

表观扩散系数预测乳腺癌 新辅助化疗反应初探

金光韦 蔡幼铨 安宁豫 李席如 刘梅 王建东

【摘要】 目的 探讨乳腺癌患者新辅助化疗前肿瘤表观扩散系数(ADC)及化疗第1周期后ADC的变化,预测新辅助化疗反应的价值。方法 20例21个病灶经穿刺活检证实为乳腺癌的患者分别于阿霉素类和紫杉类抗肿瘤新辅助化疗前1周之内、第1周期化疗后(18~21d之内)、术前1周之内进行MR扩散加权成像(DWI)和增强扫描,根据增强MRI肿瘤的变化,将其分为反应组及相对无反应组,对2组肿瘤初始ADC及化疗第1周期后ADC的变化进行分析。结果 反应组15个病灶化疗前初始ADC为 $(0.98 \pm 0.15) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$,化疗第1周期后升高到 $(1.22 \pm 0.23) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$,差异具有统计学意义($P < 0.05$);相对无反应组6个病灶化疗前初始ADC为 $(1.09 \pm 0.08) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$,第1周期后为 $(1.11 \pm 0.07) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$,差异无统计学意义($P > 0.05$);反应组初始ADC低于相对无反应组($P < 0.05$);肿瘤初始ADC与化疗第1周期后ADC的变化值呈负相关关系($r = -0.51, P < 0.05$)。结论 初步研究结果表明,乳腺癌肿瘤初始ADC值及新辅助化疗第1周期后ADC值变化有可能成为预测乳腺癌新辅助化疗疗效的指标之一。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化学疗法,辅助; 磁共振成像,弥散

Preliminary study on predicting the response of breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using apparent diffusion coefficient JIN Guang-wei*, CAI You-quan, AN Ning-yu, LI Xi-ru, LIU Mei, WANG Jian-dong. Department of Radiology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China* (Present address: MRI Room, Department of Imaging, Coal General Hospital, Beijing 100028, China)

Corresponding author: CAI You-quan

【Abstract】 Objective To investigate the value of apparent diffusion coefficient (ADC) of breast carcinoma before and one course after neoadjuvant chemotherapy, and to predict the response of breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy. Methods Twenty female patients with 21 breast carcinoma lesions were examined with diffusion weighted imaging (DWI) and contrast-enhanced MRI within 7 days prior to neoadjuvant chemotherapy (adriamycin + taxinol), during 18—21 days after the first course of therapy and within 7 days prior to the surgery resection. The tumors were divided into response group and relative nonresponse group by change of the tumor. The difference of ADC between the two groups before and after 1st course of chemotherapy was compared. Results In chemotherapy response group with 15 lesions, the mean ADC was $(0.98 \pm 0.15) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ before chemotherapy and increased to $(1.22 \pm 0.23) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ after 1st course of chemotherapy ($P < 0.05$), while in nonresponse group with 6 lesions, the mean ADC before and after chemotherapy was $(1.09 \pm 0.08) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ and $(1.11 \pm 0.07) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, respectively, with no statistical difference ($P > 0.05$). The mean ADC of response group prior to chemotherapy was significantly lower than that of nonresponse group ($P < 0.05$). A significant negative correlation ($r = -0.51, P < 0.05$) was observed between the ADC prior to treatment and change of ADC after the first course therapy. Conclusion Preliminary results revealed the initial ADC of the tumor in patient with breast carcinoma and the changes of ADC after 1st course treatment may predict response to neoadjuvant chemotherapy.

【Key words】 Breast neoplasms; Chemotherapy, adjuvant; Diffusion magnetic resonance imaging

基金项目:全军“十一五”计划项目资助(06MA245)

作者单位:100853 北京,解放军总医院放射科[金光韦(北京,煤炭总医院影像科MRI室,100028)蔡幼铨、安宁豫],普外科(李席如、王建东),病理科(刘梅)

通信作者:蔡幼铨

乳腺癌新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NCT)可以有效缩小原发肿瘤和淋巴结的体积,降低乳腺癌的分期,增加保乳手术治疗的机会^[1]。传统的影像检查主要通过对患者干预治疗前、后肿瘤大小及形态的变化判断治疗效果。由于肿瘤治疗后分

子或细胞水平发生的变化要早于肿瘤体积变化,能否从分子水平早期预测肿瘤治疗效果具有一定的临床意义。在乳腺癌的 MRI 诊断中,组织的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)作为反映肿瘤细胞密度的标志物,对判断肿瘤良恶性具有重要的意义^[2]。笔者对乳腺癌患者 NCT 前肿瘤 ADC 值及化疗早期肿瘤 ADC 值的变化进行分析,对 ADC 值能否早期预测 NCT 疗效进行初步探讨。

资料与方法

1. 研究对象:2005 年 5 月至 2006 年 2 月,有可触及乳腺肿块、经空芯针穿刺活检病理证实为乳腺癌,经 MR 检查病变最大径在 1 cm 以上,增强后病灶表现为团块状强化的 20 例(21 个病灶)拟行 NCT 的女性患者纳为研究对象,年龄 39 ~62 岁,平均 48 岁,21 个病灶均为浸润性导管癌。所有研究对象化疗前均经肝脏 B 超、X 线胸片和全身核素骨扫描除外远处转移。

2. MR 检查:所有患者在行 MR 检查前均签署知情同意书。采用 GE 1.5 T Excite HD 超导 MR 扫描机,4 通道乳腺专用相控阵表面线圈,患者俯卧位,双侧乳腺自然下垂。MR 检查时间分别为化疗前 1 周之内,第 1 周期化疗后 18 ~21 d 之内,术前 1 周之内,化疗前、后 MR 检查体位及参数保持不变。对研究对象双侧乳腺行横断面 MR 扩散加权成像(diffusion Weighted Imaging, DWI)、多时相增强乳腺容积成像(VIBRANT)检查。DWI 结合并行采集技术(array spatial sensitivity encoding technique, ASSET),采用单次激发平面回波成像(echo-planar imaging, EPI),频率选择脂肪抑制技术,扩散敏感因子(b 值) = 0 和 1000 s/mm², X、Y、Z 轴 3 个扩散方向,ASSET 值 = 2, TR 6950 ~7000 ms, TE 58 ms, 层厚 4 mm, 层间距 1 mm, 32 层覆盖乳腺范围, 矩阵 128×128, 激励次数(NEX)为 2; 多时相增强 VIBRANT 方法及参数如下:先对双侧乳腺分别匀场并行脂肪抑制参数调整,成像参数:TR 5.1 ms, TE 2.5 ms, 回波时间(TI) 17 ms, 层厚 2.6 mm, 层面内插(ZIP) 2, 扫描块厚度 62 ~66 层, 矩阵 420×310, NEX 为 0.75, 约于注射对比剂开始后 15 s 进行动态增强, 连续无间隔采集 8 ~10 个时相, 每个时相采集时间为 57 s。对比剂采用钆喷替酸葡甲胺(Gd-DTPA), 按 0.1 mmol/kg 体重, 以 2.0 ml/s 流率由高压注射器从手背静脉团注, 并同时注射同等量生理盐水。

3. NCT 治疗方案:所有研究对象均采用阿霉素类和紫杉类抗肿瘤药物联合方案的 NCT。每个周期间隔 18 ~21 d。

4. 图像分析和数据处理:数据测量及图像处理在 GE AW 4.2 工作站上利用 FunctoolTM 软件完成。MR 图像由 2 名放射科医师共同阅读。由工作站自动生成的 ADC 图测量 ADC 值。选取病变所在层面, 根据病变形状不规则边缘划线, 感兴趣区(ROI)略小于病灶范围。根据病变大小测量次数不同, 取平均值为该病灶的 ADC 值。以肿瘤化疗前初始 ADC 值为 ADC₀、第 1 周期化疗后的 ADC 值为 ADC₁, 计算化疗第 1 周期后肿瘤 ADC 变化值:(ADC = ADC₁ - ADC₀)。

本研究以化疗前 MRI 增强范围为化疗前原肿瘤范围, 肿瘤第 1 周期化疗后原肿瘤部位增强范围为化疗第 1 周期后肿瘤范围, 术前原肿瘤部位增强范围为化疗后、术前肿瘤范围, 在多时相动态增强图像中选择肿瘤增强最明显且范围最大的时相, 经过信号阈值筛选后容积生成(volume rendering, VR), 利用系统软件自动测量肿瘤化疗前体积、第 1 周期化疗后体积、化疗后术前体积。

5. 肿瘤 NCT 疗效分组:由于目前影像检查尚无对实体瘤化疗疗效的三维评价标准, 参考 Yeh 等^[3]引用的标准:肿瘤完全消失, 无法辨认病变界定为完全反应(complete response, CR); 肿瘤体积下降超过 50% 以上, 无新病灶为部分反应(partial response, PR); 肿瘤增大, 治疗后消失的病灶重新出现或出现新病灶为肿瘤进展(progressive disease, PD), 上述 3 种情况之外为肿瘤静止(stable disease, SD)。根据肿瘤化疗前后的变化, 对化疗后疗效进行分组。为便于分析, 笔者将 CR 及 PR 病灶列为反应组(R 组), 将 PD 及 SD 病灶列为相对无反应组(NR 组)。

6. 统计方法:采用 SPSS 8.0 软件进行统计分析, 定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 对定量测量数据取双侧的平均值进行分析。对于化疗反应组、相对无反应组化疗前肿瘤初始 ADC 值与第 1 周期化疗后 ADC 值之间的比较采用 t 检验, 对于肿瘤初始 ADC 值与化疗第 1 周期后 ADC 的变化 ADC 之间的相关性采用直线相关分析, P < 0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

1. NCT 疗效:20 例 21 个病灶中, 化疗第 1 个周期后体积缩小 50% 以上、达到 PR 2 个病灶, 其中

1 个病灶化疗 6 个周期后达 CR 后行手术切除, 1 个病灶化疗 3 个周期后仍为 PR 行手术切除; 化疗第 2 个周期后体积缩小 50% 以上并无新发病灶出现, 达到 PR 后行手术切除 13 个病灶; 化疗第 2 个周期后达 SD 后手术切除 5 个病灶; 化疗第 3 个周期后肿瘤体积增大, 达 PD 行手术切除 1 个病灶。所有病灶均以化疗后第 2 个周期分组, 反应组共 15 个病灶, 相对无反应组 6 个病灶。

2. NCT 前和第 1 个周期化疗后 ADC 值的比较: NCT 1 个周期后肿瘤 ADC 值与疗前 ADC 值总体比较结果表明, 治疗后 ADC_1 增高, 其中反应组 ADC_1 明显升高, 相对无反应组 ADC_1 无明显变化(表 1)(典型病例见图 1~12)。反应组肿瘤 ADC_0 低于相对无反应组($t=2.21, P<0.05$)。

表 1 不同组间乳腺癌化疗前和第 1 个周期化疗后 ADC 值的比较($\bar{x} \pm s, \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)

组别	病灶数(个)	ADC_0 值	ADC_1 值	t 值	P 值
反应组	15	0.98 \pm 0.15	1.22 \pm 0.23	5.60	<0.05
无反应组	6	1.09 \pm 0.08	1.11 \pm 0.07	1.69	>0.05
合计	21	1.01 \pm 0.14	1.19 \pm 0.20	4.74	<0.05

注: ADC 为表观扩散系数

3. 化疗第 1 个周期后反应组与无反应组 ADC 值比较: 反应组与相对无反应组化疗第 1 个周期后 ADC 值变化明显不同, 反应组 ADC 值为 $(0.24 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 中位数为 $0.21 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 相对无反应组为 $(0.02 \pm 0.03) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 中位数为 $0.02 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 反应组明显高于相对无反应组($t=3.13, P<0.05$)。

4. 肿瘤初始 ADC 值与化疗第 1 个周期后 ADC 相关性: 对肿瘤初始 ADC 值与化疗后第 1 个周期 ADC 行直线相关分析, 结果表明二者呈负相关关系($r=-0.51, P<0.05$), 初始 ADC 值越低, 化疗第 1 个周期后肿瘤 ADC 值增高越明显。

讨 论

1. 乳腺癌患者行 NCT 的临床意义: NCT 亦称术前化疗(preoperative chemotherapy)或初始化疗(primary chemotherapy), 最初是指对局部晚期乳腺癌患者进行手术治疗之前所进行的全身性辅助化疗, 目前已将该治疗范围扩展至肿瘤较大的乳腺癌, 以使肿瘤降期, 进而达到保乳手术治疗的目的^[1]。与术后辅助化疗相比, NCT 具有以下优势: (1) 可以缩小肿瘤及淋巴结体积, 使原发肿瘤及淋巴结降期,

提高保乳率。研究报道, 与术后辅助化疗相比, NCT 可以使肿瘤及淋巴结降期, 临床缓解率达 79%^[4]。经 3~4 个周期的 NCT 后^[5], 不能进行保乳手术的 T2~T3 期乳腺癌患者中 48% 能够进行保乳手术。(2) 可以在体评价肿瘤对化疗药物的敏感程度, 及时更改对肿瘤不敏感的药物, 使患者及临床医师选择更有效的术前和术后化疗方案。由于具有上述优势, 近几年 NCT 在乳腺癌综合治疗中逐渐被推广应用。

2. 乳腺癌肿瘤初始 ADC 值及早期 ADC 值变化的临床意义: 目前临床评价化疗后残存肿瘤的传统方法有触诊、乳腺 X 线摄影和 B 超。继 Gilles 等^[6]于 1994 年首次应用 MRI 对乳腺癌患者化疗后肿瘤进行观察以来, 近年来国外关于 MRI 监测 NCT 反应的研究逐渐增多。传统的解剖学影像及临床触诊主要通过观察肿瘤大小及形态的变化判断治疗效果, 由于肿瘤治疗后分子或细胞水平发生的变化要早于肿瘤体积变化, 能否从细胞水平反映组织变化, 为临床评价治疗反应或早期预测疗效提供有价值的预测指标具有一定的临床意义。

DWI 主要探测活体内水分子的随机热运动。由于强扩散梯度脉冲及生物体局部组织的结构特性会影响体内水分子的扩散, 因此临床通常用 MRI 测得的 ADC 值代表扩散 b 值。细胞毒性药物伤害肿瘤细胞后, 首先改变细胞膜的完整性及通透性, 肿瘤细胞死亡后肿瘤细胞密度降低, 造成细胞外间隙扩大, 进而提高了受损伤的肿瘤组织中水的扩散^[7], DWI 可以利用 ADC 值反映的水扩散变化在用药早期反映肿瘤对药物的敏感性。初步研究结果已经表明中枢神经系统肿瘤 ADC 值在放、化疗后早期增高^[8-10], 肿瘤初始 ADC 值是化疗反应敏感性的预测指标^[11-13]。从本组结果来看, 初始 ADC 值低的乳腺肿瘤对化疗的敏感性较高, 初始 ADC 值可能是预测化疗反应效果的指标, 这与前述研究结果相似。由于 ADC 值较低的乳腺肿瘤细胞密度大^[14], 肿瘤血供相对丰富^[15], 因此, 从理论上化疗药物在 ADC 值低的肿瘤中分布多于 ADC 值高的肿瘤。本研究还表明对 NCT 有效的病灶, 其治疗后 ADC 值有升高的趋势, 化疗后早期 ADC 值的变化与化疗疗效具有相关性, 当 ADC 达到 $(0.24 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 时, 肿瘤容易对化疗产生反应。

本研究初步结果提示, 化疗前初始 ADC 值低的乳腺癌可能对 NCT 更加敏感, 对 NCT 有效的乳腺癌其化疗第 1 个周期后表现为 ADC 值升高, 乳腺癌

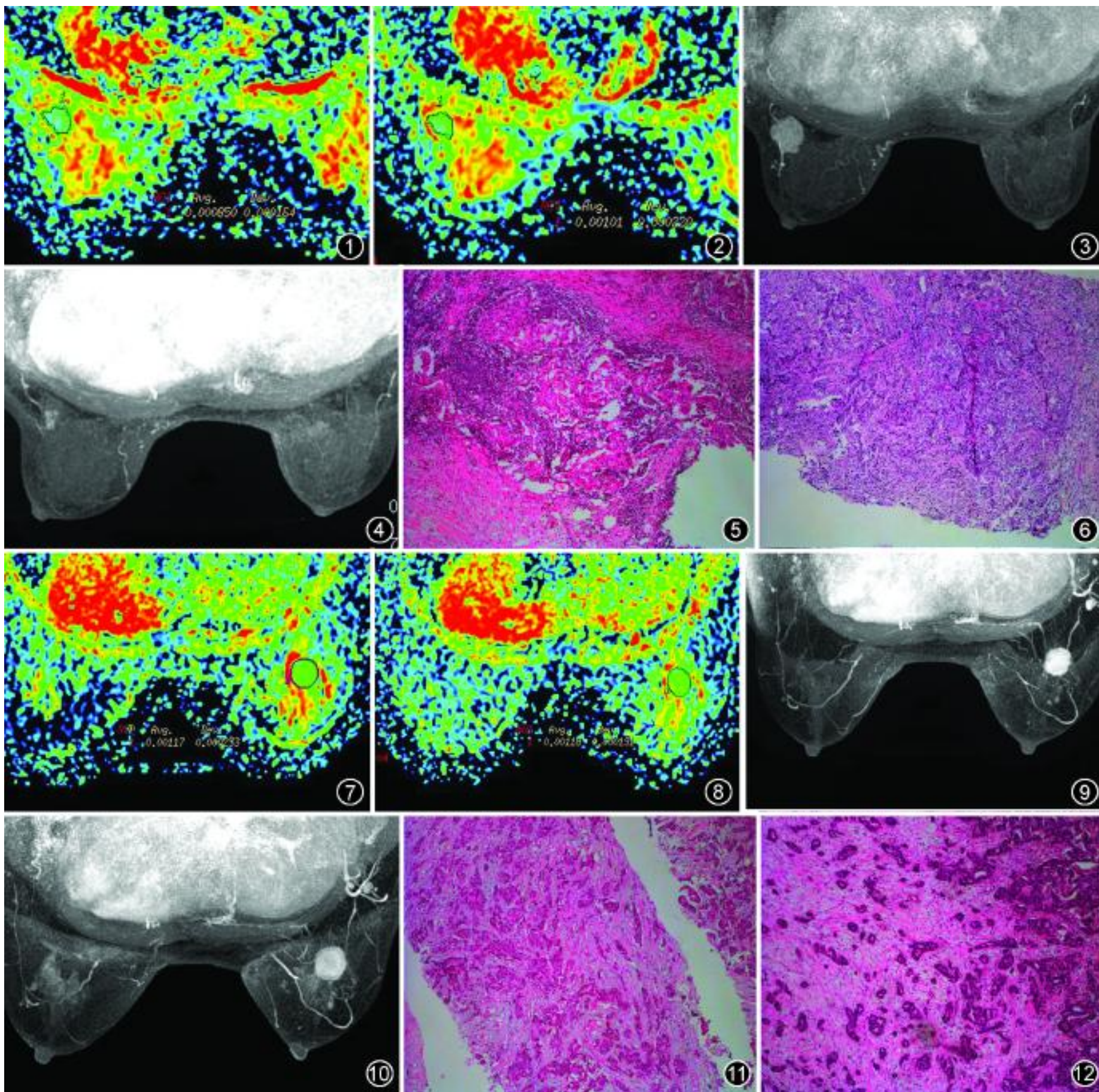


图 1 ~6 女, 51 岁, 左侧乳腺浸润性导管癌。图 1 为新辅助化疗前肿瘤表观扩散系数 (ADC) 彩图, 病灶该层面 ADC 值较低, 为 $0.85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [扩散敏感因子 (b) = $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$]。图 2 为新辅助化疗 1 周期后肿瘤 ADC 彩图, ADC 值增高, 为 $1.01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($b=1000 \text{ s}/\text{mm}^2$)。图 3 为化疗前增强 MRI 所显示肿瘤增强范围 (增强后重组图像), 图 4 为化疗第 2 周期后、手术前增强 MRI 所显示肿瘤增强范围 (增强后重组图像), 肿瘤范围缩小。图 5 为肿瘤切除术后病理切片 (HE $\times 40$), 图 6 为化疗前肿瘤穿刺病理切片 (HE $\times 40$), 显示化疗后肿瘤细胞发生明显变性。图 7 ~12 女, 49 岁, 右侧乳腺浸润性导管癌。图 7 为新辅助化疗前肿瘤 ADC 彩图, 病灶于该层面 ADC 值较高, 为 $1.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($b=1000 \text{ s}/\text{mm}^2$)。图 8 为新辅助化疗第 1 周期后肿瘤 ADC 彩图, 肿瘤 ADC 值无明显变化, 为 $1.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($b=1000 \text{ s}/\text{mm}^2$)。图 9 为该患者化疗第 2 周期后、手术前增强 MRI 所显示的肿瘤增强范围 (增强后三维重组图像), 图 10 为化疗前增强 MRI 所显示肿瘤增强范围 (增强后三维重组图像), 示肿瘤体积无明显变化。图 11 为化疗前肿瘤穿刺病理片 (HE $\times 40$), 图 12 为肿瘤切除术后病理切片 (HE $\times 40$), 显示化疗后肿瘤细胞无明显变性。

初始 ADC 值及第 1 个周期化疗后 ADC 值的变化有预测 NCT 疗效的趋势。由于病例数少, 该值仅为初步结果, 结论还有待于扩大样本量后进一步证实; 而且本结果适用于团块型乳腺癌, 对于非团块型病灶,

由于 ADC 值测量困难, 不适于用 DWI 预测化疗疗效。

志谢 感谢 GE 公司孙非和解放军总医院高元桂、马林、叶慧义、江波、李雪、程流泉、娄昕对本研究的支持与帮助

参 考 文 献

- [1] Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer(Review) . Br J Surg, 2005, 92: 14-23.
- [2] 赵斌, 蔡世峰, 高佩虹, 等. MR 扩散加权成像鉴别乳腺良恶性病变的研究. 中华放射学杂志, 2005, 39: 497-500.
- [3] Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. AJR, 2005, 184: 868-877.
- [4] Fisher ER, Wang J, Bryant J, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. Cancer, 2002, 95: 681-695.
- [5] Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L, et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. Cancer, 2004, 101: 918-925.
- [6] Gilles R, Guinebretille JM, Toussaint C, et al. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. Radiology, 1994, 191: 633-638.
- [7] Szafer A, Zhong J, Gore JC. Theoretical model for water diffusion in tissues. Magn Reson Med, 1995, 33: 697-712.
- [8] Chinnaiyan AM, Prasad U, Shankar S, et al. Combined effect of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and ionizing radiation in breast cancer therapy. Proc Natl Acad Sci USA, 2000,

97: 1754-1759.

- [9] Stegman LD, Rehemtulla A, Hamstra DA, et al. Diffusion MRI detects early events in the response of a glioma model to the yeast cytosine deaminase gene therapy strategy. Gene Ther, 2000, 7: 1005-1010.
- [10] Mardor Y, Roth Y, Ochershvilli A, et al. Pretreatment prediction of brain tumors response to radiation therapy using high b-value diffusion-weighted MRI. Neoplasia, 2004, 6: 136-142.
- [11] Dzik-Jurasz A, Domenig C, George M, et al. Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. Lancet, 2002, 360: 307-308.
- [12] Hein PA, Kremser C, Judmaier W, et al. Diffusion-weighted MRI: a new parameter for advanced rectal carcinoma? Rofo, 2003: 175: 381-386.
- [13] Roth Y, Tichler T, Kostenich G, et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging for pretreatment prediction and early monitoring of tumor response to therapy in mice. Radiology, 2004, 232: 685-692.
- [14] 郭勇, 王辅林, 蔡幼铨, 等. 乳腺肿瘤表观弥散系数与组织细胞密度相关性研究. 中国医学影像学杂志, 2002, 10: 241-243.
- [15] 陈蓉, 龚水根, 张伟国, 等. 乳腺肿瘤动态增强 MRI 对比剂空间分布及其与微血管密度的相关性研究. 临床放射学杂志, 2004, 23: 857-861.

(收稿日期: 2007-12-03)

(本文编辑: 任晓黎)

第八届全国儿科放射学术大会征文通知

由中华医学会放射学分会儿科学组主办, 江西省医学会放射学分会、江西省儿童医院承办的中华放射学会第八届全国儿科放射学术大会拟定于 2008 年 9 月中、下旬在江西省井冈山市召开。本届年会将同时举办儿科影像新进展继续教育学习班。届时将组织著名专家讲座, 优秀论文发言、疑难病例讨论及部分专题讨论等多种学术交流活动, 参会者将授予国家级继续教育学分。欢迎广大同道特别是儿科工作者踊跃投稿, 报名。现征文通知如下:

1. 征文内容: 儿科 X 线、CT、MRI、正电子发射计算机断层成像(PET)、介入放射、超声诊断、多种影像诊断对比、分子影像学、放射学管理、质量控制及影像技术方面的论著、讲座、综述、述评、短篇报道及病例讨论等。

2. 征文要求: (1) 按中华医学会系列杂志稿约要求撰写

800 字左右结构式摘要, 包括目的、方法、结果、结论四要素(讲座、综述、述评要求全文)。(2) 已在全国公开发行的刊物上发表的论文不再采用。

3. 投稿方式: 网上投稿信箱: Jxeylcyj@163.com; 邮寄投稿采用 Word 格式电脑打印并附软盘(请自留底稿, 恕不退稿); 投稿时请写清楚作者姓名、单位详细地址、手机号码及邮政编码。截稿日期: 2008 年 7 月 15 日。邮寄地址: 江西省南昌市阳明路 122 号, 江西省儿童医院放射科丁山主任收。邮政编码: 330006; 联系电话: 0791-6816942; 13007207738。

(中华医学会放射学分会儿科学组
江西省医学会放射学分会
江西省儿童医院)