·MR 影像学新技术专题·

子宫内膜癌体素内不相干运动与动态增强参数相关性研究

林澄昱，何泳蓝，戚亚菲，王小奇，周海龙，李源，孙昊，向阳，金征宇，薛华丹

【摘要】 **目的**：探索子宫内膜癌病灶体素内不相干运动 IVIM 定量参数与动态增强 DCE-MRI 定量参数的相关性。**方法**：2017 年 11 月－2018 年 12 月，前瞻纳入 36 例活检病理证实的子宫内膜癌患者行子宫 IVIM 及 DCE 扫描。两名放射科医生独立测量病灶最大层面的 D、D＊、f、TTP、wash-in、wash-out、Ktrans 和 Kep。计算观察者间组内相关系数评估测量一致性。应用 Pearson 和 Spearman 相关性分析评估各项参数的相关性。**结果**：观察者间测量一致性良好（ICC＞0.8）。D 与 Kep 中度正相关，Pearson $r=0.410$，$p=0.013$；f 与 wash-in 弱正相关，Pearson $r=0.375$，$p=0.024$；f 与 wash-out 中度正相关，Pearson $r=0.483$，$p=0.003$；f 与 TTP 弱负相关，Spearman $r=-0.326$，$p=0.049$，f×D＊与 wash-out 中度正相关，Spearman $r=0.434$，$p=0.013$。**结论**：子宫内膜癌病灶 IVIM 参数与 DCE 各参数间存在相关性，IVIM MR 有望不依赖对比剂增强评价病灶血供特征。

【关键词】 子宫内膜肿瘤；体素内不相干运动；动态增强磁共振成像增强

【中图分类号】R445.2；R737.33 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2019)10-1088-04

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.10.007 开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Correlation of parameters of intravoxel motion incoherent and dynamic contrast-enhanced MR imaging in lesion of endometrial cancer

LIN Cheng-Yu, HE Yong-Lan, QI Ya-Fei, et al. Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the correlation between parameters of intravoxel incoherent motion (IVIM) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in patients with endometrial cancer. **Methods**: Between November 2017 and December 2018, 36 patients pathologically confirmed of endometrial cancer were included in this prospective study. Pelvic examinations were performed in a 3.0T MR scanner. IVIM parameters (D, D＊, and f) and DCE-MRI parameters (time to peak, wash-in, wash-out, Ktrans, and Kep) were blindly measured by two radiologists. The inter-observer inter-class correlation coefficient was calculated. Pearson and Spearman's correlation was performed to evaluate the correlation among these parameters. **Results**: Excellent agreement was found between two observers (ICC＞0.8). Moderate to mild correlations was found between D and Kep (Pearson $r=0.410$, $P=0.013$), f and wash-in (Pearson $r=0.375$, $P=0.024$), f and wash-out (Pearson $r=0.483$, $P=0.003$), f and TTP (Spearman $r=-0.326$, $P=0.049$) and f×D＊ and wash-out (Spearman $r=0.434$, $P=0.013$). **Conclusion**: IVIM perfusion-related parameters demonstrated a moderate-to-mild correlation with DCE-MRI quantitative parameters in endometrial cancer and have the potential to evaluate the blood supply of the lesion.

【**Key words**】 Endometrial neoplasms; Intravoxel incoherent motion; Dynamic contrast-enhanced MR imaging

子宫内膜癌（endometrial cancer，EC）起源于子宫内膜，好发于围绝经期女性，是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一[1]。盆腔 MR 检查得益于其良好的软组织分辨力，是目前各国家或地区 EC 诊治指南中广泛推荐术前评估方法[2,3]。其中，动态增强扫描（dynamic contrast-enhanced，DCE）可以有效提升病灶检出的效率，EC 在 DCE 早期一过性增强，随后呈低强化

作者单位：100730 北京，北京协和医院放射科（林澄昱，何泳蓝，戚亚菲，周海龙，孙昊，金征宇，薛华丹）；北京协和医院妇产科（李源，向阳）；200070 飞利浦（中国）投资有限公司（王小奇）

作者简介：林澄昱（1992－），男，浙江宁波人，博士后，住院医师，主要从事女性生殖系统影像研究工作。

通讯作者：薛华丹，E-mail：bjdanna95@hotmail.com

基金项目：北京自然科学基金青年项目（7184234）

区。近来一些研究发现 DCE 的衍生参数如容积转移常数 Ktrans、速率常数 Kep、达峰时间(time to peak, TTP)、上升斜率(wash-in)及下降斜率(wash-out)与肿瘤分化级别、临床分期、治疗反应、复发等预后因素密切相关,可以反应肿瘤的微灌注环境和生物学特性[4-9]。然而,DCE 需要高压注射钆对比剂,对患者血管条件要求高,存在对比剂渗漏、过敏、肾损伤等风险,在临床使用中存在一定局限性。体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)DWI 基于多 b 值双指数模型,可以无创评估组织内因毛细血管微灌注产生的伪扩散系数 D* 及灌注系数 f,并将这一效应从传统单指数模型 DWI 所得表观扩散系数 ADC 中加以区分,得到单纯水分子扩散系数 D[10]。本研究通过前瞻队列研究,探究 IVIM 微灌注相关参数是否与 DCE 灌注及通透性相关参数存在相关性。

材料与方法

1. 研究对象

本研究经医院伦理委员会批准,所有参与者均签署知情同意书。2017 年 11 月－2018 年 12 月前瞻性纳入 EC 患者行盆腔 MR 检查,纳入标准:①经活检病理证实为 EC;②尚未行任何治疗;③无 MR 检查禁忌;共纳入 53 例,年龄 23～78 岁,中位年龄 42 岁;其中 9 例因血管条件不佳未行 DCE 扫描,8 人例因病灶过小(矢状面最大径＜1cm)无法可靠测量出组,共纳入 36 例。

2. 检查方法

采用飞利浦 Ingenia CX 3.0T 磁共振成像系统进行盆腔 MR 扫描。检查前 30 min 使用 10 mL 开塞露灌肠以减少乙状结肠及直肠内的气体,扫描前排空膀胱。常规扫描序列包括轴面及矢状面 T_2WI 和轴面 T_1WI;矢状面 IVIM-DWI 采集 8 个 b 值,分别为 0、10、20、50、100、200、400、800 s/mm^2,TR 3000 ms,TE 75 ms,视野 180 mm × 144 mm,无层间距,体素 2.5 mm×1.14 mm×3 mm,16 层扫描时间共计 3 分 32 秒;矢状面 DCE 通过 GRE 采集不压脂图像,TR 4.0 ms,TE 2.0 ms,增强前于 5°、15°两个翻转角进行两次扫描,经肘静脉高压注射器团注注入 Gd-DTPA 对比剂,随后追加 20 mL 生理盐水冲管,注射开始时同步于 8°翻转角连续扫描,视野 280 mm×280 mm,无层间距,体素 1.3 mm×1.5 mm×3 mm,时间分辨率 6s,信号平均次数为 1,21 层扫描时间共 5 分 51 秒。对比剂剂量 0.2 mmol/kg,注射流率 2.0 mL/s。

3. 图像分析

将原始数据导入飞利浦图像工作站(Intellispace Portal,版本号 10.1.0.64190)进行后处理;通过 MR Advanced Diffusion Analysis 软件包得到 EC 的 IVIM 参数分布图,双指数模型计算基于公式 $Sb/S0 = f \times \exp(-b \times D^*) + (1-f) \times \exp(-b \times D)$;通过 T_1 perfusion 软件包得到 TTP,wash-in 和 wash-out 参数分布图;通过 T_1 permeability 软件包得到 Ktrans 和 Kep 参数分布图。两名女性生殖系统影像诊断方面经验丰富的放射科医生相互独立,分别于 IVIM b＝800 和 DCE 最后一期图像中选取 EC 病灶最大层面勾画 ROI,工作站自动根据同层面 D、D*、f、TTP、wash-in、wash-out、Ktrans 和 Kep 分布图计算得到相应参数。

4. 统计学分析

使用 SPSS 23 及 Prism 7 数据分析软件。首先对各组数据进行正态分布检验和方差齐性分析。所得 D、f、Kep、Wash-in 和 Wash-out 符合正态分布,D*、TTP 和 Ktrans 不符合正态分布。对于两位测量者得到的各项参数,通过双向随机、绝对一致性模型计算观察者间组内相关系数(the intraclass correlation coefficient, ICC)评价观察者间测量一致性,ICC＞0.75 认为一致性良好。对于符合正态分布数据之间,通过 Pearson 相关性分析计算相关系数并进行检验;对于设计不符合正态分布的数据,通过 Spearman 相关性分析计算相关系数并进行检验。相关系数 r 0.8～1.0 认为两者极强相关,0.6～0.8 强相关,0.4～0.6 中度相关,0.2～0.4 弱相关,0～0.2 极弱或无相关。以 P＜0.05 为差异有统计学意义。

结 果

子宫内膜癌 IVIM 微灌注相关参数及 DCE 灌注、通透性相关参数观察者间测量一致性良好,各参数观察者间 ICC 及 95% 置信区间分别为 D, 0.901 [0.814～0.949]; D*, 0.995 [0.991～0.998]; f 0.820 [0.676～0.904]; TTP 0.996 [0.992～0.998]; wash-in 0.966 [0.935～0.982]; wash-out 0.907 [0.825～0.951]; Ktrans 0.992 [0.983～0.996]; Kep 0.986 [0.972～0.993]。IVIM 参数与 DCE 参数相关系分析方面,D 与 Kep 中度正相关,Pearson r＝0.410, P＝0.013(图 1a);f 与 wash-in 弱正相关,Pearson r＝0.375, P＝0.024(图 1b);f 与 wash-out 中度正相关,Pearson r＝0.483, P＝0.003(图 1c);f 与 TTP 弱负相关,Spearman r＝－0.326, P＝0.049(图 1d),f×D* 与 wash-out 中度正相关,Spearman r＝0.434, P＝0.013(图 1e)。

讨 论

IVIM 模型的建立基于人体组织内水分子扩散运

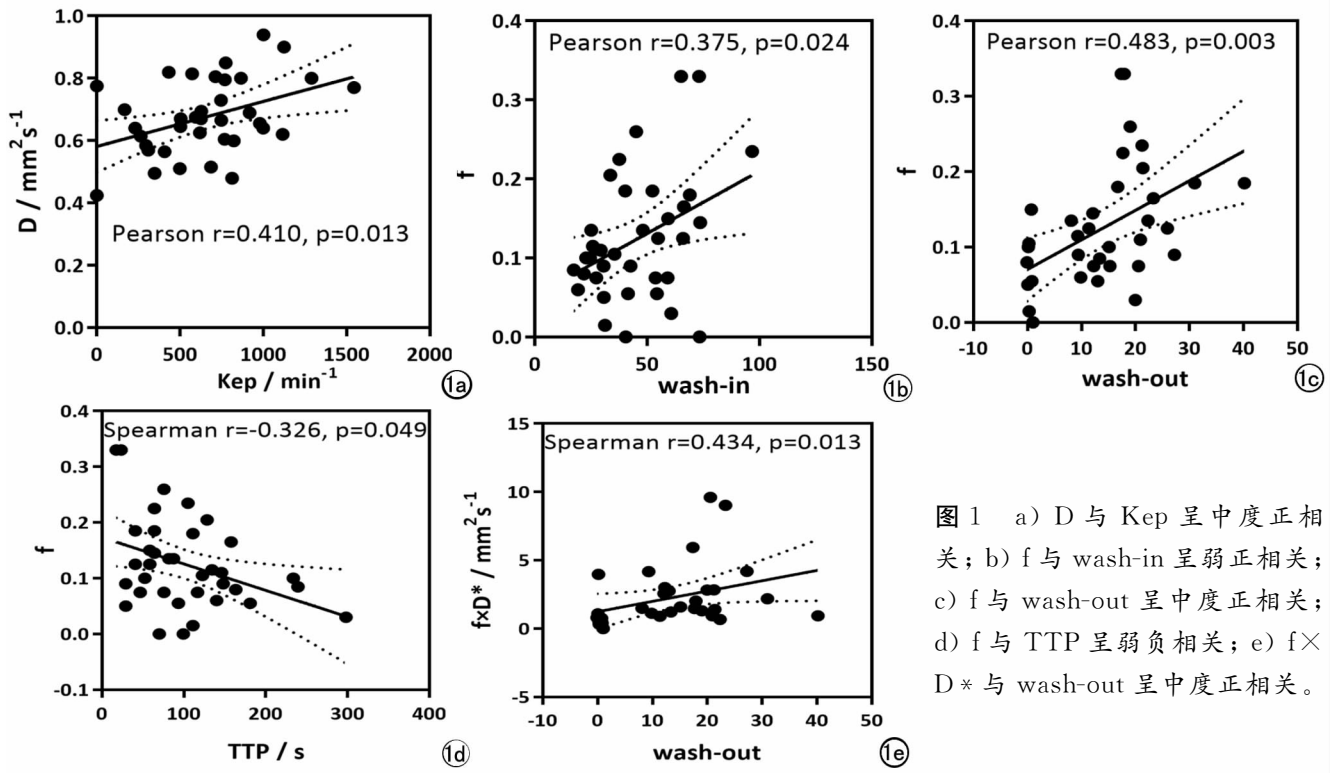

图 1 a) D 与 Kep 呈中度正相关；b) f 与 wash-in 呈弱正相关；c) f 与 wash-out 呈中度正相关；d) f 与 TTP 呈弱负相关；e) f×D* 与 wash-out 呈中度正相关。

动不符合理想正态分布模型这一事实，双指数模型在单指数 DWI-ADC 的基础上引入了毛细血管微灌注效应，将 DWI 中的信号变化分为微灌注引起的快“伪扩散”和单纯水分子运动的慢“真扩散”[10]。DCE 定量及半定量参数反应了静脉注射顺磁性对比剂后，病灶组织的 T1 弛豫时间动态变化特征。本研究联合运用 IVIM 和 DCE 技术，发现两者不同参数间存在弱-中度相关性。

DCE-MRI 灌注模型中 wash-in 和 wash-out 作为半定量参数，主要用于描述信号曲线上升和下降的斜率[11]；在 IVIM 模型中，参数 D* 反应了由毛细血管微灌注带来的伪扩散效应，而 f 则用于评价这一效应在整体扩散中的比例；病灶 f 越高，反应了毛细血管微灌注效应越强，从而对比剂进入病灶和洗脱的速率越高，达峰时间越早，这一特征与病灶信号曲线变化斜率增大、达峰时间提前相一致。Kep 作为 DCE 通透性定量分析参数，反应了单位时间内对比剂回流至微血管的量[12]，这一行为不依赖毛细血管微灌注效应，而与组织的水分子运动通透性相关，D 在 IVIM 模型中作为剔除了微灌注效应的单纯水分子扩散系数，其数值越高，表示单位时间内水分子扩散运动速度越快，这一行为可以解释与 Kep 的正相关性；在既往采用 DCE 技术对 EC 的研究中，Fasmer 等[13]发现 EC 病灶 Kep 值在高危组织学分型组中更低，并与预后不佳相关，同时，EC 病灶 ADC 值越低同样是预后不佳的因素之一，这反应了高危组织学分型病灶中细胞异型性高、排列不规则，水分子扩散受限这一特征。

子宫内膜癌患者通常由于围绝经期子宫异常出血就诊，诊断主要通过宫腔镜活检或诊断性刮宫，影像学的主要作用并非诊断而在于准确分期、判断预后，指导治疗方案[14]。现有针对 EC 的 DCE 或 IVIM 研究大多围绕形态学展开，探索其对于肌层浸润、宫颈基质受累、淋巴结转移等预后相关特征的识别能力。DCE 和 IVIM 定量参数作为评价肿瘤生物学特性、局部微血管环境的影像学标记物探究并未得到重视。Zhang 等[15]对 70 例早期 EC 患者通过多 b 值扩散模型发现，结合 ADC 和 f，对与鉴别高危及低危组的 AUC 达到 0.912，敏感度及特异度分别为 81.1%和 87.5%。进一步研究 DCE 和 IVIM 参数与 EC 病灶生物学特性的关系，有望通过 IVIM 无需注射对比剂，无创评估病灶血供特征，避免增强检查可能带来的医疗风险。

本研究存在以下局限性：①本研究有效样本量共 36 例，研究结果有待后期样本量补充的进一步验证；②EC 大多为Ⅰ型，即中高分化的子宫内膜样腺癌，而Ⅱ型即低分化的子宫内膜样腺癌或非子宫内膜样腺癌（如透明细胞癌，浆细胞癌等）相对少见。本研究共纳入 30 例Ⅰ型 EC，仅 6 例Ⅱ型 EC，受限于样本量，未在Ⅰ型和Ⅱ型两组 EC 患者中发现 IVIM 或 DCE 参数具有统计学意义的差异，进一步前瞻收集队列，分析 IVIM 及 DCE 参数在这两组间的差异，是下一步的研究计划。

综上，IVIM 定量参数，尤其灌注系数 f，与 DCE

模型中 Kep, wash-in, wash-out, TTP 等重要参数存在一定相关性。IVIM MR 有望无需注射对比剂增强，无创评估病灶血供特征。

参考文献：

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer J for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.

[2] Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening[J]. CA: A Cancer J for Clinicians, 2019, 69(3): 184-210.

[3] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2016, 27(1): 16-41.

[4] Haldorsen IS, Grüner R, Husby JA, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence[J]. Eur Radiology, 2013, 23(10): 2916-2925.

[5] Fujii S, Kido A, Baba T, et al. Subendometrial enhancement and peritumoral enhancement for assessing endometrial cancer on dynamic contrast enhanced MR imaging[J]. Eur J Radiol, 2015, 84(4): 581-589.

[6] Fukunaga T, Fujii S, Inoue C, et al. Accuracy of semiquantitative dynamic contrast-enhanced MRI for differentiating type Ⅱ from type Ⅰ endometrial carcinoma[J]. J Magnetic Resonance Imaging, 2015, 41(6): 1662-1668.

[7] Park SB, Moon MH, Sung CK, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of endometrial cancer: optimizing the imaging delay for tumour-myometrium contrast [J]. Eur Radiol, 2014, 24(11): 2795-2799.

[8] Hameeduddin A, Sahdev A. Diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in assessing response and recurrent disease in gynaecological malignancies[J]. Cancer Imaging, 2015, 15(1): 3.

[9] 陈天佑. 子宫内膜癌的 DWI 和 DCE-MRI 研究进展[J]. 放射学实践, 2015, 30(2): 183-185.

[10] Le Bihan D. What can we see with IVIM MRI? [J]. NeuroImage, 2019, 187: 56-67.

[11] 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]. La Radiologia medica, 2019, 124(5): 331-338.

[12] 满育平, 马隆佰, 吴春梅, 等. 3.0T 磁共振 ADC 值及 DCE-MRI 定量分析对颈部良恶性淋巴结鉴别诊断[J]. 放射学实践, 2019, 34(7): 729-734.

[13] Fasmer KE, Bjørnerud A, Ytre-Hauge S, et al. Preoperative quantitative dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging predict aggressive disease in endometrial cancer[J]. Acta radiologica (Stockholm, Sweden: 1987), 2018, 59(8): 1010-1017.

[14] Jang JW, Lee LJ. External beam, brachytherapy, or chemotherapy defining adjuvant therapy for early-stage and high- and high-intermediate-risk endometrial cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(21): 1778-1784.

[15] Zhang Q, Yu X, Lin M, et al. Multi-b-value diffusion weighted imaging for preoperative evaluation of risk stratification in early-stage endometrial cancer[J]. Eur J Radiol, 2019, 119: 108637.

（收稿日期：2019-08-30　修回日期：2019-09-27）