

• 腹部影像学 •

基于临床指标-CT 征象的列线图模型术前预测结直肠癌微卫星不稳定状态

卞雪莲, 孙琦, 王咪, 董瀚韵, 戴晓晓, 吴永友, 张力元, 范国华, 陈光强

【摘要】 目的:探讨基于临床指标和 CT 征象构建的列线图模型术前预测结直肠癌(CRC)患者微卫星不稳定状态(MSI)的价值。**方法:**回顾性连续搜集 2016 年 1 月—2022 年 12 月在本医院经病理诊断为结直肠腺癌的 347 例患者的术前临床和 CT 检查资料。CT 资料包括平扫及对比增强动脉期、静脉期和延迟期图像。其中,276 例为微卫星稳定状态(MSS),71 例为 MSI。按照 7 : 3 的比例将所有患者随机分为训练集(243 例)和验证集(104 例)。采用单因素分析(t 检验、 U 检验或卡方检验)对两组之间年龄、性别、病史和实验室检查等临床指标及 CT 征象[临床 T 分期、临床 N 分期、病变肠管的长度及最厚径、病变的部位、强化方式及各期相对 CT 值($CR = \text{病变 CT 值} / \text{同层面腹主动脉或其分支的 CT 值}$)]的差异进行比较。随后,将有统计学意义的变量纳入多因素二元 logistic 回归分析,筛选出预测 CRC 患者 MSI 状态的独立危险因素并构建预测模型,随后绘制模型的列线图。分别采用 ROC 曲线、校准曲线和决策曲线(DCA)评估列线图模型的预测效能、预测准确性和临床实用性。**结果:**单因素分析结果显示血小板(PLT)水平、系统免疫炎症指数(SII)、病变部位、强化方式、四期图像上病灶的 CR 值在 MSS 组与 MSI 组之间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素逻辑回归分析结果显示 PLT、SII、病变部位、强化方式和动脉期 CR 是 CRC 患者 MSI 状态的独立预测因子。根据多因素分析结果所构建的列线图模型具有较好的 MSI 预测效能:在训练集和验证集中的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.765 和 0.783;校准曲线表明列线图模型的拟合优度良好;DCA 结果显示列线图模型在预测 CRC 患者 MSI 状态时具有较高的临床净获益率。**结论:**基于临床-CT 征象构建的列线图模型可作为术前检测 CRC 患者 MSI 状态的辅助工具,能够协助制定 CRC 患者的治疗策略和评估患者预后。

【关键词】 结直肠癌;微卫星不稳定;列线图;体层摄影术,X 线计算机;预测模型

【中图分类号】 R814.42;R735.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)04-0496-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.04.011

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Preoperative predicting microsatellite instability status in colorectal cancer based on nomogram model incorporating clinical-CT features BIAN Xue-lian, SUN Qi, WANG Mi, et al. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of a nomogram model incorporating clinical-CT features for preoperative predicting microsatellite instability (MSI) in patients with colorectal cancer (CRC). **Methods:** The clinical and CT data of 347 consecutive patients with pathologically confirmed colorectal adenocarcinoma in our hospital from January 2016 to December 2022 were retrospectively collected, including 276 patients with microsatellite stability (MSS) and 71 patients with MSI. The CT examination data included pre-contrast and arterial, venous and delayed phase post-contrast images. All patients were randomly divided into two groups according to the ratio of 7 : 3. There were 243 cases in the training set and 104 cases in the validation set. Univariate analysis methods (t -test, U -test or chi-square test) were used to compare the difference of clinical indicators such as age, gender, medical history and laboratory examination and CT features [clinical (c) T-stage, cN-stage, tumour location, tumor length, maximum tumor diameter, enhancement pattern and relative-CT value (ratio of the CT

作者单位:215004 江苏苏州,苏州大学附属第二医院放射科(卞雪莲、孙琦、王咪、董瀚韵、范国华、陈光强),病理科(戴晓晓),普外科(吴永友),放疗科(张力元)

作者简介:卞雪莲(1998—),女,安徽马鞍山人,硕士研究生,住院医师,主要从事腹部影像学研究工作。

通讯作者:陈光强, E-mail:cgq74158@163.com

基金项目:江苏省重点研发计划专项项目(BE2021652);中核医疗产业有限公司“技术创新”专项(ZHYLTD2021001)

value of the lesion to the CT value of the abdominal aorta or its branches at the same level, including relative CT values for plain scan (PCR), arterial phase (ACR), venous phase (VCR) and delayed phase (DCR)] between the two groups. The variables with statistical significance were included in multivariate binary logistic regression analysis to select out the independent risk factors for predicting MSI status in CRC patients and construct predictive model, then a nomogram model was developed. The predictive efficacy, predictive accuracy, and clinical utility of the nomogram model were assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves, calibration curves, and decision curve analysis (DCA), respectively. **Results:** Univariate analysis showed that platelet (PLT), systemic immune-inflammation index (SII), tumor location, enhancement pattern, CR values in four phases were statistically significant between the two groups (all $P < 0.05$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that PLT, SII, tumor location, enhancement pattern and ACR were independent predictors for MSI status in CRC patients. The nomogram model had good MSI prediction efficacy with the area under the curve (AUC) of 0.765 and 0.783 in the training set and validation set, respectively. The calibration curve indicated that the nomogram model had a good fit, and the DCA showed that the nomogram model had high net clinical benefit in predicting MSI status in CRC patients. **Conclusion:** The nomogram model based on clinical-CT features can be used as an auxiliary tool for preoperative detection of MSI status in CRC patients, and can assist in the formulation of treatment strategies and assessment of patient prognosis in CRC patients.

[Key words] Colorectal cancer; Microsatellite instability; Nomogram; Tomography, X-ray computed; Predictive model

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)目前是全球发病率第三、死亡率第二的恶性肿瘤,且呈现增长趋势^[1]。微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)是 CRC 致癌途径相关的分子机制之一,具有特殊的临床意义:首先,MSI 检测可作为林奇综合征(Lynch syndrome, LS)的初筛方法;其次,对于早期 CRC,尤其是 II 期病变,MSI 状态是一个积极的预后因素;最后,MSI 状态的 CRC 患者可获益于免疫治疗,但不能从以氟尿嘧啶为基础药物的化疗方案中获益^[2]。所以检测 MSI 状态对指导 CRC 患者的诊疗具有一定的临床价值。

MSI 检测通常采用有创的方法(如活检)来获取肿瘤的病理组织,耗时长、花费大且技术要求高,而且活检只能获取病灶极小部分的样本,难以全面反映肿瘤的微卫星状态^[3]。所以,临床上更希望有一种无创的、经济有效的术前预测 CRC 患者肿瘤 MSI 状态的方法。CT 增强扫描是临床上常用的一种诊断 CRC 的无创性检查方法,能够判断病灶局部及全身情况,有助于疾病诊断及治疗方案的选择。因此,本研究中通过分析基于 CT 增强征象联合临床指标建立的列线图模型在术前预测 CRC 患者 MSI 状态中的可行性,旨在术前无创性预测 CRC 的 MSI 状态,从而有助于 CRC 患者的诊疗及预后评估。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性连续搜集 2016 年 1 月—2022 年 12 月在本院就诊且符合本研究中纳入标准的 504 例 CRC 患者的病例资料。纳入标准:①经手术病理证实为结直肠腺癌;②术前 2 周内接受 Philips 256 CT 机腹盆部平扫及三期(动脉期、静脉期、延迟期)增强检查;③采用免疫组化方法获得了 MSI 或微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)状态的结果。排除标准:①临床资料不完整($n=24$);②CT 图像上无法识别肿瘤或图像质量不佳($n=53$);③病理证实为非结直肠腺癌或合并其它癌($n=39$);④术前接受过放疗、化疗和生物治疗等任何抗癌治疗($n=30$);⑤出现肠套叠、肠穿孔等并发症($n=11$)。

最终,共纳入符合要求的 347 例患者(MSI 组 71 例, MSS 组 276 例),按照 7 : 3 的比例随机分为训练集 243 例(MSI 组 50 例、MSS 组 193 例)和验证集 104 例(MSI 组 21 例、MSS 组 83 例)。

本研究经本院伦理委员会批准。

2. 临床资料

通过回顾 CRC 患者的电子病例,搜集术前 1 周内的临床信息,包括一般信息:年龄、性别、吸烟史、饮酒史、肿瘤家族史、高血压史和糖尿病史;记录各项实验室指标的值,包括血清癌胚抗原(CEA)、血清糖类抗

原 19-9(CA199)、白细胞(WBC)、中性粒细胞(NE)、淋巴细胞(LYM)、血小板(PLT)、C 反应蛋白(CRP)和白蛋白(ALB),并计算中性粒细胞与淋巴细胞计数的比值($NLR = NE/LYM$)及系统免疫炎症指数值 [$SII = PLT \times (NE/LYM)$]。

3. CT 图像采集和分析

使用 Philips 256 CT 机进行腹部和盆腔 CT 平扫和三期增强扫描。检查前患者禁食 8 h 以上,扫描前约 2 h 口服阴性对比剂(0.9%生理盐水 400 mL+20%甘露醇 100 mL),总量约 1500 mL。CT 扫描参数:管电压 120 kV,管电流自动调制技术(150~500 mA),探测器宽度 128×0.625 mm,螺距 0.99,层厚 5 mm,层间距 5 mm,0.75 s/r,视野 $250 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$,矩阵 512×512 。腹盆部 CT 平扫后,注射 80~100 mL 碘海醇(300 mg I/mL),注射流率 3.0~4.0 mL/s,分别于给药后 25~35、65~80 及 210 s 启动动脉期、门静脉期及延迟期增强扫描。

所有患者 CT 图像由一位具有 3 年以上腹部影像诊断经验的医师进行分析,并由两位高年资影像科主任医师在场进行指导,意见不一致时经协商达成一致意见。三位医师对 CRC 患者的病理信息均不知情,定量指标均测量 3 次取平均值,主要分析/测量以下 CT 征象/参数。①临床 T(clinical T, cT)分期和临床 N(clinical N, cN)分期:根据第八版的 AJCC 标准进行评估;②病变部位:右半结肠包括近端 2/3 的横结肠、升结肠和盲肠;左半结肠或直肠包括远端 1/3 横结肠、降结肠、乙状结肠和直肠^[4];③病变肠管长度;④病变肠管最厚径;⑤强化方式:强化均匀的标准为病灶在门静脉期图像上的最大与最小强化值的差值 ≤ 10 HU;反之则为不均匀强化^[5];⑥测量病灶在各期图像上的 CT 值并计算相对 CT 值(contrast ratio, CR):观察平扫及三期增强图像,选取肿瘤最大层面、肿瘤边界最清晰的期相,在病灶内勾画 ROI,避开肿瘤边缘约 2 mm^[6],并注意避开脂肪、气体、肠内容物和钙化等;并对同层面腹主动脉或其大分支进行 ROI 的勾画,避开血管壁及斑块。ROI 通过复制粘贴方式保证各期图像上 ROI 的大小和位置一致。测量各 ROI 的 CT 值并计算 CR(病变 CT 值与同层面腹主动脉或其分支 CT 值的比值^[7]),包括平扫(PCR)、动脉期(ACR)、静脉期(VCR)和延迟期相对 CT 值(DCR)。

4. MSI 状态的检测

在垂直于肠壁长轴的肿瘤最大层面,于病灶组织内取材。MSI 是由 4 种 DNA 错配修复蛋白(MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2)功能缺陷导致的,通过免疫组化方法观察 DNA 错配修复蛋白的缺失情况,在 4 种错配修复蛋白中,一种或多种蛋白染色阴性即判定

为 MSI 状态,4 种蛋白均为阳性则为 MSS 状态^[8]。

5. 统计分析

使用 SPSS 26.0 及 R4.3.0 软件进行统计分析。连续变量先采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验,符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的数据以 $M(Q1, Q3)$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以例数(百分比)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析结果显示组间差异有统计学意义的指标纳入多因素二元 logistic 回归分析,得到与 CRC 患者 MSI 状态相关的独立危险因素。通过 R 软件进行列线图、ROC 曲线、校准曲线及决策曲线(decision curve analysis, DCA)的绘制和分析,采用 Hosmer-Lemeshow 检验评价列线图模型的拟合优度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者临床资料

共纳入 347 例 CRC 患者,年龄 28~90 岁,中位年龄 66 岁;男 200 例,女 147 例。MSI 组与 MSS 组及训练集与验证集之间临床资料的比较结果见表 1。

MSI 组的 PLT 及 SII 水平高于 MSS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组之间其它临床资料的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

训练集和验证集中 MSI 的出现率分别为 20.58% (50/243) 和 20.19% (21/104),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.044, P = 0.834$)。两组之间各项临床资料的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2. CT 征象分析

MSI 组与 MSS 组及训练集与验证集之间 CT 征象/指标值的比较结果见表 2。

相比于 MSS 组,MSI 组中 CRC 更好发于右半结肠,强化更不均匀,且 PCR、ACR、VCR 及 DCR 值均较低,上述征象/指标在两组间的差异均有统计学意义($P < 0.05$);其它 CT 征象,包括 cT 分期、cN 分期、病变肠管长度及病变肠管最厚径,在两组之间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

训练集与验证集之间各项 CT 征象/指标值的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 列线图模型的建立

将组间差异有统计学意义的变量,包括 PLT、SII、病变部位、强化方式、PCR、ACR、VCR 及 DCR,纳入多因素二元 logistic 回归分析,结果显示 PLT、SII、病变部位、强化方式和 ACR 是 MSI 的独立危险因素(P 均 < 0.05);PLT 及 SII 每增加 $100 \times 10^9/L$,预后不良的风险分别增加 1.458、1.051 倍;PCR、ACR、VCR 及

表 1 MSI 组与 MSS 组及训练集与验证集之间临床资料的比较结果

临床资料	MSI (n=71)	MSS (n=276)	统计量	P 值	训练组 (n=243)	验证组 (n=104)	统计量	P 值
年龄/岁	65.00(57.00,73.00)	66.00(59.00,74.00)	−0.573 [#]	0.566	66.00(60.00,73.00)	64.00(55.25,74.75)	−1.149 [#]	0.250
性别/例			0.062 [*]	0.804			0.000 [*]	0.989
男	40(56.34%)	160(57.97%)			140(57.61%)	60(57.69%)		
女	31(43.66%)	116(42.03%)			103(42.39%)	44(42.31%)		
吸烟史/例	8(11.27%)	53(19.20%)	2.454 [*]	0.117	48(19.75%)	13(12.50%)	2.644 [*]	0.104
饮酒史	7(9.86%)	35(12.68%)	0.423 [*]	0.516	34(13.99%)	8(7.69%)	2.717 [*]	0.099
肿瘤家族史	2(2.82%)	5(1.81%)	0.004 [*]	0.949	5(2.06%)	2(1.92%)	0.000 [*]	1.000
高血压/例	38(53.52%)	132(47.83%)	0.733 [*]	0.392	117(48.15%)	44(57.69%)	2.655 [*]	0.103
糖尿病/例	12(16.90%)	40(14.49%)	0.257 [*]	0.612	38(15.64%)	14(13.46%)	0.271 [*]	0.603
CEA(ng/mL)	3.73(2.15,11.08)	4.23(2.37,16.73)	−1.421 [#]	0.155	3.89(2.25,15.58)	4.57(2.49,12.05)	−0.581 [#]	0.560
CA199(U/mL)	12.59(7.61,25.47)	13.13(7.49,23.19)	−0.475 [#]	0.635	12.80(7.61,23.50)	14.48(6.86,23.19)	−0.186 [#]	0.852
WBC(×10 ⁹ /L)	6.10(5.20,7.30)	6.10(4.90,7.20)	−0.621 [#]	0.535	6.10(5.10,7.20)	5.85(4.83,7.40)	−0.457 [#]	0.648
NE(×10 ⁹ /L)	3.90(2.90,4.80)	3.70(2.80,4.60)	−1.224 [#]	0.221	3.70(2.90,4.60)	3.55(2.80,4.80)	−0.317 [#]	0.751
LYM(×10 ⁹ /L)	1.50(1.10,2.00)	1.50(1.20,1.90)	−0.297 [#]	0.766	1.50(1.20,1.90)	1.50(1.10,1.90)	−0.055 [#]	0.956
PLT(×10 ⁹ /L)	270.00(214.00,301.00)	228.50(188.25,276.75)	−3.051 [#]	0.002	230.00(192.00,280.00)	251.00(190.25,299.75)	−1.274 [#]	0.203
CRP(mg/L)	5.60(5.40,6.00)	5.50(5.00,5.90)	−1.721 [#]	0.085	5.50(5.10,5.90)	5.60(5.10,5.98)	−0.814 [#]	0.416
ALB(g/L)	41.00(38.10,43.90)	41.35(37.90,44.10)	−0.207 [#]	0.836	41.20(37.90,44.10)	41.80(37.90,44.03)	−0.081 [#]	0.935
NLR	2.56(1.72,3.54)	2.43(1.67,3.47)	−0.904 [#]	0.366	2.46(1.69,3.46)	2.46(1.60,3.53)	−0.189 [#]	0.850
SHI(×10 ⁹ /L)	630.95(431.95,957.38)	539.02(362.42,816.78)	−2.250 [#]	0.024	570.67(378.00,813.93)	566.59(370.90,938.09)	−0.698 [#]	0.485

注：^{*} 统计量为 χ^2 值；[#] 经 S-W 正态性检验，本组定量数据均不符合正态分布，相应数据以中位数(上、下四分位数)，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验，统计量为 *Z* 值。

表 2 MSI 组与 MSS 组及训练集与验证集之间 CT 征象的比较结果

CT 征象	MSI (n=71)	MSS (n=276)	统计量	P 值	训练组 (n=243)	验证组 (n=104)	统计量	P 值
cT 分期			6.109 [*]	0.106			6.335 [*]	0.096
T1	5(7.04%)	7(2.54%)			7(2.88%)	5(4.80%)		
T2	4(5.63%)	33(11.96%)			32(13.17%)	5(4.80%)		
T3	58(81.70%)	213(77.17%)			187(76.95%)	84(80.78%)		
T4	4(5.63%)	23(8.33%)			17(7.00%)	10(9.62%)		
cN 分期			2.553 [*]	0.279			0.465 [*]	0.793
N0	38(53.52%)	127(46.01%)			118(48.56%)	47(45.19%)		
N1	17(23.94%)	60(21.74%)			54(22.22%)	23(22.12%)		
N2	16(22.54%)	89(32.25%)			71(29.22%)	34(32.69%)		
病变位置			13.515 [*]	<0.001			0.054 [*]	0.817
右半结肠	37(52.11%)	80(28.99%)			81(33.33%)	36(34.62%)		
左半结肠或直肠	34(47.89%)	196(71.01%)			162(66.67%)	68(65.38%)		
肠管长度/cm	46.66(35.27,65.88)	48.06(36.40,62.69)	−0.621 [#]	0.535	48.10(36.78,62.65)	46.33(35.27,63.67)	−0.086 [#]	0.932
肠管最厚径/cm	18.10(15.08,26.24)	17.69(13.61,24.85)	−1.467 [#]	0.142	17.54(13.67,24.96)	18.38(14.47,25.73)	−0.806 [#]	0.420
强化方式			31.679 [*]	<0.001			2.439 [*]	0.118
均匀	40(56.34%)	238(86.23%)			200(82.30)	78(75.00%)		
不均匀	31(43.66%)	38(13.77%)			43(17.70)	26(25.00%)		
PCR	0.89(0.82,0.96)	0.92(0.84,1.02)	−2.613 [#]	0.009	0.91(0.83,1.02)	0.92(0.84,1.00)	−0.481 [#]	0.630
ACR	0.21(0.16,0.24)	0.23(0.21,0.26)	−4.334 [#]	<0.001	0.23(0.20,0.26)	0.22(0.20,0.25)	−1.466 [#]	0.143
VCR	0.46(0.38,0.50)	0.51(0.47,0.56)	−6.174 [#]	<0.001	0.50(0.45,0.55)	0.51(0.45,0.56)	−0.147 [#]	0.883
DCR	0.64(0.58,0.69)	0.68(0.63,0.73)	−4.628 [#]	<0.001	0.67(0.63,0.72)	0.68(0.60,0.73)	−0.184 [#]	0.854

注：^{*} 统计量为 χ^2 值；[#] 经 S-W 正态性检验，本组定量数据均不符合正态分布，相应数据为中位数(上、下四分位数)，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验，统计量为 *Z* 值。

DCR 每增加 0.1, 预后不良的风险分别降低 0.209、0.606、0.406 和 0.141 倍, 详见表 3。基于上述 5 个临床和 CT 征象, 构建列线图(图 1)。

表 3 临床-CT 征象的多因素二元 logistic 回归分析

临床-CT 征象	OR	OR 95% CI	P 值
PLT [*]	1.458	1.011~2.103	0.043
SHI [*]	1.051	1.011~2.103	0.034
病变位置	2.039	1.100~3.778	0.024
强化方式	2.176	1.079~4.391	0.030
PCR [#]	0.791	0.621~1.006	0.056
ACR [#]	0.394	0.168~0.925	0.032
VCR [#]	0.594	0.332~1.061	0.079
DCR [#]	0.859	0.528~1.395	0.539

注：^{*} 该值每增加 100×10⁹/L 的 OR 值。[#] 该值每增加 0.1 的 OR 值。

4. 列线图模型效能的评估

绘制列线图模型的 ROC 曲线(图 2), 在训练集和验证集中 AUC 分别为 0.765(95%CI: 0.687~0.843) 和 0.783(95%CI: 0.642~0.923), 敏感度分别为 0.760 和 0.762, 特异度分别为 0.684 和 0.819。校准曲线显示列线图模型在训练集和验证集中预测 MSI 状态的概率与实际概率之间有着良好的一致性(图 3), Hosmer-Lemeshow 检验结果显示其差异均无统计学意义(*P*>0.05)。DCA 结果显示在合理的阈值概率范围内, 列线图模型在区分 CRC 患者 MSI 和 MSS 状态方面具有较高的临床净获益率(图 4)。将本研究中构建的列线图模型应用于建模人群之外的一例 CRC 患者, 显示本模型预测的 MSI 结果与病理结果相符合(图 5)。

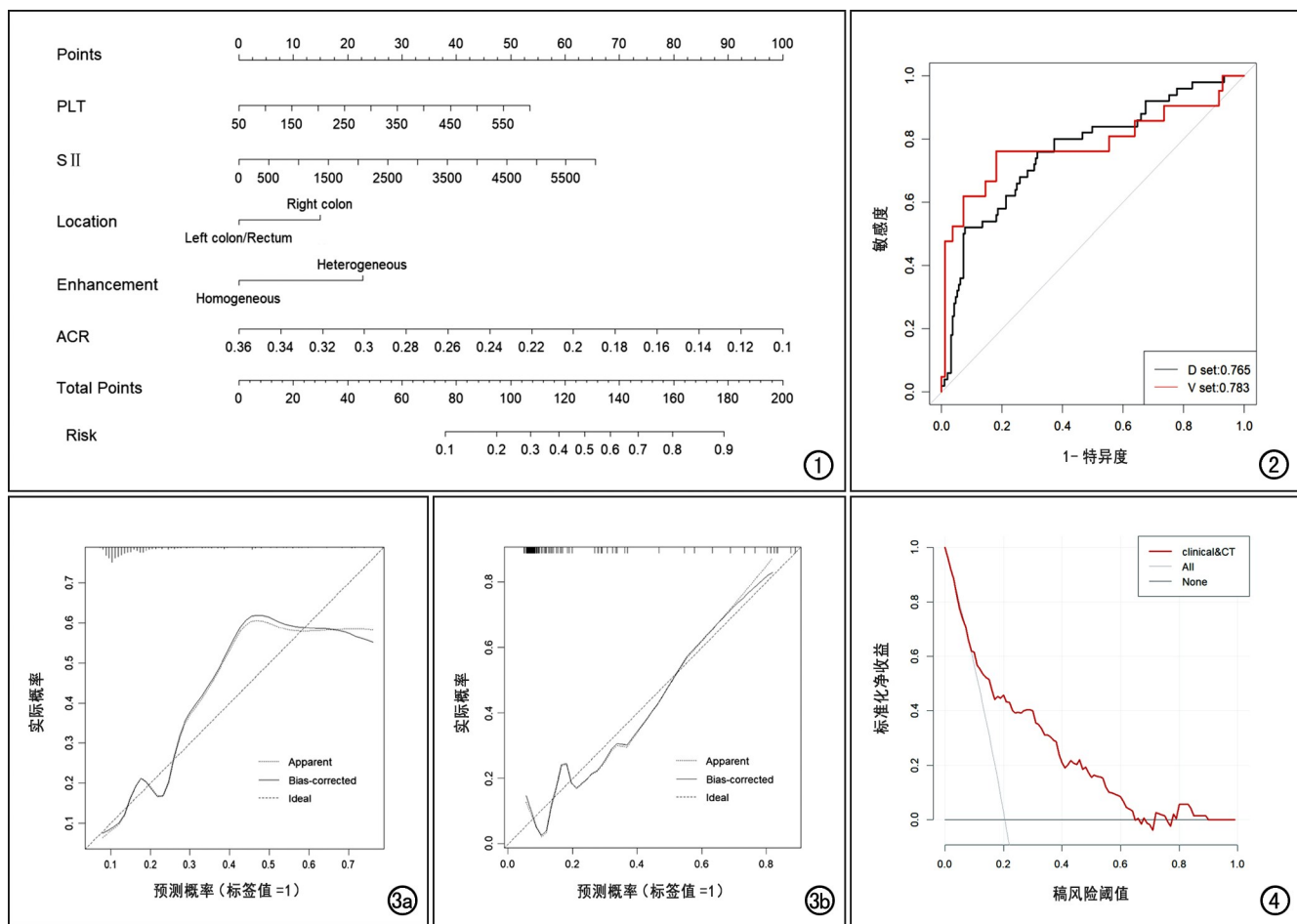


图 1 基于回归分析筛选的临床和 CT 特征构建的预测 CRC 患者 MSI 状态的列线图。图 2 列线图模型的 ROC 曲线,训练集和验证集中的 AUC 分别为 0.765 和 0.783,表明该模型在预测 CRC 患者 MSI 状态方面具有较高的效能。图 3 列线图模型的校准曲线,显示模型预测 MSI 状态的概率和实际概率之间具有良好的一致性。a)训练集的校准曲线;b)验证集的校准曲线。图 4 列线图模型的决策曲线,显示在合理的风险阈值概率范围内,列线图模型在区分 CRC 患者 MSI 状态方面具有较高的临床净效益。

讨论

微卫星是指基因组中以少数几个核苷酸(一般为 1~6 个)为单位串联重复的 DNA 序列。正常组织中存在 DNA 错配修复系统,最常见的 DNA 错配修复基因是 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2,当任一 DNA 错配修复基因发生突变,或出现 MLH1 启动子高甲基化,可导致错误的微卫星序列累积,称为 MSI^[9]。MSI 检测通常通过聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)、免疫组化和 DNA 测序等方法。PCR 及 DNA 测序检查技术因其花费大、耗时长,难以全面应用于临床;免疫组化检测花费小、耗时短且简单易行,是我国临床检测微卫星状态的基本推荐^[10]。但上述方法均为有创检测,且只能获取病灶极小部分的样本,难以反映全肿瘤的微卫星状态。因此,临床上需要一种简单易行的术前预测 CRC 患者 MSI 状态的方法。

本研究结果显示,在纳入的临床指标中,PLT 和

SII 与 CRC 患者 MSI 状态密切相关。PLT 除了止血方面的重要功能外,还是重要的炎症指标,SII 是近年来提出的一种基于 NE、LYM 和 PLT 的综合性指标,能更好地反映机体的炎症反应状态^[11]。已证实慢性炎症与肿瘤的发生发展、复发转移和免疫逃逸等关键环节密切相关,机体的炎症与免疫水平可以通过炎症指标来反映,且炎症指标通常通过血常规及血生化检查获取,是临床上对 CRC 患者常规进行且经济、相对无创的检测指标^[12]。本研究中 MSI 组的 PLT 水平高于 MSS 组,这与既往的研究结果一致^[13-14],且 MSI 组具有更高的 SII,表明 MSI 状态的 CRC 患者可能具有更强的炎症反应,de Smedt 等^[15]的研究结果也支持本文观点。

本研究结果显示,在纳入的 CT 征象中,病变部位、强化方式和 ACR 与 CRC 患者的 MSI 状态密切相关。MSI 更易发生于右半结肠,这与既往研究结果一致^[16-17]。目前,增强 CT 强化特征用于评估 CRC 患者

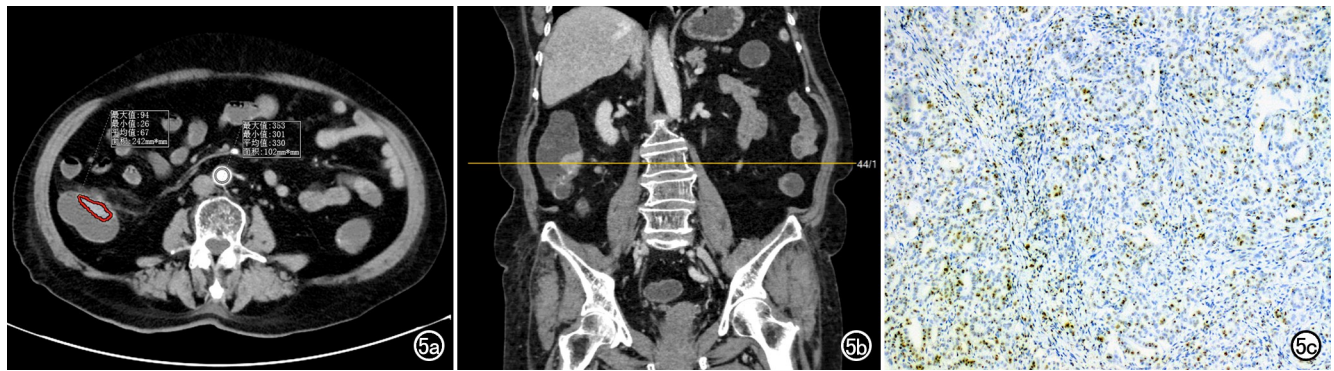


图5 女,80岁,结肠癌患者。a)增强CT动脉期横轴面图像,测量结肠壁肿瘤病灶的ACR约为0.20;b)增强CT静脉期冠状面图像,显示肿瘤病灶位于右半结肠,强化不均匀。此例患者术前1周内实验室检查结果显示PLT为 $245.0 \times 10^9/L$ 、NE为 $9.0 \times 10^9/L$ 、LYM为 $0.8 \times 10^9/L$,计算得出SII为 $2756.3 \times 10^9/L$,参照列线图模型,5项得分分别约为61.5、15.0、22.7、19.0和30.2,总得分为148.4,对应的MSI发生概率为71.2%;c)此例患者术后PMS2免疫组化染色图像($\times 100$),可见细胞核未见棕色染色,即染色阴性,提示为MSI状态。

MSI 状态的研究较少。增强 CT 扫描是基于不同肿瘤新生血管的形成而产生不同的血流动力学改变,从而可对病灶进行定性分析^[18];但是,病灶的 CT 值受多种因素的影响,如患者生理因素、操作者因素及设备因素等^[19],为了降低这些因素对病灶定性分析的影响,本文运用了各期 CR 值即病变与同层腹主动脉或其分支的 CT 值比值,使 CT 值标准化,更为准确的评估 CRC 患者的 MSI 状态,本研究结果显示 MSI 组病灶的 ACR 低于 MSS 组,且病灶强化更不均匀,这可能与肿瘤内部黏液及坏死等成分相关,Greenison 等^[20]的研究结果亦佐证了本研究的结果。

列线图能够整合多种危险因素,实现对患者的个性化风险预测,已经广泛用于多种肿瘤的预测^[21-22]。但目前构建列线图模型术前预测 CRC 患者 MSI 状态的研究较少。本研究将筛选出的临床和 CT 征象,包括 PLT、SII、病变部位、强化方式及 ACR 共 5 个指标,用于构建列线图模型,对模型的预测效能进行了多维度的分析,结果均显示其具有较好的预测效能、预测准确性及临床实用性,为术前预测 CRC 患者 MSI 状态提供了一种简单且直观的指导工具。

本研究存在以下局限性:首先,本研究为单中心回顾性研究,虽然列线图模型具有较好的预测效能,但仍需要多中心、大样本和前瞻性的研究来进一步验证。第二,本研究推测 MSI 组病灶的 ACR 低于 MSS 组且 MSI 组病灶强化更不均匀可能与肿瘤内部黏液及坏死等成分相关,但未能结合术后病理检查进一步研究证实。第三,本研究分析的 CT 征象,如 cT、cN 分期、病变部位、病变肠管长度、病变肠管最厚径、强化方式和各期 CR 值,在一定程度上受到放射科医师的经验和主观因素的影响。

总之,PLT、SII、病变部位、强化方式和 ACR 是预测 CRC 患者 MSI 状态的独立危险因素,基于上述临床和 CT 征象构建的列线图模型具有良好的预测效能,这对今后的临床工作有着十分重要的意义,可作为术前预测 CRC 患者 MSI 状态的辅助工具,能够协助临床制订 CRC 患者的治疗策略和评估患者预后。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: a review[J/OL]. Cancer Treat Rev, 2016, 51: e19-e26 [2016 Dec]. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.10.005.
- [3] Yan WY, Hu J, Xie L, et al. Prediction of biological behavior and prognosis of colorectal cancer patients by tumor MSI/MMR in the Chinese population[J/OL]. Oncol Targets Ther, 2016, 9: e7415-e7424 [2016 Dec 8]. DOI: 10.2147/OTT.S117089.
- [4] Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, et al. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes[J/OL]. Eur J Cancer, 2017, 84: e69-e80 [2017 Oct]. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.016.
- [5] Li R, Gan H, Ni S, et al. Differentiation of gastric schwannoma from gastric gastrointestinal stromal tumor with dual-phase contrast-enhanced computed tomography[J]. J Comput Assist Tomogr, 2019, 43(5): 741-746.
- [6] 陈丽芳, 傅钢泽, 黄定品, 等. 能谱 CT 容积碘含量在晚期胃癌化疗疗效评价中的价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(10): 977-983.
- [7] 范真真, 杨艳红, 王猛, 等. 术前 CT 特征无创预测直肠癌 KRAS 基因突变的研究[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(2): 98-102.
- [8] Baretti M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer[J/OL]. Pharmacol Ther, 2018, 189: e45-e62 [2018 Sep]. DOI: 10.1016/j.

- pharmthera.2018.04.004.
- [9] Kawakami H, Zaanani A, Sinicrope FA. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer[J/OL]. *Curr Treat Options Oncol*. 2015, 16(7):e30[2015 Jul]. DOI: 10.1007/s11864-015-0348-2.
- [10] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专业委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会遗传专委会. 结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(10):734-741.
- [11] Dong M, Shi Y, Yang J, et al. Prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in colorectal cancer: a meta-analysis[J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*. 2020, 12:e1758835920937425 [2020 Jul 11]. DOI: 10.1177/1758835920937425.
- [12] 吴亦峰, 涂朝勇, 邵初晓. 血常规中炎症指标对肝细胞肝癌预后的价值[J]. *国际外科学杂志*, 2020, 47(3):206-211.
- [13] Pei Q, Yi X, Chen C, et al. Pre-treatment CT-based radiomics nomogram for predicting microsatellite instability status in colorectal cancer[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(1):714-724.
- [14] Climent M, Ryan ÉJ, Stakelum Á, et al. Systemic inflammatory response predicts oncological outcomes in patients undergoing elective surgery for mismatch repair-deficient colorectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(6):1069-1078.
- [15] de Smedt L, Lemahieu J, Palmans S, et al. Microsatellite unstable vs. stable colon carcinomas: analysis of tumour heterogeneity, inflammation and angiogenesis[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(3):500-509.
- [16] Xiao H, Yoon YS, Hong SM, et al. Poorly differentiated colorectal cancers: correlation of microsatellite instability with clinicopathologic features and survival[J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 140(3):341-347.
- [17] Iacopetta B, Grieco F, Amanuel B. Microsatellite instability in colorectal cancer[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2010, 6(4):260-269.
- [18] Zou M, Zhao Z, Zhang B, et al. Pulmonary lesions: correlative study of dynamic triple-phase enhanced CT perfusion imaging with tumor angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression[J/OL]. *BMC Med Imaging*, 2021, 21(1):e158[2021 Oct 30]. DOI: 10.1186/s12880-021-00692-3.
- [19] Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM, et al. Solid renal cortical tumors: differentiation with CT[J]. *Radiology*, 2007, 244(2):494-504.
- [20] Greenson JK, Bonner JD, Ben-Yzhak O, et al. Phenotype of microsatellite unstable colorectal carcinomas: well-differentiated and focally mucinous tumors and the absence of dirty necrosis correlate with microsatellite instability[J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27(5):563-570.
- [21] 王玉婷, 谭玲玉, 乔香梅, 等. 基于 CT 动脉晚期特征列线图术前预测胃癌分化程度[J]. *放射学实践*, 2022, 37(3):338-343.
- [22] 李建玉, 郑慧, 王珊, 等. 乳腺磁共振 BI-RADS 4 类非肿块样病变恶性风险预测的列线图模型研究[J]. *放射学实践*, 2021, 36(10):1218-1223.

(收稿日期:2023-09-04 修回日期:2023-12-24)

《放射学实践》杂志入选 中国医学科学院医学科学卓越期刊目录

华中科技大学同济医学院附属同济医院《放射学实践》杂志入选中国医学科学院医学科学卓越期刊目录,是该目录中文杂志放射影像领域仅有的两本杂志之一。《放射学实践》杂志入选中国科协发布 10 大领域《我国高质量科技期刊分级目录》业内认可的较高水平期刊。

《放射学实践》创刊于 1986 年。创刊时杂志主要内容是将德国著名医学影像学杂志《Roentgenpraxis》原文翻译成中文,向中国广大放射学工作者介绍德国最新的医学影像学信息,是我国改革开放后最早的国际合作译文期刊。1996 年开始刊登国内专家学者的文章,以论著为主,涉及医学影像学的方方面面。以时代性、权威性、群众性作为刊物的定位品格,博采众长、兼收并蓄,受到广大放射学工作者的喜爱。现为 2020 年版北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。本刊为中国科学引文数据库(CSCD)核心库来源期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、中国科技核心期刊、中国高质量科技期刊分级目录临床医学领域医学影像学期刊,并在中国学术期刊分区中位列 Q1 区。