

体素内不相干运动成像对局部进展期食管鳞癌新辅助化疗后病理学反应的预测价值

宋涛 曲金荣 张宏凯 秦建军 冯稳 赵妍 黎海亮
郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)放射科 450008
通信作者:黎海亮,Email:cjr.lihailiang@vip.163.com

【摘要】 目的 探讨体素内不相干运动(IVIM)成像对局部进展期食管鳞癌新辅助化疗后病理学反应的预测价值。方法 采用前瞻性研究方法。选取 2015 年 9 月至 2017 年 10 月郑州大学附属肿瘤医院收治的 33 例局部进展期食管鳞癌患者的临床病理资料。患者均于新辅助化疗前后行 MRI 及 IVIM 成像检查,由两名影像科医师共同阅片,在弥散加权成像的图像中手动勾画感兴趣区,自动测量肿瘤的表现扩散系数(ADC)、扩散系数(D)、灌注系数(D^*)、灌注分数(f)。患者采用紫杉醇联合顺铂化疗方案行新辅助化疗,完成 2 个周期化疗后行食管癌根治术。观察指标:(1)食管鳞癌患者新辅助化疗前后 IVIM 成像参数值比较。(2)不同肿瘤退缩分级(TRG)患者新辅助化疗前后 IVIM 成像参数变化值和参数值变化率的比较。(3)新辅助化疗前后 IVIM 成像参数变化值和参数值变化率对 TRG 的预测效能。正态分布的计量资料以 $Mean \pm SD$ 表示,新辅助化疗前后比较采用配对 t 检验,不同 TRG 间比较采用 t 检验。偏态分布的计量资料以 $M(P25, P75)$ 表示,新辅助化疗前后及不同 TRG 间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 IVIM 成像参数值的预测效能。结果 筛选出符合条件的患者 33 例,男 26 例,女 7 例;中位年龄为 60 岁,年龄范围为 44~74 岁。33 例患者病理学检查均证实为进展期食管鳞状细胞癌。(1)食管鳞癌患者新辅助化疗前后 IVIM 成像参数值比较:33 例食管鳞癌患者新辅助化疗前 ADC、D、f 值分别为 $(1.95 \pm 0.56) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $1.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($0.81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $2.44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)、 $0.33 \pm 0.14\%$,新辅助化疗后上述指标分别为 $(2.54 \pm 0.50) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $1.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($0.83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $2.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)、 $0.42 \pm 0.15\%$,上述指标新辅助化疗前后比较,差异均有统计学意义($t = -6.98, Z = -3.96, t = -3.13, P < 0.05$)。(2)不同 TRG 患者新辅助化疗前后 IVIM 成像参数变化值和参数值变化率的比较:33 例食管鳞癌患者中,TRG 2 级 15 例,TRG 3 级 18 例。TRG 2 级患者的 ADC 变化值、ADC 变化率、D 变化值、D 变化率分别为 $(0.85 \pm 0.52) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $52.91 \pm 32.51\%$ 、 $0.64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($0.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $1.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)、 48.20% (3.03% 、 16.95%),TRG 3 级患者上述指标分别为 $(0.38 \pm 0.35) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $21.94 \pm 19.08\%$ 、 $0.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($-1.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $0.81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)、 20.18% (-58.61% 、 77.14%),两者上述指标比较,差异均有统计学意义($t = 3.09, 3.41, Z = -3.04, -2.93, P < 0.05$)。(3)新辅助化疗前后 IVIM 成像参数变化值和参数值变化率对 TRG 的预测效能。ROC 曲线分析结果显示:ADC 变化值的临界值为 $0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时,ADC 变化值预测 TRG 的 ROC 曲线下面积为 0.798,灵敏度和特异度分别为 66.7% 和 94.4%。ADC 变化率的临界值为 43.3% 时,ADC 变化率预测 TRG 的 ROC 曲线下面积为 0.793,灵敏度和特异度分别为 66.7% 和 88.9%。D 变化值的临界值为 $0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,D 变化值预测 TRG 的 ROC 曲线下面积为 0.809,灵敏度和特异度分别为 73.3% 和 77.8%。D 变化率的临界值为 25.9% 时,D 变化率预测 TRG 的 ROC 曲线下面积为 0.800,灵敏度和特异度分别为 80.0% 和 72.2%。结论 局部进展期食管鳞癌新辅助化疗前后 IVIM 成像 ADC 变化值和变化率、D 变化值和变化率可作为肿瘤病理学反应的预测指标。新辅助化疗后 IVIM 成像 ADC 及 D 值升高明显的患者肿瘤病理学反应更好,其中 D 变化值和变化率对肿瘤病理学反应的预测效能高于 ADC 变化值和变化率。

【关键词】 食管肿瘤; 食管癌; 磁共振成像; 体素内不相干运动; 弥散加权成像; 新辅助化疗

基金项目:河南省自然科学基金面上项目(182300410355)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.06.015

Predictive value of intravoxel incoherent motion imaging for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma

Song Tao, Qu Jinrong, Zhang Hongkai, Qin Jianjun, Feng Wen, Zhao Yan, Li Hailiang

Department of Radiology, Affiliated Hospital of Zhengzhou University (Henan Cancer Hospital), Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Li Hailiang, Email: cjr.lihailiang@vip.163.com

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging for the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** The prospective study was conducted. The clinicopathological data of 33 patients with locally advanced ESCC who were admitted to Affiliated Hospital of Zhengzhou University from September 2015 to October 2017 were collected. Patients received magnetic resonance imaging (MRI) and IVIM imaging examination before and after neoadjuvant chemotherapy. Two radiologists read the imaging together, manually delineated the region of interest in the diffusion-weighted imaging, and the apparent diffusion coefficient (ADC), diffusion coefficient (D), perfusion coefficient (D^*), and perfusion score of the tumor (f) were automatically measured. Patients underwent neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel plus cisplatin, and underwent radical surgery for esophageal cancer after 2 cycles of chemotherapy. Observation indicators: (1) comparison of IVIM imaging parameters before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with ESCC; (2) comparison of change value and change rate of IVIM imaging parameters before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with different tumor regression grade (TRG); (3) predictive efficacy of change value and change rate of IVIM imaging parameters before and after neoadjuvant chemotherapy for TRG. Measurement data with normal distribution were presented as $Mean \pm SD$, and comparison before and after neoadjuvant chemotherapy was done using the paired *t* test, and comparison between different TRG patients was done using the *t* test. Measurement data with skewed distribution were presented as $M(P25, P75)$, and comparison before and after neoadjuvant chemotherapy and between different TRG patients were done using the Wilcoxon rank sum test. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate predictive value of IVIM imaging parameters. **Results** Thirty-three patients were screened for eligibility, including 26 males and 7 females, aged from 44 to 74 years, with an average age of 60 years. All the 33 patients were diagnosed as ESCC by pathological examination. (1) Comparison of IVIM parameters before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with ESCC: 33 patients with ESCC showed a significant difference in the ADC, D, and f value after neoadjuvant chemotherapy [ADC: $(1.95 \pm 0.56) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $(2.54 \pm 0.50) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $t = -6.98$; D: $(1.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($0.81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $2.44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) vs. $1.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($0.83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $2.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), $Z = -3.96$; f: $0.33\% \pm 0.14\%$ vs. $0.42\% \pm 0.15\%$, $t = -3.13$, $P < 0.05$]. (2) Comparison of change value and change rate of IVIM imaging parameters before and after neoadjuvant chemotherapy in different TRG patients: of 33 patients, 15 were in TRG 2 and 18 were in TRG 3. The ADC change value, ADC change rate, D change value, D change rate were $(0.85 \pm 0.52) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $52.91\% \pm 32.51\%$, $0.64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($0.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $1.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), 48.20% (3.03% , 16.95%) of TRG 2 patients, and $(0.38 \pm 0.35) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $21.94\% \pm 19.08\%$, $0.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($-1.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $0.81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), 20.18% (-58.61% , 77.14%) of TRG 3 patients, respectively, with significant differences between two groups ($t = 3.09$, 3.41 , $Z = -3.04$, -2.93 , $P < 0.05$). (3) Predictive efficacy of change value and change rate of IVIM imaging parameters before and after neoadjuvant chemotherapy for TRG: ROC curve analysis showed that ADC change value exhibited an area under curve (AUC) of 0.798, a sensitivity of 66.7% and a specificity of 94.4% in predicting TRG, when $0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ was used as the cut-off value. With 43.3% as the cut-off value, ADC change rate had an AUC of 0.793, a sensitivity of 66.7% and a specificity of 88.9% in predicting TRG. With $0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ as the cut-off value, D change value had an AUC of 0.809, a sensitivity of 73.3% and a specificity of 77.8% in predicting TRG. With 25.9% as the cut-off value, D change rate had an AUC of 0.800, a sensitivity of 80.0% and a specificity of 72.2% in predicting TRG. **Conclusions** The change value and change rate of ADC and D values before and after neoadjuvant chemotherapy are potential predictors of pathologic response in ESCC. The significantly increased ADC and D values after neoadjuvant chemotherapy are prone to good pathologic response. The change value and change rate of D values show a better predictive value for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in ESCC compared with those of ADC values.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Esophageal cancer; Magnetic resonance imaging; Intravoxel incoherent motion; Diffusion weighted imaging; Neoadjuvant chemotherapy

Fund program: Natural Science Foundation of Henan Province (182300410355)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.06.015

新辅助化疗可降低肿瘤临床分期、消灭微转移灶、提高手术切除率及延长患者生存时间,已成为局

部进展期食管癌临床治疗中的重要手段^[1-3]。但也有报道提出食管癌患者若对新辅助化疗无效,可能

导致手术根治时机延误,是预后不良的因素之一^[4]。因此,如何早期准确评估并预测肿瘤新辅助化疗疗效,具有重要临床意义。实体瘤疗效评价标准是目前评估肿瘤新辅助化疗疗效常用的标准之一,然而,食管癌这类空腔脏器肿瘤大小不易精确测量,以肿瘤形态学为基础的评价标准对食管癌新辅助化疗后疗效评估的准确性不高^[5]。肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)标准是局部进展期食管癌患者的预后因素。其缺点是需取得术后病理学标本才能判定^[6]。此外,临床上亦无其他基于分子生物学标记和临床参数预测肿瘤新辅助化疗后病理学反应的方法^[7]。因此,众多研究者将肿瘤新辅助化疗的疗效评估投向功能影像学领域。

磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)是目前研究较为成熟且应用广泛的肿瘤诊断及疗效评估功能影像学方法^[8-9]。体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)成像是多 b 值 DWI 的基础上,采用双指数模型计算相关参数,包括扩散系数 D、灌注系数 D* 及灌注分数 f,可无创评价活体组织内分子扩散运动及微血管灌注的 MRI 新技术。本研究前瞻性分析 2015 年 9 月至 2017 年 10 月我院收治的 33 例局部进展期食管鳞癌患者的临床病理资料,探讨 IVIM 成像对局部进展期食管鳞癌新辅助化疗后病理学反应的预测价值。

1 资料与方法

1.1 病例选择

采用前瞻性研究方法。选取 33 例局部进展期食管鳞癌并拟行新辅助化疗患者的临床病理资料。

1.1.1 纳入标准:(1)患者均在 MRI 检查前 1 周行食管镜检查,病理学检查证实临床分期为 III 期。(2)患者均完成新辅助化疗前后 2 次 MRI 检查。(3)既往无肿瘤病史,且未行放疗或化疗等抗肿瘤治疗。(4)患者呼吸配合良好,新辅助化疗前后 MRI 图像均无明显呼吸运动伪影。(5)新辅助化疗后行根治性手术治疗。

1.1.2 排除标准:(1)有 MRI 检查禁忌证。(2)新辅助化疗后未行根治性手术治疗。(3)治疗过程中断或死亡。

本研究通过我院医学伦理委员会审批,批号为 2015ct068。患者及家属均签署知情同意书。

1.2 MRI 检查方法

所有患者分别于新辅助化疗前及化疗 2 个周期

后 1 周内行 MRI 常规平扫及 IVIM 成像检查。采用 Siemens Skyra 3.0T MRI 扫描仪和体部相控阵线圈,患者检查前空腹 4~8 h,检查前 15 min 肌肉注射盐酸消旋山莨菪碱注射液以减少食管蠕动,并在扫描前训练呼吸配合,尽量保证呼吸幅度及频率一致。扫描序列包括:轴位 T1 加权成像采用容积内插屏气扫描序列,扫描参数值重复时间 2.72 ms,回波时间 0.95 ms,层厚 3 mm,激励次数 1 次,视野 360×360 mm²,矩阵 224×384;轴位呼吸门控脂肪抑制 FSE T2 加权成像,扫描参数值重复时间 3 000 ms,回波时间 96.00 ms,层厚 5 mm,激励次数 5 次,视野 380×380 mm²,矩阵 224×384;IVIM 成像采用逐层动态匀场技术(integrated specific slice dynamic Shim, iShim),共选取 9 个 b 值(b = 0、25、50、75、100、200、400、600、800 s/mm²),扫描参数值重复时间 3 200 ms,回波时间 56.00 ms,层厚 5 mm,激励次数为 1 次(b = 0~200 s/mm²)、2 次(b = 400~600 s/mm²)、3 次(b = 800 s/mm²),视野 340×340 mm²,矩阵 128×128。

1.3 IVIM 图像后处理

将 IVIM 序列全部图像数据传输至 AW 4.6 工作站,应用 FuncTool 软件包中的 MADC 软件对图像进行分析处理。由 2 名影像科医师共同阅片,参照轴位压脂 T2 加权成像及 DWI 图像,以两者意见一致为基础,在 DWI(b = 400 s/mm²)的图像中手动勾画感兴趣区(region of interest, ROI),选择肿瘤实性成分最大层面,避开伪影、肿瘤边缘部分及坏死、囊变区,其范围 ≥ 该层面肿瘤实性成分面积的 90%,ROI 面积 ≥ 50 mm²。MADC 软件自动在各参数伪彩图中相同部位生成 ROI,并自动拟合计算出表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、D、D* 及 f 值。

1.4 治疗方法

采用紫杉醇联合顺铂化疗方案行新辅助化疗,紫杉醇静脉滴注,剂量为 135~175 mg/m²,顺铂静脉滴注,剂量为 75 mg/m²,21 d 为 1 个周期,完成 2 个周期化疗后行食管癌根治术。

1.5 观察指标和评价标准

观察指标:(1)食管鳞癌患者新辅助化疗前后 IVIM 成像参数值比较:ADC、D、D* 及 f 值。(2)不同 TRG 患者新辅助化疗前后 IVIM 成像参数变化值和参数值变化率的比较:术后病理学检查 TRG,不同 TRG 患者新辅助化疗前后 ADC、D、D* 及 f 变化值和变化率。(3)新辅助化疗前后 IVIM 成像参数变化值和参数值变化率对 TRG 的预测效能:新辅助

化疗前后 IVIM 参数变化值和参数值变化率阳性指标预测 TRG 的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。

评价标准:新辅助化疗前后 IVIM 参数的变化值及变化率计算公式为:参数变化值=化疗后参数值(参数值 post)-化疗前参数值(参数值 pre),参数值变化率=(参数值 post-参数值 pre)/参数值 pre×100%。采用美国癌症联合会 (AJCC) 提出的 TRG 标准对新辅助化疗后手术切除肿瘤组织的病理学反应进行评估。根据肿瘤组织中纤维化程度和残余肿瘤的比例分为 TRG 0~3 级:TRG 0 级(完全缓解):无肿瘤细胞残留;TRG 1 级(中度缓解):单个肿瘤细胞或仅少量肿瘤细胞残留;TRG 2 级(轻度缓解):肿瘤细胞出现退行性改变,肿瘤组织发生纤维变性;TRG 3 级(未缓解):大量肿瘤细胞残留^[10]。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 Mean±SD 表示,新辅助化疗前后比较采用配对 t 检验,不同 TRG 间比较采用 t 检验。偏态分布的计量资料以 M(P25, P75) 表示,新辅助化疗前后及不同 TRG 间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用 ROC 曲线评价 IVIM 成像参数值的预测效能。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者

筛选出符合条件的患者 33 例,男 26 例,女 7 例;

中位年龄为 60 岁,年龄范围为 44~74 岁。33 例患者病理学检查均证实为进展期食管鳞状细胞癌。

2.2 食管鳞癌患者新辅助化疗前后 IVIM 成像参数值比较

33 例食管鳞癌患者新辅助化疗前 ADC、D、f 值分别为(1.95±0.56)×10⁻³ mm²/s, 1.26×10⁻³ mm²/s (0.81×10⁻³ mm²/s, 2.44×10⁻³ mm²/s), 0.33%±0.14%,新辅助化疗后上述指标分别为(2.54±0.50)×10⁻³ mm²/s, 1.68×10⁻³ mm²/s (0.83×10⁻³ mm²/s, 2.27×10⁻³ mm²/s), 0.42%±0.15%,上述指标新辅助化疗前后比较,差异均有统计学意义(t=-6.98, Z=-3.96, t=-3.13, P<0.05);新辅助化疗前 D* 值为 29.00(10.70, 86.00),新辅助化疗后为 26.40(8.40, 96.30),新辅助化疗前后比较,差异无统计学意义(Z=-0.82, P>0.05)。见图 1~2。

2.3 不同 TRG 患者新辅助化疗前后 IVIM 参数变化值和参数值变化率的比较

33 例食管鳞癌患者中,TRG 2 级 15 例,TRG 3 级 18 例。TRG 2 级患者新辅助化疗前后 ADC 变化值、ADC 变化率、D 变化值、D 变化率分别为(0.85±0.52)×10⁻³ mm²/s、52.91%±32.51%、0.64×10⁻³ mm²/s (0.05×10⁻³ mm²/s, 1.41×10⁻³ mm²/s)、48.20%(3.03%, 16.95%), TRG 3 级患者上述指标分别为(0.38±0.35)×10⁻³ mm²/s、21.94%±19.08%、0.26×10⁻³ mm²/s (-1.43×10⁻³ mm²/s, 0.81×10⁻³ mm²/s)、20.18%(-58.61%, 77.14%),两者上述指标比较,差异均有统计学意义(t=3.09,

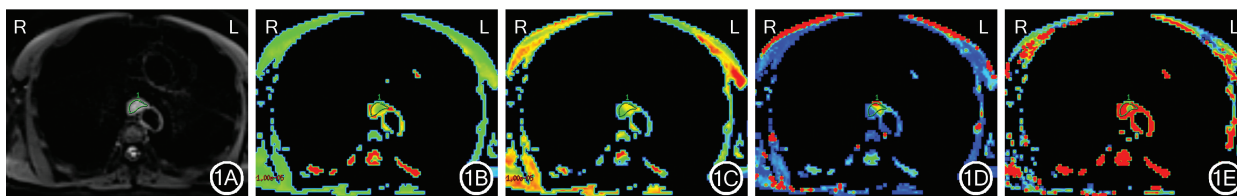


图 1 56 岁男性胸中段食管鳞癌患者新辅助化疗前 MRI 检查体素内不相干运动图像 1A:新辅助化疗前弥散加权成像图像示肿瘤呈高信号,绿色线勾画范围为肿瘤感兴趣区;1B:表观扩散系数对应伪彩图示病灶基本呈绿色,标准表观扩散系数为 2.19×10⁻³ mm²/s;1C:扩散系数对应伪彩图示病灶呈黄绿色,扩散系数为 1.42×10⁻³ mm²/s;1D:灌注系数对应伪彩图示病灶呈黄色及蓝绿色,灌注系数为 86.0×10⁻³ mm²/s;1E:灌注分数对应伪彩图示病灶大部分呈红色,灌注分数为 0.35

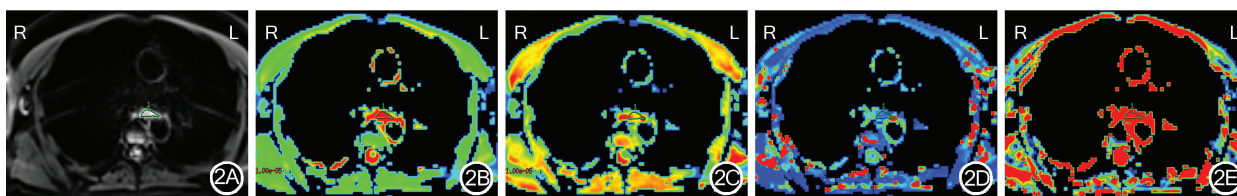
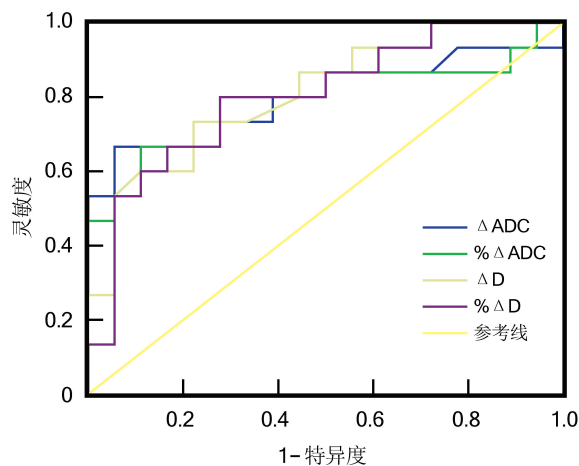


图 2 56 岁男性胸中段食管鳞癌肿瘤退缩分级 2 级患者新辅助化疗后 MRI 检查体素内不相干运动图像 2A:新辅助化疗后弥散加权成像图像示肿瘤仍呈高信号,范围较新辅助化疗前明显缩小,绿色线勾画范围为肿瘤感兴趣区;2B:表观扩散系数对应伪彩图示病灶大部分呈红色,表观扩散系数为 3.27×10⁻³ mm²/s;2C:扩散系数对应伪彩图示病灶呈红黄色,扩散系数为 1.79×10⁻³ mm²/s;2D:灌注系数对应伪彩图示病灶呈蓝色,灌注系数为 49.9×10⁻³ mm²/s;2E:灌注分数对应伪彩图示病灶全部呈红色,灌注分数为 0.61

3.41, $Z = -3.04, -2.93, P < 0.05$)。TRG 2 级患者新辅助化疗前后 D^* 变化值、 D^* 变化率、 f 变化值、 f 变化率分别为 $(1.77 \pm 22.21) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 -0.65% ($-48.46\%, 297.58\%$)、 $(0.11 \pm 0.18) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $49.59\% \pm 62.06\%$ 。TRG 3 级患者上述指标分别为 $(-8.13 \pm 27.64) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 -21.03% ($-85.34\%, 144.97\%$)、 $(0.06 \pm 0.13) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $29.08\% \pm 48.90\%$ 。两者上述指标比较, 差异均无统计学意义 ($t = 1.12, Z = -1.16, t = -0.89, 1.06, P > 0.05$)。

2.4 新辅助化疗前后 IVIM 成像参数变化值和参数值变化率对 TRG 的预测效能

ROC 曲线分析结果显示: ADC 变化值的临界值为 $0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时, ADC 变化值预测 TRG 的 ROC 曲线下面积为 0.798, 灵敏度和特异度分别为 66.7% 和 94.4%。ADC 变化率的临界值为 43.3% 时, ADC 变化率预测 TRG 的 ROC 曲线下面积为 0.793, 灵敏度和特异度分别为 66.7% 和 88.9%。D 变化值的临界值为 $0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, D 变化值预测 TRG 的 ROC 曲线下面积为 0.809, 灵敏度和特异度分别为 73.3% 和 77.8%。D 变化率的临界值为 25.9% 时, D 变化率预测 TRG 的 ROC 曲线下面积为 0.800, 灵敏度和特异度分别为 80.0% 和 72.2%。见图 3。



注: ΔADC 为表观扩散系数变化值; $\%\Delta\text{ADC}$ 为表观扩散系数变化率; ΔD 为扩散系数变化值; $\%\Delta\text{D}$ 为扩散系数变化率

图 3 局部进展期食管癌新辅助化疗前后体内不相干运动成像表观扩散系数、扩散系数变化值和变化率预测肿瘤退缩分级的受试者工作特征曲线

3 讨论

ADC 值可在微观水平上量化活体组织内水分子的扩散能力, 且与组织细胞结构呈负相关, 因此, 其在区别肿瘤残余与炎性坏死上具有较高的特异

度, 可作为预测肿瘤放化疗疗效反应的指标^[11-12]。但随着研究的不断深入, 研究者发现: ADC 值并不单纯反映活体组织内水分子扩散情况, 同时也受毛细血管网血流灌注效应的影响。Le Bihan 等^[13]最早提出了 IVIM 概念, 其参数 D 值能定量反映组织中水分子真实扩散运动, 参数 D^* 和 f 值可定量分析组织微血管灌注情况。由于排除了灌注因素的干扰, 参数 D 值较 ADC 值具有更好的临床应用价值^[14-15]。由于 IVIM 采用的双指数模型对图像的质量要求较高, 需要较高的信噪比, 其在胸部肿瘤的应用, 尤其是食管癌, 因受呼吸运动及心脏搏动伪影的影响而少有学者研究。本研究中 IVIM 序列采用的 iShim 技术有助于消除主磁场的的不稳定性, 降低引起几何变形、脂肪抑制效果欠佳等敏感因素, 从而提高图像的信噪比^[16-21]。此外, 在检查前准备时采用肌肉注射盐酸消旋山莨菪碱注射液, 以减少食管蠕动, 并在扫描前训练患者呼吸配合, 包括呼吸的幅度及频率, 上述措施均可明显减少运动伪影对图像的影响。

本研究中 33 例食管癌患者新辅助化疗后肿瘤组织的 IVIM 成像参数 ADC 值和 D 值明显高于新辅助化疗前。这是由于化疗药物引起肿瘤细胞凋亡并破坏肿瘤细胞膜的完整性, 使细胞外间隙扩大, 从而导致水分子扩散的自由度增加, 且这些改变常发生在肿瘤形态学改变之前。这也是 ADC 值和 D 值可早期评估食管癌新辅助化疗疗效、预测肿瘤化疗后病理学反应的理论基础。然而, ADC 值和 D 值等功能成像参数值的大小受诸多因素影响, 如 MRI 扫描仪的型号及场强、b 值的选择以及不同人群间的差异等。有研究报道治疗前 ADC 值较高的食管鳞癌患者行新辅助化疗效果更好^[22]。另有研究却得出相反结论^[23]。笔者的前期研究结果显示: 新辅助化疗前 ADC 值和 D 值的高低与疗效无关^[24]。这与 Kwee 等^[25]的研究结果一致。因此, 本研究采用参数变化值和参数值变化率评估局部进展期食管鳞癌新辅助化疗后的病理学反应, 结果显示: 化疗效果较好的 TRG 2 级 ADC 变化值、ADC 变化率、D 变化值及 D 变化率明显高于 TRG 3 级患者。这提示新辅助化疗前后 IVIM 成像参数 ADC 和 D 的变化值和变化率与化疗效果呈正相关。其中 ADC 变化值与疗效的关系与 Li 等^[26]应用 DWI 预测食管鳞癌新辅助放化疗病理学反应中的研究结果一致。这种采用化疗前后参数的变化值(率)评估肿瘤化疗后的病理学反应在理论上较单纯采用治疗前或治疗后的参

数绝对值更准确、合理,其不仅可以避免单纯采用治疗前后参数绝对值评估疗效带来的争议,而且可以避免 MRI 扫描型号、场强及人群差异等因素对 IVIM 参数绝对值大小的影响,更易为临床接受和应用。

经 ROC 曲线分析,当选取 ADC 变化值、ADC 变化率的临界值分别为 $0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、43.3%, D 变化值及 D 变化率的临界值分别为 $0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、25.9% 时,对食管鳞癌新辅助化疗后肿瘤病理学反应的预测效能最高。D 变化值及 D 变化率预测 TRG 的 ROC 曲线下面积均高于 ADC 变化值和 ADC 变化率,可见 D 变化值和变化率较 ADC 变化值和变化率能更准确预测和评估食管鳞癌新辅助化疗后的病理学反应。Klauss 等^[27]应用 IVIM 技术评估胰腺纤维化的研究结果显示:IVIM 成像参数 D 值的大小和纤维化的程度相关。新辅助化疗可导致肿瘤组织的纤维化,而肿瘤纤维化程度也是 TRG 分级的标准之一。因此,IVIM 成像参数 D 是评估肿瘤对新辅助化疗疗效、反映肿瘤病理学反应非常有价值的参数。

本研究结果显示:食管鳞癌新辅助化疗后 f 值明显高于化疗前,这可能和化疗药物导致肿瘤细胞坏死、数量减少,微血管灌注所占比例相对增加有关。笔者前期研究结果显示:化疗可导致 f 值增高,但差异无统计学意义^[24]。这是由于 f 值受诸多因素影响,如微血管的数量、体积以及管壁通透性等,和 D* 值一样,其稳定性和重复性较 ADC 值和 D 值差^[28-29]。本研究结果还显示:D* 及 f 变化值及其变化率在不同 TRG 分级患者间差异无统计学意义,其预测、评估食管鳞癌新辅助化疗后病理学反应中的价值有待进一步研究证实。

本研究不足之处:(1)入组样本量较小,且术后病理学反应无 TRG 0 级、TRG 1 级患者,其新辅助化疗疗效较接近,可能掩盖部分病理学反应差别较大组间潜在有预测价值的 IVIM 参数。(2)IVIM 序列尚无统一扫描规范,在 b 值数量及数值的选择上也无统一标准,仍需进一步研究和规范。

综上,局部进展期食管鳞癌新辅助化疗前后 IVIM 成像 ADC 变化值和变化率、D 变化值和变化率可作为肿瘤病理学反应的预测指标。新辅助化疗后 IVIM 成像参数 ADC 值及 D 值升高明显的患者肿瘤病理学反应更好,其中 D 变化值和变化率对肿瘤病理学反应的预测效能高于 ADC 变化值和变化率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19 (1): 68-74. DOI: 10.1245/s10434-011-2049-9.
- [2] Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (9): 1090-1098. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15)00040-6.
- [3] Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12 (7): 681-692. DOI: 10.1016/S1470-2045 (11) 70142-5.
- [4] Forshaw MJ, Gossage JA, Mason RC. Neoadjuvant chemotherapy for oesophageal cancer: the need for accurate response prediction and evaluation [J]. *Surgeon*, 2005, 3 (6): 373-382, 422.
- [5] Griffin Y. Esophageal cancer: role of imaging in primary staging and response assessment post neoadjuvant therapy [J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2016, 37 (4): 339-351. DOI: 10.1053/j.sult.2016.02.003.
- [6] Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations [J]. *Cancer*, 1994, 73 (11): 2680-2686.
- [7] van Olphen SH, Biermann K, Shapiro J, et al. P53 and SOX2 protein expression predicts esophageal adenocarcinoma in response to neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Ann Surg*, 2017, 265 (2): 347-355. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001625.
- [8] Federau C, Maeder P, O'Brien K, et al. Quantitative measurement of brain perfusion with intravoxel incoherent motion MR imaging [J]. *Radiology*, 2012, 265 (3): 874-881. DOI: 10.1148/radiol.12120584.
- [9] Rheinheimer S, Stieltjes B, Schneider F, et al. Investigation of renal lesions by diffusion-weighted magnetic resonance imaging applying intravoxel incoherent motion-derived parameters: initial experience [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81 (3): e310-e316. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.10.016.
- [10] Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. *Histopathology*, 2005, 47 (2): 141-146. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x.
- [11] Vandecasteele V, De Keyser F, Nuyts S, et al. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo) radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67 (4): 960-971. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.09.020.
- [12] 梁晓, 张红梅, 叶枫, 等. 扩散加权成像在预测直肠癌术前放疗疗效中的价值 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38 (2): 133-137. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.02.011.
- [13] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders [J]. *Radiology*, 1986, 161 (2): 401-407. DOI: 10.1148/radiology.161.2.3763909.
- [14] Yoon JH, Lee JM, Yu MH, et al. Evaluation of hepatic focal lesions using diffusion-weighted MR imaging: comparison of appar-

- ent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion-derived parameters[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 39(2):276-285. DOI:10.1002/jmri.24158.
- [15] Sigmund EE, Cho GY, Kim S, et al. Intravoxel incoherent motion imaging of tumor microenvironment in locally advanced breast cancer[J]. Magn Reson Med, 2011, 65(5):1437-1447. DOI:10.1002/mrm.22740.
- [16] Lee SK, Tan ET, Govenkara A, et al. Dynamic slice-dependent shim and center frequency update in 3T breast diffusion weighted imaging[J]. Magn Reson Med, 2014, 71(5):1813-1818. DOI:10.1002/mrm.24824.
- [17] Zhang HB, Xue HD, Alto S, et al. Integrated shimming improves lesion detection in whole-body diffusion-weighted examinations of patients with plasma disorder at 3 T[J]. Invest Radiol, 2016, 51(5):297-305. DOI:10.1097/RLL.0000000000000238.
- [18] Chengxi LI, Yuming Liu. On the weakly nonlinear seakeeping solution near the critical frequency[J]. J Fluid Mech, 2018, 846:999-1022. DOI:10.1017/jfm.2018.322.
- [19] Cheng-xi Li, Jun Zhang. Nonlinear coupled dynamics analysis of a truss spar platform[J]. China Ocean Engineering, 2016, 30(6):835-850. DOI:10.1007/s13344-016-0054-2.
- [20] Chengxi Li. Numerical Investigation of a Hybrid Wave Absorption Method in 3D Numerical Wave Tank[J]. CMES, 2015, 107(2):125-153. DOI:10.3970/cmcs.2015.107.125.
- [21] Li Chengxi, Bryce Campbell, Yuming Liu, et al. A fast multi-layer boundary element method for direct numerical simulation of sound propagation in shallow water environments[J]. J Comput Phys, 2019, 392:694-712. DOI:10.1016/j.jcp.2019.04.068.
- [22] Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, et al. Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced esophageal cancer[J]. Dig Surg, 2011, 28(4):252-257. DOI:10.1159/000328770.
- [23] De Cobelli F, Giganti F, Orsenigo E, et al. Apparent diffusion coefficient modifications in assessing gastro-oesophageal cancer response to neoadjuvant treatment: comparison with tumour regression grade at histology[J]. Eur Radiol, 2013, 23(8):2165-2174. DOI:10.1007/s00330-013-2807-0.
- [24] 宋涛,张宏凯,黎海亮,等.体素内不相干运动成像在食管鳞癌新辅助化疗疗效评估及预测中的应用[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(8):581-586. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.08.003.
- [25] Kwee RM, Dik AK, Sosef MN, et al. Interobserver reproducibility of diffusion-weighted MRI in monitoring tumor response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e92211. DOI:10.1371/journal.pone.0092211.
- [26] Li QW, Qiu B, Wang B, et al. Prediction of pathologic responders to neoadjuvant chemoradiotherapy by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: A prospective study[J]. Dis Esophagus, 2018, 31(2):1-7. DOI:10.1093/dote/dox121.
- [27] Klauss M, Gaida MM, Lemke A, et al. Fibrosis and pancreatic lesions: counterintuitive behavior of the diffusion imaging-derived structural diffusion coefficient D[J]. Invest Radiol, 2013, 48(3):129-133. DOI:10.1097/RLL.0b013e31827ac0f1.
- [28] Koh DM, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(6):1351-1361. DOI:10.2214/AJR.10.5515.
- [29] Andreou A, Koh DM, Collins DJ, et al. Measurement reproducibility of perfusion fraction and pseudodiffusion coefficient derived by intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging in normal liver and metastases[J]. Eur Radiol, 2013, 23(2):428-434. DOI:10.1007/s00330-012-2604-1.

(收稿日期:2019-03-27)

本文引用格式

宋涛,曲金荣,张宏凯,等.体素内不相干运动成像对局部进展期食管鳞癌新辅助化疗后病理学反应的预测价值[J].中华消化外科杂志, 2019, 18(6):594-600. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.06.015.

Song Tao, Qu Jinrong, Zhang Hongkai, et al. Predictive value of intravoxel incoherent motion imaging for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chin J Dig Surg, 2019, 18(6):594-600. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.06.015.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会系列杂志关于伦理委员会的审批 以及知情同意的规范

在临床试验研究中涉及人体数据的研究时,应该在文中说明所采用的试验程序是否已经通过伦理审查委员会(单位或国家)的评估,并著录其审批文号;如果没有正式的伦理委员会,则应在文中描述该研究是否符合2013年修订的《赫尔辛基宣言》(www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html)的要求。通常情况下,涉及人的研究包括以下几种:

- (1) 针对个体采取干预措施,获得相关安全性和(或)有效性的信息;如药物、医疗器械、手术疗法、健康宣教等。
- (2) 与个体直接接触,通过采血或组织标本、访谈或调查问卷等形式收集个人信息。
- (3) 收集既往保存的个人信息,涉及隐私且可辨别个人身份。

中华医学会杂志社
2018年5月