

· 临床研究 ·

经直肠超声联合表观弥散系数预测直肠癌新辅助化疗后缓解的价值

王凯明 陈元宦 张博茗

摘要 **目的** 探讨经直肠超声(ERUS)联合表观弥散系数(ADC)预测直肠癌新辅助化疗后完全缓解(pCR)的价值。**方法** 回顾性分析于我院行新辅助化疗的 118 例直肠癌患者的临床检查资料,所有患者均于新辅助化疗前及化疗后 8 周行 ERUS 检查和弥散加权成像检查,观察 ERUS 测得的肿瘤距肛缘距离、肿瘤长度和厚度变化情况,获得化疗前后 ADC。采用 Spearman 相关性分析法分析 ERUS 参数、ADC 与肿瘤退缩分级(TRG)的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 ERUS 参数联合 ADC 对直肠癌新辅助化疗后 pCR 的预测价值。**结果** 新辅助化疗后疗效评估结果显示,TRG 0、TRG 1、TRG 2、TRG 3 级分别为 35、26、45、12 例;pCR 组 35 例,非 pCR 组 83 例。pCR 组与非 pCR 组化疗前后肿瘤距肛缘距离、肿瘤长度和厚度、ADC 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$);组内比较显示,化疗后两组肿瘤距肛缘距离、ADC 均高于化疗前,肿瘤长度和厚度均小于化疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。Spearman 相关性分析显示,肿瘤距肛缘距离、ADC 与 TRG 均呈负相关($r = -0.459$ 、 -0.720 , 均 $P < 0.05$),肿瘤长度和厚度与 TRG 均呈正相关($r = 0.471$ 、 0.397 , 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,肿瘤距肛缘距离、肿瘤长度和厚度、ADC 预测直肠癌新辅助化疗后 pCR 的曲线下面积分别为 0.817、0.683、0.857、0.742,联合应用预测的曲线下面积为 0.994。**结论** ERUS 联合 ADC 对直肠癌新辅助化疗后 pCR 有较好的预测价值。

关键词 超声检查,经直肠;弥散加权成像;表观弥散系数;直肠肿瘤,恶性;完全缓解;新辅助化疗
[中图分类号]R445.1;R735.3 [文献标识码]A

Value of endorectal ultrasound combined with apparent diffusion coefficient in predicting remission of rectal cancer after neoadjuvant chemotherapy

WANG Kaiming, CHEN Yuanhuan, ZHANG Boming

Department of Ultrasound, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the value of endorectal ultrasound (ERUS) and apparent diffusion coefficient (ADC) in predicting pathologic complete remission (pCR) of rectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. **Methods** The clinicopathological data of 118 patients with rectal cancer who received neoadjuvant chemotherapy in our hospital were retrospectively analyzed. All patients underwent ERUS and diffusion-weighted imaging before and 8 weeks after neoadjuvant chemotherapy. The changes of the distance from the tumor to anal verge, tumor length and thickness were measured by ERUS, and the ADC was calculated before and after chemotherapy. The correlation between ERUS parameters, ADC and tumor regression grade (TRG) was analyzed by Spearman correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of ERUS parameters combined with ADC for pCR after neoadjuvant chemotherapy for rectal cancer. **Results** The results after neoadjuvant chemotherapy showed that TRG 0, TRG 1, TRG 2 and TRG 3 were 35, 26, 45 and 12 cases, respectively. There were 35 cases in the pCR group and 83 cases in the non-pCR group. There were significant differences in ADC, distance from tumor to anal verge, tumor length and thickness between the pCR group and the non-pCR group before and after chemotherapy (all $P < 0.001$). The intra group comparison showed that the distance from tumor to anal verge and the ADC in two groups after chemotherapy were higher than those before chemotherapy, and the tumor length and thickness were lower than those before chemotherapy. The difference were statistically significant (all $P < 0.001$). Spearman correlation analysis showed that the distance from tumor to anal verge and ADC were negatively correlated with TRG ($r = -0.459$, -0.720 , both $P < 0.05$), while tumor length and thickness were positively correlated with TRG ($r = 0.471$, 0.397 , both $P < 0.05$). The results

of ROC curve analysis showed that the area under the curve of the distance from the tumor to anal verge, tumor length and thickness, ADC for predicting pCR after neoadjuvant chemotherapy for rectal cancer were 0.817, 0.683, 0.857 and 0.742, respectively, and AUC of combined application was 0.994. **Conclusion** ERUS combined with ADC has high predictive value for pCR of rectal cancer after neoadjuvant chemotherapy.

KEY WORDS Ultrasonography; endorectal; Dispersion-weighted imaging; Apparent diffusion coefficient; Rectal tumor, malignant; Pathologic complete remission; Neoadjuvant chemotherapy

直肠癌为消化道常见恶性肿瘤,病变位置较深,手术治疗效果不佳,术后易复发。新辅助化疗作为直肠癌有效治疗方式之一,不仅可提高低位直肠癌患者的保肛率,还可有效降低肿瘤的复发率和转移率,改善患者预后^[1]。文献^[2]报道,肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)与直肠癌的复发和转移密切相关,新辅助化疗后患者可出现不同程度的肿瘤退缩,完全缓解(pCR)率达10%~30%,有利于患者临床个体化治疗方案的制定,故准确评估直肠癌患者新辅助化疗后pCR十分必要。MRI对直肠癌治疗效果的评估具有一定价值,弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)为MRI检查方式之一,其定量参数表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)可有效评估肿瘤弥散特性^[3]。经直肠超声(endorectal ultrasound, ERUS)可观察肿瘤长度、厚度及体积的变化,可作为直肠癌新辅助化疗后pCR的辅助评估指标^[4]。本研究旨在探讨ERUS联合ADC预测直肠癌新辅助化疗后pCR的价值,以期为直肠癌患者制定个体化治疗方案提供参考。

资料与方法

一、研究对象

选取2018年4月至2021年4月在我院行新辅助化疗的直肠癌患者118例,男72例,女46例,年龄29~80岁,平均(54.65±8.72)岁;体质量指数18~28 kg/m²,平均(22.35±3.88)kg/m²。纳入标准:①符合《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》标准^[5],均经病理确诊;②肿瘤距离肛缘10 cm以内;③均行新辅助化疗和ERUS检查。排除标准:①合并结肠癌;②检查资料不完整;③化疗前及化疗过程中出现肝转移及/或其他远处转移。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. ERUS检查:使用GE Logiq E 9彩色多普勒超声诊断仪,经直肠腔内端扫式探头及双平面探头,频率5~9 MHz。患者取左侧卧位,由肛门注入50 ml耦合剂充盈直肠,置入探头,超过肿瘤上缘后顺时针转动探头行全方位检查,观察肿瘤大小、位置、形态等。然后使

用双平面探头,先使用线阵模式纵向扫查,采集肿瘤最长径纵切面图像;再行横向扫查,采集肿瘤最厚径横切面图像,获得肿瘤距肛缘距离、肿瘤长度和厚度。上述参数均由同一具有3年以上工作经验的超声医师重复测量3次,取平均值。

2. DWI检查:使用西门子Prisma 3.0T磁共振成像仪,12通道相控阵体部线圈。患者均于新辅助化疗前后先行常规T2WI及T1WI序列,以矢状位为参考指导轴位,平行于肛管行冠状图像扫描。常规扫描后行DWI检查,软件自动计算ADC,感兴趣区(ROI)参照相应的T2加权像在轴位ADC图上沿肿瘤边缘勾画肿瘤组织,由两名经验丰富的影像医师协商选取ROI,每个病灶划定3个ROI进行测量,取平均值为该病灶的ADC。

3. 新辅助化疗方案:118例直肠癌患者均行常规放疗,放射野涉及肿瘤、瘤床及其周围2~5 cm的安全边缘、骶前淋巴结和髂内淋巴结,放射剂量45.0~50.4 Gy,于25~28次完成,单次剂量1.8~2.0 Gy。放疗期间同时口服卡培他滨825 mg/m²,每日2次。放疗后予以卡培他滨+奥沙利铂继续化疗,周期为2周。

4. 疗效评判标准及分组:参考美国癌症联合委员会第8版^[6]癌症分期标准,采用TRG评估直肠癌术前新辅助化疗效果。TRG 0级:完全退缩,无肿瘤细胞残留;TRG 1级:中等退缩,存在小病灶肿瘤残留;TRG 2级:轻微退缩,肿瘤残留,可见大量纤维化间质;TRG 3级:无退缩,肿瘤残留,无或少量肿瘤细胞坏死。TRG 0级判为pCR组,TRG 1~3级判为非pCR组。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验。ERUS参数、ADC与TRG的相关性分析采用Spearman相关性分析法;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估ERUS参数联合ADC对直肠癌新辅助化疗后pCR的预测价值,计算曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

新辅助化疗后疗效评估结果显示,TRG 0、TRG 1、TRG 2、TRG 3级分别为35、26、45、12例;pCR组35例,

非pCR组83例。

一、直肠癌患者新辅助化疗前后ERUS参数及ADC比较

1.118例直肠癌患者新辅助化疗后肿瘤距肛缘距离、ADC均高于化疗前,肿瘤长度和厚度均小于化疗前,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。见表1。

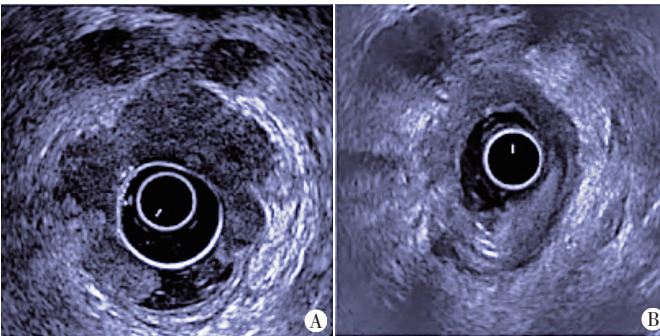
2.组间比较显示,pCR组和非pCR组化疗前后肿瘤距肛缘距离、肿瘤长度和厚度、ADC比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$);组内比较显示,化疗后两组肿瘤距肛缘距离、ADC均高于化疗前,肿瘤长度和厚

表1 直肠癌患者新辅助化疗前后ERUS参数及ADC比较($\bar{x}\pm s$)

时间	ERUS参数			ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)
	肿瘤距肛缘距离 (mm)	肿瘤长度 (mm)	肿瘤厚度 (mm)	
化疗前	46.65 $\pm$ 6.13	38.48 $\pm$ 4.19	15.26 $\pm$ 2.59	1.16 $\pm$ 0.17
化疗后	51.16 $\pm$ 6.52	19.21 $\pm$ 6.12	8.45 $\pm$ 2.25	1.48 $\pm$ 0.21
<i>t</i> 值	5.474	28.223	21.562	12.866
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

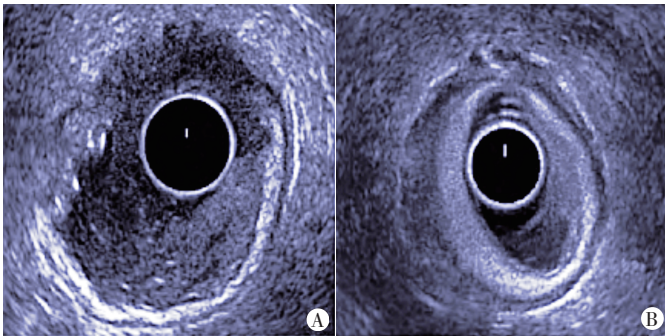
ERUS:经直肠超声;ADC:表观弥散系数

度均小于化疗前,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。见图1,2和表2。



A:化疗前肿瘤长度39.54 mm,厚度16.03 mm;B:化疗后肿瘤长度20.51 mm,厚度8.47 mm

图1 pCR组同一患者化疗前后ERUS图



A:化疗前肿瘤长度38.68 mm,厚度15.88 mm;B:化疗后肿瘤长度31.09 mm,厚度11.52 mm

图2 非pCR组同一患者化疗前后ERUS图

表2 pCR组与非pCR组新辅助化疗前后ERUS参数及ADC比较($\bar{x}\pm s$)

组别	ERUS参数			ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)
	肿瘤距肛缘距离 (mm)	肿瘤长度 (mm)	肿瘤厚度 (mm)	
pCR组				
化疗前	50.97 $\pm$ 5.66 ^a	35.45 $\pm$ 3.41 ^a	13.69 $\pm$ 2.64 ^a	1.35 $\pm$ 0.12 ^a
化疗后	55.32 $\pm$ 4.82 ^{ab}	15.83 $\pm$ 2.54 ^{ab}	7.14 $\pm$ 1.19 ^{ab}	1.55 $\pm$ 0.15 ^{ab}
非pCR组				
化疗前	44.83 $\pm$ 5.39	39.76 $\pm$ 3.84	15.93 $\pm$ 2.27	1.08 $\pm$ 0.12
化疗后	49.40 $\pm$ 5.33 ^b	20.59 $\pm$ 2.46 ^b	8.88 $\pm$ 1.29 ^b	1.39 $\pm$ 0.17 ^b

与非pCR组同一时间点比较,^a $P<0.001$;与同组化疗前比较,^b $P<0.001$ 。ERUS:经直肠超声;ADC:表观弥散系数

二、相关性分析

Spearman相关性分析显示,肿瘤距肛缘距离、ADC与TRG均呈负相关($r=-0.459$ 、 -0.720 ,均 $P<0.05$),肿瘤长度、厚度与TRG均呈正相关($r=0.471$ 、 0.397 ,均 $P<0.05$)。

三、ROC曲线分析

ROC曲线分析结果显示,当ADC为 $1.555\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$,肿瘤距肛缘距离为50.81 mm,肿瘤长度为19.25 mm,厚度为7.535 mm时,预测直肠癌新辅助化疗后pCR的敏感性分别为62.9%、91.4%、54.3%、77.1%,特异性分别为88.0%、66.3%、75.9%、92.8%,AUC分别为0.742、

0.817、0.683、0.857。将上述参数纳入Logistic回归模型,获得联合预测的公式:四项联合=ADC-3.748/(-523.643) $\times$ 肿瘤距肛缘距离+5.713/(-523.643) $\times$ 肿瘤长度+24.413/(-523.643) $\times$ 肿瘤厚度,各参数联合应用预测的AUC为0.994,敏感性、特异性分别为97.1%、97.6%。见图3。

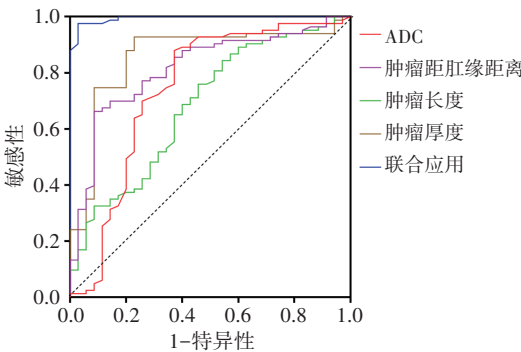


图3 ERUS参数、ADC单独及联合应用预测直肠癌新辅助化疗后pCR的ROC曲线图

讨论

研究^[7]显示,直肠癌新辅助化疗后pCR患者5年生存率可达80%,而非pCR患者仅为60%左右。新辅助化疗可有效提高非pCR患者生存率;而对于pCR患者而言,外科手术化疗方案在提高其生存率的同时,

还可避免根治性手术创伤及并发症的发生,提高患者生存质量。因此,准确评估直肠癌新辅助化疗疗效,对患者个体化治疗方案的制定及生存率的提高至关重要。

目前临床评估肿瘤化疗疗效多采用 CT、MRI 及 PET-CT 等方法,但常规检查肿瘤形态及大小变化对检出较小病灶及残余肿瘤较困难,准确性欠佳。有学者^[8]发现 DWI 对残余肿瘤可表现为高信号,而对非肿瘤表现为低信号,且其定量参数 ADC 可通过细胞分子水平反映肿瘤弥散特性。直肠癌患者新辅助化疗后肿瘤坏死纤维化, T2 序列呈低信号,即使化疗后得到缓解,但其瘢痕内仍可能伴有残余肿瘤^[9]。DWI 能够对残留肿瘤活性进行评估, ADC 作为 DWI 的量化指标,可准确反映病变扩散的受限程度,且 ADC 升高与肿瘤坏死相关^[10]。文献^[11]报道,直肠癌患者化疗后, pCR 患者 ADC 显著高于非 pCR 患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究结果显示,新辅助化疗后直肠癌患者 ADC 较化疗前升高,且 pCR 组高于非 pCR 组,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。表明新辅助化疗后肿瘤发生坏死,肿瘤活性降低, ADC 升高,且 ADC 越高,缓解效果越明显。与研究^[12]结果一致。

影像学检查观察肠壁结构情况在直肠癌疗效评估中有一定作用,但新辅助化疗后患者直肠壁多呈现纤维化,且周围组织炎症水肿,可能对疗效评估有一定影响^[12]。TRG 为肿瘤化疗后疗效的评估标准,而 ERUS 可有效监测化疗前后肿瘤距肛缘距离、肿瘤长度和厚度变化,反映肿瘤退缩程度。本研究结果显示,直肠癌患者新辅助化疗后肿瘤距肛缘距离、肿瘤长度和厚度均较化疗前缩小 (均 $P < 0.001$),说明化疗后肿瘤出现退缩。另外, pCR 组患者化疗后肿瘤距肛缘距离高于非 pCR 组,肿瘤长度和厚度均小于非 pCR 组,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$),表明 pCR 组治疗效果更佳,肿瘤退缩程度更明显。既往研究^[13]指出,肿瘤患者新辅助化疗后形态学上退缩越明显,则化疗后缓解效果越佳。本研究结论与其基本一致。

本研究 ROC 曲线分析显示,肿瘤距肛缘距离、肿瘤长度和厚度对新辅助化疗后 pCR 均有一定预测价值,但低于陈丽梅等^[14]研究结果。原因可能为:直肠为空腔脏器,易受外力作用而发生变化,因此 ERUS 测量肿瘤最大长度和厚度时可能出现误差。本研究中 ADC 预测直肠癌新辅助化疗 pCR 的 AUC 为 0.742,敏感性、特异性分别为 62.9%、88.0%,提示 ADC 对直肠癌新辅助化疗后 pCR 具有一定预测价值,但仍存在一定误差。分析原因可能为:肿瘤化疗后出现退缩,其体积缩小、组织水肿、纤维化及炎症等均可导致弥散

受限,造成误差。考虑 DWI 和 ERUS 检查的局限性,本研究将二者联合应用,发现 ERUS 参数联合 ADC 预测直肠癌新辅助化疗后 pCR 的 AUC、敏感性及特异性分别为 0.994、97.1%、97.6%,提示联合应用的预测价值更高,将肿瘤弥散特性与肠壁结构的检查相结合,可有效显示直肠癌新辅助化疗后残余肿瘤活性与肿瘤退缩情况,对临床缓解情况预测更全面、准确。

综上所述, ERUS 联合 ADC 预测直肠癌新辅助化疗后 pCR 的价值更高,可为新辅助化疗后患者个体化治疗提供可靠的术前评估依据。

参考文献

- [1] Fokas E, Allgäuer M, Polat B, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(34): 3212-3222.
- [2] 万丽娟, 张翀达, 张红梅, 等. 磁共振 T2WI 肿瘤相关信号指标预测局部进展期直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解的价值 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(11): 837-843.
- [3] 唐浩杰, 任莹. 扩散加权成像及体素内不相干运动在预测局部进展期直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解方面的研究进展 [J]. 中国医药, 2019, 14(2): 304-307.
- [4] 凌通, 陆绍龙, 叶志华, 等. 经直肠超声、CT 及 MRI 在局部进展期直肠癌新辅助治疗后再分期中的应用价值 [J]. 广西医学, 2019, 41(4): 454-459.
- [5] 国家卫生计生委医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2017 年版) [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(1): 92-106.
- [6] Weiser MR. AJCC 8th edition: colorectal cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(6): 1454-1455.
- [7] Ao A, Kb A, Jd B, et al. Disparities in neoadjuvant radiation dosing for treatment of rectal cancer [J]. Am J Surg, 2020, 220(4): 987-992.
- [8] 胡飞翔, 张换, 汤伟, 等. 常规弥散加权成像表观弥散系数在局部进展期直肠癌新辅助放化疗疗效评价中的应用价值 [J]. 中国全科医学, 2018, 21(6): 658-664.
- [9] 肖毅, 孙蕊, 徐徕. 直肠癌新辅助治疗后临床完全缓解的临床评估 [J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(8): 726-730.
- [10] 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.
- [11] 许宁, 黄凤昌, 李文亮, 等. 磁共振肿瘤退缩分级和表观弥散系数对局部进展期直肠癌新辅助治疗后病理完全缓解的预测价值 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(4): 359-365.
- [12] Tabchouri N, Eid Y, Manceau G, et al. Neoadjuvant treatment in upper rectal cancer does not improve oncologic outcomes but increases postoperative morbidity [J]. Anticancer Res, 2020, 40(6): 3579-3587.
- [13] 孙蕊, 张瀚鱼, 齐亚飞, 等. 直肠 MRI 与直肠超声预测直肠癌新辅助治疗后完全缓解临床价值研究 [J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(3): 260-265.
- [14] 陈丽梅, 刘小银, 张文静, 等. 经直肠超声评估局部进展期直肠癌新辅助治疗疗效的应用价值 [J]. 中华超声影像学杂志, 2019, 28(8): 691-695.

(收稿日期: 2021-09-19)