

Dynamic contrast enhanced-MRI and diffusion weighted imaging parameters for predicting microsatellite instability of colorectal cancer

MA Wenting, ZHU Yuanhui, WEI Zhaokun, WANG Lili*
(Department of Radiology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of dynamic contrast enhanced-MRI (DCE-MRI) and diffusion weighted imaging (DWI) parameters for predicting microsatellite instability (MSI) of colorectal cancer. **Methods** Data of 11 colorectal cancer patients with MSI (MSI group) and 55 colorectal cancer cases with microsatellite stability (MSS, MSS group) confirmed by pathology were retrospectively analyzed. Preoperative DCE-MRI parameters, including volume transfer constant (K^{trans}), extracellular extravascular volume fraction (V_e), rate constant (K_{ep}) and initial area under the curve (iAUC) were compared between groups, so were apparent diffusion coefficient (ADC) of DWI. Receiver operating characteristics (ROC) curve was drawn to evaluate the efficacy of each parameter for predicting colorectal cancer MSI. Multivariate logistic regression was used to establish a combined model based on DCE-MRI parameters with the highest diagnostic performance and ADC, and its diagnostic efficacy was evaluated. **Results** K^{trans} , K_{ep} and iAUC of MSI group were lower than those of MSS group (all $P < 0.05$), ADC of MSI group was significantly higher than that of MSS group ($P < 0.001$), while V_e were not significantly different between groups ($P = 0.536$). AUC of K_{ep} for predicting colorectal cancer MSI was 0.890, higher than those of K^{trans} , iAUC and ADC (AUC = 0.822, 0.830, 0.879, $Z = 3.456, 3.173, 3.170$, all $P < 0.001$), of $K_{ep} + ADC$ was 0.970, higher than that of K_{ep} and ADC alone (AUC = 0.890, 0.879, $Z = 6.171, 3.978$, both $P < 0.001$). **Conclusion** DCE-MRI combined with DWI parameters could be used to effectively predict MSI of colorectal cancer.

[Keywords] colorectal neoplasms; magnetic resonance imaging; microsatellite instability

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.017

动态对比增强 MRI 及弥散加权成像参数预测 结直肠癌微卫星不稳定

马文婷, 朱袁慧, 魏照坤, 王莉莉*
(甘肃省人民医院放射科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] **目的** 观察动态对比增强 MRI(DCE-MRI)及弥散加权成像(DWI)参数预测结直肠癌微卫星不稳定(MSI)的价值。**方法** 回顾性分析经病理证实的 11 例 MSI(MSI 组)和 55 例微卫星稳定(MSS, MSS 组)结直肠癌患者,比较组间术前 DCE-MRI 参数,包括容积转移常数(K^{trans})、血管外细胞外间隙容积分数(V_e)、血管内外回流速率常数(K_{ep})和初始强化曲线下面积(iAUC),以及 DWI 参数表观弥散系数(ADC)的差异。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各参数预测结直肠癌 MSI 的效能;基于诊断效能最高的 DCE-MRI 参数及 ADC,采用多因素 logistic 回归建立联合模型,并评估其诊断效能。**结果** MSI 组 K^{trans} 、 K_{ep} 、iAUC 均低于 MSS 组(P 均 < 0.05),ADC 显著高于 MSS 组($P < 0.001$),而 V_e 与 MSS 组

[基金项目] 甘肃省青年科技基金计划(20JR5RA143)。

[第一作者] 马文婷(1990—),女,甘肃兰州人,硕士,主治医师。研究方向:腹部影像学诊断。E-mail: 384413759@qq.com

[通信作者] 王莉莉,甘肃省人民医院放射科,730000。E-mail: wanglilihq@163.com

[收稿日期] 2023-07-11 [修回日期] 2023-09-12

差异无统计学意义 ($P=0.536$)。 K_{ep} 预测结直肠癌 MSI 的 AUC 为 0.890, 高于 K^{trans} 、 $iAUC$ 及 ADC ($AUC=0.822$ 、 0.830 、 0.879 , $Z=3.456$ 、 3.173 、 3.170 , P 均 <0.001); $K_{ep}+ADC$ 的 AUC 为 0.970, 高于单一 K_{ep} 及 ADC ($AUC=0.890$ 、 0.879 , $Z=6.171$ 、 3.978 , P 均 <0.001)。 **结论** DCE-MRI 联合 DWI 参数可有效预测结直肠癌 MSI。

[关键词] 结直肠肿瘤; 磁共振成像; 微卫星不稳定性

[中图分类号] R735.3; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2023)10-1526-05

微卫星指由 2~6 个碱基重复串联组成的 DNA 序列; 如其复制过程中发生错误, 错配修复系统将其修复; 错配修复系统中的任一构成蛋白 (hMLH1、hMSH2、hMSH6、hPMS2) 失活^[1] 均可致微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI), 而构成蛋白均正常表达则微卫星稳定 (microsatellite stability, MSS)。结直肠癌 MSI 发生率低于 MSS, 中位发生率仅 19%^[2]。相比 MSS 者, 结直肠癌 MSI 患者总生存期较长, 而 3 年复发率^[3] 和淋巴结转移均明显较低^[4], 即预后较好^[5]。结直肠癌 MSI 患者对免疫抑制剂敏感^[6], 而 MSS 患者对 5-氟尿嘧啶敏感^[7]。美国国家综合癌症网实践指南^[8]、欧洲肿瘤内科学会及日本结直肠癌协会均推荐对结直肠癌患者检测 MSI 及行 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因检测, 以助于选择免疫治疗方法及评估疗效。目前主要采用免疫组织化学或聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测微卫星^[9], 均需通过侵入性操作获取标本。本研究评价动态对比增强 MRI (dynamic contrast enhanced-MRI, DCE-MRI) 及弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 参数预测结直肠癌 MSI 的价值, 以期以非侵入方法早期评估结直肠癌 MSI。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月—2023 年 1 月于甘肃省人民医院就诊的 66 例单发结直肠癌患者, 男 38 例、女 28 例, 年龄 22~83 岁、平均 (60.6±12.3) 岁; 其中 11 例 MSI (MSI 组)、55 例 MSS (MSS 组)。纳入标准: ① 术后病理诊断为结直肠癌, 且均有 PCR 检测 MSI 状态的结果; ② 于术前 1 周内接受 DCE-MRI 及 DWI。排除标准: ① MR 检查前曾接受放射、化学等抗肿瘤治疗; ② 图像质量差。检查前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Skyra 3.0T MR 仪及 16 通道相控阵线圈扫描腹部, 采集常规 T1WI、T2WI、高分辨率 T2WI 及 DWI ($b=1000$ s/mm²); 之后经肘前静脉以速率 3.5 ml/s 注射对比剂钆喷替酸葡甲胺 (Gd-DTPA) 0.2 ml/kg 并跟注 20 ml 生理盐水, 延迟 16 s 开始行 DCE-MRI, 总扫描时

间为 284 s。DCE-MRI 参数: TR 5.08 ms, TE 1.77 ms, FA 15°, 层厚 3.5 mm, FOV 260 mm×260 mm, 矩列 154×192, 每层采集时间 0.36 s, 总图像 200 幅。

1.3 分析图像 将数据发送至 Siemens Tissue 4D 后处理工作站。由 2 名工作 3 年以上的影像科主治医师采用双盲法于 DCE-MRI 中选取完整包括病变肠管及周围系膜筋膜区域的感兴趣体积 (volume of interest, VOI), 系统自动生成灌注图像。于灌注图内病灶灌注强度最明显区域分别放置 2 个圆形或椭圆形 ROI (ROI1 及 ROI2), 测量其灌注参数, 包括容积转移常数 (volume transfer constant, K^{trans})、血管外细胞外间隙容积分数 (extravascular extracellular volume fraction, V_e)、速率常数 (rate constant, K_{ep}) 和初始强化曲线下面积 (initial area under the curve, $iAUC$); 于表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 图上相同区域放置 2 个 ROI (ROI3 及 ROI4), 记录其 ADC。取 2 名医师测量结果的平均值进行分析。见图 1、2。

1.4 评估 MSI 留取标本, 采用 MSI 检测试剂盒 (北京阅微基因技术) 行多重 PCR, 检测 BAT-25、BAT-26、NR-21、NR-24、NR-27 和 MON0-27 共 6 种标记物; 根据不稳定标志物种类数将微卫星状态分为 3 类: 不稳定标志物种类数 ≥ 2 为微卫星高度不稳定 (MSI-high, MSI-H), ≥ 1 且 <2 为微卫星低度不稳定 (MSI-low, MSI-L), 0 为 MSS。参考贝塞斯达结直肠癌指南^[10], 将 MSI-L 归为 MSS, 以 MSI-H 为 MSI。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 27.0 统计分析软件。以 Shapiro-Wilk 检验分析计量资料的正态性。以 $\bar{x}\pm s$ 描述符合正态分布者, 行独立样本 t 检验; 以中位数 (上下四分位数) 描述不符合者, 行 Mann-Whitney U 检验。以 χ^2 检验比较定性资料。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估冠状位参数及 ADC 预测结直肠癌 MSI 的效能, 计算其曲线下面积 (area under the curve, AUC), 并以 DeLong 检验加以比较。采用多因素 logistic 回归, 基于诊断效能最高的 DCE-MRI 参数及 ADC 建立联合模型并评估其诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 MSI 组病理分化程度高于 MSS 组 ($P < 0.001$)。组间病灶发生部位差异有统计学意义 ($P < 0.001$)，其余差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 MRI 参数 MSI 组 K^{trans} 、 K_{ep} 及 $iAUC$ 低于 MSS 组 (P 均 < 0.05)， ADC 显著高于 MSS 组 ($P < 0.001$)，而 V_e 与 MSS 组差异无统计学意义 ($P = 0.536$)。见表 2。

2.3 ROC 曲线分析 灌注参数中 K_{ep} 的 AUC 为 0.890，高于 K^{trans} 、 $iAUC$ 、 ADC (AUC = 0.822, 0.830, 0.879, $Z = 3.456, 3.173, 3.170$, P 均 < 0.001)。 $K_{ep} + ADC$ 的 AUC 为 0.970，高于单一 K_{ep} 及 ADC (AUC = 0.890, 0.879, $Z = 6.171, 3.978$, P 均 < 0.001)。见表 3、图 3。

3 讨论

了解结直肠癌微卫星状态对于制定治疗方案及评估预后意义重大。 K^{trans} 及 K_{ep} 是反映血管通透性的常用 MRI 参数^[11]。 K^{trans} 代表对比剂从血液转移到细胞间质的速率，显示肿瘤微循环状态，而 K_{ep} 代表对比剂从血管外-细胞外间隙转移回血液的速率，显示实际肿瘤的供血及毛细血管通透性，能准确反映肿瘤微血管环境^[12]。半定量参数 $iAUC$ 指一定时间内保留在肿瘤内的对比剂的量，与肿瘤血流灌注水平和组织间隙密切相关，反映肿瘤血供及其增殖速度^[12-13]。本研究对 66 例结直肠癌行灌注成像及 DWI，结果表明，结直肠癌 MSI 患者 K^{trans} 、 K_{ep} 及 $iAUC$ 均低于 MSS 患者， ADC 明显高于 MSS 患者，而 V_e 与 MSS 患者无显著统

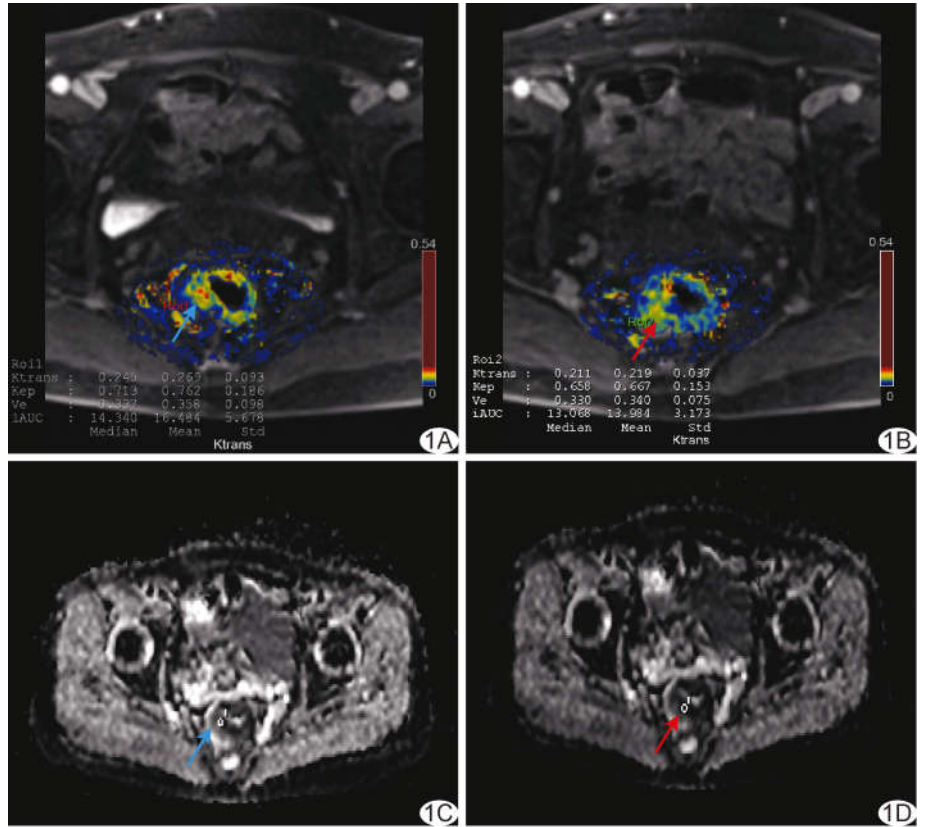


图 1 MSS 组患者，女，55 岁，直肠癌 A、B. 腹部轴位灌注图，蓝箭示 ROI1、红箭示 ROI2；C、D. ADC 图，蓝箭示 ROI3、红箭示 ROI4

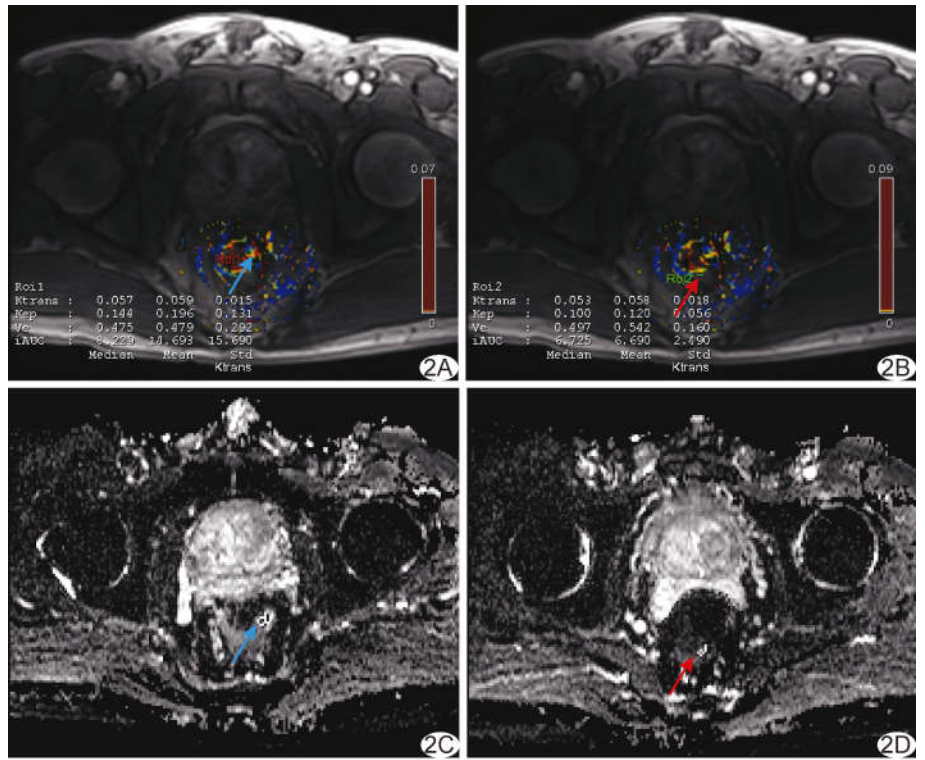


图 2 MSI 组患者，男，80 岁，直肠癌 A、B. 腹部轴位灌注图，蓝箭示 ROI1、红箭示 ROI2；C、D. ADC 图，蓝箭示 ROI3、红箭示 ROI4

表 1 66 例直肠癌患者及病灶一般资料

组别	性别(例)		年龄(岁)	分化程度(个)			发生部位(个)			病理类型(个)		
	男	女		低分化	中分化	高分化	右半结肠	左半结肠	直肠	浸润型	溃疡型	隆起型
MSI 组(n=11)	8	3	56.27±15.74	1	5	5	3	1	7	3	1	7
MSS 组(n=55)	30	25	61.49±11.46	15	38	2	0	7	48	17	11	27
χ^2/t 值	1.241		-1.292	17.150			15.715			1.016		
P 值	0.265		0.201	<0.001			<0.001			0.602		

表 2 66 例直肠癌 MRI 功能参数

组别	K^{trans} (min^{-1})	V_e	K_{ep} (min^{-1})	iAUC	ADC($10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)
MSI 组(n=11)	0.11(0.10,0.13)	0.35±0.17	0.48(0.21,0.51)	5.69±2.29	1.16±0.17
MSS 组(n=55)	0.23(0.16,0.37)	0.38±0.16	0.67(0.55,1.00)	12.22±5.83	0.87±0.21
Z/t 值	-3.355	-0.623	-4.061	-6.243	4.292
P 值	0.001	0.536	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 MRI 功能成像参数预测结直肠癌 MSI 的效能

参数	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)	临界值	准确率(%)	P 值
K^{trans}	0.822(0.692,0.952)	81.80	90.90	0.13 min^{-1}	70.50	0.001
K_{ep}	0.890(0.804,0.976)	76.40	90.90	0.55 min^{-1}	81.20	<0.001
iAUC	0.830(0.734,0.926)	70.90	100	8.77	73.60	0.001
ADC	0.879(0.763,0.996)	81.80	90.90	$0.98 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	80.30	<0.001
$K_{ep} + \text{ADC}$	0.970(0.934,1.000)	90.90	100	0.87	93.60	<0.001

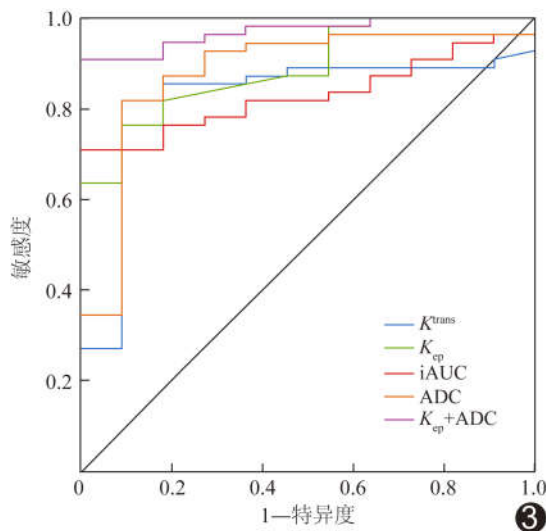


图 3 各 MRI 参数预测结直肠癌 MSI 的 ROC 曲线

计学差异。MSS 患者肿瘤增殖速度较 MSI 更快,肿瘤细胞密集致其 ADC 明显减低;且肿瘤快速增殖生成大量异常血管,血管壁扩张、血管内皮细胞间隙增大,使肿瘤血管通透性升高,故 MSS 患者 K^{trans} 、 K_{ep} 及 iAUC 更高。本研究中,相比结直肠癌 MSS 患者,MSI 患者肿瘤增殖速度较慢,细胞相对稀疏,新生肿瘤血管较少,血管壁通透性较低,其肿瘤 V_e 略低于 MSS 但差异无统计学意义,与既往研究^[14]结果相符;

分析原因,可能是直肠腺癌微循环血流分布不均,而 V_e 间接反映局部细胞密度及通透性,具有不稳定性,不能准确反映整体肿瘤的血供状态。

K^{trans} 个体差异大,且易受全身血流灌注的影响,高血压等影响个体心输出量的情况均可对其产生影响。相比 K^{trans} , K_{ep} 能更准确地反映肿瘤微血管环境。本研究结果显示,单一以 K^{trans} 、 K_{ep} 、iAUC 及 ADC 独立预测结直肠癌 MSI 的 AUC 分别为 0.822、0.890、0.830、0.879, K_{ep} 的 AUC 高于 K^{trans} 、iAUC 及 ADC;而 K_{ep} 联合 ADC 可提高诊断效能,AUC 达 0.970,高于单一 K_{ep} 及 ADC。上述结果表明,DCE-MRI 结合 DWI 可作为无创评估结直肠癌微卫星状态的方法。

本研究中 MSI 结直肠癌病理高分化型占比较高;右半结肠肿瘤发生 MSI 的概率亦较高可能与左、右半结肠血供、代谢、肠道微生物差异有关。临床实践中,结合临床资料有助于评估结直肠癌 MSI。

综上,DCE-MRI 联合 DWI 参数可有效评估结直肠癌 MSI。但本研究为单中心回顾性分析,样本量小且分布不均,有待进一步完善。

[参考文献]

[1] 丁培荣. 微卫星高度不稳定结直肠癌的免疫治疗[J]. 中华胃肠外

- 科杂志, 2022, 25(3):199-204.
- [2] WANG Q, XU J, WANG A, et al. Systematic review of machine learningbased radiomics approach for predicting microsatellite instability status in colorectal cancer[J]. Radiol Med, 2023, 128(2):136-148.
- [3] 程传耀, 解智慧, 王建军, 等. 微卫星不稳定性与晚期结肠癌患者姑息化疗疗效及预后的相关性[J]. 河南大学学报(医学版), 2021, 40(4):269-272.
- [4] 王丽芬. 微卫星不稳定在散发性结肠癌中的表达及其与预后的相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2020:29-40.
- [5] 武敬君, 刘爱连, 赵莹, 等. 能谱 CT 成像碘(水)图纹理分析预测结肠癌微卫星不稳定状态[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(11):1683-1688.
- [6] CHALABI M, FANCHI L F, DIJKSTRA K K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. Nat Med, 2020, 26(4):566-576.
- [7] 郭绪芹. 5-氟尿嘧啶联合阿托西班治疗微卫星稳定型结肠癌的作用及机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2022:15-30.
- [8] ERIKSSON J, AMONKAR M, AL-JASSAR G, et al. Mismatch repair/microsatellite instability testing practices among US physicians treating patients with advanced/metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Med, 2019, 8(4):558.
- [9] 中国临床肿瘤学会结肠直肠癌专家委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组, 中国医师协会结肠直肠肿瘤专业委员会遗传专委会. 结肠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.
- [10] LUCHINI C, BIBEAU F, LIGTENBERG M J L, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach[J]. Ann Oncol, 2019, 30(8):1232-1243.
- [11] 黄颀华, 府栋勤. DCE-MRI 定量 K^{trans} 、 K_{ep} 指导肝脏肿块定性诊断的价值[J]. 影像研究与医学应用, 2023, 7(7):62-64.
- [12] 林凯, 罗凡, 王智文. DCE-MRI 定量和半定量分析对结肠良恶性肿瘤的鉴别诊断价值[J]. 放射学实践, 2023, 38(5):587-592.
- [13] KRISHAN S, PATEL A, SUD R, et al. Rectal perfusion parameters normalised to tumour-free rectal wall can predict response to neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. Clin Radiol, 2018, 73(2):151-157.
- [14] 易盈, 金科, 陈文坚, 等. 动态增强磁共振定量参数评估儿童先天性胆总管囊肿致肝纤维化[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(3):420-424.