

论 著

HR-MRI联合RTN-1C评估进展期直肠癌放化疗疗效效能*

宋 丹* 柴亚欣 葛延平

新乡市中心医院磁共振室
(河南 新乡 453000)

【摘要】目的 分析高分辨率磁共振成像(HR-MRI)联合网状蛋白1C(RTN-1C)评估进展期直肠癌放化疗疗效效能。**方法** 回顾性分析2020年1月至2021年1月我院122例行新辅助放化疗的进展期直肠癌患者临床资料,采用肿瘤消退分级(TRG)评估新辅助放化疗疗效,并分为TRG 1~3级组(疗效良好组)及TRG 4~5级组(疗效不良组),比较两组新辅助放化疗前及放化疗后HR-MRI弥散加权成像(DWI)定量参数表观扩散系数(ADC)、动态对比增强(DCE-MRI)定量参数容量转移常数(K^{trans})、外周血单个核细胞RTN-1C表达水平变化情况,分析ADC值、 K^{trans} 值及RTN-1C及其联合检测对进展期直肠癌新辅助放化疗疗效的诊断价值。**结果** 疗效良好组新辅助放化疗前 K^{trans} 值及RTN-1C相对表达量均高于疗效不良组($P<0.05$),放化疗后RTN-1C相对表达量高于疗效不良组($P<0.05$),且疗效良好组放化疗前后ADC差值(ΔADC 值)、 K^{trans} 差值(ΔK^{trans} 值)及RTN-1C相对表达量差值均高于疗效不良组($P<0.05$)。 ΔADC 值、 ΔK^{trans} 值与放化疗前RTN-1C相对表达量均对进展期直肠癌新辅助放化疗疗效良好均有较高诊断价值($P<0.05$),且Kappa一致性检验显示, ΔADC 值与 ΔK^{trans} 值串联诊断具有较高应用价值($P<0.05$),2者串联后与放化疗前RTN-1C相对表达量并联诊断也具有较高应用价值($P<0.05$)。**结论** HR-MRI联合RTN-1C评估进展期直肠癌新辅助放化疗疗效应用价值较高,可为后续手术方案提供指导意见。

【关键词】 直肠癌;进展期;放化疗;疗效;HR-MRI; RTN-1C

【中图分类号】 R735.3+7

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划项目
(LHGJ20210902)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.05.038

Efficiency of HR-MRI Combined with RTN-1C on Evaluating the Chemoradiotherapy Efficacy in Advanced Rectal Cancer*

SONG Dan*, CHAI Ya-xin, GE Yan-ping.

Department of Magnetic Resonance, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To analyze the efficiency of high-resolution magnetic resonance imaging (HR-MRI) combined with reticulin 1C (RTN-1C) on evaluating the efficacy of chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. **Methods** The clinical data of 122 patients with advanced rectal cancer who received neoadjuvant chemoradiotherapy in the hospital were retrospectively analyzed between January 2020 and January 2021. Tumor regression grading (TRG) was used to evaluate the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy, and the patients were divided into TRG grade 1-3 group (good efficacy group) and TRG grade 4-5 group (poor efficacy group). The HR-MRI diffusion-weighted imaging (DWI) quantitative parameter apparent diffusion coefficient (ADC), dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) quantitative parameter volume transfer constant (K^{trans}) and expression level of peripheral blood mononuclear cell RTN-1C were compared between the two groups before and after neoadjuvant chemoradiotherapy. Diagnostic value of ADC value, K^{trans} value and RTN-1C and their combined detection on efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in advanced rectal cancer was analyzed. **Results** The K^{trans} value and relative expression level of RTN-1C before neoadjuvant chemoradiotherapy in good efficacy group were higher than those in poor efficacy group ($P<0.05$), and the relative expression level of RTN-1C after chemotherapy was higher than that in poor efficacy group ($P<0.05$), and the ADC difference (ΔADC value), K^{trans} difference (ΔK^{trans} value) and difference of RTN-1C relative expression before and after chemoradiotherapy were higher in good efficacy group than those in poor efficacy group ($P<0.05$). The ΔADC value, ΔK^{trans} value and the relative expression of RTN-1C before chemoradiotherapy all had high diagnostic value on the good efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in advanced rectal cancer ($P<0.05$), and the Kappa consistency test showed that ΔADC value and ΔK^{trans} value in series had high application value ($P<0.05$), and the parallel diagnosis with RTN-1C relative expression level before chemoradiotherapy after serial diagnosis of the above two also had high application value ($P<0.05$). **Conclusion** HR-MRI combined with RTN-1C has high application value on evaluating the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in advanced rectal cancer, and can provide guidance for subsequent surgical regimen.

Keywords: Rectal Cancer; Advanced; Chemoradiotherapy; Efficacy; HR-MRI; RTN-1C

对于进展期直肠癌,新辅助同步放化疗是其标准治疗方案,放化疗后降期者行全直肠系膜切除术,术后再行辅助化疗^[1]。因此,新辅助放化疗后准确判断放化疗疗效,对指导临床后续治疗有利。高分辨率磁共振成像(HR-MRI)对组织内部结构、毗邻关系的成像效果较普通MRI更佳,近年研究发现^[2],通过弥散加权成像(DWI)定量参数表观扩散系数(ADC)及动态对比增强(DCE-MRI)等多参数MRI成像,可判断放化疗疗效,并预测患者预后生存期。网状蛋白1C(RTN-1C)可激活细胞自噬,并参与内质网应激的调控,提高抗癌免疫能力,近年研究发现其与放化疗疗效有关^[3]。基于此,本研究就HR-MRI与RTN-1C联合判断进展期直肠癌新辅助放化疗疗效的应用价值展开分析,以期为临床治疗提供指导意见。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2020年1月至2021年9月我院122例行新辅助放化疗的进展期直肠癌患者临床资料。

纳入标准: 经病理学检查确诊为直肠癌,治疗前影像学检查见肿瘤浸润深度 $\geq T3$ 期或伴淋巴结转移(即进展期);首次确诊及治疗;年龄 ≥ 18 岁;影像学检查等临床资料完整。排除标准:既往放化疗史;合并远处转移或合并其他肿瘤;伴免疫系统疾病或血液系统疾病。

1.2 方法 (1)新辅助放化疗方案:放疗(1.8~2.0Gy/d, 5d/周,总剂量45~50Gy)+化疗(奥沙利铂联合卡培他滨825mg/m², 2次/d, 5d/周), 21d为1个周期,共4~6个周期,治疗期间针对毒副反应给予止吐、升白等对症治疗,新辅助放化疗治疗结束后行全直肠系膜切除术。(2)新辅助放化疗疗效评估:采用肿瘤消退分级(TRG)评估疗效^[4],以手术切除标本病理学检查分级,分为1级(肿瘤完全消退)、2级(少量散在肿瘤细胞,伴大部分组织纤维化)、3级(肿瘤细胞残留,纤维化组织 $>50\%$)、4级(见较多肿瘤细胞,纤维化组织 $\leq 50\%$)、5级(肿瘤细胞无明显消退,未见纤维化改变),TRG 1~3级为疗效良好组,TRG 4~5级组为疗效不良组。(3)HR-MRI检查:在新辅助放化疗前及放化疗结束后,采用3.0T

【第一作者】宋 丹,女,主治医师,主要研究方向:磁共振。E-mail: s15225959131@163.com

【通讯作者】宋 丹

MRI扫描仪(德国西门子公司), 先行高分辨率T2矢状位、轴位及冠状位成像; DWI采用单次回波平面成像序列, TR 8100ms, TE 80ms, 层厚3mm, FOV 208mm×260mm, 矩阵102×160, b值取0、800s/m², 通过配套的处理软件, 选择感兴趣区, 并计算ADC值; DCE-MRI时经肘正中静脉注入0.1mmol/L钆喷酸葡胺注射液(H10950272, 广州康臣药业有限公司, 15mL/7.04g), 注射速率3mL/s, 注射完毕后用15mL生理盐水冲管, 共采集40期图像, 扫描时间6min, 采集数据传输至配套的工作站, 采用Tofts双室模型生成时间-信号强度曲线, 计算定量参数容量转移常数(K^{trans})。 (4)RTN-1C检测: 在新辅助放化疗前及放化疗结束后, 采集患者空腹外周静脉血5mL, 与人外周血淋巴细胞分离液1:1混匀, 分离出外周血单个核细胞, 采用Western blotting行RTN-1C半定量检测, 经裂解、电泳、转膜、封闭后, 滴加RTN-1C兔抗人单克隆抗体(1:1000), 4℃孵育过夜后, 滴加山羊抗兔二抗(1:5000), 室温孵育1h, 经ECL显影, ImageJ软件分析条带灰度值, 以其与内参GAPDH灰度比值为蛋白相对表达量, Western blotting检测相关试剂购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0软件处理、分析数据; 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间采用独立样本t检验, 差值比较采用Mann-Whitney U检验; 计数资料以n(%)表示, 采用 χ^2 检验; 诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线评估; 联合诊断价值采用Kappa一致性检验分析; P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组新辅助放化疗前后ADC值、K^{trans}值、RTN-1C表达水平比较 疗效良好组新辅助放化疗前K^{trans}值及RTN-1C相对表达量均高于疗效不良组(P<0.05), 放化疗后RTN-1C相对表达量高于疗效不良组(P<0.05), 且疗效良好组放化疗前后ADC差值(Δ ADC值)、K^{trans}差值(Δ K^{trans}值)及RTN-1C相对表达量差值均高于疗效不良组(P<0.05), 见表1。一典型病例见图1。

2.2 Δ ADC值、 Δ K^{trans}值与放化疗前RTN-1C表达水平对进展期直肠癌新辅助放化疗疗效的诊断价值分析 以放化疗前后差值 Δ ADC值、 Δ K^{trans}值与放化疗前RTN-1C相对表达量行诊断疗效良好的ROC曲线, 结果显示, Δ ADC值、 Δ K^{trans}值与放化疗前RTN-1C相对表达量均对进展期直肠癌新辅助放化疗疗效良好均有较高诊断价值(P<0.05), 其Cut-off值分别为0.277×10⁻³mm²/s、0.663、0.761, 见表2、图2。

2.3 Δ ADC值、 Δ K^{trans}值与放化疗前RTN-1C相对表达量的联合诊断价值分析 将 Δ ADC值>0.277×10⁻³mm²/s、 Δ K^{trans}值>0.663、放化疗前RTN-1C相对表达量>0.761作为诊断标准, Kappa一致性检验显示, Δ ADC值与 Δ K^{trans}值串联诊断新辅助放化疗疗效均有较高应用价值(P<0.05), 且2者串联后与放化疗前RTN-1C相对表达量并联诊断也具有较高应用价值(P<0.05), 见表3。

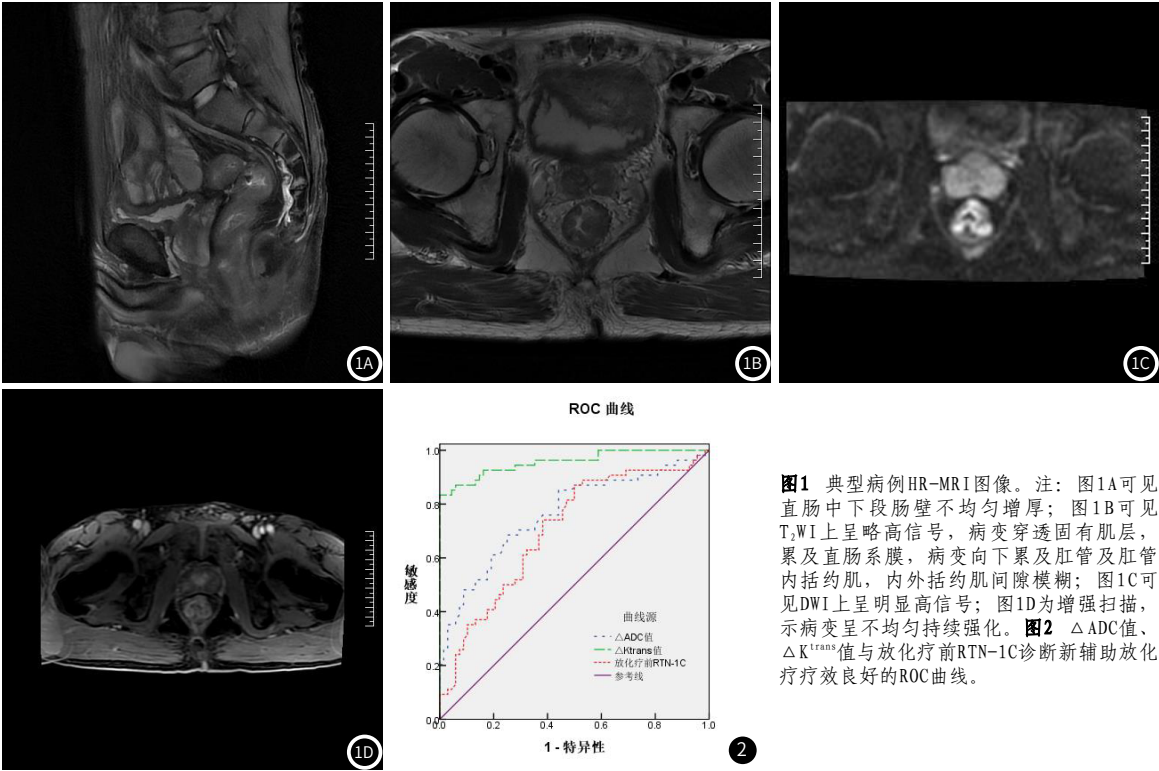


图1 典型病例HR-MRI图像。注: 图1A可见直肠中下段肠壁不均匀增厚; 图1B可见T₂WI上呈略高信号, 病变穿透固有肌层, 累及直肠系膜, 病变向下累及肛管及肛管内括约肌, 内外括约肌间隙模糊; 图1C可见DWI上呈明显高信号; 图1D为增强扫描, 示病变呈不均匀持续强化。图2 Δ ADC值、 Δ K^{trans}值与放化疗前RTN-1C诊断新辅助放化疗疗效良好的ROC曲线。

表1 两组新辅助放化疗前后ADC值、K^{trans}值、RTN-1C相对表达量比较

组别	n	ADC值(×10 ⁻³ mm ² /s)			K ^{trans} 值		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
疗效良好组	54	1.02±0.15	1.35±0.18	0.33±0.11	1.12±0.22	0.32±0.10	0.80±0.17
疗效不良组	68	1.06±0.12	1.29±0.19	0.23±0.08	0.79±0.18	0.31±0.09	0.47±0.11
t		1.637	1.773	5.538	9.113	0.580	12.949
P		0.104	0.079	<0.001	<0.001	0.563	<0.001

续表1

组别	n	RTN-1C相对表达量		
		治疗前	治疗后	差值
疗效良好组	54	0.93±0.19	1.43±0.28	0.50±0.10
疗效不良组	68	0.79±0.18	1.21±0.24	0.42±0.08
t		4.131	4.670	4.910
P		<0.001	<0.001	<0.001

表2 Δ ADC值、 ΔK^{trans} 值与放化疗前RTN-1C对新辅助放化疗疗效良好的诊断价值分析

指标	Cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	95% CI	P
Δ ADC值	$0.277 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	68.52	75.00	0.763	0.676-0.850	<0.001
ΔK^{trans} 值	0.663	83.33	100.00	0.956	0.920-0.992	<0.001
放化疗前RTN-1C	0.761	87.04	50.00	0.704	0.611-0.798	<0.001

表3 Δ ADC值、 ΔK^{trans} 值与放化疗前RTN-1C相对表达量的联合诊断价值分析

项目	敏感度(%)	特异度(%)	Kappa值	P
Δ ADC值串联 ΔK^{trans} 值	88.89	73.53	0.610	<0.001
Δ ADC值串联 ΔK^{trans} 值并联放化疗前RTN-1C	83.33	85.29	0.685	<0.001

3 讨论

理论上,经放化疗治疗后,肿瘤细胞出现溶解、破裂,细胞间隙变宽,水分子弥散能力增强,故DWI呈病变低信号,ADC值升高^[5]。近年报道指出^[6],HR-MRI下DWI成像可准确判断直肠癌术前分期,对指导临床手术治疗有利。本研究利用HR-MRI下DWI成像的ADC值判断进展期新辅助放化疗疗效,以辅助临床确定后续手术治疗方案,取得良好成果,结果显示,放化疗前后差值 Δ ADC值对进展期直肠癌新辅助放化疗疗效良好均有较高诊断价值,其Cut-off值为 $0.277 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$,提示放化疗前后ADC值变化越大者疗效越好。外国学者Foti^[7]等也提出,治疗前后ADC差值 $>0.3 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 是完全缓解的独立预测因子,与本研究结果相近。但ADC差值与放化疗疗效的关系在我国的相关报道不多,本研究可供我国学者参考。

DCE-MRI可观察血管渗透性,王智清^[8]等指出,DCE-MRI下 K^{trans} 值越高时血管通透性高,提示该部位放射敏感性越高,化疗药物更易进入血管,而增加放化疗疗效。本研究也发现,疗效良好组新辅助放化疗前 K^{trans} 值高于疗效不良组,与上述报道一致。不仅如此, ΔK^{trans} 值对进展期直肠癌新辅助放化疗疗效良好均有较高诊断价值,提示放化疗后的肿瘤坏死、间质纤维化越显著者, K^{trans} 值变化越大,疗效越好^[9]。另外, Δ ADC值+ ΔK^{trans} 值串联诊断价值较高,提示利用HR-MRI的多参数检测,对指导进展期直肠癌治疗方案有积极意义。

此外,RTN-1C可作为细胞自噬程度的观察指标^[10]。本研究发现,疗效良好组在放化疗前后RTN-1C相对表达量均处于较高水平,提示细胞自噬水平较高时能加速肿瘤细胞死亡,提高放化疗疗效。且放化疗前RTN-1C相对表达量也对新辅助放化疗疗效有较

高诊断价值,其并联 Δ ADC值+ ΔK^{trans} 值诊断价值良好,也可为直肠癌术前指导提供新方向。

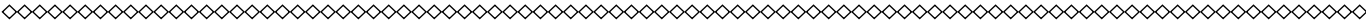
综上所述, Δ ADC值、 ΔK^{trans} 值与放化疗前RTN-1C可判断进展期直肠癌新辅助放化疗疗效,指导后续手术治疗。

参考文献

[1] Zhai Y, Chen D, Gao Y, et al. Role of modern neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced thymic epithelial neoplasms [J]. Tumori, 2021, 107 (5): 407-415.
[2] 陈司霖, 李帅, 李宁, 等. 局部晚期直肠癌同步放化疗前后MRI参数与预后相关性研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29 (7): 529-534.
[3] 董健, 李坦婕, 谢宗源, 等. 进展期直肠癌新辅助放化疗疗效评估模型的建立及评价: 基于MRI和网织蛋白1C [J]. 分子影像学杂志, 2021, 44 (3): 472-477.
[4] 翟志伟, 王振军, 张坤宁, 等. 外周血T淋巴细胞亚群变化与直肠癌患者新辅助放化疗效果的关系 [J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35 (5): 397-400.
[5] 季立标, 陆志华, 蒋恒, 等. MR体系内不相干运动DWI与动态增强定量参数在直肠癌术前分期中的对照研究 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2021, 27 (2): 127-131.
[6] 陈焱, 罗勇, 曹文兵, 等. 高分辨率MRI联合小视野扩散加权成像对直肠癌TN分期的应用价值 [J]. 实用放射学杂志, 2021, 37 (7): 1108-1112.
[7] Foti PV, Privitera G, Piana S, et al. Locally advanced rectal cancer: Qualitative and quantitative evaluation of diffusion-weighted MR imaging in the response assessment after neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. Eur J Radiol Open, 2016, 3 (1): 145-152.
[8] 王智清, 陶芳旭, 彭容, 等. DCE-MRI预测进展期直肠癌新辅助放化疗效果中的应用价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18 (1): 137-139, 封2.
[9] 徐校胜, 时高峰, 杨丽, 等. DCE-MRI定量参数及ADC值在局部进展期胃癌新辅助治疗疗效评价的应用 [J]. 实用放射学杂志, 2021, 37 (1): 132-136.
[10] 张磊, 张李群, 王冬梅, 等. 克罗恩病组织中网状蛋白-1C的表达水平及意义 [J]. 国际消化病杂志, 2020, 40 (4): 252-255, 264.

(收稿日期: 2020-05-05)

(校对编辑: 谢诗婷)



(上接第107页)

[5] Curtis Mettlin Ph.D, Gerald P. Murphy M.D, Paul Ray D.O, et al. American cancer society-national prostate cancer detection project. Results from multiple examinations using transrectal ultrasound, digital rectal examination, and prostate specific antigen [J]. Cancer, 2015, 71 (3): 891-898.
[6] Sharp JW. Expanding the definition of quality of life for prostate cancer [J]. Cancer, 2015, 71 (3): 1078-1082.
[7] 李莉莉, 王光彬, 王锡臻, 等. ESWAN在判断前列腺癌和良性前列腺增生微量出血的价值研究 [J]. 临床放射学杂志, 2014, 33 (4): 532-535.
[8] Zehani A, Chelly I, Arous A, et al. Intérêt du coefficient apparent de diffusion dans la prédiction du grade et du sous-type histologique des méningiomes [J]. Annales De Pathologie, 2016, 36 (4): 300-301.
[9] Zhang W, Jin G Q, Liu J J, et al. Diagnostic performance of ADCs in different ROIs for breast lesions [J]. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015, 8 (8): 12096-12104.
[10] 叶瑞婷, 邹玉坚, 郑晓林, 等. MR-T2WI纹理分析对前列腺中央腺体低信号结节良恶性的鉴别 [J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29 (3): 71-74, 84.
[11] 钟景云, 李昶荣, 苏佳娜, 等. 探讨CT和MRI在前列腺癌患者中的诊断效果及影像学特点 [J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28 (5): 70-71, 80.
[12] Hasanzadeh F, Faeghi F, Valizadeh A, et al. Diagnostic Value of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in Evaluation of Metastatic Axillary Lymph Nodes in a Sample of Iranian Women with Breast Cancer [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp, 2017, 18 (5): 1265-1270.
[13] 佟梓滨, 刘爱连, 陈丽华, 等. ESWAN序列对前列腺癌与前列腺增生鉴别诊断的价值 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27 (6): 411-415.

[14] 吴娜娜, 苟杰, 胡炜, 等. MR-DWI联合TRUS在前列腺癌诊断及Gleason分级中的应用 [J]. 医学临床研究, 2018, 35 (3): 456-458.
[15] 陆桂娥, 庞绍衡, 马海波, 等. MRI平扫联合应用DWI、MRS、DCE-MRI对前列腺病变诊断价值的研究 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15 (6): 124-127.
[16] 冉允宏, 赖杰, 李明英, 等. 表观弥散系数联合磁共振弥散加权成像在前列腺增生与前列腺癌中的诊断价值分析 [J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15 (5): 92-95.
[17] 陆洋, 葛尚, 朱艳, 等. DWI联合MRS对前列腺癌诊断的价值 [J]. 磁共振成像, 2016, 7 (5): 327-331.
[18] 冷晓明, 韩晓蕊, 赵曼, 等. IVIM-DWI在前列腺癌与前列腺增生鉴别诊断中的应用价值及其与Gleason评分的相关性 [J]. 放射学实践, 2016, 31 (8): 760-763.
[19] 方孙福, 周晓燕, 罗朝军, 等. 动态增强MRI结合DWI对前列腺癌的诊断价值分析 [J]. 医学影像学杂志, 2017, 27 (1): 186-188.
[20] 席建平, 马新. 磁共振弥散加权成像诊断联合多b值检查对前列腺癌的诊断价值 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33 (11): 164-167.
[21] 陈素静, 李建忠. PSAD与双参数前列腺癌磁共振联合应用在前列腺癌诊断中的意义 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 39 (6): 965-969.
[22] 林文聪, 熊伟坚. 动态增强MRI联合DWI诊断前列腺癌的临床价值 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 35 (9): 1294-1297.

(收稿日期: 2020-08-14)

(校对编辑: 谢诗婷)