

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.04.013

磁共振弥散模型在乳腺癌新辅助化疗疗效评价中的应用

薛晓丽^{1,2} 综述 郑宁^{2△} 审校

(¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; ² 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 济宁 272011)

摘要 新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)是局部晚期乳腺癌的重要综合治疗方法之一,可以缩小肿瘤体积,降低肿瘤的临床病理分期,提高手术切除率以及保乳手术成功率。因此,乳腺癌新辅助化疗疗效评价成为临床所需。磁共振弥散模型包括单指数模型、双指数模型、拉伸指数模型和扩散峰度模型,近年来这些磁共振成像技术的应用得到广泛关注。本文对磁共振弥散模型对乳腺癌 NAC 疗效评估的应用进展作一综述。

关键词 磁共振;弥散模型;乳腺癌;新辅助化疗

中图分类号:R445.2;R737.9 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2019)08-285-04

The application of diffusion-weighted MR imaging models in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

XUE Xiaoli¹, ZHENG Ning²

(¹ School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

² Jining No. 1 People's Hospital & the Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272011, China)

Abstract: Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is one of the most important methods in the treatment of locally advanced breast cancer. It can reduce the tumor volume, reduce the clinicopathologic stage of the tumor, improve the surgical resection rate and the success rate of breast conserving surgery. Therefore, the clinical evaluation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer is necessary. Diffusion weighted imaging models include monoexponential model, biexponential model, stretched-exponential model and diffusion kurtosis model. This article reviews the application of diffusion-weighted MR imaging models in evaluating the efficacy of NAC in breast cancer.

Keywords: Magnetic resonance imaging; Diffusion weighted imaging; Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)已是局部晚期乳腺癌的重要综合治疗方法之一。NAC 能使肿瘤临床分期下调,将初始定为乳房根治切除术的患者转化为保乳手术候选者;而且在保乳手术中减小手术范围,提高患者生活质量^[1]。但肿瘤在 NAC 过程中功能学改变往往先于形态学变化,在肿瘤未发生形态学变化前对乳腺癌 NAC 疗效进行有效的早期评估将直接影响治疗效果及其预后。影像学检查是评价乳腺癌 NAC 疗效的有效方法之一,磁共振成像技术因具有多参数成像和较高的软组织分辨率等优点广泛应用于临床。近年来,无创、无需注射血管内对比剂的磁共振扩散

加权成像技术越来越受关注。磁共振弥散模型包括单指数模型、双指数模型、拉伸指数模型和扩散峰度模型。

1 单指数模型扩散加权成像评价乳腺癌 NAC 疗效的应用

单指数模型扩散加权成像(monoexponential-DWI)即指传统的 DWI,假设组织内的水分子扩散呈高斯分布,组织内信号衰减与 b 值升高呈线性关系。单指数模型只有表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)这一个参数,该参数反应扩散受限程度,单位是 mm²/s。当组织细胞密度升高时,水分子运动受限,则 DWI 信号增高,ADC 值降低;化疗药物可直接或间接损伤癌细胞,改变细胞

△[通信作者]郑宁, E-mail: zhengning_369@163.com

膜完整性和通透性,使细胞膜破裂,减少癌细胞数量,相应癌细胞密集程度降低导致 ADC 值增加^[2]。单指数模型是一种良好的评估乳腺癌 NAC 疗效的方法,已是乳腺癌磁共振检查必不可少的一项^[3](见表 1)。Yuan 等^[4]研究表明,ADC 值是评价 NAC 治疗早期反应的有价值的参数。在所有基因组亚型中,完全病理反应(pCR)组与非完全病理反应(NpCR)组 ADC 值有显著性差异($P < 0.05$)。Ramirez-Galvan 等^[5]研究表明,ADC 能够区分完全病理反应(cPR)和部分病理反应(pPR),在 NAC 的第 2、3、4 周期后区分 cPR 和 pPR 的 ADC 界值分别为 $1.14 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 $1.08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 和 $1.25 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$,交叉验证灵敏度和特异性分别为 79.2%、79.7%;100%、66.7%;100%、83.8%。朱振国等^[6]研究表明在乳腺癌新辅助化疗前与第 1 化疗周期结束时 ADC 值无明显差异($P > 0.05$)。但 Li 等^[7]研究表明,在 NAC 第 1 周期结束时,动态增强磁共振定量参数 Kep($\text{Kep} = \text{K}/\text{ve}$)联合 ADC 能够更有效的进行疗效评价,NAC 第 2 周期后完全病理反应组 Kep/ADC 的敏感性、特异性、阳性预测值和受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.92、0.78、0.69、0.88,这些值比单个参数 Kep(AUC, 0.76)、ADC(AUC, 0.82)要高,Kep/ADC 和 Kep 的曲线下面积有显著差异(95% CI:0.018~0.23),Kep/ADC 和 ADC 的曲线下面积有显著差异(95% CI:0.11~0.24)。

表 1 4 种弥散加权成像模型的优缺点

弥散模型	参数	优点	缺点
单指数模型	ADC 表现扩散系数,反应组织扩散受限程度	简单,方便,临床应用广泛	忽略了体素内不同区间水分子扩散水平不一致
双指数模型	D 反映水分子扩散运动情况的真实扩散系数; D^* 反映体素内微循环特点的灌注相关扩散系数; f 表示灌注分数的血管容积分数	在不使用对比剂的情况下同时反映水分子扩散和血流灌注两种成分	D^* 值和 f 值可重复性及稳定性较差
拉伸指数模型	DDC 反映体素内平均扩散速率,与组织密度有关; α 代表体素内水分子扩散的异质性,取值范围 0~1	假设水分子运动在微环境区间内连续分布,更符合人身体生理特征;参数较 IVIM 稳定性高	b 值及感兴趣区的选择不能达成一致造成 DDC 及 α 值的差异较大
扩散峰度模型	MD 代表平均扩散速率;MK 代表平均峰度	依据非高斯分布,更好地反映正常组织和肿瘤组织中微观结构复杂性	多 b 值扫描序列使扫描时间延长,并且随着 b 值的增高,图像信噪比随之下降

2 双指数模型扩散加权成像评价乳腺癌 NAC 疗效的应用

双指数模型扩散加权成像(biexponential-DWI)是指体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion,IVIM)模型,有多个 b 值,可以将组织扩散和灌注分开研究,从该模型可以获得大量微循环灌注信息,更准确地了解组织的微观情况(见表 1),其定量参数主要包括:反映水分子扩散运动情况的真实扩散系数(D);反映体素内微循环特点的灌注相关扩散系数(D^*);以及表示灌注分数的血管容积分数(f)。细胞毒性药物减小了癌组织内的细胞密度,增加了水分子在细胞间的运动空间,故使 D 值增大。Kim 等^[8]研究显示 D 值和 ADC 值均能较好的评估 NAC 的疗效,而且二者的评估效能相当。Che 等^[9]应用 IVIM 模型观察了接受 NAC 的局部晚期乳腺癌患者的早期反应。根据术后病理结果将病人分为病理完全缓解(pathologic complete response,pCR)和非病理完全缓解(NpCR)组,比较分析 2 个 NAC 循环前后的参数(D 、 D^* 、 f)及其分别在 pCR 和 NpCR 组中的相应变化(Δ 参数)。在 NAC 之前,pCR 组的 f 值显著高于 NpCR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。 f 值反映了未成熟血管生成情况, f 水平升高可能表明肿瘤细胞对化疗药物反应好。因此,灌注分数 f 可能具有在治疗前区分对 NAC 的病理反应的潜在能力。在 NAC 2 个周期后,pCR 组的 f 值显著低于 NpCR 组, D 值显著高于 NpCR 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),而 pCR 组的 D^* 值仅略低于 NpCR 组,差异无统计学意义($P = 0.507$);pCR 组 ΔD 值和 Δf 值均显著高于 NpCR 组,差异有统计学意义; ΔD^* 值在 pCR 组与 NpCR 组间的差异无统计学意义,这可能是本研究中 D^* 测量值的较大波动范围掩盖了其较小的降低值。经 ROC 曲线分析得出 ΔD 值在双指数模型的所有指标中对化疗反应的预测性能最高,AUC 为 0.924(95% CI:0.759~0.990)。当 ΔD 值的最佳界值取 $-0.163 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 时,敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别达 100%、73.7%、64.3% 和 100%。提示 IVIM 模型的参数,尤其是 D 值和 f 值,在局部晚期乳腺癌的 NAC 治疗前的预测和治疗后的初期疗效评估中有良好效果,而且在癌灶的化疗反应中,预测效果最好的参数是治疗前后 D 值的变化。Liu 等^[10] 报道,可能是由于 b 值的设置和 ROI 的选取等原

因,IVIM 模型的 D^* 值和 f 值可重复性及稳定性较差,变异性较大。

3 拉伸指数模型扩散加权成像评价乳腺癌 NAC 疗效的应用

拉伸指数模型扩散加权成像 (Stretched-exponential DWI) 又叫 Kohlrausch 衰减分数,由 Bennett 等^[11]提出,是基于每个体素的扩散速率是连续分布的,更符合人体的生理特点。相关参数包括扩散分布系数 (distributed diffusion coefficient, DDC) 及扩散异质性指数 α 。DDC 代表平均体素内扩散速率,与组织密度有关,组织细胞密度增加,则 DDC 值降低; α 提供了 0 至 1 范围内的体素内水扩散异质性程度。组织中 α 值较低表明体素内的微环境更加异质,该参数反过来可被视为组织微观结构复杂性的反映,表明细胞多形性程度,血管异质性和微观坏死的存在^[12]。拉伸指数模型能更好地评估乳腺癌 NAC 的疗效 (见表 1)。Bedair 等^[13] 研究结果显示在化疗前 DDC 的阈值 ($1.141 \times 10^{-2} \text{ mm}^2/\text{s}$) 用于预测反应组有最高灵敏度 (81%) 和特异性 (72%); 而且 DDC 的 AUC (0.756, $P = 0.01$) 较 ADC 和 D^* 的 AUC (0.749, $P = 0.01$ 和 0.641, $P = 0.15$) 更大。紫杉类化疗药具有抗血管生成作用,因此在治疗中期 DDC 值升高 ($P = 0.04$)。拉伸指数模型较单指数模型在新辅助化疗评估中表现出更大的优势。Mazaheri 等^[14] 研究显示,拉伸指数模型较双指数模型具有更高的可靠性,其中 DDC 值和 α 值的重复性分别为 95.8%、64.1%,而 D^* 值的重复性为 25.3%。Bedair 等^[13] 得出类似结论,DDC 值、 α 值较 D 值、 D^* 值有较高的观察者内部重复性 (0.789、0.808 VS. 0.699、0.605),以及观察者之间可重复性 (0.860、0.822 VS. 0.778、0.695)。此外,Ertas 等^[15] 研究表明,拉伸指数模型仅用 2 个参数,3 个不同的 b 值图像,只需较短的时间就可获得较高的诊断精确度。尽管拉伸指数模型有较大的优势,但其在乳腺癌的研究仍较少,可能是由于 b 值及感兴趣区的选择不能达成一致造成 DDC 及 α 值的差异较大^[14]。

4 扩散峰度模型评价乳腺癌 NAC 疗效的应用

扩散峰度成像 (diffusion kurtosis imaging, DKI) 依据非高斯分布,考虑了组织异质性,能更好地反映正常组织和肿瘤组织中微观结构复杂性 (见表 1)。Sumi 等^[16] 首先引入 DKI,认为生物组织内是

不均质的,受多种因素的影响,水分子在体内是非正态分布扩散。其参数包括平均峰度 (mean kurtosis, MK) 和平均扩散速率 (mean diffusivity, MD), MK 与微观组织复杂性有关, MK 愈大表示组织结构愈复杂,水分子的扩散受限程度愈大; MD 是经非高斯分布校正过的 ADC 值, MD 值越小则水分子扩散受限越显著。近年来,DKI 已经在直肠癌^[17]、鼻咽癌^[18]等新辅助化疗反应的评价中取得了初步研究成果,在评价乳腺癌的新辅助化疗疗效方面刚刚兴起。Sun 等^[19] 研究显示 DKI 与乳腺癌免疫组化指标、组织学分级有一定的相关性。朱婷婷等^[20] 对 38 名乳腺癌患者的 NAC 疗效应用扩散峰度成像模型进行评价,根据术后病理结果将患者分为组织学非显著反应组 (NMHR) 和组织学显著反应组 (MHR)。研究显示,与化疗前相比,化疗第 3 个周期、化疗结束后, MD 值均显著升高、MK 值均降低,且全程化疗后 MD 值上升程度 ($\Delta \text{MD}_2\%$) 在 MHR 组明显高于 NMHR 组,说明化疗后 MD、MK 及 $\Delta \text{MD}_2\%$ 值能有效评价 NAC 疗效。目前 DKI 的研究主要存在以下不足:在对 b 值的选择上尚不统一,多 b 值扫描序列使的扫描时间明显延长,并且随着 b 值的增高,图像信噪比随之下降。今后还需进一步改进 DKI 技术以获得更高信噪比^[21]。

5 小结与展望

磁共振各种弥散模型在评价乳腺癌 NAC 疗效方面有重要价值。磁共振 4 种弥散扩散加权成像模型均有各自的优缺点 (见表 1)。相对于单指数模型,基于双指数模型的 IVIM 能区分组织内水分子的扩散运动和灌注信息,但因其内在固有的不稳定性及灌注参数的可重复性低,使其在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中优势不显著。拉伸指数模型引入异质性指数 α 来测量单指数模型中信号衰减曲线的偏差,能提供较 IVIM 模型更优的、更可靠的、可重复性更高的弥散加权成像数据,该技术在乳腺方面的应用尚处于研究阶段。扩散峰度成像模型依据非高斯分布理论,其参数能够更真实反应组织微观结构的生理学和组织学变化,现阶段需要大量临床研究来探讨其在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的价值。

参考文献:

- [1] Hayes DF, Schott AF. Neoadjuvant Chemotherapy: What

- Are the Benefits for the Patient and for the Investigator? [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2015, 2015 (51): 36-39. DOI:10.1093/jncimonographs/lgv004.
- [2] Fangberget A, Nilsen L B, Hole K H, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer-response evaluation and prediction of response to treatment using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging [J]. Eur Radiol, 2011, 21 (6): 1188-1199. DOI: 10.1007/s10549-004-5819-2.
- [3] 耿小川, 张庆, 华佳, 等. 比较 DWI 体素不相干运动模型与单指数模型对乳腺癌新辅助化疗疗效评估的应用价值研究 [J]. 磁共振成像, 2017, 8 (03): 176-181. DOI:10.12015/issn.1674-8034.2017.03.004.
- [4] Yuan L, Li JJ, Li CQ, et al. Diffusion-weighted MR imaging of locally advanced breast carcinoma: the optimal time window of predicting the early response to neoadjuvant chemotherapy [J]. Cancer Imaging, 2018, 18 (1): 38. DOI:10.1186/s40644-018-0173-5.
- [5] Ramírez-Galván YA, Cardona-Huerta S, Elizondo-Riojas G, et al. Apparent Diffusion Coefficient Value to Evaluate Tumor Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer [J]. Acad Radiol, 2018, 25 (2): 179-187. DOI:10.1016/j.acra.2017.08.009.
- [6] 朱振国, 姜煜. 核磁共振全身弥散加权成像 (WB-DWI) 在乳腺癌患者术前化疗疗效评估中的应用价值 [J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22 (06): 443-447. DOI:10.11735/j.issn.1671-170X.2016.06.B002.
- [7] Li X, Abramson RG, Arlinghaus LR, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for predicting pathological response after the first cycle of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Invest Radiol, 2015, 50 (4): 195-204. DOI:10.1097/RLI.000000000000100.
- [8] Kim Y, Kim S H, Lee H W, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Magn Reson Imaging, 2018, 48: 27-33. DOI: 10.1016/j.mri.2017.12.018.
- [9] Che S, Zhao X, Ou Y, et al. Role of the Intravoxel Incoherent Motion Diffusion Weighted Imaging in the Pre-treatment Prediction and Early Response Monitoring to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (4): e2420. DOI:10.1097/MD.0000000000002420.
- [10] Iima M, Le BD. Clinical Intravoxel Incoherent Motion and Diffusion MR Imaging: Past, Present, and Future [J]. Radiology, 2016, 278 (1): 13-32. DOI: 10.1148/radiol.2015150244.
- [11] Bennett KM, Schmainda KM, Bennett RT, et al. Characterization of continuously distributed cortical water diffusion rates with a stretched-exponential model [J]. Magn Reson Med, 2003, 50 (4): 727-734. DOI: 10.1002/mrm.10581.
- [12] Kwee TC, Galbún CJ, Tsien C, et al. Comparison of apparent diffusion coefficients and distributed diffusion coefficients in high-grade gliomas [J]. J Magn Reson Imaging, 2010, 31 (3): 531-537. DOI: 10.1002/jmri.22070.
- [13] Bedair R, Priest AN, Patterson AJ, et al. Assessment of early treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using non-mono-exponential diffusion models: a feasibility study comparing the baseline and mid-treatment MRI examinations [J]. Eur Radiol, 2017, 27 (7): 2726-2736. DOI:10.1007/s00330-016-4630-x.
- [14] Mazaheri Y, Afaq A, Rowe DB, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the prostate: improved robustness with stretched exponential modeling [J]. J Comput Assist Tomogr, 2012, 36 (6): 695-703. DOI:10.1097/RCT.0b013e31826dbdbd.
- [15] Ertas G, Onaygil C, Akin Y, et al. Quantitative differentiation of breast lesions at 3T diffusion-weighted imaging (DWI) using the ratio of distributed diffusion coefficient (DDC) [J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 44 (6): 1633-1641. DOI:10.1002/jmri.25327.
- [16] Sumi M, Nakamura T. Head and neck tumors: assessment of perfusion-related parameters and diffusion coefficients based on the intravoxel incoherent motion model [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34 (2): 410-416. DOI: 10.3174/ajnr.A3227.
- [17] Yu J, Xu Q, Song JC, et al. The value of diffusion kurtosis magnetic resonance imaging for assessing treatment response of neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. Eur Radiol, 2017, 27 (5): 1848-1857. DOI:10.1007/s00330-016-4529-6.
- [18] Chen Y, Ren W, Zheng D, et al. Diffusion kurtosis imaging predicts neoadjuvant chemotherapy responses within 4 days in advanced nasopharyngeal carcinoma patients [J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 42 (5): 1354-1361. DOI:10.1002/jmri.24910.
- [19] Sun K, Chen X, Chai W, et al. Breast Cancer: Diffusion Kurtosis MR Imaging-Diagnostic Accuracy and Correlation with Clinical-Pathologic Factors [J]. Radiology, 2015, 277 (1): 46-55. DOI:10.1148/radiol.15141625.
- [20] 朱婷婷. 磁共振多模态成像在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的应用研究 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2018.
- [21] 程景凤, 郑宁, 王光彬. DKI 在头颈部病变的研究进展 [J]. 医学影像学杂志, 2019, 29 (5): 855-857, 860.

(收稿日期 2019-07-09)

(本文编辑: 石俊强)