

食管癌分期及放化疗疗效的磁共振定量评价进展

陈艳丽, 陈繁, 张小明, 陈天武

陈艳丽, 陈繁, 张小明, 陈天武, 川北医学院附属医院放射科 医学影像四川省重点实验室 四川省南充市 637000

陈天武, 教授, 临床医学博士, 硕士生导师, 主要从事腹部CT/MRI研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81571645
四川省青年科技创新研究团队专项计划基金资助项目, No. 2015TD0029
四川省省属高校科研创新团队建设计划基金资助项目, No. 15TD0023

作者贡献分布: 本研究由陈天武与张小明设计、修改论文; 由陈艳丽与陈繁写作完成。

通讯作者: 陈天武, 教授, 临床医学博士, 硕士生导师, 637000, 四川省南充市文化路63号, 川北医学院附属医院放射科, 医学影像四川省重点实验室。chentw@aliyun.com
电话: 0817-2262236

收稿日期: 2016-01-05
修回日期: 2016-01-19
接受日期: 2016-01-23
在线出版日期: 2016-04-08

Magnetic resonance imaging for quantitative staging and evaluation of chemoradiotherapeutic effect in esophageal carcinoma

Yan-Li Chen, Fan Chen, Xiao-Ming Zhang, Tian-Wu Chen

Yan-Li Chen, Fan Chen, Xiao-Ming Zhang, Tian-Wu Chen, Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Sichuan Key Laboratory of Medical Imaging, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81571645; Sichuan Provincial Special Project for Youth Science and Technology Innovation Team, No. 2015TD0029; the Construction Plan for Scientific Research Team of Sichuan Provincial Colleges and Universities, No. 15TD0023

Correspondence to: Tian-Wu Chen, Professor, Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Sichuan Key Laboratory of Medical Imaging, 63 Wenhua Road, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. chentw@aliyun.com

Received: 2016-01-05
Revised: 2016-01-19
Accepted: 2016-01-23
Published online: 2016-04-08

Abstract

Esophageal carcinoma is a common digestive malignant tumor. Evaluation of the stage and response to chemoradiotherapy of the carcinoma is very important for the treatment decision making and adjustment of therapeutic protocol. To date, a variety of imaging techniques have been used for staging and monitoring response to therapy, but most of the procedures are invasive or of radiation exposure. Moreover, most of the techniques evaluating esophageal cancer are based on morphologic changes. As a non-invasive and non-ionising examination technique, magnetic resonance imaging can quantitatively evaluate this cancer. Nowadays magnetic resonance quantitative technique has progressed greatly in staging and monitoring response to therapy of esophageal carcinoma. This paper focuses on the quantitative evaluation of stage and chemoradiotherapeutic effect in esophageal carcinoma using magnetic resonance imaging.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal carcinoma; Stage; Chemoradiotherapy; Magnetic resonance imaging

Chen YL, Chen F, Zhang XM, Chen TW. Magnetic

背景资料

虽然目前已有多种影像学技术应用用于食管癌分期及放化疗疗效评估, 但多为有创性或有辐射损伤, 且多以形态学改变为基础。近年来的研究表明, 磁共振定量技术作为无创性新技术, 可对食管癌分期及放化疗疗效进行定量评估, 有助于食管癌的精准治疗及治疗方案的调整。

同行评议者

姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科; 李苏宜, 教授, 主任医师, 安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科 (肿瘤内三科)

■ 研发前沿

磁共振新序列、快速成像技术、心电门控技术及更完善的数据分析模型在食管癌分期及放化疗疗效评估方面的应用是该领域亟待研究的问题。

resonance imaging for quantitative staging and evaluation of chemoradiotherapeutic effect in esophageal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1469-1476 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1469.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1469>

摘要

食管癌是消化系常见的恶性肿瘤, 其分期有助于临床治疗方案的制定, 放化疗疗效评估对治疗方案的调整起着至关重要的作用。目前已有多种影像学技术应用于食管癌术前分期及疗效评估, 但多为有创性或辐射, 并且多以形态学改变为基础。磁共振定量技术作为一种无创伤、无辐射新检查技术, 可以通过量化的参数对病变进行评价。磁共振定量技术目前在评价食管癌分期及放化疗疗效方面取得了较大进展, 本文就食管癌分期及放化疗疗效的磁共振定量评价进行系统阐述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管癌; 分期; 放化疗; 磁共振成像

核心提示: 在食管癌发生、进展及放化疗过程中, 肿瘤组织结构、生化代谢及微循环不断发生变化, 这些变化通过磁共振定量技术如磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy)、动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced MRI)进行检测, 对食管癌分期及放化疗疗效进行定量评估, 帮助临床制定更有效的个体化治疗方案, 并及时调整治疗方案。

陈艳丽, 陈繁, 张小明, 陈天武. 食管癌分期及放化疗疗效的磁共振定量评价进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1469-1476 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1469.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1469>

0 引言

食管癌是全球常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率分别占世界恶性肿瘤的第9位和第6位^[1]。随着食管癌早期诊断和个体化、综合化治疗方案的应用, 其5年生存率由15%提高到了25%^[2]。早期患者可通过手术根治, 但多数患者就诊时已达中晚期, 多以根治性手术辅以放、化疗为主要治疗方案, 因此治疗前准确分期, 治疗后及时进行疗效评估, 对于个体化治疗方案的制定及调整至关重要。超声内镜是食管癌治疗前分期常用的影像检查技术, 但其

操作复杂, 具有探测范围小、不易通过狭窄食管腔、诊断结果受操作者个人经验影响大等缺点, 使其在食管癌准确分期方面应用受限^[3]。CT检查软组织分辨率低, 不能准确显示食管癌对食管壁的浸润深度, 并且主要通过粗略测量肿瘤最大径变化进行疗效评估, 但肿瘤的最大径变化多出现在治疗后期; 随着分子靶向药物及生物基因等治疗技术的出现, 其早期疗效通常不体现在肿瘤大小的变化上^[4,5], 表明CT难以对食管癌治疗早期效果作出评价。PET-CT广泛应用于肿瘤分期及疗效评价^[6], 但其很难鉴别某些良恶性氟脱氧葡萄糖(flucoseoxyglucose, FDG)异常积聚, 且有辐射损伤, 导致其应用受限^[7]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)具有软组织分辨率高、多方位、多序列、多参数成像等优点, 并且是一种无创伤、无辐射的检查, 但常规MRI在食管癌的应用多局限于形态学方面。随着高场强核磁体的应用及各种新技术的快速发展, MRI对食管癌的定量研究越来越多, 而且主要集中在用磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)及灌注成像或动态增强扫描对食管癌分期及放化疗疗效进行评估, 其应用价值日益凸显, 本文就食管癌分期及放化疗疗效的磁共振定量评价研究进展进行评述。

1 DWI

1.1 基本概念

1.1.1 原理: DWI是通过MRI控制活体组织中水分子的磁化状态, 却不影响其扩散过程, 来检测活体组织中水分子的扩散运动, 从而间接反应细胞密度、组织结构等方面信息的无创性磁共振功能成像。

1.1.2 b值: 扩散敏感因子, MR各成像序列对扩散运动表现的敏感程度, 是对扩散运动能力检测的指标。b值较小时, 可获得较高信噪比的DWI图像, 但对水分子扩散运动的检测不敏感, 受其他运动的影响较大, 如组织血流灌注造成的水分子运动等。b值越大, 对水分子扩散运动越敏感, 但DWI图像信噪比降低, 磁敏感伪影和图像变形也逐渐加重。因此b值的选择对DWI非常重要, 但实际上b值的合理选择较困难, 目前用于评价人体内病变的b值一般介于0-1000 s/mm²^[8]。

1.1.3 表观扩散系数值计算: DWI图像通过量化

的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来进行分析^[9]. ADC值计算公式: $ADC = (\ln S_1/S_2)/(b_2-b_1)$, b_1 、 b_2 分别为施加的两个扩散敏感因子, S_1 、 S_2 分别为施加扩散敏感梯度场后同一部位的组织信号强度. 选取病变部位显示最大最清楚的层面作为感兴趣区(region of interest, ROI), 每个ROI反复测量ADC值多次, 取其平均值^[10].

1.2 DWI在食管癌诊断中的应用 在肿瘤特别是恶性肿瘤中, 由于肿瘤细胞生长、增殖迅速导致局部组织密度增加, 其内水分子扩散受限, 在DWI呈高信号, ADC值降低, 这是扩散加权成像在肿瘤应用中的生物学基础^[11,12]. Aoyagi等^[13,14]研究发现, 食管鳞癌组织的ADC值较正常食管壁明显降低, 并且食管鳞癌组织的ADC值与肿瘤直径、鳞状细胞癌抗原、细胞角化蛋白、肿瘤胶原基质、肿瘤血管内皮生长因子均呈负相关, 从而得出结论: 通过量化的ADC值可以对食管鳞癌进行诊断. Weber等^[15]研究, 发现食管腺癌组织的ADC值较正常食管壁明显降低, 表明量化的ADC值也可以对食管腺癌进行诊断. Sakurada等^[16]对24例食管癌患者进行研究, 发现原发性食管癌平均ADC值为 $1.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0.29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 但其中仅有1例为食管腺癌(4.2%), 23例为食管鳞癌(23/24), 这是因为在亚洲、日本食管鳞癌占大多数. 这些研究表明, DWI有助于食管癌的检测.

1.3 DWI在食管癌分期中的应用 Aoyagi等^[13]研究, 发现食管鳞癌组织的ADC值与其临床分期呈负相关, T1期食管鳞癌组织ADC值明显高于T3和T4期, T2期食管鳞癌组织ADC值也高于T3和T4期; N0期食管鳞癌组织ADC值高于N1期; 进展期食管鳞癌组织ADC值明显低于早期食管鳞癌组织, 并且I期食管鳞癌组织ADC值与III期和IV期具有明显差异, II期与III期和IV期食管鳞癌组织ADC值也存在明显差异. 这为临床制定合理的治疗方案提供了有效信息.

Vandecaveye等^[17]研究, 发现良性淋巴结的 $ADC_{b0-1000}$ 值(即通过 $b=0 \text{ s/mm}^2$ 和 $b=1000 \text{ s/mm}^2$ 图像的平均信号值所计算出的ADC值)为 $1.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 恶性淋巴结的 $ADC_{b0-1000}$ 值为 $0.85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 并且以 $ADC_{b0-1000}$ 值等于 $0.94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为最佳界限值, 对良恶性淋巴结鉴别的敏感

度、特异性、准确率分别为84%、94%、91%; 对颈部淋巴结良恶性鉴别的敏感度、特异性、准确率分别为94%、97%、97%. 从而得出结论: 相对于快速自旋回波, DWI在淋巴结分期和发现黏膜下淋巴结转移方面具有优越性. Sakurada等^[16]报道, 转移性淋巴结的平均ADC值为 $1.46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 比非转移性淋巴结显著增高. 但Abdel Razek等^[18]研究却发现, 转移性淋巴结ADC值显著低于炎性及正常淋巴结ADC值, 并且与二者之间无重叠. 这可能与研究者所选择的成像参数及ADC数据分析模式不同有关.

1.4 DWI在食管癌放化疗疗效评估中的应用 经过有效的抗肿瘤治疗, 使肿瘤细胞凋亡、破裂、溶解, 细胞外间隙增宽, 水分子扩散增加, ADC值升高. 在许多动物实验中, 放疗或化疗后ADC值升高早于形态学改变, 对疗效评估及预后判断都有极为重要的参考价值^[19,20]. 有研究报道, 在食管癌放疗早、中、晚期, 对放疗有应答的肿瘤的ADC值变化率与无应答者的ADC值变化率均存在明显差异, 而两者的肿瘤大小变化率在放疗早期无明显差异^[21]. Imanishi等^[22]研究也发现, 对于中晚期食管鳞癌, 在放射治疗剂量达20 Gy的早期放疗, 疗效好的食管癌组织ADC变化值明显高于无应答者; 并且将 $1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 作为ADC变化值的临界值时, 其预测治疗疗效的敏感度、准确率分别为79%、74%. van Rossum等^[23]也曾报道放化疗疗效好的食管癌ADC变化值比疗效较差、无应答者均高. De Cobelli等^[24]研究还发现, 食管癌治疗前后ADC变化值与肿瘤萎缩分级密切相关. 而肿瘤萎缩分级, 是根据放化疗后残余肿瘤细胞的百分比进行的, 肿瘤萎缩分级越高, 则其残余肿瘤细胞百分比越高^[25]. 另外, Aoyagi等^[26]对食管鳞癌研究发现, 治疗前食管鳞癌组织ADC值较高者比ADC值较低者放化疗疗效好, 并且食管鳞癌组织ADC值较高组比ADC值较低组生存率高. Wang等^[27]也对食管鳞癌研究, 发现治疗后食管鳞癌ADC值较治疗前明显升高. 因此, 量化的ADC值不仅可用于食管鳞癌的疗效评估, 还可用于其疗效预测. Weber等^[15]对食管腺癌进行研究, 发现治疗前腺癌组织ADC值较正常食管壁低, 治疗后其ADC值增加, 得出结论: 量化的ADC值也可应用于食管腺癌的放化疗疗效评估.

■ 相关报道

通过食管鳞癌组织表观扩散系数数值的检测, 对食管鳞癌进行分期的应用价值, Aoyagi等进行了较详细的研究. 在治疗过程中, 食管癌肿瘤组织体积变化之前, 利用动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)可对食管癌放化疗疗效进行评估.

■ 创新盘点

本文重点阐述了磁共振扩散加权成像、磁共振波谱成像、DCE-MRI在食管癌分期及放化疗疗效评估方面的研究进展, 可以更系统的了解磁共振定量技术在食管癌分期及放化疗疗效评估方面的应用价值。

不同的研究者选择的成像参数及ADC数据分析模式不同, 得出的结论存在差异. 但随着MRI技术的不断发展、成像参数及数据分析模式的不断完善, DWI作为一种无创性功能成像技术, 在食管癌分期及放化疗疗效评估, 特别是疗效评估方面的应用前景将越来越广阔。

2 MRS

2.1 原理 MRS是利用磁共振基本成像原理和化学位移作用, 对特定原子核及其化合物进行定量分析, 反映肿瘤和正常组织不同生化代谢信息的无创性检查. 化学位移是MRS的基础, 在特定的均匀外加静磁场中, 同一原子核位于不同的化学结构中, 其进动频率也有差别. 因为环绕原子核运动的电子云的结构及运动方式不同, 产生不同的局部磁场强度, 引起该原子核的进动频率发生变化, MRS可探测得到这种变化. 在相同环境条件下, 由于所处的分子结构不同所致的同一原子核进动频率出现差异的现象被称为化学位移现象. MRS技术, 是在磁共振技术的基础上发展起来的, 其功能比磁共振更强, 能在分子水平反映人体内病变信息^[28].

2.2 MRS在食管癌诊断中的应用

2.2.1 食管癌组织标本波谱成像: 在肿瘤发生、发展及转移过程中, 由于癌基因的激活及抑癌基因的失活, 导致细胞中的糖、蛋白质、脂类及核酸等物质的含量及结构发生变化, 从而导致细胞功能、结构发生改变. 而这些物质基本上都由¹H、¹³C、¹⁵N和¹⁷O等组成, 因此这些具有奇数质子或奇数中子且具有磁矩的原子核的小分子在特定的磁场中便可产生特定的核磁共振波谱^[29]. Yang等^[30]研究报道, 利用高分辨率魔角旋转¹H-NMR对食管鳞癌及邻近正常食管组织标本进行代谢组学分析, 不仅可以鉴别食管鳞癌与正常食管组织, 还可鉴别中、高分化的食管鳞癌. Mukherji等^[31]研究发现, 食管鳞癌组织胆碱复合物(choline-containing compounds, Cho)含量较正常食管平滑肌明显增高, 且胆碱复合物与肌酸(creatine, Cr)的比值也明显高于正常食管平滑肌, 但仅在长回波时间有明显区别. 研究^[32,33]表明, MRS对鉴别正常食管与Barrett食管及食管腺癌有很高精度, 并且癌变的Barrett食管黏膜上皮与未癌变

的Barrett食管黏膜上皮MRS谱线特征也有明显区别. 研究^[34]还发现, MRS成像可从癌组织代谢物的早期改变对食管癌进行早期诊断.

2.2.2 食管癌组织血清、血浆及尿液标本波谱成像: 血清、血浆代谢物是潜在的肿瘤生物标志物, 一些代谢物浓度的改变是由信号传导通路、蛋白质表达及其他分子机制的改变所致, 这是机体在癌变过程中根据环境变化做出的生物化学适应, 从而为肿瘤的发展提供适宜的条件^[35,36]. 这些代谢物的变化随着血液流动至全身各系统. Zhang等^[37]通过对食管癌和健康人血清标本进行¹H-NMR检测, 发现有12种生化代谢物与食管癌密切相关. 与健康对照组相比, 食管癌患者血清乳酸、乙酸乙酯、 β -羟丁酸、谷氨酰胺、谷氨酸含量增加, 而酪氨酸、脂类、乙酸盐类及葡萄糖类含量则降低. 另有研究发现, 进行血浆¹H-NMR检测是鉴别食管腺癌患者与健康人的一种无创且有效的方法, 并得出8种对鉴别食管癌患者与健康人具有较高敏感度与选择性的代谢标志物, 这8种代谢标志物分别为葡萄糖、乳酸、柠檬酸、 β -羟基丁酸、赖氨酸、谷氨酰胺、肌酐及一种不知名的代谢物; 并且还指出通过¹H-NMR检测的8种代谢物与液相色谱-质谱法(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)检测的代谢物相结合对于区分食管癌与健康人更具有优势^[38,39]. 食管癌患者微量代谢物既存在于血液, 也存在于排泄物中. 研究^[40,41]发现, 尿液标本进行¹H-NMR检测对鉴别食管癌患者与健康人具有较高敏感度与特异性, 并可作为一种非侵入性检查技术, 该检查在鉴别食管癌患者与健康人方面的应用具有很大潜能.

2.3 MRS在食管癌分期中的应用 目前利用MRS对食管癌分期的研究主要局限于体外标本研究. 随着食管癌的进展, 为了给肿瘤细胞提供适宜的生存条件, 肿瘤细胞的各种代谢物也随之改变. Wang等^[42]对食管癌及正常食管黏膜标本进行体外¹H-NMR研究, 共鉴定出45种代谢物, 其中12种与食管癌分期密切相关, 12种代谢物分别为葡萄糖、甲酸、腺苷一磷酸(adenosine monophosphate, AMP)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)、肌酸、肌酐、二甲胺(dimethylglycine, DMG)、二甲基甘氨酸(dimethylamine, DMA)、三甲胺(trimethylamine, TMA)、

短链脂肪酸、乙酸盐、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA). 而这12种代谢物分别参与了能量、脂肪及胆碱代谢; 并且通过正交偏最小二乘判别分析方法(orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA)还能很好地鉴别不同期别的食管癌组织及正常食管黏膜. Merchant等^[43]研究还发现, 随着食管癌T分期的增加, 食管癌组织中双氢神经鞘磷脂(4,5-dihydrosphingomyelin, DHSM)含量逐渐增加, 而溶烷酰卵磷脂(lysoalkylacylphosphatidylcholine, LAAPC)含量逐渐减少; 随着食管癌分级的增加, 食管癌组织中磷脂酰甘油(phosphatidylglycerol, PG)和溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC1)含量逐渐减少; 有淋巴管浸润者PG含量比无淋巴管浸润者低, 差异均具有统计学意义.

虽然目前对食管癌MRS的研究多局限于体外研究, 但其可通过食管癌标本、血清、血浆及尿液等多种途径进行, 并且随着技术的快速发展, MRS作为肿瘤诊断新技术, 其研究及临床应用前景广阔.

3 动态增强磁共振成像

3.1 原理 动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)是利用顺磁性对比剂能缩短组织 T_1 和 T_2 值的原理, 团注顺磁性对比剂, 动态监测正常组织和肿瘤微血管的血流灌注特性, 并对其进行半定量或定量分析. 目前多采用定量分析法, 运用药物动力学模型技术, 对时间-浓度曲线进行数学拟合, 演算出各种能反映肿瘤血管结构和功能的各种定量参数, 其中 K^{trans} 值(对比剂容积转换常数)作为肿瘤血流的标志物已经获得公认^[44-47].

3.2 DCE-MRI在食管癌诊断中的应用 正常情况下, 血管生成是由促血管生成因子与抗血管生成因子很好地控制着, 只有在月经周期、怀孕、伤口的愈合及修复时才会促血管生成^[48]. 然而, 在肿瘤中, 这种促血管生成与抗血管生成的平衡被打破, 形成所谓的“血管生成开关”. 肿瘤细胞内隐藏的促血管生成因子刺激上皮细胞的生成及转移, 最终形成肿瘤的新生血管, 导致肿瘤血管密度较正常组织增加^[49]. 有研究表明, 肿瘤血容量及表面通透性与肿瘤微血管密度呈正相关^[50]. Lei等^[51]研究表明, 早期食管癌组织的 K^{trans} 值、Kep值(速率常数)

均较正常食管增加, 并指出 K^{trans} 值及Kep值在ROC曲线下的面积分别为0.98和0.92, 其对早期食管癌有较高的诊断价值, 可为临床提供早期病灶的信息, 从而提高食管癌治愈率. Chang等^[52]研究表明, 通过量化的 K^{trans} 值还可以准确鉴别食管腺癌与正常组织, 为食管癌诊疗提供信息. 另外, 有研究^[53]报道, 量化的 K^{trans} 值对食管癌病理类型(鳞癌和腺癌)也有一定的鉴别价值, 鳞癌对比剂的摄取率比腺癌低, 但其对比剂血管壁交换率较高. 但有研究^[54]指出, DCE-MRI对于肿瘤分型的主要指标与空间分辨率密切相关, 选择合适范围内的空间分辨率更有助于肿瘤的分型.

3.3 DCE-MRI在食管癌放化疗疗效评估中的应用 放射治疗的辐射损伤, 使肿瘤毛细血管壁肿胀、变性、坏死, 管腔变窄, 血栓形成, 导致血流灌注减少及血管渗漏性降低, 甚至局部纤维化, 从而降低 K^{trans} 值, 因此通过测量、计算 K^{trans} 值对于放化疗疗效评估具有一定的价值^[55]. Oberholzer等^[53]研究发现, 食管癌放化疗后进行DCE-MRI检查, 其通过血管壁的对对比剂的量相对治疗前减少, 通过DCE-MRI检查定量分析可对食管癌治疗过程进行管理与管理. Chang等^[52]也报道, 对放疗有应答者治疗后 K^{trans} 值较治疗前明显降低, 而无应答者治疗前后无明显变化.

目前对DCE-MRI在食管癌诊断及放化疗疗效定量评估方面的研究较少, 对食管癌分期更是鲜有报道, 但作为新的无创性、功能性检查技术, 其对食管癌研究具有很高的价值.

4 其他MRI序列在食管癌转移淋巴结定量评价中的应用

除了以上所述的利用DWI、MRS、DCE-MRI成像对食管癌进行分期及放化疗疗效的定量评价外, Alper等^[56]报道, 发现采用心电触发短时间反转恢复(short time inversion recovery, STIR)可对食管癌患者淋巴结进行定量分析; 良性淋巴结与正常食管信号值比为 0.73 ± 0.30 , 而恶性淋巴结与正常食管信号值比为 2.03 ± 0.40 , 明显高于前者, 通过这些数据得出STIR检出转移性淋巴结的敏感度和特异性分别为81.3%和98.3%. Alper等还指出, 该研究中超过63%的阳性淋巴结短径均 <1 cm. 得出结论: STIR在食管癌N分期方面有一定的应用价值.

应用要点

本文阐述了磁共振定量技术在食管癌分期及放化疗疗效评估方面的研究进展, 为临床制定个体化治疗方案、及时调整治疗方案提供客观的定量影像学依据.

■ 名词解释

正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA): 一种代谢组学数据分析技术, 通过对偏最小二乘判别分析模型进行正交校正处理, 得出的新的数据分析模型, 可以直接显示代谢组内哪些代谢物升高或降低。

5 结论

目前对于食管癌分期及放化疗疗效评估的DWI、MRS及灌注成像或动态增强扫描研究, 不同研究者所采用的磁共振成像参数、数据分析方法等不同, 所得出的结论也存在差异; 一些新序列, 还未用于食管癌的研究。在食管癌分期及放化疗疗效评估方面, 磁共振定量分析技术显示出了很大的优势, 特别是在放化疗疗效评估方面。磁共振对食管的成像受呼吸运动及心脏、大血管脉动影响较大, 相应数据分析受限。随着心电呼吸门控的应用、快速扫描技术等技术的发展, 磁共振在食管癌的定量分期及疗效评估方面将发挥越来越高的研究与应用价值。

6 参考文献

- 1 Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, Allen C, Hansen G, Woodbrook R, Wolfe C, Hamadeh RR, Moore A, Werdecker A, Gessner BD, Te Ao B, McMahon B, Karimkhani C, Yu C, Cooke GS, Schwebel DC, Carpenter DO, Pereira DM, Nash D, Kazi DS, De Leo D, Plass D, Ukwaja KN, Thurston GD, Yun Jin K, Simard EP, Mills E, Park EK, Catalá-López F, deVeber G, Gotay C, Khan G, Hosgood HD, Santos IS, Leasher JL, Singh J, Leigh J, Jonas J, Sanabria J, Beardsley J, Jacobsen KH, Takahashi K, Franklin RC, Ronfani L, Montico M, Naldi L, Tonelli M, Geleijnse J, Petzold M, Shrimel MG, Younis M, Yonemoto N, Breitborde N, Yip P, Pourmalek F, Lotufo PA, Esteghamati A, Hankey GJ, Ali R, Lunevicius R, Malekzadeh R, Dellavalle R, Weintraub R, Lucas R, Hay R, Rojas-Rueda D, Westerman R, Sepanlou SG, Nolte S, Patten S, Weichenthal S, Abera SF, Fereshtehnejad SM, Shiue I, Driscoll T, Vasankari T, Alsharif U, Rahimi-Movaghar V, Vlassov VV, Marcenes WS, Mekonnen W, Melaku YA, Yano Y, Artaman A, Campos I, MacLachlan J, Mueller U, Kim D, Trillini M, Eshrati B, Williams HC, Shibuya K, Dandona R, Murthy K, Cowie B, Amare AT, Antonio CA, Castañeda-Orjuela C, van Gool CH, Violante F, Oh IH, Deribe K, Soreide K, Knibbs L, Kereselidze M, Green M, Cardenas R, Roy N, Tillman T, Li Y, Krueger H, Monasta L, Dey S, Sheikhabahei S, Hafezi-Nejad N, Kumar GA, Sreeramareddy CT, Dandona L, Wang H, Vollset SE, Mokdad A, Salomon JA, Lozano R, Vos T, Forouzanfar M, Lopez A, Murray C, Naghavi M. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015; 1: 505-527 [PMID: 26181261]
- 2 Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400-412 [PMID: 23374478 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6]
- 3 van Zoonen M, van Oijen MG, van Leeuwen MS, van Hillegersberg R, Siersema PD, Vleggaar FP. Low impact of staging EUS for determining surgical resectability in esophageal cancer. *Surg*

- Endosc* 2012; 26: 2828-2834 [PMID: 22692460 DOI: 10.1007/s00464-012-2254-z]
- 4 Subasinghe D, Samarasekera DN. A study comparing endoscopic ultrasound (EUS) and computed tomography (CT) in staging oesophageal cancer and their role in clinical decision making. *J Gastrointest Cancer* 2010; 41: 38-42 [PMID: 19946764 DOI: 10.1007/s12029-009-9105-8]
- 5 Harry VN, Semple SI, Parkin DE, Gilbert FJ. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet Oncol* 2010; 11: 92-102 [PMID: 20129132 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70190-1]
- 6 Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood* 2008; 111: 504-516 [PMID: 17916746 DOI: 10.1182/blood-2007-07-101899]
- 7 Riad R, Omar W, Kotb M, Hafez M, Sidhom I, Zamzam M, Zaky I, Abdel-Dayem H. Role of PET/CT in malignant pediatric lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 319-329 [PMID: 19756591 DOI: 10.1007/s00259-009-1276-9]
- 8 Vandecaveye V, Dirix P, De Keyser F, de Beeck KO, Vander Poorten V, Roebben I, Nuyts S, Hermans R. Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Radiol* 2010; 20: 1703-1714 [PMID: 20179939 DOI: 10.1007/s00330-010-1734-6]
- 9 Khoo MM, Tyler PA, Saifuddin A, Padhani AR. Diffusion-weighted imaging (DWI) in musculoskeletal MRI: a critical review. *Skeletal Radiol* 2011; 40: 665-681 [PMID: 21311884 DOI: 10.1007/s00256-011-1106-6]
- 10 刘辉, 时高峰, 邵娴, 许茜, 贾立涛, 翟英敏. 磁共振弥散加权成像在食管癌放疗疗效中的应用以及评价价值. *中国现代医学杂志* 2014; 24: 58-61
- 11 Yao XZ, Yun H, Zeng MS, Wang H, Sun F, Rao SX, Ji Y. Evaluation of ADC measurements among solid pancreatic masses by respiratory-triggered diffusion-weighted MR imaging with inversion-recovery fat-suppression technique at 3.0T. *Magn Reson Imaging* 2013; 31: 524-528 [PMID: 23200681 DOI: 10.1016/j.mri.2012.09.006]
- 12 Wu X, Pertovaara H, Dastidar P, Vornanen M, Paavola L, Marjomäki V, Järvenpää R, Eskola H, Kellokumpu-Lehtinen PL. ADC measurements in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: a DWI and cellularity study. *Eur J Radiol* 2013; 82: e158-e164 [PMID: 23254159 DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.11.021]
- 13 Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Shimada H, Nabeya Y, Kazama T, Matsubara H. Evaluation of the clinical staging of esophageal cancer by using diffusion-weighted imaging. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2010; 1: 847-851 [DOI: 10.3892/etm.2010.112]
- 14 Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Hayano K, Satoh A, Saitoh H, Shimada H, Nabeya Y, Kazama T, Matsubara H. Apparent diffusion coefficient correlation with oesophageal tumour stroma and angiogenesis. *Eur Radiol* 2012; 22: 1172-1177 [PMID: 22258519 DOI: 10.1007/s00330-011-2359-0]
- 15 Weber MA, Bender K, von Gall CC, Stange A, Grünberg K, Ott K, Haberkorn U, Kauczor HU, Zechmann C. Assessment of diffusion-weighted MRI and 18F-fluoro-deoxyglucose PET/CT in monitoring early response to neoadjuvant

- chemotherapy in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22: 45-52 [PMID: 23539390]
- 16 Sakurada A, Takahara T, Kwee TC, Yamashita T, Nasu S, Horie T, Van Cauteren M, Imai Y. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in esophageal cancer. *Eur Radiol* 2009; 19: 1461-1469 [PMID: 19172278 DOI: 10.1007/s00330-008-1291-4]
 - 17 Vandecaveye V, De Keyser F, Vander Poorten V, Dirix P, Verbeken E, Nuyts S, Hermans R. Head and neck squamous cell carcinoma: value of diffusion-weighted MR imaging for nodal staging. *Radiology* 2009; 251: 134-146 [PMID: 19251938 DOI: 10.1148/radiol.2511080128]
 - 18 Abdel Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S, Alsharaway MK, Tawfik A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006; 16: 1468-1477 [PMID: 16557366]
 - 19 Türkbey B, Aras Ö, Karabulut N, Turgut AT, Akpınar E, Alibek S, Pang Y, Ertürk ŞM, El Khoul RH, Bluemke DA, Choyke PL. Diffusion-weighted MRI for detecting and monitoring cancer: a review of current applications in body imaging. *Diagn Interv Radiol* 2012; 18: 46-59 [PMID: 21928189 DOI: 10.4261/1305-3825]
 - 20 Thomas S, Kayhan A, Lakadamyali H, Oto A. Diffusion MRI of acute pancreatitis and comparison with normal individuals using ADC values. *Emerg Radiol* 2012; 19: 5-9 [PMID: 21927794 DOI: 10.1007/s10140-011-0983-2]
 - 21 Sun YS, Cui Y, Tang L, Qi LP, Wang N, Zhang XY, Cao K, Zhang XP. Early evaluation of cancer response by a new functional biomarker: apparent diffusion coefficient. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: W23-W29 [PMID: 21700991 DOI: 10.2214/AJR.10.4912]
 - 22 Imanishi S, Shuto K, Aoyagi T, Kono T, Saito H, Matsubara H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting the early response to chemoradiotherapy of advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Surg* 2013; 30: 240-248 [PMID: 23880636 DOI: 10.1159/000351435]
 - 23 van Rossum PS, van Lier AL, van Vulpen M, Reerink O, Lagendijk JJ, Lin SH, van Hillegersberg R, Ruurda JP, Meijer GJ, Lips IM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2015; 115: 163-170 [PMID: 26002307 DOI: 10.1016/j.radonc.2015.04.027]
 - 24 De Cobelli F, Giganti F, Orsenigo E, Cellina M, Esposito A, Agostini G, Albarello L, Mazza E, Ambrosi A, Socci C, Staudacher C, Del Maschio A. Apparent diffusion coefficient modifications in assessing gastro-oesophageal cancer response to neoadjuvant treatment: comparison with tumour regression grade at histology. *Eur Radiol* 2013; 23: 2165-2174 [PMID: 23588582 DOI: 10.1007/s00330-013-2807-0]
 - 25 Chao YK, Chang CB, Chuang WY, Wen YW, Chang HK, Tseng CK, Yeh CJ, Liu YH. Correlation Between Tumor Regression Grade and Clinicopathological Parameters in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus Who Received Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1407 [PMID: 26313788 DOI: 10.1097/MD.0000000000001407]
 - 26 Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Shimada H, Kazama T, Matsubara H. Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced esophageal cancer. *Dig Surg* 2011; 28: 252-257 [PMID: 21654173 DOI: 10.1159/000328770]
 - 27 Wang L, Han C, Zhu S, Shi G, Wang Q, Tian H, Kong J, Zhang A. Investigation of using diffusion-weighted magnetic resonance imaging to evaluate the therapeutic effect of esophageal carcinoma treatment. *Oncol Res Treat* 2014; 37: 112-116 [PMID: 24685914 DOI: 10.1159/000360210]
 - 28 Parra NA, Maudsley AA, Gupta RK, Ishkanian F, Huang K, Walker GR, Padgett K, Roy B, Panoff J, Markoe A, Stoyanova R. Volumetric spectroscopic imaging of glioblastoma multiforme radiation treatment volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 376-384 [PMID: 25066215 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.049]
 - 29 姜玉章, 孙晓阳, 史昆波, 尹起范. 食管鳞癌患者血清核磁共振氢谱特征研究. *中华全科医师杂志* 2011; 10: 268-270
 - 30 Yang Y, Wang L, Wang S, Liang S, Chen A, Tang H, Chen L, Deng F. Study of metabonomic profiles of human esophageal carcinoma by use of high-resolution magic-angle spinning 1H NMR spectroscopy and multivariate data analysis. *Anal Bioanal Chem* 2013; 405: 3381-3389 [PMID: 23455688 DOI: 10.1007/s00216-013-6774-8]
 - 31 Mukherji SK, Schiro S, Castillo M, Kwok L, Soper R, Blackstock W, Shockley W, Weissler M. Proton MR spectroscopy of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: in vitro characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1485-1490 [PMID: 8883645]
 - 32 Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P, Hoeft SF, Peters JH, Kiyabu M, Hinder RA, Bremner CG, DeMeester TR. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Arch Surg* 1994; 129: 609-614 [PMID: 8204035]
 - 33 Doran ST, Falk GL, Somorjai RL, Lean CL, Himmelreich U, Philips J, Russell P, Dolenko B, Nikulin AE, Mountford CE. Pathology of Barrett's esophagus by proton magnetic resonance spectroscopy and a statistical classification strategy. *Am J Surg* 2003; 185: 232-238 [PMID: 12620562]
 - 34 Yakoub D, Keun HC, Goldin R, Hanna GB. Metabolic profiling detects field effects in nondysplastic tissue from esophageal cancer patients. *Cancer Res* 2010; 70: 9129-9136 [PMID: 20884633 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1566]
 - 35 Vizán P, Mazurek S, Cascante M. Robust metabolic adaptation underlying tumor progression. *Metabolomics* 2008; 4: 11-12 [DOI 10.1007/s11306-007-0101-3]
 - 36 Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324: 1029-1033 [PMID: 19460998 DOI: 10.1126/science.1160809]
 - 37 Zhang X, Xu L, Shen J, Cao B, Cheng T, Zhao T, Liu X, Zhang H. Metabolic signatures of

同行评价

本文选题不仅新颖, 更结合临床实际需求, 文章按照核磁共振技术固有功能进展带来的延伸手法, 逐一论述可能在食管鳞癌的诊断中所起到的独特作用, 具有一定的学术价值。

- esophageal cancer: NMR-based metabolomics and UHPLC-based focused metabolomics of blood serum. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1207-1216 [PMID: 23524237 DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.03.009]
- 38 Zhang J, Liu L, Wei S, Nagana Gowda GA, Hammoud Z, Kesler KA, Raftery D. Metabolomics study of esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 469-475, 475.e1-e4 [PMID: 20880550 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.025]
- 39 Zhang J, Bowers J, Liu L, Wei S, Gowda GA, Hammoud Z, Raftery D. Esophageal cancer metabolite biomarkers detected by LC-MS and NMR methods. *PLoS One* 2012; 7: e30181 [PMID: 22291914 DOI: 10.1371/journal.pone.0030181]
- 40 Hasim A, Ma H, Mamtimin B, Abudula A, Niyaz M, Zhang LW, Anwer J, Sheyhidin I. Revealing the metabonomic variation of EC using ¹H-NMR spectroscopy and its association with the clinicopathological characteristics. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 8955-8964 [PMID: 22736106 DOI: 10.1007/s11033-012-1764-z]
- 41 Davis VW, Schiller DE, Eurich D, Sawyer MB. Urinary metabolomic signature of esophageal cancer and Barrett's esophagus. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 271 [PMID: 23241138 DOI: 10.1186/1477-7819-10-271]
- 42 Wang L, Chen J, Chen L, Deng P, Bu Q, Xiang P, Li M, Lu W, Xu Y, Lin H, Wu T, Wang H, Hu J, Shao X, Cen X, Zhao YL. ¹H-NMR based metabonomic profiling of human esophageal cancer tissue. *Mol Cancer* 2013; 12: 25 [PMID: 23556477 DOI: 10.1186/1476-4598-12-25]
- 43 Merchant TE, Minsky BD, Lauwers GY, Diamantis PM, Haida T, Glonek T. Esophageal cancer phospholipids correlated with histopathologic findings: a ³¹P NMR study. *NMR Biomed* 1999; 12: 184-188 [PMID: 10421909]
- 44 O'Connor JP, Jackson A, Parker GJ, Jayson GC. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents. *Br J Cancer* 2007; 96: 189-195 [PMID: 17211479]
- 45 Wu X, Jeong EK, Emerson L, Hoffman J, Parker DL, Lu ZR. Noninvasive evaluation of antiangiogenic effect in a mouse tumor model by DCE-MRI with Gd-DTPA cystamine copolymers. *Mol Pharm* 2010; 7: 41-48 [PMID: 19958031 DOI: 10.1021/mp900153f]
- 46 Jackson A, O'Connor JP, Parker GJ, Jayson GC. Imaging tumor vascular heterogeneity and angiogenesis using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3449-3459 [PMID: 17575207]
- 47 Zweifel M, Padhani AR. Perfusion MRI in the early clinical development of antivascular drugs: decorations or decision making tools? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37 Suppl 1: S164-S182 [PMID: 20461374 DOI: 10.1007/s00259-010-1451-z]
- 48 Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438: 932-936 [PMID: 16355210]
- 49 Gotink KJ, Verheul HM. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis* 2010; 13: 1-14 [PMID: 20012482 DOI: 10.1007/s10456-009-9160-6]
- 50 Song T, Shen YG, Jiao NN, Li XH, Hu HT, Qu JR, Chen XJ, Feng W, Zhang X, Li HL. Esophageal squamous cell carcinoma: assessing tumor angiogenesis using multi-slice CT perfusion imaging. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2195-2202 [PMID: 22476585 DOI: 10.1007/s10620-012-2149-9]
- 51 Lei J, Tian Y, Zhu SC, Han Q, Wei Y, Yang S, Shi DP. Preliminary study of IVIM-DWI and DCE-MRI in early diagnosis of esophageal cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3345-3350 [PMID: 26439027]
- 52 Chang EY, Li X, Jerosch-Herold M, Priest RA, Enestvedt CK, Xu J, Springer CS, Jobe BA. The evaluation of esophageal adenocarcinoma using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 166-175 [PMID: 17768665]
- 53 Oberholzer K, Pohlmann A, Schreiber W, Mildenerberger P, Kunz P, Schmidberger H, Junginger T, Düber C. Assessment of tumor microcirculation with dynamic contrast-enhanced MRI in patients with esophageal cancer: initial experience. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 1296-1301 [PMID: 18504749 DOI: 10.1002/jmri.21305]
- 54 Aref M, Chaudhari AR, Bailey KL, Aref S, Wiener EC. Comparison of tumor histology to dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging-based physiological estimates. *Magn Reson Imaging* 2008; 26: 1279-1293 [PMID: 18487033 DOI: 10.1016/j.mri.2008.02.015]
- 55 Juan CJ, Chen CY, Jen YM, Liu HS, Liu YJ, Hsueh CJ, Wang CY, Chou YC, Chai YT, Huang GS, Chung HW. Perfusion characteristics of late radiation injury of parotid glands: quantitative evaluation with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2009; 19: 94-102 [PMID: 18661135 DOI: 10.1007/s00330-008-1104-9]
- 56 Alper F, Turkyilmaz A, Kurtcan S, Aydin Y, Onbas O, Acemoglu H, Eroglu A. Effectiveness of the STIR turbo spin-echo sequence MR imaging in evaluation of lymphadenopathy in esophageal cancer. *Eur J Radiol* 2011; 80: 625-628 [PMID: 20800403 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.08.003]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

