勾画兴趣区,避开囊变坏死区,ROI 选择为 120 mm²,分别测得每一个 ROI 的 D、D*、f、DDC 及 α 值,全部层面肿瘤的 IVIM 参数均值作为病灶的最终值。

4. 疗效评估

肿瘤消退率=(治疗前肿瘤面积-治疗后肿瘤面积)/治疗前肿瘤面积×100%。依据 RECIST1.1 标准,将疗效分为 4 种:完全缓解,肿瘤病灶消失;部分缓解,肿瘤病灶缩小 30%;疾病稳定,介于两者之间;疾病进展,肿瘤病灶增大超过 25%。

5. 统计学分析

所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理,宫颈癌的定量参数 D、D*、f、DDC 及 α 值近似服从正态分布,以均数±标准差来表示。独立样本 t 检验、校正 t 检验分析不同疗效组放化疗前 IVIM 不同模型参数的差异(方差齐时用独立样本 t 检验,方差不齐时用校正 t 检验);配对 t 检验分析放化疗前与放化疗后肿瘤面积和 IVIM 不同模型参数的差异, Pearson 相关性分析 IVIM 不同模型各参数间相关性,并比较各参数放化疗前与放化疗后的差异。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

宫颈癌患者放化疗 1 个月后,由两位高年资医师进行阅片,发现放化疗后肿瘤病灶在矢状面 T₂WI、横轴面 T₂WI、DWI 上呈低信号,未见明显团块状软组织信号,增强扫描肿瘤病灶未见强化。将所有病例依据 RECIST1.1 标准,18 例归为完全缓解组,12 例归为部分缓解组。部分病例放化疗后在矢状面 T₂WI、横轴面 T₂WI、DWI 呈点片状软组织信号,增强扫描序列肿瘤病灶明显不均匀强化。完全缓解组放化疗前的 D、f、DDC 值比部分缓解组小,且差异有统计学意义(P<

0.05), 两组其他参数 D^* 、 α 值差异无统计学意义(表 1)。宫颈癌患者的 D 、 f 、 DDC 值在放化疗后逐渐升高, 而肿瘤标记物 SCC-Ag、肿瘤面积在放化疗后明显减低, 且差异有统计学意义, 而 D^* 、 α 值放化疗前后差异无统计学意义(表 2)。宫颈癌患者放化疗前后 D 与 DDC 值呈正相关, 差异有统计学意义。放化疗后的 D^* 与 DDC 值、 f 与 DDC 值呈正相关, D^* 与 α 值呈负相关, 差异有统计学意义(表 3、4)。宫颈癌放化疗前

的 DWI 图像可见宫颈团块状高信号肿块影, 放化疗后肿块面积明显减小, D 、 D^* 、 f 、 DDC 、 α 参数变化见图 1~2。

讨 论

基于目前越来越认同人体组织水分子运动符合非高斯弥散, 1986 年, Le Bihan 等提出了 IVIM 理论^[6], 其双指数模型将人体内无规则运动理想化的分为灌注

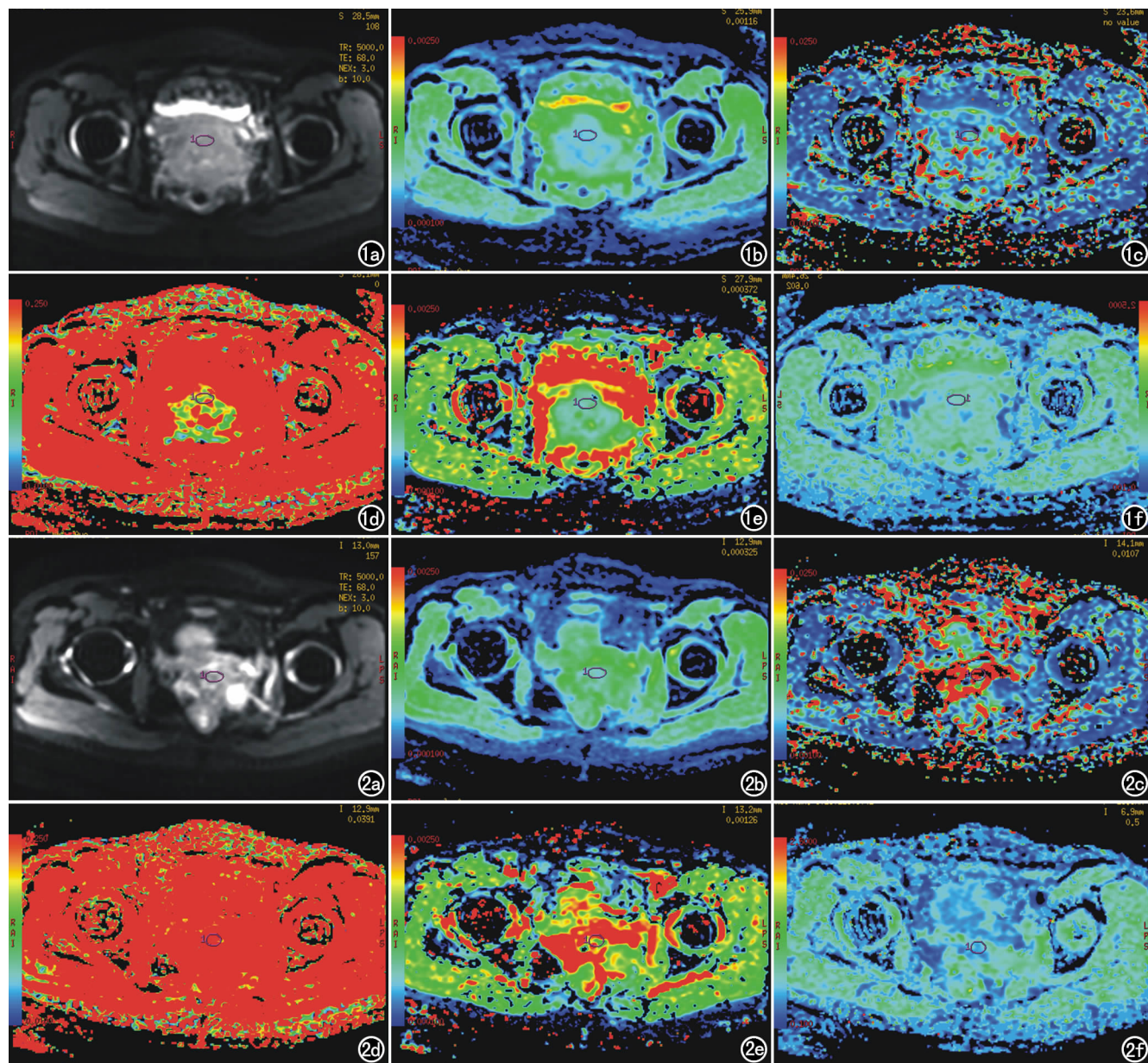


图 1 48 岁, 宫颈癌 IV 期。a) DWI 图, 高信号区域为宫颈癌病灶, 面积 $65\text{mm} \times 40\text{mm}$; b) IVIM 双指数参数 D 伪彩图, D 值为 $0.642 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; c) 双指数参数 D^* 伪彩图, D^* 为 $9.59 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; d) 双指数参数 f 伪彩图, f 值为 18.8% ; e) 拉伸指数 DDC 参数图, DDC 值为 $0.84 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; f) 拉伸指数 α 参数图, α 值为 0.775 。图 2 放化疗 1 个月复查。a) DWI 图所示肿瘤面积减小, 面积降至 $28\text{mm} \times 20\text{mm}$; b) IVIM 双指数参数 D 伪彩图, D 值为 $0.777 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; c) 双指数参数 D^* 伪彩图, D^* 为 $39.8 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; d) 双指数参数 f 伪彩图, f 值为 36.3% ; e) 拉伸指数 DDC 参数图, DDC 值为 $2.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; f) 拉伸指数 α 参数图, α 值为 0.486 。

表 1 完全缓解组与部分缓解组放疗化疗前 IVIM 不同模型各参数

参数	完全缓解组	完全缓解组	t	P
D($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.479	0.642	2.63	<0.05
D* ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	2.60	9.59	0.56	>0.05
f(%)	17.8	18.8	10.4	<0.05
DDC($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.576	0.840	3.03	<0.05
α	0.880	0.755	0.66	>0.05

表 2 放疗化疗前后不同模型各参数

参数	放疗化疗前	放疗化疗后	t	P
肿瘤标记物 SCC-Ag(ng/mL)	2.41	0.84	12.04	<0.05
肿瘤最大面积(mm^2)	0.26	0.056	4.12	<0.05
D($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.642	0.777	3.21	<0.05
D* ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	9.59	39.8	1.06	>0.05
f(%)	18.8	36.3	2.74	<0.05
DDC($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.84	2.20	3.19	<0.05
α	0.755	0.486	1.49	>0.05

相关快弥散和水分子运动慢弥散。Bennett 等^[7]提出了拉伸指数模型,是一种表观扩散衰减特征的新拟合方法,反体素内 ADC 值反映连续分布情况。本研究联合运用双指数模型、拉伸指数模型动态监测宫颈癌患者在放疗化疗前后的各参数的变化情况,评估宫颈癌放疗化疗的疗效。

完全缓解组患者放疗化疗前的 D、DDC、f 值低于部分缓解组,放疗化疗前 D、f、DDC 低,疗效好,差异有统计学意义。D、DDC 值低,表明放疗前完全缓解组的肿瘤细胞较部分缓解组的多,结构破坏相对严重,排列紊乱,水分子自由扩散受限明显;f 值低,表明完全缓解组血流灌注低,肿瘤细胞血供相对弱,反映完全缓解组病变恶性程度较部分缓解组高,病变内组织分化程度低^[8-9],对放疗化疗敏感,故完全缓解组放疗化疗效果较部分缓解组好。

本研究中放疗化疗前 D、DDC 值均较低^[10],是因为宫颈癌组织中肿瘤细胞较多,局部密度增高,结构破坏,细胞排列紊乱,细胞外间隙小,水分子扩散受限明显。而放疗化疗后 D、DDC 值升高,可能是因为治疗后部分肿瘤细胞被杀灭,细胞数目减少,密度减低,细胞外间隙增加,水分子扩散增加。虽然放疗化疗后 D、DDC 值均增加,且 D 与 DDC 值之间的有较高的正相关性,但 DDC 值均高于 D 值。因为病灶组织内存在囊变坏死区,而囊变坏死的扩散性明显较好,故拟合的 DDC

值较高。双指数模型在低 b 值($<200 \text{ s/mm}^2$)时,微循环灌注对 MR 信号衰减影响大。而 D 值的计算是选取高 b 值($b>200 \text{ s/mm}^2$),而此时,微循环灌注对 MR 信号没有影响,反映组织的纯扩散信息,因而病变组织的 ADC 值大于 D 值,而 DDC 值是连续性 ADC 值的拟合,故 DDC 值高于 D 值。说明治疗过程中 D、DDC 值的变化可观测放疗化疗疗效。D 值更能准确反映肿瘤内水分子扩散信息^[11-12]。f 值反映毛细血管微循环灌注情况。宫颈癌肿瘤组织放疗化疗后,f 值明显升高,表明放疗化疗后肿瘤组织局部充血水肿,伴有不同程度的炎性细胞增生,可促进肿瘤内部新生毛细血管增多,且新生血管内皮细胞多不成熟,血管通透性增加,局部血流灌注量丰富。因放疗化疗后局部组织灌注丰富,改善并提高了肿瘤组织的血液供应及含氧状态,f 值可以作为监测放疗化疗疗效的潜在指标^[13]。

本研究显示,宫颈癌组织放疗化疗前后 D 与 DDC 呈明显正相关,有统计学意义,均反映水分子的扩散情况。放疗化疗后 D* 与 DDC,D* 与 α ,f 与 DDC 之间均具有较高的相关性,且有统计学意义。表明放疗化疗对于宫颈癌组织肿瘤细胞的杀灭,能够改善局部微循环、水分子扩散情况。而 D* 值在放疗化疗后明显增加,但在放疗化疗前后差异无统计学意义,可能因为 D* 值稳定性较差,受心跳周期影响,故临床应用受限^[14]。DDC 与 α 值呈显著负相关,但放疗化疗前后均无统计学意义,这与孟楠等^[15]和马婉玲等^[16]的研究一致, α 值反映组织内水分子扩散异质性。本研究中,宫颈癌的 α 值低于邻近正常组织,放疗化疗后 α 值明显降低,但差异无统计学意义。因肿瘤组织中肿瘤细胞增生,新生血管不规则扭曲,组织内水分子扩散速率不一,其异质性增高, α 值降低。且肿瘤细胞对放疗化疗的耐受程度不同,放疗化疗对肿瘤组织内部细胞的筛选作用,使不耐受的肿瘤细胞死亡,而具备放疗化疗抵抗的肿瘤细胞则继续增殖,但其过程比较缓慢复杂,故内部微环境相对复杂,异质性增高, α 值减低^[17]。

本研究的局限性:首先,样本量相对较少,有待后续增大样本量验证初步结果;其次,IVIM 的 b 值选择

表 3 宫颈癌患者放疗化疗前后 IVIM 不同模型各参数间的相关性

时间点	D 与 DDC		D 与 α		D 与 D*		D 与 f		D* 与 DDC	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
放疗化疗前	0.959	<0.05	-0.803	>0.05	0.499	>0.05	0.133	>0.05	0.478	>0.05
放疗化疗后	0.821	<0.05	-0.814	>0.05	0.622	>0.05	0.093	>0.05	0.955	<0.05

表 4 宫颈癌患者放疗化疗前后 IVIM 不同模型各参数间的相关性

时间点	D* 与 α		D* 与 f		f 与 DDC		f 与 α		DDC 与 α	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
放疗化疗前	-0.887	>0.05	0.355	>0.05	0.143	>0.05	-0.08	>0.05	-0.735	>0.05
放疗化疗后	-0.951	<0.05	0.803	>0.05	0.941	<0.05	-0.946	>0.05	-0.925	>0.05

是否最优化,尚未有明确定论。

IVIM 可以动态检测宫颈癌放化疗过程中的细微变化,DDC、D 值均可评估宫颈癌患者放化疗疗效,但 D 值更能反映肿瘤组织的水分子扩散情况,f 值可作为疗效评估的潜在指标。

参考文献:

- [1] 刘慧强. 我国宫颈癌流行病学特征和高危因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(6): 1258-1260.
- [2] 和吉娣. 宫颈癌筛查状况与临床治疗研究进展[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(15): 236-237.
- [3] 李靖, 曲金荣, 张宏凯, 等. 体素内不相干运动成像评估局部晚期宫颈癌同步放化疗疗效的价值[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(3): 192-198.
- [4] 罗是是, 孔祥泉. 宫颈癌的 MR 功能成像[J]. 放射学实践, 2011, 26(5): 567-569.
- [5] 周程, 徐列印. 磁共振扩散加权成像及动态增强扫描对宫颈癌放化疗疗效评估的应用[J]. 华夏医学, 2016, 29(5): 134-138.
- [6] Bihan DL, Turner R, Macfall JR, et al. Effects of intravoxel incoherent motions (IVIM) in steady-state free precession (SSFP) imaging: application to molecular diffusion imaging[J]. Magn Res Med, 1989, 10(3): 324-337.
- [7] Bennett KM, Schmainda KM, Bennett RT, et al. Characterization of continuously distributed cortical water diffusion rates with a stretched-exponential model[J]. Magn Res Med, 2003, 50(4): 727-734.
- [8] Payne GS, Schmidt M, Morgan VA, et al. Evaluation of magnetic resonance diffusion and spectroscopy measurements as predictive biomarkers in stage 1 cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2010, 116

(2): 246-252.

- [9] 郭婷婷, 刘松, 周楠, 等. 体素内不相干运动磁共振成像评估鼻咽癌同步放化疗疗效[J]. 磁共振成像, 2017, 8(4): 254-259.
- [10] Jia QJ, Zhang SX, Chen WB, et al. Initial experience of correlating parameters of intravoxel incoherent motion and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 3.0T in nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur Radiol, 2014, 24(12): 3076-3087.
- [11] 程楠, 吕星海, 任克, 等. IVIM-DWI 多模型参数分析对宫颈癌的诊断价值[J]. 放射学实践, 2017, 32(2): 157-161.
- [12] 解卓. 基于多 b 值弥散加权成像的双指数、拉伸指数模型在乳腺疾病诊断中的临床价值研究[D/OL]. 西安: 第四军医大学, 2016 [2017-07-26]. http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=degree&id=D01104680.
- [13] 王立侠, 刘佩芳, 叶兆祥. DWI 在宫颈癌诊断和放疗后疗效评价中的价值[J]. 放射学实践, 2014, 29(2): 136-139.
- [14] Federau C, Hagmann P, Maeder P, et al. Dependence of brain intravoxel incoherent motion perfusion parameters on the cardiac cycle[J]. Plos One, 2013, 8(8): e72856.
- [15] 孟楠, 闫瑞芳, 任继鹏, 等. 单指数、双指数及拉伸指数模型扩散加权成像参数诊断子宫内膜癌[J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25(8): 609-612.
- [16] 马婉玲, 魏梦绮, 任静, 等. 拉伸指数与单指数模型多 b 值 DWI 定量参数在胰腺癌的对照研究[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(12): 1793-1797.
- [17] 安慧蒙, 郑荣芳, 梁盼盼, 等. 放化疗治疗 II b~IV a 期局部晚期宫颈癌有效性与安全性的 meta 分析[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(1): 18-22.

(收稿日期: 2018-09-02 修回日期: 2019-02-22)