

· 专题论著 ·

3.0T表观扩散系数与直肠癌病理分型及预后指标的相关性

沈璐, 唐菲, 林翌, 周洁, 王轶彬, 宗根林, 习芊, 张蕾
同济大学附属上海市东方医院医学影像科

【摘要】 目的: 探讨表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)与直肠癌患者病理类型及预后指标的相关性。方法: 对72例直肠癌患者进行回顾性分析, 比较不同组别患者ADC值, 并用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定各因素的ADC鉴别界值。结果: 不同T分期的患者ADC值有显著差异, 淋巴结外肿瘤种植阳性患者ADC值明显低于阴性患者, 术前糖类抗原19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9) ≥ 35 g/mL的患者ADC值明显低于CA19-9 < 35 g/mL的患者。ADC值对T2/T3-4、淋巴外肿瘤种植及术前CA19-9水平的鉴别界值分别为 1.215×10^{-3} 、 1.335×10^{-3} 和 $1.165 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。结论: ADC值与直肠癌预后指标相关性较强, 具有一定的预测价值, 有望成为一种无创的直肠癌预后生物学标志物。

【关键词】 表观扩散系数; 扩散加权成像; 直肠癌; 预后因素

中图分类号: R445.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2017)01-0043-06

Correlation between apparent diffusion coefficient and pathological pattern and prognostic factors of rectal cancer SHEN Lu, TANG Fei, LIN Yi, ZHOU Jie, WANG Yibing, ZONG Genlin, XI Qian, ZHANG Lei (Department of Radiology, East Hospital of Shanghai Tongji University, Shanghai 200120, China)

Correspondence to: SHEN Lu E-mail: sl322fsl322f@126.com

【Abstract】 **Objective:** To analyze the correlation between pre-treatment apparent diffusion coefficient (ADC) and pathological pattern and prognostic factors of rectal cancer. **Methods:** The data of 72 rectal cancer patients were retrospectively analyzed, and the ADC values were compared. The ADC cut-off value for each prognosis factor was determined with receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The ADC values of different T stages were statistically significant. The ADC values of tumors with extranodal tumor deposits or carbohydrate antigen19-9 (CA19-9) level ≥ 35 g/mL were significantly lower. The ADC cut-off values for T2/T3-4, extranodal tumor deposits and preoperative CA19-9 level were 1.215×10^{-3} , 1.335×10^{-3} and $1.165 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively. **Conclusion:** The ADC value of rectal cancer is strongly associated with the prognostic factors of rectal cancer, which indicates that the ADC value is a potential new noninvasive biomarker for rectal cancer prognosis.

【Key words】 Apparent diffusion coefficient; Diffusion weighted imaging; Rectal cancer; Prognostic factor

结肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一。美国癌症协会年度统计数据 displays, 结直肠癌是癌症死亡的最常见原因之一, 仅次于肺癌、乳腺癌和前列腺癌^[1]。在我国, 随着生活水平的不断提高, 直肠癌的发病率也呈上升趋势。直肠癌的治疗以手术切除为主, 同时增加放化疗等辅助疗法作为补充。根据肿瘤的病理分型、分期、浸润程度等, 手术切除的肠段长度、切除方式及术前术后采用的辅助放化疗方案有所不同^[2]。根据不同的病理类型采取合理的治疗方式, 能在切除肿瘤的同时最大限度地保留患者肠段功能, 从而提高患者生活质量。因此, 对直肠癌的病理类型、分期

和预后因素的诊断显得尤为重要。

根据以往研究成果, 影响直肠癌预后的相关因素有很多。术前癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及糖类抗原19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9)水平、肿瘤分期、有无癌栓、神经侵袭、直肠癌术后环周切缘(circumferential resection margin, CRM)是否受侵等已成为公认的直肠癌预后相关因素^[3]。然而, 所有这些预后相关因素大多需在术后才能获得较准确的结果, 因此应用受到限制。

目前, MRI作为一种无创诊断方法, 已用于直肠癌的诊断与分期。其中扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)是通过体内水

分子的随机运动反映水分子的扩散程度,提供细胞完整性及病理方面的信息,表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)可对组织中水分子的扩散程度进行量化评价。部分研究显示,ADC值能作为生物标记用于区分良恶性肿瘤,并反映相关病理特征^[4-5]。

本研究通过系统探讨直肠肿瘤ADC值与直肠癌预后相关因素的关系,为临床测量ADC值评估肿瘤预后提供参考资料。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2010年4月—2014年3月同济大学附属东方医院结直肠外科收治的患者,并对其进行回顾性分析。患者纳入标准如下:①术后病理结果为直肠癌;②术前未经任何治疗;③术后保留有完整的病理学报告;④术前进行MRI及DWI检查且有完整资料。患者排除标准如下:①MRI检查距手术时间超过3周;②ADC及DWI图像上无明显肿瘤信号。

最终纳入分析患者72例,其中男性41例,女性31例。患者年龄30~82岁,平均年龄(62.9±11.9)岁,中位数年龄64岁。

1.2 MRI检查

患者采用仰卧位,足先进,扫描范围从直肠乙状结肠交界处至肛门,分别行常规盆腔矢状位快速自旋回波(turbo spin echo, TSE) T2WI、轴位TSE T2WI、轴位TSE T1WI,然后行DWI轴位扫描,扫描层面与轴位T2WI保持一致。

MRI检查采用3.0T MRI扫描仪(PHILIPS公司Achieva 3.0T双梯度超导型磁共振)。检查序列按以下顺序:T1WI:重复时间(repetition time, TR)=230ms,回波时间(echo time, TE)=2 424 ms,矩阵384×192,视野(field of view, FOV) 350 mm; T2WI: TR=3 574 ms, TE=100 ms,矩阵308×336, FOV 200 mm; T1增强序列: TR=3 464 ms, TE=1 588 ms,矩阵288×256, FOV 400 mm; DWI: TR=2 348 ms, TE=55 ms,层厚4 mm,矩阵288×256, FOV

360 mm, b=1 000 s/mm²。

1.3 图像分析

使用PHILIPS公司提供的Extended MR Workspace EWS工作站进行图像分析。图像分析由两名放射科医师共同完成,采用b=1 000 s/mm²时DWI图像重建ADC图并计算ADC值。ADC值测量时,选取面积为5 mm³的区域作为感兴趣区(region of interest, ROI),在3个连续层面上对ROI进行多次测量,避开肿瘤坏死及出血区。两名医师进行判断时仅被告知病理确认为直肠癌,对患者肿瘤位置、肿瘤分期等其他病理资料均不知情。

1.4 病理及免疫组化分析

对术中所获标本进行病理分析,分析内容如下:肿瘤病理分型、肿瘤TNM分期、组织分化程度、CRM是否受侵、神经是否受侵、淋巴结转移情况及是否有癌栓。

1.5 统计学处理

应用SPSS 21.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析变量的预测价值,应用t检验或Kruskal-Wallis检验,相关性分析采用Pearson相关分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病理及术前血清检测结果

术后病理结果显示,72例患者中,共有64例腺癌、4例黏液腺癌、4例印戒细胞癌。TNM分期显示,T2期36例、T3期30例、T4期6例。低分化12例、中分化54例、高分化6例。术后淋巴结N0期19例、N1期18例、N2期35例。有癌栓52例、无癌栓20例。神经侵犯阳性14例,阴性58例。CRM有侵犯5例、无侵犯67例。淋巴结外肿瘤种植阳性56例、阴性16例。术前CEA水平<5 ng/mL 38例、≥5 ng/mL 34例。术前CA19-9水平<35 g/mL 11例、≥35 g/mL 61例。

2.2 肿瘤平均ADC值与各病理学因素的关系

本研究中,直肠癌平均ADC值为

$(1.25 \pm 0.20) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。直肠癌平均ADC值在不同肿瘤T分期、淋巴结外肿瘤种植和术前CA19-9水平组中差异有统计学意义($P < 0.05$)。T2、T3和T4期患者的MRI和DWI图像见图1~3。在直肠癌低、中、高分化组中，ADC值依次升

高，但3组间差异无统计学意义。在N0、N1、N2组中，ADC值依次降低，但3组间无统计学差异。在其他各预后因素分组中，预后较差组ADC值低于预后较好组，但无统计学差异(表1)。

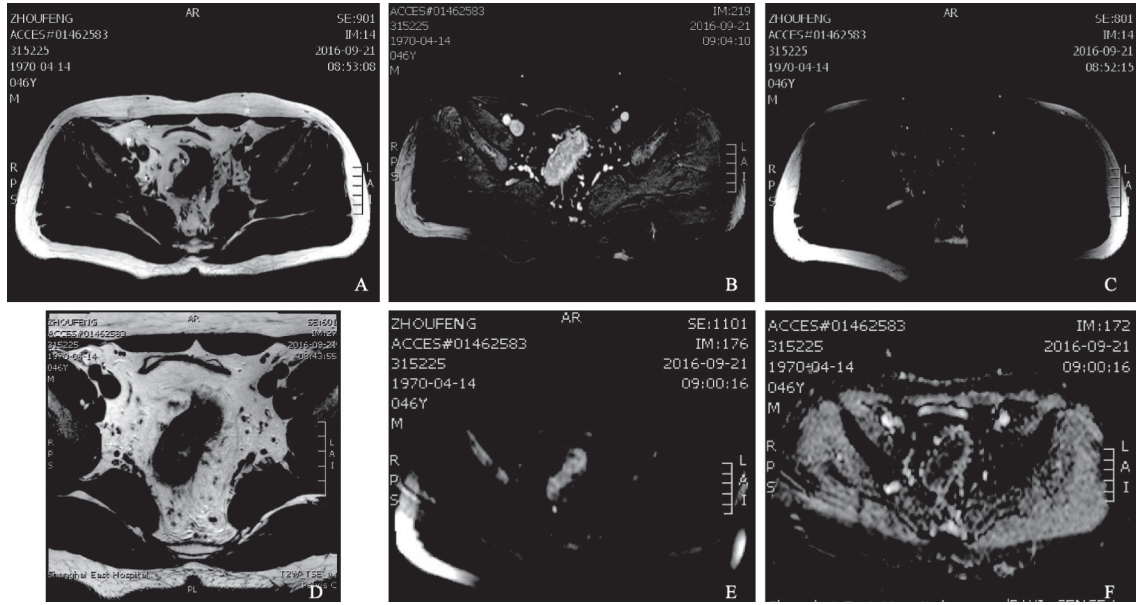


图1 T2期直肠癌患者影像学比较

患者，男性，47岁，T2期，术后病理显示为直肠隆起型中分化腺癌，大小7.5 cm × 4 cm × 1.5 cm，浸润至深肌层，脉管内癌栓(+)，神经浸润(-)，上下切缘及环周切缘(-)，肠系膜淋巴结(0/15)未见癌转移，附送阑尾标本为阑尾慢性炎。肿块位于直肠远端，距肛门约4 cm，肿块6.0 cm × 4.0 cm × 3.0 cm，质硬，绕肠腔约3/4周，浸至肠壁外，肠旁及系膜可及多枚肿大淋巴结。A：T1WI平扫；B：T1WI增强；C：T2WI抑脂；D：T2WI不抑脂；E：DWI图($b=1000 \text{ s/mm}^2$)；F：ADC图

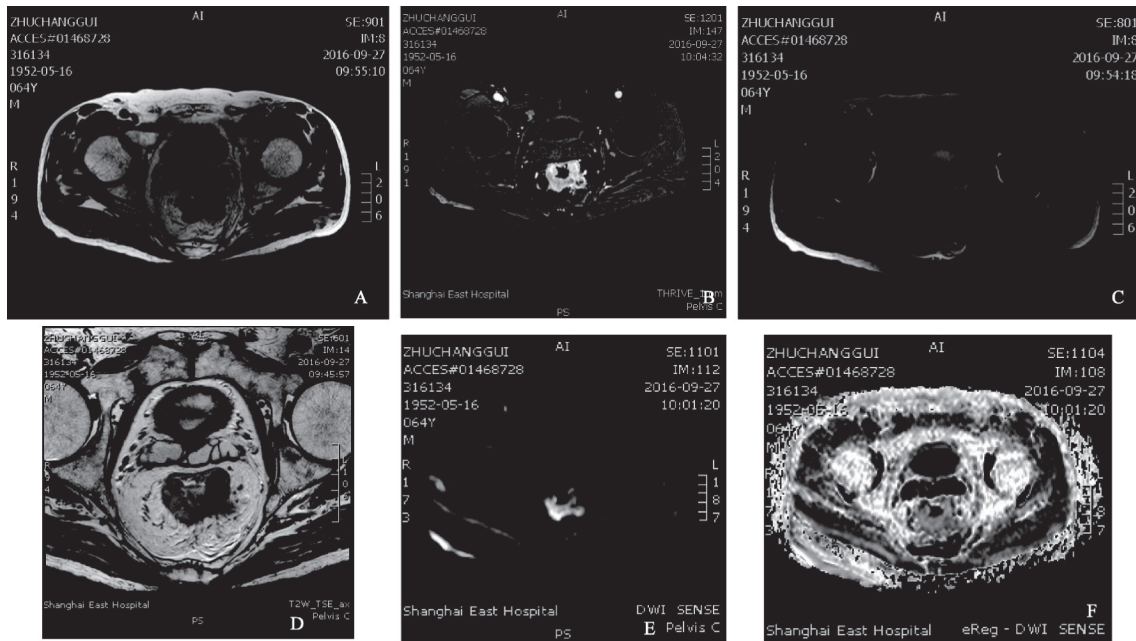


图2 T3期直肠癌患者影像学比较

患者，男性，64岁，T3期，术后病理显示为直肠溃疡浸润型管状腺癌，中-低分化，浸润至固肌层外纤维脂肪组织，脉管内癌栓(-)，神经侵犯(-)，环形切缘(-)，另送下切缘(-)，肠周淋巴结(5/15)，另见两枚癌结节，阑尾未见癌浸润。肿块位于直肠，距肛缘约6 cm，肿块4.5 cm × 3.0 cm × 2.5 cm，质硬，绕肠腔约1周，系膜见肿大淋巴结。A：T1WI平扫；B：T1WI增强；C：T2WI抑脂；D：T2WI不抑脂；E：DWI图($b=1000 \text{ s/mm}^2$)；F：ADC图

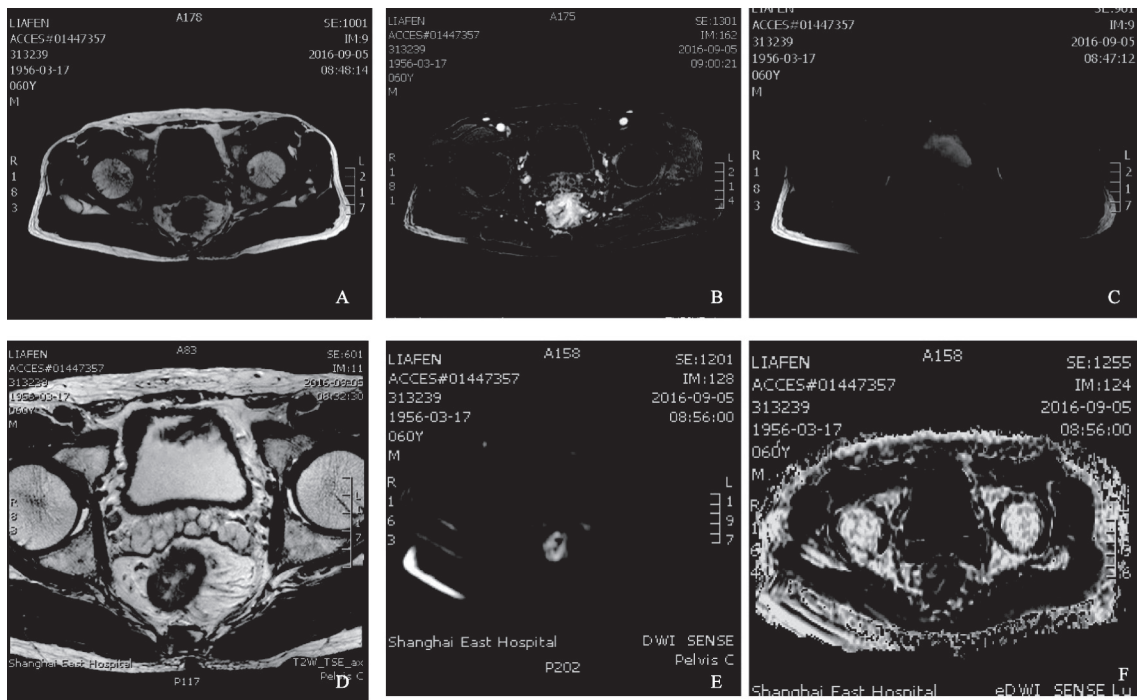


图3 T4期直肠癌患者影像学比较

患者，女性，60岁，T4期，术后病理显示为直肠溃疡浸润性管状腺癌，中分化，浸润性生长至外膜层并累及肠周脂肪，脉管癌栓(+)，神经侵犯(+)，直肠标本两端切缘(-)，另送下切缘(-)，环周切缘(-)，肠周淋巴结(3/15)见癌转移。肿块位于直肠远端，距肛门约6 cm，肿块4.5 cm × 3.5 cm × 2 cm，质硬，绕肠腔约3/4周，未穿透肠壁，肠旁及系膜未见明显肿大淋巴结。A：T1WI平扫；B：T1WI增强；C：T2WI抑脂；D：T2WI不抑脂；E：DWI图($b=1000 \text{ s/mm}^2$)；F：ADC图

表1 ADC值与各预后因素之间相关性分析

影响因素	病例数(n)	ADC平均值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	S	P值
病理分型				0.271
腺癌	64	1.24	0.19	
黏液腺癌	4	1.35	0.30	
印戒细胞癌	4	1.40	0.31	
分化程度				0.791
低分化	16	1.24	0.19	
中分化	50	1.25	0.20	
高分化	6	1.30	0.23	
T分期				0.015*
T2	36	1.32	0.19	
T3	30	1.21	0.18	
T4	6	1.10	0.26	
N分期				0.213
N0	19	1.32	0.20	
N1	18	1.24	0.22	
N2	35	1.23	0.19	
CRM侵犯				0.075
阳性	5	1.10	0.16	
阴性	67	1.26	0.20	
淋巴结外肿瘤种植				0.026*
阳性	56	1.22	0.20	
阴性	16	1.35	0.18	
术前CEA水平				0.234
<5 ng/mL	38	1.28	0.20	
≥5 ng/mL	34	1.22	0.20	
术前CA19-9水平				0.001*
<35 g/mL	11	1.44	0.21	
≥35 g/mL	61	1.22	0.18	

*: $P < 0.05$

2.3 不同预后因素的ADC鉴别界值

对有统计学意义的预后因素用受试者工作特

征ROC曲线分析ADC值的鉴别价值,其中T分期以T2/T3~4分组,结果见表2。

表2 不同预后因素的ADC鉴别界值

分组	界值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	P值
T2/T3~4	1.215	92	92	0.881	0
术前CA19-9水平	1.335	73	98	0.801	0.002
淋巴结外肿瘤种植	1.165	88	50	0.687	0.023

3 讨 论

与正常组织相比,恶性肿瘤细胞长期处于分裂间期,细胞体积较小,密度较高,肿瘤组织中自由水分子的扩散程度较小,在DWI上显示为高信号,因此DWI对组织病理特征鉴别的灵敏度较高^[6]。直肠壁各层结构和直肠肠系膜能通过高分辨率T2WI而清晰区分,但T2WI在鉴别肿瘤周围纤维化与肿瘤侵犯时仍有一定的局限性,DWI恰好可弥补这一缺陷。T2WI联合DWI诊断直肠癌具有较高的准确率和特异度,同时可更好地对直肠癌进行定位^[7]。

目前,DWI联合ADC值已广泛应用于直肠癌的鉴别诊断、定位和分期中,但阐述ADC值与直肠癌预后相关因素,尤其是病理相关因素的资料较少。本研究通过将ADC值与病理预后相关因素共同分析,评价DWI是否能作为反映直肠癌预后的量化指标,为直肠癌术前预后评估提供无创性检查资料。

肿瘤TNM分期和淋巴结外肿瘤种植是公认的影响直肠癌患者预后的独立影响因素。本研究发现,不同T分期患者之间ADC值有显著性差异,T分期越高,ADC值越低。同时,N分期患者ADC值差异虽无统计学差异,但仍呈现出N分期越高,ADC值越低的趋势,与前人研究结果相似^[8]。本研究还发现,淋巴结外肿瘤种植阳性患者的ADC值显著高于淋巴结外肿瘤种植阴性患者,且ROC曲线分析提示ADC值对淋巴结外肿瘤种植有较好的鉴别价值。因此,ADC值可能与肿瘤的侵袭性密切相关。

CEA和CA19-9是较常见的肿瘤标记,临床上常用于肿瘤的早期诊断和复发诊断^[9]。本研究中,CA19-9较高组患者ADC值显著低于CA19-9水平较低组,CEA水平较高组患者ADC平均值低

于CEA水平较低组,但未见统计学差异,推测可能与分组时选择CEA分界点有关。在临床诊断中,术前CEA水平仍是一个重要的预后因素。

直肠癌的分化程度也是影响患者预后的重要因素之一^[10]。分化程度较低的组织中,细胞核较大,细胞数目较多且排列紧密,在一定程度上会限制水分子的布朗运动。本研究中,随着肿瘤分化程度降低,ADC值呈降低趋势,提示ADC值在一定程度上可预测肿瘤的恶性程度。

肿瘤的病理分型也与预后有密切关系。印戒细胞癌和黏液腺癌发生转移的概率较高,预后较差,而高分化腺癌预后较好^[11]。本研究中,3种病理分型肿瘤的ADC值未见明显差异。分析原因,可能是本研究中印戒细胞癌和黏液腺癌例数较少(各4例)所致,但仍可发现印戒细胞癌与黏液腺癌患者的平均ADC值略高于腺癌患者。

综上所述,本研究发现ADC值与直肠癌预后因素相关性较强,具有一定的预测价值,有望成为一种无创的直肠癌预后生物学标记。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] SIMHA V, KAPOOR R, GUPTA R, et al. Mucinous adenocarcinoma of the rectum: a poor candidate for neo-adjuvant chemoradiation? [J]. J Gastrointest Oncol, 2014, 5(4): 276-279.
- [3] BORAS Z, KONDZA G, SISLJAGIĆ V, et al. Prognostic factors of local recurrence and survival after curative rectal cancer surgery: a single institution experience [J]. Coll Antropol, 2012, 36(4): 1355-1361.
- [4] BAE H, YOSHIDA S, MATSUOKA Y, et al. Apparent diffusion coefficient value as a biomarker reflecting morphological and biological features of prostate cancer [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(3): 555-561.
- [5] HIGANO S, YUN X, KUMABE T, et al. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion

- coefficient in prediction of grade and prognosis [J]. Radiology, 2006, 241(3): 839-846.
- [6] ICHIKAWA T, ERTURK S M, MOTOSUGI U, et al. High-B-value diffusion-weighted MRI in colorectal cancer [J]. AJR Am J Roentgenol, 2006, 187(1): 181-184.
- [7] RAO S X, ZENG M S, CHEN C Z, et al. The value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging for rectal cancer detection [J]. Eur J Radiol, 2008, 65(2): 299-303.
- [8] SUN Y, TONG T, CAI S, et al. Apparent diffusion coefficient (ADC) value: a potential imaging biomarker that reflects the biological features of rectal cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109371.
- [9] PARK Y J, YOUK E G, CHOI H S, et al. Experience of 1446 rectal cancer patients in Korea and analysis of prognostic factors [J]. Int J Colorectal Dis, 1999, 14(2): 101-106.
- [10] 宫媛, 吴本俨, 苏斌斌. 272例直肠癌患者的预后影响因素分析 [J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(5): 608-610.
- [11] YANG L, ZHANG H, ZHOU Z G, et al. Biological function and prognostic significance of peroxisome proliferator-activated receptor delta in rectal cancer [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(11): 3760-3770.

(收稿日期: 2017-02-01)

《抗癌》杂志征稿启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会, 杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。征稿栏目及内容如下。

一、《抗癌博客》栏目

记录癌症患者自强不息、热爱生活、勇敢面对病痛和生活压力的故事, 能够启发其他患者自信和勇敢的精神, 帮助他们建立积极、知足、感恩和达观的生活态度。可以是你的亲身经历, 也可以是医生治疗患者时的所见所闻, 或是你身边发生的故事。

二、《正谊明道、大医精诚》栏目

真实记录医生对患者的关怀; 或是爱岗敬业、精益求精富有专业精神的事迹, 能让更多医道同仁敬重和学习。可以讲述患者眼里的医生, 也可以记录你的同事。

以上稿件《抗癌》杂志编辑部在发表时有修改的权力, 如果不同意修改请注明, 谢谢! 欢迎各位作者踊跃投稿。

通信地址: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社

邮 编: 200032 电 话: 021-64043766

传 真: 021-64043766 E-mail: anti-cancer@163.com

上海《抗癌》杂志社