



· 论 著 ·

表观扩散系数在食管癌放化疗效果评估中的应用价值

任基伟¹, 张旭婷¹, 靳宏星¹, 张瑞平¹, 尉志红²

1. 山西省肿瘤医院核磁 CT 室, 山西 太原 030013 ;
2. 山西省人民医院超声科, 山西 太原 030012

[摘要] 目的: 探讨表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 在食管癌放化疗效果评估中的应用价值。方法: 回顾性分析30例经病理学检查证实的食管癌患者, 根据实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 分为缓解组与未缓解组, 比较两组患者放化疗前后病灶的长度、厚度及ADC值, 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 得出相应阈值及诊断灵敏度与特异度。结果: 食管癌放疗后病灶的长度、厚度均缩小, ADC值升高。病灶的长度差值和厚度差值及变化率不能作为疗效预测指标, 而ADC差值及变化率可作为疗效预测指标。ADC差值为 $0.630 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 变化率为0.559, 两者可作为病变缓解的阈值, 其诊断灵敏度和特异度分别为81.3%、85.7%和87.5%、85.7%。结论: 扩散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 可用于食管癌患者放化疗效果的评估, 通过ADC值可对疗效评价进行量化分析。

[关键词] 食管癌; 表观扩散系数; 放化疗; 疗效评估

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2019.03.010

中图分类号: R735.1; R445.2 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2019)03-0176-06

Value of apparent diffusion coefficient in evaluation of curative efficacy of chemoradiotherapy for esophageal cancer REN Jiwei¹, ZHANG Xuting¹, JIN Hongxing¹, ZHANG Ruiping¹, YU Zhihong² (1. Department of MR and CT, Shanxi Province Tumor Hospital, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China; 2. Department of Ultrasound, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, Shanxi Province, China)

Correspondence to: JIN Hongxing E-mail: jinhongxing1960@126.com

[Abstract] **Objective:** To explore the value of apparent diffusion coefficient (ADC) in the evaluation of curative efficacy of chemoradiotherapy for esophageal cancer. **Methods:** A total of 30 cases of pathologically confirmed esophageal cancer were retrospectively analyzed. According to the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST), they were divided into remission group and non-remission group. The lesion length, thickness and ADC value before and after chemoradiotherapy were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to obtain the corresponding thresholds and diagnostic sensitivity and specificity. **Results:** The lesion length and thickness were reduced, and ADC values were increased after treatment. The lesion length difference, thickness difference and their variation rates could not be used as predictive indicators of curative efficacy, but ADC value difference and variation rate could be used. When the ADC value difference of $0.630 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and variation rate of 0.559 were set as the thresholds of remission, the sensitivity and specificity achieved 81.3%, 85.7%, and 87.5%, 85.7%, respectively. **Conclusion:** Diffusion weighted imaging (DWI) could be used to evaluate chemoradiotherapy efficacy in the patients with esophageal cancer.

[Key words] Esophageal cancer; Apparent diffusion coefficient; Chemoradiotherapy; Efficacy evaluation

基金项目: 山西省卫计委青年课题 (2015053)。

通信作者: 靳宏星 E-mail: jinhongxing1960@126.com

食管癌是常见恶性肿瘤之一^[1]，其死亡率居恶性肿瘤的第6位^[2]，我国食管癌发病率也居高不下^[3]。目前，手术切除是治疗食管癌的主要手段，但单纯手术切除效果欠佳^[4]，且相当一部分患者在初诊时已丧失手术机会，对这部分患者临床通常采用放化疗为主的综合治疗，以达到治疗疾病、缓解症状的目的^[5-7]。本研究主要分析影像学评估方法中的MR扩散加权成像（diffusion weighted imaging, DWI）在食管癌放化疗效果评估中的应用价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集2015年10月—2017年1月于山西省肿瘤医院经病理学检查证实的30例食管癌患者，其中男性20例，女性10例；年龄51~85岁，平均年龄64.7岁。发病部位：食管上段13例，中段15例，下段2例；病理学类型：鳞癌28例，腺癌2例。所有患者确诊时均未进行任何其他治疗，确诊后均接受同步放化疗，治疗前后均行常规磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）及DWI检查。

1.2 治疗方案

放疗方案：6 MV X线适形调强放疗。化疗方案：FP（5-氟尿嘧啶+顺铂）、TP（紫杉醇+顺铂）、FOLFOX4（5-氟尿嘧啶+奥沙利铂+亚叶酸钙）。

1.3 检查方法

采用PHILIPS Achieva 3.0 T TX 超导型MRI仪，16通道体部相控阵线圈。检查前准备：于检查前1 d晚进流食，禁食12 h。检查前训练患者呼吸配合。扫描序列：T1WI横轴位、T2WI横轴位脂肪抑制序列、T2WI冠状位、T2WI矢状位、DWI横轴位（ b 值选0、800 s/mm²）。扫描参数：重复时间（repetition time, TR）为1 700 ms，回波时间（echo time, TE）为60 ms，层厚5 mm，层间距0.5 mm，矩阵256×256，视野（field of view, FOV）为375 mm×300 mm。

1.4 图像处理

由2名有10年以上MRI诊断经验的影像科医师分别阅片，共同协商确定病灶范围，并分别对病灶进行测量，取3次测量的平均值，再取两人测量结果的平均值作为最终结果。感兴趣区（region of interest, ROI）的选取参考常规T2WI上肿瘤病灶的位置、形态，观察肿瘤在DWI图像上的信号强度变化，尽量避开囊变坏死区，选取病变显示最大层面作为ROI，在表现扩散系数（apparent diffusion coefficient, ADC）图上尽量选择在同一区域。

1.5 观察指标

患者性别、年龄；治疗前后病灶的最大长度、最大厚度及ADC值；治疗前后病变的长度差值、长度变化率（长度差值/治疗前长度）、厚度差值、厚度变化率（厚度差值/治疗前厚度）、ADC差值、ADC值变化率（ADC差值/治疗前ADC值）。

1.6 分组标准

根据实体瘤疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors, RECIST），将治疗后的患者分为缓解组〔完全缓解（complete response, CR），即肿瘤完全消失，至少维持4周；部分缓解（partial response, PR），即肿瘤长径缩小 $\geq 30\%$ 〕与未缓解组〔疾病进展（progressive disease, PD），即肿瘤长径增加 $\geq 20\%$ ；疾病稳定（stable disease, SD），即肿瘤长径变化介于PR与PD之间〕。

1.7 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用配对 t 检验比较两名影像科医师测量的ADC值差异是否有统计学意义，采用Fisher精确检验分析患者性别对治疗效果的影响，采用两独立样本 t 检验分析患者年龄对治疗效果的影响，采用配对 t 检验比较治疗前后病灶的长度、厚度及ADC值，采用两独立样本 t 检验比较两组治疗前后病灶的长度差值、长度变化率、厚度差值、厚度变化率、ADC差值及ADC值变化率。对于治疗前后差异有统计学意义的指标，绘制受试者工作特征（receiver

operating characteristic, ROC) 曲线, 得出相应阈值及诊断灵敏度和特异度。

2 结 果

2名影像科医师测量的ADC值差异无统计学意义(表1)

表1 两名影像科医师测量的ADC值

组别	例数	$\bar{x} \pm s$	t值	P值
治疗前			-1.129	0.268
医师1	30	1.170 ± 0.248		
医师2	30	1.200 ± 0.233		
治疗后			-1.260	0.218
医师1	30	1.756 ± 0.351		
医师2	30	1.791 ± 0.343		

ADC值单位: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

本组共30例患者, 其中男性20例, 女性10例。结果显示, 性别和年龄对食管癌放化疗效果无明确影响(表2~3)

表2 食管癌患者性别对放化疗效果的影响

组别	男性	女性	χ^2 值	P值
缓解组	12	4	1.071	0.301
未缓解组	8	6		

表3 食管癌患者年龄对放化疗效果的影响

组别	$\bar{x} \pm s$	t值	P值
缓解组	68.38 ± 8.539	0.478	0.636
未缓解组	66.93 ± 8.024		

年龄单位: 岁

食管癌患者放化疗前后病灶的长度、厚度及ADC值的差异有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗后病灶的长度、厚度缩小, ADC值升高(表4)。

表4 食管癌患者放化疗前后病灶的长度、厚度及ADC值的对比

组别	例数	$\bar{x} \pm s$	t值	P值
长度			7.704	<0.001
治疗前	30	48.93 ± 16.895		
治疗后	30	41.37 ± 18.072		
厚度			9.061	<0.001
治疗前	30	15.30 ± 4.550		
治疗后	30	9.60 ± 2.699		
ADC值			-10.391	<0.001
治疗前	30	1.178 ± 0.231		
治疗后	30	1.762 ± 0.344		

ADC值单位: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 长度和厚度单位: mm

本研究中缓解组患者16例, 未缓解组14例(图1~2)。结果显示, 放化疗前后病灶的长度差值、长度变化率、厚度差值、厚度变化率等差异无统计学意义, 而ADC差值、ADC值变化率差异有统计学意义($P < 0.05$, 表5)。

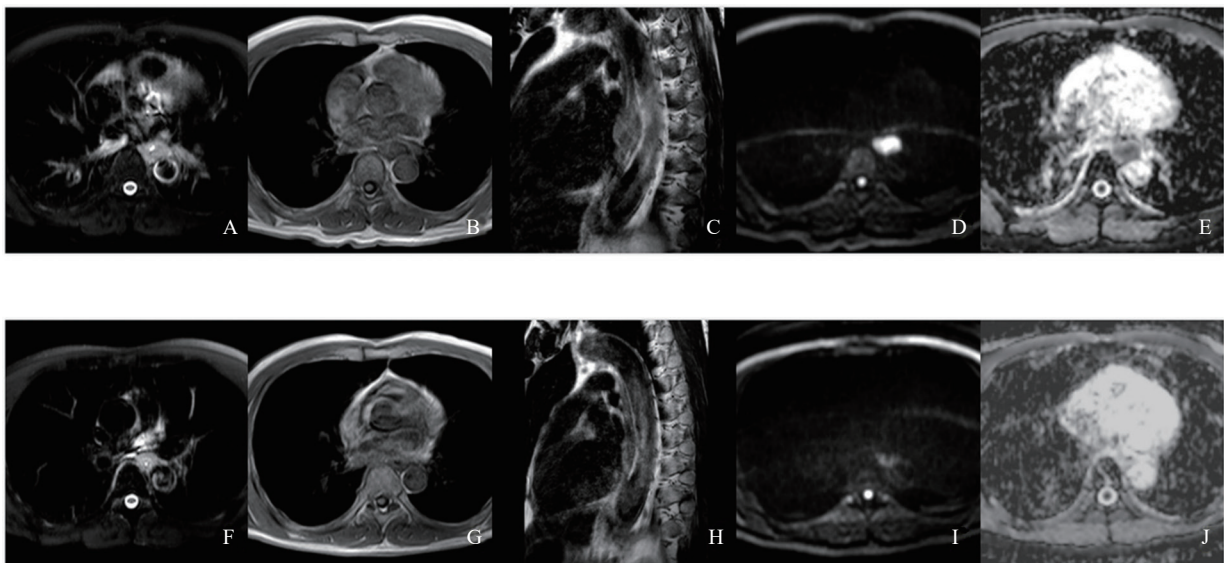


图1 缓解组患者放化疗前后比较

男性, 60岁, T2WI脂肪抑制序列横轴位治疗后(F)较治疗前(A)、T1WI横轴位治疗后(G)较治疗前(B)病变处食管壁变薄。T2WI矢状位治疗后(H)较治疗前(C)显示食管中段肿瘤上下径缩小, 局部管腔仍有狭窄。DWI横轴位治疗后(I)较治疗前(D)高信号明显减低。横轴位ADC图治疗后(J)较治疗前(E)示 $b=800 \text{ s}/\text{mm}^2$ 时病变处低信号区信号升高, 范围明显缩小

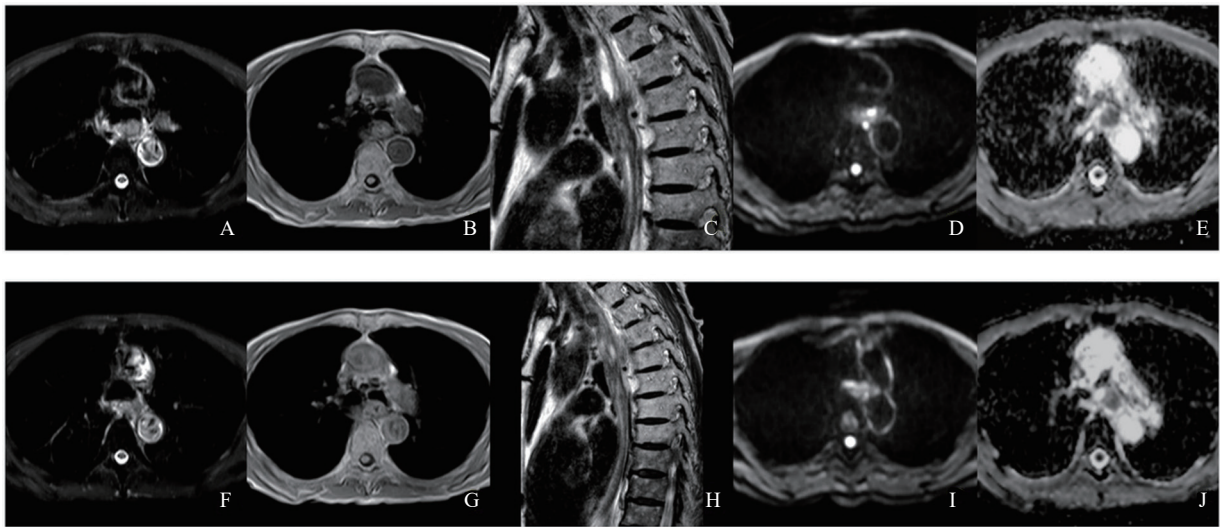


图2 未缓解组患者放化疗前后比较

男性，80岁，T2WI脂肪抑制序列横轴位治疗后（F）较治疗前（A）、T1WI横轴位治疗后（G）较治疗前（B）病变处食管壁变化不明显。T2WI矢状位治疗后（H）较治疗前（C）显示食管中段肿瘤上下径略缩小，局部管腔仍狭窄。DWI横轴位治疗后（I）较治疗前（D）病变处仍呈高信号，范围未见明显缩小。横轴位ADC图治疗后（J）较治疗前（E）示 $b=800 \text{ s/mm}^2$ 时病变处仍为低信号，范围未见明显变化

表5 缓解组与未缓解组食管癌患者放化疗前后病灶各项指标对比

指标	例数	$\bar{x} \pm s$	t值	P值
长度差值			0.697	0.496
缓解组	16	8.25 ± 2.352		
未缓解组	14	6.79 ± 7.547		
长度变化率			1.688	0.104
缓解组	16	0.218 ± 0.116		
未缓解组	14	0.137 ± 0.143		
厚度差值			0.614	0.544
缓解组	16	6.06 ± 3.660		
未缓解组	14	5.29 ± 3.268		
厚度变化率			1.755	0.090
缓解组	16	0.393 ± 0.145		
未缓解组	14	0.302 ± 0.140		
ADC值差值			4.557	<0.001
缓解组	16	0.769 ± 0.223		
未缓解组	14	0.372 ± 0.252		
ADC值变化率			4.984	<0.001
缓解组	16	0.708 ± 0.210		
未缓解组	14	0.314 ± 0.221		

ADC值单位： $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ；厚度和长度单位：mm

分析食管癌患者放化疗前后ADC差值及ADC值变化率的ROC曲线，结果显示ADC差值达 $0.630 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时可认为患者在治疗后缓解，灵敏度和特异度分别为81.3%、85.7%；ADC值变化率达0.559时可认为患者在治疗后缓解，灵敏度和特异度分别为87.5%、85.7%（图3，表6）。

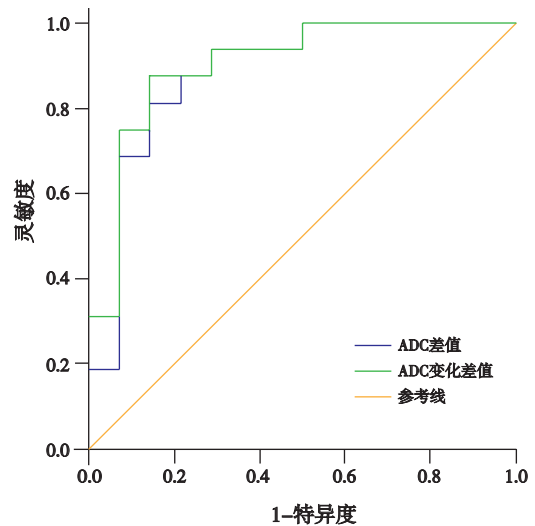


图3 食管癌患者放化疗前后ADC差值及变化率的ROC曲线

表6 食管癌患者放化疗前后ADC差值、ADC值变化率的ROC曲线分析

组别	最佳阈值	灵敏度	特异度
ADC差值	0.630	81.3%	85.7%
ADC值变化率	0.559	87.5%	85.7%

ADC值单位： $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

3 讨论

我国食管癌的发病率处于较高水平，尤其是在山西、河南等高发地区，已成为威胁人类

健康的重要因素^[2-3]。食管癌的主要临床表现为进食哽咽及吞咽困难, 早期症状无特异性且起病隐匿, 多数患者就诊时已处于中晚期^[8]。目前, 手术切除是食管癌的主要临床治疗手段。但据统计, 单纯手术治疗的5年生存率仅为8%~30%^[9], 而且一部分患者在初诊时已有远处转移或发病部位不适宜手术, 对于这一部分患者临床往往采用放化疗为主的综合治疗, 以达到缩小病灶、缓解症状的目的^[6-11]。

食管癌放化疗效果评估方法主要有肿瘤标志物、Karnofsky评分(Karnofsky performance score, KPS)、影像学评价等。肿瘤标志物评价存在一定的假阳性率和假阴性率, KPS评分主观性强, 而影像学评价较为客观准确, 是目前临床较为常用的方法。影像学评估方法主要有X线钡餐造影、超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)、CT、MRI、PET/CT, 其各有所长, 但很难均衡准确与灵敏两方面。DWI作为一种功能成像, 能反映水分子的扩散程度, 可从功能学角度进行疗效评价和预后评估^[12-13], 而功能学改变往往先于形态学变化, 这为早期、敏感地判断疗效奠定了基础。

食管癌好发于50岁以上的中老年人, 男性略多于女性^[6, 8]。而本研究分析了30例食管癌患者的临床资料, 发现患者性别、年龄与放化疗效果不存在明显相关性, 与蒋鸣等^[14]的研究结果一致。此外, 病理学类型是否影响治疗效果, 国外有相关报道^[15-16], 但样本量较小, 病理学类型较单一, 仅有2例腺癌患者, 故未进行统计学分析, 需进一步增加样本量以完善相关分析。

多项研究表明, 化疗可在放疗过程中提高肿瘤的局部控制率, 增加其敏感性^[6, 17-18], 因此同步放化疗成为目前治疗食管癌的主要方法之一。本组30例患者放化疗前后病变的长度、厚度及ADC值差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗后病灶的长度及厚度均缩小, ADC值升高, 证明放化疗对食管癌有治疗作用, 与De Cobelli等^[19]报道的结果一致。恶性肿瘤细胞密集, 限制了水分子的自由扩散, 导致ADC值较正常组织降低, 经过治疗后, 肿瘤细胞膜被破坏、

裂解, 细胞死亡, 水分子扩散增加, ADC值上升^[20-21]。但由于个体差异的存在, 不同患者对放化疗的敏感性也不尽相同。

本研究比较未缓解组与缓解组食管癌患者在放化疗前后病灶的长度差值、长度变化率、厚度差值、厚度变化率、ADC差值、ADC值变化率, 前4项指标均不能作为疗效评价的指标($P > 0.05$), 表明常规MRI序列在评价早期放化疗效果方面存在很大局限性, 与蒋鸣等^[14]、陈伟等^[22]的研究结果一致。其原因可能是放化疗引起的坏死、纤维化及瘤周水肿等因素干扰了影像科医师对实际病灶范围的判断与测量。但两组之间ADC差值及ADC值变化率的差异有统计学意义($P < 0.05$), 缓解组的ADC差值和ADC值变化率高于未缓解组, 与国内外学者^[14, 22-23]的研究结果相似, 表明ADC值的变化可用于食管癌患者放化疗疗效的评价。对ADC差值及ADC值变化率进行ROC曲线分析, 发现ADC差值为 $0.630 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 和ADC值变化率为0.559可视为缓解与否的临界值, 其诊断灵敏度与特异度分别为81.3%、85.7%和87.5%、85.7%。陈伟等^[22]的研究显示, ADC值变化率为0.155被认为判断治疗是否有效的临界值, 其灵敏度、特异度分别为86.7%、70.0%; 而Imanishi等^[23]则认为ADC值变化率为0.15是临界值, 其灵敏度、特异度分别为71%、85%。这几项研究结果均与本研究有一定出入, 可能与本研究样本量较小及个体差异、扫描仪器和测量误差等因素有关。

综上所述, DWI较为成熟, 已成为身体各部位常用的检查序列, 在实际工作中简单易行, 可用于食管癌患者放化疗效果的评估, 且ADC值可对疗效评价进行量化分析, 从而为指导临床诊断与治疗提供重要信息。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] 乔友林. 食管癌流行病学研究的重要里程碑 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(12): 500-501.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADA P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

- [4] IKEBE M, MORITA M, YAMAMOTO M, et al. Neoadjuvant therapy for advanced esophageal cancer: the impact on surgical management [J] . *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 64(7): 386–394.
- [5] VARGHESE T K JR, HOFSTETTER W L, RIZK N P, et al. The Society of Thoracic Surgeons guidelines on the diagnosis and staging of patients with esophageal cancer [J] . *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(1): 346–356.
- [6] 张东峰, 赵学红, 张艳明. 三维适形放疗联合紫杉醇、顺铂同步化疗治疗老年中晚期食管癌患者的临床研究 [J] . *肿瘤研究与临床*, 2014, 26(4): 268–270.
- [7] 牛中喜, 陈龙奇. NCCN 2013食管癌临床实践指南解读 [J] . *中国胸心血管外科临床杂志*, 2014, 21(1): 5–6.
- [8] SHORT M W, BURGERS K G, FRY V T. Esophageal cancer [J] . *Am Fam Physician*, 2017, 95(1): 22–28.
- [9] HYGSTROM J R, POSNER M C. Neoadjuvant strategies for the treatment of locally advanced esophageal cancer [J] . *J Surg Oncol*, 2010, 101(4): 299–304.
- [10] BERRY M F. Esophageal cancer: improvements in treatment, staging, and now prognostic indicators? [J] . *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 28(2): 559–560.
- [11] MUNGO B, MOLENA D, STEM M, et al. Does neoadjuvant therapy for esophageal cancer increase postoperative morbidity or mortality? [J] . *Dis Esophagus*, 2015, 28(7): 644–651.
- [12] 尉志红, 靳宏星. 食管癌放化疗疗效影像学评估方法的研究进展 [J] . *肿瘤研究与临床*, 2015, 27(7): 499–501.
- [13] LEE G, I H, KIM S J, et al. Clinical implication of PET/MR imaging in preoperative esophageal cancer staging: comparison with PET/CT, endoscopic ultrasonography, and CT [J] . *J Nucl Med*, 2014, 55(8): 1242–1247.
- [14] 蒋 鸣, 陶 华, 沈 波, 等. MR扩散加权成像对食管癌患者同步放化疗疗效的预测价值 [J] . *现代肿瘤医学*, 2016, 24(22): 3563–3567.
- [15] FASSAN M, REALDON S, VIANELLO L, et al. Squamous cell carcinoma antigen (SCCA) is up-regulated during Barrett's carcinogenesis and predicts esophageal adenocarcinoma resistance to neoadjuvant chemotherapy [J] . *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24372–24379.
- [16] KIDANE B, SULMAN J, XU W, et al. Baseline measure of health-related quality of life (Functional Assessment of Cancer Therapy–Esophagus) is associated with overall survival in patients with esophageal cancer [J] . *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 151(6): 1571–1580.
- [17] YAO B, TAN B, WANG C, et al. Comparison of definitive chemoradiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J] . *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(7): 2367–2372.
- [18] YIN H, E M, ZHANG H, et al. The outcomes of radiotherapy and factors that predict overall survival in elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma [J] . *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(6): 742–749.
- [19] DE COBELLI F, GIGANTI F, ORSENIGO E, et al. Apparent diffusion coefficient modifications in assessing gastro-esophageal cancer response to neoadjuvant treatment: comparison with tumour regression grade at histology [J] . *Eur Radiol*, 2013, 23(8): 2165–2174.
- [20] LAUN F B, FRITZSCHE K H, KUDER T A, et al. Introduction to the basic principles and techniques of diffusion-weighted imaging [J] . *Radiology*, 2011, 51(3): 170–179.
- [21] DE FIGUEIREDO E H, BORGONOVI A F, DORING T M. Basic concepts of MR imaging, diffusion MR imaging, and diffusion tensor imaging [J] . *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2011, 19(1): 1–22.
- [22] 陈 伟, 周胜利, 苗重昌, 等. DWI在食管癌同期放化疗早期疗效评价中的初步研究 [J] . *中华放射肿瘤学杂志*, 2014, 23(4): 312–316.
- [23] IMANISHI S, SHUTO K, AOYAGI T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting the early response to chemoradiotherapy of advanced esophageal squamous cell carcinoma [J] . *Dig Surg*, 2013, 30(3): 240–248.

(收稿日期: 2019-03-21 修回日期: 2019-04-29)