

• 肿瘤影像学 •

扩散加权成像联合外周循环肿瘤细胞对食管鳞癌病理分级的预测价值

路双, 张宏凯, 贾争艳, 赵妍, 秦建军, 曲金荣

【摘要】 目的:探讨扩散加权成像(DWI)及外周循环肿瘤细胞(CTCs)总数及各亚型数目与食管鳞癌病理分级之间的相关性。**方法:**回顾性收集经活检证实为食管癌的患者,根据 2017 版美国国立综合癌症网络(NCCN)食管癌诊疗指南选择治疗方案及手术与否;入组术后病理诊断为鳞癌的 68 例患者,所有患者术前均行食管 MRI 扫描及 CTCs 检测,测量得到表观扩散系数(ADC)值、CTCs 总数及各亚型数目。手术后病理标本分析得到肿瘤的病理分级(高、中、低分化)、局部浸润深度(T 分期)、淋巴结转移情况(N 分期)。采用统计学分析得到组间差异有统计学意义的有效参数。采用受试者操作特征(ROC)曲线、二元 logistic 回归分析及 Z 检验比较有效参数对低分化食管鳞癌的诊断效能。**结果:**食管鳞癌高分化 5 例、中分化 43 例、低分化 20 例。ADC 值及 CTCs 各亚型数目在不同病理 T 分期、N 分期间差异无统计学意义。不同病理分级间 ADC 值、间质型 CTCs、CTCs 总数间差异具有统计学意义(P 均 <0.05)。ADC 值、间质型 CTCs 诊断低分化食管鳞癌的 ROC 曲线下面积分别为 0.870、0.690(P 均 <0.05)。ADC 值诊断效能优于间质型 CTCs($Z=2.25, P<0.05$)。CTCs 总数诊断低分化食管鳞癌效能差($P>0.05$)。ADC 值联合间质型 CTCs 诊断低分化食管鳞癌的 ROC 曲线下面积为 0.873。**结论:**ADC 值及间质型 CTCs 与食管鳞癌病理分级有一定的相关性,两者均可以在一定程度反映食管鳞癌病理分化程度,两者结合预测低分化食管鳞癌价值更高。

【关键词】 食管肿瘤; 扩散加权成像; 表观扩散系数; 循环肿瘤细胞; 病理分级

【中图分类号】 R445.2; R735.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)03-0365-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.03.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Diffusion weighted imaging combined with peripheral circulating tumor cells in predicting pathological grades of esophageal squamous cell carcinoma LU Shuang, ZHANG Hong-kai, JIA Zheng-yan, et al. Department of Radiology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China

【Abstract】 Objective: To investigate the ability of diffusion-weighted imaging (DWI), peripheral circulating tumor cells (CTCs) and its subtypes in predicting pathological grades of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods:** Patients with biopsy confirmed esophageal cancer (EC) were collected retrospectively. The treatment planning was performed according to the 2017 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for esophageal cancer. Finally 68 patients with pathological diagnosis of ESCC were enrolled in this study. All the patients underwent MRI and CTCs examination before the surgery, thus the apparent diffusion coefficient (ADC), the total number of CTCs and the number of its subtypes was obtained. Pathological specimens after surgery were analyzed for pathological grade (high, medium, and low differentiation), local infiltration depth (T stage), and lymph node metastasis (N stage). Statistical analysis was used to obtain parameters that were statistically significant. Receiver operating characteristic (ROC) curve, binary logistic regression analysis and Z test were used to compare the diagnostic performance of different parameters for poorly differentiated ESCC. Using binary logistic regression to analyze the diagnostic efficacy of combined factors for

作者单位: 450008 郑州, 郑州大学附属肿瘤医院, 河南省肿瘤医院放射科(路双、张宏凯、贾争艳、赵妍、曲金荣), 胸外科(秦建军); 中国医学科学院北京协和医学院国家癌症中心胸外科(秦建军)

作者简介: 路双(1990—), 女, 河南省南阳人, 硕士研究生, 主要从事胸部磁共振诊断和研究工作。

通讯作者: 曲金荣, E-mail: qjryq@126.com

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81972802); 河南省自然科学基金面上项目(182300410355); 河南省卫生计生科技创新型人才“51282”工程(20160913)

poorly differentiated ESCC. **Results:** Sixty-eight cases of ESCC include 5 cases with high differentiation, 43 cases with moderate differentiation, and 20 cases with poor differentiation. There were no significant differences in ADC values and CTCs between pathological T stage, pathological N stage. The differences of ADC, mesenchymal CTCs and total CTCs between different pathological grading groups were statistically significant ($P < 0.05$). The area under the ROC curves of ADC and mesenchymal CTCs, for the diagnosis of poorly differentiated ESCC were (0.870, 0.690; $P < 0.05$) respectively. Among them, the diagnostic performance of ADC is superior to mesenchymal CTCs ($Z = 2.25$, $P < 0.05$). Total CTCs shows a poor diagnostic performance of ESCC ($P > 0.05$). The area under the ROC curve for the diagnosis of poorly differentiated ESCC was evaluated by the ADC values combined the mesenchymal CTCs was (0.873, $P < 0.001$). **Conclusion:** The ADC and mesenchymal CTCs were correlated with the pathological grading of ESCC to a certain extent. Both of them can reflect the degree of pathological differentiation of ESCC, and the combination of the two showed a higher value in predicting poorly differentiated ESCC.

【Key words】 Esophageal neoplasm; Diffusion weighted imaging; Apparent diffusion coefficient; Circulating tumor cells; Pathological grading

食管癌就诊时大多处于中晚期,预后不良,目前食管癌主要治疗方法为手术根治,但术后五年生存率仅为 15%~25%^[1],主要为不明原因的转移。近年来发现食管癌生物学行为不同,相应的分化程度也不同,食管癌病理分级是影响肿瘤预后的独立因素^[2-3],术前对其准确的评估,对于食管癌个性化治疗方案有很重要的意义。扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)是在水分子的迁移状态基础上来确定水分子在组织中自由扩散的程度,可用表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值来量化。ADC 主要受细胞大小、密度、包膜完整性的影响。正常细胞由于肿瘤细胞的侵袭,失去完整的包膜,因此 ADC 值升高。ADC 值近年来已经成为肿瘤治疗反应的潜在标志物^[4-6]。外周循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)为肿瘤细胞离开原发肿瘤进入血液循环系统^[7],CTCs 与肿瘤的转移、复发、疗效评估、预后判断有关,已被认为是食管癌预后不良独立危险因素^[8-10]。上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是一个复杂的过程,为 CTCs 携带的上皮相关成分减少,而间质相关成分增多,从而实现细胞表型的转换,EMT 与肿瘤的侵袭和播散关系密切^[11-13]。以往的研究已经证明 ADC 值的大小以及 CTCs 值可以在一定程度上反应食管癌病理分级^[14-15],但是二者之间的关系尚未研究,本文旨在探讨二者对低分化食管鳞癌诊断效能以及两者联合与食管癌病理分级的关系。

材料与方法

1. 临床资料

收集 2016 年 11 月—2018 年 5 月河南省肿瘤医

院符合以下条件的患者。纳入标准:①所有患者均经活检病理证实为食管癌患者;②检查前未接受抗肿瘤治疗;③所有患者最终均行食管癌根治术。排除标准:①活检病理证实为非鳞癌患者;②未行 MRI 检查;③ MRI 图像质量不能满足要求;④病变最大层面面积 $< 10\text{mm}^2$ 。

共收集 81 例患者,排除 6 例食管非鳞癌患者、5 例图像质量不能满足诊断要求及 2 例病变最大层面较小难以勾画者,最终 68 例食管鳞癌患者纳入本研究,男 50 例,女 18 例,年龄 42~74 岁,平均 (61 ± 8) 岁。42 例患者直接行食管癌根治术,26 例局部进展期食管癌患者(cT1-4aN+M0 或 cT3-4aN0M0),先行两周期新辅助化疗,评估可手术后行食管癌根治术。

2. MRI 检查方法

采用 Siemens Skyra3.0T MRI 和体部 18 单元相控阵线圈进行扫描。禁食 6 h,扫描前 15~20 min 肌注盐酸旋山莨菪碱注射液缓解食管蠕动。扫描前患者常规训练呼吸,取仰卧位,足先进。常规扫描屏气 T_2 WI 冠状面、矢状面及 T_2 抑脂序列, T_2 抑脂序列层厚 5 mm, TR 6097.44 ms, TE 96.00 ms, 矩阵 226×384 , 视野 $273\text{mm} \times 380\text{mm}$;屏气 T_1 WI 正反相位,层厚 3 mm, TR 2.7 ms, TE 0.9 ms, 矩阵 224×384 , 视野 $248\text{mm} \times 360\text{mm}$;自由呼吸放射状 K 空间填充方式的容积内插体部检查(Radial volumetric interpolated breath-hold examination, Radial-VIBE)序列,层厚 2.5 mm, TR 3.87 ms, TE 1.78 ms, 矩阵 288×288 , 视野 $380\text{mm} \times 380\text{mm}$;膈肌导航的应用刀锋采集技术的快速自旋回波 T_2 WI(BLADE-TSE- T_2 WI)序列,层厚 3 mm, TR 4029.08 ms, TE 97.00 ms, 矩阵 256×256 , 视野 $240\text{mm} \times 240\text{mm}$;扩散加权成像(DWI)序

列,层厚 5 mm,TR 5700.00 ms,TE 54.00 ms,矩阵 88×128 ,视野 $261 \text{ mm} \times 380 \text{ mm}$,b 值分别为 50,700 s/mm^2 。

3. 磁共振图像处理及分析

由两名具有 5 年以上食管磁共振诊断经验的放射医师对 MRI 图像质量进行评分^[16],采用双盲法对术前 MRI 共同诊断,联合 DWI、BLADE-TSE- T_2 WI 及 Radial-VIBE 序列,在 Neusoft PACS 上 ADC 序列中选取肿瘤实性成分最多且面积最大的层面及其上下两个层面,避开肿瘤内坏死、囊变区域,所勾画 ROI 面积不低于肿瘤实性成分最大层面的 90%,两名医师勾画时间间隔一周,最终以两名医师求得平均值作为最终结果(图 1)。新辅助治疗患者,勾画和大体病理时间一致的治疗后 MRI 图像,以确保测量 ADC 值的准确性。ROI 的面积为 $15 \sim 200 \text{ mm}^2$ 。

4. 外周循环肿瘤细胞采集及处理

入组患者术前空腹采集 5 mL 静脉血于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,保存于 4°C 冰箱中,运用 Can-Patrol CTCs 分离富集技术,采用多重 RNA 标记间质细胞(vimentin 和 TWIST1)和上皮细胞(EpCAM 和 CK8/18/19)的特异性标志物以此将 CTCs 分为上皮型(E+)、混合型(E+/M+)、间质型(M+)^[17-18],分别表示为红色荧光、红色和绿色混合荧光、绿色荧光(图 2)。

5. 新辅助化疗方案

对于进展期可切除性食管鳞癌,采用紫杉醇+奈达铂进行两周期新辅助化疗后重新评估后手术,化疗一周期时间为 7 天,化疗方案为:紫杉醇联合奈达铂,前三天静脉滴注奈达铂(30 mg/m^2),第 1 天及第 7 天静脉滴注紫杉醇(70 mg/m^2);第一周期化疗结束后间隔两周后继续用相同化疗方案进行第二周期化疗,第二周期化疗结束两周后即进行术前食管 MRI 扫描。

6. 病理结果

由两名高年资病理科医师采用双盲法按照世界卫生组织对食管癌手术病理结果进行分级,分为高分化(G1)、中分化(G2)、低分化(G3),低分化预后较中分化及高分化差^[19],并对肿瘤局部浸润及淋巴结转移进行分析。

7. 统计学分析

采用 SPSS 21.0、MedCalc 18.11 和 GraphPad Prism 7 软件进行统计分析。计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验其正态性,服从正态分布的资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不服从正态分布的资料采用中位数及四分位数间距表示。采用 Bland-Altman 分析两名磁共振诊断医师所得 ADC 值的一致性,并计算其组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)。采用 Mann-Whitney U 检验、Kruskal-Wallis H 检验及独立样本 t

检验比较不同病理分级、不同病理 T 分期、病理 N 分期期间 ADC 值、CTCs 总数及各亚型数目的差异。采用 Spearman 秩相关分析比较病理分级与 ADC 值及 CTCs 值的相关性。采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under curve, AUC)评价 ADC 值、CTCs 总数及其各亚型数目对低分化食管鳞癌的诊断及预测能力,采用 Z 检验比较有效参数 AUC。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

68 例食管鳞癌患者中未经过任何治疗直接手术的 42 例,经过 2 周期新辅助化疗后手术者 26 例。病理结果显示高分化 5 例,中分化 43 例,低分化 20 例。两名磁共振诊断医师所得 ADC 值组内相关性均较好,所得 ICC 值为 0.877, P 值 < 0.001 。两名医师分别对图像质量进行评分,一致性较好(表 1)。

不同病理分级间 ADC 值、CTCs 总数及 M+CTCs 差异具有统计学意义(表 2)。其中,ADC 值与病理分级呈负相关($r = -0.677$, $P < 0.001$);CTCs 总数、M+CTCs 与病理分级均呈正相关(P 均 < 0.05),ADC 值与 CTCs 各亚型之间无相关性($P > 0.05$)。G1 组 M+CTCs、CTCs 总数低于 G3 组, G1 组 ADC 值高于 G3 组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05);G3 组与 G2 组中 M+CTCs、ADC 值差异具有统计学意义($P < 0.05$);G1 与 G2 组 CTCs 总数及 ADC 值差异具有统计学意义($P < 0.05$, 图 3)。

68 例食管鳞癌患者 ADC 值、CTCs 总数及各亚型数目在不同病理 T 分期、病理 N 分期、临床分期、肿瘤位置间差异无统计学意义(表 2)。从 ADC 和 CTCs 亚型诊断低分化食管鳞癌的 ROC 曲线 AUC 可知,ADC(AUC=0.870, $P < 0.001$)、M+CTCs(AUC=0.690, $P < 0.05$)对于诊断低分化食管鳞癌有一定的价值,CTCs 总数诊断低分化食管鳞癌的效能差($P > 0.05$)。采用 Z 检验比较 AUC 可知,ADC 值诊断效能优于 M+CTCs($Z = 2.25$, $P < 0.05$)。采用二元 logistic 回归分析联合 ADC 及 M+CTCs 诊断低分化食管鳞癌的效能(AUC=0.873, $P < 0.001$)优于单一因素诊断效能(表 3, 图 4)。

表 1 两名放射科医师图像质量评分表

阅片者	图像质量评分				
	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分
阅片者 1	0	0	14	38	16
阅片者 2	0	0	13	38	17

注:Kappa 值=0.850, P 值=0.000。

表 2 ADC 及 CTCs 各类型组间差异性分析

	Total CTCs(个/5mL)			E+ CTCs(个/5mL)			E+/M+ CTCs(个/5mL)			M+ CTCs(个/5mL)			ADC($\times 10^{-3}$ mm ² /s)		
	M	IQR	P	M	IQR	P	M	IQR	P	M	IQR	P	$\bar{x}$	s	P
T 分期															
I + II	19.50	28	0.105	2.00	5	0.108	14.00	25	0.215	1.00	2	0.816	1.696	0.039	0.835
III + IV	31.00	38		3.50	11		28.00	39		1.00	2		1.683	0.048	
N 分期															
N0	20.00	29	0.133	2.00	6	0.140	17.00	25	0.359	1.00	2	0.642	1.710	0.236	0.475
N1+N2+N3	33.00	39		4.00	11		24.00	35		1.00	2		1.667	0.267	
临床分期															
I + II	24.00	29	0.300	3.00	6	0.242	17.00	24	0.488	1.00	2	0.846	1.672	0.247	0.409
III	32.00	40		3.00	11		30.00	44		1.00	2		1.726	0.255	
肿瘤位置															
胸上段	14.00	8	0.041	3.50	10	0.298	7.50	8	0.048	1.00	2	0.853	1.671	0.228	0.476
胸中段	26.00	29		2.00	5		17.00	27		1.00	2		1.739	0.259	
胸下段	40.50	37		4.00	10		31.50	37		1.00	3		1.587	0.207	
病理分级															
G1	10.00	21	0.041	1.00	2	0.098	9.00	21	0.119	0.00	1	0.007	2.129	0.164	0.000
G2	26.00	36		3.00	8		15.00	36		1.00	2		1.739	0.196	
G3	37.50	35		3.50	11		31.00	26		2.00	2		1.477	0.160	

注:非正态分布资料采用 Mann-Whitney *U* 检验及 Kruskal-Wallis *H* 检验;正态分布资料采用独立样本 *t* 检验。E+CTCs;上皮型循环肿瘤细胞;E+/M+CTCs;混合型循环肿瘤细胞;M+CTCs;间质型循环肿瘤细胞;Total CTCs;循环肿瘤细胞总数;ADC;表观扩散系数;M;中位数;IQR;四分位数间距。

表 3 ADC 和 M+ CTCs 联合因素和单一因素诊断效能 Z 检验

联合因素	单一因素	AUC	95%可信区间	Z 值	P 值
ADC 联合 M+CTCs	ADC	0.870	—0.025~0.032	0.212	0.832
	M+CTCs	0.690	0.048~0.318	2.660	0.007

讨 论

1. ADC 及 CTCs 对不同病理分级的诊断

本研究结果显示,肿瘤组织 ADC 值与病理分级呈正相关,CTCs 值及亚型有效数目与病理分级呈负相关,差异具有统计学意义,术前 ADC 值联合间质型 CTCs 可以有效预测食管鳞癌的病理分级,为患者提

供有效的个体化治疗方案。

本研究选取手术大病理结果为金标准,同时选取相同时间点的 MRI 及 CTCs 结果,确保了数据时间点的一致性。对于入组的新辅助治疗患者,新辅助治疗可以导致肿瘤细胞出现不同程度的核固缩、破裂,癌细胞不同程度的变性、坏死,从而使肿瘤的病理分期降级,肿瘤的病理分级也发生不同程度的变化。因此,对于新辅助治疗患者,本研究选取的为治疗后及术前的 MRI 进行 ROI 的勾画,确保了测量 ADC 的准确性,同时也确保了和手术大病理时间的一致性。

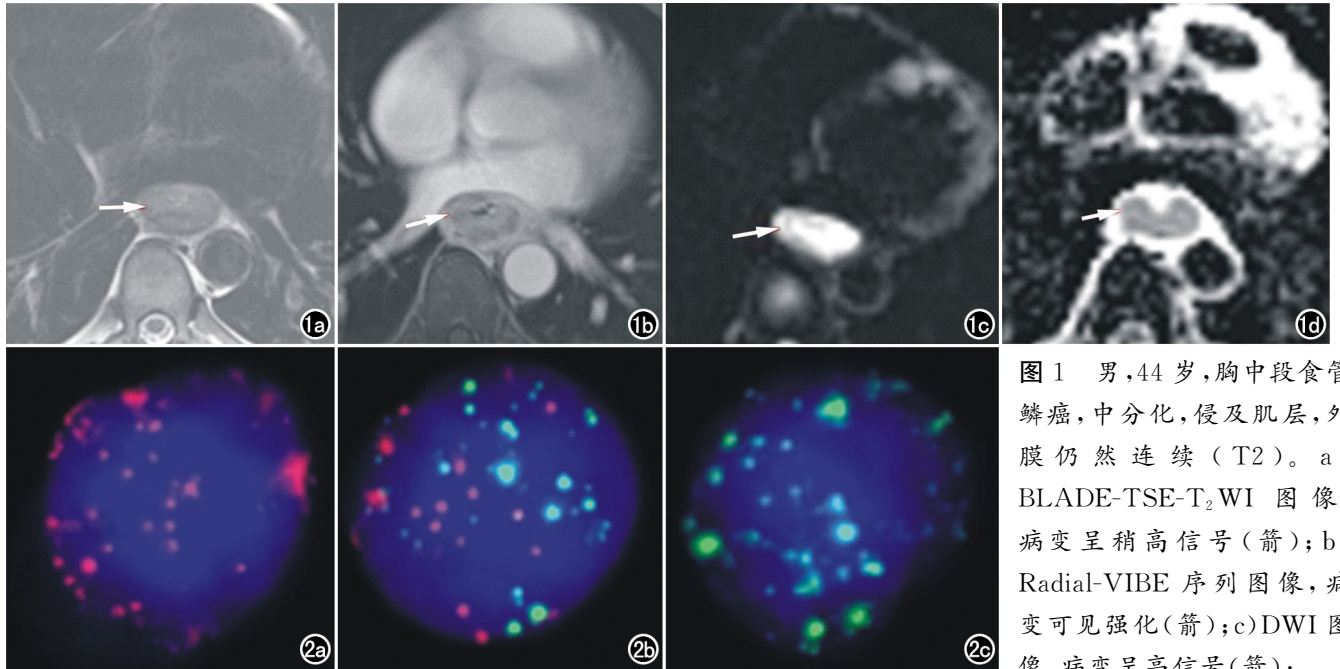


图 1 男,44 岁,胸中段食管鳞癌,中分化,侵及肌层,外膜仍然连续(T2)。a) BLADE-TSE-T₂WI 图像,病变呈稍高信号(箭);b) Radial-VIBE 序列图像,病变可见强化(箭);c)DWI 图像,病变呈高信号(箭);d)ADC 图像,病变呈低信号(箭)。

图 2 食管鳞癌患者血样中上皮间质转化标志物表达。a)上皮型 CTCs (E+CTCs);b)混合型 CTCs(E+/M+CTCs);c)间质型 CTCs(M+CTCs)。

d)ADC 图像,病变呈低信号(箭)。

图 2 食管鳞癌患者血样中上皮间质转化标志物表达。a)上皮型 CTCs (E+CTCs);b)混合型 CTCs(E+/M+CTCs);c)间质型 CTCs(M+CTCs)。

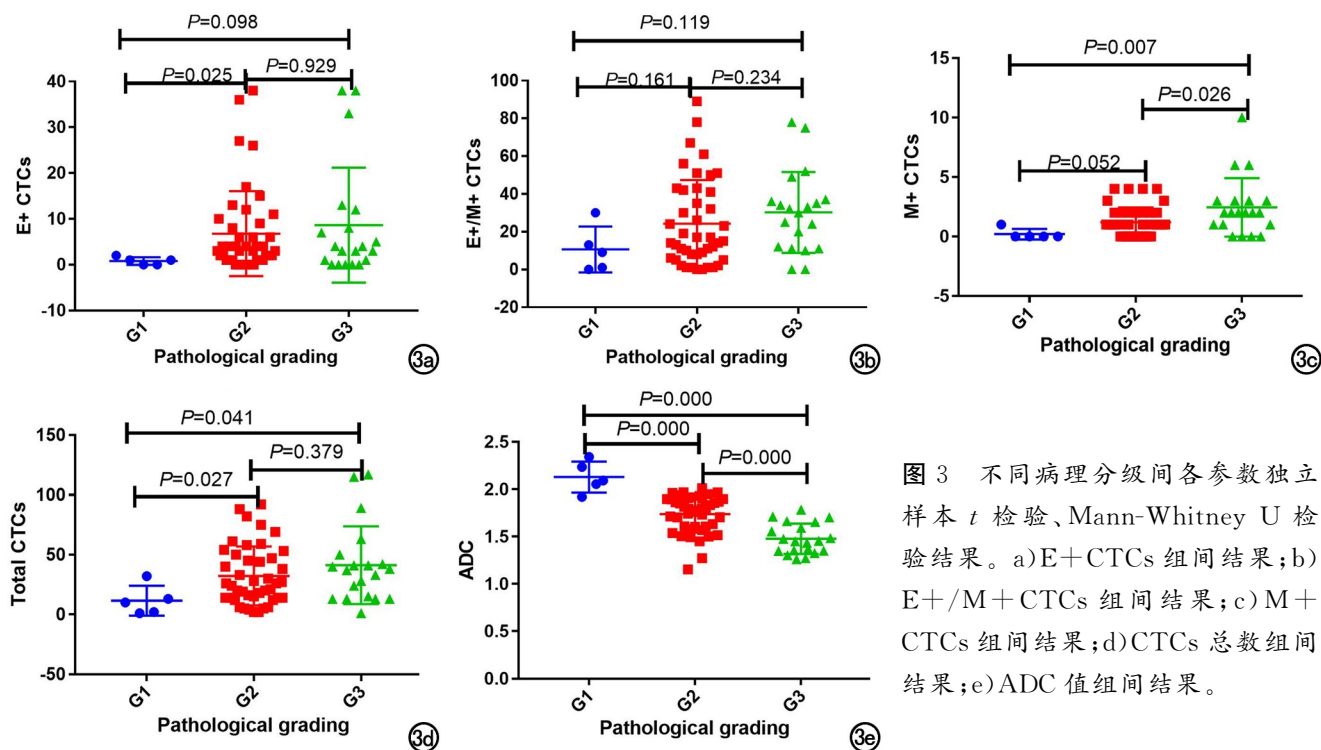


图3 不同病理分级间各参数独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验结果。a) E+CTCs 组间结果; b) E+/M+CTCs 组间结果; c) M+CTCs 组间结果; d) CTCs 总数组间结果; e) ADC 值组间结果。

本研究结果显示,肿瘤高、中分化组 ADC 值显著高于低分化组 ADC 值,差异具有统计学意义,肿瘤分化程度越低,ADC 值越低,说明水分子扩散受限程度明显。分析原因可能为:肿瘤分化程度低,恶性程度高,肿瘤细胞异质性越明显,肿瘤细胞核质比增大,致使肿瘤细胞体积增大,细胞排列紧密,细胞外间隙减小,水分子扩散运动受限,相关 ADC 值减小。这与^[14,20]以往研究结果一致,认为 ADC 值可以反应食管鳞癌及胃癌病理分化程度,其随着分化程度的增加相应 ADC 值增大。食管本身属于空腔脏器,且容易

受邻近大血管及心脏搏动的影响,因此选择 b 值方面尤为重要。

b 值越高,DWI 对肿瘤组织内水分子扩散越敏感,排除 T_2 穿透效应的影响,更好的反应肿瘤的内部特征^[21]。但是,b 值越高,图像的信噪比会下降,对病变的检出敏感度下降。b 值比较低时,图像分辨率较高,但是对水分子扩散的敏感性会下降^[22]。因此本文选择 b 值为 $700\text{s}/\text{mm}^2$ 。以往的研究证明 ADC 值可以有效的预测食管癌的 T 分期及淋巴结转移情况^[23,24],但是本文结果与之不同,分析原因可能为,

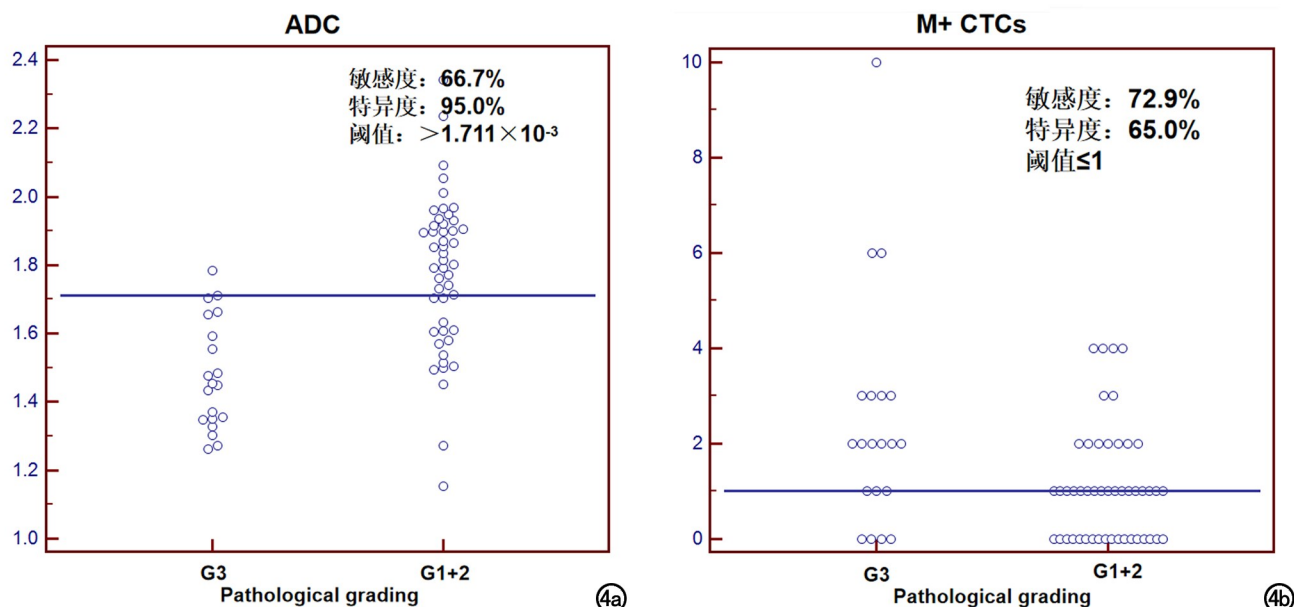


图4 a) ADC 值诊断低分化食管鳞癌交互式散点图; b) M+CTCs 诊断低分化食管鳞癌交互式散点图。

ADC 值主要受细胞及细胞外结构的致密程度影响,但肿瘤的浸润深度,转移情况还受肿瘤细胞结构、细胞形态、代谢生化等多种混合因素影响,因此结果存在一定的偏差^[25];另外,文献报道 ADC 值之间差异较大,可能受 MRI 的型号、磁场强度的影响,还会受肿瘤周围组织的影响^[26]。本研究结果中进展期食管癌病变较大,内部肿瘤实性成分结构相对混杂,可能混合有肉眼无法辨别的小坏死及纤维结构,因此 ADC 值相对较高。

本研究结果显示 CTCs 总数及间质型 CTCs 与肿瘤病理分级相关,高分化组 CTCs 值显著低于中/低分化值 CTCs,肿瘤分化程度越高,恶性程度越低,相应 CTCs 值越少,预后越好。这与刘涛等^[15]研究结果一致,其研究证明 CTCs 数目与食管鳞癌肿瘤分化程度、浸润深度,淋巴结转移显著相关。说明食管癌外周循环肿瘤细胞数量可以在一定程度上反应肿瘤细胞的进展程度,通常来说,疾病治疗效果欠佳或疾病治疗后处于进展状态,外周血循环肿瘤细胞数量将会增多^[27],患者预后将会变差。目前也有研究结果表明 CTCs 在乳腺癌、结直肠癌等肿瘤中在肿瘤微转移、预后检测有重要的意义,可能是监测肿瘤复发和转移的潜在替代标志物,最新 NCCN 乳腺癌指南(2017.V3)已将 CTCs 纳入 TNM 分期系统^[28-30]。因此动态监测外周循环肿瘤细胞,可以在肿瘤播散前,及时调整个体治疗方案,以此来改善肿瘤患者预后效果。

2. ADC 及 CTCs 对低分化食管鳞癌诊断效能

本研究结果显示,肿瘤病变区 $ADC > 1.711 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时,其诊断非低分化食管鳞癌的效能优于间质型 CTCs,可见 DWI 可以在分子水平上更早的显示肿瘤组织的超微结果。本文采用 CanPatrolTM CTC-二代富集技术分离富集 CTCs,采用 RNA-ISH 技术将 CTCs 精确分型,根据 ROC 结果分析可知,间质型 CTCs 诊断低分化食管鳞癌的效能较好。这与以往学者证明的间质型 CTCs 与肿瘤的预后和转移密切相关^[31,32],Han 等^[33]也认为,间质型 CTCs 及混合型 CTCs 是食管癌预后的重要指标。本研究联合 ADC 值及间质型 CTCs 诊断低分化食管鳞癌效能优于单一因素诊断效能,王准等^[34]也研究了,食管癌 DWI 与食管癌组织 Sirtuin1(SIRT1)蛋白表达相关,其两者可以有效预测食管癌的辐射抵抗。将影像结果和临床结果相结合,更准确的预测食管鳞癌的病理分级,有效指导临床治疗。

3. 本研究的局限性

第一,在世界范围内食管癌主要类型是食管鳞癌,然而现在欧美国家食管腺癌发病率逐渐超过食管鳞癌^[1],我国主要病理类型为食管鳞癌,因此入组患者选

择食管鳞癌,未选择食管腺癌或者其他类型食管癌。第二,由于入组患者均需手术获得病理结果,而且同时需具有 CTCs 检测结果,对于无法进行手术者则不能归入;而且 CTCs 检测及食管 MRI 检查目前尚不是食管癌常规检查手段,因此纳入病例只有 68 例,各组病理分级样本相对较少。第三,DWI 可以定量区分肿瘤实性组织和肿瘤组织中的坏死部分,但是图像容易受 b 值影响,因此本研究选择 b 为 700 s/mm^2 ,且入组数据均经过图像质量评估,勾画 ROI 时结合了 BLADE-TSE-T₂WI 及 radial-VIBE 序列,有效的提高了 ROI 勾画的准确性。

综上所述,ADC、M+ CTCs 与食管鳞癌的病理分级相关,且 ADC 值诊断效能优于 M+ CTCs 诊断效能,两者之间是独立不相关的;联合两者有效因素诊断诊断效能更佳。

参考文献:

- [1] Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma [J]. Lancet, 2013, 381(9864): 400-412.
- [2] Donohoe CL, Phillips AW. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: an 8th edition staging primer [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(3): E282-E284.
- [3] Wen YS, Huang C, Zhang X, et al. Impact of metabolic syndrome on the survival of Chinese patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma [J]. Dis Esophagus, 2016, 29(6): 607-613.
- [4] Cheng B, Yu J. Predictive value of diffusion-weighted MR imaging in early response to chemoradiotherapy of esophageal cancer: a meta-analysis [J]. Dis Esophagus, 2018, 32(4): 1-6.
- [5] 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.
- [6] Heethuis SE, Goense L, van Rossum PSN, et al. DW-MRI and DCE-MRI are of complementary value in predicting pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer [J]. Acta Oncol, 2018, 57(9): 1201-1208.
- [7] Li SP, Guan QL, Zhao D, et al. Detection of circulating tumor cells by fluorescent immunohistochemistry in patients with esophageal squamous cell carcinoma: potential clinical applications [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1654-1662.
- [8] Hoepfner J, Kulemann B. Circulating tumor cells in esophageal cancer [J]. Oncol Res Treat, 2017, 40(7-8): 417-422.
- [9] Li H, Song P, Zou B, et al. Circulating tumor cell analyses in patients with esophageal squamous cell carcinoma using epithelial marker-dependent and -independent approaches [J]. Medicine, 2015, 94(38): e1565.
- [10] Reeh M, Effenberger KE, Koenig AM, et al. Circulating tumor cells as a biomarker for preoperative prognostic staging in patients with esophageal cancer [J]. Ann Surg, 2015, 261(6): 1124-1130.
- [11] Li TT, Liu H, Li FP, et al. Evaluation of epithelial-mesenchymal transitioned circulating tumor cells in patients with resectable

- gastric cancer; relevance to therapy response[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(47):13259-13267.
- [12] Li YM, Xu SC, Li J, et al. Epithelial-mesenchymal transition markers expressed in circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma patients with different stages of disease[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e831.
- [13] Wu S, Liu S, Liu Z, et al. Classification of circulating tumor cells by epithelial-mesenchymal transition markers[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0123976.
- [14] Zhu S, Wei Y, Gao F, et al. Esophageal carcinoma: intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI parameters and histopathological correlations[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(1):253-261.
- [15] 刘涛, 郭建极, 周华富, 等. 食管鳞状细胞癌患者复发转移与外周血循环肿瘤细胞的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(2):311-313.
- [16] Umschaden HW, Szolar D, Gasser J, et al. Small-bowel disease: comparison of MR enteroclysis images with conventional enteroclysis and surgical findings[J]. *Radiology*, 2000, 215(3):717-725.
- [17] Chen W, Li Y, Yuan D, et al. Practical value of identifying circulating tumor cells to evaluate esophageal squamous cell carcinoma staging and treatment efficacy[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(8):956-966.
- [18] Zhang S, Wu T, Peng X, et al. Mesenchymal phenotype of circulating tumor cells is associated with distant metastasis in breast cancer patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2017, 9:691-700.
- [19] Xing J, Liu C. Identification of genes associated with histologic tumor grade of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(9):1246-1257.
- [20] 陆志华, 姚鸿欢, 周晓伟, 等. 胃癌的 ADC 值与组织病理学因素的相关性研究[J]. *放射学实践*, 2016, 31(3):240-244.
- [21] 陈伟, 朱艳, 徐青青, 等. 食管癌扩散加权成像的 b 值选取及其在恶性程度评估中的应用[J]. *放射学实践*, 2016, 31(12):1182-1185.
- [22] 徐露露, 孙娜娜, 葛小林, 等. ADC 直方图分析在预测食管鳞癌病理分级中的价值[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2018, 27(6):440-444.
- [23] 张倩倩, 徐亮, 申洪明, 等. CT 及 DWI 评价食管癌术前淋巴结转移及 N 分期对比研究[J]. *实用放射学杂志*, 2013, 29(7):1075-1078.
- [24] 郭佳, 王昭琦, 张风光, 等. 高场强 MRI 与超声内镜对可切除性食管癌术前 T 分期应用价值的比较[J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(3):199-203.
- [25] 姚波, 宋海, 王丽梅, 等. 宫颈癌表观弥散系数与临床病理相关性分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(7):1088-1092.
- [26] Gladwish AP, Han K, Foltz WD. Variation in apparent diffusion coefficient measurements among women with locally advanced cervical cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 117(3):532-535.
- [27] Si Y, Lan G, Deng Z, et al. Distribution and clinical significance of circulating tumor cells in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(7):622-630.
- [28] Krebs MG, Sloane R, Priest L, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12):1556-1563.
- [29] Maheswaran S, Haber DA. Circulating tumor cells: a window into cancer biology and metastasis[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2010, 20(1):96-99.
- [30] Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions[J]. *Cancer Lett*, 2007, 253(2):180-204.
- [31] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. *Cell*, 2009, 139(5):871-890.
- [32] Papadaki MA, Stoupis G, Theodoropoulos PA, et al. Circulating tumor cells with stemness and epithelial-to-mesenchymal transition features are chemoresistant and predictive of poor outcome in metastatic breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(2):437-447.
- [33] Han D, Chen K, Che J, et al. Detection of epithelial-mesenchymal transition status of circulating tumor cells in patients with esophageal squamous carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:1-6.
- [34] 王准, 叶智敏, 江明祥, 等. 磁共振弥散加权成像参数 ADC 值与食管癌瘤体组织 Sirtuin1 蛋白表达的相关性[J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 12(24):1181-1185.

(收稿日期:2019-06-21 修回日期:2019-09-24)