

· 头颈部影像学 ·

DCE-MRI 定量参数联合循环肿瘤细胞对预测食管鳞癌病理分级的价值

邢文群, 路双, 张宏凯, 贾争艳, 秦建军, 曲金荣

【摘要】 目的:分析动态对比增强 MRI(DCE-MRI)定量参数、循环肿瘤细胞(CTCs)与食管鳞癌病理分级的相关性,探讨其预测食管鳞癌病理分级的价值。**方法:**回顾性搜集经活检病理证实为食管鳞癌的 62 例患者,入组患者术前均行食管 MRI 扫描及 CTCs 检测,得到食管 DCE-MRI 定量参数[包括容积转移常数(K^{trans})、速率常数(K_{ep})、血管外细胞外间隙容积比(V_e)、血浆分数(V_p)、对比剂最大浓度值(MAX Conc)、时间信号曲线最大斜率值(MAX Slope)、增强后时间信号曲线下面积(AUC)]及 CTCs 总数及各亚型数目。采用 CanPatrol TM CTC-二代分离富集技术将 CTCs 分为上皮型、间质型和混合型。分析术后病理标本得到食管鳞癌的病理分级(高、中、低分化),采用单因素方差分析及 Kruskal-Wallis H 检验得到组间差异有统计学意义的有效参数。采用受试者工作特征(ROC)曲线、二元 logistic 回归分析及 Z 检验分析比较有效参数及联合因素对低分化食管鳞癌的诊断效能。**结果:**62 例食管鳞癌中高分化 5 例,中分化 38 例,低分化 19 例。DCE-MRI 定量参数、CTCs 与食管鳞癌病理分级均呈正相关。不同病理分级间的 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_p 、AUC、Max Slope、间质型 CTCs、CTCs 总数间差异均具有统计学意义(P 值均 <0.05)。间质型 CTCs、 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_p 、Max Conc、AUC、Max Slope 诊断低分化食管鳞癌的 ROC 曲线下面积分别为 0.673、0.820、0.744、0.745、0.718、0.711、0.695,DCE-MRI 参数中 K^{trans} 的诊断效能最佳,优于间质型 CTCs。DCE-MRI 有效参数联合间质型 CTCs 诊断低分化食管鳞癌的 ROC 曲线下面积为 0.913,优于任意单一因素的诊断效能。**结论:**食管鳞癌 DCE-MRI 定量参数及间质型 CTCs 均可预测食管鳞癌病理分级,且 DCE-MRI 定量参数的预测价值优于间质型 CTCs,联合 DCE-MRI 定量参数及间质型 CTCs 预测低分化食管鳞癌的效能优于任意单一因素。

【关键词】 食管肿瘤; 食管鳞癌; 磁共振成像; 循环肿瘤细胞; 病理分级

【中图分类号】 R735.1; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)09-1081-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.09.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Value of DCE-MRI combined with circulating tumor cells in predicting pathological grades of esophageal squamous cell carcinoma XING Wen-qun, LU Shuang, ZHANG Hong-kai, et al. Department of Radiology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China

【Abstract】 Objective: To analyze the correlation between dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) parameters, circulating tumor cells (CTCs), and the pathological grades of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), and explore their ability in predicting the pathological grade of ESCC. **Methods:** Sixty-two ESCC patients confirmed by biopsy and pathology participated in this retrospective study. All patients underwent esophageal MRI scan and CTC analysis before surgery to obtain esophageal DCE-MRI quantitative parameters [including volume transfer constant (K^{trans}), exchange rate constant (K_{ep}), extravascular extracellular volume fraction (V_e), plasma volume fraction (V_p), max concentration (MAX Conc), maximum slope of decrease (MAX Slope), area under the time-signal curve (AUC)], and the total CTCs and the number of each subtype. CTCs were divided into epithelial, interstitial and mixed types by using the CanPatrol TM CTC. The postoperative pathological specimens

作者单位: 450000 郑州 河南省肿瘤医院胸外科(邢文群)、放射科(路双, 张宏凯, 贾争艳, 曲金荣); 100005 北京, 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: 邢文群(1967—), 男, 郑州市人, 副主任医师, 主要从事胸部恶性肿瘤外科诊疗工作。

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”工程领军人才(20160913)

were analyzed for the pathological grade (high, medium, and poorly differentiated). The one-way ANOVA and Kruskal-Wallis H test were used to obtain effective parameters with statistically significant differences between groups. Receiver operating characteristic curve (ROC), binary logistic regression analysis, and Z test were used to compare the diagnostic efficacy of effective parameters and combined approaches for poorly differentiated ESCC. **Results:** Among 62 cases of ESCC, 5 cases were well-differentiated, 38 patients were moderately differentiated, and 19 cases were poorly differentiated. DCE-MRI quantitative parameters and CTCs were positively correlated with the pathological grade of ESCC. The differences in K^{trans} , K_{ep} , V_p , AUC, Max Slope, interstitial CTCs, and total CTCs among different pathological grades were statistically significant (all $P < 0.05$). The area under the ROC (AUROC) of interstitial CTCs, K^{trans} , K_{ep} , V_p , Max Conc, AUC, and Max Slope for the diagnosis of poorly differentiated ESCC were 0.673, 0.820, 0.744, 0.745, 0.718, 0.711, and 0.695, respectively. K^{trans} has the best diagnostic efficacy among DCE-MRI parameters, which is superior to interstitial CTCs. The AUROC for the diagnosis of poorly differentiated ESCC combined with DCE-MRI parameters and interstitial CTCs is 0.913, which is superior to the efficacy of any single parameter. **Conclusions:** Both DCE-MRI parameters and interstitial CTCs can predict the pathological grade of ESCC, and the predictive value of DCE-MRI is better than that of the interstitial CTCs. Combined with DCE-MRI parameters and CTCs, the predictive efficacy for poorly differentiated ESCC is higher than any single factor.

[Key words] Esophageal neoplasm; Esophageal squamous cell carcinoma; Magnetic resonance imaging; Circulating tumor cells; Pathological grading

食管癌由于早期症状不明显,确诊时大部分患者已发展为中晚期食管癌,治疗效果较差,目前手术切除仍然是局部食管癌治疗的金标准^[1]。以往研究发现,食管癌的分化程度是其生存及预后的独立危险因素,食管癌的分化程度又可以反映其生物学行为之间的差异^[2,3],因此术前对食管癌病理分级进行预测,可有效指导患者的临床治疗及反映其生物学行为。动态对比增强 MRI (Dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI) 通过使用对比剂可以可视化血管完整性,从而监测组织中的肿瘤变化^[4,5],恶性肿瘤由于血管生成迅速,因此比正常血管具有更高的渗透性。对比剂被注入血管时,会从毛细血管漏入组织,在组织内暂时改变 T1 弛豫时间。这些 DCE-MRI 定量参数来自于信号强度-时间曲线,相对容易计算^[6]。鲁亚南等^[7]研究发现,食管癌 DCE-MRI 定量参数与食管癌病理分级呈正相关。外周循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 反映肿瘤细胞从癌灶逃逸通过血液循环^[8],相关文献研究证实,CTCs 为食管癌预后不良的独立危险因素^[9-11],前期研究发现 ADC 值联合 CTCs 可以很好地预测食管癌的病理分级^[12]。文献研究已经证实食管癌 DCE-MRI 定量参数和 CTCs 值可以在一定程度上反映食管癌病理分级^[13,14],但是关于食管癌 DCE-MRI 定量参数及循环肿瘤细胞与食管癌病理分级之间的关系尚未明确。本研究旨在探讨食管癌 MRI 定量参数 DCE-MRI 和 CTCs 与食管癌病理分级之间的相关性,并分析有效参数对低分化食管鳞癌的

诊断效能。

材料与方法

1. 病例资料

搜集 2016 年 10 月—2018 年 10 月在本院就诊且符合纳入及排除标准的患者。病例纳入标准:①经活检病理确诊为食管癌;②入院前未进行任何抗肿瘤治疗;③均进行食管 MRI 检查及临床 CTCs 探测,且在上述检查后两周内行食管癌根治术。病例排除标准:①活检病理为非食管鳞癌;②食管癌的 MRI 图像质量较差,影响疾病诊断及临床要求;③勾画食管癌病变最大层面 ROI 总面积 $< 10 \text{ mm}^2$ 。④食管、胃交界处病变或存在食管占位以外其他恶性病变。本研究共搜集 75 例患者,排除 6 例非食管鳞癌、5 例图像质量差和 2 例病变最大层面较小难以勾画 ROI 者,最终纳入 62 例食管鳞癌患者。本研究通过河南省肿瘤医院伦理委员会批准(2015ct068),检查前告知患者签署知情同意书。

2. 检查方法

MRI 检查采用 Siemens 3.0T MR 扫描仪(MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany),18 通道体部线圈和内置 32 通道的脊柱线圈。患者禁食 6 h,扫描前 15~20 min 肌注盐酸消旋山莨菪碱注射液,以此来缓解食管蠕动,确认患者无青光眼、幽门梗阻、尿潴留、前列腺肥大等盐酸消旋山莨菪碱注射相关禁忌症^[15],且签署用药风险的知情同意

书。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,确定病变具体位置后,小范围针对病变进行膈肌导航的应用刀锋采集技术的快速自旋回波 T_2 WI (T_2 -TSE-BLADE) 扫描。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) 序列开始扫描 20 s 后注入对比剂 Gd-DTPA, 针对病变位置,垂直于食管扫描。常规扫描 MRI 序列及扫描参数: T_2 WI 抑脂序列,层厚 5 mm, TR 6315.45 ms, TE 96.00 ms, 矩阵 226×384 , 视野 $264 \text{ mm} \times 384 \text{ mm}$; 屏气 T_1 WI 正反相位,层厚 3 mm, TR 2.72 ms, TE 0.95 ms, 矩阵 224×384 , 视野 $264 \text{ mm} \times 384 \text{ mm}$; T_2 -TSE-BLADE 序列,层厚 3 mm, TR 5602.02 ms, TE 97.00 ms, 矩阵 256×256 , 视野 $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$; 扩散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 序列,层厚 5 mm, TR 4000.00 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 。DCE-MRI 检查采用 Radial VIBE 序列,层厚 2.5 mm, TR 3.87 ms, TE 1.78 ms, 翻转角 12° , 矩阵 288×288 , 视野 $380 \text{ mm} \times 380 \text{ mm}$ 。

3. 图像处理及分析

由两位具有 6 年及 16 年食管磁共振诊断经验的医师对 MRI 图像质量进行评分:1 分代表 MRI 图像具有明显的伪影,不能区分食管壁各层结构;2 分代表 MRI 图像具有中度伪影,不能准确分辨出食管壁各层结构;3 分代表 MRI 图像有轻度伪影,基本可评估食管壁各层结构;4 分表示 MRI 图像好,没有伪影,可分辨出食管壁各层结构;5 分为 MRI 图像非常好,没有伪影,可清晰分辨出食管壁各层结构^[16]。将 DCE-MRI 图像导入 GE Omni-Kinetics 软件 (GE Medical, China), 选择明显的胸主动脉替代食管动脉获取动脉输入功能 (arterial input function, AIF)。利用 Tofts 模型得到 DCE-MRI 药代动力学参数,包括容量转移常数 (volume transfer constant, K^{trans})、速率常数 (rate constant, K_{ep})、血管外细胞外间隙容积比 (extravascular extracellular volume fraction, V_e)、血浆分数 (plasma volume

fraction, V_p)、对比剂最大浓度值 (max concentration, MAX Conc)、时间信号曲线最大斜率值 (MAX Slope)、增强后时间信号曲线下面积 (area under curve, AUC) (图 1)。

4. 循环肿瘤细胞分离和富集

入组患者术前空腹采集 5 mL 静脉血,置于乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝管中 (4°C)。CTCs 的分离和富集采用 CanPatrol TM CTCs (SurExam, 广州, 中国) 二代技术联合 RNA 原位杂交 (RNA-ISH)^[13]。RNA-ISH 是在分支 DNA (bdNA) 的基础上使 CTCs 呈现不同的表型。分支 DNA 主要是运用鸡尾酒法在 42°C , 20 min 运用于信号的扩增。标记出上皮细胞 (EpCAM 和 CK8/18/19) 和间质细胞 (vimentin 和 TWIST1) 的特异性标志物,将 CTCs 分为上皮型 (E+, 仅上皮型探针阳性,表示为仅红色荧光信号)、混合型 (E+/M+, 上皮型探针和间质型探针均表现阳性,表示为同时出现红色和绿色荧光)、间质型 (M+, 间质型探针阳性,表示为仅出现绿色荧光)^[17,18] (图 2)。

5. 病理结果分析

病理结果由两位具有 5 年以上诊断经验的病理科医师共同阅片,并按照 WHO 食管癌病理分级结果进行分级,将食管鳞癌分为高分化 (G1)、中分化 (G2)、低分化 (G3),相关文献证实低分化食管鳞癌患者的预后

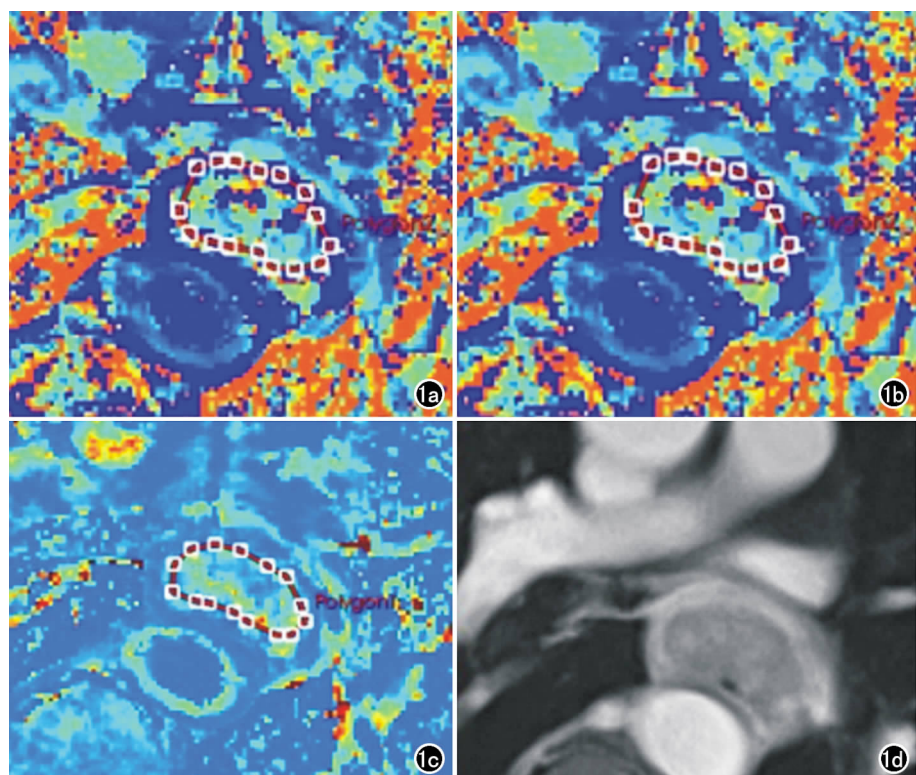


图 1 胸中段低分化食管鳞癌患者,男,48 岁,a~c 图中的暖色区域强化部分为肿瘤所在位置。a) K^{trans} 参数图;b) K_{ep} 参数图;c) V_e 参数图;d) 横轴面 MRI 增强图像。

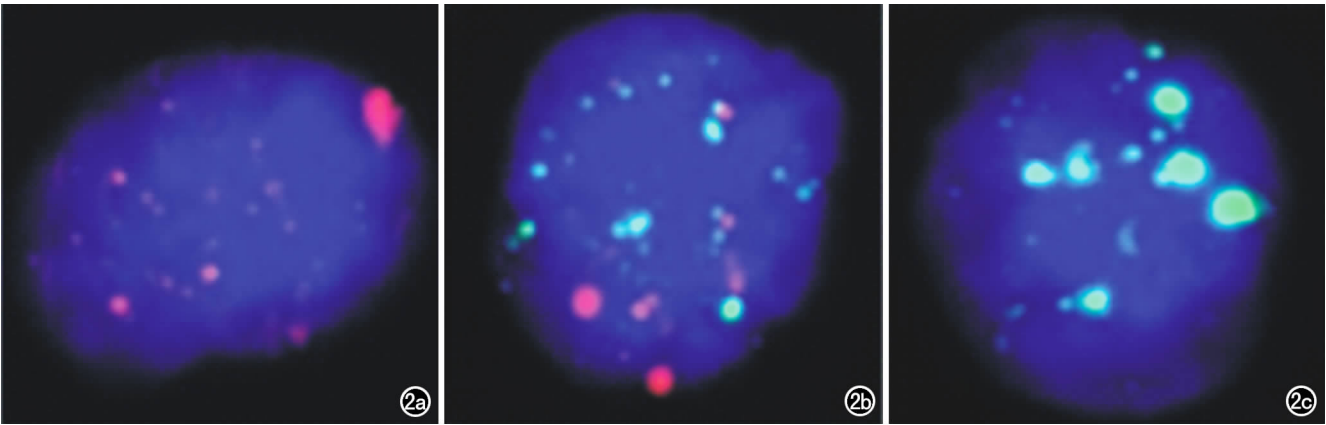


图2 食管鳞癌患者血样中上皮间充质转化标志物表达。a)上皮型 CTCs(E+ CTCs);b)混合型 CTCs(E+/M+ CTCs);c)间质型 CTCs(M+ CTCs)。

及其生存期均较中分化及高分化患者差^[19]。

6. 统计学分析

采用 SPSS 21.0、MedCalc 18.11 和 GraphPad Prism 7(GraphPad Software Inc, San Diego, CA)软件进行统计学分析。采用 Bland-Altman 分析两位磁共振诊断医师所得 DCE-MRI 参数值的一致性,计算其组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC), ICC>0.75 被认为一致性较好。采用 Spearman 秩相关分析比较病理分级与 DCE-MRI 参数值、CTCs 值的相关性及两者之间的相关性;*r* 值为 0.00~0.30 表示两者之间无相关性,*r* 值为 0.30~0.50 表示相关性较低,*r* 值为 0.50~0.70 表示具有中度相关性,*r* 值>0.70 表示具有较好的相关性^[20]。采用 Kruskal-Wallis *H* 检验及单因素方差分析比较不同病理分级间 DCE-MRI 参数值、CTCs 总数及各亚型数目的差异。采用受试者工作特征(receiver operating charac-

teristics, ROC)曲线评价 DCE-MRI 参数值、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* 检验比较有效参数的 AUC。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 患者临床资料

62 例食管鳞癌患者均直接进行食管癌根治术,其中男 47 例,女 15 例,年龄 38~77 岁,平均(61.24±8.51)岁。术后大病理提示,高分化食管鳞癌 5 例,中分化 38 例,低分化 19 例。

2. DCE-MRI 定量参数在不同病理分级组间的差异

2 位放射科诊断医师分别对 DCE-MRI 图像进行质量评分,图像质量评分一致性较好(表 1)。2 位磁共振诊断医师所得 DCE-MRI 定量参数的组内相关性较好,所得 ICC 为 0.875。

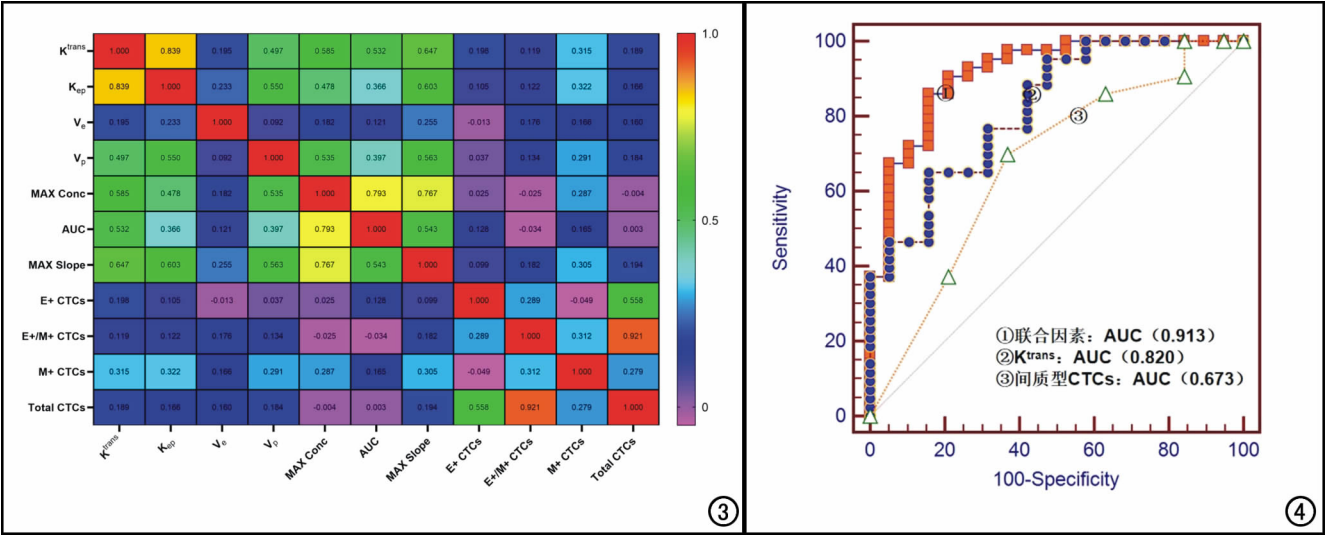


图3 DCE-MRI 和 CTCs 及其亚型之间相关性热图,*r* 值均<0.4,两者相关性差。图4 ROC 曲线显示 DCE-MRI 有效参数及间质型 CTCs 联合因素的 AUC 高于 K^{trans}、间质型 CTCs 的 AUC。

表 1 食管鳞癌 DCE-MRI 图像质量的评分结果

评分结果	阅片者 1	阅片者 2
1 分	0	0
2 分	0	0
3 分	8	7
4 分	15	17
5 分	39	38

注:Kappa 值=0.819, P 值<0.001

CTCs 总数、M+ CTCs 及 DCE-MRI 定量参数与食管鳞癌病理分级均呈正相关(P 值均<0.05),DCE-MRI 各参数间与 CTCs 及其亚型之间的相关性 r <0.4,相关性差,但不是耦合关系,不会相互影响其对于食管癌病理分级的预测(图 3)。不同病理分级间的 CTCs 总数及间质型 CTCs 差异具有统计学意义(P <0.05);DCE-MRI 参数中 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_p 、AUC 及 Max Slope 在不同病理分级间差异有统计学意义(P <0.05),但 V_e 在食管鳞癌不同病理分级间差异无统计学意义(P >0.05)(表 2、3)。G1 组间质型、混合型及 CTCs 总数低于 G3 组,差异具有统计学意义(P <0.05);G3 组与 G2 组的 CTCs 及其亚型之间差异无统计学意义;G1 与 G2 组的 E+ CTCs、M+ CTCs、CTCs 总数差异具有统计学意义(P <0.05)。G3 组的

K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_p 、Max Conc、AUC、Max Slope 均高于 G2 组,差异均具有统计学意义(P <0.05),但是在 G1 与 G2 组之间各参数差异无统计学意义(P >0.05);G1 组 K^{trans} 、 K_{ep} 及 Max Conc 低于 G3 组,且差异具有统计学意义(P <0.05)。

3. DCE-MRI 定量参数及 CTCs 诊断低分化食管鳞癌效能

DCE-MRI 参数诊断低分化食管鳞癌的 ROC 曲线分析结果显示, K^{trans} (AUC=0.820, P <0.001)、 K_{ep} (AUC=0.744, P <0.001)、 V_p (AUC=0.745, P <0.001)、Max Conc(AUC=0.718, P <0.001)、AUC(AUC=0.711, P =0.006)、Max Slope(AUC=0.695, P =0.004)中 K^{trans} 的诊断效能最佳。通过分析 CTCs 总数及其亚型诊断低分化食管鳞癌的 ROC 曲线,可知 M+ CTCs(AUC=0.673, P <0.05)对于诊断低分化食管鳞癌有一定价值,CTCs 总数诊断低分化食管鳞癌的效能较差(P >0.05)。采用二元 logistic 回归分析联合 DCE-MRI 有效因素(K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_p 、Max Conc、AUC、Max Slope)及间质型 CTCs 诊断低分化食管鳞癌的效能(AUC=0.913, P <0.001),诊断敏感度和特异度分别为86.0%、84.2%,优于任意单

表 2 不同病理分级间食管鳞癌 DCE-MRI 定量参数的组间差异性分析

参数	病理分级			F	P
	G1	G2	G3		
K^{trans} (min)	1.07±0.97	1.34±0.75	2.85±1.43	15.128	<0.001*
K_{ep} (min)	2.64±2.00	3.20±1.94	4.95±2.09	5.639	0.006*
V_e (min)	0.81±0.40	0.94±0.15	1.00±0.00	2.641	0.080
V_p (min)	0.07±0.09	0.07±0.11	0.17±0.17	3.748	0.029*
Max Conc(min)	0.08±0.04	0.10±0.04	0.12±0.03	3.049	0.055
AUC(min)	0.07±0.04	0.08±0.02	0.10±0.03	3.995	0.024*
Max Slop(min)	0.60±0.40	0.59±0.26	0.75±0.25	2.245	0.049*

注:统计方法为单因素方差分析,*为 DCE-MRI 参数在不同病理分级间差异具有统计学意义。组内两两比较:G3 组的 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_p 、AUC、Max Slope 均高于 G2 组;G1 与 G2 组之间各参数差异无统计学意义(P >0.05);G1 组的 K^{trans} 、 K_{ep} 及 Max Conc 低于 G3 组,且差异具有统计学意义(P <0.05)。

表 3 不同病理分级间食管鳞癌 CTCs 的组间差异性分析

参数	病理分级			H	P
	G1	G2	G3		
Total CTCs(个/5mL)				6.857	0.032*
M	10.00	25.00	38.00		
IQR	21	34	35		
E+ CTCs(个/5mL)				5.304	0.071
M	1.00	4.00	4.00		
IQR	2	9	11		
E+/M+ CTCs(个/5mL)				5.009	0.082
M	9.00	14.00	32.00		
IQR	21	36	25		
M+ CTCs(个/5mL)				8.588	0.014*
M	0.00	1.00	2.00		
IQR	1	2	2		

注:非正态分布资料的组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。*为 CTCs 在不同病理分级间差异具有统计学意义;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;M:中位数;IQR:四分位数间距。组内两两比较:G1 组的 M+CTCs、E+/M+ CTCs 及 Total CTCs 低于 G3 组;G3 组与 G2 组中 CTCs 及其亚型之间差异无统计学意义;G1 与 G2 组的 E+ CTCs、M+ CTCs、Total CTCs 差异具有统计学意义(P <0.05)

表 4 食管鳞癌 DCE-MRI 参数、CTCs 及有效参数联合因素对低分化食管鳞癌的诊断效能

参数	截断值	敏感度	特异度	约登指数	P	AUC
K ^{trans}	1.621	65.1	84.2	0.493	<0.001*	0.820
K _{ep}	2.992	60.5	78.9	0.394	<0.001*	0.744
V _e	0.913	18.6	100.0	0.186	0.246	0.593
V _p	0.080	72.1	73.7	0.457	<0.001*	0.745
MAX Conc	0.099	60.5	78.9	0.394	<0.001*	0.718
AUC	0.094	72.1	73.7	0.458	0.006*	0.711
MAX Slope	0.541	58.1	84.2	0.423	0.004*	0.695
上皮型 CTCs	2	44.2	68.4	0.126	0.664	0.536
混合型 CTCs	19	62.8	73.7	0.364	0.054	0.649
间质型 CTCs	1	69.8	63.2	0.329	0.024*	0.673
CTCs 总数	32	67.4	63.2	0.306	0.097	0.629
总联合因素	0.664	86.0	84.2	0.702	<0.001	0.913

注：* 为 DCE-MRI 参数及 CTCs 中可诊断低分化食管鳞癌的有效参数(P<0.05)；总联合因素为有效参数 logistic 回归分析所得联合因子。

表 5 食管鳞癌 DCE-MRI 定量有效参数及 M+ CTCs 单一因素的诊断效能

单一因素	AUC	95%可信区间	Z 值	P 值
K ^{trans}	0.820	0.702~0.906	2.426	0.015*
K _{ep}	0.744	0.617~0.846	2.774	0.001*
V _p	0.745	0.619~0.848	2.905	0.003*
MAX Conc	0.718	0.590~0.825	3.159	0.001*
AUC	0.711	0.582~0.819	2.720	0.006*
MAX Slope	0.695	0.565~0.806	3.492	<0.001*
M+ CTCs	0.673	0.542~0.786	3.516	<0.001*

注：* Z 检验差异具有统计学意义的参数。

一因素的诊断效能(表 4、5、图 4)。联合因子计算公式如下：联合因子 = Marker1 + Marker2 * Marker2B 值/Marker1B 值 + ……Marker n * Marker nB 值/Marker1B 值。

讨 论

1. DCE-MRI 定量参数及 CTCs 对不同病理分级的诊断价值

本研究结果显示 DCE-MRI 定量参数及 CTCs 与食管鳞癌病理分级呈正相关,肿瘤分化程度越低,恶性程度越高,其值越高,且组间差异具有统计学意义;术前 DCE-MRI 定量有效参数联合间质型 CTCs 可以有效预测食管鳞癌的病理分级。

获取动态增强磁共振图像时,将示踪剂或对比剂注入血管,随着对比剂浓度的改变,测量的目标组织的磁共振信号强度也随之改变。因此,DCE-MRI 定量参数可提供组织内部解剖及功能信息^[21-26]。DCE-MRI 除了提供解剖功能之外还能描述器官功能,因此在灌注相关研究中得到了广泛应用^[24]。DCE-MRI 可通过定量参数反映肿瘤微环境的灌注和血管的通透性。本研究结果显示,低分化食管鳞癌的 K^{trans}、K_{ep}、V_p、Max Conc、AUC、Max Slope 均高于中分化食管鳞癌,差异具有统计学意义。因此 DCE-MRI 定量参数可以反映肿瘤的血流灌注情况,这和以往的研究结果一致^[27],原因可能为肿瘤的分化程度越低,恶性程度

越高,肿瘤新生血管越多,但肿瘤新生血管内皮不完整,且血管基底膜通过物质速率增加^[28],因此对比剂进入血管间隙的总量和速率增加,K^{trans}值升高;K_{ep}表明该物质从细胞外和血管外空间(extravascular extracellular space,EES)返回血浆的速度,恶性程度高的肿瘤 K_{ep}升高^[29];这与李琳琳等^[14]的研究结果一致,其认为 K^{trans}、K_{ep}可以有效反映食管鳞癌的病理分级;鲁亚南等^[7]认为,DCE-MRI 定量参数 K^{trans}、K_{ep}与食管癌病理分级相关,分化程度越低,其值越高,且其预测低分化食管鳞癌的 AUC 分别达 0.941 和 0.809,但本研究中 V_e 值不能反映食管鳞癌的病理分级,与其研究结论不同,原因可能为 V_e 代表血管外细胞外间隙容积比,其不仅受血管外空间的影响,血流速度也会影响 V_e 的结果,因此我们可以将结果的不一致性归因于 V_e 的复杂性^[30]。恶性肿瘤异常血管的增多伴随着物质转运速率的增加,肿瘤内血管外的对比剂浓度最大值 Max Conc 随之增大;对比剂浓度增大,恶性肿瘤增强后达峰时间就会缩短,相应增强后的时间信号曲线下面积(AUC)及时间信号曲线最大斜率值 Max Slope 增大,这和罗红兵等^[28]在乳腺癌中的研究结果一致。

CTCs 以单细胞或团簇形式从肿瘤组织逃逸进入循环系统^[31]。相关研究证实 CTCs 可以预测食管鳞癌放疗的效率和预后,在肿瘤复发和治疗反应评估中发挥重要作用^[32]。本研究结果显示 M+ CTCs 和

CTCs 总数与食管鳞癌病理分级呈正相关,中/低分化组食管鳞癌的 CTCs 高于高分化组,肿瘤分化程度低,恶性程度高,CTCs 值越高,其存在转移的可能性越大,生存及预后越差,与刘涛等^[33]的研究结论一致,即上皮型 CTCs 及混合型 CTCs 与食管鳞癌病理分级、T 分期及 N 分期显著相关,且差异具有统计学意义。吴波等^[34]也研究发现,CTCs 与食管癌病理分级显著相关,食管癌分化程度影响循环肿瘤细胞的阳性与否。赵振坤等^[35]研究发现,卵巢癌患者循环肿瘤细胞的阳性与否与肿瘤病理分级密切相关。因此探测 CTCs 的数目及检测其变化值,可以在肿瘤发生远处转移前及早观测到微转移,调整治疗方案,以改善患者的预后。

2. DCE-MRI 定量参数及 CTCs 对低分化食管鳞癌的诊断效能

本研究结果显示,肿瘤 $K^{\text{trans}} > 1.621/\text{min}$ 时,其诊断低分化食管鳞癌的效能优于 M+ CTCs,由此可见食管 DCE-MRI 定量参数可以在分子水平上更早地显示肿瘤组织的超微结果,且优于临床 CTCs 效能。本研究结果显示,联合 DCE-MRI 有效参数+间质型 CTCs 诊断低分化食管鳞癌的效能优于单一因素的诊断效能。王准等^[36]也研究发现联合食管癌 DWI 及 Sirtuin1(SIRT1)蛋白可以有效预测食管癌的辐射抵抗。将影像学检查结果和临床相关检测结果相结合,可更早、更准确地预测肿瘤的病理分级。

本研究存在以下局限性:①本研究仅入组了食管鳞癌患者,未选择其他类型食管恶性肿瘤,目前世界范围内食管癌主要类型是食管鳞癌,我国主要病理类型为食管鳞癌,占全部食管癌患者的 90%,因此本研究仅选择食管鳞癌患者;②本研究通过胸主动脉获取 AIF,而没有选择食管动脉,是由于食管动脉太细,因此可能存在一定偏倚;③入组患者需同时具备 DCE-MRI 及 CTCs 资料,且均需进行食管癌根治术,因此本研究样本量较少。

综上所述,DCE-MRI 定量参数、M+ CTCs 与食管鳞癌的病理分级相关,且 DCE-MRI 定量参数值对低分化食管鳞癌的诊断效能优于 M+ CTCs,两者之间是独立不相关的,联合两者有效因素诊断低分化食管鳞癌的效能优于任意单一因素。

参考文献:

- [1] Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma [J]. *Lancet*, 2013, 381(9864): 400-412.
- [2] Rice TM, Gress DM, Patil DT, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: major changes in the American joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(4): 304-317.
- [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] Zahra MA, Hollingsworth KG, Sala E, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of tumour response to radiotherapy [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(1): 63-74.
- [5] 韦成相, 顾娟, 赵志勇, 等. DCE-MRI 联合 IVIM-DWI 早期诊断乳腺导管原位癌的价值 [J]. *放射学实践*, 2020, 35(7): 878-882.
- [6] Vos EK, Litjens GJS, Kobus T, et al. Assessment of prostate cancer aggressiveness using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 3T [J]. *Eur Urol*, 2013, 64(3): 448-455.
- [7] 鲁亚南, 张宏凯, 王昭琦, 等. 食管鳞癌新辅助化疗后动态对比增强 MRI 定量参数与病理分级的相关性研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(7): 574-578.
- [8] 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(17): 1654-1662.
- [9] Li H, Song PP, Zou BK, 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] Hoepfner J, Kulemann B. Circulating tumor cells in esophageal cancer [J]. *Oncol Res Treat*, 2017, 40(7-8): 417-422.
- [12] 路双, 张宏凯, 贾争艳, 等. 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 [J]. *放射学实践*, 2020, 35(3): 365-371.
- [13] Wu SY, Liu SY, Liu ZM, et al. Classification of circulating tumor cells by epithelial-mesenchymal transition markers [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e123976.
- [14] 李琳琳, 朱绍成, 务森, 等. 动态增强 MRI 定量参数与食管鳞癌病理分级的相关性研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(3): 204-208.
- [15] 何小龙, 范天建, 蔡勇智. 肌注盐酸消旋山莨菪碱对 3D-MRCP 成像质量影响的探讨 [J]. *影像研究与医学应用*, 2019, 3(22): 70-71.
- [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): 715-725.
- [17] 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*, 2019, 32(4): e065.
- [18] Zhang SR, Wu T, Peng XG, et al. Mesenchymal phenotype of circulating tumor cells is associated with distant metastasis in breast cancer patients [J]. *Cancer Manag Res*, 2017, 23(9): 691-700.
- [19] Xing JQ, Liu CC. Identification of genes associated with histologic tumor grade of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(9): 1246-1257.
- [20] Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research [J]. *Malawi Med J*, 2012,

- 24(3):69-71.
- [21] Bergamino M, Bonzano L, Levrero F, et al. A review of technical aspects of T₁-weighted dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in human brain tumors[J]. *Phys Med*, 2014, 30(6):635-643.
- [22] Bisdas S, Naegele T, Ritz R, et al. Distinguishing recurrent high-grade gliomas from radiation injury[J]. *Acad Radiol*, 2011, 18(5):575-583.
- [23] Tarroni G, Corsi C, Antkowiak PF, et al. Myocardial perfusion: near-automated evaluation from contrast-enhanced MR images obtained at rest and during vasodilator stress[J]. *Radiology*, 2012, 265(2):576-583.
- [24] Khalifa F, Soliman A, El-Baz A, et al. Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review[J]. *Med Phys*, 2014, 41(12):124301.
- [25] Koh TS, Tan CKM, Cheong LHD, et al. Cerebral perfusion mapping using a robust and efficient method for deconvolution analysis of dynamic contrast-enhanced images[J]. *NeuroImage*, 2006, 32(2):643-653.
- [26] Nielsen G, Fritz-Hansen T, Dirks CG, et al. Evaluation of heart perfusion in patients with acute myocardial infarction using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2004, 20(3):403-410.
- [27] Teifke A, Behr O, Schmidt M, et al. Dynamic MR imaging of breast lesions: correlation with microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis[J]. *Radiology*, 2006, 239(2):351-360.
- [28] 罗红兵, 王闽, 周鹏, 等. 量化 DCE-MRI 技术对乳腺良恶性病变诊断价值分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2016, 29(4):199-204.
- [29] Zou HH, Yu J, Wei Y, et al. Response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectum cancer: texture analysis of dynamic contrast-enhanced MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(3):885-893.
- [30] Teo QQ, Thng CH, Koh TS, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: applications in oncology[J]. *Clin Oncol*, 2014, 26(10):e9-e20.
- [31] Massagué J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells[J]. *Nature*, 2016, 529(7586):298-306.
- [32] De Mattos-Arruda L, Olmos D, Tabernero J. Prognostic and predictive roles for circulating biomarkers in gastrointestinal cancer[J]. *Future Oncol*, 2011, 7(12):1385-1397.
- [33] 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.
- [34] 吴波, 朱娜. 食管癌患者外周血循环肿瘤细胞水平的影响因素分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(27):20-21.
- [35] 赵振坤, 吴秀英, 刘陆陆, 等. 循环肿瘤细胞与卵巢癌患者临床特征之间的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(7):1188-1192.
- [36] 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, 24(12):1181-1185.

(收稿日期:2020-09-10 修回日期:2020-10-09)