

论 著

3.0T MRI多模态技术联合血清ERCC1对局部进展期直肠癌新辅助治疗转归评估研究*

王兴林 郭志伟* 黄建儒

敬 杰 李海青

南充市中心医院放射科(四川 南充 637000)

【摘要】目的 探究3.0T MRI多模态技术联合血清切除修复交叉互补基因1(ERCC1)评估局部进展期直肠癌(LARC)新辅助治疗转归的临床价值。**方法** 选取2020年1月~2022年10月我院170例LARC患者,按7:3比例将患者随机分为建模人群(119例)、验证人群(51例)。所有患者均行新辅助治疗,治疗前均行3.0T MRI多模态技术扫描和血清ERCC1 mRNA检测。新辅助治疗8周后行手术治疗,取术中病灶组织评估肿瘤退缩分级,比较不同肿瘤退缩分级患者治疗前多模态MRI定量参数[容积转移常数(K^{trans})、组织间隙血浆速率常数(K_{ep})、血管外细胞外间隙容积分数(V_e)、表观扩散系数(ADC)]、血清ERCC1 mRNA表达水平,比较治疗前不同临床分期患者MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA表达水平,分析各指标与治疗前临床分期、治疗后肿瘤退缩分级的相关性,通过受试者工作特征曲线(ROC)、临床决策曲线(DCA)评价各指标预测肿瘤退缩分级的价值。结果非病理完全缓解(pCR)患者治疗前 K^{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 、血清ERCC1 mRNA表达水平高于pCR患者,ADC低于pCR患者($P<0.05$);II期患者 K^{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 、血清ERCC1 mRNA表达水平低于III期患者,ADC高于III期患者($P<0.05$); K^{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 、血清ERCC1 mRNA表达水平与临床分期呈正相关,与肿瘤退缩分级呈负相关,ADC与临床分期呈负相关,与肿瘤退缩分级呈正相关($P<0.05$);建模人群中,治疗前MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA联合预测患者肿瘤退缩分级为pCR的AUC最大;验证人群中,MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA联合预测具有明显正向净收益。**结论** MRI定量参数、血清ERCC1与患者临床分期、肿瘤退缩分级有关,且以上指标联合预测肿瘤退缩分级为pCR方面具有较好预测价值和临床适用性。

【关键词】 MRI多模态技术; ERCC1;
局部进展期; 直肠癌; 新辅助治疗;
转归

【中图分类号】R735.3+7

【文献标识码】A

【基金项目】四川省医学科研青年创新课题计划(Q20043)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.04.041

Outcome Evaluation of 3.0T MRI Multimodal Technique Combined with Serum ERCC1 in Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer*

WANG Xing-Lin, GUO Zhi-Wei*, HUANG Jian-Ru, Jing Jie, LI Hai-Qing.

Department of Radiology, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the clinical value of 3.0T MRI multimodal technique combined with serectomy repair Cross complementary gene 1 (ERCC1) in evaluating the outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer (LARC). **Methods** 170 LARC patients in our hospital from January 2020 to October 2022 were selected and randomly divided into modeling population (119 cases) and verification population (51 cases) according to a ratio of 7:3. All patients received neoadjuvant therapy, 3.0T MRI multimodal technology scanning and serum ERCC1 mRNA detection before treatment. After 8 weeks of neoadjuvant therapy, surgical treatment was performed, and intraoperative lesion tissue was taken to evaluate tumor regression grade. The quantitative parameters of multi-modal MRI, such as volume transfer constant (K^{trans}), interstitial plasma rate constant (K_{ep}), extravascular extracellular space volume fraction (V_e), apparent diffusion coefficient (ADC), and serum ERCC1 mRNA expression level were compared before treatment in patients with different tumor regression grade. The quantitative MRI parameters and serum ERCC1 mRNA expression levels of patients with different clinical stages before treatment were compared, and the correlation between each indicator and the clinical stage before treatment and the tumor regression grade after treatment was analyzed. The value of each indicator in predicting tumor regression grade was evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC) and clinical decision curve (DCA). **Results** The mRNA expression levels of K^{trans} , V_e , K_{ep} and ERCC1 in patients with non-pathological complete response (pCR) before treatment were higher than those in pCR patients, and ADC was lower than those in pCR patients ($P<0.05$). The mRNA expression levels of K^{trans} , V_e , K_{ep} and ERCC1 in stage II patients were lower than those in stage III patients, and ADC was higher than those in stage III patients ($P<0.05$). The mRNA expression levels of K^{trans} , V_e , K_{ep} and serum ERCC1 were positively correlated with clinical stage and negatively correlated with tumor regression grade, while ADC was negatively correlated with clinical stage and positively correlated with tumor regression grade ($P<0.05$). In the modeling population, the combination of MRI quantitative parameters and serum ERCC1 mRNA before treatment had the largest AUC in predicting the tumor regression grade to pCR. The combined prediction of MRI quantitative parameters and serum ERCC1 mRNA showed a significant positive net benefit in the population. **Conclusion** Quantitative MRI parameters and serum ERCC1 are related to clinical stage and tumor regression grade of patients, and the combination of these indicators has good predictive value and clinical applicability in predicting tumor regression grade to pCR.

Keywords: MRI Multimodal Technology; ERCC1; Local Progressive Stage; Rectal Cancer; Neoadjuvant Therapy; Return

直肠癌是消化系统常见恶性肿瘤,其发病率、死亡率逐年升高,2020年癌症数据显示,直肠癌约占结直肠癌患者30%~50%^[1],其中大部分患者处于局部进展期(T3/T4N0-2M0),即局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)^[2]。LARC治疗标准途径是先行新辅助治疗再行根治切除手术,临床实践发现,LARC患者接受新辅助治疗效果确切,无明显异质性,且还可提高外科手术可行性、减少术后并发症^[3]。3.0T MRI多模态技术包括MRI平扫、扩散加权成像、动态增强MRI,可从多方位、多序列成像、多参数显示肿瘤病变范围及对周围组织侵犯情况,对LARC诊断、预后评估等具有重要价值^[4-5]。切除修复交叉互补基因1(excision repair cross complementary 1, ERCC1)是一种DNA核酸内切酶基因,能编码蛋白质和DNA连接酶,及时修复DNA断裂单链,研究发现,ERCC1在多种癌症中高表达,且与患者化疗敏感性、临床分期、淋巴结转移等有关^[6-7]。目前研究显示,外周血ERCC1在晚期直肠癌患者中高表达,且与患者新辅助治疗疗效有关^[8],但关于MRI多模态技术联合血清ERCC1对LARC患者新辅助治疗的临床研究鲜有报道。基于此,本研究通过收集LARC患者,尝试分析3.0T MRI多模态技术联合血清ERCC1对其新辅助治疗转归的临床价值,以期临床治疗LARC提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2022年10月我院170例LARC患者作为研究对象,按7:3比例将患者随机分为建模人群(119例)、验证人群(51例)。建模人群与验证人群一般资料比较,无明显差异($P>0.05$),见表1。

纳入标准: 均符合《直肠癌规范化诊疗指南(试行)》诊断标准^[9],经影像学、病理学检测确诊;均为LARC;临床分期为II期、III期,TNM分期为T3/T4N0-2M0;肿瘤下缘距肛缘<12cm;MRI检查序列完整;图像质量较好,无伪影存在;卡氏评分≥70分;新辅助治疗后行直肠系膜切除术。排除标准:其他恶性肿瘤;既往存在直肠手术或盆腔手术;妊娠期或哺乳期女性;入组前接受抗肿瘤治疗;严重心肝肾等器官障碍;肿

【第一作者】王兴林,男,主治医师,主要研究方向:腹部CT、MRI诊断。E-mail: thusiez13@21cn.com

【通讯作者】郭志伟,男,主治医师,主要研究方向:脑功能磁共振成像研究。E-mail: thusiez13@21cn.com

瘤病灶实性成分少或囊变坏死成分多；复发性直肠癌；新辅助治疗后难以评估肿瘤退缩分级。

表1 一般资料比较

资料	建模人群(n=119)	验证人群(n=51)	t/χ ²	P
性别			0.893	0.345
男	70(58.82)	26(50.98)		
女	49(41.18)	25(49.02)		
年龄(岁)	49.52±6.85	50.11±7.24	0.506	0.614
分化程度			0.800	0.424
高分化	42(35.29)	14(27.45)		
中分化	56(47.06)	27(52.94)		
低分化	21(17.65)	10(19.61)		
临床分期			0.018	0.893
II期	64(53.48)	28(54.90)		
III期	55(46.22)	23(45.10)		
癌胚抗原			0.209	0.648
>5ng/mL	79(66.39)	32(62.75)		
≤5ng/mL	40(33.61)	19(37.25)		
肿瘤分型			0.539	0.590
肿块型	59(49.58)	23(45.10)		
溃疡型	38(31.93)	17(33.33)		
浸润型	22(18.49)	11(21.57)		
CA199			1.441	0.230
>22 U/mL	75(63.03)	37(72.55)		
≤22 U/mL	44(36.97)	14(57.45)		

1.2 3.0T MRI检查

1.2.1 检查方法 采用3.0T Ingenia CX扫描仪(荷兰Philips)扫描检查，32通道体部线圈，所有受试者取仰卧位，常规扫描参数，轴位T₁WI：回波时间(Time echo，TE)8ms，重复时间(Time repeatation，TR)571ms，视野(Field of view，FOV)300 mm×300mm，层厚4mm，层间距0.4mm，矩阵376×296；轴位T₂WI：TE 100ms，TR 3597ms，FOV 200 mm×200mm，层厚4mm，层间距0.4mm，矩阵288×187；矢状位T₂WI：TE 90ms，TR 4026ms，FOV 200mm×200mm，层厚4mm，层间距0.4mm，矩阵308×248。

扩散加权成像：TE 65ms，TR 2206ms，FOV 375mm×315ms，层厚4mm，层间距0.4mm矩阵124×106，b=0、1000s/mm²。

动态增强MRI：使用三维容积快速扫描，注射对比剂前先进行蒙片扫描，TR 3.6ms，TE 1.33ms，翻转角10°，FOV 200mm×200mm，层厚3mm，层间距－1.5mm，矩阵132×134；于肘静脉以2.5mL/s高压注射钆特酸葡胺(江苏恒瑞医药，国药准字H20153167，15mL：5.654g)，用20mL生理盐水以相同速度冲管，注射对比剂同时行增强扫描。

1.2.2 图像分析 所有图像传送至后工作站，将患者扩散加权成像用Functool软件处理，动态增强MRI图像采用Gen IQ软件自动校正，由2名高年资MRI诊断经验主任医师以双盲原则阅片，手动勾画感兴趣区域，尽量避开出血、囊变、坏死、水肿及肠腔

内容物，以手动方式多次测量表观扩散系数(apparent diffusion coefficient，ADC)^[10]，ADC值= [ln(s1/s2)] /(b1－b2)，s1、s2为低、高b值下测量弥散加权成像值，b1、b2为0、100s/mm²；并分析定量参数容积转移常数(volume transfer constant，K^{trans})、组织间隙血浆速率常数(interstitium-to-plasmarate constant，K_{ep})、血管外细胞外间隙容积分数(extravascular extracellular space volume fraction，V_e)。

1.3 新辅助治疗方法 术前放疗方法：调强适形放疗，直肠原发灶、淋巴引流区域放疗剂量为45~50 Gy/25次，1.8~2.0 Gy/次，5次/周，共5周。放疗期间同步化疗：静脉滴注100mg/m²奥沙利铂(江苏恒瑞医药，国药准字H20000337，50 mg)，d1；口服1000mg/m²卡培他滨(江苏恒瑞医药，国药准字H20133365，0.5 g)，2次/d，连续服用2周，停药1周，连续治疗8周。

1.4 病理分级 术中病灶组织评估肿瘤退缩分级^[11]，0级：无退缩发生；1级：病灶组织形态学基本未发生改变；2级：中度退缩；3级：明显退缩；4级：完全退缩。根据肿瘤退缩分级将新辅助治疗后患者分为病理完全缓解(pathologic complete response，pCR)组(4级)、非pCR(0~3级)。

1.5 血清ERCC1 mRNA检测 采用实时荧光定量PCR检测，收集所有受试者入组当日静脉血，离心取上清液，使用TRIzol试剂(美国Invitrogen)提取血清总RNA，取2 μL RNA用UV-2800A紫外分光光度计(上海尤尼柯)检测RNA浓度在A260/A280比值，范围为1.8~2.0。采用PrimeScript RT reagent Kit试剂盒(日本TaKaRa)合成cDNA，用SYBR@Premix Ex Taq试剂盒(日本TaKaRa)进行扩增反应。以β-actin为内参，使用2-ΔΔCt法计算ERCC1 mRNA表达水平。

1.6 统计学分析 使用Excel 2019建立数据库，用软件SPSS 24.0处理数据，计量资料行Shapiro-Wilk正态性检验和Levene方法方差齐性检验，呈正态分布且方差齐性时以($\bar{x} \pm s$)、t检验；计数资料用n(%)表示、χ²检验，相关性分析采用Pearson，受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve，ROC)、临床决策曲线(decision curve analysis，DCA)评价MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA联合预测肿瘤退缩分级的价值。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新辅助治疗效果 170例局部进展期直肠癌患者均完成新辅助治疗8周，其中116例患者肿瘤退缩分级达到pCR，pCR率为68.24%(116/170)，54例患者未达到pCR；建模人群中81例患者肿瘤退缩分级达到pCR，pCR率为68.07%(81/119)，38例患者未达到pCR；验证人群中35例患者肿瘤退缩分级达到pCR，pCR率为68.63%(35/51)，16例患者未达到pCR。建模人群、验证人群pCR率比较差异无统计学意义(χ²=0.005，P=0.943)。

2.2 不同肿瘤退缩分级患者MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA比较 在建模人群、验证人群中，非pCR患者治疗前K^{trans}、V_e、K_{ep}、血清ERCC1 mRNA表达水平高于pCR患者，ADC低于pCR患者(P<0.05)。见表2。典型病例治疗前MRI图像见图1-2。

表2 不同肿瘤退缩分级患者MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA比较

组别		n	K ^{trans} (min ⁻¹)	V _e	K _{ep} (min ⁻¹)	ADC(×10 ⁻³ mm ² /s)	ERCC1 mRNA
建模人群	pCR	81	0.28±0.04	0.49±0.12	0.58±0.11	0.98±0.12	0.19±0.05
	非pCR	38	0.35±0.06	0.60±0.15	0.70±0.16	0.83±0.09	0.27±0.08
	t		7.535	4.296	4.770	6.849	6.659
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
验证人群	pCR	35	0.27±0.04	0.49±0.11	0.57±0.11	0.99±0.12	0.18±0.05
	非pCR	16	0.36±0.07	0.61±0.15	0.71±0.15	0.82±0.10	0.27±0.07
	t		5.837	3.216	3.753	4.931	5.244
	P		<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同临床分期患者MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA比较 在建模人群、验证人群中，随着治疗前临床分期增加，K^{trans}、V_e、K_{ep}、血清ERCC1 mRNA表达水平升高，ADC降低(P<0.05)。见表3。

2.4 MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA与临床分期、肿瘤退缩分级的相关性 在建模人群、验证人群中，K^{trans}、V_e、K_{ep}、血清ERCC1 mRNA表达水平与临床分期(赋值：II期=1，III期=2)呈正相关，与肿瘤退缩分级(赋值：非pCR=1，pCR=2)呈负相关，

ADC与临床分期呈负相关，与肿瘤退缩分级呈正相关($P<0.05$)。见表4。

2.5 MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA预测肿瘤退缩分级的价值
在建模人群中，绘制治疗前MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA预测局部进展期直肠癌患者新辅助治疗肿瘤退缩分级的ROC曲线，结果显示 K^{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 、ADC、血清ERCC1 mRNA预测肿瘤退缩分级为pCR的AUC分别为0.835、0.836、0.819、0.742、0.791，

联合预测的AUC最大，为0.929($P<0.05$)。见表5-6、图3。

2.6 MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA预测肿瘤退缩分级的外部验证
在验证人群中，绘制 K^{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 、ADC、血清ERCC1 mRNA联合预测肿瘤退缩分级为pCR的DCA，结果显示各指标联合预测具有明显的正向净收益，在预测肿瘤退缩分级为pCR方面拥有良好临床效用。见图4。

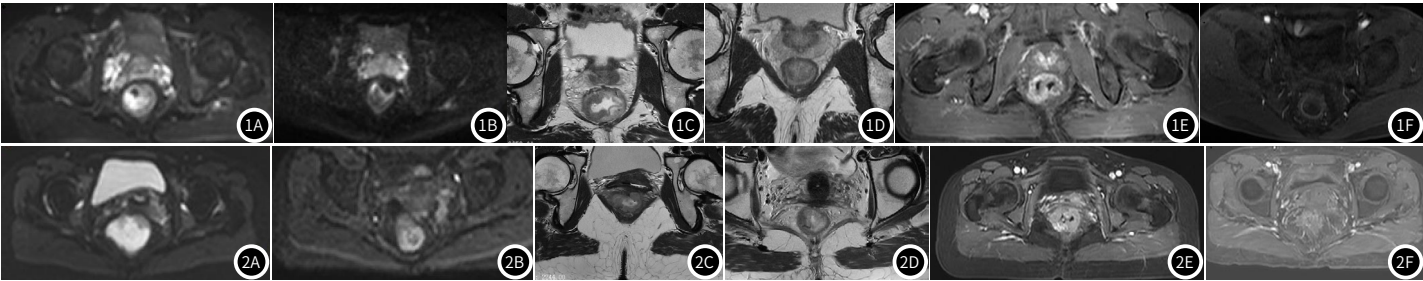


图1A-图1F 典型病例1治疗前后MRI图像；患者男，年龄64岁，新辅助治疗8周后达到pCR，图1A为治疗前扩散加权成像扫描图像；图1B为治疗后扩散加权成像扫描图像；图1C为治疗前小视野T₂WI图像；图1D为治疗后小视野T₂WI图像；图1E为治疗前动态增强MRI图像；图1F为治疗后动态增强MRI图像。
图2A-图2F 典型病例2治疗前后MRI图像；患者女，年龄47岁，新辅助治疗8周后未达到pCR，图2A为治疗前扩散加权成像扫描图像；图2B为治疗后扩散加权成像扫描图像；图2C为治疗前小视野T₂WI图像；图2D为治疗后小视野T₂WI图像；图2E为治疗前动态增强MRI图像；图2F为治疗后动态增强MRI图像。

表3 不同临床分期患者MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA比较

组别		n	$K^{\text{trans}}(\text{min}^{-1})$	V_e	$K_{ep}(\text{min}^{-1})$	$ADC(\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s})$	ERCC1 mRNA
建模人群	II 期	64	0.26 ± 0.05	0.45 ± 0.10	0.55 ± 0.09	1.01 ± 0.12	0.17 ± 0.04
	III期	55	0.35 ± 0.06	0.62 ± 0.14	0.70 ± 0.15	0.84 ± 0.08	0.28 ± 0.07
	t		8.925	7.697	6.718	8.935	10.705
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
验证人群	II 期	28	0.25 ± 0.04	0.45 ± 0.09	0.54 ± 0.10	1.02 ± 0.13	0.17 ± 0.05
	III期	23	0.36 ± 0.06	0.63 ± 0.15	0.70 ± 0.16	0.84 ± 0.09	0.26 ± 0.08
	t		11.910	8.062	6.635	8.640	7.465
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA与临床分期、肿瘤退缩分级的相关性

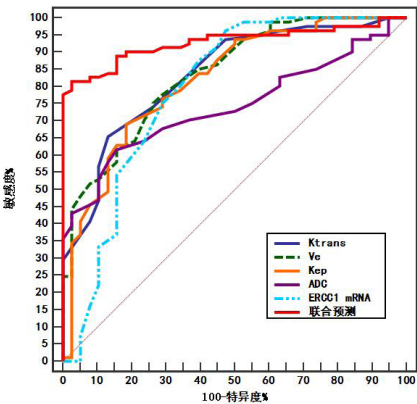
指标			K^{trans}	V_e	K_{ep}	ADC	ERCC1 mRNA
建模人群	临床分期	r	0.426	0.381	0.519	-0.452	0.463
		P	<0.001	0.007	<0.001	<0.001	<0.001
	肿瘤退缩分级	r	-0.451	-0.396	-0.532	0.468	-0.490
		P	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001
验证人群	临床分期	r	0.419	0.375	0.496	-0.448	0.457
		P	<0.001	0.009	<0.001	<0.001	<0.001
	肿瘤退缩分级	r	-0.446	-0.385	-0.528	0.459	-0.481
		P	<0.001	0.005	<0.001	<0.001	<0.001

表5 MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA预测pCR的价值

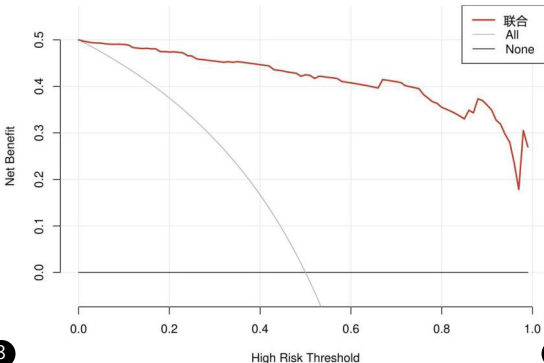
指标	AUC	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	P
K^{trans}	0.835	0.756~0.897	0.31 min^{-1}	65.43	86.84	<0.001
V_e	0.836	0.757~0.897	0.54	75.31	73.68	<0.001
K_{ep}	0.819	0.738~0.884	0.64 min^{-1}	69.14	81.58	<0.001
ADC	0.742	0.654~0.818	$0.93\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$	61.73	84.21	<0.001
ERCC1 mRNA	0.791	0.707~0.860	0.23	96.30	82.63	<0.001
联合预测	0.929	0.866~0.968	-	81.48	97.37	<0.001

表6 ROC曲线对比

成对对比	AUC差异	标准误差	95%CI下限	95%CI上限	Z	P
联合- K^{trans}	0.094	0.045	0.005	0.182	2.078	0.038
联合- V_e	0.093	0.048	0.002	0.187	1.941	0.042
联合- K_{ep}	0.109	0.049	0.013	0.205	2.232	0.026
联合-ADC	0.186	0.052	0.084	0.289	3.571	<0.001
联合-ERCC1 mRNA	0.138	0.054	0.031	0.244	2.531	0.011



3



4

图3 MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA预测pCR的ROC曲线

图4 MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA预测pCR的DCA

3 讨论

术前新辅助治疗、根治切除手术是治疗LARC规范疗法,部分患者经新辅助治疗后可缩小肿瘤体积、临床肿瘤降期达到pCR,可降低患者肿瘤复发、转移,且还可增加根治切除手术机会、提高保肛成功率^[12];约20%~35%患者可能出现治疗不敏感,不仅延误手术治疗时机,还增加远处转移发生风险^[13-14]。本研究发现,新辅助治疗后68.24%患者达到pCR,这与郭素引等^[13]研究观点一致,说明新辅助治疗可缓解患者病情,利于肿瘤退缩分级,改善患者预后。

随着影像组学不断发展,MRI多模态技术不仅可用于检查早期肿瘤诊断,还可用于疗效评估、肿瘤预后预测^[15]。常规MRI是辅助检查LARC常用方法,在直肠癌诊断、分期具有重要作用,但由于新辅助治疗后病灶有坏死、局部水肿、纤维化等现象,可影响LARC疗效评估^[16-17],此外,常规MRI检查只能观察较少病灶结构、功能改变,无法对患者治疗效果做出全面评估^[18]。动态增强MRI可观察病变组织和直肠间界限,还可分析定量灌注参数,以准确反映肿瘤微血管结构、血管通透性,肿瘤血管形成是肿瘤恶性生长转移的基础,与肿瘤分期密切相关^[19]。肿瘤血管形成与氧气、营养物质运输有关,可增加肿瘤血管通透性、血流灌注,而动态增强MRI可在活体、无创条件下观察肿瘤血管通透性、血流灌注, K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 等是其常用定量参数^[20]。扩散加权成像是MRI水平功能呈现方式,从分子角度观察活体组织内部微观结构,但直肠癌细胞较正常细胞间隙密度高,病灶组织中水分子扩散有限^[21]。有研究显示,扩散加权成像、动态增强MRI可提高肿瘤退缩分级观察一致性、准确性,且通过测量ADC值、 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 参数,准确定量评估肿瘤病理变化预测LARC新辅助治疗疗效,尤其对pCR预测具有较高敏感性、特异性^[22-24]。本研究显示,建模人群、验证人群中非pCR患者治疗前 K^{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 高于pCR患者,ADC低于pCR患者,提示3.0T MRI多模态技术参数可准确评估患者新辅助治疗疗效,这与上述研究观点一致。相关性分析显示, K^{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 与临床分期呈正相关,与肿瘤退缩分级呈负相关,ADC与临床分期呈负相关,与肿瘤退缩分级呈正相关,分析原因:ADC能定量反映病灶组织中水分子扩散运动情况,ADC越大说明水分子扩张越自由; K^{trans} 、 V_e 、 K_{ep} 越高表示患者肿瘤恶性程度高,血管通透能力越强,渗透性越强导致毛细血管间质压力,促进血管收缩、减少组织间隙血流,使化疗药物易进入组织间隙,对新辅助治疗更加不敏感。

ERCC1是一种与DNA修复损伤有关的基因,主要位于19q13.2-13.3区域,在DNA损伤识别、链间切割中具有重要作用^[25]。研究显示,ERCC1与铂类耐药、放疗敏感性有关,在肿瘤患者癌组织、血清中高表达^[26-27],过表达ERCC1可阻滞G2/M期,导致DNA损伤不能修复DNA断裂单链,从而产生耐药^[28-29]。有研究证实,ERCC1与铂类药物所致的DNA损伤修复有关,ERCC1高表达与铂类药物敏感性密切相关。张修振等^[30]研究发现,ERCC1在结肠癌耐药细胞株中高表达,且miR-126-5p通过靶向抑制ERCC1参与奥沙利铂化疗所致的结肠癌细胞敏感性。而王一飞等^[31]研究发现,ERCC1在LARC患者外周血中表达升高,且与新辅助治疗疗效、基因多态性密切相关,提示ERCC1与LARC发展有关。本研究发现,建模人群、验证人群非pCR患者治疗前血清ERCC1 mRNA表达水平高于pCR患者,可见ERCC1可介导参与LARC发展。相关性分析显示,血清ERCC1 mRNA与临床分期呈正相关,与肿瘤退缩分级呈负相关,可见患者临床分期越高,癌组织病变程度越高,血清ERCC1表达升高;经新辅助治疗后部分患者产生耐药性或敏感性,不能修复损伤DNA断裂单链,不利于患者病情缓解,从而影响患者预后。进一步分析显示,建模人群中MRI定量参数、血清ERCC1 mRNA联合预测患者新辅助治疗肿瘤退缩分级为pCR的AUC大于各指标单独预测,验证人群中DCA曲线显示,各指标联合预测具有明显正向净收益,提示以上各指标联合预测肿瘤退缩分级为pCR方面拥有良好价值参考和临床效用。

综上所述,MRI定量参数、血清ERCC1与LARC患者临床分期、肿瘤退缩分级密切相关,以上指标联合预测肿瘤退缩分级为pCR方面具有一定参考价值和临床效用,为临床治疗LARC提供参考。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164.
- [2] Oronsky B, Reid T, Larson C, et al. Locally advanced rectal cancer: The past, present, and future[J]. Semin Oncol, 2020, 47(1): 85-92.
- [3] Kong JC, Soucisse M, Michael M, et al. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and metaanalysis of oncological and operative outcomes[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(12): 7476-7486.
- [4] Roka Z, Simillis C, Kontovounisios C, et al. Locally recurrent rectal cancer according to a standardized MRI classification system: a systematic review of the literature[J]. J Clin Med, 2022, 11(12): 3511.
- [5] Delli Pizzi A, Cianci R, Genovesi D, et al. Performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3.0T for early assessment of tumor response in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy[J]. Abdom Radiol (NY), 2018, 43(9): 2221-2230.
- [6] Li Y, Liao X, Ma L. ERCC1 is a potential biomarker for predicting prognosis, immunotherapy, chemotherapy efficacy, and expression validation in HER2 over-expressing breast cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12(10): 955719.
- [7] El-Moniem Elrawi DA, El Khodary AI, Nassar HR, et al. Significance of ERCC1 and hormonal receptor expression in ovarian cancer[J]. J Med Invest, 2020, 67(3.4): 391-398.
- [8] Huang YJ, Huang MY, Cheng TL, et al. ERCC1 overexpression increases radioresistance in colorectal cancer cells[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(19): 4798.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 直肠癌规范化诊疗指南(试行)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(7): 56-61.
- [10] 王锦, 苏丹柯, 赖少伟, 等. 根治性切除术前直肠癌3.0T MRI多模态成像的临床研究[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(9): 1677-1683.
- [11] 李华秀, 李振辉, 李鹏, 等. CT影像组学预测局部进展期直肠癌新辅助治疗的效果[J]. 中国医学影像学杂志, 2020, 28(1): 44-50.
- [12] 毛盛平, 黄泽宇, 李志刚, 等. 局部进展期直肠癌新辅助治疗研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(2): 172-177.
- [13] 郭素引, 康立清, 刘凤海. DWI、DCE-MRI对局部进展期直肠癌新辅助放化疗疗效的预测价值[J]. 山东医药, 2019, 59(34): 10-13.
- [14] Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(9): 835-844.
- [15] Murata H, Okamoto M, Takahashi T, et al. SUVmax-based Parameters of FDG-PET/CT reliably predict pathologic complete response after preoperative hyperthermo-chemoradiotherapy in rectal cancer[J]. Anticancer Res, 2018, 38(10): 5909-5916.
- [16] Zhang S, Yu M, Chen D, et al. Role of MRI-based radiomics in locally advanced rectal cancer (Review)[J]. Oncol Rep, 2022, 47(2): 34.
- [17] Shin J, Seo N, Baek SE, et al. MRI radiomics model predicts pathologic complete response of rectal cancer following chemoradiotherapy[J]. Radiology, 2022, 303(2): 351-358.
- [18] Rainford LA, Zanzardo M, Buissink C, et al. The impact of COVID-19 upon student radiographers and clinical training[J]. Radiography (London), 2021, 27(2): 464-474.
- [19] Ciolina M, Caruso D, De Santis D, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in locally advanced rectal cancer: role of perfusion parameters in the assessment of response to treatment[J]. Radiol Med, 2019, 124(5): 331-338.
- [20] Pham TT, Wong K, Liney G, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging evaluation of whole tumour perfusion heterogeneity predicts distant disease-free survival in locally advanced rectal cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2022, 34(9): 561-570.
- [21] Lian S, Liu H, Meng T, et al. Quantitative synthetic MRI for predicting locally advanced rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. Eur Radiol, 2023, 33(3): 1737-1745.
- [22] Kudou M, Nakanishi M, Kuriu Y, et al. Value of intra-tumor heterogeneity evaluated by diffusion-weighted MRI for predicting pathological stages and therapeutic responses to chemoradiotherapy in lower rectal cancer[J]. J Cancer, 2020, 11(1): 168-176.
- [23] Yoen H, Park HE, Kim SH, et al. Prognostic value of tumor regression grade on MR in rectal cancer: a large-scale, single-center experience[J]. Korean J Radiol, 2020, 21(9): 1065-1076.
- [24] 张传德, 印隆林, 杨李, 等. 动态增强磁共振成像预测及评估中低位局部进展期直肠癌新辅助放化疗应答的价值[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(9): 1157-1162.
- [25] Koutsoukos K, Andrikopoulou A, Dedes N, et al. Clinical perspectives of ERCC1 in bladder cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8829.
- [26] Faridounnia M, Folkers GE, Boelens R. Function and interactions of ERCC1-XPF in DNA damage response[J]. Molecules, 2018, 23(12): 3205.
- [27] 谢玲, 刘丽, 陈劫, 等. ERCC1在恶性肿瘤患者外周血和肿瘤组织中表达的相关性研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(1): 47-51.
- [28] Bushra MU, Rivu SF, Sifat AE, et al. Genetic polymorphisms of GSTP1, XRCC1, XPC and ERCC1: prediction of clinical outcome of platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients of Bangladesh[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(9): 7073-7082.
- [29] Mc Hugh PJ. XPF-ERCC1: Linchpin of DNA crosslink repair[J]. PLoS Genet, 2020, 16(4): e1008616.
- [30] 张修振, 杨勇进, 赵艳敏, 等. miR-126-5p靶向抑制ERCC1增加结肠癌细胞对奥沙利铂化疗的敏感性[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(5): 433-438.
- [31] 王一飞, 安永铸, 王韬, 等. 外周血ERCC1表达及基因多态性与局部晚期直肠癌新辅助放化疗疗效的关系[J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24(5): 393-395.

(收稿日期: 2023-06-09)

(校对编辑: 孙晓晴)