

MRI动态对比增强成像及DWI联合应用对进展期食管癌同步放化疗早期疗效评估的价值

Predictive value of DWI-MRI combined with DCE-MRI on the early efficacy of concurrent chemoradiotherapy in locally advanced esophageal carcinoma

Gu Lingling, Guo Zhen, Shen Wenrong, Dong Min, Xie Xiaodong, Qian Pudong, Jiang Ning

引用本文:

顾玲玲, 郭震, 沈文荣, 等. MRI动态对比增强成像及DWI联合应用对进展期食管癌同步放化疗早期疗效评估的价值[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(6): 345-353. DOI: 10.3760/ema.j.cn121381-202204014-00275

Gu Lingling, Guo Zhen, Shen Wenrong, et al. Predictive value of DWI-MRI combined with DCE-MRI on the early efficacy of concurrent chemoradiotherapy in locally advanced esophageal carcinoma[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2023, 47(6): 345-353. DOI: 10.3760/ema.j.cn121381-202204014-00275

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/ema.j.cn121381-202204014-00275>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

多种PET/CT显像剂在食管癌放化疗疗效评价中的应用进展

Review on multiple PET/CT imaging agents in treatment response evaluation for esophageal cancer

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(5): 472-478 <https://doi.org/10.3760/ema.j.issn.1673-4114.2019.05.016>

乳腺癌不同分子亚型的动态对比增强MRI影像学特征分析及ADC特点研究

Analysis of dynamic contrast-enhanced MRI image and apparent diffusion coefficient features of different molecular subtypes of breast cancer

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(7): 427-433 <https://doi.org/10.3760/ema.j.cn121381-202103035-00081>

DWI联合增强MRI对肝硬化背景下小肝癌诊断价值的Meta分析

Diagnostic value of DWI combined enhanced MRI for small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a Meta-analysis

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(2): 152-159 <https://doi.org/10.3760/ema.j.issn.1673-4114.2019.02.010>

磁共振弹性成像技术在肿瘤中的应用及研究进展

Application and research progress of magnetic resonance elastography in cancer

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(2): 171-175 <https://doi.org/10.3760/ema.j.issn.1673-4114.2019.01.013>

抑郁症相关执行功能障碍的磁共振成像研究进展

Advances in magnetic resonance imaging of depression-related executive dysfunction

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(12): 795-799 <https://doi.org/10.3760/ema.j.cn121381-202012010-00117>

基于骰骨MRI的糖尿病足影像组学特征

Radiomic features of diabetic foot based on cuboid magnetic resonance imaging

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(12): 759-766 <https://doi.org/10.3760/ema.j.cn121381-202011036-00122>

·临床研究·

MRI 动态对比增强成像及 DWI 联合应用对进展期食管癌同步放化疗早期疗效评估的价值

顾玲玲¹ 郭震¹ 沈文荣¹ 董珉¹ 谢晓东¹ 钱普东² 江宁²

¹江苏省肿瘤医院, 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所医学影像中心, 南京 210009; ²江苏省肿瘤医院, 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所放疗科, 南京 210009

通信作者: 郭震, Email: guozhenjszlyy@163.com

【摘要】目的 探讨 MRI 动态对比增强成像(DCE-MRI)联合磁共振弥散加权成像(DWI-MRI)在进展期食管癌同步放化疗患者早期疗效评价中的应用价值。**方法** 回顾性分析 2018 年 2 月至 2021 年 6 月于江苏省肿瘤医院确诊的 48 例进展期食管癌患者放化疗治疗前、治疗第 2~3 周(治疗中)DWI-MRI 和 DCE-MRI 的影像学及临床资料, 其中男性 24 例、女性 24 例, 年龄(67.1±7.7)岁。根据实体瘤疗效评价标准(RESIST)(1.1 版)将患者分为治疗有效组和无效组。采用配对样本 *t* 检验、Wilcoxon 秩和检验比较容量转移常数(K^{trans})、速率常数(K_{ep})、血管外细胞外间隙容积比(V_e)、表观扩散系数(ADC)、 K^{trans} 的差值(ΔK^{trans})、 K_{ep} 的差值(ΔK_{ep})、 V_e 的差值(ΔV_e)、ADC 差值(ΔADC)在治疗前、治疗中的差异; 采用独立样本 *t* 检验、Mann-Whitney *U* 检验比较 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 、ADC、 ΔK^{trans} 、 ΔK_{ep} 、 ΔV_e 、 ΔADC 在治疗有效组、无效组之间的差异; 计数资料的比较采用 χ^2 检验或 Kruskal-Wallis 检验; 采用单因素 Logistic 回归分析预测疗效的相关因素; 采用多因素 Logistic 回归分析筛选出独立影响因素并建立疗效的预测模型, 利用受试者工作特征(ROC)曲线评估模型的预测效能。**结果** 48 例患者中, 治疗有效组 32 例、无效组 16 例。治疗有效组治疗前 K^{trans} 高于无效组 [$0.42(0.33, 0.55) \text{ min}^{-1}$ 对 $0.29(0.25, 0.42) \text{ min}^{-1}$], 差异有统计学意义($Z=-2.909, P=0.007$); 治疗有效组治疗前 ADC 高于无效组 [$(1.42 \pm 0.38) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 对 $(1.14 \pm 0.21) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$], 治疗中 ADC 高于无效组 [$(2.30 \pm 0.43) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 对 $(1.63 \pm 0.44) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$], ΔADC 高于无效组 [$(0.86 \pm 0.39) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 对 $(0.45 \pm 0.49) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$], 且差异均有统计学意义($t=-3.244, -5.013, -3.068$, 均 $P<0.05$)。单因素 Logistic 回归分析结果显示, 治疗前 K^{trans} ($OR=1.093, 95\%CI: 1.021\sim 1.171$)、 ΔK^{trans} ($OR=0.968, 95\%CI: 0.939\sim 0.997$)、治疗前 ADC($OR=18.304, 95\%CI: 1.606\sim 208.659$)、治疗中 ADC($OR=22.678, 95\%CI: 3.920\sim 131.211$)、 ΔADC ($OR=9.996, 95\%CI: 1.802\sim 55.440$)是同步放化疗疗效的影响因素(均 $P<0.05$); 多因素二元 Logistic 回归分析结果显示, 治疗中 ADC 是影响疗效的独立预测因素($95\%CI: 1.331\sim 81.220, AUC=0.892, P=0.026$)。**结论** DCE-MRI 联合 DWI-MRI 参数预测模型可对进展期食管癌同步放化疗治疗效果进行早期评价。

【关键词】 食管肿瘤; 磁共振显像; 磁共振动态对比增强成像; 弥散加权成像; 同步放化疗

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202204014-00275](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204014-00275)

Predictive value of DWI-MRI combined with DCE-MRI on the early efficacy of concurrent chemoradiotherapy in locally advanced esophageal carcinoma

Gu Lingling¹, Guo Zhen¹, Shen Wenrong¹, Dong Min¹, Xie Xiaodong¹, Qian Pudong², Jiang Ning²

¹Medical Imaging Center, Jiangsu Cancer Hospital, the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China; ²Department of Radiotherapy, Jiangsu Cancer Hospital, the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University,

Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China

Corresponding author: Guo Zhen, Email: guozhenjszlyy@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the potential application of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) combined with diffusion-weighted imaging (DWI) in evaluating response to concurrent chemoradiotherapy (CCRT) in locally advanced esophageal carcinoma (EC). **Methods** The clinical data of 48 patients with locally advanced EC who were treated with CCRT at Jiangsu Cancer Hospital from February 2018 to June 2021 were retrospectively analyzed, including 24 males and 24 females, with an average age of (67.1±7.7) years. DCE-MRI and DWI-MRI were performed before and during CCRT (2–3 weeks). Patients were categorized into two groups, namely, the response group and non-response group, after 3 months of treatment in accordance with the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1. The quantitative parameters of DCE-MRI (K^{trans} , K_{ep} , and V_e) and the changes in parameters (ΔK^{trans} , ΔK_{ep} , and ΔV_e), as well as the quantitative parameter of DWI-MRI (apparent diffusion coefficient (ADC)) and the changes in ADC (ΔADC), were calculated and compared by using the paired sample *t*-test and Wilcoxon rank sum test before and during CCRT of the two groups, respectively. The independent sample *t*-test and Mann-Whitney *U* test were used to evaluate the differences between the response group and non-response group. Moreover, univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the potential prognostic factors. Receiver operating characteristic curve was used to evaluate the efficiency of the prediction model. **Results** A total of 48 patients were divided into two groups: 32 in the response group and 16 in the non-response group. K^{trans} before the start of CCRT in the response group was significantly higher than that in the non-response group (0.42(0.33, 0.55) min^{-1} vs. 0.29(0.25, 0.42) min^{-1} , $Z=-2.909$, $P=0.007$), whereas ADC before the start of CCRT ((1.42±0.38)×10⁻³ mm^2/s vs. (1.14±0.21)×10⁻³ mm^2/s), ADC during CCRT ((2.30±0.43)×10⁻³ mm^2/s vs. (1.63±0.44)×10⁻³ mm^2/s), and ΔADC ((0.86±0.39)×10⁻³ mm^2/s vs. (0.45±0.49)×10⁻³ mm^2/s) also showed a remarkable difference between the two groups ($t=-3.244$, -5.013 , -3.068 ; all $P<0.05$). Univariate Logistic regression analysis showed that K^{trans} before the start of CCRT ($OR=1.093$, 95% CI : 1.021–1.171), ΔK^{trans} ($OR=0.968$, 95% CI : 0.939–0.997), ADC before the start of CCRT ($OR=18.304$, 95% CI : 1.606–208.659), ADC during CCRT ($OR=22.678$, 95% CI : 3.920–131.211), and ΔADC ($OR=9.996$, 95% CI : 1.802–55.440) were the potential prognostic factors for effective early treatment. Multivariable Logistic regression analysis showed that ADC during CCRT could be the best parameter to evaluate treatment performance (95% CI : 1.331–81.220, $AUC=0.892$, $P=0.026$). **Conclusion** The combination of DCE-MRI and DWI-MRI can be used in predicting response to CCRT in locally advanced EC.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Magnetic resonance imaging; Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging; Diffusion weighted imaging; Concurrent chemoradiotherapy

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202204014-00275

食管癌是一种致死率较高的恶性肿瘤，我国是食管癌发病率最高的国家之一，确诊和死亡人数均位居全球前列。根据国际流行病学的研究结果，目前我国食管癌的发病人数和死亡人数分别位于最常见癌症类型的第6位和第4位^[1]，食管癌在确诊时常常已是中晚期。目前根治性放化疗仍是无法行手术切除的食管癌患者最为有效的治疗方法之一^[2]。食管癌放化疗联合手术治疗(chemoradiotherapy for oesophageal cancer followed by surgery study,

CROSS)试验结果显示，食管鳞状细胞癌患者的病理学完全缓解(pathologic complete response, pCR)率高达49%^[3]。在精准医学时代，如何评价早期食管癌患者放化疗的疗效成为临床亟待解决的难题。目前食管癌的疗效评价普遍采用实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1版^[4]，该标准以肿瘤病灶形态的变化为依据，但无法获取食管癌治疗前和治疗中瘤区血流灌注、血管通透性及微环境的变化。

功能 MRI 可以帮助医师在肿瘤体积发生变化之前观察到肿瘤的生物学和微观结构表征^[5]。DWI 能够提供反映肿瘤治疗前后肿瘤微环境变化的细胞学信息,而磁共振动态对比增强成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)可以提供肿瘤微环境中的血流灌注和血管通透性信息。近年来,已有国内外研究者将 DCE-MRI 应用于食管癌放疗的疗效评估^[6-8]。前期我们利用 DCE-MRI 参数评估进展期食管癌患者的放疗疗效,发现其灵敏度较高(90.9%),但特异度较低(54.5%)。目前 DCE-MRI 联合 DWI-MRI 功能成像参数评估进展期食管癌根治性放疗早期疗效的研究文献报道较为少见。本研究旨在利用这两者的功能成像参数建立预测模型,评价其评估进展期食管癌治疗早期疗效的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 2 月至 2021 年 6 月于江苏省肿瘤医院确诊的 48 例进展期食管癌患者的临床资料,其中男性 24 例、女性 24 例,年龄(67.1±7.7)岁。纳入标准:①经组织病理学检查确诊为食管癌,CT 或¹⁸F-FDG PET/CT 检查未发现血行转移;②临床分期为局部进展期食管癌(cT4N0~1M0 或 T3 伴区域淋巴结转移);③卡氏体力状态评分≥80 分^[9];④既往未接受过放疗;⑤无 MRI 检查禁忌(身体内无心脏起搏器、无金属支架,无幽闭恐惧征)。排除标准:①MRI 图像质量差;②未能完成两次完整的 DCE-MRI 及 DWI-MRI 成像;③严重心脏、肝、肾功能障碍者。所有患者及家属均于检查前签署了知情同意书。本研究经江苏省肿瘤医院伦理委员会的批准(批准号:ZM201812)。

1.2 设备及参数

所有患者分别于同步放化疗治疗前、开始治疗 2~3 周(治疗中)行 MRI 常规扫描及 DCE-MRI、DWI-MRI 成像。采用荷兰 Philips 公司的 Philips Medical Systems Ingenia 3.0T MRI 扫描仪,使用 20 通道头颈部和 32 通道体部相控阵线圈对患者进行扫描。检查前对患者进行呼吸训练,以减少呼吸运动对图像质量的影响。增强扫描利用高压注射器经肘静脉注射德国拜耳公司生产的钆喷酸葡胺注射液(0.1 mmol/kg),注射速率 3 ml/s,对比剂注入后

使用 20 ml 生理盐水冲管。扫描范围自下颈部至膈肌下,头先进。扫描参数如下。T1 加权成像横断面:重复时间 606 ms,回波时间 18 ms,视野 180 mm×180 mm,层厚 4 mm,矩阵 224×224。小视野高分辨率横断面 T2 加权成像(使用呼吸导航):重复时间 2 000 ms,回波时间 90 ms,视野 140 mm×140 mm,层厚 4 mm,矩阵 232×232。横断面背景抑制全身扩散加权成像(DWIBS)采用平面回波成像序列:重复时间 5 100 ms,回波时间 64 ms,视野 250 mm×250 mm,激励次数 3,矩阵 64×62, b 值分别为 0、800 s/mm²,层厚 4 mm。根据两室模型,动态增强扫描分为两部分。①动态增强前扫描利用两个翻转角序列(5°和 15°)生成 T1 mapping 图像:重复时间 10 ms,回波时间 2 ms;②动态增强扫描利用 T1 加权像三维快速自旋回波成像序列:重复时间 10 ms,回波时间 2 ms,视野 240 mm×240 mm,矩阵 172×134,激励次数 1。扫描到第 4 个动态周期使用高压注射器注入对比剂。动态增强扫描一个时相所需时间为 3.7 s,共 80 个时相。所有患者在治疗前、放疗结束 3 个月后分别行胸部增强 CT 扫描及食管钡餐造影检查。

1.3 图像后处理分析

由 2 名从事食管影像诊断的影像科医师(分别具有 5 年和 9 年工作经验)对所有患者治疗前及治疗开始 2~3 周(放疗约 15 次左右)(治疗中)的两次图像进行分析,意见不一致时协商达成一致。动态增强图像和 DWI 图像传送至后处理软件(荷兰 Philips 公司 IntelliSpace Portal),分别进行 DCE-MRI 和 DWI-MRI 参数后处理。DCE 图像传送至 MR permeability(荷兰 Philips 公司),选取肿瘤实性部分强化范围最大的 3 个横断面,对照 T2 加权像(T2WI)高分辨率图像勾画最大 ROI(避开出血、囊变坏死、血管区域),通过软件自动获得容量转移常数 K^{trans} ,速率常数 Kep ,血管外细胞外间隙容积比 Ve ,并计算平均值。计算 ΔK^{trans} 、 ΔKep 、 ΔVe , ΔK^{trans} =治疗中 K^{trans} -治疗前 K^{trans} , ΔKep =治疗中 Kep -治疗前 Kep , ΔVe =治疗中 Ve -治疗前 Ve 。DWI-MRI 图像传送至 MR Diffusion(荷兰 Philips 公司),参照 T2 加权像(T2WI)高分辨率图像,选取肿瘤实性部分强化范围最大的 3 个横断面(避开囊变坏死区域),通过软件获得表观扩散系数

(apparent diffusion coefficient, ADC)数值及 ΔADC , 并计算平均值, $\Delta ADC = \text{治疗中 ADC} - \text{治疗前 ADC}$ 。

1.4 放化疗方案及疗效评价

肿瘤放疗总剂量为 60~66 Gy, 1.8~2.2 Gy/次, 5 次/周, 共 30~33 次。在放疗的基础上使用紫杉醇(90 mg/m²)和顺铂(40 mg/m²)同步化疗, 1 次/周, 静脉滴注, 共 4 周。结合食管钡餐造影和胸部增强 CT, 依据 RECIST 1.1 版对同步放化疗的疗效进行评价: 完全缓解(complete response, CR)为肿瘤完全消失; 部分缓解(partial response, PR)为病灶最大径的总和减少 30%; 进展(progressive disease, PD)为病灶最大径的总和增加 20% 或出现新病灶; 稳定(stable disease, SD)为介于 PR 与 PD 之间。放化疗结束后 3 个月, 依据上述评价标准, 将患者分为有效组(CR、PR)和无效组(PD、SD)。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 23.0 对数据进行统计学分析。采用 Shapiro-Wilk's 检验数据是否符合正态分布。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 计数资料(包括位置、性别、T 分期、N 分期)以频数和百分比表示。治疗前、治疗中连续变量的比较: 符合正态分布的计量资料的比较采用配对样本 *t* 检验, 不符合正态分布的计量资料的比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 有效组、无效组各参数之间的比较: 符合正态分布的计量资料采用独立样本 *t* 检验, 不符合正态分布的计量资料采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料的比较采用 χ^2 检验或 Kruskal-Wallis 检验; 采用单因素二元 Logistic 回归分析与疗效预测相关的变量, 将筛选出的变量纳入多因素二元 Logistic 回归分析中, 筛选出独立预测因素并建立预测模型; 采用 ROC 曲线评价预测模型评估疗效的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析

纳入的 48 例患者中, 46 例经组织病理学检查确诊为食管鳞癌、1 例为食管腺癌、1 例为食管小细胞癌。由表 1 可知, 治疗有效组与无效组患者年龄和性别的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗有效组和无效组患者 T 分期的差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗有效组和无效组患者癌胚抗原

表 1 48 例进展期食管癌同步放化疗患者的一般资料

Table 1 General data of 48 patients diagnosed with locally advanced esophageal carcinoma

参数	有效组(n=32)	无效组(n=16)	χ^2 值	P值
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	68(65, 72)	66(63, 73)	-	0.449
性别(例, %)			1.500	0.221
男	14(43.8)	10(62.5)		
女	18(56.3)	6(37.5)		
癌胚抗原水平(例, %)			0.807	0.369
正常	24(75.0)	10(62.5)		
升高	8(25.0)	6(37.5)		
肿瘤位置(例, %)			0.098	0.755
颈段	7(21.9)	4(25.0)		
颈胸上段	2(6.3)	3(18.8)		
颈胸中段	0(0)	1(6.3)		
胸上段	12(37.5)	1(6.3)		
胸下段	0(0)	1(6.3)		
胸中段	5(15.6)	3(18.8)		
胸中上段	3(9.4)	1(6.3)		
胸中下段	3(9.4)	2(12.5)		
T分期(例, %)			6.524	0.011
T3	11(34.4)	0(0)		
T4a	20(62.5)	15(93.8)		
T4b	1(3.1)	1(6.3)		
N分期(例, %)			3.799	0.051
N1	14(43.8)	3(18.8)		
N2	10(31.3)	5(31.3)		
N3	8(25.0)	8(50.0)		

注: -表示无此项数据

(CEA)水平、肿瘤位置、N 分期的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 治疗有效组、无效组治疗前与治疗中 DCE-MRI、DWI-MRI 参数的比较

由表 2 可知, 治疗有效组患者治疗前与治疗中 K^{trans} 、 K_{ep} 、ADC 的差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。由表 3 可知, 治疗无效组患者治疗前与治疗中 ADC 的差异有统计学意义($P = 0.001$)。

2.3 治疗有效组、无效组患者 DCE-MRI、DWI-MRI 参数差异性的比较

由表 4 可知, 治疗有效组患者治疗前 K^{trans} 和 ADC 高于无效组治疗前 K^{trans} 和 ADC, 且差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗有效组患者治疗中 ADC、 ΔADC 高于无效组治疗中 ADC 和 ΔADC , 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。治疗有效组、无效组典型病例 MRI 图见图 1、图 2。

2.4 DCE-MRI 及 DWI-MRI 参数预测同步放化疗疗效的单因素及多因素回归分析

单因素 Logistic 回归分析结果显示, 治疗前 K^{trans} 、ADC, ΔK^{trans} , 治疗中 ADC, ΔADC 是同步

表 2 32例进展期食管癌同步放化疗治疗有效组患者治疗前、治疗中 DCE-MRI、DWI-MRI 参数的比较

Table 2 Comparison of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging magnetic resonance imaging parameters before and during treatment in response group in 32 locally advanced esophageal carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy

项目	$K^{trans}[\text{min}^{-1}, M(Q_1, Q_3)]$	$Kep(\text{min}^{-1}, \bar{x} \pm s)$	$Ve[\text{min}^{-1}, M(Q_1, Q_3)]$	$ADC(\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}, \bar{x} \pm s)$
治疗前	0.42(0.33, 0.55)	3.13±0.96	1.62(1.28, 2.12)	1.42±0.38
治疗中	0.31(0.20, 0.45)	2.18±0.76	1.86(1.07, 2.89)	2.30±0.43
检验值	Z=-2.820	t=4.383	Z=-0.081	t=-8.612
P值	0.006	<0.001	0.805	<0.001

注：DCE-MRI 为磁共振动态对比增强成像；DWI-MRI 为磁共振弥散加权成像； K^{trans} 为容量转移常数；Kep 为速率常数；Ve 为血管外细胞外间隙容积比；ADC 为表观扩散系数

表 3 16例进展期食管癌同步放化疗治疗无效组患者治疗前、治疗中 DCE-MRI、DWI-MRI 参数的比较

Table 3 Comparison of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging-magnetic resonance imaging parameters before and during treatment in non-response group in 16 locally advanced esophageal carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy

项目	$K^{trans}[\text{min}^{-1}, M(Q_1, Q_3)]$	$Kep(\text{min}^{-1}, \bar{x} \pm s)$	$Ve(\text{min}^{-1}, \bar{x} \pm s)$	$ADC(\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}, \bar{x} \pm s)$
治疗前	0.29(0.25, 0.42)	2.49±1.23	1.94±1.11	1.14±0.21
治疗中	0.30(0.25, 0.61)	2.19±1.14	1.99±0.89	1.63±0.44
检验值	Z=-0.641	t=0.731	t=-0.139	t=-3.887
P值	0.520	0.470	0.890	0.001

注：DCE-MRI 为磁共振动态对比增强成像；DWI-MRI 为磁共振弥散加权成像； K^{trans} 为容量转移常数；Kep 为速率常数；Ve 为血管外细胞外间隙容积比；ADC 为表观扩散系数

表 4 48例进展期食管癌同步放化疗患者治疗有效组与无效组 DCE-MRI、DWI-MRI 参数的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging-magnetic resonance imaging parameters between response and non-response groups in 48 locally advanced esophageal carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前 $K^{trans}[\text{min}^{-1}, M(Q_1, Q_3)]$	治疗中 $K^{trans}[\text{min}^{-1}, M(Q_1, Q_3)]$	$\Delta K^{trans}[\text{min}^{-1}, M(Q_1, Q_3)]$	治疗前Kep ($\text{min}^{-1}, \bar{x} \pm s$)	治疗中Kep ($\text{min}^{-1}, \bar{x} \pm s$)	ΔKep ($\text{min}^{-1}, \bar{x} \pm s$)
有效组(n=32)	0.42(0.33, 0.55)	0.31(0.20, 0.45)	-0.12(-0.25, 0.30)	3.13±0.96	2.18±0.76	-0.95±1.03
无效组(n=16)	0.29(0.25, 0.42)	0.30(0.25, 0.61)	-4.98(-0.13, 0.24)	2.49±1.23	2.19±1.14	-0.31±1.24
检验值	Z=-2.909	Z=-0.569	Z=-1.815	t=-1.980	t=0.020	t=1.912
P值	0.007	0.519	0.081	0.054	0.984	0.060
组别	治疗前 $Ve[\text{min}^{-1}, M(Q_1, Q_3)]$	治疗中 Ve ($\text{min}^{-1}, \bar{x} \pm s$)	ΔVe ($\text{min}^{-1}, \bar{x} \pm s$)	治疗前ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}, \bar{x} \pm s$)	治疗中ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}, \bar{x} \pm s$)	ΔADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}, \bar{x} \pm s$)
有效组(n=32)	1.62(1.28, 2.12)	1.87±0.94	0.03±1.25	1.42±0.38	2.30±0.43	0.86±0.39
无效组(n=16)	1.72(1.14, 2.34)	1.99±0.89	0.05±1.31	1.14±0.21	1.63±0.44	0.45±0.49
检验值	Z=-0.066	t=0.424	t=0.053	t=-3.244	t=-5.013	t=-3.068
P值	0.717	0.674	0.958	0.020	<0.001	0.004

注：DCE-MRI 为磁共振动态对比增强成像；DWI-MRI 为磁共振弥散加权成像； K^{trans} 为容量转移常数； ΔK^{trans} 为治疗中与治疗前 K^{trans} 的差值；Kep 为速率常数； ΔKep 为治疗中与治疗前 Kep 的差值；Ve 为血管外细胞外间隙容积比； ΔVe 为治疗中与治疗前 Ve 的差值；ADC 为表观扩散系数； ΔADC 为治疗中与治疗前 ADC 的差值

放化疗疗效的影响因素(均 $P < 0.05$)(表 5)。将筛选出的治疗前 K^{trans} 、ADC, ΔK^{trans} , 治疗中 ADC, ΔADC 纳入多因素二元 Logistic 回归模型分析, 结果显示, 治疗中 ADC 是治疗有效的独立预测因素(95%CI: 1.331~81.220, AUC=0.892, $P=0.026$)(表 6, 图 3)。

3 讨论

局部进展期食管癌患者行根治性放化疗并准确

评估治疗反应是改善临床结果的基础, 尤其是较早地做出评估, 可以为临床及时调整治疗方案提供依据。本研究探讨了定量 DCE-MRI 及 DWI-MRI 参数建立的预测模型对进展期食管癌患者同步放化疗后早期预测和评估治疗反应的价值, 利用单因素及多因素 Logistic 回归确定了定量参数作为影响治疗疗效的因素, 得到治疗中 ADC 是治疗有效的独立预测因素, AUC 达到 0.892。本研究共对 48 例进展期食管癌患者进行研究, 放化疗结束 3 个月进行

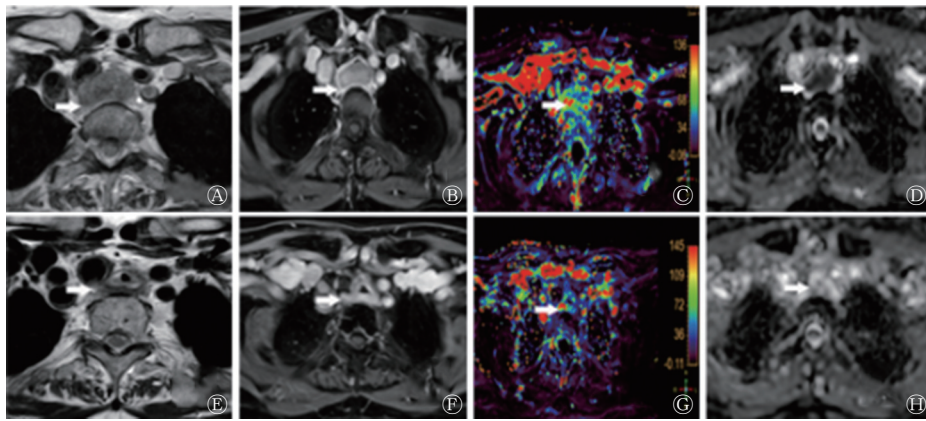


图1 食管癌患者(女性, 74岁)行同步放化疗前(A~D)和行同步放化疗开始第3周(E~H)的MRI图 治疗结束3个月后临床评估结果为治疗有效, 图中暖色表示DCE-MRI参数值较高, 冷色表示DCE-MRI参数值较低。A为T2加权像高分辨率图像, 示食管胸上段环周肿块、相应食管管腔几乎消失(箭头所示); B为增强图像, 示肿块明显强化(箭头所示); C为DCE-MRI图像, 瘤床区域呈红蓝黄混合色为主(箭头所示), $K^{trans}=0.84 \text{ min}^{-1}$, $Ke_p=4.07 \text{ min}^{-1}$, $Ve=2.07 \text{ min}^{-1}$; D为ADC图, 示肿块区域明显低信号(箭头所示), $ADC=0.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; E为T2加权像高分辨率图像, 示食管胸上段肿块退缩、管壁稍增厚(箭头所示); F为增强图像, 示瘤床区域管腔强化较均匀(箭头所示); G为DCE-MRI图像, 瘤床区域呈蓝色为主(箭头所示), $K^{trans}=0.43 \text{ min}^{-1}$, $Ke_p=2.47 \text{ min}^{-1}$, $Ve=3.18 \text{ min}^{-1}$; H为ADC图, 示瘤床区域信号明显增高(箭头所示), $ADC=2.32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。MRI为磁共振成像; DCE-MRI为磁共振动态对比增强成像; K^{trans} 为容量转移常数; Ke_p 为速率常数; Ve 为血管外细胞外间隙容积比; ADC为表观扩散系数

Figure 1 MRI images of a patient (female, 74 years old) with esophageal carcinoma before (A~D) and during concurrent chemoradiotherapy (3 weeks) (E~H)

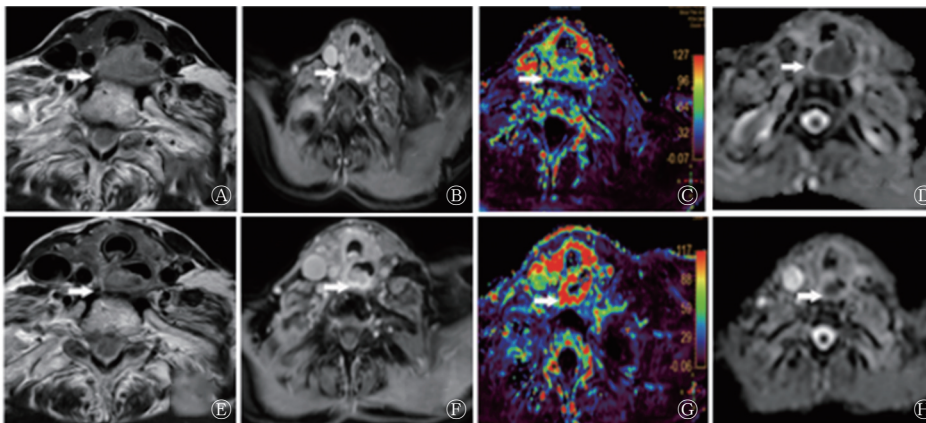


图2 食管癌患者(女性, 70岁)行同步放化疗前(A~D)和行同步放化疗开始第2周(E~H)的MRI图 治疗结束3个月后临床评估结果为治疗无效, 图中暖色表示DCE-MRI参数值较高, 冷色表示DCE-MRI参数值较低。A为T2加权像高分辨率图像, 示食管颈段明显肿块、食管管腔消失(箭头所示); B为增强图像, 示肿块明显强化(箭头所示); C为DCE-MRI图像, 示瘤床区域以蓝黄混合色为主(箭头所示), $K^{trans}=0.43 \text{ min}^{-1}$, $Ke_p=4.27 \text{ min}^{-1}$, $Ve=1.02 \text{ min}^{-1}$; D为ADC图, 示肿块区域明显低信号(箭头所示), $ADC=0.87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; E为T2加权像高分辨率图像, 示食管颈段右后壁残余肿块(箭头所示); F为增强图像, 示残余肿块仍明显强化(箭头所示); G为DCE-MRI图像, 示瘤床区域以红色为主(箭头所示), $K^{trans}=0.97 \text{ min}^{-1}$, $Ke_p=4.58 \text{ min}^{-1}$, $Ve=2.11 \text{ min}^{-1}$; H为ADC图, 示残余肿块仍呈低信号(箭头所示), $ADC=1.13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。MRI为磁共振成像; DCE-MRI为磁共振动态对比增强成像; K^{trans} 为容量转移常数; Ke_p 为速率常数; Ve 为血管外细胞外间隙容积比; ADC为表观扩散系数

Figure 2 MRI images of a patient (female, 70 years old) with esophageal carcinoma before (A~D) and during concurrent chemoradiotherapy (2 weeks) (E~H)

临床评估, 将患者分为治疗有效组和无效组, 治疗有效组的女性患者多于男性, 与文献 [10] 中女性的内镜下 pCR 率高于男性的研究结果一致。本研究结果显示, 治疗有效组和无效组临床 T 分期 (T3、T4a、T4b) 的差异有统计学意义, 表明临床

T 分期较高的食管癌患者的放化疗疗效较差, 与文献报道结果比较一致 [10]。

3.1 DCE-MRI 定量参数在进展期食管癌疗效评估中的作用

本研究结果显示, 治疗有效组治疗前 K^{trans} 和

表 5 进展期食管癌同步放化疗患者 DCE-MRI、DWI-MRI 参数预测放化疗疗效的单因素 Logistic 回归分析

Table 5 Results of univariate Logistic regression analysis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging magnetic resonance imaging parameters for predicting the efficacy of concurrent chemoradiotherapy in locally advanced esophageal carcinoma patients

因素	优势比	95%CI	P值
治疗前 K^{trans}	1.093	1.021~1.171	0.011
ΔK^{trans}	0.968	0.939~0.997	0.032
治疗前ADC	18.304	1.606~208.659	0.019
治疗中ADC	22.678	3.920~131.211	<0.01
ΔADC	9.996	1.802~55.440	0.008

注: DCE-MRI 为磁共振动态对比增强成像; DWI-MRI 为磁共振弥散加权成像; K^{trans} 为容量转移常数; ΔK^{trans} 为治疗中与治疗前 K^{trans} 的差值; ADC 为表观扩散系数; ΔADC 为治疗中与治疗前 ADC 的差值; CI 为置信区间

表 6 进展期食管癌同步放化疗患者 DCE-MRI、DWI-MRI 参数预测放化疗疗效的多因素 Logistic 回归分析

Table 6 Results of multivariate Logistic regression analysis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging magnetic resonance imaging parameters for predicting the efficacy of concurrent chemoradiotherapy in locally advanced esophageal carcinoma patients

因素	回归系数	标准误	Wald值	P值	OR值	95%CI
治疗前 K^{trans}	0.068	0.047	2.058	0.151	1.07	0.975~1.174
ΔK^{trans}	0.001	0.023	0.002	0.961	1.001	0.958~1.047
治疗前ADC	1.704	1.867	0.833	0.361	5.496	0.142~213.404
治疗中ADC	2.342	1.049	4.986	0.026	10.399	1.331~81.220

注: DCE-MRI 为磁共振动态对比增强成像; DWI-MRI 为磁共振弥散加权成像; K^{trans} 为容量转移常数; ΔK^{trans} 为治疗中与治疗前 K^{trans} 的差值; ADC 为表观扩散系数; CI 为置信区间

Kep 均高于治疗中 K^{trans} 和 Kep , 且差异均有统计学意义; 治疗有效组治疗前 K^{trans} 高于无效组, 差异有统计学意义。Sun 等^[8] 的研究结果表明, 进展期食管癌患者同步放化疗后治疗有效组 K^{trans} 、 Kep 显著下降, 与本研究结果一致。单因素 Logistic 回归分析结果表明, 治疗前 K^{trans} 、 ΔK^{trans} 均是影响疗效的因素。临床研究表明, 高度缺氧的肿瘤对化疗或放疗具有耐药性或放疗抵抗^[11]; Gaustad 等^[12] 通过肿瘤模型研究了 DCE-MRI 功能成像评估肿瘤缺氧程度的潜力, 研究结果显示当肿瘤因血液灌注不足导致低氧时, K^{trans} 能够反映肿瘤的血流灌注和氧供应情况; 瘤区缺氧也能导致肿瘤对放疗抵抗, K^{trans} 能够预测放疗抵抗的发生。该项基础研究为

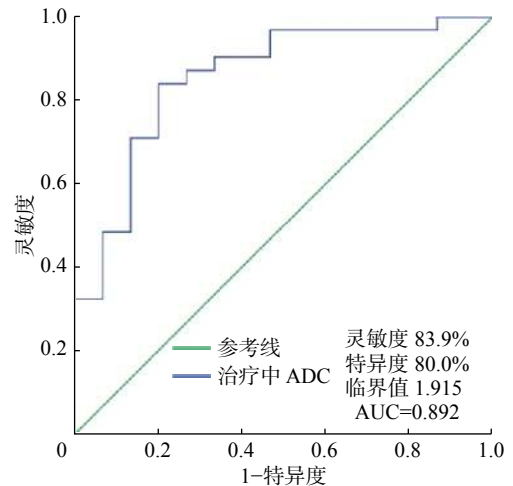


图 3 治疗中 ADC 对 48 例进展期食管癌患者接受同步放化疗治疗早期疗效预测效能的受试者工作特征曲线图 ADC 为表观扩散系数

Figure 3 Receiver operating characteristic curve of apparent diffusion coefficient during concurrent chemoradiotherapy in predicting the efficacy of concurrent chemoradiotherapy in 48 locally advanced esophageal carcinoma patients

本研究提供了基本的理论依据, 我们通过本研究的结果推测发现治疗前 K^{trans} 较低表明进展期食管癌瘤区低血流灌注、瘤区缺氧程度较重, 并进一步导致对放化疗的抵抗, 因此放化疗的疗效较差。Ye 等^[13] 的研究对早中期食管癌患者行同步放化疗, 治疗后按 RECIST 评价标准将患者分为敏感组和耐药组, 敏感组治疗前 K^{trans} 显著高于耐药组, 与本研究结果一致。本研究结果显示治疗有效组、无效组治疗前、治疗中 Kep 、 Ve 及 ΔKep 、 ΔVe 的差异均无统计学意义, Sun 等^[8] 研究结果显示, 进展期食管癌患者接受同步放化疗治疗前后 Ve 变化的差异无统计学意义。Gaustad 等^[12] 的基础研究结果显示, Ve 与缺氧无关。我们总结得到 DCE-MRI 参数中 K^{trans} 是最敏感的血流灌注参数。

3.2 DWI-MRI 定量参数在进展期食管癌疗效评估中的作用

本研究结果显示, 经过同步放化疗, 治疗有效组与无效组患者的 ADC 均有不同程度增加; 说明放化疗均使病灶的微观结构发生了改变, 提示肿瘤细胞膜的完整性丧失、间质和血管生成缺失、肿瘤凋亡和坏死。Borggreve 等^[14] 和 Wang 等^[5] 的研究结果证实, 进展期食管癌患者接受同步放化疗 2~3 周是预测肿瘤反应的最佳时机, 肿瘤细胞在该时间段内发生最大程度的细胞裂解, 是肿瘤对放化疗治疗最为敏感的时间^[15]。治疗有效组治疗前

ADC、治疗中 ADC、 Δ ADC 均高于无效组,且差异均有统计学意义,单因素 Logistic 回归分析结果表明,治疗前 ADC、治疗中 ADC、 Δ ADC 是影响同步放化疗早期疗效的影响因素。一项关于 ADC 作为食管癌新辅助治疗组织病理学反应的预测因子的 Meta 分析的研究结果表明,在放化疗期间,pCR 组患者的 ADC 明显增加^[16]。John 等^[15]研究发现,治疗有效组患者的治疗中 ADC 均值显著高于无效组,基线治疗与治疗中 ADC 的差值(Δ ADC)与肿瘤反应相关;上述研究与本研究结果一致。Aoyagi 等^[17-18]研究发现,ADC 与食管癌肿瘤基质胶原的含量呈负相关,表明治疗无效组食管癌瘤区富有含胶原蛋白的纤维化基质,更易形成缺氧环境,对放疗产生抵抗;治疗前 ADC 与同步放化疗的反应和预后相关。对于功能成像参数评估食管癌同步放化疗长期生存率是否具有价值,我们将在日后的工作中进一步总结归纳。

3.3 DCE-MRI 及 DWI-MRI 定量参数预测模型在进展期食管癌同步放化疗患者早期疗效评估中的应用

多因素二元 Logistic 回归分析结果显示,治疗中 ADC 是治疗有效的独立预测因素,AUC 达到 0.892。本研究将 DCE-MRI、DWI-MRI 两种功能成像结合,建立了进展期食管癌患者同步放化疗后早期疗效评估的联合功能成像预测模型,与单用 DCE-MRI 参数评估放化疗疗效相比^[8],提高了疗效的判断能力。有研究人员利用¹⁸F-FDG PET/CT 和 DWI 联合模型评估食管癌患者放化疗后的 pCR,结果显示,治疗后¹⁸F-FDG PET/CT 的参数变化(SUV 治疗后与平均值的差值)和 DWI-MRI 参数的早期变化(Δ ADC)可作为预测食管癌疗效的功能成像参数^[19]。然而,重复的 PET 显像会加重患者的身体负担,MRI 成像可同时满足 DWI-MRI 及 DCE-MRI 功能成像,可操作性较强。Heethuis 等^[6]联合使用 DWI 和 DCE-MRI 对食管癌患者放化疗后的 pCR 进行预测,发现治疗后与治疗前 DWI-MRI ADC 差值(Δ ADC_{post-pre})的 P_{75} (第 75 百分位)能够预测疗效,而治疗中(同步放化疗开始治疗 2 周)与治疗前 DCE-MRI 时间-浓度的 AUC 差值(Δ AUC_{per-pre})的 P_{90} (第 90 百分位)预测疗效的效能最佳,两者联合具有互补价值,但该研究中的 AUC 是基于时间信号曲线代入公式换算得到,操作相对复杂。而

本研究侧重于利用 Tofts(两室)模型获取 DCE-MRI 功能成像具体的定量参数,准确性更高。

本研究存在的局限性:(1)病例数相对有限,下一步的研究我们将加大样本量,确保研究结果的准确性。(2)因不同的硬件特征、DWI-MRI 功能成像不同 b 值的选择,扫描时间和治疗方式的不同,可能导致区分有效组、无效组的最佳阈值不一致。因此在临床实践之前,需要对扫描条件进行统一规范。(3)目前已有研究者利用人表皮生长因子受体 2 (HER2)及其相关生物肿瘤标志物与影像学方法相结合构建临床放射预测模型并探讨它们对预测食管癌患者 pCR 的价值^[20]。王坚等^[21]研究发现,与放疗前相比,放疗中和放疗后食管癌患者的血清血管内皮生长因子(VEGF)水平呈逐渐降低的趋势,多因素分析结果显示,TNM 分期、肿瘤组织病理学反应和血管内皮生长因子(VEGF)水平变化是影响无法行手术治疗的食管癌患者生存时间的独立影响因素。未来我们将会对血清标志物及血清标志物结合影像组学在进展期食管癌疗效评估方面进行更多的探索,为临床摸索出更加实用的评价方式。

综上所述,进展期食管癌患者行同步放化疗治疗前、治疗中 DCE-MRI 及 DWI-MRI 预测模型可以提供肿瘤组织的血供及与微观结构有关的量化参数,该预测模型评估进展期食管癌患者同步放化疗早期疗效的结果更好,治疗中 ADC 是治疗有效的独立预测因素,AUC 达到 0.892,对预测疗效具有一定的价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 顾玲玲负责命题的提出与设计、数据的采集、论文的撰写;郭震负责病例的扫描、方法的建立、论文的审阅;沈文荣负责论文的审阅;董珉负责协助病例的收集;谢晓东负责数据的分析;钱普东负责协助病例的收集、数据的整理;江宁负责仪器参数的校正、论文的修订

参 考 文 献

- [1] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [2] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,

- 2019, 17(7): 855–883. DOI: [10.6004/jnccn.2019.0033](https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0033).
- [3] Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): 1090–1098. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00040-6).
- [4] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228–247. DOI: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026).
- [5] Wang L, Liu LH, 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. DOI: [10.1016/j.radonc.2016.10.021](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.10.021).
- [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. DOI: [10.1080/0284186X.2018.1473637](https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1473637).
- [7] Heethuis SE, van Rossum PSN, Lips IM, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for treatment response assessment in patients with oesophageal cancer receiving neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(1): 128–135. DOI: [10.1016/j.radonc.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.009).
- [8] Sun NN, Liu C, Ge XL, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for advanced esophageal cancer response assessment after concurrent chemoradiotherapy[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2018, 24(4): 195–202. DOI: [10.5152/dir.2018.17369](https://doi.org/10.5152/dir.2018.17369).
- [9] Yang H, Liu H, Chen YP, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(27): 2796–2803. DOI: [10.1200/JCO.2018.79.1483](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.1483).
- [10] Nam SY, Jeon SW, Lee SJ, et al. Clinical factors to predict the response to concurrent chemoradiotherapy and survival in esophageal cancer patients[J]. *Gut Liver*, 2020, 14(4): 450–458. DOI: [10.5009/gnl19165](https://doi.org/10.5009/gnl19165).
- [11] Dubois LJ, Niemans R, van Kuijk SJA, et al. New ways to image and target tumour hypoxia and its molecular responses[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 116(3): 352–357. DOI: [10.1016/j.radonc.2015.08.022](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.08.022).
- [12] Gaustad JV, Hauge A, Wegner CS, et al. DCE-MRI of tumor hypoxia and hypoxia-associated aggressiveness[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1979[2022-04-12]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/7/1979>. DOI: [10.3390/cancers12071979](https://doi.org/10.3390/cancers12071979).
- [13] Ye ZM, Dai SJ, Yan FQ, et al. DCE-MRI-derived volume transfer constant (K^{trans}) 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: 1533034618765254. DOI: [10.1177/1533034618765254](https://doi.org/10.1177/1533034618765254).
- [14] Borggreve AS, Heethuis SE, Boekhoff MR, et al. Optimal timing for prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy with diffusion-weighted MRI in patients with esophageal cancer[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(4): 1896–1907. DOI: [10.1007/s00330-019-06513-0](https://doi.org/10.1007/s00330-019-06513-0).
- [15] John NO, Irodi A, Thomas HMT, et al. Utility of mid-treatment DWI in selecting pathological responders to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced esophageal cancer[J/OL]. *J Gastrointest Cancer*, 2022[2022-04-12]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12029-022-00818-y>. DOI: [10.1007/s12029-022-00818-y](https://doi.org/10.1007/s12029-022-00818-y). [published online ahead of print March 26, 2022]
- [16] Maffazzoli L, Zilio MB, Klamt AL, et al. ADC as a predictor of pathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(7): 3934–3942. DOI: [10.1007/s00330-020-06723-x](https://doi.org/10.1007/s00330-020-06723-x).
- [17] Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, et al. Apparent diffusion coefficient correlation with oesophageal tumour stroma and angiogenesis[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(6): 1172–1177. DOI: [10.1007/s00330-011-2359-0](https://doi.org/10.1007/s00330-011-2359-0).
- [18] 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. DOI: [10.1159/000328770](https://doi.org/10.1159/000328770).
- [19] Borggreve AS, Goense L, van Rossum PSN, et al. Preoperative prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer using ^{18}F -FDG PET/CT and DW-MRI: a prospective multicenter study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 106(5): 998–1009. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2019.12.038](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.12.038).
- [20] Beukinga RJ, Wang D, Karrenbeld A, et al. Addition of HER2 and CD44 to ^{18}F -FDG PET-based clinico-radiomic models enhances prediction of neoadjuvant chemoradiotherapy response in esophageal cancer[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(5): 3306–3314. DOI: [10.1007/s00330-020-07439-8](https://doi.org/10.1007/s00330-020-07439-8).
- [21] 王坚, 于静萍, 汪建林, 等. 非手术食管癌患者放化疗中肿瘤组织病理反应和血清血管内皮生长因子的变化及其对预后的影响[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(8): 589–595. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.08.005](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.08.005).
- Wang J, Yu JP, Wang JL, et al. Pathologic response and changes of serum VEGF during chemoradiotherapy may predict prognosis in non-surgical patients with esophageal carcinoma [J]. *Chin J Oncol*, 2016, 38(8): 589–595. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.08.005](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.08.005).