

定量磁共振在直肠癌术前评估中的研究进展

赵丽, 张红梅, 赵心明

【摘要】 直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 准确的术前评估不仅能指导临床制定治疗方案, 还可以预测术后复发风险及预后。应用定量磁共振技术有助于提高直肠癌术前分期的准确性, 降低术后复发率, 改善患者预后。本文对定量磁共振技术在直肠癌术前评估方面的应用进行综述。

【关键词】 直肠肿瘤; 磁共振成像; 评估

【中图分类号】 R735.37; R445.2; R197 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2021)10-1312-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.10.022

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一^[1], 近年来其在我国的发病率逐年升高, 而死亡率有降低趋势^[2], 可能是由于更加精准的术前分期、全直肠系膜切除手术(total mesorectal excision, TME)及新辅助化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)的广泛应用。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)具有良好的软组织分辨率, 能够多方位、多参数成像, 在直肠癌的术前分期及预后相关因素评估中有重要作用。应用弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、体素内不相干运动扩散加权成像(intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging, IVIM-DWI)、扩散峰度磁共振成像(diffusional kurtosis imaging, DKI)、动态增强磁共振成像(dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)及影像组学等多种定量 MRI 技术对直肠癌术前评估的研究不断涌现及发展, 这些技术具有各自的特点和优势, 本文就定量 MRI 在直肠癌术前评估方面的研究进展作一综述, 并侧重于直接接受手术治疗的直肠癌患者的术前评估。

DWI 对直肠癌的术前评估价值

DWI 在直肠癌应用广泛, 最初主要研究焦点是在直肠癌分期或疗效评估中的定性评估作用, 现已慢慢转向定量评估, 而表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)是 DWI 的主要量化指标。DWI 对评估 T 分期的优势并不明显, 既往两项样本量分别为 60 和 46 的研究对比了 DWI 与常规 T₂WI 在评估直肠癌 T 分期中的价值, 发现二者的敏感性、特异性差

异均无统计学意义^[3,4]。应用 DWI 评估淋巴结状态的研究主要集中在测量淋巴结 ADC 值上, 大多数研究表明良性淋巴结的 ADC 值高于恶性淋巴结^[5-8], 基于 ADC 值评估淋巴结转移的敏感性和特异性分别约为 67%~88% 和 60%~97%, 仅略高于形态学特征^[9-12]。此外, 良恶性淋巴结的 ADC 界值在不同的研究中有所不同, 且良恶性淋巴结之间 ADC 值存在相当大的重叠。由于部分淋巴结较小、ADC 图的分辨率不理想, 通过测量淋巴结 ADC 值来鉴别良恶性的可行性和可重复性并不理想^[9-12]。

有学者研究了 DWI 在评估直肠癌预后相关因素中的价值, Gursoy 等^[13]发现肌壁外静脉侵犯(extra-mural venous invasion, EMVI)阳性患者的原发肿瘤 ADC 值明显低于 EMVI 阴性患者, 说明原发肿瘤 ADC 值的测量可能对评估直肠癌 EMVI 状态有一定帮助。Curvo-Semedo 等^[14]测量了 50 例直肠癌患者原发病灶的 ADC 值, 发现原发肿瘤 ADC 值与直肠系膜筋膜(mesorectal fascia, MRF)受累有关, 而 Akashi 等^[15]通过对 40 例样本的研究发现肿瘤 ADC 值与 MRF 受累没有明显的相关性, 两项研究产生不同研究结果可能与研究样本量较小及样本偏倚有关。

IVIM-DWI 对直肠癌的术前评估价值

IVIM 使用双指数拟合模型, 将真性扩散系数 D 从两个与灌注相关的参数即假性扩散系数(D*)和灌注分数(f)中分离出来, 能够提供更多的组织微循环和灌注信息, 克服了 DWI 单指数模型不能完全体现活体组织生物学行为的缺点^[16]。文献报道了 IVIM 在预测直肠癌分期、分化程度、淋巴结转移、淋巴管浸润、KRAS 基因等中都有一定意义^[17-20]。Sun 等^[17]分析了 52 例直肠癌患者原发肿瘤的 IVIM-DWI 参数, 发现临床分期高、分化程度低、伴有淋巴结转移的肿瘤 D

作者单位: 100021 北京, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

作者简介: 赵丽(1994-), 女, 山西大同市人, 在读博士, 主要从事肿瘤影像研究。

通讯作者: 赵心明, E-mail: zhaoxinming@cicams.ac.cn

值 D^* 低于分期低、分化程度高、无淋巴结转移的患者, EMVI D^* 值也低于 EMVI 阴性组, 此研究中将病理分化程度分成高、中、低分化 3 组。另一项 128 例样本量的研究将分化程度分为高/中和低分化两组, 发现低分化组的 f 值明显低于中高分化组, 这表明 D 值、 D^* 及 f 值较低的肿瘤可能具有更强的侵袭性^[19]。

IVIM 的潜在缺点是其参数测量的可重复性较差, 而且图像质量会受到扫描参数的影响, 例如回波时间、 b 值的设置等^[21]。文献中使用的扫描方案不尽相同^[17-20, 22, 23], 目前关于如何更好地进行 IVIM 成像及分析尚无共识。此外, 目前关于 IVIM 参数与平均 ADC 值相比是否能提供更好地评估价值仍存在矛盾。

DKI 对直肠癌的术前评估价值

DWI 模型是基于水分子在具有高斯分布的单个方向上沿体素扩散的假设建立的, 但是在自由介质中由于组织中含有像细胞膜和血管这样的屏障影响扩散率, 特别是对于高 b 值 ($b > 1000$) 可以观察到非高斯扩散效应^[24]。这种非高斯扩散可以用峰度来表示, 峰度可以看作是组织异质性程度的度量。DKI 模型将信号分为表观扩散系数 D (假设为高斯分布) 和表观扩散峰度 K (表示测量信号偏离假定高斯分布的程度)^[25, 26]。

Cui 等^[27] 分析了 79 例直肠癌原发病灶的 DKI 参数, 发现肿瘤病理组织学分级高、伴有淋巴管浸润及 MRF 受累组 K 值高于组织学分级低、无淋巴管浸润及 MRF 阴性组, 而 D 值降低与 T 分期高有关。Yu 等^[28] 通过对 273 个淋巴结的分析来探讨 DKI 在鉴别良恶性淋巴结中价值, 结果显示转移淋巴结的平均 D 值和平均 K 值均与良性淋巴结有明显差异。这些发现提示 K 值增高可能与预后差有关, K 值是间接地从肿瘤的复杂微观结构中得到的, 可能反映了肿瘤组织的侵袭性。侵袭性较强的肿瘤中细胞密度的增加、腺体形成百分比的增加以及核多形性的显著变化与微观组织复杂性的增加有关, 导致 K 值的峰度较高。 D 值是校正后的 ADC 值, 实际上反映了水分子的非高斯扩散运动, 其物理意义与 ADC 值相似。DKI 作为无创影像学指标有助于预测肿瘤浸润性、评估肿瘤分期。但是 DKI 一个潜在的缺点与 IVIM 类似, 它使用多个模型参数, 相对容易受到测量误差的影响。

DCE-MRI 对直肠癌的术前评估价值

DCE-MRI 是最常用的 MR 灌注成像技术, 能够充分反映活体组织结构的生理病理学特性如组织灌注、细胞外血管外间隙和毛细血管通透性等^[29]。DCE-MRI 应用 Tofts 模型可获得容积转运常数

K_{trans} 、细胞外血管外间隙容积比 V_e 及速率常数 K_{ep} 等定量参数, 其中 K_{trans} 是最常用的反映血管通透性的参数^[30]。

研究发现 K_{trans} 与 TNM 分期和分化程度间存在显著相关性; K_{trans} 的升高与 N 期和 Dukes/TNM 分期的升高以及中、低分化肿瘤的发生有关^[31]; 另一项 46 例样本量的研究发现 K_{ep} 在 T 分期低的肿瘤中显著升高^[32]; Lollert 等^[32] 通过对 41 例直肠癌原发病灶的分析发现, K_{ep} 在远处转移的患者中显著升高且 DCE-MRI 联合 T_2 WI 对直肠癌术前分期的准确性更高。有研究表明在微血管密度 (MVD) 较高、血管内皮生长因子 (VEGF) 和表皮生长因子受体 (EGFR) 阳性的患者中 K_{trans} 显著升高, 表明 DCE-MRI 与肿瘤的血管生成活性相关^[31, 34], 尽管并非所有的研究都发现了显著的结果^[35, 36]。

影像组学对直肠癌的术前评估价值

影像组学是近年来新兴的一种影像学分析方法, 能够无创地提取高通量肉眼无法观察到的特征, 从微观角度反映人体组织器官的整体特点, 全面定量评估肿瘤异质性。有研究通过提取 T_2 WI 和 ADC 图的影像组学特征, 发现建立的影像组学模型对预测 T 分期有意义^[37, 38]。Chen 等^[39] 对 131 例直肠癌患者的图像制作了多个列线图, 发现与传统的基于肿瘤增强变化的列线图相比, 影像组学多参数列线图对预测淋巴结转移有更高的预测效能。Lu 等^[40] 分析了 414 例直肠癌患者的淋巴结状态, 发现与传统诊断方法相比, 该方法更准确、有效, 具有良好的临床应用价值和可行性。

影像组学应用于临床也有一些局限性和挑战。不同机构之间甚至同一机构内的扫描设备和参数都不尽相同, 降低了模型的稳定性。目前已发表的影像组学研究用于提取参数和建模的方法也存在差异。此外, 提取的大量特征数目往往大于研究人群, 这可能导致模型的过度拟合。内部验证尤其是外部验证对于评估模型的准确性至关重要, 然而机构间的数据共享面临患者隐私的挑战, 可能是一个限制因素。要克服这些局限性, 还需要进一步的研究、探讨。使用标准成像参数、可重复且一致的分割过程以及各机构之间的协作来创建一个大的数据库将有助于建立可靠的影像组学模型。

在过去几十年中, 关于基因检测的研究越来越多, 影像学特征与肿瘤基因表达间的关联也成为关键的研究领域, 放射基因组学应用而生。放射基因组学将定性和/或定量成像特征提取出来, 并与成像组织的遗传基因特征相关联^[41]。开发高质量、可重复的放射基因组学分析工具对进一步发挥生物标记物的成像作

用,特别是在肿瘤成像中的作用具有巨大的潜力。直肠癌的放射基因组学中 KRAS 基因突变是研究热点,大约 40% 的病例存在 KRAS 突变^[42],该基因与针对表皮生长因子受体(EGFR)靶向药的反应有关。目前,已发表的关于直肠癌 KRAS 基因突变状态与影像学特征之间关联的文献主要集中在原发肿瘤特征和远处转移上^[42-44]。

综上所述,定量磁共振技术对术前评估直肠癌分期、预测病理因素等有重要的临床价值。随着影像组学的发展将多种定量磁共振技术及影像组学方法相结合可能会带来更多的研究进展。

参考文献:

- [1] Park HM, Woo H, Jung SJ, et al. Colorectal cancer incidence in 5 Asian countries by subsite: an analysis of cancer incidence in five continents (1998–2007)[J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 45: 65–70.
- [2] Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 22.
- [3] Lu ZH, Hu CH, Qian WX, et al. Preoperative diffusion-weighted imaging value of rectal cancer: preoperative T staging and correlations with histological T stage[J]. *Clin Imaging*, 2016, 40(3): 563–568.
- [4] Feng Q, Yan YQ, Zhu J, et al. T staging of rectal cancer: accuracy of diffusion-weighted imaging compared with T₂-weighted imaging on 3.0 tesla MRI[J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(4): 188–194.
- [5] Yasui O, Sato M, Kamada A. Diffusion-weighted imaging in the detection of lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2009, 218(3): 177–183. [6] Cho E Y, Kim S H, Yoon J H, et al. Apparent diffusion coefficient for discriminating metastatic from non-metastatic lymph nodes in primary rectal cancer[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(11): e662–e668. [7] Zhao Q, Liu L, Wang Q, et al. Preoperative diagnosis and staging of rectal cancer using diffusion-weighted and water imaging combined with dynamic contrast-enhanced scanning[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(6): 2734–2740.
- [8] Cerny M, Dunet V, Prior JO, et al. Initial staging of locally advanced rectal cancer and regional lymph nodes: comparison of diffusion-weighted MRI with ¹⁸F-FDG-PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(4): 289–295.
- [9] Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—a meta-analysis [J]. *Radiology*, 2004, 232(3): 773–783.
- [10] Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors—the circumferential resection margin and nodal disease—of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2005, 26(4): 259–268.
- [11] Lambregts DM, Maas M, Riedl RG, et al. Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer—a per lesion validation study[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(2): 265–273.
- [12] Kim SH, Ryu KH, Yoon JH, et al. Apparent diffusion coefficient for lymph node characterization after chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer[J]. *Acta Radiol*, 2015, 56(12): 1446–1453.
- [13] Gursoy CA, Peker E, Elhan A, et al. Evaluation of extramural venous invasion by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and computed tomography in rectal adenocarcinoma[J]. *Can Assoc Radiol J*, 2019, 70(4): 457–465.
- [14] Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M, et al. Diffusion-weighted MRI in rectal cancer: apparent diffusion coefficient as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35(6): 1365–1371.
- [15] Akashi M, Nakahusa Y, Yakabe T, et al. Assessment of aggressiveness of rectal cancer using 3T MRI: correlation between the apparent diffusion coefficient as a potential imaging biomarker and histologic prognostic factors[J]. *Acta Radiol*, 2014, 55(5): 524–531.
- [16] Rong D, Mao Y, Hu W, et al. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for differentiating metastatic and non-metastatic lymph nodes in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(7): 2781–2789.
- [17] Sun H, Xu Y, Song A, et al. Intravoxel incoherent motion MRI of rectal cancer: correlation of diffusion and perfusion characteristics with prognostic tumor markers[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 210(4): W139–W147.
- [18] Yu XP, Wen L, Hou J, et al. Discrimination between metastatic and nonmetastatic mesorectal lymph nodes in rectal cancer using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted magnetic resonance imaging[J]. *Acad Radiol*, 2016, 23(4): 479–485.
- [19] Lu B, Yang X, Xiao X, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging of primary rectal carcinoma: correlation with histopathology[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2429–2436.
- [20] Xu Y, Xu Q, Sun H, et al. Could IVIM and ADC help in predicting the KRAS status in patients with rectal cancer? [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(7): 3059–3065.
- [21] Sun H, Xu Y, Xu Q, et al. Rectal cancer: short-term reproducibility of intravoxel incoherent motion parameters in 3.0T magnetic resonance imaging [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(19): e6866.
- [22] Nougaret S, Vargas HA, Lakhman Y, et al. Intravoxel Incoherent Motion-derived histogram metrics for assessment of response after combined chemotherapy and radiation therapy in rectal cancer: initial experience and comparison between single-section and volumetric analyses[J]. *Radiology*, 2016, 280(2): 446–454.
- [23] Lu W, Jing H, Ju-Mei Z, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging for discriminating the pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8496.
- [24] Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging [J]. *Magn Reson Med*, 2005, 53(6): 1432–1440.
- [25] Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis[J]. *NMR Biomed*, 2010, 23(7): 698–710.
- [26] Hutchinson EB, Avram AV, Irfanoglu MO, et al. Analysis of the

- effects of noise, DWI sampling, and value of assumed parameters in diffusion MRI models[J]. *Magn Reson Med*, 2017, 78(5): 1767-1780.
- [27] Cui Y, Yang X, Du X, et al. Whole-tumour diffusion kurtosis MR imaging histogram analysis of rectal adenocarcinoma: correlation with clinical pathologic prognostic factors[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(4): 1485-1494.
- [28] Yu J, Dai X, Zou HH, et al. Diffusion kurtosis imaging in identifying the malignancy of lymph nodes during the primary staging of rectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2018, 20(2): 116-125.
- [29] Prezzi D, Goh V. Rectal cancer magnetic resonance imaging: imaging beyond morphology[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2016, 28(2): 83-92.
- [30] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T₁-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols[J]. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 10(3): 223-232.
- [31] Yao WW, Zhang H, Ding B, et al. Rectal cancer: 3D dynamic contrast-enhanced MRI; correlation with microvascular density and clinicopathological features[J]. *Radiol Med*, 2011, 116(3): 366-374.
- [32] Yeo DM, Oh SN, Jung CK, et al. Correlation of dynamic contrast-enhanced MRI perfusion parameters with angiogenesis and biologic aggressiveness of rectal cancer: preliminary results[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(2): 474-480.
- [33] Lollert A, Junginger T, Schimanski CC, et al. Rectal cancer: dynamic contrast-enhanced MRI correlates with lymph node status and epidermal growth factor receptor expression[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 39(6): 1436-1442.
- [34] Shen FU, Lu J, Chen L, et al. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in rectal cancer and its correlation with tumor differentiation[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(4): 500-506.
- [35] Atkin G, Taylor NJ, Daley FM, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging is a poor measure of rectal cancer angiogenesis[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(8): 992-1000.
- [36] Kim YE, Lim JS, Choi J, et al. Perfusion parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with rectal cancer: correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor expression[J]. *Korean J Radiol*, 2013, 14(6): 878-885.
- [37] Sun Y, Hu P, Wang J, et al. Radiomic features of pretreatment MRI could identify T stage in patients with rectal cancer: preliminary findings[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018.
- [38] Li W, Jiang Z, Guan Y, et al. Whole-lesion apparent diffusion coefficient first- and second-order texture features for the characterization of rectal cancer pathological factors[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2018, 42(4): 642-647.
- [39] Chen LD, Liang JY, Wu H, et al. Multiparametric radiomics improve prediction of lymph node metastasis of rectal cancer compared with conventional radiomics[J]. *Life Sci*, 2018, 208: 55-63.
- [40] Lu Y, Yu Q, Gao Y, et al. Identification of metastatic lymph nodes in MR imaging with faster region-based convolutional neural Networks[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(17): 5135-5143.
- [41] Pinker K, Shitano F, Sala E, et al. Background, current role, and potential applications of radiogenomics[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 47(3): 604-620.
- [42] Shin YR, Kim KA, Im S, et al. Prediction of KRAS mutation in rectal cancer using MRI[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(9): 4799-4804.
- [43] Pershad Y, Govindan S, Hara AK, et al. Using naive bayesian analysis to determine imaging characteristics of KRAS mutations in metastatic colon cancer[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2017, 7(3): 50.
- [44] 王国蓉, 王志伟, 薛华丹, 等. CT 纹理分析对鉴别直肠癌患者 K-ras 基因突变的可行性研究[J]. *放射学实践*, 2017, 32(12): 1215-1220.

(收稿日期: 2020-07-22 修回日期: 2020-09-29)