

基于 DWI 磁共振成像技术测量食管癌原发灶 ADC 值 观察者内与观察者间一致性的临床研究

裘丽^{1,2}, 丁忠祥³, 谢铁明⁴, 李开⁴, 江明祥⁴, 王准⁴, 方军⁴, 叶智敏⁴

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江大学医学院, 浙江 杭州 310029; 3. 浙江省人民医院, 浙江 杭州 310014; 4. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨食管癌瘤床区 ADC 值不同观察者及同一观察者间测量一致性, 明确磁共振 DWI 技术在食管癌治疗中的价值。[方法] 入组 30 例经病理明确食管癌患者, 所有患者均接受根治性放疗。分别于放疗前及放疗至第 5 次分割时各行 1 次 MRI+DWI 检查, A、B 两位观察者利用脱机分析软件根据既定方法于食管癌最大短径勾画感兴趣区域(ROI), 得出相应 ROI 区域 ADC 值, 每位观察者先后进行两次测量, 两次测量间隔 2 周记忆洗脱期。测量得出治疗前及治疗期间 ADC 值分别标记为 pre-ADC 及 intra-ADC, 并应用 Bland-Altman 方法评价观察者间及观察者内测量一致性。[结果] 治疗前观察者 A 两次测量所得 pre-ADC 平均值分别为 $1.25 \pm 0.22 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ 、 $1.27 \pm 0.23 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$, 观察者 B 两次所得 pre-ADC 平均值分别为 $1.25 \pm 0.23 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ 、 $1.26 \pm 0.22 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ 。观察者 A 观察者内偏倚及一致性界限分别为 -0.02 和 -0.13~0.09, 两位观察者间测量偏倚及一致性界限分别为 0.01 和 -0.09~0.10。放疗至第 5 次分割时, 观察者 A 两次测量所得 pre-ADC 平均值分别为 $1.57 \pm 0.32 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ 、 $1.59 \pm 0.30 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$, 观察者 B 两次所得 pre-ADC 平均值分别为 $1.60 \pm 0.34 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ 、 $1.58 \pm 0.33 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ 。观察者 A 所得观察者内偏倚及一致性界限分别为 -0.02 和 -0.13~0.09, 两位观察者间测量偏倚及一致性界限分别为 0.03 和 -0.15~0.10。[结论] 对于食管癌患者利用特定方法应用磁共振 DWI 测量食管癌 ADC 值能够获得较好的观察者内及观察者间一致性。

关键词: 食管肿瘤; 弥散加权成像; ADC; 一致性

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)12-01074-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.12.B006

Reproducibility of ADC Value on DWI-MR in Measurement of Primary Tumors for Patients with Esophageal Cancer

QIU Li^{1,2}, DING Zhong-xiang³, XIE Tie-ming⁴, et al.

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang University Hospital, Hangzhou 310029, China; 3. Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China; 4. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the reproducibility of apparent diffusion coefficient (ADC) value on diffusion weighted imaging-MR (DWI-MR) in measurements of primary tumors of for patients with esophageal carcinoma. [Methods] Thirty patients diagnosed as esophageal carcinoma pathologically underwent radical radiotherapy. Esophageal DWI-MR examinations were performed before treatment and after 5th fraction radiotherapy (RT), respectively. Two observers A and B independently and blindly measured ADC values of primary tumors using off-line software, and the ADCs of baseline and 5th RT were labeled as pre-ADC and intra-ADC, respectively. Inter- and intra-observer reproducibility of the measurements were assessed using the Bland-Altman method. [Results] Before the treatment the mean pre-ADCs of primary tumors were $1.25 \pm 0.22 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ and $1.27 \pm 0.23 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ in observer A for the measurement 1 and 2, and the bias and limits of agreement for the intra-observer measurements were -0.02 and -0.13~0.09; in observer B the mean pre-ADC of primary tumors were $1.25 \pm 0.23 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ and $1.26 \pm 0.22 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ for the measurement 1 and 2, and the bias and limits of agreement for the inter-observer measurements were 0.01 and -0.09~0.10. After the 5th RT, mean intra-ADC of primary tumors were $1.57 \pm 0.32 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ and $1.59 \pm 0.30 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ in observer A for the measurement 1 and 2, and the bias and limits of agreement for the intra-observer measurements were -0.02 and -0.13~0.09; in observer B, the mean intra-ADC of primary tumors were $1.60 \pm 0.34 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ and $1.58 \pm 0.33 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ for the measurement 1 and 2, and the bias and limits of agreement for the inter-observer measurements were 0.03 and -0.15~0.10. [Conclusion] It may be sufficiently reproducible to measure the primary tumors of esophageal carcinoma between inter-observer and intra-observer using DWI examination accord-

基金项目: 浙江省自然科学基金青年项目(LQ15H160001); 浙江省自然科学基金一般项目(LY17H16003);

浙江省卫生计生厅一般计划项目(2015KYB063, 2015KYB048, 2016KYA051)

通讯作者: 叶智敏, 主治医师, 博士; 浙江省肿瘤医院放疗科, 浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022);

E-mail: yzm3045@sina.com

收稿日期: 2017-06-03; **修回日期:** 2017-07-25

ing to stipulated rules.

Subject words: esophageal carcinoma; diffused weighed imaging; apparent diffused coefficient; consistency

随着磁共振成像技术的发展,功能成像技术逐渐受到临床的重视,其中磁共振弥散加权成像(DWI)作为活体上进行水分子扩散成像的功能成像方法,通过分析组织中水分子不规则随机运动,即布朗运动的情况,利用特定的扫描序列获取该弥散信息,从而了解组织内自由水和结合水运动情况。表观弥散系数(ADC)作为测量水分子弥散运动的定量指标,是反映水分子弥散和毛细血管微循环的人工参数。既往研究报道 ADC 值与肿瘤治疗反应有关,可作为预测肿瘤组织微环境变化的“生物指标”而用于疗效预测^[1,2]。然而,ADC 值受到诸多因素的干扰,影响 ADC 值测量的因素不仅包括影像平台、扫描序列等,还包括 b 值的选取^[3,4],保证测量的可重复性是获得真实 ADC 值的前提,本研究评估不同观察者间及观察者内 ADC 测量的一致性,为 ADC 值在临床上肿瘤治疗反应早期监测提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2015 年 1 月至 2016 年 12 月就诊于浙江省肿瘤医院,均经病理学诊断为中晚期食管癌 30 例,男性 18 例,女性 12 例,中位年龄 62 岁(47~78 岁);颈段 5 例,胸上段 10 例,胸中段 11 例,胸下段 4 例;T 分期中 T2 分期 3 例,T3 期 12 例,T4 期 15 例。入组标准:①病理证实为食管鳞状细胞癌;②无第二原发瘤;③PS 评分 ≤ 2 分;④脏器功能正常;⑤全程合作治疗。剔除标准:①对 MR 检查禁忌患者,如内置金属器械、造影剂过敏;②治疗过程中断患者;③存在远处转移患者。所有患者均签署知情同意书。

1.2 MRI 检查及 DWI 检测

所有入组患者采用配有相阵列线圈的 1.5-T MR (Philips, Best and Heeren, the Netherlands) 检查,两次 MRI 及 DWI 检查分别为治疗前及放疗至第 5 次分割时,MRI 检查序列包括 T1WI, T2WI, T1+增强

检查,DWI 成像。常规平扫的 FSE-T1WI:TR=250ms、TE=2.3ms、层厚 5mm、层间距 0.5mm,FOV=36~42cm,矩阵 384×180,NEX=2;FSE-T2WI:TR=6316 ms、TE=97.2ms、层厚 5mm、层间距 0.5mm,FOV=36~42 cm,矩阵 320×224,NEX=2。应用呼吸门控以减少运动伪影。若下段食管癌侵及胃时,MRI 检查前需禁食 12h,扫描前饮纯净水 800~1000ml,尽量充盈胃腔。应用 SS-SE-EPI (单击自旋回波平面回波成像技术) 成像获得 DWI 成像,b 值分别取 0、1000s/mm²。采用 STIR 序列抑制脂肪信号,DWI 扫描参数为:TR/TE:434/100ms,扫描矩阵 128×128,其中图像计算时插入 256×256 矩阵,TR:7900ms,TE:65ms,FOV:400mm,层数:60,层厚:4mm,层间距:1mm。

1.3 ADC 值测量

针对 DWI 成像图勾画感兴趣区域(ROI),分别由 A、B 两名技师勾画。对 A、B 两名技师采用全程盲法原则。为寻找最佳测量方法,ROI 勾画遵循原则:①结合病灶强化情况,针对增强区勾画 ROI;②选取食管病灶最大切面勾画 ROI 区域,通过矢状位及水平位综合评价食管癌瘤床区最长横径;③勾画 ROI 区域时,尽量沿高信号区域肿瘤侧勾画;④每一例患者 A、B 技师分别勾画两次 ROI 区域,第 2 次勾画选择于第一次测量后 2 周(记忆洗脱期)。每次勾画 ROI 将 DWI 图像上勾画所得 ROI 拷贝到 ADC 图像中,从而得出相应的 ADC 值。前后 2 次测量分别重复测量 ADC 值,取平均值代表每次 ADC 测量值。

1.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验组间差异性比较,利用 GraphPad Prism 软件行 Bland-Altman 一致性分析。

2 结果

2.1 治疗前 ADC 值测量及一致性检验

观察者 A 两次测量所得 pre-ADC 平均值分别

为 $1.25 \pm 0.22 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ 、 $1.27 \pm 0.23 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$, 观察者 B 两次所得 pre-ADC 平均值分别为 $1.25 \pm 0.23 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ 、 $1.26 \pm 0.22 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ 。观察者 A 观察者内偏倚及一致性界限分别为 -0.02 和 $-0.13 \sim 0.09$; 观察者 B 所得观察者内偏倚及一致性界限分别为 -0.02 和 $-0.17 \sim 0.12$ 。两位观察者间测量偏倚及一致性界限分别为 0.01 和 $-0.09 \sim 0.10$ 。见 Figure 1。

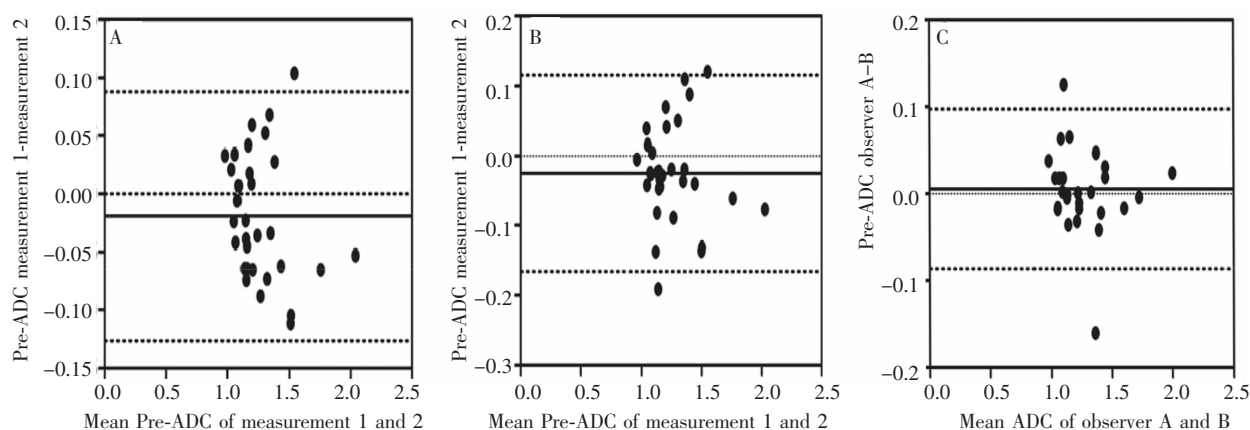
2.2 放疗至第 5 次分割时 ADC 值测量及一致性检验

观察者 A 两次测量所得 intra-ADC 平均值分别为 $1.57 \pm 0.32 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ 、 $1.59 \pm 0.30 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$, 观察者 B 两次所得 pre-ADC 平均值分别为 1.60 ± 0.34

$(10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ 、 $1.58 \pm 0.33 (10^{-3} \text{mm}^2/\text{s})$ 。观察者 A 两次测量所得观察者内偏倚及一致性界限分别为 -0.02 和 $-0.13 \sim 0.09$, 观察者 B 两次测量所得观察者内偏倚及一致性界限分别为 0.02 和 $-0.13 \sim 0.16$; A、B 两位观察者间测量偏倚及一致性界限分别为 0.03 和 $-0.15 \sim 0.10$ 。见 Figure 2。

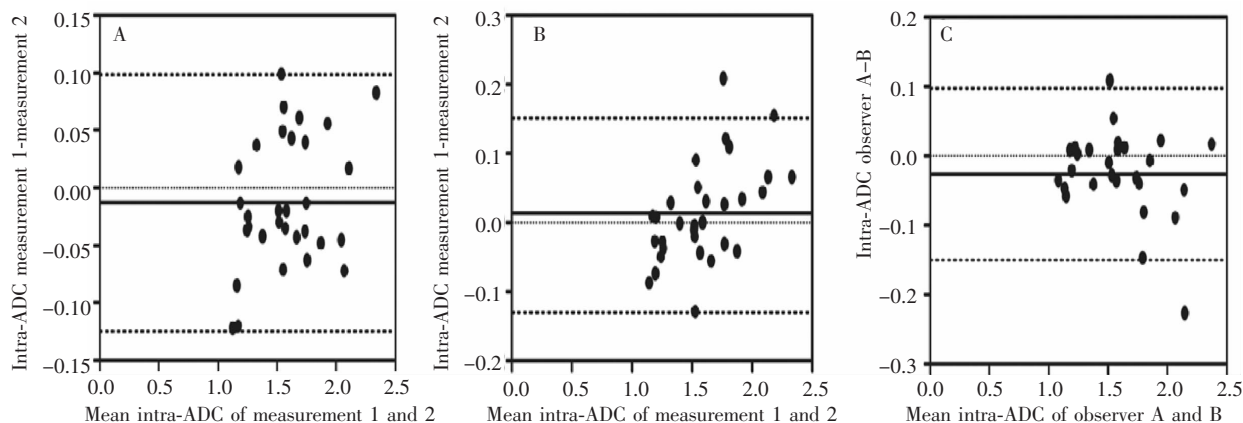
2.3 治疗前、放疗至第 5 次分割 ADC 值变化情况

将 A、B 两位观察者治疗前测量 ADC 值与放疗至第 5 次分割时 ADC 值比较, ADC 呈升高趋势, 且差异有统计学意义 ($P=0.04$, $P<0.05$)。



A. Bland-Altman plot of twice ADC measurements for observer A, with mean absolute difference (bias)(continuous line) and 95% confidence interval (CI) of the mean difference (limits of agreement)(dashed lines except zero line); B. Bland-Altman plot of twice ADC measurements for observer B; C. Bland-Altman plot of ADC measurements between observer A and B.

Figure 1 Intra- and inter-observer reproducibility of ADC measurements of primary tumor for observer A and B before treatment



A. Bland-Altman plot of twice ADC measurements for observer A, with mean absolute difference(bias)(continuous line) and 95% confidence interval(CI) of the mean difference(limits of agreement)(dashed lines except zero line); B. Bland-Altman plot of twice ADC measurements for observer B; C. Bland-Altman plot of ADC measurements between observer A and B.

Figure 2 Intra- and inter-observer reproducibility of ADC measurements of primary tumor for observer A and B at 5th radiotherapy

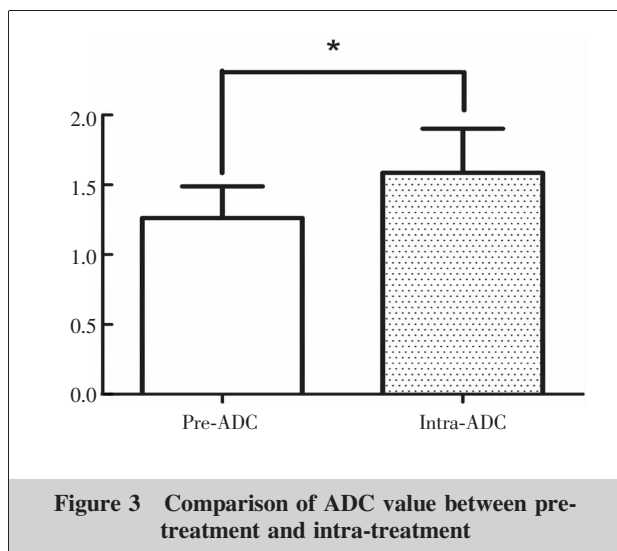


Figure 3 Comparison of ADC value between pre-treatment and intra-treatment

3 讨论

磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DWI)是目前能在活体上进行水分子扩散测量与成像的唯一方法,其表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)可以探测组织细胞水平微观变化,间接反映组织细胞的增殖和灌注代谢信息,同时由于ADC值可以在ADC图上直接测得,能够较为直观、量化地提供肿瘤相关信息,因此,这一指标有可能对肿瘤的预后及疗效评价提供重要参考价值能为肿瘤治疗前后的情况提供量化指标,在理论上能更早地预测肿瘤疗效^[5]。然而有关食管癌中ADC值测量及不同观察者间一致性的研究少见报道。

由于食管属于空腔器官,且位置较深,受呼吸动度及食管自身蠕动的双重影响,尚未形成食管癌DWI检查的相关规范,研究尚处于探索阶段。近来,有学者利用磁共振DWI成像评价食管癌疗效研究中,通过选择肿瘤显示最大最清楚的层面作为感兴趣区(ROI)测量ADC值^[6]。也有学者勾画ROI时参考高分辨率T2WI上病变的位置、形态后,在有包含病变的DWI图像上不规则边缘划线圈入全部高信号病变区^[7]。然而,上述研究甚少涉及测量一致性分析,未指出测量方法的可靠性。本研究通过Bland-Altman一致性分析了观察者间及观察者内一致性,结果表明本研究中所采用的方法具有很好的观察者内及观察者间一致性。有学者利用DW-MRI评估食

管癌新辅助治疗肿瘤退缩的研究中,分析了半自动容积感兴趣区勾画方法与手动感兴趣区勾画方法下观察者间一致性,发现两种测量方法观察者间均具有较好的一致性,然而前者组内相关系数(ICC=0.96)高于后者(ICC=0.69),然而该研究中只采用了勾画瘤床区连续两层区域的手动勾画方法,且并未做观察者内一致性分析^[8]。

本研究勾画感兴趣区域时主要采取了以下措施:①针对肿瘤强化区域进行勾画,避开肿瘤坏死区域;避免了肿瘤坏死区域给测量肿瘤带来的误差,这一点借鉴了Sakurada等^[9]经验;②综合矢状位及冠状位选取肿瘤最大横径^[10]。我们查阅了相关文献,未发现DWI测量食管癌瘤床区ADC值观察者内及观察者间一致性的相关研究,然而通过DCE-MRI测量头颈部肿瘤参数 K^{trans} 时观察者内及观察者间一致性研究中,发现了通过勾画肿瘤最大横径、肿瘤强化区域为ROI的测量方法,能够获得低的观察者内及观察者间测量变异性^[11],这也从另外角度证明了本研究方法的可靠性。

另外,本研究发现放疗至第5次分割时,食管癌瘤床区ADC相较治疗前有升高,且差异具有统计学意义。该结果揭示了放疗早期肿瘤组织即发生了功能学改变,此时传统影像学可能尚未显示肿瘤形态学上的明显变化。本研究结论也提示了早期预测食管癌治疗效果的临床意义,同时也将观察的时间点提早,排除了治疗后肿瘤明显退缩时测量ADC值带来的误差,而该现象在一些临床研究中也得到了一定的佐证^[12,13]。

总之,通过特定的方法利用DWI获得食管癌瘤床区ADC值,能够保证较好的观察者内及观察者间一致性,为进一步食管癌临床治疗提供技术支持。

参考文献:

- [1] Sun YS, Cui Y, Tang L, et al. Early evaluation of cancer response by a new functional biomarker: apparent diffusion coefficient [J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 197(1): W23-W29.
- [2] 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]. Dig Surg, 2011, 28(4): 252-257.
- [3] Ma C, Guo X, Liu L, et al. Effect of region of interest size on ADC measurements in pancreatic adenocarcinoma[J].

- Cancer Imaging, 2017, 17(1):13.
- [4] Li L, Ma C, Li J, et al. Comparison of the diagnostic performances of three techniques of ROI placement for ADC measurements in pancreatic adenocarcinoma[J]. Academic Radiology, 2015, 22(11):1385-1392.
- [5] Bedair R, Priest AN, Patterson AJ, et al. Assessment of early treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using non-mono-exponential diffusion models: a feasibility study comparing the baseline and mid-treatment MRI examinations [J]. Eur Radiol, 2017, 27(7):2726-2736.
- [6] Zhang AD, Han J, Shi GF, et al. The application of MRI in predicting therapeutic effect and prognosis of chemoradiotherapy for esophageal cancer[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2016, 36(11):822-826. [张安度, 韩晶, 时高峰, 等. MRI在预测食管癌放化疗治疗反应及疗效评估中的应用研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2016, 36(11):822-826.]
- [7] Chen W, Zhou SL, Miao CC, et al. Value of DWI for early assessment of response to concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: a preliminary study [J]. Chin J Radiat oncol, 2014, 23(4):312-316. [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):312-336.]
- [8] Kwee RM, Dik AK, Sosef MN, et al. Interobserver reproducibility of diffusion-weighted MRI in monitoring tumor response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e92211.
- [9] Sakurada A, Takahara T, Kwee TC, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in esophageal cancer[J]. Eur Radiol, 2009, 19(6):1461-1469.
- [10] 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]. Oncol Res Treat, 2014, 37(3):112-116.
- [11] Craciunescu OI, Yoo DS, Cleland E, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in head-and-neck cancer: the impact of region of interest selection on the intra- and interpatient variability of pharmacokinetic parameters [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(3):e345-e350.
- [12] Wang L, Liu L, Han C, et al. The diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) predicts the early response of esophageal squamous cell carcinoma to concurrent chemoradiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2016, 121(2):246-251.
- [13] 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.

《肿瘤学杂志》关于“在线优先出版”的通告

为了加快学术论文传播速度,缩短出版周期,使作者研究成果的首发权及时得到确认,《肿瘤学杂志》自2016年实行“在线优先出版”,经同行评议通过采用的稿件,经编辑部加工处理后在中国知网(CNKI)实行电子版在线优先出版。具体如下:

(1)在线投稿接收之后,编辑部核实文稿的题目、作者、单位等版权作息,作者提供相关信息,供在线出版使用。此信息为文稿最终确认的出版信息,此后作者不再予以更改。

(2)在线出版的PDF全文是经作者最终校对的修改定稿。待编辑部完成整个校对流程后替换为正式出版稿,同时给出完整的发表年份、卷、期、起止页码和唯一的文献识别DOI号码。

(3)在线出版的文献是《肿瘤学杂志》印刷版本的在线优先网络版,完全满足国内外学术交流的在线检索和引用。

《肿瘤学杂志》编辑部