



· 综 述 ·

MRI定量分析及影像组学在直肠癌淋巴结转移评估中的研究进展

许梅海, 申 炜

广西医科大学第五附属医院(南宁市第一人民医院)磁共振室, 广西南宁 530022

[摘要] 鉴定淋巴结是否存在转移目前仍是直肠癌诊疗的一大挑战, 临床上通常以淋巴结形态学标准来判断淋巴结是否存在转移, 但这种方法尚不准确。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是目前预测直肠癌淋巴结转移的主要影像学检查方法, 而常规MRI、功能MRI及影像组学的定量分析可以提供更多淋巴结形态学和本质信息, 有望提高判断有无淋巴结转移的准确度, 有助于更好地制订临床诊疗方案, 为实现影像学研究的临床转化奠定基础。本文对常规MRI、功能MRI及影像组学的定量参数评估直肠癌淋巴结转移的主要研究进展进行综述。

[关键词] 直肠癌; 磁共振成像; 淋巴结; 定量分析

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.03.012

中图分类号: R735.3+7; R445.2 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2021)03-0209-05

Research progress of quantitative assessment of MRI and radiomics for lymph node metastasis of rectal cancer

XU Meihai, SHEN Wei (Department of MR Room, The Fifth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, The First People's Hospital of Nanning, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

Correspondence to: SHEN Wei E-mail: shengwei639@aliyun.com

[Abstract] Identification of metastasis of lymph nodes is still a major challenge in the diagnosis and treatment of rectal cancer. Clinically, lymph node morphology is usually used to determine whether there is metastasis in lymph node, but this method is not accurate yet. At present, magnetic resonance imaging (MRI) is the main imaging method to predict lymph node metastasis of rectal cancer, and the quantitative analysis of routine MRI, functional MRI and radiomics can provide more morphological and essential information of lymph nodes, which is expected to improve the accuracy of judging whether there is metastasis of lymph nodes, contribute to better clinical diagnosis and treatment plan, and lay a foundation for the clinical transformation of image research. In this paper, the main progress of MRI in the evaluation of lymph node metastasis of rectal cancer were reviewed.

[Key words] Rectal cancer; Magnetic resonance imaging; Lymph node; Quantitative analysis

目前, 结直肠癌在癌症中的发病率居第三位, 也是导致癌症死亡的第二大原因。根据国家癌症中心2021年公布的国家癌症数据, 中国全人群结直肠癌的发病率显著增加^[1]。淋巴结转移与否是影响直肠癌治疗方式选择和预后判断的重要因素, 因此治疗前确定有无淋巴结转移对于临床诊疗非常重要。然而, 预测淋巴结是否存在转移目前仍然是直肠癌诊疗的一大挑战, 仅以淋巴结形态学标准来判断其是否存在转移往往是够准确的。

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对软组织的分辨率高, 可提供高对比度的结构信息和功能信息, 其中弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)和动态对比增强MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)可以反映组织细胞结构及微血管生成情况, 这使得MRI在直肠癌治疗前的局部分期上得到广泛应用。而MRI预测直肠癌淋巴结转移主要包括定性与定量评估, 定量评估相对于定性评估更为客观, 可以提供更多淋巴结形态学和本质信

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅科研课题(Z-20180665)

通信作者: 申 炜 E-mail: shengwei639@aliyun.com

息, 有望提高鉴别淋巴结病变良恶性的准确度, 有助于临床更好地制订诊疗方案, 为实现影像学研究的临床转化奠定基础。目前, 淋巴结大小、表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 或指数ADC (exponential ADC, eADC) 等多种MRI定量参数评估直肠癌淋巴结转移的研究不断涌现, 本文分别总结了常规及功能MRI定量参数在直肠癌淋巴结转移评估中的应用。另外, 本文还介绍了从MRI图像中高通量提取并定量分析影像学特征的影像组学最新研究进展。

1 常规MRI定量参数评估直肠癌淋巴结转移

1.1 淋巴结信号

淋巴结信号评估主要包括信号强度和均质性两方面。有研究^[2]显示, 与正常直肠壁比较, 大多数良性淋巴结在T2加权成像 (T2-weighted imaging, T2WI) 上呈高信号, 而大多数转移性淋巴结在T2WI上呈等或略高信号, 这可能是由于转移性淋巴结肿瘤细胞密集, 细胞含水量减少, 导致其较良性淋巴结在T2WI上信号减低。因此, 淋巴结信号强度变化在一定程度上可以反映淋巴结内在性质的改变。但由于反应性淋巴结增生, 也可导致内在结构发生变化, 单凭肉眼观察信号强度的改变, 有时难以识别淋巴结是否存在转移。Benson等^[3]的研究表明, 采用观察淋巴结在高分辨T2WI上内部结构和信号强度的方法有助于鉴别淋巴结有无转移, 但更多基于主观性观察, 并没有进行定量分析。定量测算T2WI上淋巴结与邻近肌肉组织信号强度的比值能否有助于鉴别淋巴结的转移情况需进一步研究。

1.2 淋巴结大小

临床上通常以淋巴结大小为诊断标准, 并以直径 >5 mm最为常用^[4]。传统影像学上更多以淋巴结的短径来判断淋巴结的良恶性, 例如欧洲胃肠道和腹部放射学会 (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, ESGAR) 推荐, 在直肠癌首次分期时, 若淋巴结的短径 ≥ 9 mm则倾向为恶性^[5]。但Gröne等^[6]研究发现, 淋巴结短径为3~4 mm时也有恶性可能。而增大的淋巴结也不一定是转移, 也可能是反应性增生。虽然大小是评估结直肠癌淋巴

结状况的重要指标, 但因良恶性淋巴结之间大小存在重叠, 其价值有限^[7], 因此仅根据淋巴结的直径或短径判断是否为转移性是不可靠的。也有研究^[8]以短径与长径的比值来判断有无淋巴结转移, 但文露等^[9]研究表明, 直肠癌系膜区淋巴结长短径比值的差异无助于判断有无淋巴结转移。

2 功能MRI定量参数评估直肠癌淋巴结转移

2.1 DWI

孤立的肿瘤细胞和微转移的恶性淋巴结可能在形态学尚未发生改变前, 其在病理生理学上已经发生明显的变化, 例如肿瘤细胞已侵入但其大小还属于正常范畴。而淋巴结在DWI上信号的改变要早于形态学的变化, 测量ADC值或eADC值可定量分析淋巴结, 因此DWI对淋巴结定性诊断有明显的优势。有研究^[10]表明, DWI比常规T2WI对于淋巴结的检出率高约6%, Seber等^[11]的研究结果显示, 良性淋巴结的ADC值高于恶性淋巴结, 其中良性淋巴结ADC值范围为 $(0.6 \sim 1.2) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 恶性淋巴结ADC值范围为 $(0.3 \sim 1.2) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 当ADC值为 $0.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时, 其诊断淋巴结转移的灵敏度为76.4%, 而特异度为85.7%, 准确度达80.6%, 这说明DWI有助于诊断淋巴结转移, 但从研究结果看, 转移性淋巴结与非转移性淋巴结的ADC值有所重叠, 并不能完全鉴别良恶性淋巴结。骆玉辉等^[12]的研究也表明, 直肠癌转移性淋巴结ADC值显著高于良性淋巴结。但由于不同研究中样本量的大小、 b 值的选择、ADC值数学算法模型、感兴趣区 (region of interest, ROI) 的选择等存在差异, ADC值对直肠癌淋巴结转移预测价值高低不一, 因此推动ADC值在直肠癌淋巴结转移评估中的应用仍需进一步探索研究。随着MRI技术的不断革新, 以DWI为基础发展的体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM) 成像及弥散峰度成像 (diffusion kurtosis imaging, DKI) 在直肠癌淋巴结转移预测中崭露头角。康立清等^[13]对45例直肠癌患者的研究表明, IVIM-DWI的单纯弥散系数 (diffusion coefficient, D) 及DCE-MRI的灌注容量转移常

数 (volume transfer constant, K^{trans}) 对直肠癌盆腔淋巴结转移具有较高诊断价值, 两者联合应用可提高诊断效能, 灵敏度达91.4%, 特异度为82.1%。无论是改进传统的ADC值测量方式, 还是联合新的定量测量参数, 均可在一定程度上提高ADC值在直肠癌淋巴结转移评估中的准确度。

2.2 DCE-MRI

DCE-MRI是一种可以反映组织微循环状态的无创功能成像, 可对组织的血流灌注及微血管渗透状态进行半定量与定量分析。定量分析可以计算ROI内的对比剂浓度, 提高不同研究结果的可比性^[14], 在评价淋巴结转移方面应用前景十分广阔。

半定量分析是根据时间-信号强度曲线得出的半定量参数 (如达峰时间、强化峰值、早期强化率等) 评价ROI强化的血流动力学特征。半定量分析具有较好的空间分辨力, 无需应用药代动力学模型且半定量参数易于测量。文露等^[9]关于38例直肠癌患者应用IVIM-DWI及DCE-MRI鉴别直肠系膜淋巴结转移的应用价值研究中显示, DCE-MRI中的半定量参数, 如对比增强比 (CER)、前90 s增强曲线下面积 (iAUC90) 和前180 s增强曲线下面积 (iAUC180) 在转移性与非转移性淋巴结之间差异有统计学意义, CER、iAUC90、iAUC180鉴别转移性及非转移性淋巴结的灵敏度和特异度分别为85.7%和62.9%、85.7%和62.9%、50.0%和100%, 这说明DCE-MRI在直肠癌直肠系膜转移性及非转移性淋巴结的鉴别诊断中具有一定的意义。但半定量分析不能准确、直接地反映组织中对对比剂浓聚情况, 且易受心排血量、MRI采集方法等影响^[15], 因此临床应用受到一定限制。

DCE-MRI定量参数中, K^{trans} 反映对比剂从血管腔内扩散到血管腔外的信息, 血管外间隙容积比 (extravascular extracellular volume fraction, V_e) 代表血管外细胞外间隙占整个体素的容积比, 反映对比剂停留在血管外细胞外间隙中的百分比, 间接地体现了血管壁的通透性。速率常数 (rate constant, K_{ep}) 反映对比剂从血管外细胞外间隙回流到血管腔内的信息, $V_e = K^{\text{trans}}/K_{ep}$ 。

康丽清等^[13]的研究显示, 直肠癌淋巴结转移组 K^{trans} 及 V_e 值高于非转移组, K^{trans} 值诊断直肠癌盆腔淋巴结转移的灵敏度和特异度分别为85.7%及67.9%, 提示DCE-MRI中的 K^{trans} 值对直肠癌盆腔淋巴结转移具有较高诊断价值。这可能是由于微循环呈高渗状态时其灌注受限, 微循环血流量减少, 对比剂漏出率降低, 故 K^{trans} 值降低。当然, 定量分析受限于扫描技术的规范性、无统一的有效截点等, 将 K^{trans} 等DCE-MRI定量参数作为标准预测直肠癌淋巴结转移还具有一定的争议。另外, 扫描时间过长、计算前的运动校正, 以及如何选择恰当的药代动力学模型等也是DCE-MRI在预测直肠癌淋巴结转移中亟待解决的问题。

2.3 其他功能成像

除DWI、DCE-MRI外, 磁共振波谱成像 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 及血氧水平依赖磁共振成像 (blood oxygenation level-dependent MRI, BOLD-MRI) 等功能成像也相继应用于直肠癌。MRS是唯一能够测定活体组织某一特定区域化学成分的非创性的检测手段, 目前以氢质子波谱 ($^1\text{H-MRS}$) 应用最为广泛。组织内胆碱及其代谢产物含量的变化反映细胞代谢水平的改变, 由于恶性肿瘤细胞增殖旺盛, 快速的细胞分裂导致组织内胆碱代谢物明显增高, $^1\text{H-MRS}$ 进行波谱分析时, 可出现异常升高的胆碱复合峰, 若对复合峰的高度或峰下面积进行计算可实现定量分析。一项应用 $^1\text{H-MRS}$ 诊断直肠癌的研究^[16]表明, 在3.2 ppm处出现复合胆碱峰可作为诊断直肠癌的依据, 而新辅助放化疗后, 原有的复合胆碱峰消失, 提示 $^1\text{H-MRS}$ 可能具有评估直肠癌新辅助化疗后效果的价值。目前尚未见MRS在直肠癌淋巴结转移预测中的研究报道。BOLD-MRI可通过定量测量表观-自旋弛豫率 (apparent spin-spin relaxation rate, $R2^*$) 的变化, 跟踪组织氧代谢及血流动力学变化。Atkin等^[17]对15例直肠癌患者进行BOLD-MRI, 发现肿瘤组织 $R2^*$ 值与患者血管内皮生长因子的表达相关。在精准医疗的时代背景下, BOLD-MRI等能检测肿瘤组织氧代谢的非创成像将可能为早期监测及评估直肠癌淋巴结转移提供新思路。但由

于肠道蠕动、肠道内存在气体等原因, MRS、BOLD-MRI等目前主要应用于中枢神经系统, 应用于直肠癌还有赖于新的快速扫描技术的出现。

3 影像组学对直肠癌淋巴结转移的评估

影像组学是指对计算机体层成像 (computed tomography, CT)、MRI和正电子发射体层成像 (positron emission tomography, PET)/CT等大量医学图像进行高通量影像学特征提取并定量分析, 找出病变影像学的标识物, 尽可能地对疾病进行精准预测、诊断及预后评估等^[18]。影像组学与传统影像学不同, 它是一种多学科交叉、多种成像方式相结合的技术, 其工作流程主要包括图像采集获取、图像分割、图像特征提取和量化、特征选择、模型建立5个阶段。第一步, 基于大数据分析影像组学对图像原始数据的采集提出了严格要求。必须规范CT、PET/CT和MRI的扫描参数 (如层厚、序列和卷积核等), 这样有利于影像组学的特征提取。第二步, 在获取了大量标准化医学影像数据后, 借动手动、半自动或全自动图像分割软件准确地对肿瘤或正常组织进行分割, 该步骤是影像组学分析关键的一步。第三步, 高通量的特征提取是影像组学分析的核心, 可以通过软件来提取, 不同软件的配合使用有助于获取更加全面的影像组学特征。其特征包括形态学特征、一阶灰度直方图特征、二阶和高阶纹理特征、融合和分形特征。第四步, 特征选择的方法是根据变量的稳定程度或相关性制定一个评分标准, 以此标准对变量进行筛选。第五步, 建立模型预测是影像组学分析的突破点, 可作为诊断和疗效预测的辅助工具。目前, 有许多机器学习的方法可被用于建立基于影像组学特征的预测和分类模型, 例如logistic回归模型。

谭显政等^[19]就基于影像组学分类器术前预测直肠非黏液性腺癌淋巴结转移的研究中显示, 由5个影像组学特征构建的分类器与淋巴结转移状态有关。在训练样本和验证样本中, 影像组学分类器诊断淋巴结转移的曲线下面积分别为0.874 (95% CI: 0.787~0.960) 和0.878 (95% CI: 0.727~1.000), 形态学标准诊断淋巴结转移的曲线下面积分别为0.619 (95% CI: 0.487~0.752)

和0.556 (95% CI: 0.355~0.756)。无论是训练样本还是验证样本, 影像组学分类器的诊断效能均高于形态学标准, 这说明通过影像组学分析预测淋巴结转移的能力高于传统的形态学标准。影像组学提供了大量无形数据, 是非常有前景的方法, 但其在临床实践中仍存在诸多挑战, 可能导致研究结果的重复性差等。目前影像组学在直肠癌淋巴结转移中的应用研究多为相关性及回顾性研究^[20], 且一般分析直肠肿块影像学特征来预测术前分期情况, 但直肠肿块并不能完全体现淋巴结本身特征, 提取淋巴结的影像学特征来预测淋巴结是否存在转移更为准确。单嫣娜等^[21]提取动态增强MRI影像组学特征预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的前瞻性研究中显示, 均匀度、全角度集群突出方差、全角度相关性、长行程优势及表容比5个影像组学特征构建的乳腺癌腋窝淋巴结转移预测模型, 该模型预测淋巴结转移的灵敏度、特异度、准确度分别为89.3%、92.6%、92.6%, 这说明影像组学特征构建的预测模型能无创地对淋巴结转移风险作出有效评估。

综上所述, 在精准医疗的时代背景下, 基于传统MRI形态学指标预测直肠癌淋巴结转移已难以满足临床的需求, 而各种MRI定量参数分析的出现则有望突破直肠癌术前N分期的瓶颈, 为制订个性化的治疗方案提供参考。但现阶段评估术前直肠癌淋巴结转移的定量研究多基于单一的研究对象, 缺乏统一的高质量的测量标准及结果解读标准, 因此, 开展标准化、大样本、多中心的研究十分必要。另外, 由于各种评估参数各有优劣, 多参数综合评价可实现优势互补, 提高诊断的准确度^[22-23], 选择合适的参数组合构建高效的术前直肠癌分期也将是未来工作的重点。

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG S W, SUN K X, ZHENG R S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015 [J]. J Natl Cancer Cent, 2021, 1(1): 2-11.
- [2] ZHANG H M, ZHANG C D, ZHENG Z X, et al. Chemical shift effect predicting lymph node status in rectal cancer using high-resolution MR imaging with node-for-node matched histopathological validation [J]. Eur Radiol, 2017, 27(9): 3845-3855.

- [3] BENSON A B, VENOOK A P, AI-HAWARY M M, et al. Rectal cancer, version 2. 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J] . J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(7): 874-901.
- [4] LI X T, SUN Y S, TANG L, et al. Evaluating local lymph node metastasis with magnetic resonance imaging, endoluminal ultrasound and computed tomography in rectal cancer: a meta-analysis [J] . Colorectal Dis, 2015, 17: O129-O135.
- [5] BEETS-TAN R G H, LAMBREGTS D M J, MAAS M, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting [J] . Eur Radiol, 2013, 23(9): 2522-2531.
- [6] GRÖNE J, LOCH F N, TAUPITZ M, et al. Accuracy of various lymph node staging criteria in rectal cancer with magnetic resonance imaging [J] . J Gastrointest Surg, 2018, 22(1): 146-153.
- [7] LANGMAN G, PATEL A, BOWLEY D M. Size and distribution of lymph nodes in rectal cancer resection specimens [J] . Dis Colon Rectum, 2015, 58(4): 406-414.
- [8] 张 文, 李永琦. CT与MRI在术前诊断直肠癌淋巴结转移中的临床应用价值对比 [J] . 中国肛肠病杂志, 2018, 38(11): 7-9.
- [9] 文 露, 侯 静, 卢 强, 等. MR IVIM-DWI及DCE-MRI对直肠癌系膜淋巴结良恶性的诊断价值 [J] . 实用放射学杂志, 2017, 33(2): 221-225.
- [10] HEIJNEN L A, LAMBREGTS D M, MONDAL D, et al. Diffusion-weighted MR imaging in primary rectal cancer staging demonstrates but does not characterise lymph nodes [J] . Eur Radiol, 2013, 23(12): 3354-3360.
- [11] SEBER T, CAGLAR E, UYLAR T, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging: differentiation of benign and malignant lymph nodes in different regions of the body [J] . Clin Imaging, 2015, 39(5): 856-862.
- [12] 骆玉辉, 滕录霞, 张远鸿, 等. MRI-DWI技术对直肠癌及术前分期的诊断价值分析 [J] . 医学影像学杂志, 2018, 28(1): 121-123.
- [13] 康立清, 郭索引, 赵 梦, 等. IVIM-DWI联合DCE-MRI诊断直肠癌盆腔淋巴结转移的价值 [J] . 磁共振成像, 2019, 10(8): 583-588.
- [14] 卢光明. 动态对比增强MRI的应用与进展 [J] . 中华放射学杂志, 2015, 49(6): 406-409.
- [15] HUANG B S, WONG C S, WHITCHER B, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for characterising nasopharyngeal carcinoma: comparison of semiquantitative and quantitative parameters and correlation with tumour stage [J] . Eur Radiol, 2013, 23(6): 1495-1502.
- [16] KIM M J, LEE S J, LEE J H, et al. Detection of rectal cancer and response to concurrent chemoradiotherapy by proton magnetic resonance spectroscopy [J] . Magn Reson Imaging, 2012, 30(6): 848-853.
- [17] ATKIN G, TAYLOR N J, DALEY F M, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging is a poor measure of rectal cancer angiogenesis [J] . Br J Surg, 2006, 93(8): 992-1000.
- [18] 李高仙, 徐 成, 任嘉梁. 基于高分辨T2WI影像组学判定直肠癌术前T分期 [J] . 中国医学影像技术, 2019, 35(8): 1224-1228.
- [19] 谭显政, 陈 浩, 张 亭, 等. 基于影像组学分类器术前预测直肠非黏液性腺癌淋巴结转移 [J] . 中南大学学报(医学版), 2019, 44(3): 271-276.
- [20] MA X, SHEN F, JIA Y, et al. MRI-based radiomics of rectal cancer: preoperative assessment of the pathological features [J] . BMC Med Imaging, 2019, 19(1): 86.
- [21] 单嫣娜, 龚向阳, 丁忠祥, 等. 动态增强MRI影像组学特征预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值 [J] . 中华放射学杂志, 2019, 53(9): 742-747.
- [22] FU Y, LIU X C, YANG Q, et al. Radiomic features based on MRI for prediction of lymphovascular invasion in rectal cancer [J] . Chin J Acad Radiol, 2019, 2(2): 13-22.
- [23] MENG X C, XIA W, XIE P Y, et al. Preoperative radiomic signature based on multiparametric magnetic resonance imaging for noninvasive evaluation of biological characteristics in rectal cancer [J] . Eur Radiol, 2019, 29(6): 3200-3209.

(收稿日期: 2020-05-22 修回日期: 2020-06-17)