

· 专题论著 ·



彭卫军，教授，复旦大学博士研究生导师。现任复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科主任，中国抗癌协会肿瘤影像专业委员会候任主任委员，上海医学会放射诊断专科委员会副主任委员，上海市抗癌协会肿瘤影像专业委员会主任委员，中华医学会放射学分会乳腺学组副组长。

弥散峰度成像评价及预测直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解的价值

胡飞翔，童彤，彭卫军

复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

【摘要】 目的：探讨弥散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)预测及评价直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)的应用价值。方法：连续入组40例局部进展期直肠癌患者，患者在放化疗前后各进行一次3.0T MRI检查。在新辅助治疗前后分别测量肿瘤的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)均值、校正弥散系数(corrected diffusion coefficient, D)均值(MD)及弥散峰度系数(excess diffusion kurtosis coefficient, K)均值(MK)，并与全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)后的病理结果进行比较。根据病理结果，将患者分为pCR和非pCR组。采用非参数Mann-Whitney U检验比较两组治疗前后各参数及其变化的差异，Kruskal-Wallis检验评估pCR与非pCR均值差异，受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析法计算各参数预测新辅助治疗有效的曲线下面积(area under curve, AUC)、灵敏度、特异度、阳性预计值、阴性预计值、准确率及截断值。结果：40例患者中(pCR, n=10; 非pCR, n=30)，MKpre和MKpost在pCR组中(0.72 ± 0.10 和 0.56 ± 0.06)显著低于非pCR组(0.87 ± 0.11 和 0.67 ± 0.08) ($P < 0.001$)。ADCpost和ADCratio在pCR组中(1.31 ± 0.13 和 0.64 ± 0.40)显著高于非pCR组(1.15 ± 0.18 和 0.36 ± 0.29) (P 值分别为 0.011 和 0.026)。此外，两组间MDpost和MDratio也有统计学差异(分别为 2.51 ± 0.34 vs. 1.99 ± 0.30 , $P=0.001$; 0.82 ± 0.51 vs. 0.37 ± 0.34 , $P=0.003$)。然而，两组间ADCpre、MDpre和MKratio差异无统计学意义(P 值分别为 0.499 、 0.510 和 0.589)。AUC结果显示，相比其他参数，MKpost具有最佳诊断效能(AUC为 0.893 ，截断值为 0.590)，且具有90%的较高准确率。结论：DKI和弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)均展示出较好的预测及评价直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解的潜力。DKI参数中，尤其是MKpost在评估局部进展期直肠癌患者pCR与非pCR中显示出比DWI更高的特异度。治疗前的ADC和MD值并不可靠。

【关键词】 弥散峰度成像；表观弥散系数；新辅助放化疗；局部进展期直肠癌；病理完全缓解

中图分类号：R445.2 文献标志码：A 文章编号：1008-617X(2017)01-0049-09

Diffusion kurtosis imaging: Assessment of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiation therapy in rectal cancer HU Feixiang, TONG Tong, PENG Weijun (Department of Diagnostic Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: PENG Weijun E-mail: cjr.pengweijun@vip.163.com

【Abstract】 Objective: To investigate the applicable value of diffusion kurtosis imaging (DKI) in assessing the pathological complete response (pCR) to neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT) in locally advanced rectal cancer (LARC). **Methods:** Forty

基金项目：国家自然科学基金(No: 81501437)

通信作者：彭卫军 E-mail: cjr.pengweijun@vip.163.com

consecutive patients diagnosed with LARC were prospectively enrolled and underwent MRI before and after CRT on 3.0 T MRI. Apparent diffusion coefficient (ADC), mean diffusion (MD), and mean kurtosis (MK) values of the tumor were measured in pre-CRT and post-CRT phases and compared with histopathologic findings after total mesorectal excision (TME). According to the pathological results, the patients were divided into pCR group and non-pCR group. The diffusion weighted imaging (DWI) and DKI parameters were compared between pCR and non-pCR groups, using the nonparametric Mann-Whitney U test. The Kruskal-Wallis test was used to assess differences in the means between pCR and non-pCR groups. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), accuracy and area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) for the evaluation of pCR were also calculated and compared between DKI and DWI models. **Results:** For a total of 40 rectal lesions (pCR, $n=10$; non-pCR, $n=30$), the MKpre and MKpost values in pCR group (0.72 ± 0.10 and 0.56 ± 0.06 , respectively) were significantly lower than those in non-pCR group (0.87 ± 0.11 and 0.67 ± 0.08 , respectively) ($P<0.001$). The ADCpost and the ratio of apparent diffusion coefficient (ADCratio) values were significantly higher in pCR group (1.31 ± 0.13 and 0.64 ± 0.40 , respectively) than those in non-pCR group (1.15 ± 0.18 and 0.36 ± 0.29 , respectively) ($P=0.011$ and $P=0.026$, respectively). In addition, the MDpost and the ratio of mean diffusion (MDratio) (2.51 ± 0.34 vs. 1.99 ± 0.30 , $P=0.001$; 0.82 ± 0.51 vs. 0.37 ± 0.34 , $P=0.003$, respectively) were significantly different, whereas the ADCpre, MDpre, and the ratio of mean kurtosis (MKratio) were not significantly different between the two groups ($P=0.499$, 0.510 and 0.589 , respectively). The area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) for the assessment of pCR was greater using MKpost (0.893, cutoff value=0.590 5) compared with other parameters. And overall accuracy of MKpost (90%) was the highest. **Conclusion:** Both DKI and conventional DWI exhibit potential for predicting treatment response to neoadjuvant CRT in rectal cancer. The DKI parameters, especially MKpost, shows higher specificity than conventional DWI in assessment of pCR and non-pCR in the patients with LARC, while the pre-CRT ADC and MD values are not reliable.

【Key words】 Diffusion kurtosis imaging; Apparent diffusion coefficient; Neoadjuvant chemoradiation therapy; Locally advanced rectal cancer; Pathological complete response

MRI具有良好的形态学评估特点, 广泛应用于直肠癌新辅助放疗后的疗效评估及预测^[1-3]。功能MRI在评估患者预后中扮演着重要角色, 可作为一种生物标记定量分析方法并客观反映治疗效果^[4-8]。目前常见的功能成像方法有弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、弥散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI), 可无创反映活体组织内水分子弥散运动的方向及能力。弥散成像的理论基础是组织细胞间水分子的布朗运动。生物体内的组织结构复杂, 包含多种组织成分, 因此临床上常用的单e指数(mono-exponential)模型只能获得体素内的平均扩散系数, 反映扩散的总体情况。2005年, Jensen等^[9]首次提出DKI模型, 其初始目的是为定量弥散偏离高斯分布的程度。常规单e指数模型假设水分子弥散是不受阻碍的自由运动, 水分子在随机运动的情况下, 其弥散运动位移满足正态分布。然而, 真实的生物组织中水分子的弥散实际上是在细胞间隙、细胞内的运动, 必然不是自由运动, 因此真实的水分子弥散运动位移是非高斯分布的。水分子的弥散受周围环境的限制程度越大, 体素内组织成分越混杂, 弥散的非高斯性越显著。DKI提供了一个值来量化真实水分子扩散位

移与理想的非受限高斯分布扩散位移的偏离大小, 以体现水分子扩散受限程度及扩散的不均质性, 能更好地显示组织复杂的微观结构。

对于局部进展期直肠癌, 术前新辅助放疗(neoadjuvant chemoradiation therapy, NCRT)是目前最常用的标准治疗策略。因此, 新辅助放疗前后的评估显得尤为重要, MRI已扩展到对术前放疗后的疗效评价。例如, 有些患者可能单独受益于手术^[10-11], 且可避免长期暴露于放疗的损伤, 病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)患者可受益于较小的侵入性手术(如经肛门内镜显微外科手术)^[12-13]或“等待观察”策略^[14-15]。然而, 并非所有患者都能从新辅助放疗获益, 目前仍不清楚为什么有些患者会完全缓解, 而有些患者仅部分缓解^[14]。对局部进展期直肠癌治疗后缓解的早期预测, 可帮助临床医师进行个体化治疗并避免不必要的全身毒性, 但目前缺乏可靠的非侵入性诊断工具, 判断pCR仍是一个挑战^[16]。

有研究显示, DKI在肿瘤检出与分级方面比传统DWI具有更高的诊断效能^[17-23], 可用于预测新辅助放疗后局部进展期鼻咽癌(nasal pharyngeal cancer, NPC)患者的早期反应^[24]。目前, 很少有关于DKI应用于直肠癌新辅助治疗前

后疗效评估的研究。本研究旨在探讨与传统DWI相比,DKI在评价及预测局部进展期直肠癌新辅助化疗后pCR中的应用价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料

前瞻性地连续收集44例2014年1月—2015年1月于复旦大学附属肿瘤医院就诊的直肠癌患者,均活检病理证实为直肠腺癌,且为局部进展期:影像学或病理学检查原发肿瘤侵出肠壁肌层直至周围结构(c/pT3-4b),系膜内及真骨盆范围内出现淋巴结转移(c/pN1-2)而无远处转移(M0)的距肛12 cm以内的直肠癌患者。排除标准:① MRI检查禁忌证(如起搏器、耳蜗植入等)($n=0$);② 不完整的MRI数据收集或组织病理学分析($n=1$);③ 手术前有新辅助治疗禁忌证或无法手术治疗或不能耐受而暂停新辅助化疗的患者($n=2$);④ 法律上无行为能力或法律行为能力有限的患者($n=0$);⑤ 对化疗药物或造影剂过敏的患者($n=0$)。此外,如果患者同时进行实验药物治疗或参加另一个临床试验,则排除该患者($n=1$)。因此,最终研究人群为40例局部进展期直肠癌患者,年龄(53 ± 12)岁(25~70岁)。所有患者均至少进行了两次MRI检查,第1次于新辅助化疗前2~5 d对肿瘤进行最初分期,第2次于术前1~4 d对肿瘤进行再分期。最后,对患者行全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)治疗,术后病理由病理学专家分析并给出最终病理分期。

1.2 MRI检查

采用3.0 T MR扫描仪(SIEMENS公司MAGNETOM Skyra),16通道体部相控阵线圈作为接收线圈。MRI扫描序列包括:常规高分辨T2WI快速自旋回波序列(轴位、矢状位及冠状位),矢状位和轴位多b值单次激发自旋回波-平面回波弥散序列。弥散扫描参数:重复时间(repetition time, TR)/回波时间(echo time, TE)4 500/82 ms,扫描野200 mm×180 mm,层厚6 mm,扫描矩阵140×140,体素大小1.4 mm×1.4 mm×6 mm,相位过采样20%,层数20;启用4个扩散梯度场($b=0, 700, 1\ 400, 2\ 100\ \text{s/mm}^2$),扩散敏感梯度场同时取X、Y和Z 3个方向。每个b值采集20幅图像,最终获得80幅,采集时间

3 min 51 s。检查前患者均按照标准直肠扫描协议扫描,未做任何肠道准备(灌肠,直肠填充及解痉剂等),膀胱适度充盈。

1.3 组织病理学评估

由1名经验丰富的胃肠道组织病理学专家进行评估。直肠癌术后分期根据最新的第7版美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期标准^[25]。肿瘤退缩分级(tumor regression grading, TRG):0级,完全缓解,无癌细胞残存;1级,中度缓解,仅小簇状或单个癌细胞残留;2级,轻度缓解,仍有肿瘤细胞残存,但主要表现为纤维化;3级,较差缓解,少量或无肿瘤细胞被杀死,广泛残余癌^[26]。通过比较临床治疗前和术后病理分期来确定是否降期,并定义为ypStage 0- I (ypT0-2N0M0, “yp”中的y表示化疗后分期,p表示术后病理分期)。如果在切除标本中没有发现肿瘤细胞,只存在纤维团块或无癌细胞的黏液蛋白池,则表示为完全缓解(ypT0N0),最终将TRG 0级和ypT0N0期患者均归类为pCR组。

1.4 数据后处理

DKI参数[(校正弥散系数(corrected diffusion coefficient, D)、弥散峰度系数(excess diffusion kurtosis coefficient, K)]和DWI参数[表现弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)]均由多b值DWI数据通过Body Diffusion Toolbox (德国SIEMENS公司Healthcare GmbH, Erlangen)软件计算得出。使用弥散峰度信号衰减双变量最小二阶算法,对公式进行体素与体素非线性相拟合,从而获得相应的ADC、校正弥散系数均值(mean diffusion, MD)和弥散峰度系数均值(mean kurtosis, MK),该算法与之前研究所用方法相一致^[27]:

$$S(b)=S_0 \times \exp(-bD+b^2D^2K) \quad (1)$$

该方程中, $S(b)$ 是某一b值的信号强度, S_0 是没有扩散加权的基线信号, D 是校正弥散系数, K 是弥散峰度系数。 K 描述分子运动偏离高斯分布的程度。当 $K=0$ 时,等式(1)降阶到常规单指数方程:

$$S(b)=S_0 \times \exp(-b \times ADC) \quad (2)$$

D 与ADC之间的差异是 D 是在非高斯情况下ADC的校正形式。

感兴趣区(region of interest, ROI)参照相应的T2WI图像,于轴位ADC图上沿肿瘤最大层面的边缘勾画,由两名放射科医师达成一致意见后选取。其中经验丰富的医师有10年以上临床经验,经验较少的医师在直肠MRI诊断方面也有5年临床经验,两名医师均不知道最终病理学结果。通过软件将ADC图上的ROI自动对应至MD图与MK图上。以治疗前ROI作为参照,绘制治疗后的ROI,如果没有肿瘤残余或肿瘤退缩十分明显,特别是新辅助治疗后的pCR患者,其治疗后的ROI以治疗前所选择区域为对照,在相应增厚的肠壁或正常残留直肠上绘制。用以下等式表示相应的名称: $ADC_{ratio} = (ADC_{post} - ADC_{pre}) / ADC_{pre}$; $MD_{ratio} = (MD_{post} - MD_{pre}) / MD_{pre}$; $MK_{ratio} = (MK_{pre} - MK_{post}) / MK_{pre}$ 。其中, ADC_{pre} 、 ADC_{post} 、 MD_{pre} 、 MD_{post} 、 MK_{pre} 和 MK_{post} 分别指放化疗前后的ADC、MD和MK值。

1.5 统计学处理

使用SPSS 21.0和MedCalc 12.7.2进行统计学分

析。连续变量表示为均值±标准差。采用非参数Mann-Whitney *U*检验比较两组治疗前后各参数及其变化的差异,Kruskal-Wallis检验评估pCR组与非pCR均值的差异,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析每个参数预测放化疗结果的诊断效能,比较DKI与DWI模型用于评估pCR的灵敏度、特异度、阳性预计值(positive predictive value, PPV)、阴性预计值(negative predictive value, NPV)、准确率和曲线下面积(area under curve, AUC)。截断值采用最大约登指数计算:约登指数=灵敏度-(1-特异度)。

2 结果

2.1 患者特征

共纳入40例患者(女性11例、男性29例),平均年龄(53±12)岁。其中pCR患者10例(图1)、非pCR患者30例(图2)。

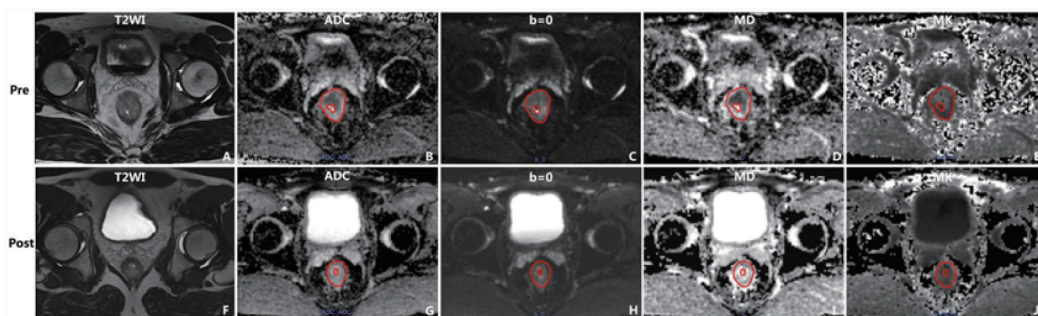


图1 新辅助放化疗前后pCR患者各参数图

患者,男性,42岁。A、F: T2WI; B、G: ADC; C、H: ADC (b=0 mm²/s); D、I: MD; E、J: MK。第1行为新辅助治疗前图像,第2行为新辅助治疗后图像。直肠癌累及约整个肠圈,病灶周围肠壁毛糙,T2WI呈稍高信号,ADC值从治疗前的 $0.69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 显著上升至 $1.1786 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。 MD_{pre} 为 $1.2329 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, MD_{post} 为 $2.6078 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,表现为显著上升。然而,MK值从治疗前的0.8199轻度下降至治疗后的0.5905,差异无统计学意义

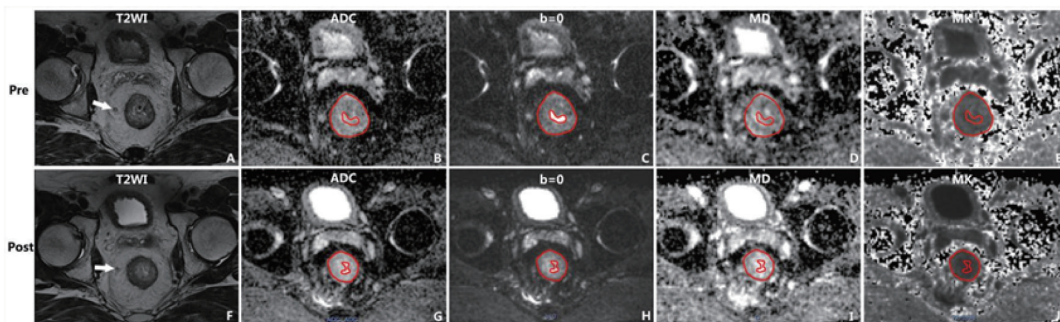


图2 新辅助放化疗前后非pCR患者各参数图

患者,男性,52岁。A、F: T2WI; B、G: ADC; C、H: ADC (b=0 mm²/s); D、I: MD; E、J: MK。第1行为新辅助治疗前图像,第2行为新辅助治疗后图像。直肠癌累及约整个肠圈,T2WI呈稍高信号,ADC值从治疗前的 $0.8829 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 上升至 $0.9949 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。 MD_{pre} 为 $1.4867 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,治疗后 MD_{post} 为 $1.9926 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,表现为轻度上升。MK值从治疗前的0.9774轻度下降至治疗后的0.7204,差异无统计学意义。右侧直肠系膜内见异常信号淋巴结(白色箭头所示)

2.2 pCR和非pCR参数

pCR患者的MK_{pre}和MK_{post}值显著低于非pCR患者(图3), 分别为0.72±0.10、0.87±0.11 ($P<0.001$)及0.56±0.06、0.67±0.08 ($P<0.001$); MK_{ratio}值无显著差异(0.21±0.15和0.23±0.11, $P=0.589$); ADC_{pre}和MD_{pre}值也无显著差异(0.83±0.13和0.87±0.16, $P=0.499$; 1.43±0.24和1.51±0.34, $P=0.510$); ADC_{post}和MD_{post}值差异有统计学意义, ADC_{ratio}和MD_{ratio}差异亦有统计学意义(P 值分别为0.011、0.001、0.026、0.003)(表1)。

2.3 各参数pCR的诊断效能

采用ROC曲线评估DKI与DWI参数的pCR诊断效能(图4)。ADC、MD和MK值的放化疗前AUC分别为0.560、0.550和0.877, 放化疗后分别为0.773、0.870和0.893。ADC、MD和MK比值所显示的AUC分别为0.730、0.800和0.570。当最佳截断值为0.590 5时, MK_{post}灵敏度为90%, 特异度为90%, PPV为75%, NPV为96.43%, 准确率为90%; 最佳截断值为0.819 9时, MK_{pre}灵敏度为90%, 特异度为76.67%, PPV为56.25%, NPV为95.83%, 准确率为80%(表2)。

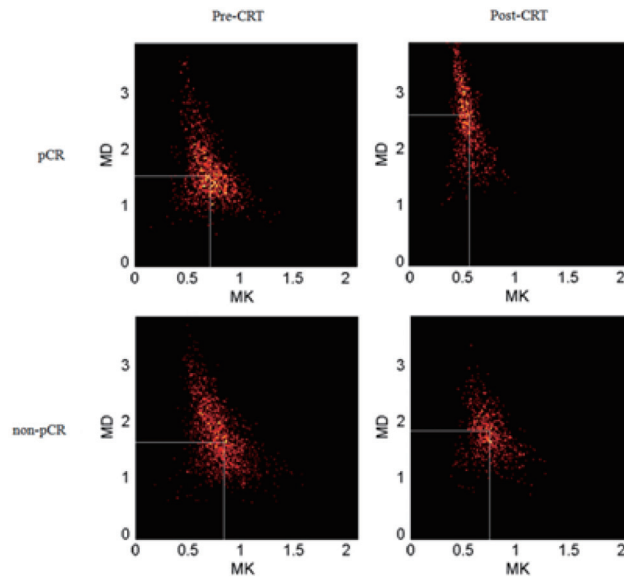


图3 新辅助放化疗前后pCR与非pCR患者MD值与MK值的变化

表1 局部进展期直肠癌新辅助放化疗前后pCR与非pCR患者的ADC、MD和MK值

项目	ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)			MD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)			MK		
	ADC _{pre}	ADC _{post}	ADC _{ratio}	MD _{pre}	MD _{post}	MD _{ratio}	MK _{pre}	MK _{post}	MK _{ratio}
pCR	0.83±0.13	1.31±0.13	0.64±0.40	1.43±0.24	2.51±0.34	0.82±0.51	0.72±0.10	0.56±0.06	0.21±0.15
non-pCR	0.87±0.16	1.15±0.18	0.36±0.29	1.51±0.34	1.99±0.30	0.37±0.34	0.87±0.11	0.67±0.08	0.23±0.11
P 值	0.499	0.011	0.026	0.510	0.001	0.003	< 0.001	< 0.001	0.589

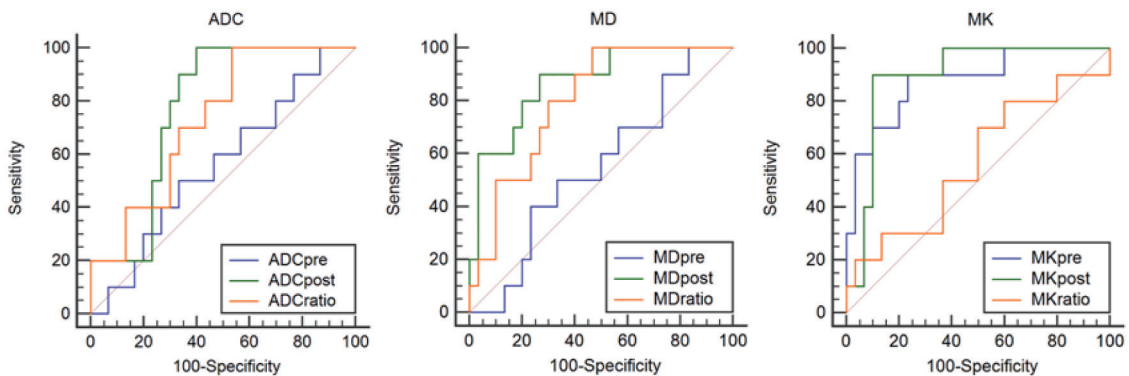


图4 新辅助放化疗前后相应参数的ROC曲线

表2 DWI与DKI参数鉴别局部进展期直肠癌新辅助化疗后pCR的ROC曲线

参数	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV (%)	NPV (%)	准确率(%)	AUC	阈值	Youden指数	P值
ADC _{pre}	50 (5/10)	66.67 (20/30)	33.33 (5/15)	80 (20/25)	62.5 (25/40)	0.560 [0.394 - 0.716]	≤0.8178	0.166 7	0.566 8
MD _{pre}	40 (4/10)	76.67 (23/30)	36.36 (4/11)	79.31 (23/29)	67.5 (27/40)	0.550 [0.385 - 0.707]	≤1.25 65	0.166 7	0.624 1
MK _{pre}	90 (9/10)	76.67 (23/30)	56.25 (9/16)	95.83 (23/24)	80 (32/40)	0.877 [0.734 - 0.959]	≤0.8199	0.666 7	<0.000 1
ADC _{post}	100 (10/10)	60 (18/30)	45.45 (10/22)	100 (18/18)	70 (28/40)	0.773 [0.614 - 0.890]	>1.166 5	0.600 0	0.000 2
MD _{post}	90 (9/10)	73.33 (22/30)	52.94 (9/17)	95.65 (22/23)	77.5 (31/40)	0.870 [0.726 - 0.955]	>2.1577	0.633 3	<0.000 1
MK _{post}	90 (9/10)	90 (27/30)	75 (9/12)	96.43 (27/28)	90 (36/40)	0.893 [0.755 - 0.969]	≤0.5905	0.800 0	<0.000 1
ADC _{ratio}	100 (10/10)	46.67 (14/30)	38.46 (10/26)	100 (14/14)	60 (24/40)	0.730 [0.566 - 0.858]	>0.257 9	0.466 7	0.006 2
MD _{ratio}	100 (10/10)	53.33 (16/30)	41.67 (10/24)	100 (16/16)	65 (26/40)	0.800 [0.644 - 0.909]	>0.251 6	0.533 3	<0.000 1
MK _{ratio}	80 (8/10)	40 (12/30)	30.77 (8/26)	85.71 (12/14)	50 (20/40)	0.570 [0.404 - 0.725]	≤0.2798	0.200 0	0.538 3

3 讨 论

局部进展期直肠癌的早期疗效预测可帮助临床医师进行个体化治疗，避免不必要的全身毒性。Goshima等^[28]建议DKI作为肝细胞肝癌治疗后疗效评估的新选择。Chen等^[24]认为，在预测局部进展期鼻咽癌患者早期疗效方面，DKI可能优于单指数DWI。近期，Yu等^[29]认为对DKI图运用整个肿瘤的直方图分析法，评价新辅助化疗的疗效是可行且可靠的，可能成为一种监测局部进展期直肠癌患者新辅助化疗后疗效预测的有价值工具。他们认为，从DKI模型衍生出的非高斯分布的表观弥散变化比(ΔD_{app})提供了优势更大的AUC和灵敏度，并采用mrTGR评分来评估新辅助化疗的疗效反应。本研究中，DKI和DWI均表现出预测直肠癌新辅助化疗疗效的潜能。DKI参数中，尤其是MK_{post}显示出比DWI更高的特异度，可用于鉴别局部进展期直肠癌患者pCR与非pCR。到目前为止，DKI用于直肠癌新辅助化疗的研究较少，本研究旨在探讨其评估及预测局部进展期直肠癌患者新辅助化疗后pCR的价值。

水通过生物组织的扩散被认为是随机运动的过程，并可通过测量ADC值来定量。早期研究表明，较低的ADC值主要是由于组织间隙空间减少和细胞密度增加^[30-32]。在pCR和非pCR患者中，ADC_{post}比ADC_{pre}明显升高。本研究中，ADC值从

放化疗前的 $(0.86 \pm 0.15) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 上升至放化疗后的 $(1.19 \pm 0.18) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ，差异有统计学意义($P < 0.001$)。有效的细胞毒性化疗降低了肿瘤细胞结构，可能导致细胞外空间水分子扩散增加，表现为ADC值升高。最近一项韩国研究发现，放化疗后ADC值能可靠区分出局部进展期直肠癌患者中的pCR与非pCR^[8]。Lambrecht等^[33]分析了20例直肠癌患者放化疗前后的弥散数据，并通过分析ADC值变化预测pCR，结果显示了非常高的灵敏度(100%)和特异度(93%~100%)。此外，他们还发现治疗前较低的ADC值与pCR具有显著相关性。然而，本研究未能证实ADC_{pre}可区分患者的pCR和非pCR，与另一项研究结果一致。该研究显示，局部进展期直肠癌中pCR患者治疗前的ADC值 $(0.85 \pm 0.10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ 与非pCR患者治疗前的ADC值 $(0.88 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$ 无显著差异($P = 0.409 4$)^[34]。此差异可能是由于ROI勾画不同、b值组合不同、肿瘤异质性的差异及分组不同导致。本研究中，MD值趋向于高于ADC均值，与最近DKI^[18, 35]的研究一致。这种增加可能是因为常规ADC值通常是细胞外和细胞内扩散的总和，而MD值主要体现为细胞外区域^[36]。Filli等^[37]比较了全身DKI与DWI数据，认为全身DKI比全身DWI能更准确地反映组织微结构。

K参数反映组织中水分子偏离高斯分布的程度，可能与活体组织中微结构的复杂度相关^[9]。本研究中，治疗前后MK值在pCR患者中明显低

于非pCR患者。某些pCR患者出现局部坏死，引起相应的细胞结构缺失，通常发展为液化性坏死，局部纤维化，且扩散屏障减少。相反，非pCR患者仍具有较高的细胞结构与核异型性。结构复杂度在非pCR患者中比pCR患者高，这就提供了区别pCR与非pCR的可能性。本研究通过比较MK值的差异性来判断pCR与非pCR患者之间局部微观结构复杂性的差异，从而达到预测pCR的目的。

DKI模型比DWI模型具有更高的特异度，归因于以下几点：① DWI模型基于水分子在一个体素内扩散且遵循高斯运动的假设，然而DKI模型试图去解释标准分布模式的变化以提供更准确的扩散模型，并获得非高斯扩散运动作为组织异质性的标记^[38]。② 非pCR患者的病灶局部细胞微结构比pCR患者更复杂且具有较高的异质性。③ pCR患者病灶局部液化坏死和纤维化可降低每个体素中的局部重叠度和细胞密度，从而影响水分子的扩散。

本研究有以下不足：首先，样本量较小，pCR患者数量低。第二，尽管MK值评估直肠癌的pCR表现为可行，但pCR与非pCR之间MK值存在重叠。第三，肿瘤ROI选择是采用最大层面的画法，后续需进行整个肿瘤ROI勾画。第四，仅评估了放疗前后各参数，没有纳入更多时间节点，还需评估不同治疗时间的情况，以获得预测pCR的最佳时间节点。最后，本单中心研究队列相对较小，需更大样本量的多中心试验来确认。DKI定量分析获得的峰度参数，比ADC显示出更高的特异度，具有区分局部进展期直肠癌患者新辅助放疗后pCR与非pCR的潜力，能反映肿瘤组织结构的复杂性。随着技术的进一步改善，DKI可能是评价局部进展期直肠癌患者放疗后疗效的一个新选择。

参考文献

- [1] JOYE I, DEROOSE C M, VANDECAVEYE V, et al. The role of diffusion-weighted MRI and ¹⁸F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 113(2): 158-165.
- [2] VAN DER PAARDT M P, ZAGERS M B, BEETS-TAN R G, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis [J]. *Radiology*, 2013, 269(1): 101-112.
- [3] TAYLOR F G, QUIRKE P, HEALD R J, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study [J]. *Ann Surg*, 2011, 253(4): 711-719.
- [4] MARTENS M H, LAMBREGTS D M, PAPANIKOLAOU N, et al. Magnetization transfer ratio: a potential biomarker for the assessment of postradiation fibrosis in patients with rectal cancer [J]. *Invest Radiol*, 2014, 49(1): 29-34.
- [5] MUSIO D, DE FELICE F, MAGNANTE A L, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance application in response prediction before, during, and after neoadjuvant radiochemotherapy in primary rectal cancer carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 740195.
- [6] JUNG S H, HEO S H, KIM J W, et al. Predicting response to neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer: diffusion-weighted 3 Tesla MR imaging [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35(1): 110-116.
- [7] LAMBREGTS D M, VANDECAVEYE V, BARBARO B, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(8): 2224-2231.
- [8] KIM S H, LEE J M, HONG S H, et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy [J]. *Radiology*, 2009, 253(1): 116-125.
- [9] JENSEN J H, HELPERN J A, 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.
- [10] SEBAG-MONTEFIORE D, STEPHENS R J, STEELE R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9666): 811-820.
- [11] PEETERS K C, MARIJNEN C A, NAGTEGAAL I D, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years:

- increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2007, 246(5): 693–701.
- [12] LEZOCHE E, GUERRIERI M, PAGANINI A M, et al. Long-term results in patients with T2–3 N0 distal rectal cancer undergoing radiotherapy before transanal endoscopic microsurgery [J]. *Br J Surg*, 2005, 92(12): 1546–1552.
- [13] SERRA-ARACIL X, MORA-LOPEZ L, ALCANTARA-MORAL M, et al. Transanal endoscopic surgery in rectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(33): 11538–11545.
- [14] HARTLEY A, HO K F, MCCONKEY C, et al. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials [J]. *Br J Radiol*, 2005, 78(934): 934–938.
- [15] O'NEILL B D, BROWN G, HEALD R J, et al. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(7): 625–633.
- [16] BARBARO B, VITALE R, LECCISOTTI L, et al. Restaging locally advanced rectal cancer with MR imaging after chemoradiation therapy [J]. *Radiographics*, 2010, 30(3): 699–716.
- [17] 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.
- [18] SUO S, CHEN X, WU L, et al. Non-Gaussian water diffusion kurtosis imaging of prostate cancer [J]. *Magn Reson Imaging*, 2014, 32(5): 421–427.
- [19] NOGUEIRA L, BRANDAO S, MATOS E, et al. Application of the diffusion kurtosis model for the study of breast lesions [J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(6): 1197–1203.
- [20] ROSENKRANTZ A B, SIGMUND E E, JOHNSON G, et al. Prostate cancer: feasibility and preliminary experience of a diffusional kurtosis model for detection and assessment of aggressiveness of peripheral zone cancer [J]. *Radiology*, 2012, 264(1): 126–135.
- [21] VAN CAUTER S, VERAART J, SIJBERS J, et al. Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading [J]. *Radiology*, 2012, 263(2): 492–501.
- [22] ROSENKRANTZ A B, SIGMUND E E, WINNICK A, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma using apparent diffusion coefficient and diffusion kurtosis indices: preliminary experience in fresh liver explants [J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(10): 1534–1540.
- [23] RAAB P, HATTINGEN E, FRANZ K, et al. Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences [J]. *Radiology*, 2010, 254(3): 876–881.
- [24] 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.
- [25] EDGE S B, COMPTON C C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471–1474.
- [26] RYAN R, GIBBONS D, HYLAND J M, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. *Histopathology*, 2005, 47(2): 141–146.
- [27] JENSEN J H, HELPERN J A. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis [J]. *NMR Biomed*, 2010, 23(7): 698–710.
- [28] GOSHIMA S, KANEMATSU M, NODA Y, et al. Diffusion kurtosis imaging to assess response to treatment in hypervascular hepatocellular carcinoma [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 204(5): W543–W549.
- [29] YU J, XU Q, SONG J C, 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*, 2016. [Epub ahead of print].
- [30] BARAJAS R J, RUBENSTEIN J L, CHANG J S, et al. Diffusion-weighted MR imaging derived apparent diffusion coefficient is predictive of clinical outcome in primary central nervous system lymphoma [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31(1): 60–66.
- [31] LAMBRECHT M, DIRIX P, VANDECAVEYE V, et al. Role and value of diffusion-weighted MRI in the radiotherapeutic management of head and neck cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, 10(9): 1451–1459.
- [32] GIBBS P, LINEY G P, PICKLES M D, et al. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla [J]. *Invest Radiol*, 2009, 44(9): 572–576.
- [33] LAMBRECHT M, VANDECAVEYE V, De KEYZER F, et al. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction and early assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: preliminary results [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(2): 863–870.
- [34] KIM S H, LEE J Y, LEE J M, et al. Apparent diffusion coefficient for evaluating tumour response to neoadjuvant

- chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer [J]. Eur Radiol, 2011, 21(5): 987-995.
- [35] YUAN J, YEUNG D K, MOK G S, et al. Non-Gaussian analysis of diffusion weighted imaging in head and neck at 3T: a pilot study in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87024.
- [36] LU H, JENSEN J H, RAMANI A, et al. Three-dimensional characterization of non-gaussian water diffusion in humans using diffusion kurtosis imaging [J]. NMR Biomed, 2006, 19(2): 236-247.
- [37] FILLI L, WURNIG M, NANZ D, et al. Whole-body diffusion kurtosis imaging: initial experience on non-Gaussian diffusion in various organs [J]. Invest Radiol, 2014, 49(12): 773-778.
- [38] WU E X, CHEUNG M M. MR diffusion kurtosis imaging for neural tissue characterization [J]. NMR Biomed, 2010, 23(7): 836-848.

(收稿日期: 2017-02-01)

《抗癌》杂志2017年征订启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会。《抗癌》杂志坚持以读者为导向, 架起读者与医院之间的桥梁, 介绍抗癌防癌的科学知识, 倡导健康的生活方式, 宣传癌症患者战胜病魔的动人事迹, 努力为广大癌症患者和家属服务。杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。欢迎广大读者订阅。

杂志为季刊, 每期48页。本刊季末出版, 每期8元, 全年共32元整。征订方式请通过邮局汇款。

通讯地址: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社收。

邮 编: 200032

电 话: 021-64043766

传 真: 021-64043766

电子邮件: anti-cancer@163.com