

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.35.008
文章编号: 1005-8982 (2018) 35-0038-05

综述

功能磁共振在食管癌放射治疗中的应用进展 *

闫茂慧, 刘茂芳, 俞伟, 杜乐辉, 刘彦立, 杨微, 王倩倩, 曲宝林

(中国人民解放军总医院 放射治疗科, 北京 100853)

摘要: 功能磁共振是临床一种较新的影像成像技术, 近年来在食管癌精准放射治疗(放疗)中发挥重要作用。功能磁共振在提高放疗靶区准确性的同时能预测放疗疗效、评估放疗预后。笔者就国内外不同肿瘤中心在食管癌放疗中的功能磁共振运用作一综述。

关键词: 食管肿瘤; 磁共振成像; 放射疗法; 治疗结果; 预后

中图分类号: R735.1

文章标识码: A

Progress in application of functional magnetic resonance imaging in radiotherapy of esophageal cancer*

Mao-hui Yan, Mao-fang Liu, Wei Yu, Le-hui Du, Yan-li Liu, Wei Yang, Qian-qian Wang, Bao-lin Qu

(Department of Radiotherapy, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Functional magnetic resonance imaging is a relatively new imaging technique in clinic. It plays an important role in the accurate radiotherapy of esophageal cancer in recent years. Functional magnetic resonance imaging can not only improve the accuracy of radiotherapy target, but also predict the effect of radiotherapy and evaluate the prognosis of radiotherapy. In this paper, the application of functional magnetic resonance imaging in radiotherapy of esophageal carcinoma by different tumor centers at home and abroad is reviewed.

Keywords: esophageal neoplasms; magnetic resonance imaging; radiotherapy; treatment outcome; prognosis

食管癌是全世界最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 每年全世界范围内新发食管癌患者 57.2 万人, 约有 50.9 万人死于食管癌^[1]。在我国大部分食管癌患者就诊时已为中晚期, 失去了手术治疗机会, 放射治疗(以下简称放疗)成为其主要的治疗手段之一^[2]。近年来随着高精度放疗技术的发展, 常规的 CT 等影像学检查手段已不能满足食管癌患者放疗的需求, 而近些年新发展的功能磁共振成像技术在食管癌的放疗应用中优势明显^[3]。

1 功能磁共振成像在食管癌放疗靶区勾画中的应用价值

对恶性肿瘤患者实行精准放疗一直是临床医师

追求的目标, 而其关键是准确勾画肿瘤靶区。肿瘤靶区的准确勾画可以进一步提高中晚期食管癌患者放疗治疗的生存获益, 然而既往食管癌的放射治疗主要根据 CT 检查进行临床靶区勾画, 但通过三维重建的 CT 图像清晰度及分辨率均不高, 而且还受临床医师专业水平及扫描层距等因素影响, 临床上不同医师勾画同一病人的放疗靶区范围常存在较大差异, 故单纯的 CT 检查已不能满足食管癌放疗患者临床需求^[4]。磁共振功能成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)已在临床诊疗上应用多年, 通过大量的基础及临床研究, 取得了较多的经验。fMRI 主要包括常规序列、动态增强序列(dynamic contrast-enhanced, DCE)、弥散

收稿日期: 2018-07-14

* 基金项目: 国家老年疾病临床医学研究中心开放课题(NO: NCRCG-PLAGH-2017004)

[通信作者] 曲宝林, E-mail: qubl6212@sina.com; Tel: 13661249243

加权成像序列 (diffusion weighted imaging, DWI) 及磁共振波谱成像 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 等, 其中 T_1 加权像 (T_1 weighted image, T_1WI)、 T_2 加权像 (T_2 weighted image, T_2WI) 及 DWI 应用于食管癌靶区勾画, 取得了一些研究成果。DWI 的理论基础是组织细胞间水分子的布朗运动, 其主要通过组织功能方面的改变区分出肿瘤组织和正常组织, 准确判定肿瘤病灶及区域转移淋巴结体积^[5]。目前国内外研究报道 MRI DWI 在头颈部恶性肿瘤靶区勾画中有一定的价值, 但对食管癌靶区勾画中的应用报道较少^[6]。2013 年有学者报道 MRI 不同序列结合应用 (包括 T_1WI 、 T_2WI 及 DWI 等序列) 能较 CT 进一步提高食管癌 T、N 分期的准确性, 从而能进一步优化食管癌的放射治疗计划和放疗后疗效评估^[7]。DWI 图像可准确显示食管癌肿瘤靶区 (gross tumor volume, GTV) 长度, 但其空间分辨率低, 临床上常通过融合 CT 图像而进行食管癌放疗靶区勾画。侯栋梁等^[8] 纳入了 20 例行根治性放疗的食管鳞癌患者, 由 6 名放疗科医师分别行 CT 扫描及 CT/MRI DWI 融合图像勾画食管癌原发灶, 结果显示 CT 图像上勾画食管癌的 GTV 体积最大差值 (55.71 cm^3) 明显大于 CT/MRI DWI 融合图像 (13.89 cm^3), 说明 CT/MRI DWI 融合图像能更准确地勾画食管癌靶区。其另一研究纳入了 29 例行根治性切除术后食管鳞癌患者, 术前行常规 CT、MRI T_2WI 及 DWI 扫描, 分别在常规 CT 图像、CT/MRI T_2WI 融合图像和 CT/MRI DWI 融合图像勾画 GTV, 结果显示 CT/MRI DWI 融合图像勾画的 GTV 长度与病理标本食管癌长度最为接近, 说明 CT/MRI DWI 融合图像能够帮助临床医师更加准确地确定食管癌 GTV 的长度^[9]。刘冲^[10] 应用增强 CT 图像及 T_1WI 序列图像用于食管癌靶区勾画, 食管癌大体肿瘤靶区 GTV_{ct} 、 GTV_{MRI} 体积分别是 (90.6 ± 12.4) 和 (61.3 ± 8.9) cm^3 ($P < 0.05$), 而转移淋巴结大体肿瘤靶区 GTV_{ndct} 、 GTV_{ndMRI} 体积分别为 (14.2 ± 3.1) 和 (17.4 ± 3.9) cm^3 ($P > 0.05$), 通过 MRI T_1WI 图像勾画的 GTV MRI 体积明显小于基于 CT 图像勾画的 GTV_{ct} 体积, 提示 MRI T_1WI 可以帮助临床医师准确勾画食管癌大体肿瘤靶区。常晓斌等^[11] 共纳入 23 例行单纯放疗的局部晚期食管癌患者, 结果显示, 应用 DWI 与 CT 的融合图像勾画, 食管癌 GTV 体积明显小于应用 CT 图像勾画结果, 并且融合图像勾画体积有明显的聚拢趋势, 进一步表明 MRI

DWI 对局部晚期食管癌的靶区确定有良好的辅助作用。另外多项研究证实正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET-CT) 对食管癌原发灶、远处转移和 CT/MRI 无法确定的阳性淋巴结具有较高的敏感性、特异性和准确性, 尤其在确定原发灶不明和排除远处转移或确定寡转移灶上有一定的作用, 从而能够排除无放疗指征的远处转移的食管癌患者, 另一方面能够确定对寡转移灶行相对精准的姑息性放疗, 结合 MRI 能更好地确定食管癌原发病灶及区域转移的淋巴结, 从而进一步优化食管癌放射治疗计划^[12-13]。综上所述, fMRI 能提高食管癌放疗靶区的准确性, 在行食管癌放疗前建议行 MRI 检查, 包括 T_1WI 、 T_2WI 及 DWI 等, 尽可能行 CT 图像与 MRI 融合, 有条件的医疗单位可以行 PET-CT 检查, 以进一步优化 TNM 分期、指导放疗计划的实施并精确地勾画食管癌靶区。

2 fMRI 在食管癌放疗疗效预测及预后评估中的应用价值

放射治疗作为食管癌三大治疗手段之一, 传统的 CT、X 线造影及胃镜等影像学检查因并不能完全反映食管功能与代谢的变化, 其多次复查对患者有大的创伤; 另外, 随着我国人民生活水平的提高, 食管癌患者也要求更高的生活质量, 故传统的影像学检查较难满足食管癌患者放疗后疗效评价的临床需求。目前迫切需要一种能对食管癌放疗后的疗效进行量化、准确地评估的新技术。近年来 fMRI 在食管癌放疗疗效预测及预后评估中取得了一定的进展, 临床可依据其治疗反应情况评估患者预后及制定适宜的后续诊疗方案。MRS 主要应用于食管癌早期诊断, 而 DCE 及 DWI 近年来逐渐应用于食管癌放疗疗效预测及预后评估^[14]。

传统的磁共振增强检查作用有限, 经数字重建技术转换成图像后只能显示某一时间点上组织强化的情况, 不能获得反映组织连续性变化的信息, 阻碍了进一步了解相应器官组织生理功能的改变。DCE 成像检查通过连续性快速的成像序列扫描, 通过数字重建技术获得在注入造影剂前后各个时期组织强化情况的一系列连续动态增强过程的图像, 可通过分析不同的参数推断造影剂在正常或病变组织中的分布流动情况及强化差异, 不仅可以定性分析病变组织的解剖形态学变化, 也可以定量地分析病变组织生理功能的变化^[15-17]。恶性肿瘤常伴靶器官周围组织微循

环功能变化,呈现出相应的器官形态学和生理功能等改变,食管癌在生长过程中常伴新生血管的形成,并建立肿瘤体的微循环。受益于 fMRI 技术的发展,国内外学者为了弄清楚食管癌微循环的改变,近年来 DCE 在食管癌的应用的报道逐渐增多。SUN 等^[18]共纳入 59 例行同步放化疗的局部晚期食管癌患者,结果显示同步放化疗后,体积转移常数 (volume transfer constant, Ktrans) 和流出速率常数 (efflux rate constant, Kep) 值在完全缓解 (complete response, CR) 组明显降低,而非 CR 组仅 Kep 值降低,CR 组 Ktrans 和 Kep 值的绝对变化和变化率均高于非 CR 组,提示 DCE 参数在预测和评估晚期食管癌同步放化疗的疗效上有一定价值。YE 等^[19]共纳入 234 例行同步放化疗的食管癌患者,结果显示同步放化疗前后肿瘤体积缩小与 Ktrans 值变化正相关,提示 DCE 参数能预测和评估食管癌同步放化疗疗效。有研究显示 DCE 结合 DWI 能更好地预测和评估食管癌新辅助放化疗疗效^[20]。但目前关于 DCE 在食管癌中的临床应用均来自于单中心小样本量的研究报道,另外国内外 DCE 的诊断参数不一致,仍需大样本量的前瞻性多中心临床随机对照研究加以验证。

DWI 成像是 fMRI 技术在临床上应用最广泛的成像方式之一,其通过弥散梯度概念突出弥散效应,通过水分子布朗运动,能在细胞水平上察看组织微观结构特点及变化,反映出人体在细胞水平的微观世界。DWI 成像得以应用于临床需结合受弥散敏感因子 (以下简称 b 值)、表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 等重要的参数,然而在生物体内精确测量 b 值受限于血压、呼吸和脉搏等多种因素影响,故临床上分析 DWI 图像时,常用 ADC 值代替 b 值^[21-24]。恶性肿瘤病灶通常在 DWI 图像上呈高信号且 ADC 值低,表明 ADC 值能够量化记录恶性肿瘤治疗前后变化情况,从而预测肿瘤早期疗效。近年的研究结果报道, DWI 对鼻咽癌、肝癌、乳腺癌及宫颈癌等恶性肿瘤的疗效具有一定的预测能力,具有广阔的临床应用前景,可作为一种潜在的肿瘤存活状态评估技术^[25-28]。目前,国内外 DWI 应用于食管癌放疗领域的研究报道还较少。最早于 2011 年日本的 AOYAGI 等^[29]纳入了 80 例食管鳞癌患者,均行 40 Gy 剂量的放疗和氟尿嘧啶联合顺铂方案化疗,治疗前均行 DWI 检查,结果显示高 ADC 值组预后要优于低 ADC 值

组,提示 ADC 值分组是影响食管鳞癌放化疗后疗效的独立影响因素,ADC 值可作为潜在的、有价值的预测食管鳞癌疗效和预后的参考指标。WANG 等^[30]发表的研究报道,纳入的患者均行根治性放化疗,其结果显示治疗末的 ADC 值及 DWI 高信号表达情况与食管癌患者的疗效存在一定相关性,提示 DWI 扫描可应用于食管癌放疗后疗效评价。DE 等^[31]共纳入了 32 例接受新辅助放化疗的胃食管连接部癌患者,结果显示治疗有效组患者治疗前 ADC 值低于无效组,治疗后 ADC 值高于无效组,此项研究同样肯定了 ADC 值在评价胃食管连接部癌疗效评估方面的价值。汪春等^[32]纳入 80 例食管癌患者,放疗前后均行 DWI,结果显示食管癌病变部位放疗后的 ADC 值均显著高于放疗前,提示 ADC 值变化能够为临床评价食管癌放疗疗效。刘金岭^[33]纳入了 45 例接受放疗的食管癌患者,患者治疗前后均行 DWI 检查,分为缓解组及未缓解组,其中缓解组治疗后 ADC 值较未缓解组较高,食管癌病变长度较短,提示 DWI 可由 ADC 值及病变长度评估食管癌患者放疗效果及预后。叶智敏等^[34]纳入了 32 例行放射治疗的食管癌患者,均于放疗前及放疗至第 5 次分割时接受两次 DWI 检查,结果显示治疗前、放疗至第 5 次时 ADC 差值比较有差异,且 ADC 差值与食管癌近期治疗反应呈正相关,提示 ADC 值能预测食管癌放疗的近期疗效。王金良等^[35]纳入 31 例行放化疗的食管鳞癌患者,均于放疗前及放疗至第 11 次分割时接受 2 次 DWI 检查,根据疗效情况分为反应组 (CR+ 部分缓解) 和未反应组 (病情稳定 + 疾病进展),结果显示放疗 11 次时的反应组 ADC 值、ADC 差值均高于无反应组,提示 DWI 对预测食管鳞状细胞癌放化疗早期疗效具有重要临床意义。以上诸项研究共同点是均肯定了 DCE 及 DWI 在预测食管癌放疗疗效预测或评估方面的价值,未来需开展更多的临床研究加以验证。

3 fMRI 在食管癌放疗中的应用前景

近年来功能成像技术逐渐发展成为影像学专业的一个重要分支,越来越多地应用于临床疾病诊断、肿瘤及预后评估,其中 fMRI 应用于恶性肿瘤的诊疗最为广泛。随着放疗设备的不断更新、放疗技术的飞跃发展及食管癌患者对生活质量的更高要求,需要临床医师将各种影像技术很好地结合,从而实现低毒有

效的精准个体化治疗,如果能将 DCE、DWI 及 PET-CT 等功能成像技术与 CT、MRI 及造影等常规影像学检查技术相结合,共同用于食管癌放疗的靶区勾画、疗效预测和预后评估,这将更有利于食管癌高精度放疗技术的开展,从而指导临床治疗计划的制定,提高食管癌诊疗水平并更好地服务食管癌患者。

参 考 文 献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018; 1-31.
- [2] PARK R, WILLIAMSON S, KASI A, et al. Immune therapeutics in the treatment of advanced gastric and esophageal cancer[J]. Anticancer Res, 2018, 38(10): 5569-5580.
- [3] WEIJS T J, GOENSE L, VAN R P S, et al. The peri-esophageal connective tissue layers and related compartments: visualization by histology and magnetic resonance imaging[J]. J Anat, 2017, 230(2): 262-271.
- [4] 李晔雄. 肿瘤放射治疗学 5 版 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018, 122-127.
- [5] CAVALIERE M, DI L A M, CANTONE E, et al. Cholesteatoma vs granulation tissue: a differential diagnosis by DWI-MRI apparent diffusion coefficient[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2018, 275(9): 2237-2243.
- [6] ELHALAWANI H, GER R B, MOHAMED A S R, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for head and neck cancers[J]. Sci Data, 2018, 5: DOI: 10.1038/sdata.2018.8.
- [7] VAN RPS, VAN H R, LEVER F M, et al. Imaging strategies in the management of oesophageal cancer: what's the role of MRI[J]. Eur Radiol, 2013, 23(7): 1753-1765.
- [8] 侯栋梁, 房彤, 刘博, 等. 定位 CT 图像和 CT/MR 扩散加权成像融合图像对食管癌放疗 GTV 勾画的比较 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2014, 34(12): 916-918.
- [9] 侯栋梁, 房彤, 刘辉, 等. CT/MR 图像融合在食管癌精确放疗大体肿瘤靶区勾画中的应用价值 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2014, 34(2): 129-132.
- [10] 刘冲. 基于 CT 图像与 MRI 及 DWI 图像勾画食管癌靶区具体差异的分析研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2016: 26-30.
- [11] 常晓斌, 吴湘阳, 袁渊. 核磁共振弥散加权成像对局部晚期食管癌放疗靶区勾画的作用 [J]. 西安交通大学学报, 2017, 38(4): 611-616.
- [12] VAN R P S, VAN L A L, LIPS I M, et al. Imaging of oesophageal cancer with FDG-PET/CT and MRI[J]. Clin Radiol, 2015, 70(1): 81-95.
- [13] LU J, SUN X D, YANG X, et al. Impact of PET/CT on radiation treatment in patients with esophageal cancer: a systematic review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 107(4): 128-137.
- [14] CHEN X, WANG K, CHEN W, et al. Using H-nuclear magnetic resonance metabolomics and gene ontology to establish pathological staging model for esophageal cancer patients[J]. Chinese Journal of Surgery, 2016, 54(7): 540-545.
- [15] FUSCO R, SANSONE M, FILICE S, et al. Integration of DCE-MRI and DW-MRI quantitative parameters for breast lesion classification[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015(5): DOI: 10.1155/2015/237863.
- [16] GUBERN M A, MARTI R, MELENDEZ J, et al. Automated localization of breast cancer in DCE-MRI[J]. Med Image Anal, 2015, 20(1): 265-274.
- [17] KHALIFA F, SOLIMAN A, EL-BAZ A, et al. Models and methods for analyzing DCE-MRI: a review[J]. Med Phys, 2014, 41(12): DOI: 10.1118/1.4898202.
- [18] SUN N N, LIU C, GE X L, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for advanced esophageal cancer response assessment after concurrent chemoradiotherapy[J]. Diagn Interv Radiol, 2018, 24(4): 195-202.
- [19] YE Z M, DAI S J, YAN F Q, et al. DCE-MRI-derived volume transfer constant (Ktrans) and DWI apparent diffusion coefficient as predictive markers of short-and long-term efficacy of chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2018, 17: DOI: 10.1177/1533034618765254.
- [20] HEETHUIS S E, GOENSE L, VAN ROSSUM P S N, 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.
- [21] RENARD D, TATU L, COLLOMBIER L, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: comparison of hemorrhagic and DWI MRI features[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 64(4): 1113-1121.
- [22] LAGO A, TEMBL J I, LOPEZ C R, et al. Characterisation of DWI-MRI confirmed cerebral infarcts in patients with subarachnoid haemorrhage and their association with MMP-9 levels[J]. Neurol Res, 2015, 37(8): 688-692.
- [23] MORINE Y, SHIMADA M, IMURA S, et al. Detection of lymph nodes metastasis in biliary carcinomas: morphological criteria by MDCT and the clinical impact of DWI-MRI[J]. Hepatogastroenterology, 2015, 62(140): 777-781.
- [24] SINISCALCHI A. DWI-MRI and fabry disease: what can we learn[J]. Eur J Neurol, 2016, 23(7): 1143-1144.
- [25] 曹玉梅, 李广喜, 张继军, 等. 磁共振弥散加权成像及 ADC 值对鼻咽癌放疗疗效的评价价值 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(16): 3133-3135.
- [26] 肖安岭, 王海涛, 张芑芑, 等. 磁共振动态增强联合弥散加权成像对原发性肝癌的诊断及其临床价值研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(14): 1526-1529.
- [27] 张晓晶, 王习, 娄昕, 等. 联合 DWI 和 DCE-MRI 评估乳腺癌新辅助化疗的应用价值 [J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(5): 758-761.

- [28] LIU Y, BAI R, SUN H, et al. Diffusion weighted imaging in predicting and monitoring the response of uterine cervix cancer to concurrent chemoradiation[J]. Clin Radiol, 2009, 64(11): 1067-1074.
- [29] 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]. Digestive Surgery, 2011, 28 (4) :252-257.
- [30] WANG L, HAN C, ZHU S, et al. Investigation of using diffusion-weighted magnetic resonance imaging to evaluate the therapeutic effect of esophageal carcinoma treatment[J]. Oncology Research & Treatment, 2014, 37 (3) :112.
- [31] DE C, 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.
- [32] 汪春, 孙华. DWI 在食管癌放疗疗效及预后判定中的应用价值探讨 [J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(12): 1398-1399.
- [33] 刘金岭. 磁共振弥散加权成像技术在食管癌患者放疗疗效评价及预后评估中的应用价值 [J]. 现代医用影像学, 2017, 26(5): 1448-1450.
- [34] 叶智敏, 谢铁明, 方军, 等. 磁共振弥散加权成像在早期预测食管癌放疗敏感性中的应用价值 [J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(5): 453-458.
- [35] 王金良, 李兵. ADC 值变化率早期预测食管鳞状细胞癌放化疗疗效的价值 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2018, 16(3): 252-253.

(李科 编辑)