

• 骨肿瘤影像学专题 •

DWI 在早期评估骨肉瘤新辅助化疗疗效中的应用价值

任浩,丘金凤,黄丽轩,李文美,马劼,宋英儒

【摘要】 目的:探讨磁共振扩散加权成像(DWI)在早期评估骨肉瘤化疗疗效中的应用价值。**方法:**搜集行新辅助化疗的骨肉瘤患者 11 例,患者分别于新辅助化疗开始前、第 1 个化疗周期结束后、所有 4 个化疗周期结束后行常规 MRI 及 DWI 检查,检测骨肉瘤内水分子扩散及血液灌注变化情况,观察新辅助化疗过程中骨肉瘤形态、大小结构等方面的变化情况。**结果:**9 例患者化疗后肿瘤体积增大,2 例患者化疗后肿瘤体积变小或不变,化疗前与化疗早期的 ADC 值差异有统计学意义($P < 0.05$)。将化疗前、化疗第 1 周期结束后的 ADC 值及两次 ADC 变化量与肿瘤坏死率进行相关性分析,其中 ADC 值变化量与肿瘤坏死率存在相关性($r = 0.397, P = 0.020$)。**结论:**化疗第 1 周期结束时 ADC 值变化量可以反映肿瘤坏死率情况,为预测新辅助化疗效果、评估治疗方案提供新的影像学思路。

【关键词】 骨肉瘤; 新辅助化疗; 疗效评估; 磁共振成像; 扩散加权成像; 表观扩散系数

【中图分类号】 R738.1; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)01-0042-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.01.009

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Application value of diffusion weighted imaging in early evaluation of neoadjuvant chemotherapy for Osteosarcoma REN Hao, QIU Jin-feng, HUANG Li-xuan, et al. Department of radiology, the Langdong Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530000, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to evaluate the value of diffusion weighted imaging (DWI) in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma at early stage. **Methods:** Eleven patients with osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from 2017 to 2019 were collected. MRI scan (conventional and DWI) was performed before neoadjuvant chemotherapy, after the end of the first stage, after all four stages of chemotherapy. The diffusion of water molecules and the changes of blood perfusion in osteosarcoma were detected, and the morphology, size and structure of osteosarcoma were observed during neoadjuvant chemotherapy. **Results:** The tumor volume increased in 9 patients and decreased or remained unchanged in 2 patients after chemotherapy. The difference between the ADC values before and after the first stage of chemotherapy were statistically significant ($P < 0.05$). Correlation analysis was made between the ADC value before chemotherapy, after the first stage of chemotherapy and the change of ADC value with tumor necrosis rate. There was a correlation between the change of ADC value and tumor necrosis rate ($r = 0.397, P = 0.020 < 0.05$). **Conclusion:** The changes of ADC value at the end of the first stage of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma can reflect the situation of tumor necrosis rate, which can be used as a new approach to predict the efficacy of neoadjuvant chemotherapy.

【Key words】 Osteosarcoma; Neoadjuvant chemotherapy; Efficacy evaluation; Magnetic resonance imaging; Diffusion weighted imaging; Apparent diffusion coefficient

骨肉瘤是好发于儿童及青少年的常见恶性骨肿瘤^[1],手术前骨肉瘤新辅助化疗可使肿瘤体积缩小、边

界收缩从而易于手术,并降低转移的发生率,使患者的保肢率及五年生存率显著提高^[2]。病理学测量肿瘤坏死率是评价化疗效果的金标准^[3],影像学评价中以 DWI 的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值能较好地反映肿瘤细胞坏死情况^[4-5],但由于目前影像研究及病理检查的时间点在所有周期化疗结

作者单位: 530000 南宁,广西医科大学附属琅东医院放射科(任浩); 530027 南宁,广西医科大学第一附属医院肿瘤内科(丘金凤,马劼),放射科(黄丽轩,李文美,宋英儒)

作者简介: 任浩(1992—),男,辽宁沈阳人,硕士,住院医师,主要从事骨肌系统影像诊断工作。

通信作者: 宋英儒, E-mail: syrhqq@163.com

束后及手术结束之后,缺乏早期提示化疗效果的有效手段,对于化疗方案不敏感的患者不能及时提示并进行调整,导致手术效果及预后较差。本研究通过分析 DWI 图像变化情况以及 ADC 值与肿瘤坏死率的相关关系,旨在探讨 DWI 在早期预测骨肉瘤新辅助化疗效果中的应用价值。

材料与方法

1. 病例资料

搜集 2017—2019 年住院行新辅助化疗和手术治疗的骨肉瘤患者 11 例,其中男 2 例,女 9 例,年龄 9~31 岁,中位年龄 11 岁,其中 <10 岁 1 例,10 岁~20 岁 6 例,>20 岁 4 例。骨肉瘤病灶位于股骨下段 9 例,胫骨上段 1 例,腓骨上段 1 例。根据骨肉瘤 Enneking 外科分期标准对患者进行分期^[6],其中 II A 期 1 例,II B 期 10 例。病例纳入标准:①病理确诊为骨肉瘤;②肿瘤发病部位位于长骨大关节等区域;③入院检查时未发现明确的肿瘤远处转移;④经历完整术前新辅助化疗,病例资料完整。病例排除标准:①入组前接受其他相关治疗;②存在对治疗产生影响的其他疾病。

2. 检查方法

患者在化疗开始前、新辅助化疗第 1 周期结束后、所有 4 个周期化疗结束后行以下影像学检查:①MRI 常规检查,包括 T₁WI、T₂WI、T₂WI+FS;②采用 DWI 检测肿瘤细胞水肿及坏死情况($b=0,800 \text{ s/mm}^2$);③采用动态增强 MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)评价肿瘤灌注情况、划分肿瘤成分。MRI 检查采用 Siemens Magnetom Trio Tim 3.0T 超导型磁共振扫描仪,体部线圈。MRI 平扫采用快速自旋回波序列,T₂WI 抑脂冠状面扫描参数:TR 4000 ms,TE 82 ms,视野 512 mm×432 mm;T₂WI 抑脂矢状面扫描参数:TR 1770 ms,TE 40 ms,384 mm×384 mm;T₂WI 抑脂横轴面扫描参数:TR 2300 ms,TE 87 ms,视野 384 mm×306 mm;T₁WI 横轴面扫描参数:TR 268 ms,TE 22 ms,视野 384 mm×264 mm;T₁WI 抑脂横轴面扫描参数:TR 324 ms,TE 22 ms,视野 384 mm×264 mm;层厚 3~4 mm,层间距 1~3 mm。DWI 采用单次激发自旋-平面回波序列行横轴面扫描,扫描参数:TR 5400 ms,TE 70 ms,矩阵 144×98,层厚 3~4 mm,视野 400 mm×400 mm,b 值取 0、800 s/mm²,并得到相应的表观扩散系数图。DCE-MRI 采用快速小角度激发三维梯度回波序列行 T₁WI 抑脂横轴面扫描,共扫描 32 个周期,对比剂采用钆特酸葡胺注射液,扫描参数:TR 6.6 ms,TE 2.4 ms,视野 192 mm×144 mm,层厚 3~4 mm。

3. 数据采集

DCE-MRI 图像利用后处理工作站软件观察肿瘤各层面不同时期的强化改变情况。通过时间信号曲线划分水肿、瘤内积血、液化、囊性变、坏死、瘤骨等成分的区域^[7]。以 DCE-MRI 流出型时间信号曲线区域划为肿瘤实性成分,以此对照在 DWI 图像上进行 ROI 选取,测量所选区域的 ADC 值,重复测量 3 次取平均值(图 1)。采用 MRI 后处理软件在增强扫描轴面、冠状面、矢状面图像上测量肿瘤体积大小。

4. 病理检查

将术后切除所得的肿瘤组织进行取材制片,对各个标本切片进行坏死率分析:根据肿瘤的形态特点,将肿瘤标本沿横轴位、矢状位或冠状位中某一长径方向切开,取厚度 3~4 mm 的层面,将该层面划分为边长 1~2 cm 的小四边形,得到每个小四边形标本的坏死率[显微镜下计数镜野存活肿瘤细胞数,定为 N;选取化疗前活检标本肿瘤边缘较有代表性的病理切片,随机抽看多个镜野,计数肿瘤细胞,取其平均值 M 作为基数,肿瘤细胞坏死率=(1-N/M)×100%],对每个四边形标本进行单独的坏死率分析,取其平均值,以此作为整个肿瘤区域的坏死率(图 2)。

5. 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。体积、ADC 值等计量数据服从正态分布,且方差齐,以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。化疗前与化疗第一周期结束后的肿瘤体积大小、ADC 值比较采用配对样本 *t* 检验,化疗前与化疗第一周期结束后 ADC 值变化量与肿瘤坏死率行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

9 例患者的肿瘤体积在化疗后增大,2 例患者在化疗后肿瘤体积变小或不变(图 3)。统计学分析结果显示化疗前与化疗早期的肿瘤体积差异有统计学意义($t=71.8, P=0.000$)。将肿瘤体积变化差值与肿瘤坏死率行相关性分析,结果显示无统计学意义($r=-0.529, P=0.055 >$)。

采用 MRI 后处理软件得到 ADC 图,测量肿瘤实质区域 ADC 值(图 4),将化疗前、化疗早期的变化进行比较,其中化疗前 ADC 值为 $(1372.683 \pm 82.0832) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,化疗早期 ADC 值为 $(1667.983 \pm 60.3513) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,化疗结束后 ADC 值为 $(1787.83 \pm 95.1652) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。对化疗前与化疗早期的 ADC 值行配对样本 *t* 检验,结果显示两者差异有统计学意义($t=-3.657, P=0.004$)。将化疗前与化疗早期的 ADC 值及 ADC 变化量(ADC 变化量=化疗早期 ADC 值-化疗前 ADC 值)与肿瘤坏死率进行

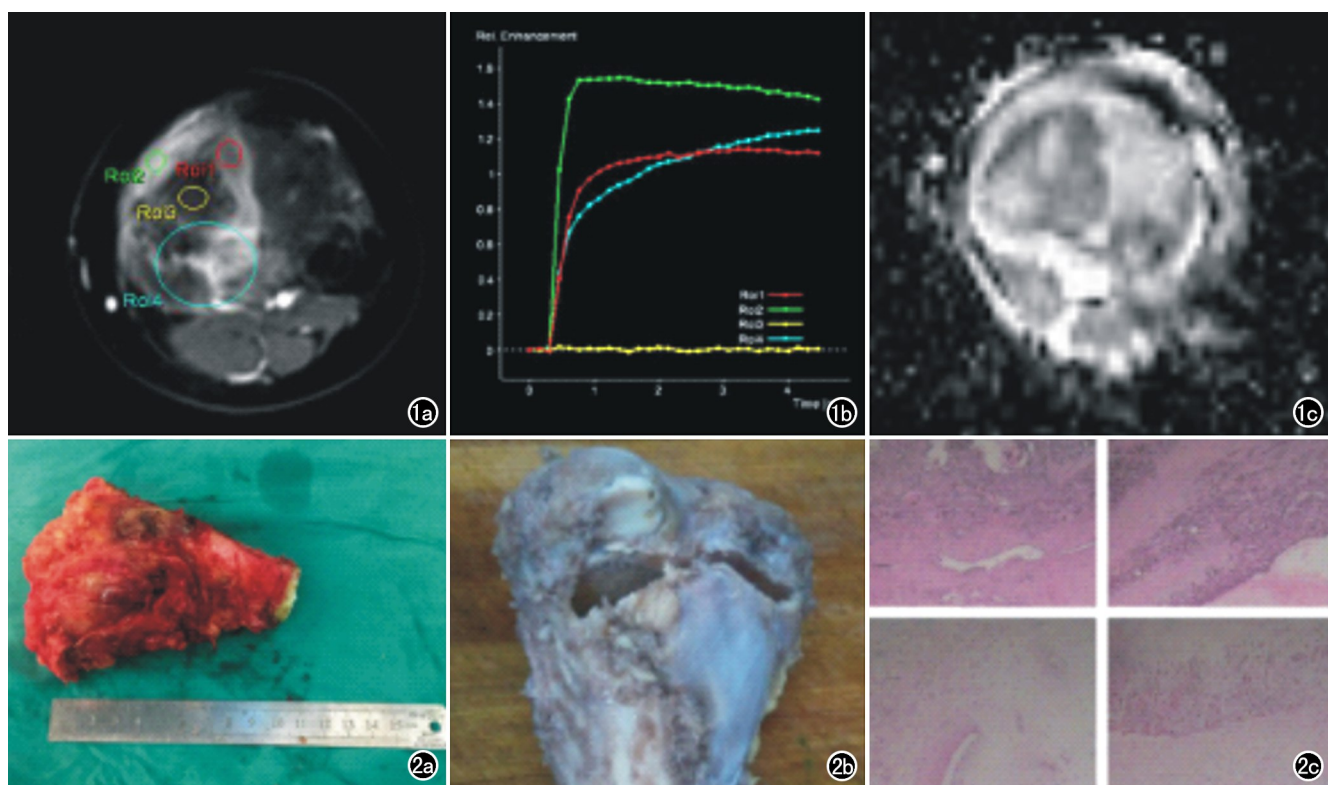


图 1 a) 动态增强 T₁WI-FS 横轴面图像; b) 时间信号强度曲线图。其中绿色曲线呈流出型, 对比剂呈快速流出趋势, 推测为肿瘤边缘生长增殖活跃的部分; 红色曲线为平台型, 对比剂呈快速升高趋势, 推测为肿瘤组织混杂炎性组织成分; 蓝色曲线为递增型, 对比剂逐渐增加, 推测为肿瘤成分混杂水肿、积血、炎性组织等; 黄色曲线未见升高, 说明对比剂进入量极少, 推测为瘤骨、钙化等成分; c) 该区域的横轴面 ADC 图像。图 2 a) 肿瘤切除手术中获得的肿瘤活体标本图片, 依据 MRI 图像对手术范围进行划分确定, 该手术纵向切除范围为 10cm; b) 经福尔马林浸泡过的病理组织标本, 选取横截面作为肿瘤最大长径截面, 取厚度为 3~4mm 的组织层面进行坏死率分析; c) 分割成大小不等的多个区域分别取材制片, 得到每个样本的坏死率, 取其平均值, 以此作为肿瘤的坏死率。

相关性分析, 结果显示 ADC 值变化量与肿瘤坏死率存在相关性 ($r=0.397, P=0.020$)。

讨 论

术前精准的化疗评估对于后续治疗方案的指导具有重要意义, 病理检查得到的肿瘤坏死率是目前评价新辅助化疗治疗效果的金标准^[3], 但是术后才能进行检测使得该方法存在滞后性, 导致其临床应用较为局限。因此在化疗早期便对新辅助化疗效果做出预测具有更长远临床意义, 不仅能够对化疗结果进行提前预测, 更能够早期判断肿瘤对化疗药物的敏感性, 指导临床医生重新评估现有治疗方案并及时作出调整。

骨肉瘤患者病情进展迅速, 短时间内便可出现肿瘤体积增大、疼痛加剧、皮温增高等症状^[8], 临床医生以往多通过患者的上述临床症状来推测肿瘤对化疗方案的敏感性, 该方法主观性过强, 且准确性不高。贾树民等^[9]研究认为骨肉瘤体积的变化与新辅助化疗治疗效果具有相关性, 肿瘤体积的变化可提示肿瘤坏死率

情况。本研究结果显示患者在化疗前、化疗早期两个时间点的体积差异有统计学意义, 9 例患者的肿瘤体积化疗后增大, 2 例患者的肿瘤体积化疗后变小或不变, 将肿瘤体积变化差值与肿瘤坏死率进行相关性分析, 结果显示差异不具有统计学意义 ($P=0.055$), 说明化疗早期肿瘤体积的变化仅能一定程度上反映肿瘤坏死率的变化情况, 但并不准确可靠。该结果可能与肿瘤成分复杂、改变迅速有关, 当肿瘤细胞发生坏死时, 伴随囊变、液化、出血等改变^[10], 上述成分会替代原有的肿瘤实质部分, 导致肿瘤的体积改变不明显, 且瘤骨的形成会在一定程度上限制体积的改变^[11]。

DWI 的病理生理学基础是细胞密度和细胞膜的完整性, 当细胞密度增加、细胞膜完整时水分子的扩散运动受限, DWI 图像信号强度增高、ADC 值减低^[12]。同时恶性肿瘤核浆比例高, 细胞内外间隙中含有许多肿瘤细胞释放的纤维样基质, 细胞内外间隙空间较小, 水分子运动进一步受限, ADC 值偏低。当化疗药物作用于肿瘤细胞时, 如果导致肿瘤细胞发生坏死, 细胞密

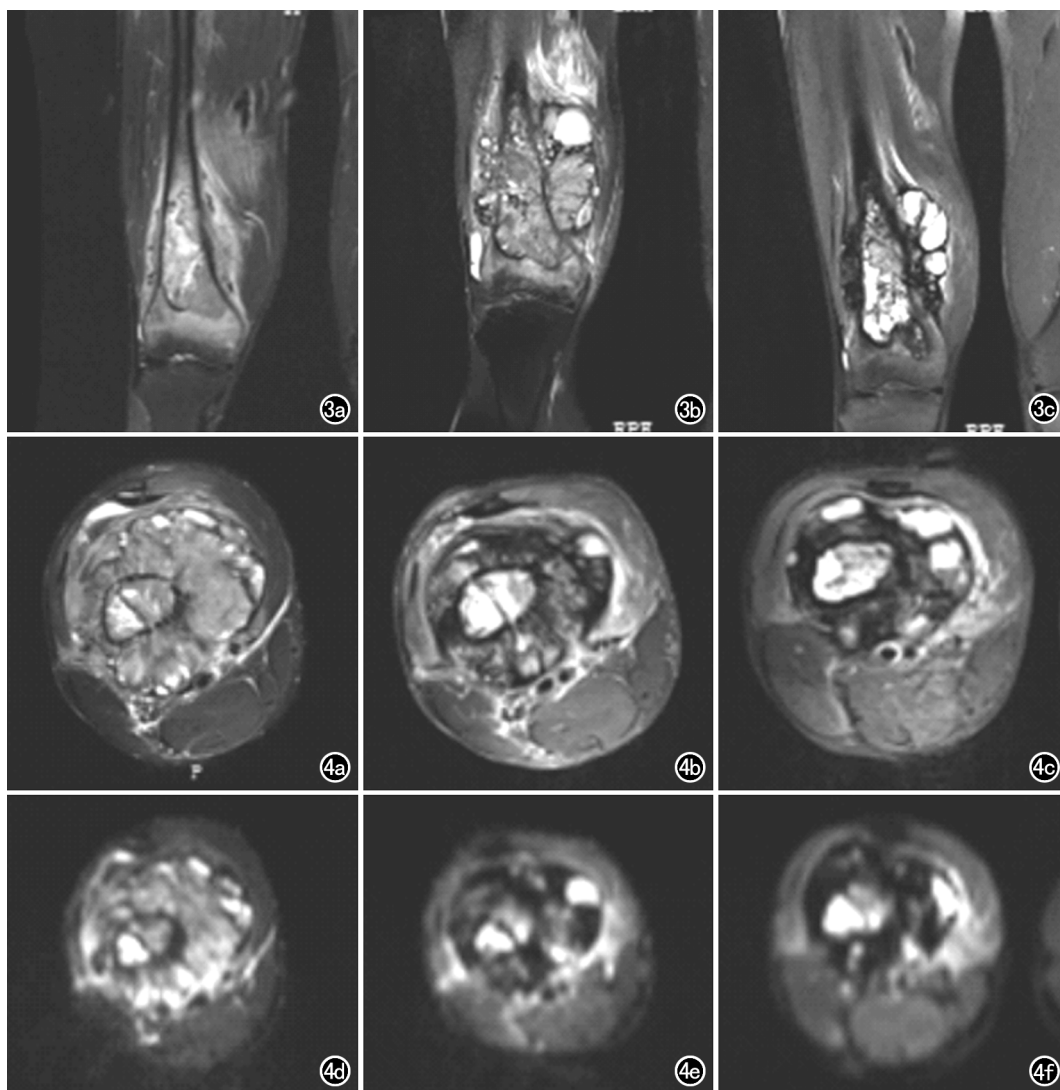


图3 骨肉瘤患者,随着时间的推移,肿瘤体积先增大后缩小,但化疗结束后肿瘤体积仍大于化疗前。a)化疗前 T_2 WI-FS 冠状面图像;b)化疗第1周期结束后 T_2 WI-FS 冠状面图像;c)化疗结束后 T_2 WI-FS 冠状面图像。图4 骨肉瘤患者。a)化疗前 T_2 WI-FS 轴面图像;b)化疗第1周期结束后 T_2 WI-FS 轴面图像;c)化疗结束后 T_2 WI-FS 轴面图像。从图像上可以发现肿瘤内部组织成分复杂,可见斑片状低信号及囊状不规则信号影,其内可见液-液平面,随着时间的推移,肿瘤内液化、积血等高信号成分逐渐增多;d)化疗前 DWI 轴面图像;e)化疗第1周期结束后 DWI 轴面图像;f)化疗结束后 DWI 轴面图像。从图像上可以发现肿瘤实质部分呈等高信号,随着时间的推移,肿瘤实质部分信号强度逐渐降低。

度减低、细胞膜降解破坏,核浆比例降低,原来存在于细胞内外间隙中的纤维样基质也崩解减少,则水分子运动范围增大,ADC 值升高^[13]。本组 DWI 检查选取的 b 值为 0.800s/mm^2 ^[9],11 例骨肉瘤病灶在 DWI 上呈不同程度高信号,采用配对样本 *t* 检验比较化疗前、化疗早期的 ADC 值,结果显示患者的 ADC 值均发生了一定程度变化,提示在化疗早期肿瘤便出现了不同程度坏死。将化疗前、化疗早期的 ADC 值及 ADC 平均值差值与肿瘤坏死率进行相关性分析,结果显示

ADC 值变化量与肿瘤坏死率存在相关性,化疗前和化疗早期 ADC 值与肿瘤坏死率不具有相关性,说明化疗过程中单一时间点的 ADC 值水平高低不能反映肿瘤坏死率的变化情况,笔者认为该结果可能是由于不同亚型的骨肉瘤恶性程度不同^[14],横向比较不具有显著的可比性;而 ADC 早期变化量可以一定程度上反映预后,即在第一周期结束时,肿瘤坏死率高的患者肿瘤 DWI 信号强度即可出现明显降低并出现少量囊变坏死,坏死率低的患者肿瘤 DWI 信号强度改变相比不

是十分显著,但仍有囊变及坏死出现。以上结果说明无论最终化疗效果如何,化疗早期均会对肿瘤组织产生影响并引起影像学上的改变。

单纯的征象分析不能精准评价肿瘤坏死率情况,尤其对于早期肿瘤细胞发生坏死崩解但未形成明显的坏死区时,定量 ADC 早期变化量可较为准确地反映出肿瘤细胞的变化情况,在一定程度上评估肿瘤细胞对化疗的敏感程度,进而预测化疗结束后病理肿瘤坏死率情况,对化疗方案的选择及调整产生积极影响。本研究为单中心研究,且样本量较少,但为早期、准确预测评估骨肉瘤新辅助化疗疗效提供了新的思路。

参考文献:

- [1] 曹来宾,刘吉华.骨肉瘤的影像学诊断(一)[J].放射学实践,2001,16(3):193-195.
- [2] Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery[J]. Cancer, 1979, 43(6): 2163-2177.
- [3] Huvo AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement[J]. Arch Pathol Lab Med, 1977, 101(1): 14-18.
- [4] 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,2020,100(13):1012-1016.
- [5] 马焕,李鹏,李振辉,等.磁共振扩散加权成像评估骨肉瘤新辅助化疗疗效的价值[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(16):1095-1098.
- [6] Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system[J]. Clin Orthop Relat Res, 1993, 286(1): 241-246.
- [7] 张静.兔 VX2 恶性骨肿瘤化疗后疗效评估:DCE-MRI 与病理对照实验研究[D].青岛:青岛大学,2018.
- [8] 中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组.四肢骨肉瘤保肢治疗指南[J].中华骨科杂志,2019,39(1):1-9.
- [9] 贾树民,李凤菊,毕文杰,等.MRI 常规扫描在骨肉瘤新辅助化疗效果评估中的应用[J].临床误诊误治,2012,25(7):96-98.
- [10] 孙美丽,高振华,王卓,等.ADC 值评价骨肉瘤新辅助化疗后坏死的价值[J].放射学实践,2012,27(5):540-544.
- [11] 高海燕,徐文坚,冯卫华,等.瘤骨有无及瘤骨密度与骨肉瘤恶性程度的相关性[J].临床放射学杂志,2018,37(6):1005-1008.
- [12] 马玲,孟俊非,陈应明,等.表观扩散系数值在原发性恶性骨肿瘤诊断中的价值[J].中华放射学杂志,2004,38(11):1129-1134.
- [13] Nishie A, Kakihara D, Asayama Y. Apparent diffusion coefficient: an associative factor for recurrence after nephrectomy in localized renal cell carcinoma[J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 43(1): 166-172.
- [14] 闫红卫.骨肉瘤临床诊治的影像学检查优化探讨[D].南宁:广西医科大学,2016.

(收稿日期:2020-10-26 修回日期:2020-12-04)