

• 骨肿瘤影像学专题 •

扩散峰度成像评估兔恶性骨肿瘤髓内浸润范围及与病理指标的相关性研究

房亚军, 周锐志, 陈海松, 徐文坚

【摘要】 目的:探讨 MR 扩散峰度成像(DKI)在判断兔恶性骨肿瘤髓内浸润范围及区分肿瘤移行区内单纯水肿区与微观浸润区中的价值。**方法:**在 30 只雄性新西兰大白兔右侧胫骨上端种植 VX2 恶性肿瘤组织,待其生长 14~21 天后行常规 MRI 及 DKI 检查。将肿瘤大体标本对应 MRI 最大矢状面切片,行 HE 染色及免疫组化检查(CD31、VEGF)。以病理为金标准并结合 MRI 图像行严格点对点对照,在肿瘤实性区、微观浸润区、单纯水肿区勾画感兴趣区,测量平均扩散系数(MD)值和平均峰度(MK)值。比较肿瘤各区域间 MD 和 MK 值的差异,绘制 ROC 曲线分析不同参数对区分肿瘤不同区域的准确度。采用独立样本 t 检验比较肿瘤实性区与微观浸润区肿瘤细胞密度(CD)、微血管密度(MVD)、血管内皮生长因子(VEGF)间的差异,分析 DKI 参数与病理指标间的相关性。**结果:**成功制备模型兔 25 只,其中存在微观浸润区者 21 只并将其纳入研究。MD 在肿瘤实性区、微观浸润区、单纯水肿区中差异有统计学意义($F=44.747, P=0.000$)。MD=1028.5 mm²/s 为鉴别微观浸润区与单纯水肿区的最佳阈值,诊断敏感度为 95.24%,特异度为 66.67%。CD、MVD、VEGF 在肿瘤实性区与微观浸润区中差异均有统计学意义($t=14.241, P=0.000; t=12.274, P=0.000; t=4.443, P=0.000$)。肿瘤实性区及微观浸润区的 MD 值与 CD 计数均呈显著负相关(r 值分别为 -0.745、-0.753, $P<0.05$),与 VEGF 计数亦均呈负相关(r 值分别为 -0.726、-0.697, $P<0.05$),与 MVD 之间无明显相关性(r 值分别为 -0.356、-0.186, $P>0.05$)。**结论:**DKI 参数 MD 对判断恶性骨肿瘤范围特别是鉴别微观浸润区与单纯水肿区具有一定价值,MD 值与肿瘤浸润区的 CD、VEGF 计数均呈负相关。

【关键词】 扩散峰度成像;磁共振成像;VX2 细胞株;微观浸润;单纯水肿;平均扩散系数;平均峰度

【中图分类号】 R738.1;R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)01-0020-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.01.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of diffusion kurtosis imaging (DKI) in the study of intramedullary invasion of malignant bone tumors in rabbits and the its correlation with pathological parameters FANG Ya-jun, ZHOU Rui-zhi, CHEN Hai-song, et al. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266005, China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of diffusion kurtosis imaging (DKI) in evaluating the intramedullary invasion margin of malignant bone tumors in rabbit models and in distinguishing the simple edema from microscopic invasion area in the tumor transitional area. **Methods:** VX2 malignant tumor tissue was implanted in the right upper tibia of 30 male New Zealand white rabbits. After 14~21 days of growth, routine MRI and DKI scans were performed. HE staining and immunohistochemistry (CD31, VEGF) were performed on the largest sagittal section of the gross tumor specimens. Pathology was taken as the gold standard and combined with MR images, strict point-to-point control was further performed in tumor solid area, microscopic infiltration area and simple edema area. MD value (average diffusion coefficient) and MK value (average kurtosis) were measured. One way ANOVA was used to analyze the differences between MD and MK in different tumor regions, and ROC curve was used to determine the accuracy of different parameters in distinguishing different

作者单位:266003 山东, 青岛大学附属医院放射科

作者简介:房亚军(1994-),女,山东聊城人,硕士研究生,主要从事肌骨影像诊断工作。

通信作者:陈海松, E-mail:chs368@sina.com

基金项目:国家自然科学基金(81671658, 81571673)

tumor regions. Independent sample *t*-test was used to analyze the differences of tumor cell density (CD), micro-vessel density (MVD), vascular endothelial growth factor (VEGF) between solid and micro invasive areas, and to evaluate the correlation between DKI parameters and pathological indexes. **Results:** 25 model rabbits were successfully prepared, 21 of them were found with micro infiltration zone, which were included in the experimental study. The difference of MD in solid area, micro invasive area and edema area was statistically significant ($F=44.747, P=0.000$). $MD=1028.5\text{mm}^2/\text{s}$ was the best threshold to distinguish the microscopic infiltration area from the simple edema area, the sensitivity was 95.24%, and the specificity was 66.67%. There were significant differences in CD, MVD and VEGF between solid and micro invasive areas ($t=14.241, P=0.000; t=12.274, P=0.000; t=4.443, P=0.000$). A significant negative correlation was found between MD and CD count ($r=-0.745, -0.753, P<0.05$) and VEGF count ($r=-0.726, -0.697, P<0.05$), respectively, but not with MVD ($r=-0.356, -0.186, P>0.05$) in solid and micro invasive areas. **Conclusion:** This study shows that MD has a high value in evaluating the intramedullary invasion range of malignant bone tumors, especially in the differential diagnosis of microscopic infiltration area and simple edema area. MD value is negatively correlated with CD and VEGF counts in the tumor infiltrating area.

【Key words】 Diffusion kurtosis imaging; Magnetic resonance imaging; VX2 cell line; Microscopic infiltration; Simple edema; Average diffusion coefficient; Average kurtosis

原发性恶性骨肿瘤的发病率虽然不高,但其进展迅速,侵袭性强,复发率高,给患者生命健康及生活质量带来极大危害^[1-2]。多数原发恶性骨肿瘤好发于儿童和青少年,约 2/3 为骨肉瘤,其余大部分属于尤因肉瘤家族^[3-4]。过去单纯截肢术是肢体恶性骨肿瘤的唯一治疗手段,随着医学检查技术特别是 MR 新技术的发展,恶性骨肿瘤浸润范围判断的准确性得以提高。近年来骨骼和关节置换等保技术辅以放、化疗逐渐代替了单纯截肢术,越来越多地被应用于临床。

恶性骨肿瘤在其生长过程中,肿瘤细胞蔓延、浸润生长,肿瘤远端边界不清。在肿瘤与正常组织之间存在着过渡的移行区,移行区为含有少量肿瘤细胞的微观浸润区及无肿瘤细胞的单纯水肿区。正确区分肿瘤边界的微观浸润区与单纯水肿区可避免截骨过度或截骨不足,最大程度保留正常骨组织,对外科保肢手术方案的制定及患者预后起着至关重要的作用。

目前,国内外关于 MRI 扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)对骨肿瘤髓内浸润范围的报道相对少见,与组织病理学相对照的研究更少。本文采用兔 VX2 恶性骨肿瘤模型行 MR 扩散加权 DKI 序列成像,分析骨肿瘤不同区域 DKI 各参数间的差异,以及各参数与组织病理学指标之间的相关性,旨在探讨其对显示骨肿瘤髓内浸润范围的价值。

材料与方法

1. VX2 模型兔的制备

选择从青岛食品和药物管理局购买的纯种雄性新西兰大白兔 30 只,月龄 2 个月左右,体重 2~3 kg。于

已麻醉的兔右侧胫骨近端较平坦处依次纵行切开皮肤、皮下筋膜、肌肉组织,注意避开血管,切口 10~15 mm,最后剥离骨膜,暴露胫骨近端骨皮质。于胫骨平台下约 20 mm 钻孔,直径 1~2 mm。采用 24G 医用头皮留置针将 3~4 块 1 mm×1 mm 肿瘤组织块送入髓腔,深度约 1 cm。骨蜡封口、分层缝合,碘伏消毒,无菌纱布覆盖,包扎。术后 3 天连用青霉素 40 万 IU/KG 肌注,预防感染^[5-8]。该实验经青岛大学附属医院伦理委员会批准。

2. MRI 检查方法

模型兔肿瘤生长 14~21 d 后行常规 MRI 及 DKI 扫描,扫描前麻醉模型兔以防产生运动伪影。MRI 检查采用 3.0T 磁共振成像系统(Siemens MAGNETOM Prisma 3.0 T, Erlangen, Germany), 8 通道兔线圈(上海辰光医疗科技股份有限公司)。模型兔取仰卧位,足先进,对兔右侧股骨下段至踝关节水平分别行冠状面、横轴面快速自旋回波(TSE) T_1 WI, 选取胫骨最大切面行矢状面 TSE- T_1 WI、TSE- T_2 WI、短时反转恢复抑脂序列(short tau inversion recovery, STIR), 然后采集 MR 扩散加权 DKI 序列图像,采用自由呼吸单次激发平面回波序列,在三个正交方向上施加扩散梯度, b 值分别为 0、1000、1500、2000 s/mm^2 。各序列的扫描参数见表 1。

3. MRI 图像后处理

VX2 骨肿瘤 DKI 原始 DICOM 图像经 syngo.via 传输至工作站,于西门子后处理软件 MR Body Diffusion Toolbox v1 3.0 测量 DKI 各定量指标。选取包含肿瘤的最大矢状层面,以病理为金标准行严格点对

表 1 MRI 常规序列及 DKI 序列的扫描参数

参数	T ₁ WI	T ₂ WI	STIR	DKI
方位	冠、矢、横轴面	矢状面	矢状面	矢状面
种类	TSE	TSE	TSE	EPI
TR(ms)	737	3000	3200	3000
TE(ms)	22	96	44	55
NEX	4	4	4	4
FOV(mm)	160×160	160×160	160×160	170×170
矩阵	320×320	320×320	320×320	256×256
层厚(mm)	3	3	3	3
层间距(mm)	1	1	1	1

注: NEX 为激励次数, FOV 为扫描视野

点对照,并结合 MRI STIR 序列在肿瘤实性区、微观浸润区、单纯水肿区勾画大小约 1 mm 的感兴趣区(ROD),注意避开肿瘤中央出血、坏死区。每个感兴趣区均放置 3 次,取其平均值获得各区域的平均扩散系数(average diffusion coefficient, MD)及平均峰度(average kurtosis, MK)。

4. 病理检查

经兔耳缘静脉注入空气处死模型兔,于股骨中下段至踝关节水平离断患肢,冲洗干净,用骨锯机(KUGELTSG-CG,德国)沿胫骨长轴、对应 MRI 最大矢状面以层厚 3 mm 切片,固定 24 h 后于 EDTA 脱钙液中进行脱钙约一个月,经脱水、石蜡包埋行 HE 染色及免疫组化检查(CD31、VEGF)。

肿瘤大体标本对应兔胫骨 MRI 图像最大矢状层面,按照 Karim 法^[9]间距 5 mm 网格状分割,坐标轴的水平轴平行于胫骨平台水平切线,编码 1~9;纵轴平行于胫骨骨干长轴,编码 A~X。根据大体标本与影像大小的比例关系确定影像图像的横纵坐标间隔(等比例),实现 MRI 和病理图像的点对点对照研究(图 1)。

HE 染色病理图像于 CaseViewer 软件中找到肿瘤实性区、微观浸润区及单纯水肿区。400 倍光镜下在实性区及微观浸润区随机选取 3 个视野,分别得到每个视野内肿瘤细胞核总面积与视野面积之比,取其平均值为肿瘤细胞密度(tumor cell density, CD)。微血管密度(microvessel density, MVD)计数参照 Weidner 法。CD31 抗体免疫染色玻片于 100 倍光镜下找到微血管分布区,然后在 200 倍镜下随机选择 3 个不同的视野计数血管,取其平均值为 MVD 计数结果。

400 倍光镜下统计血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)阳性细胞的百分率,其得分为染色强度与阳性细胞百分比的乘积。选取 3 个视野取其平均值为 VEGF 的表达程度。染色强度分级:无染色为 0,染色程度弱为 1,中等为 2,染色程度较强为 3。阳性细胞百分比:无阳性细胞为 0,0~25% 为 1,26%~50% 为 2,51%~75% 为 3,

76%~100% 为 4。

5. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。所有计量资料均以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用单因素方差分析(ANOVA)比较骨肿瘤实性区、微观浸润区、单纯水肿区 DKI 各参数之间的差异,若各区域之间参数值差异有统计学意义,则采用最小显著差异 *t* 检验(LSD 法)行多重比较。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,通过曲线下面积(area under curve, AUC)值来确定不同参数对区分肿瘤区域的准确度。骨肿瘤实性区与微观浸润区 CD、MVD、VEGF 之间的比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Spearman 分析评估 DKI 定量参数与 CD、MVD 计数、VEGF 计数之间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统

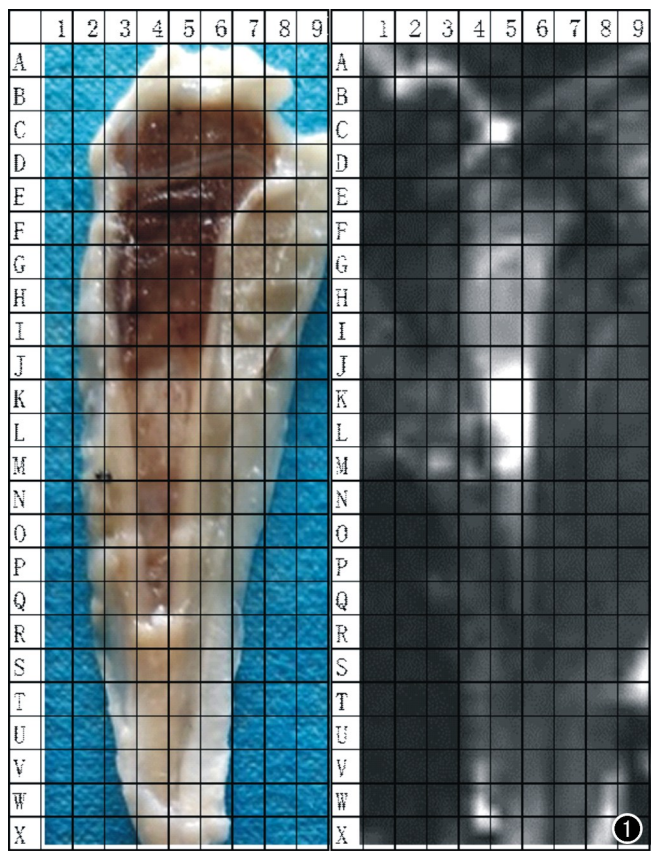


图 1 肿瘤大体标本及 MRI 图像 Karim 法分区。

计学意义。

结 果

1.模型兔制备结果

成功制备模型兔 25 只,其中病理切片发现骨肿瘤边界不清、存在微观浸润区者 21 只,将此 21 只纳入研究。

2.DKI 图像参数分析结果

肿瘤 STIR 抑脂图像及 DKI 原始图像见图 2。MD 值在 VX2 恶性骨肿瘤实性区、微观浸润区及单纯水肿区中差异有统计学意义($F=44.747, P<0.05$);采用最小显著差异性 t 检验行多重比较,结果显示肿瘤实性区与微观浸润区($P=0.000$)、微观浸润区与水肿区($P=0.000$)、实性区与水肿区($P=0.000$)的 MD 值差异均有统计学意义,实性区 MD 值低于微观浸润区及水肿区,微观浸润区的 MD 值低于单纯水肿区。MK 值在 VX2 恶性骨肿瘤实性区、微观浸润区及单纯水肿区中差异无统计学意义($F=0.926, P=0.402$,表 2)。

MD 值诊断恶性骨肿瘤实性区与微观浸润区、微观浸润区与单纯水肿区的 ROC 曲线下面积分别为 0.891、0.831(图 3),MD 值取 $1028.5\text{ mm}^2/\text{s}$ 可作为鉴别恶性骨肿瘤微观浸润区与单纯水肿区的的阈值,敏感度和特异度分别为 95.24% 和 66.67%,MD 值 $>$

$1028.5\text{ mm}^2/\text{s}$ 时可考虑为肿瘤的单纯水肿区。

3.病理结果

HE 染色示 VX2 骨肿瘤实性区肿瘤细胞核大、深染,大小不一,排列紧密,核分裂象多,核浆比高,部分呈巢状排列;肿瘤移行区包括微观浸润区和单纯水肿区,其中微观浸润区内可见少量肿瘤细胞呈散在片状分布,而单纯水肿区无肿瘤细胞浸润。CD31 染色后血管内皮细胞呈棕褐色着色,与周围组织分界欠清,肿瘤微观浸润区亦见内皮细胞染色;VEGF 染色后血管内皮细胞及肿瘤细胞胞浆染色为棕褐色或棕黄色,边界清(图 4)。VX2 骨肿瘤的水肿区为炎性细胞浸润,无肿瘤细胞,其免疫组化指标为零。CD、MVD、VEGF 在肿瘤实性区与微观浸润区中差异均有统计学意义(P 值均 <0.05),且 3 个病理指标鉴别肿瘤实性区与微观浸润区的 AUC 值均较高,分别为 1.000、0.998、0.870(表 3)。

表 3 肿瘤实质区与微观浸润区的 CD、MVD、VEGF 值比较

指标	肿瘤实性区	微观浸润区	t 值	P 值	AUC
CD	28.442 ± 5.082	10.783 ± 2.542	14.241	0.000	1.000
MVD	33.492 ± 6.924	12.327 ± 3.808	12.274	0.000	0.998
VEGF	5.921 ± 2.433	2.746 ± 2.191	4.443	0.000	0.870

4.病理学与 DKI 参数的相关性分析结果

肿瘤实性区及微观浸润区的 MD 值与 CD 计数均呈显著负相关(r 值分别为 -0.745 、 $-0.753, P<0.05$),与 VEGF 计数亦呈负相关(r 值分别为

表 2 VX2 骨肿瘤实质区、微观浸润区和单纯水肿区的 DKI 各参数值比较

DKI 参数	实性区	微观浸润区	单纯水肿区	F 值	P 值
MD(mm^2/s)	776.595 ± 23.699	995.357 ± 34.559	1272.071 ± 48.759	44.747	0.000
MK	833.262 ± 20.086	838.400 ± 35.070	774.691 ± 49.243	0.926	0.402

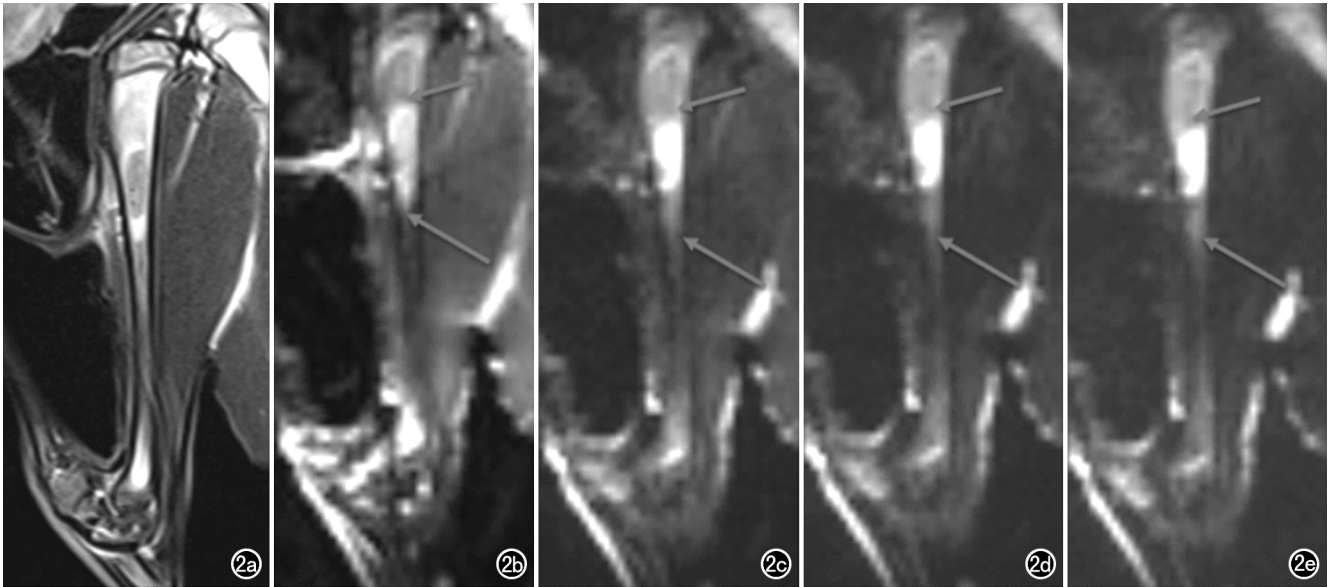


图 2 a)STIR 抑脂图像,肿瘤呈外周高、中央稍低信号影;b)b 值为 0 的 DKI 图像,肿瘤呈高信号;c)b 值为 $1000\text{s}/\text{mm}^2$ 的 DKI 图像;d)b 值为 $1500\text{s}/\text{mm}^2$ 的 DKI 图像;e)b 值为 $2000\text{s}/\text{mm}^2$ 的 DKI 图像。

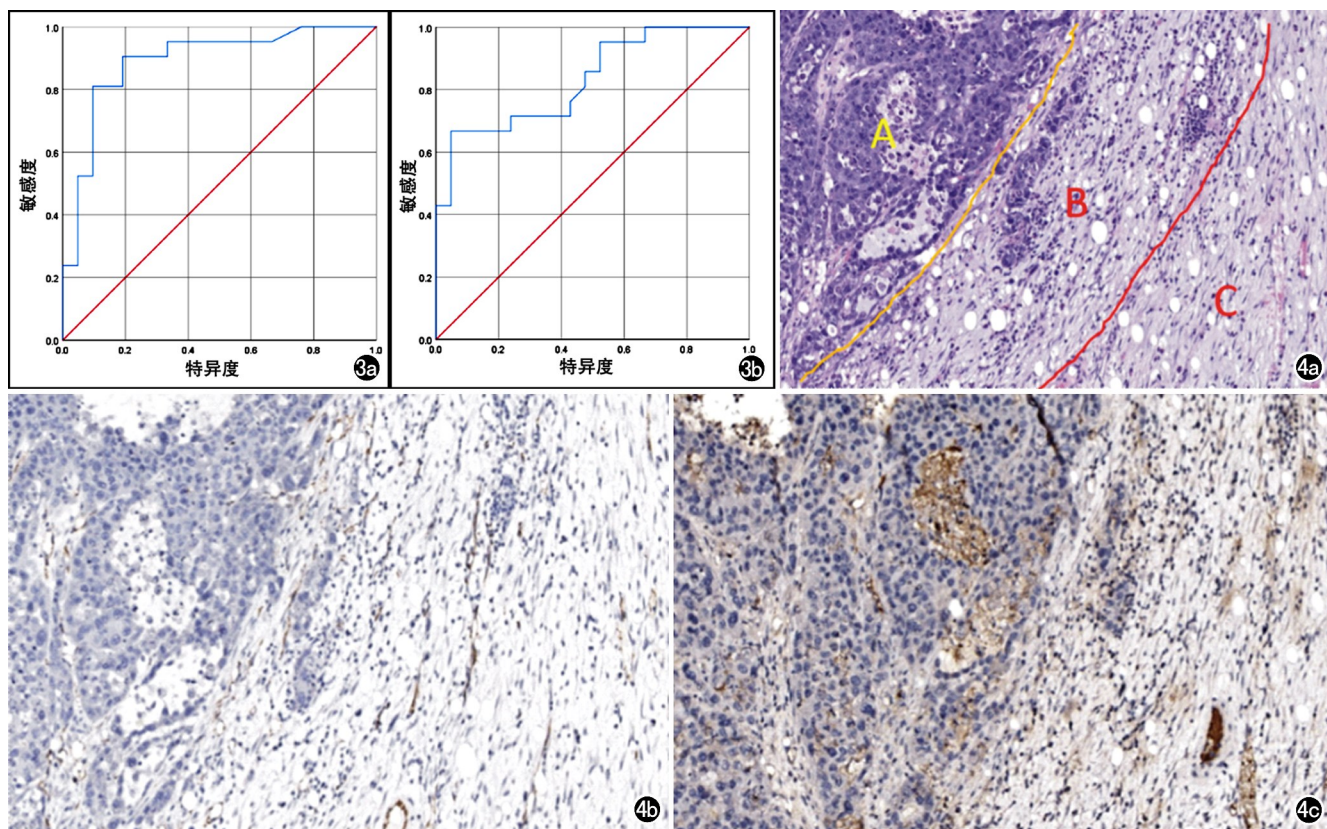


图 3 a)MD 鉴别肿瘤实性区与微观浸润区的 ROC 曲线;b)MD 鉴别微观浸润区与水肿区的 ROC 曲线。

图 4 a)病理图示肿瘤实质区(A)、微观浸润区(B)和单纯水肿区(C),肿瘤细胞核大、深染,核分裂象多,核浆比高,部分呈巢状排列;微观浸润区散在少量肿瘤细胞呈片状分布;单纯水肿区无肿瘤细胞浸润($\times 100$, HE); b)CD31 染色后血管内皮细胞呈棕褐色着色($\times 100$, CD31); c) VEGF 染色后血管内皮细胞及肿瘤细胞胞浆染色为棕褐色或棕黄色,边界清($\times 100$, VEGF)。

-0.726 、 -0.697 , $P < 0.05$),与 MVD 之间无明显相关性(r 值分别为 -0.356 、 -0.186 , $P > 0.05$)。

肿瘤实性区及微观浸润区的 MK 值与 CD、MVD、VEGF 计数均无统计学相关性(r 值分别为 0.152 、 0.108 、 0.118 、 0.008 、 0.140 、 0.339 , $P > 0.05$)。

讨 论

本研究成功建立兔 VX2 恶性骨肿瘤模型,模型制备成功率达 83.3% ($25/30$),肿瘤边界不清、存在微观浸润区者的比例为 70% ,本研究所有统计学数据均来自存在微观浸润区的骨肿瘤模型。该肿瘤模型是一种同种异体移植性模型,生物学性质稳定、传代简易,且该肿瘤与人类恶性骨肿瘤的生物学行为相似,血供丰富,呈浸润性生长,进行性破坏周围结构,是临床研究恶性肿瘤的理想动物模型^[10-12]。赵景新等^[12]发现细胞悬液植入法较组织块植入法可提高肿瘤局部浸润率,但后者更易培养出大的瘤体,从而使实验更易于观察。本实验采用传统手术方法将 VX2 骨肿瘤组织块植入胫骨,瘤体相对较大且存在微观浸润区者的比例也相对较高。

病理学光镜下可区分微观浸润区与单纯水肿区,微观浸润区可见散在的少量肿瘤细胞及炎性细胞,骨髓水肿区内无肿瘤细胞。瘤周水肿的发生机制目前仍不清楚,有文献认为主要包括炎症反应、血管源性水肿、压力淤滞性水肿等^[13-14];肿瘤周围的炎症反应、毛细血管渗出及肿瘤内部压力增高也可导致瘤周水肿,而恶性肿瘤周围水肿主要可能是由于肿瘤浸润或周围组织血流灌注及细胞通透性的改变所引起。

MRI 可很好地显示肿瘤周围水肿情况,但常规 MRI 常难以区分肿瘤周围的微观浸润区与单纯水肿区。相关研究认为,常规 T_1WI 是判断骨肿瘤髓内浸润程度的最佳方法^[15-16],但 T_1WI 显示的肿瘤边界依靠的是骨髓内脂肪替代所显示的肿瘤的所谓边缘,无法显示和区分微观浸润区与单纯水肿区,其显示的肿瘤边缘并不一定是肿瘤在病理意义上的真正确切边缘。本研究制备成功的兔 VX2 骨肿瘤模型中, MRI 常规序列显示肿瘤边界不清,分析其原因可能是模型兔均为未成年兔,骨髓以红骨髓为主,脂肪信号较少,使得骨髓替代的肿瘤区域与正常区域之间在 T_1WI 上缺乏对比而难以区分,而 T_2WI 和 STIR 抑脂序列在

红骨髓和微观浸润区以及单纯水肿区中均显示高信号;另外, VX2 瘤株种植成功后可迅速增殖呈浸润性生长,使得骨肿瘤的边界更加难以区分。目前已有研究指出 ADC 值对区分恶性骨肿瘤微观浸润区与单纯水肿区具有重要价值^[17];DCE-MRI 定量参数能准确评估恶性骨肿瘤髓内浸润范围,其中 Ktrans 值的准确度最高^[18]。但目前尚无 DKI 鉴别骨肿瘤周围水肿与肿瘤浸润的研究报道。

DKI 成像目前在中枢神经系统^[19-21]、肝脏^[22-24]等方面的研究较多,已证实其临床应用价值及研究前景。DWI 为常规单 e 指数模型,假设人体内水分子扩散是不受阻碍的自由运动,水分子在随机运动的情况下其扩散运动位移满足高斯分布即正态分布;而生物组织内水分子的扩散实际上是在细胞间隙、细胞内运动,故运动位移是非高斯分布的。水分子扩散受周围环境的限制程度越大、体素内组织成分越混杂,扩散的非高斯性越显著。DKI 是以非高斯模型为基础的一种功能 MRI 新技术,可提供较常规 DWI 更精确的组织特征信息,由 Jensen 等^[25]首次提出。MD 和 MK 是 DKI 模型的两个定量参数,MD 是校正后的平均表观扩散系数(ADC)值,代表某一体素内水分子扩散的大小和程度,与组织细胞密度有关,其值越大表明组织内水分子扩散受限程度越小^[26]。与 ADC 值相比,MD 值可更好地量化水分子扩散的非高斯行为,从而反映微观结构的细微变化,更接近于水分子在生物组织中的运动和分布^[27-28];MK 为平均峰度,其大小取决于感兴趣区内组织的结构复杂程度,组织微观结构越复杂,非正态分布水分子扩散受限越显著,即 MK 值越大^[29]。

肿瘤迅速增殖生长依赖于肿瘤新生血管的形成。恶性肿瘤细胞生长快速,耗氧耗糖增加,导致肿瘤及其周围组织的低氧和低糖状态,从而刺激多种血管生成调节因子如 VEGF 的分泌^[30-31]。VEGF 为目前已知的作用最强的促血管生成因子,可诱导内皮细胞产生纤溶酶原激活物、间质胶原酶,增加微血管通透性。目前 MVD 是评估肿瘤新生血管生成的金标准^[32],MVD 计数增高,表明肿瘤新生微血管增生活跃。

本研究 Spearman 相关性分析结果显示 MD 值与肿瘤细胞密度(CD)呈负相关,细胞密度越大,MD 值越低,这与林浩等^[33]在鼻咽癌中的研究结果类似。肿瘤实质区内肿瘤细胞密度较高,微观浸润区内少量肿瘤细胞呈散在分布,水肿区无肿瘤细胞浸润。肿瘤实质区的 MD 值低于微观浸润区和单纯水肿区,微观浸润区的 MD 值亦显著低于单纯水肿区,MD 值在肿瘤各区域间差异有统计学意义。这是因为 DKI 对图像信号衰减的拟合优于单指数模型,能更准确地反映病变的异质性^[34]。徐阿巧等^[35]发现 MVD、VEGF 在不

同子宫肌瘤病理类型间差异有统计学意义。另有研究指出 ADC 值与宫颈癌 MVD 值呈负相关^[36],MD 值是表观扩散系数的平均值,更可直观准确地反映其与 MVD 的关系。本研究结果显示 MD 值与肿瘤实性区及微观浸润区的 VEGF 表达水平均有一定相关性,但 MD 值与 MVD 值相关性不高,本研究与上述文献研究结果存在一定差异,笔者分析原因是 VX2 肿瘤恶性程度高,肿瘤在其生长过程中微血管生成期、稳定维持期及血管退化各种状态均存在,CD31 染色不均一;另外可能与细胞突变、血管内皮细胞异质性较高有关。本研究结果显示,MD 值鉴别诊断恶性骨肿瘤实性区与微观浸润区、微观浸润区与单纯水肿区的 AUC 均大于 0.5,在区分肿瘤不同区域方面具有较高的敏感度和特异度。临床工作中对于区分恶性骨肿瘤边界,实际上就是区分微观浸润区与单纯水肿区,DKI 图像有助于区分两者,当 MD 值大于 $1028.5 \text{ mm}^2/\text{s}$ 时,可考虑为骨肿瘤周围单纯水肿区,对临床工作有一定指导意义。

相关研究发现,前列腺良、恶性组织间的 MK 值差异有统计学意义^[37];王丽芳等^[38]研究发现乳腺恶性肿瘤的 MK 值与 Ki-67 表达呈正相关。本研究结果表明,MK 值在肿瘤实性区、微观浸润区与单纯水肿区之间差异无统计学意义;肿瘤实性区和微观浸润区的 MK 值与 CD、MVD、VEGF 计数均无统计学相关性,本研究与上述文献的研究结果不符,分析其原因可能包括两点:①兔 VX2 骨肿瘤因其生长迅速,肿瘤中央多为坏死,肿瘤细胞环绕于坏死区域周围;②肿瘤 DKI 图像后处理时,全部感兴趣区由人工勾画,免疫组化指标均由人工计数,可能存在一定误差。

当前 DKI 参数 MD 值对骨肿瘤微观浸润区与单纯水肿区的鉴别诊断具有一定研究价值,可作为鉴别两者的联合手段之一,尚无能力单独鉴别,故仍需进一步研究,以提高 DKI 在骨肿瘤微观浸润区与单纯水肿区诊断中的应用。

综上所述,本研究结果表明 DKI 参数 MD 对判断恶性骨肿瘤范围特别是鉴别微观浸润区与单纯水肿区具有较高价值,MD 值与肿瘤浸润区的 CD、VEGF 计数均呈负相关。

参考文献:

- [1] Wang LJ, Wu HB, Zhou WL, et al. Gummatous syphilis mimicking malignant bone tumor on FDG PET/CT[J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(4): 313-316.
- [2] Wang L, Chen S, Liu P, et al. Posttraumatic growth in patients with malignant bone tumor: relationships with psychological adjustment[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(10): 2831-2838.
- [3] Singla A, Geller DS. Musculoskeletal tumors[J]. Pediatr Clin North Am, 2020, 67(1): 227-245.

- [4] 吕家兴,白磊鹏.兔 VX2 骨肿瘤模型研究进展[J].肿瘤预防与治疗,2020,33(2):184-189.
- [5] Chen H, Wu Z, Xu W, et al. Evaluating the scope of malignant bone tumor using ADC measurement on ADC map[J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18(1):153303381985326.
- [6] Chen H, Zhang Y, Pang J, et al. The differentiation of soft tissue infiltration and surrounding edema in an animal model of malignant bone tumor: evaluation by dual-energy CT[J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18(4):153303381984684.
- [7] 贾梦,陈海松,吴增杰,等.兔 VX2 恶性骨肿瘤髓内浸润能谱 CT 与病理对照[J].青岛大学学报(医学版),2020,56(1):5-8.
- [8] 李晓莉,董诚,李玉军,等.兔 VX2 恶性骨肿瘤骨髓内浸润范围 MRI 与病理对照研究[J].中华解剖与临床杂志,2016,21(5):474-479.
- [9] Masrouha KZ, Musallam KM, Samra AB, et al. Correlation of non-mass-like abnormal MR signal intensity with pathological findings surrounding pediatric osteosarcoma and Ewing's sarcoma[J]. Skeletal Radiol, 2012, 41(11):1453-1461.
- [10] Pezeshki PS, Akens MK, Gofeld M, et al. Bone targeted bipolar cooled radiofrequency ablation in a VX-2 rabbit femoral carcinoma model[J]. Clin Exp Metastasis, 2015, 32(3):279-288.
- [11] Pellerin O, Amara I, Sapoval M, et al. Hepatic intra-arterial delivery of a "trojan-horses" gene therapy: a pilot study on rabbit VX2 hepatic tumor model[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41(1):153-162.
- [12] 赵景新,张猛.建立兔胫骨 VX2 骨肿瘤模型的方法[J].中国组织工程研究,2020,24(23):3702-3707.
- [13] 马玲.MR 扩散加权成像在鉴别膝周恶性原发性骨肿瘤肿瘤实质与瘤周水肿中的作用[D].广东:中山大学,2003.
- [14] 高赛,杨志涛,李翔,等.MR 评价良性骨肿瘤及肿瘤样病变与恶性骨肿瘤周围水肿的不同[J].磁共振成像,2019,10(6):430-434.
- [15] Han G, Wang Y, Bi WZ, et al. Magnetic resonance imaging is appropriate for determining the osteotomy plane for appendicular osteosarcoma after neoadjuvant chemotherapy[J]. Med Oncol, 2012, 29(2):1347-1353.
- [16] Saifuddin A, Sharif B, Gerrand C, et al. The current status of MRI in the pre-operative assessment of intramedullary conventional appendicular osteosarcoma[J]. Skeletal Radiol, 2019, 48(4):503-516.
- [17] 王永花.恶性骨肿瘤移行区内微浸润区与单纯水肿区的界定:ADC 值与病理学对照实验研究[D].山东:青岛大学,2019.
- [18] Zhang Y, Tan Y, Dong C, et al. Evaluating the scope of intramedullary invasion of malignant bone tumor by DCE-MRI quantitative parameters in animal study[J]. J Bone Oncol, 2019, 19(20):100269.
- [19] 刘东涛,卜乔,李坤,等.轻度认知功能障碍患者海马及嗅皮质微结构变化的扩散峰度成像研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(4):356-360.
- [20] 胡达,王波,吴昆华,等.DKI 对震颤型帕金森患者脑深部核团微结构变化的诊断价值[J].放射学实践,2020,35(8):999-1004.
- [21] 张艳利,王天红,郭顺林,等.弥散峰度成像预测急性一氧化碳中毒迟发脑病[J].中国医学影像技术,2020,36(2):215-219.
- [22] Zhang H, Li W, Fu C, et al. Comparison of intravoxel incoherent motion imaging, diffusion kurtosis imaging, and conventional DWI in predicting the chemotherapeutic response of colorectal liver metastases[J]. Eur J Radiol, 2020, 130(9):109149.
- [23] Lyu J, Yang G, Mei Y, et al. Non-gaussian diffusion models and T₁rho quantification in the assessment of hepatic sinusoidal obstruction syndrome in rats[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 52(4):1110-1121.
- [24] Granata V, Fusco R, Amato DM, et al. Beyond the vascular profile: conventional DWI, IVIM and kurtosis in the assessment of hepatocellular carcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(13):7284-7293.
- [25] Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Med, 2005, 53(6):1432-1440.
- [26] Tan Y, Zhang H, Zhao RF, et al. Comparison of the values of MRI diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in cerebral astrocytoma grading and their association with aquaporin-4[J]. Neurol India, 2016, 64(2):265-272.
- [27] 陈博宇,张亚,商秀丽,等.帕金森型多系统萎缩与帕金森病患者胼胝体损害的白质图定量研究[J].放射学实践,2017,32(6):602-607.
- [28] Shamloo N, Ghannadan A, Jafari M, et al. Head and neck lymphoma in an Iranian population[J]. Iran J Otorhinolaryngol, 2017, 29(94):261-267.
- [29] Wang M, Perucho JAU, Chan Q, et al. Diffusion kurtosis imaging in the assessment of cervical carcinoma[J]. Acad Radiol, 2020, 27(5):e94-e101.
- [30] 关婷婷,王小宜,侯磊,等.DCE-MRI 与脑胶质瘤级别及 VEGF 关系的研究[J].临床放射学杂志,2018,37(12):1973-1979.
- [31] Shin KE, Ahn KJ, Choi HS, et al. DCE and DSC MR perfusion imaging in the differentiation of recurrent tumour from treatment-related changes in patients with glioma[J]. Clin Radiol, 2014, 69(6):e264-e272.
- [32] Jensen RL, Mumert ML, Gillespie DL, et al. Preoperative dynamic contrast-enhanced MRI correlates with molecular markers of hypoxia and vascularity in specific areas of intratumoral microenvironment and is predictive of patient outcome[J]. Neuro Oncol, 2014, 3(2):280-291.
- [33] 林浩.鼻咽癌 DKI 定量参数与免疫病理指标的相关性分析[D].福建:福建医科大学,2017.
- [34] Granata V, Fusco R, Amato DM, et al. Beyond the vascular profile: conventional DWI, IVIM and kurtosis in the assessment of hepatocellular carcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(13):7284-7293.
- [35] 徐阿巧,赵振华,杨建峰,等.子宫平滑肌瘤 MRI 定量灌注参数与肿瘤微血管密度、VEGF 及 Ki-67 的相关性研究[J].中华全科医学,2018,16(4):606-610.
- [36] Liu Y, Ye Z, Sun H, et al. Grading of uterine cervical cancer by using the ADC difference value and its correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor[J]. Eur Radiol, 2013, 23(3):757-765.
- [37] 景国东,汪剑,楚小权,等.扩散峰度成像在前列腺癌诊断中的应用价值[J].放射学实践,2020,35(9):1157-1160.
- [38] 王丽芳,宋晓丽,牛金亮,等.DKI 定量参数对卵巢良恶性肿瘤的鉴别价值及其与 Ki-67 的相关性研究[J].磁共振成像,2019,10(8):589-593.

• 骨肿瘤影像学专题 •

CT 影像组学对中轴骨脊索瘤与骨巨细胞瘤的鉴别诊断价值

聂佩,郝大鹏,王宁,杨光杰,颜蕾,苗文杰,段绍峰,左盼莉,徐文坚

【摘要】 目的:建立术前鉴别中轴骨脊索瘤与骨巨细胞瘤的影像组学模型,并验证其诊断效能。**方法:**回顾性纳入中轴骨脊索瘤 59 例、骨巨细胞瘤 33 例共 92 例患者,64 例为训练集,28 例为验证集。基于 CT 图像进行影像组学特征提取,采用 LASSO 模型进行特征选择,构建影像组学模型,并计算影像组学得分(Rad-score)。通过 Logistic 多元回归分析,以独立临床预测因素联合 Rad-score 构建综合模型,通过校正、ROC 曲线、决策曲线评估模型效能。**结果:**从 CT 图像中共提取 1409 个组学特征,降维后获得 7 个最有鉴别价值的特征构建影像组学模型。该标签在训练集(AUC 为 0.890,95%CI:0.800~0.980)和验证集(AUC 为 0.860,95%CI:0.700~1.000)中均有较高的诊断效能。年龄和位于中轴骨两端是独立的临床预测因素。联合独立临床预测因素和 Rad-score 构建的综合模型,在训练集(AUC 为 0.970,95%CI:0.930~1.000)和验证集(AUC 为 0.920,95%CI:0.810~1.000)中均具有较高的诊断效能;训练集中,综合模型的 AUC 优于组学模型($Z=2.092, P=0.036$)。决策曲线分析结果表明,综合模型较组学模型具有更高的临床净获益。**结论:**基于 CT 影像组学联合临床特征建立的综合模型术前鉴别中轴骨脊索瘤和骨巨细胞瘤具有较高的诊断效能,有助于临床决策。

【关键词】 脊索瘤;骨巨细胞瘤;中轴骨;体层摄影术,X 线计算机;影像组学;诊断,鉴别

【中图分类号】 R738.1;R814.42 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)01-0027-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.01.006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



A CT-based radiomics nomogram for differentiation of chordoma from giant cell tumor in axial skeleton

NIE Pei, HAO Da-peng, WANG Ning, et al. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266005, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to develop and validate a radiomics nomogram for preoperative differentiation of chordoma and giant cell tumor (GCT) in axial skeleton. **Methods:** A total of 92 patients with chordoma ($n=59$) and GCT ($n=33$) in axial skeleton were retrospectively enrolled and divided into a training set ($n=64$) and a validation set ($n=28$). Radiomics features were extracted from CT images. A radiomics signature was constructed with the least absolute shrinkage and selection operator algorithm and a radiomics score (Rad-score) was calculated. Combined with the Rad-score and independent clinical risk factors, a radiomics nomogram was constructed by multivariate logistic regression analysis. Nomogram performance was assessed with respect to calibration, ROC curves and decision curve analysis. **Results:** 1409 3D features were extracted and reduced to 7 features as the most important discriminators to build the radiomics signature. The radiomics signature showed good discrimination in the training set (AUC:0.890;95%CI:0.800~0.980) and the validation set (AUC:0.860;95%CI:0.700~1.000). Age and location in the cephalic and caudal axial skeleton were the independent clinical factors. The radiomics nomogram combined with the Rad-score and clinical factors showed good discrimination capability in the training set (AUC:0.970;95%CI:0.930~1.000) and the validation set (AUC:0.920;95%CI:0.810~1.000), and showed better discrimination capability ($Z=2.092, P=0.036$) compared with the radiomics signature in the training set. Decision curve analysis demonstrated that the nomogram outperformed the radiomics signature in terms of clinical usefulness. **Conclusion:** The CT-based radiomics nomogram, a preoperative prediction tool that

combined with the Rad-score and clinical factors, shows favorable predictive efficacy for differentiating chordoma from GCT in axial skeleton, which might contribute to clinical decision making.

【Key words】 Chordoma; Giant cell tumor of bone; Axial bone; Radiomics; Tomography, X-ray computer; Diagnosis, differential

脊索瘤和骨巨细胞瘤是中轴骨较常见的原发性骨肿瘤。脊索瘤为低度恶性肿瘤,骨巨细胞瘤多为良性病变,部分表现为交界性和恶性特征^[1,2]。根据 2020 版 NCCN《骨肿瘤临床实践指南》,脊索瘤推荐广泛手术切除联合放疗,而骨巨细胞瘤推荐手术切除或地舒单抗治疗^[3],术前正确诊断对治疗方案的选择至关重要。脊索瘤与骨巨细胞瘤的临床症状相似,术前鉴别诊断主要依靠 X 线、CT、MRI 等影像学检查方法,但两者影像上均表现为溶骨性骨质破坏,密度/信号多不均匀,可伴囊变、钙化或残留骨等,传统影像学鉴别困难^[4]。影像组学将高通量提取的影像中的量化特征转化为可挖掘的数据信息,建立预测模型辅助临床决策^[5]。本文旨在探讨基于 CT 的影像组学对中轴骨脊索瘤与骨巨细胞瘤的鉴别诊断价值。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性纳入 2010 年 7 月—2020 年 7 月青岛大学附属医院及山东省立医院经病理证实的中轴骨脊索瘤患者 59 例(男 34 例,女 25 例,年龄 25~83 岁,中位年龄 59 岁)和骨巨细胞瘤患者 33 例(男 11 例,女 22 例,年龄 19~62 岁,中位年龄 33 岁)。病例纳入标准如下:①经手术病理证实;②术前 2 周内行 CT 平扫且图像质量满足诊断要求;③术前未行治疗。青岛大学附属医院 64 例(脊索瘤 41 例,骨巨细胞瘤 23 例)作为训练集,山东省立医院 28 例(脊索瘤 18 例,骨巨细胞瘤 10 例)作为验证集。本研究经医院伦理委员会批准通过。

2. 检查方法

CT 扫描采用 64 层螺旋 CT (Somatom Sensation 64, Siemens Healthcare; Discovery 750, GE Healthcare),球管旋转时间为 0.5 s,管电压 120 kV,管电流 200 mAs 或 250~400 mA(自动管电流调节技术),探测器准直 64×0.6 mm、 64×0.625 mm,矩阵 512×512 ,螺距 1、1.375,层厚 5 mm,层间距 5 mm,采用骨及软组织算法重建。

3. 临床特征与 CT 征象分析

由两位分别有 6 年(医师 1)及 5 年(医师 2)CT 诊断经验的医师独立分析以下征象:位于中轴骨两端(即斜坡和骶尾骨,是/否)、单/多中轴骨受累、椎间盘受累(是/否)、邻近非中轴骨受累(是/否)、膨胀性生长(是/否)、最大径(mm)、密度均匀(是/否)、钙化或残留骨(有/无)、骨壳完整(是/否)、硬化边(有/无)、软组织肿块(有/无),两者意见不一致时通过协商达成一致意见。采用单因素分析患者年龄、性别及以上 CT 征象的组间差异,经 Logistic 多因素回归分析获得独立临床鉴别因素,计算 OR 值及 95%CI。

4. CT 图像分割、影像组学特征提取及组学模型建立

医师 1 和医师 2 采用 ITK-SNAP 软件 (Version 3.8, www.itksnap.org) 独立逐层手工勾画病灶边界,获得病灶 3D 容积 ROI(图 1)。本研究纳入的病例采用 2 种不同的检查设备,扫描参数不同,为减少图像差异的影响,首先对图像进行重采样及灰度标准化等预处理,之后提取影像组学特征,并计算观察者自身及观察者间的组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)。随机抽取 20 例,由医师 1 勾画 ROI 1 次,1 周后再进行第 2 次 ROI 勾画,用于评估观察者自身 ICC;医师 2 仅进行 1 次 ROI 勾画,用于评价与医师 1 之间的 ICC。ICC>0.75 认为一致性好。

采用影像组学云平台(Huiying Medical Technology Co., Ltd)共提取 1409 个影像组学参数,分为强度特征、形状特征、纹理特征和图像滤波特征 4 组。为了避免组学标签的过拟合,采用以下步骤进行降维:首先,保留观察者间及观察者自身 ICC 均>0.75 的稳定且重复性好的组学特征;其次,将筛选出的组学特征纳

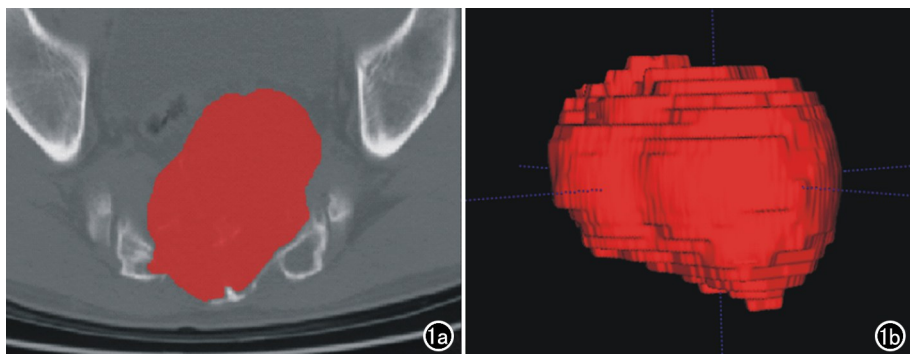


图 1 肿瘤 3D ROI 勾画。a) 肿瘤横轴面 2D ROI 勾画; b) 2D ROI 融合成 3D ROI。

入 LASSO 回归模型,经 10 倍交叉验证选择模型中的最优调和参数 λ 获得压缩模型系数,建立影像组学模型,并计算影像组学得分(Rad-score)。

5.影像组学综合模型建立及效能验证

将独立的临床鉴别因素联合 Rad-score 建立综合模型,并绘制列线图。采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价列线图的拟合度。以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)分析模型的鉴别效能,以决策曲线(decision curve analysis, DCA)评价模型鉴别中轴骨脊索瘤与骨巨细胞瘤的净获益。

6.统计学分析

采用 SPSS 软件(Version 25.0, IBM)进行组间单因素分析(包括卡方检验和 Mann-Whitney U 检验),采用 R 语言软件(Version 3.3.3, <https://www.r-project.org>)进行多因素 Logistic 回归分析、ICC、LASSO 回归分析、ROC、Hosmer-Lemeshow 检验、Delong 检验和 DCA 分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.临床特征和 CT 征象分析

训练集和验证集临床因素见表 1。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄($P<0.001$)和位于中轴骨两端($P=0.003$)是鉴别中轴骨脊索瘤与骨巨细胞瘤的独立预测因素。45 岁以下(OR: 0.040, 95% CI: 0.010~0.260)、发生于非中轴骨两端(OR: 0.020,

95% CI: 0.000~0.290)更倾向于诊断为骨巨细胞瘤。

2.影像组学模型

CT 图像提取的 1409 个组学特征中,1083 个特征一致性好(观察者内及观察者间 ICC>0.75),经 LASSO 回归模型分析,最终筛选出 7 个组学特征,建立组学模型(图 2),得到 Rad-score 公式:

Rad-score = $-0.080 \times \text{wavelet_LLL.glszm.LowGrayLevelZoneEmphasis} - 0.319 \times \text{wavelet_LLL.glszm.ZoneVariance} + 0.616 \times \text{wavelet_LLH.glcmm.JointAverage} + 0.847 \times \text{wavelet_HLL.firstorder.Maximum} - 0.648 \times \text{wavelet_LHH.firstorder.Median} + 0.153 \times \text{wavelet_LLH.firstorder.Median} + 0.216 \times \text{wavelet_LLL.firstorder.InterquartileRange} - 0.680$ 。

3.综合模型建立及效能验证

将年龄、位于中轴骨两端和 Rad-score 进行 Logistic 多元回归分析并建模,得到综合模型,并绘制列线图(图 3)。列线图的 Hosmer-Lemeshow 检验差异无统计学意义(训练集 $P=0.767$,验证集 $P=0.895$),提示模型未偏离拟合。组学模型、综合模型的鉴别诊断效能见表 2。训练集和验证集中两个模型的 ROC 曲线见图 4。训练集中,综合模型 AUC 优于组学模型($Z=2.092, P=0.036$);验证集中,两模型 AUC 差异无统计学意义($Z=1.226, P=0.220$)。决策曲线(图 5)显示综合模型高于组学模型,提示其鉴别中轴骨脊索瘤与骨巨细胞瘤具有更高的临床净获益。

表 1 中轴骨脊索瘤与骨巨细胞瘤患者的临床因素

临床因素	训练集(n=64)				验证集(n=28)			
	脊索瘤 (n=41)	骨巨细胞瘤 (n=23)	χ^2/U 值 [#]	P 值	脊索瘤 (n=18)	骨巨细胞瘤 (n=10)	χ^2/U 值 [#]	P 值
性别(男/女)	22/19	8/15	1.418	0.234	12/6	3/7	2.157	0.142
年龄(≤ 45 岁/ >45 岁)*	5/36	20/3	31.528	<0.001	5/13	8/2	5.105	0.024
位于中轴骨两端(是/否)	40/1	7/16	30.681	<0.001	16/2	4/6	5.324	0.021
单中轴骨受累(是/否)	8/33	13/10	7.553	0.006	8/10	8/2	2.025	0.155
椎间盘受累(是/否)	21/20	9/14	0.447	0.504	10/8	2/8	2.025	0.155
邻近非中轴骨受累(是/否)	5/36	7/16	2.132	0.144	3/15	1/9	0.000	1.000
膨胀性生长(是/否)	30/11	23/0	5.686	0.017	16/2	8/2	0.006	0.936
最大径(mm,平均数 $\pm$ 标准差)	68 $\pm$ 35	68 $\pm$ 24	499.500	0.946	69 $\pm$ 32	52 $\pm$ 20	68.000	0.133
密度均匀(是/否)	6/35	4/19	0.000	1.000	2/16	4/6	1.702	0.192
钙化或残留骨(有/无)	30/11	17/6	0.000	1.000	12/6	8/2	0.097	0.755
骨壳完整(是/否)	1/40	0/23	0.000	1.000	0/18	1/9	0.092	0.761
硬化边(有/无)	0/41	2/21	1.368	0.242	1/17	2/8	0.299	0.585
软组织肿块(有/无)	39/2	19/4	1.442	0.230	18/0	7/3	3.319	0.069

注:* 根据 ROC 曲线获得鉴别脊索瘤与骨巨细胞瘤的最佳年龄阈值为 45 岁;# 肿瘤最大径的组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,其余均采用卡方检验。

表 2 组学模型、组学联合临床因素的综合模型对骨巨细胞瘤的诊断效能

模型	训练集(n=64)		验证集(n=28)	
	AUC (95% CI)	准确度(95%CI)	AUC (95% CI)	准确度(95%CI)
组学模型	0.890(0.800~0.980)	0.859(0.750~0.934)	0.860(0.700~1.000)	0.786(0.590~0.917)
综合模型	0.970(0.930~1.000)	0.906(0.807~0.965)	0.920(0.810~1.000)	0.750(0.551~0.893)

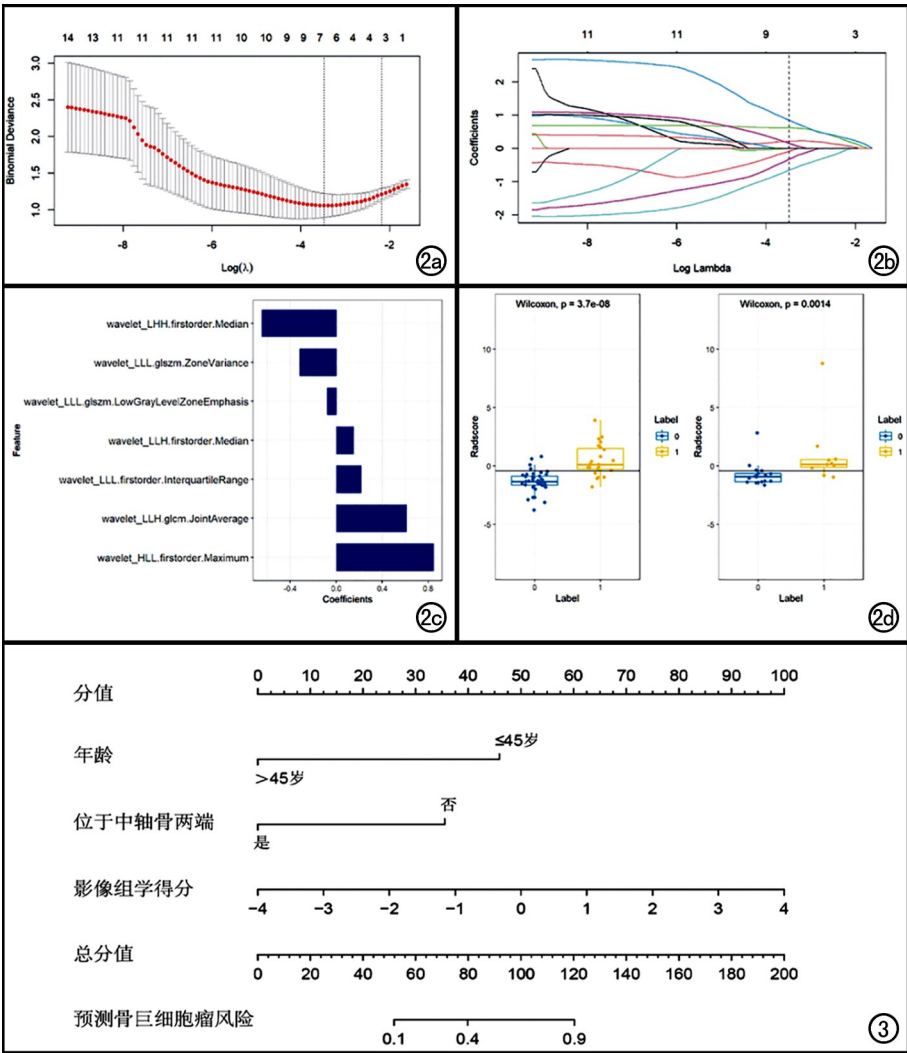


图 2 组学模型。a、b)采用 LASSO 回归模型筛选组学特征;c)筛选出 7 个组学特征及其对应系数的绝对值;d)训练集和验证集中每例患者的影像组学得分(Rad-score),注:图中 0 为脊索瘤;1 为骨巨细胞瘤。

讨论

脊索瘤是起源于胚胎时期残余脊索的低度恶性骨

肿瘤, 占有恶性骨肿瘤的 1%~4%, 好发于 50~60 岁男性, 以中轴骨的两端最为多见。近年来, 发生于活动节段脊索瘤的报道也日益增多^[6]。骨巨细胞瘤好发于四肢长骨的骨端, 以 20~40 岁女性多见^[7]。中轴骨骨巨细胞瘤少见, 占有骨巨细胞瘤的 2.5%~5.6%^[8]。脊索瘤与骨巨细胞瘤的生物学行为及治疗方案不同, 术前准确诊断至关重要。本研究建立了基于临床特征和 CT 影像组学的综合模型, 发现该模型对于中轴骨脊索瘤与骨巨细胞瘤的鉴别效能较高, 训练集及验证集 AUC 分别为 0.970、0.920。

既往研究表明, 定性和定量影像有助于脊索瘤与骨巨细胞瘤的鉴别。Tsuji 等^[9]比较了 9 例脊柱骨巨细胞瘤与 9 例脊索瘤的临床特征、CT 和 MRI 征象, 发现年龄、部位、骨质破坏方式、T₂ 信号、骨性间隔、骨包壳等在两组间差异有统计学意义, 基于以上 6 个因素构建的评分系统有助于两者的鉴别。Si 等^[10]分析了 22 例骶骨脊索瘤与 19 例骶骨骨巨细胞瘤的临床及影像特征, 发现年龄、部位、残存骨、囊变、出血、骨分隔、膨胀性骨破坏、肌肉及骶髂关节侵犯等征象可作为鉴别诊断依据。朗宁等^[8]

对 13 例中轴骨脊索瘤与 17 例中轴骨骨巨细胞瘤的 MR 动态增强定量参数进行比较, 发现骨巨细胞瘤的转运常数(Ktrans)和速率常数(Kep)均显著高于脊索

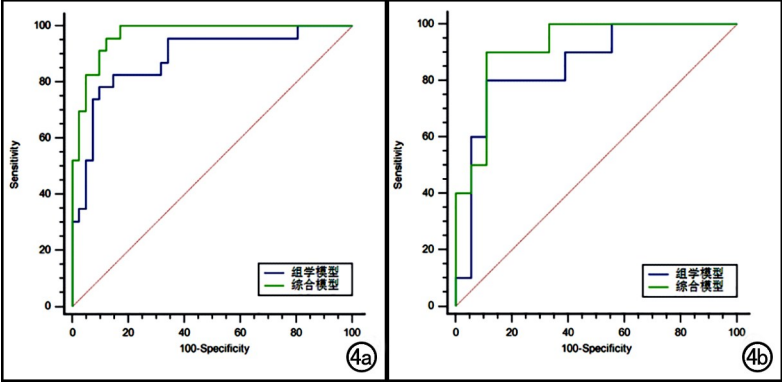


图 4 训练集和验证集中组学模型与综合模型的 ROC 曲线。a) 训练集;b) 验证集。

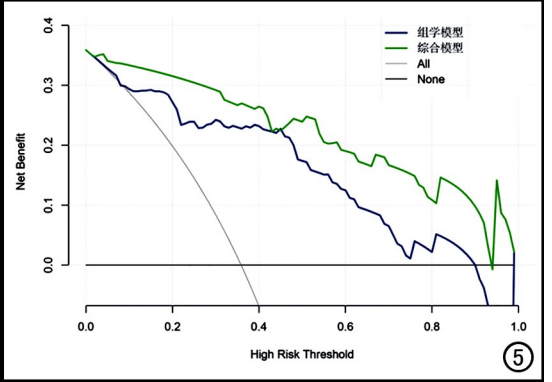


图 5 组学模型和综合模型的决策曲线, Y 轴和 X 轴分别代表净获益和阈概率。

瘤,利用 Ktrans 和 Kep 诊断骨巨细胞瘤的 AUC 分别为 0.826 和 0.980。汤文瑞等^[11]分析了 15 例骶骨脊索瘤与 16 例骶骨骨巨细胞瘤的 DWI 和动态增强 MRI (dynamic contrast enhanced -MRI, DCE-MRI) 表现,发现 ADC 值、最大对比增强率、增强峰值等定量参数有助于两者的鉴别。本研究纳入了 59 例中轴骨脊索瘤与 33 例骨巨细胞瘤,分析患者年龄、性别、位于中轴骨两端、单/多中轴骨受累、椎间盘受累、邻近非中轴骨受累、膨胀性生长、最大径、密度均匀、钙化或残留骨、骨壳完整、硬化边和软组织肿块等 13 个临床因素,发现年龄和位于中轴骨两端是鉴别中轴骨脊索瘤与骨巨细胞瘤的独立临床预测因素,45 岁以上、位于中轴骨两端的肿瘤更倾向于脊索瘤,与既往部分研究结果一致,脊索瘤发病部位的特殊性可能与胚胎残留脊索组织的分布有关。

影像组学在骨肿瘤研究中应用广泛^[12],包括不同病理类型及病理亚型的骨肿瘤鉴别^[13,14]、疗效评价^[15,16]、预后预测^[17,18]等。既往研究表明,基于影像组学定量分析对骶骨脊索瘤与骨巨细胞瘤具有良好的鉴别效能。Yin 等^[19]运用 3 种特征选择方法(Relief、LASSO、随机森林[RF])和 3 种分类法(广义线性模型[GLM]、支持向量机[SVM]、RF)对基于 CT 图像的 53 例骶骨脊索瘤与 42 例骶骨骨巨细胞瘤进行鉴别,发现 LASSO 联合 GLM 的鉴别诊断效能最高,AUC 为 0.984。Yin 等^[20]还分析了 83 例骶骨脊索瘤与 54 例骶骨骨巨细胞瘤的临床特点和基于 CT、MRI 的影像组学特征,发现基于 CT 的临床-组学模型鉴别诊断效能优于 MRI 组学模型,AUC 达 0.948。另外,基于 MRI 的影像组学模型还有助于鉴别骶骨脊索瘤、骨巨细胞瘤和转移瘤^[21]。本研究最终筛选出 7 个经小波变换的强度特征和纹理特征用于构建组学模型,该模型能有效鉴别中轴骨脊索瘤与骨巨细胞瘤,训练集和验证集的 AUC 分别为 0.890、0.860。与传统影像学只能提供肿瘤大小、形态、密度或信号等大体信息不同,影像组学特征能从微观上反映肿瘤的异质性,与肿瘤组织学成分及分化程度密切相关,因此能够有效地辅助鉴别诊断。

在既往研究的基础上,本研究在课题设计和方法上做了以下优化:首先,选择中轴骨脊索瘤和骨巨细胞瘤作为研究对象,扩展了鉴别诊断模型的适用范围;其次,分析了两组患者的临床特点和十余个 CT 征象,筛选出年龄和发病部位两个独立的临床预测因素,这是对传统影像征象的总结和比较,更贴近临床应用;第三,基于 3DROI 进行特征提取,与以往基于肿瘤最大层面勾画的二维 ROI 相比,能更充分地反映肿瘤整体的异质性^[22];第四,将组学得分联合临床因素构建了

综合模型,并以列线图的形式直观地表达出来,发现列线图的鉴别效能优于组学模型,提示影像组学联合临床因素更有助于中轴骨脊索瘤与骨巨细胞瘤的鉴别。

本研究存在一定的局限性:首先,本研究为双中心回顾性研究,样本量较小,检查参数不一,部分病例的病理亚型和分化程度信息不全,模型效能有待多中心、大样本、前瞻性研究进一步验证;其次,3DROI 勾画工作量大,期待基于深度学习的半自动或自动勾画方法;第三,影像组学特征与肿瘤异质性及生物学行为的确切关联不明,有待于影像基因组学研究进一步探索。

综上所述,基于 CT 影像组学联合临床特征建立的综合模型对术前鉴别中轴骨脊索瘤与骨巨细胞瘤具有较高的诊断效能,有助于临床决策。

参考文献:

- [1] Orguc S, Arkun R. Primary tumors of the spine[J]. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2014, 18(3): 280-299.
- [2] Zhou Z, Wang X, Wu Z, et al. Epidemiological characteristics of primary spinal osseous tumors in Eastern China[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 73.
- [3] 牛晓辉. 2020 版 NCCN《骨肿瘤临床实践指南》解读[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(6): 430-434.
- [4] Murphey MD, Andrews CL, Flemming DJ, et al. From the archives of the AFIP. Primary tumors of the spine: radiologic pathologic correlation[J]. *Radiographics*, 1996, 16(5): 1131-1158.
- [5] Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques[J]. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*, 2016, 1(2): 207-226.
- [6] Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, et al. Chordoma: current concepts, management, and future directions[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): e69-e76.
- [7] Ropper AE, Cahill KS, Hanna JW, et al. Primary vertebral tumors: a review of epidemiologic, histological and imaging findings, part II: locally aggressive and malignant tumors[J]. *Neurosurgery*, 2012, 70(1): 211-219.
- [8] 郎宁, 苏敏英, Yu HJ, 等. MR 动态增强对于中轴骨脊索瘤和骨巨细胞瘤的鉴别诊断价值的初步研究[J]. *中国医学影像学杂志*, 2016, 24(8): 616-619.
- [9] Tsuji T, Chiba K, Watanabe K, et al. Differentiation of spinal giant cell tumors from chordomas by using a scoring system[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2016, 26(7): 779-784.
- [10] Si MJ, Wang CS, Ding XY, et al. Differentiation of primary chordoma, giant cell tumor and schwannoma of the sacrum by CT and MRI[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(12): 2309-2315.
- [11] 汤文瑞, 张焱, 程敬亮, 等. DCE-MRI 和 DWI 对骶骨脊索瘤与骨巨细胞瘤的鉴别诊断价值[J]. *放射学实践*, 2018, 33(3): 280-284.
- [12] 梁晓青, 刘潺溪, 王婧轶, 等. RSNA2019 骨骼肌肉影像学[J]. *放射学实践*, 2020, 35(1): 13-18.
- [13] Lisson CS, Lisson CG, Flosdorf K, et al. Diagnostic value of MRI-based 3D texture analysis for tissue characterisation and discrimination of low-grade chondrosarcoma from enchondroma: a pilot study[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(2): 468-477.

- [14] Gitto S, Cuocolo R, Albano D, et al. MRI radiomics-based machine-learning classification of bone chondrosarcoma[J]. Eur J Radiol, 2020, 128(7):109043.
- [15] Song H, Jiao Y, Wei W, et al. Can pretreatment ¹⁸F-FDG PET tumor texture features predict the outcomes of osteosarcoma treated by neoadjuvant chemotherapy? [J]. Eur Radiol, 2019, 29(7):3945-3954.
- [16] Lin P, Yang PF, Chen S, et al. A delta-radiomics model for preoperative evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in high-grade osteosarcoma[J]. Cancer Imaging, 2020, 20(1):7.
- [17] Chen H, Liu J, Cheng Z, et al. Development and external validation of an MRI-based radiomics nomogram for pretreatment prediction for early relapse in osteosarcoma: A retrospective multicenter study[J]. Eur J Radiol, 2020, 129(8):109066.
- [18] Zhao S, Su Y, Duan J, et al. Radiomics signature extracted from diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts outcomes in osteosarcoma[J]. J Bone Oncol, 2019, 19(4):100263.
- [19] Yin P, Mao N, Zhao C, et al. Comparison of radiomics machine-learning classifiers and feature selection for differentiation of sacral chordoma and sacral giant cell tumour based on 3D computed tomography features[J]. Eur Radiol, 2019, 29(4):1841-1847.
- [20] Yin P, Mao N, Wang S, et al. Clinical-radiomics nomograms for pre-operative differentiation of sacral chordoma and sacral giant cell tumor based on 3D computed tomography and multiparametric magnetic resonance imaging[J]. Br J Radiol, 2019, 92(1101):20190155.
- [21] Yin P, Mao N, Zhao C, et al. A triple-classification radiomics model for the differentiation of primary chordoma, giant cell tumor, and metastatic tumor of sacrum based on T₂-weighted and contrast-enhanced T₁-weighted MRI [J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(3):752-759.
- [22] Ng F, Kozarski R, Ganeshan B, et al. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? [J]. Eur J Radiol, 2013, 82(2):342-348.

(收稿日期:2020-09-08 修回日期:2020-11-04)

《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目,该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材,杂志在刊载答案的同时配发专家点评,以帮助影像医生更好地理解相关影像知识,提高诊断水平。栏目开办 13 年来受到广大读者欢迎。《请您诊断》栏目荣获第八届湖北精品医学期刊“特色栏目奖”。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿,并积极参与《请您诊断》有奖活动,稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求:①来稿分两部分刊出,第一部分为病例资料和图片;第二部分为全文,即病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等);②来稿应提供详细的病例资料,包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料;③来稿应提供具有典型性、代表性的图片,包括横向图片(X线、CT或MRI等不同检查方法得到的影像资料,或某一检查方法的详细图片,如CT平扫和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料,最好附上病理图片),每张图片均需详细的图片说明,包括扫描参数、序列、征象等,病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页,第二部分请参见 2 个月后的杂志最后一页,如第一部分问题在 1 期杂志正文首页,第二部分答案则在 3 期杂志正文末页)

栏目主持:石鹤 联系电话:027-69378385 15926283035

• 骨肿瘤影像学专题 •

不同部位骨原发性非霍奇金淋巴瘤的影像表现对比分析

于荭, 赵建, 于宝海, 崔建岭, 范娇娇, 赵保根

【摘要】 目的:对比分析发生于不同部位的骨原发性非霍奇金淋巴瘤(PNLB)的影像表现。**方法:**搜集经手术病理及免疫组化证实的 25 例 PNLB 患者,按照病变发生部位分为四肢骨组(13 例)和躯干骨组(12 例)。对两组的患者发病年龄、骨质破坏类型、软组织肿块大小及包绕骨病变形式、MRI 信号特点进行分析。**结果:**四肢骨组的患者发病年龄(中位年龄 44 岁)较躯干骨组(中位年龄 54 岁)年轻。在四肢骨组中,以单发病变多见(77%),骨质破坏以溶骨性和混合性破坏为主(各占 46%,6/13);在躯干骨组中,骨质破坏类型以溶骨性为主(50%),两组的骨质破坏类型差异无统计学意义($P>0.05$)。两组中以出现软组织肿块多见(72%),但四肢骨组中软组织肿块偏大,呈环绕型生长。MRI 信号特点无特异性。**结论:**四肢骨组中,患者发病年龄相对年轻,骨质破坏以溶骨性和混合性破坏为主,单发病变多见,周围软组织肿块较躯干骨组大,且呈环周包绕性生长。躯干骨组中,患者发病年龄相对较大,骨质破坏类型以溶骨性为主,周围软组织肿块相对偏小,但也呈环绕型生长。

【关键词】 骨原发性非霍奇金淋巴瘤; 四肢骨; 躯干骨; 体层摄影术, X 线计算机; 磁共振成像

【中图分类号】 R738.1; R814.42; R445.2 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2021)01-0033-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.01.007

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Comparative analysis of imaging findings of primary non-Hodgkin lymphoma of bone in different locations YU Hong, ZHAO Jian, YU Bao-hai, et al. Department of Radiology, the Third Hospital of Hebei Medical University, Hebei 050051, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to comparatively analyze the imaging features of primary non-Hodgkin lymphoma (PNLB) of bone in different locations. **Methods:** 25 patients with primary non-Hodgkin lymphoma confirmed by pathology were included in this study from 2004 to 2005. According to the location, the cases were divided into two groups: limb bone group (13 cases) and trunk bone group (12 cases). The age, type of bone destruction, soft tissue mass, signal pattern of the two groups were analyzed. **Results:** The age of limb bone group (median age 44 yo) was younger than that of the trunk bone group (median age 54 yo). Single lesion was more common in the limb bone group (77%), and osteolytic bone destruction and mixed bone destruction was more common (46%, respectively). In the trunk bone group, osteolytic bone destruction was the main type of bone destruction (50%), and there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). Although the soft tissue mass was more common in the two groups (72%), the size of soft tissue mass in the limb bone group was larger with a surrounding growing pattern. MRI signal characteristics were not specific. **Conclusion:** In the limb bone group, patients with primary non Hodgkin's lymphoma of bone are relatively young; bone destruction was mainly osteolytic and mixed destruction; single lesion was more common, and the size of soft tissue mass was larger. While in the trunk bone group, the age was older; soft tissue mass was smaller with a surrounding growing pattern.

【Key words】 Primary non-Hodgkin lymphoma of bone; Limb bones; Torso bone; Tomography, X-ray computer; Magnetic resonance imaging

作者单位: 050051 石家庄, 河北医科大学第三医院 CT/MRI 室(于荭, 赵建, 崔建岭, 范娇娇, 赵保根), 医务处(于宝海)

作者简介: 于荭(1982-), 女, 河北石家庄人, 硕士, 副主任医师, 主要从事骨肌肿瘤影像诊断工作。

通讯作者: 崔建岭, E-mail: jianlingcui@sina.com

骨原发性非霍奇金淋巴瘤 (Primary non-Hodgkin lymphoma of bone, PNLB) 是一种罕见的结外恶性淋巴瘤, 起源于骨髓, 局限于骨骼, 占骨恶性肿瘤

的 3%~7%, 占结外淋巴瘤的 4%~5%^[1,2]。2013 年版 WHO 骨与软组织肿瘤分类将 PNLB 定义为由恶性淋巴细胞组成, 在骨内产生单灶或多灶病变, 没有任何跨区域淋巴结受累或结外病变^[3]。因 PNLB 的临床及影像学表现缺乏特异性, 对临床治疗造成一定困扰。本文回顾性分析经病理组织学证实的 25 例 PNLB 的临床及影像表现, 旨在探讨不同部位 PNLB 的影像学表现, 提高诊断符合率。

材料与方法

1. 病例资料

搜集 2004 年 1 月—2015 年 1 月河北医科大学第三医院收治的经手术病理及免疫组化证实的 25 例 PNLB 患者, 其中男 20 例, 女 5 例, 患者发病年龄 5~72 岁, 中位年龄 51 岁, 发生于四肢骨 13 例, 中轴骨 12 例。患者就诊时主要表现为局部疼痛(22/25, 88%)、可触及肿物(8/25, 32%)、出现神经压迫症状如双下肢瘫、大小便障碍(3/25, 12%)、关节活动受限(4/25, 16%)、发热(1/25, 4%)及病理骨折(2/25, 8%)。病例纳入标准: ①肿瘤原发部位在骨骼; ②骨内病灶经病理组织学确诊为淋巴瘤; ③没有原发疾病的病史, 影像检查显示在骨内产生单灶或多灶病变; ④就诊时只有局部转移, 或至少在原发灶出现 6 个月后有远处骨骼和其他部位的转移。

2. 检查方法

25 例患者中 15 例行 X 线检查(四肢骨 7 例, 中轴骨 8 例), 18 例行 CT 检查(四肢骨 7 例, 中轴骨 11 例), 18 例行 MRI 检查(四肢骨 8 例, 中轴骨 10 例)。

X 线检查采用 500mA Siemens DR 摄片机; CT 检查采用 Siemens 16 及 64 层螺旋 CT, 层间距、层厚均为 5 mm, 扫描架无角度; MRI 检查采用 Siemens Symphony 1.5T、Siemens Avanto 1.5T 及 Verio 3.0T 磁共振成像仪, 主要扫描序列包括 SE-T₁WI、TSE-T₂WI、T₂WI 脂肪抑制序列, 行横轴面、矢状面、冠状面扫描。

3. 图像分析

所有图像均在 Siemens 工作站上进行后处理, 由 2 位工作 5 年以上的骨肌影像诊断医师采用双盲法进行分析, 意见不一致时经讨论达成一致意见。按照发病部位不同分为四肢骨组和躯干骨组。观察内容包括病灶数量、骨质破坏类型、有无软组织肿块及软组织肿块的生长方式、MRI 信号特点。

4. 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 对病变发生数量、骨质破坏类型及有无软组织肿块的组间比较采用卡方检验确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

结 果

1. 不同部位 PNLB 患者的临床特征

四肢骨组中, 患者发病年龄范围较广, 为 5~69 岁, 中位年龄 44 岁, 20 岁以下及 41~50 岁患者相对多见(54%)。躯干骨组中, 患者发病年龄为 22~72 岁, 中位年龄 54 岁, 51 岁以上患者相对多见(67%)。

四肢骨组中, 5 例(5/13, 38%)病灶位于股骨, 3 例(3/13, 23%)分别位于肱骨、胫骨; 病灶位于长骨骨干者占 38%(5/13), 位于骨端者占 46%(6/13), 位于干骺端者占 15%(2/13)。躯干骨组中, 5 例(5/12, 42%)病灶位于脊柱, 分别为胸椎 1 例、腰椎 2 例、骶椎 2 例; 病灶位于骨盆者占 42%(5/12), 病灶位于锁骨者占 16%(2/12)。

2. 不同部位 PNLB 病变的影像学表现

骨质破坏类型及病变数量: 四肢骨组中, 以单发病变多见(10/13, 77%); 骨质破坏类型以溶骨型和混合型骨质破坏多见, 各占 46%(6/13, 图 1)。躯干骨组中, 单发病变与多发病变各占 50%(6/12), 骨质破坏类型以溶骨型骨质破坏多见(6/12, 图 2)。混合型骨质破坏和正常骨型骨质破坏中, 以四肢骨组相对多见, 占 62%(8/13, 图 3)。两组之间病变数量及骨质破坏类型差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

软组织肿块及肿块生长方式: 四肢骨组和躯干骨组中, 以病变周围出现软组织肿块为多见, 在四肢骨组中占 77%(10/13), 躯干骨组中占 67%(8/12), 软组织肿块出现概率在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。四肢骨组的软组织肿块最大径均值(7.2cm)大于躯干骨组(6.2cm)。两组软组织肿块生长方式均以包绕型生长为多见, 四肢骨组中占 70%(7/10), 躯干骨组中占 62.5%(5/8)。

MRI 信号特点: 四肢骨组和躯干骨组病变在 T₁WI 上均呈低信号改变(同肌肉相比)。在 T₂WI 上, 四肢骨组 6 例(75%)呈高信号, 2 例(25%)呈混杂信号, 呈“马赛克”征; 躯干骨组中, 病变信号表现多样, 5 例(50%)呈 T₂WI 高信号, 3 例(30%)呈低信号, 2 例(20%)呈等信号。

其它影像学表现: 在四肢骨组中, 仅 1 例(1/13, 7%)出现骨膜反应及病理性骨折, 2 例(2/13, 15%)病灶内可见残留骨嵴, 3 例(3/13, 23%)病灶呈膨胀性改变。躯干骨组均无以上表现。

讨 论

PNLB 是一种罕见的恶性肿瘤, 以往许多研究都是小样本研究 PNLB 的临床特征及影像学表现, 对其

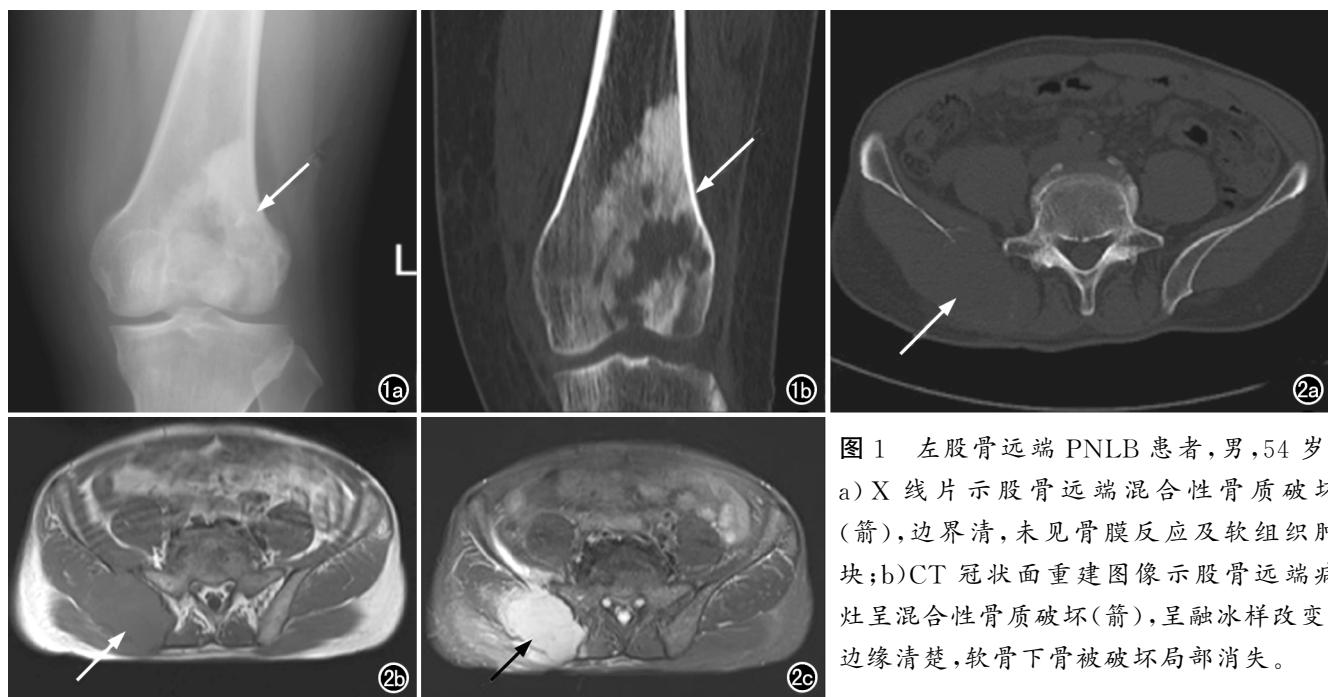


图 1 左股骨远端 PNLB 患者,男,54 岁。a) X 线片示股骨远端混合性骨质破坏(箭),边界清,未见骨膜反应及软组织肿块;b)CT 冠状面重建图像示股骨远端病灶呈混合性骨质破坏(箭),呈融冰样改变,边缘清楚,软骨下骨被破坏局部消失。

图 2 右侧髌骨 PNLB 患者,男,65 岁。a)CT 平扫示病灶呈溶骨性骨质破坏,骨皮质缺损,可见软组织肿块(箭);b)T₁WI 示右侧髌骨病灶呈低信号,突破皮质形成软组织肿块(箭);c)T₂WI 脂肪抑制序列示右侧髌骨病灶呈高信号,软组织肿块形成,周围软组织内见片状高信号(箭)。

结果存在许多争议,包括比较特异的影像学征象:融冰征^[4,5]。此外,并没有系统地针对不同部位的影像学特点进行研究分析。本研究结果表明不同部位 PNLB 的患者年龄分布、骨质破坏类型及病灶数量存在一定差异,软组织肿块生长方式及 MRI 信号特点无明显差异。

本组共纳入 25 例 PNLB 患者,病变发生于四肢骨者 13 例(52%),发生于躯干骨者 12 例(48%),发生于四肢骨者略多于中轴骨,但发生于四肢骨者所占比例低于以往文献报道(四肢骨占 70%,中轴骨仅占 30%)^[6],笔者认为这可能与本研究样本量相对较少有关。但也有研究报道发生于四肢骨与中轴骨并无明显差异^[7]。PNLB 患者的发病年龄范围较广(5~72 岁),发生于中轴骨的患者较发生于四肢骨的患者年龄偏大,中位年龄相差 10 岁,但均在 PNLB 的好发年龄内,以往文献并未对此进行分析报道。

PNLB 可发生于任何部位,可单发,也可多发。既往文献报道,四肢骨中股骨为最常见的发病部位^[2,4,6,8],在本组病例中,四肢骨组中最常见的发病部位也为股骨,其次为肱骨、胫骨。长骨的骨端最为多见,且以单发病灶多见。在躯干骨中,脊柱和骨盆最为常见,与相关文献报道一致^[9,10]。

Krishnan 等^[11,12]认为,PNLB 中骨质破坏类型以溶骨性破坏最多见,认为这可能与肿瘤分泌破骨细胞生长因子有关;混合型少见,主要见于 PNBL 放疗及

化疗后。本研究结果显示,中轴骨组中骨质破坏类型以溶骨型骨质破坏多见,与文献报道一致。而四肢骨组中骨质破坏类型以溶骨型和混合型骨质破坏多见。混合型骨质破坏和正常骨型骨质破坏中,以四肢骨组相对多见。此外,Mulligan 等^[12]统计了 237 例 PNLB 的影像学资料,显示骨膜反应较多见(占 47%),本研究中仅 1 例可见层状骨膜反应形成。本研究四肢骨组和躯干骨组中,以病变周围出现软组织肿块多见,与相关文献报道一致^[11,13],笔者认为出现这种情况可能与髓腔内肿瘤组织渗透性破坏骨皮质,最终突破骨皮质而形成较大软组织肿块有关。本研究四肢骨组和躯干骨组中,软组织肿块生长方式均以包绕型生长多见,占到总数的 66.7%(12/18)。

四肢骨组和躯干骨组病例中,正常骨髓被肿瘤组织替代,病灶多呈局灶性分布,在 T₁WI 上呈低信号,与正常骨髓的高信号形成明显对比。在 T₂WI 上,四肢骨组 6 例(75%)呈高信号改变,2 例(25%)呈混杂信号改变。中轴骨组中病变信号表现多样,5 例(50%)呈高信号改变,3 例(30%)呈低信号改变,2 例(20%)呈等信号改变。对于 T₂WI 上多种不同的信号表现,国外文献也有所报道^[14,15]。Mulligan 等^[12]报道了 6 例 PNLB 病变在 T₂WI 上呈低信号,并与病理组织学进行对照分析,推测肿瘤组织内纤维含量多、排列致密,导致其 T₂WI 信号强度减低。然而,White 等^[15]通过对 27 例 PNLB 的 MRI 表现与病理结果进行对



图3 骶骨PNLB患者,男,56岁。a)X线片示骶骨骨质未见骨质破坏及软组织肿块;b)CT示骶骨皮质连续,骨质未见破坏;c)T₁WI示骶骨2、3节骨质信号略减低,边界不清,可见软组织肿块形成(箭);d)T₂WI示骶骨呈等信号,皮质连续(箭)。

照研究,发现T₂WI上低信号改变并非单一反映病灶内组织的纤维化或血管供应状态。中轴骨组中3例病变呈T₂WI低信号,其病理结果与White等^[15]的研究结果相符。Carroll等^[14]曾提出PNLB在T₂WI上可出现“马赛克”征,即多个小片状高、中、低信号散在于病灶中,形成类似“马赛克”样外观;并通过组织病理学推断这种表现归因于病灶内坏死或硬化性改变,而无纤维化;该研究认为此种表现对于PNLB的诊断有一定提示意义。在本研究四肢骨组中,也有2例呈“马赛克”样表现。

虽然本研究两组病变的数量、骨质破坏类型、伴发软组织肿块在病例数量上有一定差异,但差异并无统计学意义,笔者考虑可能与样本量较少有关。

综上所述,发生于四肢骨的PNLB患者年龄相对年轻,骨质破坏以溶骨性和混合性骨质破坏为主,周围可见软组织肿块并包绕病变生长。发生于中轴骨的PNLB患者年龄相对较大,骨质破坏以溶骨性破坏为

主,可伴有软组织肿块,但较小。

参考文献:

- [1] Romero-Rojas AE, Diaz-Perez JA, Raju S, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic osteomyelitis of the knee[J]. Knee, 2014, 21(6): 1280-1283.
- [2] Kitsoulis P, Vlychou M, Papoudou-Bai A, et al. Primary lymphomas of bone[J]. Anticancer Res, 2006, 26(1): 325-337.
- [3] Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoom PC, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone[M]. Lyon: IARC Press, 2013: 320.
- [4] 于宝海, 刘杰, 钟志伟, 等. 骨原发性淋巴瘤影像分析[J]. 中华放射学杂志, 2011, 59(7): 653-656.
- [5] 张雪哲. 骶骨肿瘤的影像学表现[J]. 放射学实践, 2012, 27(10): 1044-1048.
- [6] Demircay E, Hornicek FJ, Mankin HJ, et al. Malignant lymphoma of bone: a review of 119 patients[J]. Clin Orthop Relat Res, 2013, 471(8): 2684-2690.
- [7] Ramadan KM, Shenkier T, Sehn LH, et al. A clinic-pathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency[J]. Ann Oncol, 2007, 18(1): 129-135.
- [8] Bhagavathi S, Fu K. Primary bone lymphoma[J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(11): 1868-1871.
- [9] Stefoni V, Sabattini E, Alinari L, et al. Primary bone lymphoma: experience with 52 patients[J]. Haematologica, 2003, 88(3): 280-285.
- [10] Horsman JM, Thomas J, Hough R, et al. Primary bone lymphoma: a retrospective analysis[J]. Int J Oncol, 2006, 28(6): 1571-1575.
- [11] Krishnan A, Shirkhoda A, Tehranzadeh J, et al. Primary bone lymphoma: radiographic-MR imaging correlation[J]. Radiographics, 2003, 23(6): 1371-1383.
- [12] Mulligan ME, McRae GA, Murphey MD. Imaging features of primary lymphoma of bone[J]. AJR Am J Roentgenol, 1999, 173(6): 1691-1697.
- [13] Haussler MD, Fenstermacher MJ, Hohnston DA, et al. MRI of primary lymphoma of bone: cortical disorder as a criterion for differential diagnosis[J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 9(1): 93-100.
- [14] Carroll G, Breidahl W, Robbins P. Musculoskeletal lymphoma: MRI of bone or soft tissue presentations[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2013, 57(6): 663-673.
- [15] White LM, Schweitzer ME, Khalili K, et al. MR imaging of primary lymphoma of bone: variability of T₂-weighted signal intensity[J]. AJR Am J Roentgenol, 1998, 170(5): 1243-1247.

(收稿日期: 2020-10-26 修回日期: 2020-12-10)

· 骨肿瘤影像学专题 ·

兔 VX2 恶性骨肿瘤浸润范围的 DWI 与病理对照研究

吴增杰,董诚,边甜甜,庞婧,李晓丽,郭佳,孙伟凯,郝大鹏,陈海松,徐文坚

【摘要】 目的:探讨 PROPELLER 序列扩散加权成像(DWI)对显示恶性骨肿瘤浸润范围的价值。**方法:**建立 30 只兔右侧胫骨恶性骨肿瘤模型,并行 MRI 常规序列及 DWI($b=500 \text{ s/mm}^2$)检查。DWI 图像上测量肿瘤实性区、肿瘤坏死区、肌肉水肿、正常肌肉、骨髓水肿的平均表观扩散系数(ADC)值;于矢状位肿瘤最大层面分别测量 DWI-ADC、快速自旋回波(FSE) T_2 WI、脂肪抑制(FS) FSE- T_2 WI、短时反转恢复序列(STIR)图像以及病理标本中的肿瘤浸润范围(肿瘤最大横径与最大纵径之和),并对 DWI 图像与病理结果进行对照研究。采用单因素方差分析和配对 t 检验比较 MRI 各序列与病理切片显示肿瘤浸润范围的差异。计算 ADC 图像显示肿瘤浸润范围的敏感度及特异度。结果:肿瘤实性区、肿瘤坏死区、瘤周肌肉水肿近端、肌肉水肿远端、正常肌肉、骨髓水肿的平均 ADC 值分别为 1.16×10^{-3} 、 1.81×10^{-3} 、 2.20×10^{-3} 、 2.33×10^{-3} 、 1.86×10^{-3} 、 $1.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,不同组织区域的 ADC 值差异有统计学意义($F=1146.78, P<0.001$);除正常肌肉与骨髓水肿的 ADC 值差异无统计学意义($P=0.939$)外,其他不同病变区域的 ADC 值两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。经与病理切片对照,肌肉水肿近端区内见肿瘤细胞浸润,肌肉水肿远端区、骨髓水肿区、正常肌肉区均无肿瘤细胞浸润。ADC 图、FSE- T_2 WI、 T_2 WI+FS、STIR 及病理大切片的肿瘤浸润范围测量值分别为 (5.30 ± 0.89) 、 (5.52 ± 0.87) 、 (5.42 ± 0.87) 、 (5.43 ± 0.85) 和 $(5.20 \pm 0.89) \text{ cm}$,各方法测量的肿瘤浸润范围差异无统计学意义。DWI-ADC 图、FSE- T_2 WI、 T_2 WI+FS、STIR 对显示肿瘤浸润范围的敏感度分别为 93.3%、53.3%、66.7%、60.0%,特异度分别为 80.0%、33.3%、53.3%、40.0%。**结论:**DWI-ADC 图可通过 ADC 值定量区分不同组织成分,准确客观地确定肿瘤浸润范围,且显示肿瘤范围的敏感度及特异度最高,较常规序列更有优势。

【关键词】 兔;恶性骨肿瘤; VX2 细胞株; 磁共振成像; 扩散加权成像; 肿瘤浸润范围; ADC 值

【中图分类号】 R738.1; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)01-0037-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.01.008

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Comparative study of diffusion-weighted imaging and pathology of VX2 malignant bone tumor in rabbits

WU Zeng-jie, DONG Cheng, BIAN Tian-tian, et al. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266005, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to analyze the manifestations of diffusion-weighted imaging (DWI) of PROPELLER sequence and to explore its value in displaying the invasive range of malignant bone tumor in rabbits. **Methods:** VX2 carcinomas were implanted into the tibia of 30 rabbits. MRI examinations, with sequences including sagittal PROPELLER DWI ($b=500 \text{ s/mm}^2$), FSE T_2 WI, FS FSE T_2 WI and STIR, were performed. Then histological examinations and MRI-pathologic correlation experiments were carried out. The mean ADC values, sensitivity and specificity were calculated. The regions of interest (ROI) contained viable tumor, tumor necrosis, peritumoral edema and normal muscle tissue. The range of the bone tumor was measured separately by MRI and histological methods and analyzed statistically. **Results:** The mean ADC of viable tumor, tumor necrosis, nearby muscle edema, distant muscle edema, normal muscle tissue and bone marrow edema were $1.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $1.81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $2.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $2.33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $1.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $1.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively. The above ADC values of ROI were all different from each other significantly

作者单位:266000 山东,青岛大学附属医院放射科(吴增杰,董诚,庞婧,李晓丽,郭佳,孙伟凯,郝大鹏,陈海松,徐文坚),乳腺病诊疗中心(边甜甜)

作者简介:吴增杰(1985-),男,山东日照人,硕士研究生,主治医师,主要从事骨关节影像诊断工作。

通信作者:徐文坚, E-mail: cjr.xuwenjian@vip.163.com

($F=1146.78, P<0.001$). The mean tumor size measured in T_2 WI, FSE T_2 WI+FS, STIR, ADC and the pathological section were (5.52 ± 0.87) cm, (5.42 ± 0.87) cm, (5.43 ± 0.85) cm, (5.20 ± 0.89) cm and (5.30 ± 0.89) cm. There was no significantly difference among various MRI sequences and the pathological section. The sensitivity and specificity of different MRI sequences (T_2 WI, FSE T_2 WI+FS, STIR, PROPELLER DWI-ADC) for displaying the tumor margin were (53.3%, 33.3%), (66.7%, 53.3%), (60.0%, 40.0%) and (93.3%, 80.0%). **Conclusion:** DWI-ADC map can quantitatively distinguish different tissue compositions by ADC measurements, thus it can accurately and objectively determine the invasion scope of malignant bone tumor. Moreover, the sensitivity and specificity of DWI are better, than those of conventional sequences.

【Key word】 Rabbit; Malignant bone tumor; VX2 cell line; Magnetic resonance imaging; Diffusion weighted imaging; Tumor invasion range; ADC value

恶性骨肿瘤的首选治疗方式是肿瘤切除术,而术前精确判定肿瘤浸润范围对指导临床治疗具有重要意义。VX2 细胞株来源于 Shope 病毒诱发的兔乳头状瘤而衍生的鳞癌,接种到兔骨髓腔内可建立人体恶性骨肿瘤模型,其生物学行为与人类骨肿瘤相似,已被广泛认可^[1,2]。目前,恶性骨肿瘤浸润范围主要通过 MR 常规序列信号进行判定,但常受肿瘤水肿影响^[3]。扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)是一种无创性从分子水平上反映活体组织结构的功能成像技术。鉴于磁共振螺旋桨技术(periodically rotated overlapping parallel lines enhanced reconstruction, PROPELLER)-DWI 序列具有克服磁敏感伪影的作用,本文从分子水平研究 DWI 在恶性骨肿瘤浸润范围判定中的价值,旨在为临床治疗提供更精确的依据。

材料与方法

1. 实验动物及主要仪器

34 只新西兰大白兔,月龄 2 个月左右,体重 1.5~2.0 kg,雌雄不限,由青岛市实验动物和动物实验中心提供,许可证号:SCXK(鲁)20090007。主要仪器为 GE Signa 3.0T 超导双梯度磁共振系统(GE Medical System, Milwaukee, USA)和顺菱 ES-250 切片机(沈阳基石有限公司,中国)。

2. 研究方法

VX2 兔恶性骨肿瘤模型建立:经耳缘静脉注射地西洋和氯胺酮(用量分别为 1 mL/kg 和 1.6 mL/kg)麻醉,距胫骨平台 2 cm 处将右侧小腿内侧皮肤纵行切开。采用牙科钻在骨皮质上钻孔,孔径约 1 mm,24G 留置针将肿瘤组织块(1 mm³/kg)送入胫骨骨髓腔,骨蜡封堵骨皮质缺口。逐层缝合切口,0.5%碘伏消毒后用无菌纱布包扎。模型兔建立成功的标准:模型兔制备约 4 周后, MRI 示胫骨上段出现溶骨性骨质破坏并伴有周围软组织肿块。

2. MRI 检查方法

将麻醉的模型兔横行放入头颈联合线圈内。扫描方位选择胫骨矢状位,矢状位定位线:在冠状位上与胫骨平台垂直,在横轴位上与股骨内侧髁内侧面平行。MRI 扫描序列包括 SE- T_1 WI (TR 500 ms, TE 10 ms, 激励次数 2)、脂肪抑制(fat saturation, FS) FSE- T_2 WI (TR 2000 ms, TE 100 ms, 激励次数 4)、短时反转恢复(short TI inversion recovery, STIR)序列 (TR 1800 ms, TE 90 ms, 激励次数 2)和 DWI (TR 4000 ms, TE 66~75 ms, 激励次数 1.5, b 值取 500 s/mm²)。所有扫描序列视野为 18 cm×18 cm,层厚 3 mm,层间距 1 mm。

病理切片选取与标记:离断并取出肿瘤侧完整的小腿组织。用切片机按照 MR 矢状位定位线方向,切制层厚 3 mm 的大标本(图 1),选取与 MRI 对应的显示肿瘤浸润范围最大层面的标本。参考文献方法^[4],将肿瘤最大层面的大体标本切片分割成多个区,切割纵向线平行于胫骨前缘骨皮质,横向线与纵向线垂直,记录切割后的每个小标本区的纵向和横向长度,并用英文字母 A、B、C、D 等有序标记(图 2)以便与 MRI 进行点对点对照研究。标本 HE 染色后,均行低倍镜(×40)和高倍镜(×100)观察。

3. 观察项目与评价标准

不同组织区域的 ADC 值测量:测量 ADC 图中肿瘤实性区、肿瘤坏死区、肌肉水肿(包括近、远端)、正常肌肉、骨髓水肿的 ADC 值,并与病理点对点对照研究,镜下观察 ADC 值测量感兴趣区的病理表现。每个病变区域的 ADC 值均由 3 位放射科资深医生测量,取其平均值,感兴趣区大小为 2 mm²。

肿瘤浸润范围大小的测量:选取 MRI 图像和病理标本中的肿瘤最大层面。参照相关文献^[5]的方法分别测量 FSE- T_2 WI、FS- T_2 WI、STIR、DWI-ADC 图像中肿瘤的最大纵径(平行于胫骨前缘骨皮质)及最大横径(垂直于最大纵径),并将两径线数值相加,两者之和代表肿瘤浸润范围(图 3、4)。ADC 图测量大小标准:计

算所有模型的肿瘤实性区平均 ADC 值的 95%可信区间的上限值,并将该值定义为肿瘤 ADC 域值,小于该域值作为肿瘤实性区,以通过 ADC 域值来测量肿瘤大小。由 3 位资深放射科医生测量,取其平均值。在标本上确定肿瘤浸润最大纵径和横径,计算肿瘤浸润范围。

DWI 序列显示肿瘤浸润的敏感度与特异度:以肿瘤浸润最大横径线上的最远点为中心,于其内、外、上、下各选取一个 2 mm×2 mm 感兴趣区进行分析比较。以病理切片为金标准,比较不同感兴趣区中常规序列与 DWI 显示肿瘤的敏感度及特异度。

4.统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。对肿瘤实性区、肿瘤坏死区、肌肉水肿(近端和远端)、正常肌肉、骨髓水肿的 ADC 值行单因素方差分析及多组两两比较。将 FSE-T₂WI、FS-T₂WI、STIR、ADC 图上测量的肿瘤大小与病理所测肿瘤大小行单因素方差分析及多组两两比较。通过与病理对照,判定不同 MRI 序列对肿瘤的显示能力,并计算各序列界定肿瘤的敏感度及特异度。相同感兴趣区内 MRI 序列诊断为肿瘤,病理结果也为肿瘤即为真阳性;MRI 诊断为非肿瘤组织,病理结果为非肿瘤组织即为真阴性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.VX2 兔恶性骨肿瘤模型

成功建立 30 只肿瘤模型,建模需约 4 周。所有模型兔均出现溶骨性骨质破坏、周围软组织肿块、骨膜异常(骨膜反应和骨膜水肿)、肌肉水肿(图 5~7)。

2.不同病变区的 ADC 值比较

肿瘤实性区、肿瘤坏死、肌肉水肿近端、肌肉水肿远端、正常肌肉、骨髓水肿的平均 ADC 值差异有统计学意义(F 值=1146.78, P 值=0.000,表 1)。肌肉水肿近端的 ADC 值低于远端肌肉水肿(图 6、7)。采用 LSD- t 检验对不同区域的 ADC 值进行两两比较,结果显示除正常肌肉与骨髓水肿的 ADC 值差异无统计学意义($P=0.939$)外,其他不同病变区域的 ADC 值两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。肿瘤 ADC 域值为 $1.18\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 。

表 1 不同组织区域的平均 ADC 值比较 ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)

不同病变区域	例数	平均 ADC 值
肿瘤实性区	30	1.16±0.06
肿瘤坏死区	30	1.81±0.07
肌肉水肿近端	30	2.20±0.07
肌肉水肿远端	30	2.33±0.07
正常肌肉	30	1.86±0.06
骨髓水肿	22	1.88±0.06

3.DWI 和常规方法与病理对照

将 MRI 不同序列图像与病理标本所测肿瘤大小进行比较,差异无统计学意义(F 值=0.612, P 值=0.655);DWI-ADC 图像所测肿瘤大小更接近于病理标本测量值(表 2)。

表 2 MRI 不同序列图像及病理大标本测量的肿瘤大小 (cm)

不同方法	大小
T ₂ WI	5.52±0.87
FS-T ₂ WI	5.42±0.87
STIR	5.43±0.85
DWI-ADC	5.30±0.89
病理切片	5.20±0.89

4.DWI 与常规序列对肿瘤显示的敏感度与特异度

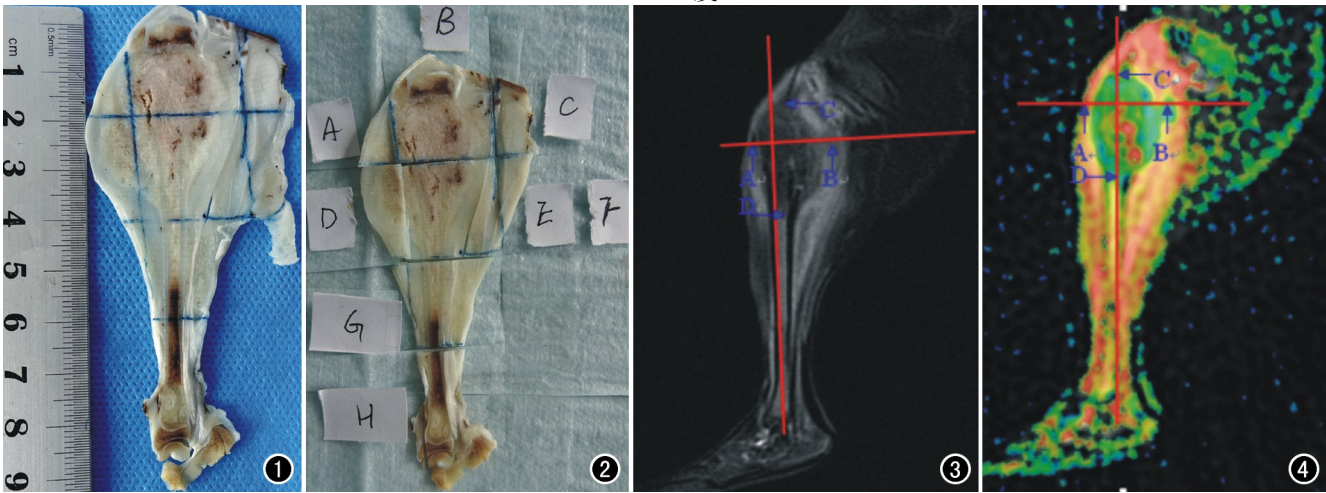


图 1 大体标本及标本分割线。图 2 各个小标本的制作与标记。图 3 FSE FS-T₂WI 测量肿瘤大小的方法:纵径平行于胫骨前缘骨皮质,横径垂直于纵径,A—D 点的位置根据肿瘤信号确定。图 4 b=500s/mm²与 b=0 的 ADC 融合图像测量肿瘤大小的方法:纵径平行于 b=0 图像的胫骨前缘骨皮质,横径垂直于纵径,A—D 点的位置由肿瘤边缘区的 ADC 值确定。

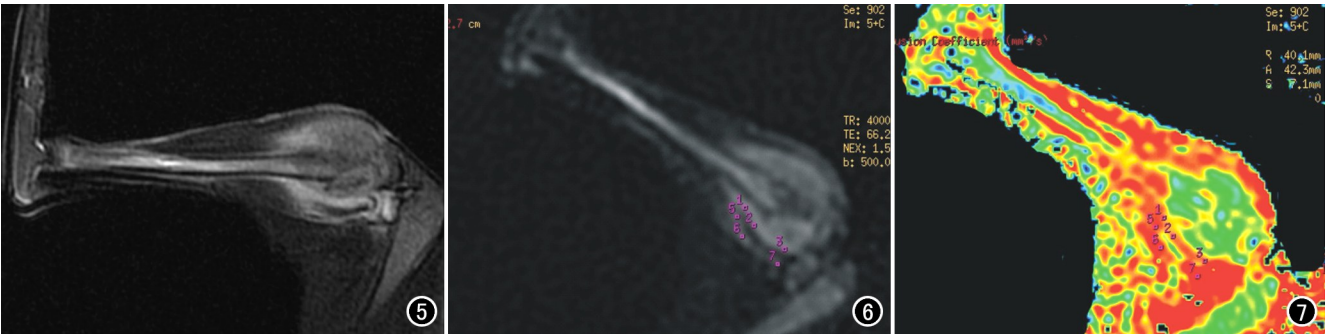


图 5 兔 VX2 恶性肿瘤模型的 FS-T₂WI 图像,胫骨近端骨质破坏,呈稍高信号,内部信号不均匀,边界略模糊,伴周围软组织肿块及肌肉水肿。图 6 兔 VX2 恶性肿瘤模型的 DWI 图像(b=500s/mm²),肿瘤呈稍高信号,近远端肌肉水肿亦呈高信号。图 7 兔 VX2 恶性肿瘤模型的 ADC 图像,肿瘤周围肌肉水肿与肿瘤分界清晰,肿瘤实质区为低 ADC 值,近端肌肉的 ADC 值($2.12\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{ s}$)低于远端肌肉水肿($2.35\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{ s}$)。

DWI 序列对肿瘤范围界定的敏感度及特异度最高,T₂WI 图像对肿瘤范围显示的敏感度及特异度最低,FS-T₂WI 及 STIR 序列居中(表 3)。

表 3 MR 常规序列及 DWI 显示肿瘤范围的敏感度与特异度 (例)

序列	真阳性	假阴性	真阴性	假阳性	敏感度	特异度
T ₂ WI	8	7	5	10	53.3%	33.3%
FS-T ₂ WI	10	5	8	7	66.7%	53.3%
STIR	9	6	6	9	60.0%	40.0%
DWI	14	1	12	3	93.3%	80.0%

讨 论

原发性骨肿瘤是起源于骨组织的恶性肿瘤性疾病,严重危害人类健康,其发病率占全部恶性肿瘤的 1%,具有年轻化、恶性程度高和致残率高等特点。当前原发性骨肿瘤主要的治疗方式是保肢技术,是未来治疗发展的主要方向,术前精确判定肿瘤浸润范围对其治疗预后及保肢术后肢体重建至关重要。国外相关研究认为,测量术后肿瘤标本中的肿瘤范围是判定骨肿瘤浸润范围的金标准^[3]。现阶段对恶性骨肿瘤术前浸润范围的研究主要通过 MRI 技术,包括常规序列、DWI 及动态增强等。DWI 是一种无创性从分子水平上反映活体组织结构及功能的一种新的影像技术,能够定量分析不同组织的性质,已广泛应用于骨肿瘤的诊断、疗效评估等方面^[6-9]。

DWI 图像可通过 ADC 值来定量区分不同组织成分。国外相关研究发现 DWI 能够通过 ADC 值鉴别良恶性肿瘤,人体正常肌肉组织与病变组织的 ADC 值差异存在统计学意义^[9-10]。本研究结果显示,当 b 值为 500s/mm² 时,肿瘤实性区、肿瘤坏死、肌肉水肿(包括近、远端)、正常肌肉、骨髓水肿的 ADC 值差异存在统计学意义;进一步两两比较结果显示,除正常肌肉与骨髓水肿的 ADC 值差异无统计学意义外,其它

两两比较 ADC 值差异均有统计学意义。经影像与病理点对点对照研究,肿瘤实性区低 ADC 值是因为肿瘤细胞密集及核浆比高,使得水分子扩散受限。但当肿瘤发生坏死时,细胞膜裂解使水分子的扩散受限减低,造成坏死组织的 ADC 值较肿瘤实性区组织的 ADC 值高。总之,DWI 能够区分不同组织成分,对临床疗效评估及肿瘤范围判定有重要价值。

由于肿瘤与周围正常组织之间常有过渡区,它是由少量肿瘤细胞(微浸润)或水肿组成^[11],而肿瘤过渡区的水肿会影响常规 MRI 图像上肿瘤范围的判定,并导致脂肪抑制 T₂WI 或 STIR 图像确定肿瘤范围过高^[12]。本研究结果显示,常规 T₂WI、FS-T₂WI 和 STIR 图像测量的肿瘤浸润范围要大于病理标本测量的肿瘤浸润范围,推测与肿瘤过渡区所致的信号有关。MRI 常规序列不能区分肿瘤过渡区内的微浸润与水肿,本研究结果显示,肌肉水肿近端区 DWI 图像上的 ADC 值要低于远端肌肉水肿的 ADC 值,并经病理证实肌肉水肿近端区内部有肿瘤微浸润,因此 DWI 能够通过 ADC 值区分肿瘤过渡区内的微浸润与水肿,为更精准测量肿瘤浸润范围提供帮助。

DWI 界定恶性骨肿瘤浸润范围较 MRI 常规技术更加客观准确,MRI 常规序列成像基于质子弛豫时间,多种病理状态下信号强度发生重叠是难免的,而 DWI 主要基于组织中水分子自由扩散运动的快慢,不同病理状态下水分子的运动改变不同。孟俊非等^[13]研究常规序列与 SSEPI-DWI 确定恶性骨肿瘤浸润范围时,发现 ADC 图可以确定肿瘤髓内浸润范围,尤其当常规序列 T₁WI 和/或 STIR 界定肿瘤浸润范围存在较大差异或存在困难时,ADC 图可为精确判定肿瘤浸润范围提供参考。本研究结果显示,ADC 图上测量的肿瘤浸润范围低于常规序列测量的范围,并且最接

近于病理标本的测量值。在各序列对肿瘤范围显示的敏感度、特异度方面, DWI-ADC 图像显示肿瘤范围的敏感度及特异度远高于常规序列, 敏感度、特异度均最高(分别为 93.3% 和 80.0%), 而最优常规序列中 FS FSE-T₂WI 的敏感度及特异度(分别为 66.7% 和 53.3%)明显低于 DWI。总之, DWI-ADC 图较 MRI 常规序列能精确、客观地确定肿瘤浸润范围, 对临床治疗有指导性帮助。

本研究存在以下局限性: ①样本量较少, 可能存在数据偏倚; ②本研究采用兔 VX2 肿瘤模型, 其生物学行为及影像学表现与人不完全一致, 以后需通过人体研究进一步证实; ③本研究为常规序列与 DWI 的对比研究, 未与 MRI 增强扫描及其它功能成像进行对比研究。

综上所述, PROPELLER DWI-ADC 图像显示的肿瘤浸润范围更接近于病理标本测量的浸润范围, 可通过 ADC 值区分肿瘤过渡区微浸润与水肿, 较常规 MRI 图像更能精确地界定肿瘤浸润范围并且检测肿瘤浸润范围的敏感度及特异度最高, 可作为临床界定骨肿瘤浸润范围的优选序列。

参考文献:

- [1] 李晓莉, 董诚, 李玉军, 等. 兔 VX2 恶性骨肿瘤骨髓内浸润范围 MRI 与病理对照研究[J]. 中华解剖与临床杂志, 2016, 21(5): 474-479.
- [2] 龚威, 查云飞, 闫力永, 等. DCE-MRI 评价 Endostar 对兔 VX2 骨肿瘤模型抗血管生成的疗效[J]. 放射学实践, 2015, 30(4): 313-318.
- [3] Ahmad S, Stevenson J, Mangham C, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in planning the osseous resection margins of bony tumors in proximal femur: based on corona T₁-weighted versus STIR images[J]. Skeletal Radiol, 2014, 43(12): 1679-1686.
- [4] Masrouha KZ, Musallam KM, Samra AB, et al. Correlation of non-mass-like abnormal MR signal intensity with pathological findings

- surrounding pediatric osteosarcoma and Ewing's sarcoma[J]. Skeletal Radiol, 2012, 41(11): 1453-1461.
- [5] Sowers MF, Hayes C, Jamadar D, et al. Magnetic resonance detected subchondral bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and X-ray-defined knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2003, 11(6): 387-393.
- [6] Lee SY, Jee WH, Yoo IR, et al. Comparison of 3T diffusion-weighted MRI and ¹⁸F-FDG PET/CT in musculoskeletal tumours: quantitative analysis of apparent diffusion coefficients and standardized uptake values[J]. Br J Radiol, 2019, 92(1102): 20181051.
- [7] Alsharief AN, Martinez-Rios C, Hopyan S, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI in the initial assessment of osseous sarcomas in children and adolescents[J]. Pediatr Radiol, 2019, 49(9): 1201-1208.
- [8] Lee SY, Jee WH, Jung JY, et al. Differentiation of malignant from benign soft tissue tumours: use of additive qualitative and quantitative diffusion-weighted MR imaging to standard MR imaging at 3.0T[J]. Eur Radiol, 2016, 26(3): 743-754.
- [9] Filigrana L, Magarelli N, Cellini F, et al. Diffusion weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) values for detection of malignant vertebral bone marrow lesions[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(3): 590-597.
- [10] Tomas X, Milisenda JC, Garcia-Diez AI, et al. Whole-body MRI and pathological findings in adult patients with myopathies[J]. Skeletal Radiol, 2019, 48(5): 653-676.
- [11] Bierry G, Venkatasamy A, Kremer S, et al. Dual-energy CT in vertebral compression fractures: performance of visual and quantitative analysis for bone marrow edema demonstration with comparison to MRI[J]. Skeletal Radiol, 2014, 43(4): 485-492.
- [12] Chen H, Wu Z, Xu W, et al. Evaluating the scope of malignant bone tumor using ADC measurement on ADC map[J]. Technol Cancer Res Treat, 2018, 18(12): 1533033819853267.
- [13] 孟俊非, 马玲, 陈应明, 等. EPI-DWI-ADC 图对确定恶性骨肿瘤髓内浸润范围的价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2003, 1(1): 46-51.

(收稿日期: 2020-09-10 修回日期: 2020-10-30)

• 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

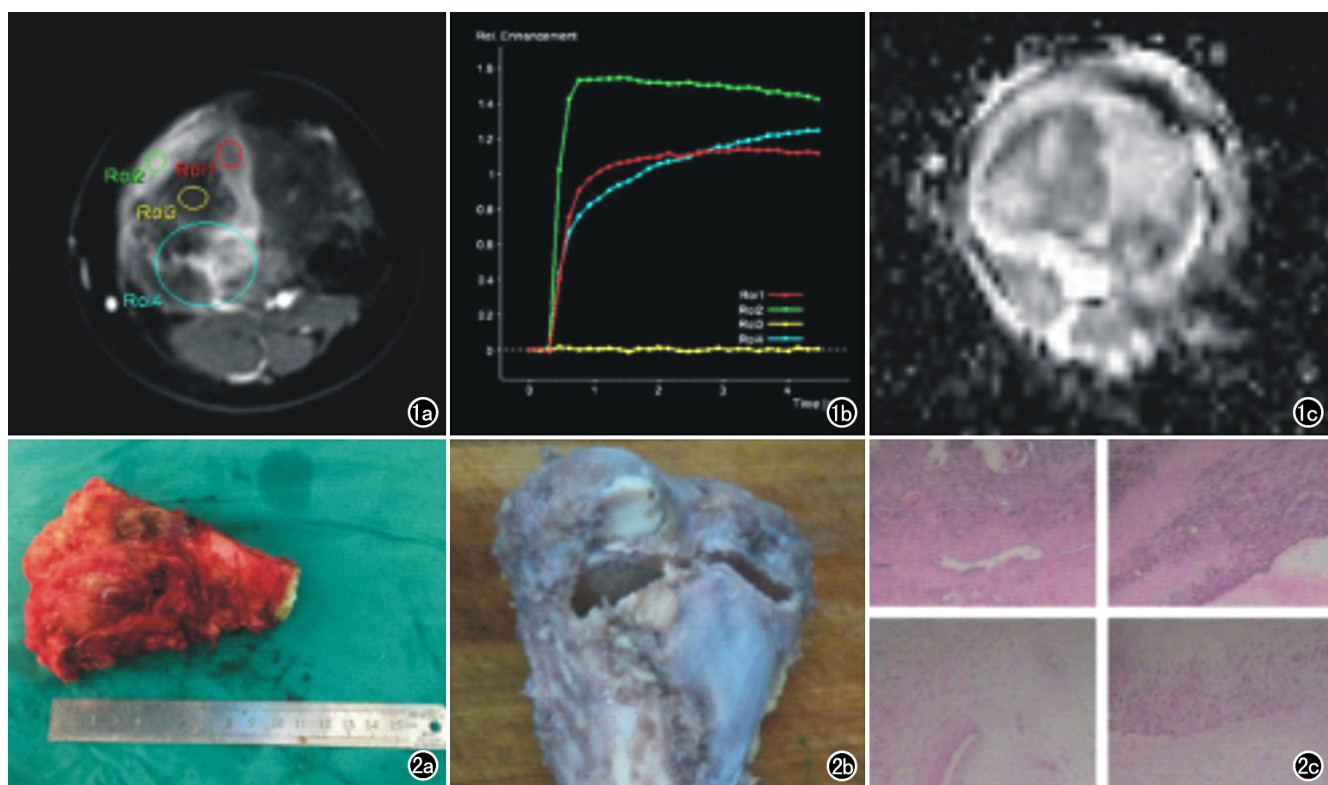


图 1 a) 动态增强 T_1 WI-FS 横轴面图像; b) 时间信号强度曲线图。其中绿色曲线呈流出型, 对比剂呈快速流出趋势, 推测为肿瘤边缘生长增殖活跃的部分; 红色曲线为平台型, 对比剂呈快速升高趋势, 推测为肿瘤组织混杂炎性组织成分; 蓝色曲线为递增型, 对比剂逐渐增加, 推测为肿瘤成分混杂水肿、积血、炎性组织等; 黄色曲线未见升高, 说明对比剂进入量极少, 推测为瘤骨、钙化等成分; c) 该区域的横轴面 ADC 图像。图 2 a) 肿瘤切除手术中获得的肿瘤活体标本图片, 依据 MRI 图像对手术范围进行划分确定, 该手术纵向切除范围为 10cm; b) 经福尔马林浸泡过的病理组织标本, 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

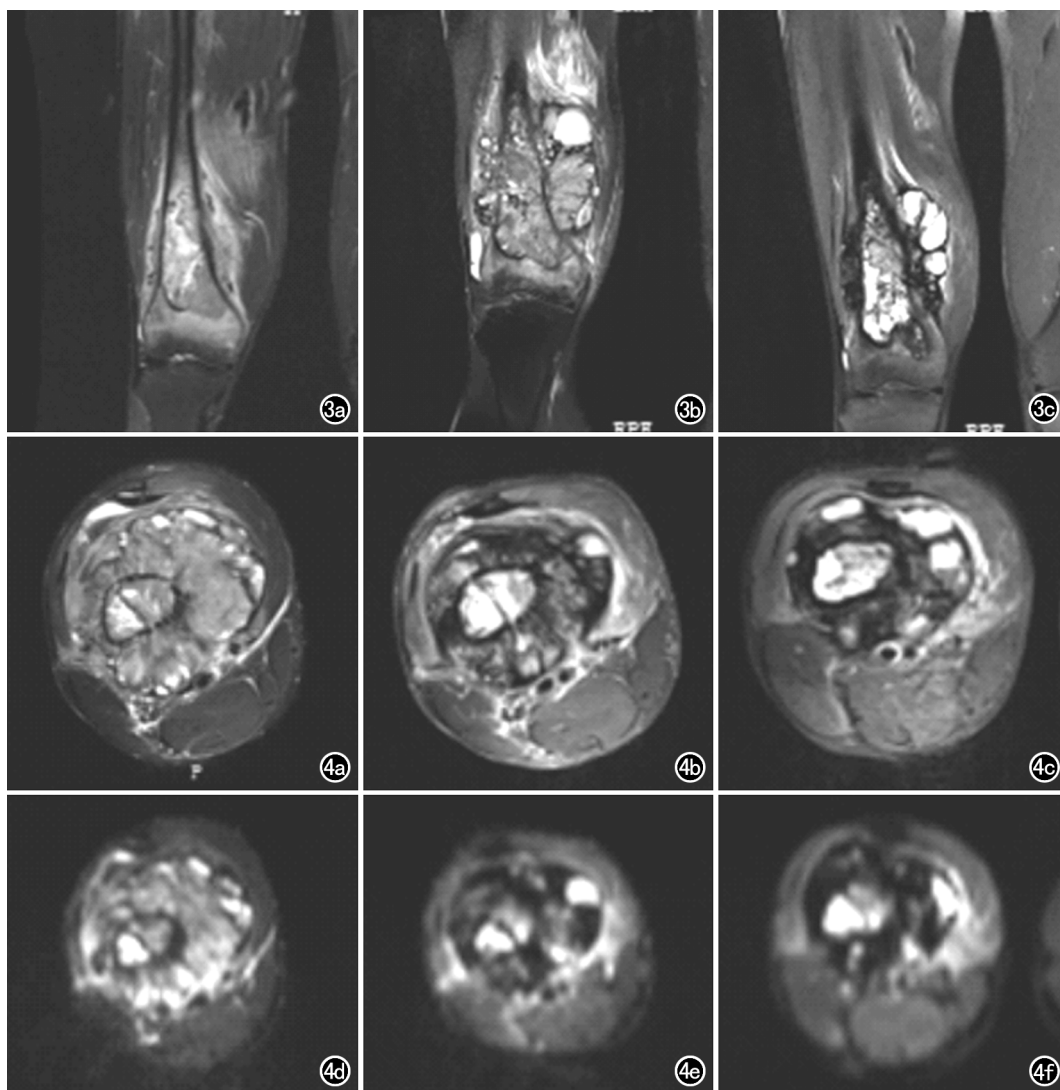


图 3 骨肉瘤患者,随着时间的推移,肿瘤体积先增大后缩小,但化疗结束后肿瘤体积仍大于化疗前。a)化疗前 T_2 WI-FS 冠状面图像;b)化疗第 1 周期结束后 T_2 WI-FS 冠状面图像;c)化疗结束后 T_2 WI-FS 冠状面图像。图 4 骨肉瘤患者。a)化疗前 T_2 WI-FS 轴面图像;b)化疗第 1 周期结束后 T_2 WI-FS 轴面图像;c)化疗结束后 T_2 WI-FS 轴面图像。从图像上可以发现肿瘤内部组织成分复杂,可见斑片状低信号及囊状不规则信号影,其内可见液-液平面,随着时间的推移,肿瘤内液化、积血等高信号成分逐渐增多;d)化疗前 DWI 轴面图像;e)化疗第 1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