

体素内不相干运动 DWI 对子宫内膜癌术前肿瘤分级评估

邢金丽, 吴献华, 冯峰

【摘要】 目的:探讨体素内不相干运动扩散加权成像在子宫内膜癌术前肿瘤分级中应用价值。**方法:**搜集 49 例子宫内膜癌患者行单指数模型及双指数模型 DWI 检查, 其中 G1 组 15 例, G2 组 20 例, G3 组 14 例。利用 Matlab 软件测量所有病例的纯扩散系数(D)值、灌注相关扩散系数(D^*)值、灌注分数(f)值及表观扩散系数(ADC)值。分析评估各参数值与子宫内膜癌肿瘤分级之间相关性。比较不同病理级别各参数值差异, 采用 ROC 曲线分析 ADC 值及 D 值鉴别 G3 级子宫内膜癌诊断效能。**结果:**ADC 值及 D 值与子宫内膜癌病理分级之间均呈负相关($r = -0.362$ 及 -0.373 , $P = 0.011$ 及 0.021)。G1、G2 及 G3 组间 D 值($F = 8.887$, $P = 0.001$)及 ADC 值($F = 6.205$, $P = 0.004$)差异有统计学意义。ADC 值及 D 值在 G1 与 G3、G2 与 G3 之间有显著差异, 而在 G1 与 G2 之间无显著差异。ADC 值及 D 值鉴别 G3 级和 G1~2 级子宫内膜癌曲线下面积分别为 0.773 及 0.806。据最佳诊断切点值, ADC 值及 D 值鉴别诊断 G3 级子宫内膜癌的敏感度分别为 64.29% 及 92.86%, 特异度 80.00% 及 65.71%, 阳性预测值分别为 56.25% 及 52.00%, 阴性预测值分别为 84.85% 及 95.80%, 诊断准确度分别为 75.51% 及 73.47%。**结论:**ADC 值和 D 值均有助于术前评估子宫内膜癌病理分级, 且在鉴别 G3 级子宫内膜癌中具有相似诊断效能。

【关键词】 子宫内膜癌; 肿瘤分级; 磁共振成像

【中图分类号】 R730.4; R737.33; R445.2 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2020)10-1288-05

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.10.015

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Value of intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging in predicting the tumor grade of endometrial carcinoma XING Jin-li, WU Xian-hua, FENG Feng. Department of Radiology, Nantong Tumor Hospital, Jiangsu 226361, China

【Abstract】 Objective: To investigate the utility of intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging in the preoperative evaluation of pathological grade of endometrial cancer. **Methods:** A total of 49 cases of endometrial carcinoma were examined by monoexponential model and biexponential model DWI, including 15 cases of G1 group, 20 cases of G2 group, and 14 cases of G3 group. Matlab software was used to measure the pure diffusion coefficient, perfusion related diffusion coefficient, microvascular volume fraction and the apparent diffusion coefficient of all patients. The correlation between the parameters and grades was evaluated, while the differences of parameters among all grades were compared. The diagnosis ability of ADC value and D value for differentiating G3 endometrial cancer were performed by the receiver operating characteristic curve. **Results:** The ADC and D values were negatively correlated with histological grades of endometrial cancer ($r = -0.333$ and -0.415 , $P = 0.019$ and 0.001). There were significant differences in D values ($F = 8.887$, $P = 0.001$) and ADC values ($F = 6.205$, $P = 0.004$) among G1, G2 and G3 groups. Except for the differences of the ADC and D values between G1 and G2, the differences among the groups were statistically significant ($P < 0.05$). The area under curve (AUC) of ADC value and D value for differentiating grade G3 endometrial cancer from G1~2 were 0.773 and 0.806 respectively. According to the optimal cut point, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of ADC and D were 64.29% and 92.86%, 80.00%

作者单位: 226361 江苏, 南通市肿瘤医院(北院)CT 室

作者简介: 邢金丽(1986-), 女, 江苏南通人, 硕士, 主治医师, 主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者: 冯峰, E-mail: drfengfeng@163.com

基金项目: 2018 年南通市卫生和计划生育委员会青年基金资助项目(WKZL2018052)

and 65.71%, 56.25% and 52.00%, 84.85% and 95.80% respectively, and the diagnostic accuracy were 75.51% and 73.47%. **Conclusion:** The ADC values and the D values were both helpful for evaluation of pathological grade of endometrial cancer preoperatively, and have similar performance indistinguishing G3 from G1~2.

【Key words】 Endometrial carcinoma; Neoplasm grading; Magnetic resonance imaging

子宫内膜癌是最常见妇科恶性肿瘤之一,通常发生在绝经后妇女,20%~25%子宫内膜癌在绝经前被确诊^[1]。组织学肿瘤分级是预测子宫内膜癌淋巴结转移及预后重要因素^[2]。盆腔淋巴结清扫术是治疗子宫内膜癌重要手术方法。在高危子宫内膜癌患者中,这项手术预后良好;而低危患者包括低级别肿瘤(G1~2级)患者可能无需这项手术^[3]。因此,组织学肿瘤分级是决定外科手术包括淋巴结解剖重要因素。肿瘤分级通常经术前活检确定^[4],但其结果与最终病理结果存在一定差异^[5]。扩张刮除术比子宫内膜活检更准确,但需要大量镇静或全身麻醉,并发症发生率更高^[6]。因此,临床需要一个可以预测肿瘤侵袭性及预后全面无创性诊断工具。

弥散加权成像(DWI)可通过计算表观扩散系数(ADC)来量化评估肿瘤级别^[7]。基于体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)理论^[8]双指数模型能定量分析肿瘤内部扩散及灌注两种成分更加精确地反映肿瘤微观情况^[9]。关于双指数模型参数在评估子宫内膜癌方面应用仅有少数报道^[10-12]。笔者通过 49 例子宫内膜癌患者 DWI 资料与病理检查结果对比研究,旨在初步探讨 IVIM 参数在术前评估子宫内膜癌病理分级中应用价值。

材料与方法

1. 研究对象

搜集 2016 年 9 月至 2019 年 4 月诊刮疑似子宫内膜癌行 MRI 检查患者,术前行多 b 值 DWI 扫描、盆腔 MR 平扫及病灶多期增强扫描。纳入标准:①术前均经活检病理证实;②扫描图像质量满足诊断要求;③均在检查后 1 周内行手术切除及病理检查。排除标准:①病灶太小无法准确勾画 ROI;②术前行肿瘤相关治疗如放化疗等。

2. 检查方法

采用 Siemens Magnetom Verio 3.0T 超导型磁共振扫描仪,8 通道相控阵体线圈。患者头先进仰卧位进入磁场,扫描范围包含整个盆腔,按照以下预设序列依次扫描。①矢状面 spair T₂WI 抑脂:TR 9900 ms, TE 96 ms,层厚 4 mm,间隔 0.8 mm,激励次数 2;②横轴面 FSE T₂WI:TR 2770 ms, TE 64 ms,层厚 5 mm,间隔 1 mm,激励次数 2;③冠状面 spair T₂WI 抑脂:

TR 9900 ms, TE 96 ms,层厚 4 mm,间隔 0.8 mm,激励次数 2;④横轴面 IVIM 多 b 值 DWI:TR 4900 ms, TE 81 ms,层厚 5 mm,间隔 1 mm, b 值为 0、50、100、150、200、400、600、800、1000、1200、1500 s/mm²,耗时 4 分 39 秒;⑤病灶增强扫描矢状面 T₁-vibe:TR 3.63 ms, TE 1.35 ms,层厚 3 mm,激励次数 1;⑥病灶增强扫描冠状面 T₁-vibe:TR 3.63 ms, TE 1.3 ms,层厚 3 mm,激励次数 1;⑦病灶增强扫描轴面 T₁-vibe:TR 3.41 ms, TE 1.3 ms,层厚 3 mm,激励次数 1。

按照 0.1 mmol/kg 剂量标准,使用 Urich 高压注射器经肘静脉快速团注钆喷酸葡胺注射液 Gd-DT-PA,流率约 1.5~2.0 mL/s,注药后 28 s 进行多期增强扫描。

3. 图像后处理分析

应用 Matlab(Math Works, Natick, Mass)软件分析入组病例多 b 值 DWI 图像,参考轴面平扫 T₁WI、T₂WI 及增强图像,在病灶最大层面手工放置不规则 ROI,生成 D 图、D* 图、f 图及 ADC 图,记录 ROI 相应参数值(图 1、2)。

ROI 放置由两名从事妇科 MRI 诊断 10 年以上阅片者在对病理结果不知情情况下分别完成。ROI 选取原则:将 ROI 放置于病灶实质部分,结合病灶增强图像,避开病灶囊变、坏死及出血区。反复测量 3 次,取平均值。随访患者术后病理分级,根据高、中、低分化将其分为 G1 组、G2 组及 G3 组。

4. 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件行数据处理及统计学分析,两名观察者间一致性采用组内相关系数(ICC)进行评估。单因素方差分析(One-Way ANOVA)或 KruskalWallis H 检验(非正态分布)用于比较不同级别子宫内膜癌 ADC 值、D 值、D* 值及 f 值的差异。采用 LSD 检验进一步两两比较, P<0.05 表示差异具有统计学意义。ADC 值及 D 值与 3 种组织学分级之间相关性使用 Spearman 等级相关性分析进行评估。两独立样本 t 检验用于比较高、低级别肿瘤 ADC 值及 D 值, P<0.05 为有统计学差异。

将 G1 及 G2 合并成低级别组,与高级别 G3 组比较。采用 Medcalc 软件绘制单、双指数模型 ADC 值、D 值的 ROC 曲线,通过计算曲线下面积,比较两个参数鉴别诊断 G3 级子宫内膜癌的能力;据约登指数找

到 2 个参数判定 G3 级子宫内膜癌最佳阈值,并得到相对应敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及诊断准确性。

结 果

1. 病理结果

最终纳入研究对象 49 例,年龄范围 38~76 岁,中位年龄 55 岁;绝经前患者 7 例,绝经后患者 42 例。49 例患者均经手术后病理学证实,组织学类型包括子宫内膜样腺癌 46 例,浆液性乳头状腺癌 3 例。G1 级 15 例,G2 级 20 例,G3 级 14 例。

2. 观察者间一致性

2 名观察者所测数据具有良好观察者间一致性,其中 ADC 值一致性最高(ICC,0.969;95%CI:0.945~0.982),D* 值一致性最低(ICC,0.790;95%CI:0.655~0.876)。D 值(ICC,0.858;95%CI:0.761~0.917)及 f 值(ICC,0.835;95%CI:0.726~0.904)一致性较好。

3. 肿瘤组织学分级与 ADC 值的相关性

Spearman 等级相关分析显示 ADC 值、D 值与子宫内膜癌病理分级之间均呈负相关($r=-0.333$ 及

-0.451 , $P=0.019$ 及 0.001)(图 3)。f 值及 D* 值与子宫内膜癌病理分级之间相关性不明显($r=0.112$ 及 -0.115 , $P=0.404$ 及 0.432)。

4. 不同分化程度子宫内膜癌各参数值比较

子宫内膜癌 G1、G2 及 G3 组的单 b 值单指数 DWI 及多 b 值基于 IVIM 理论 DWI 所得参数如表 1。G1、G2 及 G3 三组 ADC 值、D 值及 f 值均满足正态分布且方差齐。单因素方差分析结果示 G1、G2 及 G3 组间 D 值($F=8.887$, $P=0.001$)及 ADC 值($F=6.205$, $P=0.004$)差异有统计学意义,f 值($F=2.903$, $P=0.065$)差异无统计学意义。D* 值为非正态分布,采用 KruskalWallis H 检验差异无统计学意义($\chi^2=0.230$, $P=0.891$)。进一步两两比较,ADC 值及 D 值在 G1 与 G3、G2 与 G3 之间有显著差异,而在 G1 与 G2 之间无显著差异(表 2)。

5. ADC 值及 D 值对于 G3 级子宫内膜癌诊断效能评估

高级别组子宫内膜癌 ADC 值($t=3.543$, $P=0.001$)及 D 值($t=4.148$, $P<0.001$)低于低级别组,两者间差异有统计学意义(表 3)。

以术后病理结果为金标准绘制 ADC 值及 D 值鉴

表 1 不同分化程度子宫内膜癌各参数结果

参数值	G1 组	G2 组	G3 组	统计学值	P
D 值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.778 ± 0.029	0.758 ± 0.023	0.632 ± 0.028	$F=8.887$	0.001
f 值(%)	0.129 ± 0.012	0.173 ± 0.018	0.144 ± 0.010	$F=2.903$	0.065
ADC 值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.978 ± 0.045	0.956 ± 0.041	0.741 ± 0.053	$F=6.205$	0.004
D* 值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	10.230 (8.431~24.843)	11.476 (8.151~15.533)	10.686 (8.456~14.416)	$\chi^2=0.230$	0.891

注:D* 值用中位数及四分位数区间表示, $P<0.05$ 表示有统计学差异。

表 2 G1、G2 及 G3 组间各参数两两比较结果

组别	D 值		ADC 值		f 值	
	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值
G1 组与 G2 组	0.826	0.413	0.312	0.757	2.372	0.022
G2 组与 G3 组	3.405	0.001	2.822	0.007	1.382	0.174
G1 组与 G3 组	3.952	0.000	3.315	0.002	0.884	0.381

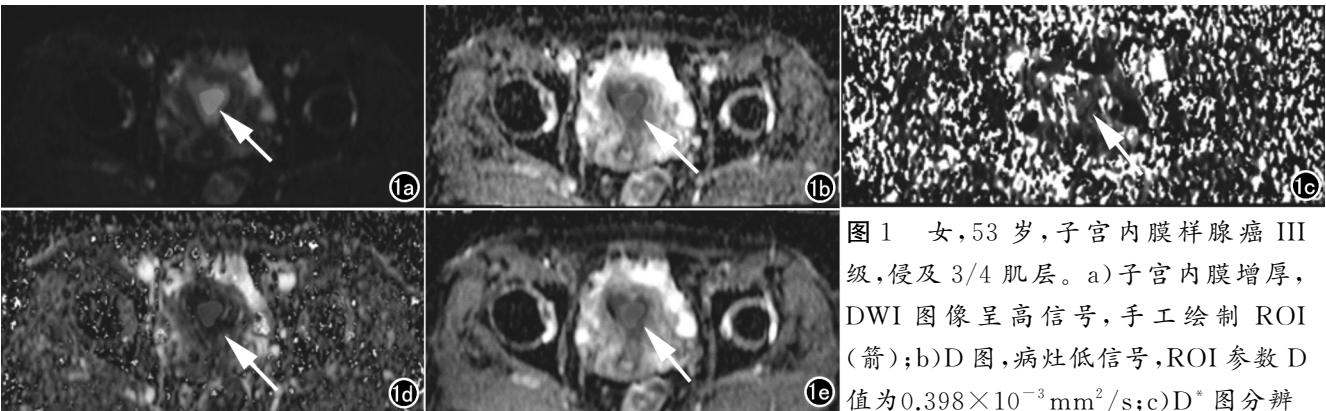


图 1 女,53 岁,子宫内膜样腺癌 III 级,侵及 3/4 肌层。a)子宫内膜增厚,DWI 图像呈高信号,手工绘制 ROI(箭);b)D 图,病灶低信号,ROI 参数 D 值为 $0.398 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;c)D* 图分辨

率有限,病灶边界模糊,ROI 参数 D* 值为 $8.450 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;d) f 图,病灶边界模糊,ROI 参数 f 值为 8.649% ;e) ADC 图,病灶呈低信号,ADC 值为 $0.462 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。

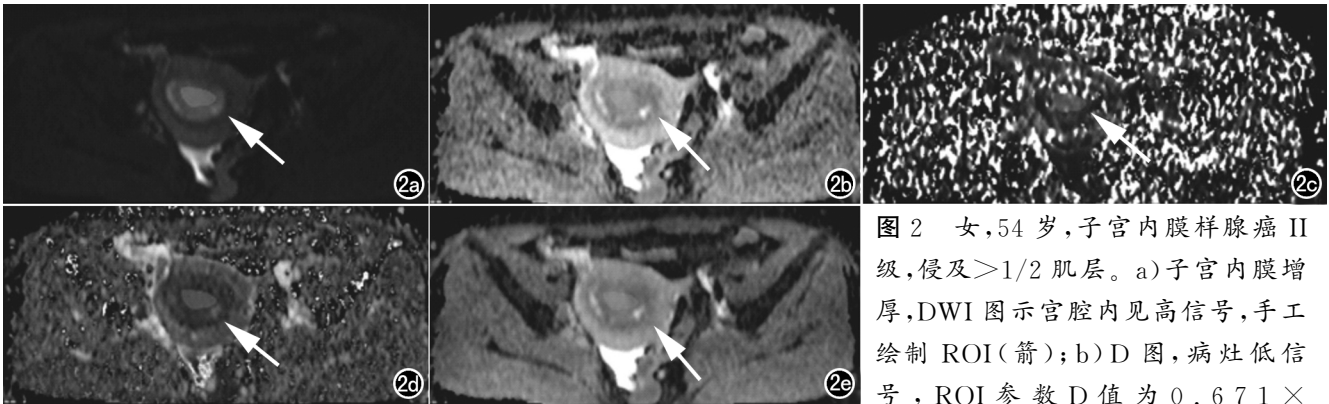


图 2 女,54 岁,子宫内膜样腺癌 II 级,侵及>1/2 肌层。a)子宫内 膜增厚,DWI 图示宫腔内见高信号,手工 绘制 ROI(箭);b)D 图,病灶低信 号,ROI 参数 D 值为 $0.671 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;c)D* 图,病灶边界模糊,ROI 参数 D* 值为 $12.922 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;d) f 图,ROI 参数 f 值为 15.569% ;e) ADC 图,病灶呈低信号,ADC 值为 $0.891 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。

表 3 高、低级别组子宫内膜癌 ADC 值及 D 值比较

参数值	高级别组	低级别组	t 值	P
ADC 值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.968 ± 0.204	0.741 ± 0.198	3.543	0.001
D 值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.771 ± 0.107	0.632 ± 0.103	4.148	0.000

表 4 ADC 值及 D 值诊断效能结果

参数值	敏感度 (%)	特异性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	准确性 (%)	阈值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	AUC
ADC 值	64.29	80.00	56.25	84.85	75.51	0.795	0.773
D 值	92.86	65.71	52.00	95.80	73.47	0.709	0.806

别 G3 级子宫内膜癌的 ROC 曲线(图 4),两者 AUC 分别为 0.773 及 0.806,均有较好诊断效能且 D 值曲线 下面积更大,两者 AUC 进一步进行 Z 检验结果($Z = 0.431, P = 0.667$)显示差异无统计学意义。以 $D < 0.709 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 作为阈值诊断高级别子宫内膜癌 敏感度、特异度及准确率分别为 92.86%、65.71% 及 73.47%,阳性预测值为 52.00%,阴性预测值为 95.80%(表 4)。

讨 论

扩散加权成像(DWI)提供了肿瘤细胞结构和微

环境信息被认为是评估妇科肿瘤有利工具。目前 DWI 作为 T₂WI 和 DCE 辅助手段广泛应用于常规临 床实践。传统单指数 DWI 用于一定程度上分析水分子 运动限制程度,反映疾病过程中组织结构变化,从而 达到无创性评价肿瘤组织学分级目的^[2,5,7,13],其理论 基础为扩散信号强度随 b 值增大而呈单指数衰减,未 考虑体内微循环及灌注所产生影响。本研究使用双指 数模型能同时采集微循环和扩散信息,无需进一步共 同配准处理,更好反映肿瘤在体内生物学特性。

以往 ADC 值评估子宫内膜癌的报道较多,但 ADC 值与组织学分级之间关系仍存在争议。Yan^[14]

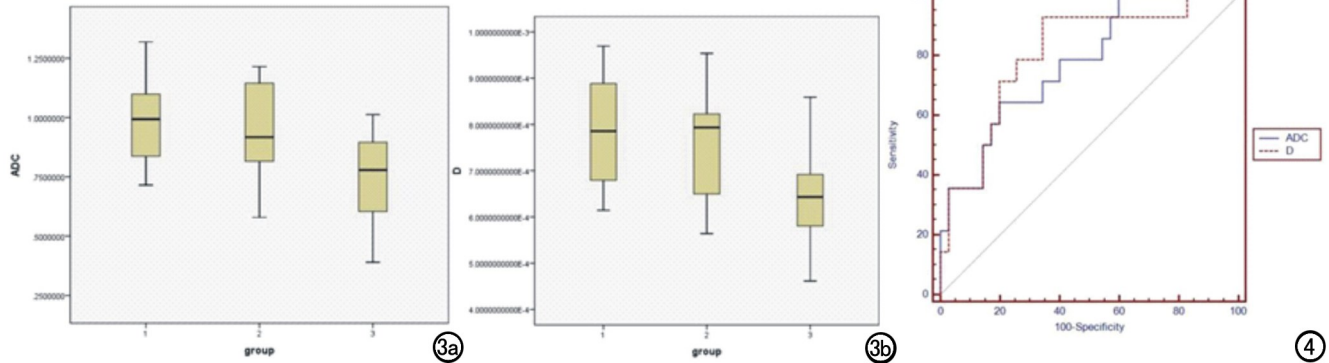


图 3 a) 不同分化程度子宫内膜癌 ADC 值箱型图,随着级别升高,ADC 值降低,G1 及 G2 组间 ADC 值存在 较大重叠;b) 不同分化程度子宫内膜癌 D 值箱型图,随着级别升高,D 值降低,G1 及 G2 组间 D 值存在较大 重叠。图 4 ADC 值及 D 值诊断 G3 级子宫内膜癌的 ROC 图,D 值曲线下面积更大。

研究表明高级别子宫内膜癌 ADC 值低于低级别子宫内膜癌。Kishimoto 等^[15]研究认为子宫内膜癌 ADC 值与肿瘤组织学分级无相关性,因为不同组织学分级 ADC 值有相当大重叠。本研究据双指数模型算出 D 值反映了组织中水分子真正扩散效应,数据表明 ADC 值及 D 值均有助于评估肿瘤细胞分级,高级别组子宫内膜癌 ADC 值及 D 值低于低级别组。这可能是因为高级别肿瘤细胞密度及数量增加细胞间隙减小,同时肿瘤细胞内核异型性更显著,核仁增大、数目增多造成细胞内外水分子扩散受限运动更加明显。Zhu 等^[16]在食管癌病理分级研究认为 ADC 值及 D 值与食管癌组织学分级呈明显负相关且 D 值诊断效能高于 ADC 值。Togao 等^[17]研究胶质瘤分级与 IVIM 相关参数之间关系认为 ADC 值及 D 值降低与细胞密度及有丝分裂活性相关,研究结果表明 D 值诊断效能优于 ADC 值。本研究 ADC 值及 D 值与肿瘤分级呈负相关,ADC 值及 D 值诊断 G3 级子宫内膜癌 ROC 曲线下面积分别为 0.773 及 0.806,均具有较好诊断效能。

理论上 D^* 与平均血流量相关, f 值与毛细血管血流量分数相关,可反映组织内血管情况,有助于评价肿瘤病理分化程度^[16]。但我们研究结果表明灌注参数 f 和 D^* 与子宫内膜癌组织学分级没有相关性,这可能是由于月经周期及卵巢分泌雌激素水平影响子宫内膜血供。另外,研究^[18]也认为 D^* 值及 f 值诊断效率低可重复性差不确定性高无法用于评估直肠癌肿瘤分化程度,这与我们结果一致。

本研究有两个局限性。研究队列相对较小,在涉及更多子宫内膜癌患者大型研究中这些结果需要进一步验证。其次,由于肿瘤异质性,ROI 主要选择在实体部分而不是肿瘤整个部分,这可能导致选择偏倚。

综上所述,弥散加权成像传统单指数参数 ADC 值和 IVIM 双指数模型参数 D 值均有助于诊断 G3 级子宫内膜癌且具有相似诊断效能。双指数模型 DWI 可提供准确组织内水分子扩散信息,可能是一种无创评估子宫内膜癌组织学分级有效方法。

参考文献:

- [1] Rizzo S, Femia M, Buscarino V, et al. Endometrial cancer: an overview of novelties in treatment and related imaging keypoints for local staging[J]. Cancer Imaging, 2018, 18(1): 45.
- [2] Tanaka T, Terai Y, Fujiwara S, et al. Preoperative diffusion-weighted magnetic resonance imaging and intraoperative frozen sections for predicting the tumor grade in endometrioid endometrial cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(93): 36575-36584.
- [3] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment

- and follow-up[J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(1): 2-30.
- [4] Tanaka T, Terai Y, Ono YJ, et al. Preoperative MRI and intraoperative frozen section diagnosis of myometrial invasion in patients with endometrial cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(5): 879-883.
- [5] Nougaret S, Reinhold C, Alsharif SS, et al. Endometrial cancer: combined MR volumetry and diffusion-weighted imaging for assessment of myometrial and lymphovascular invasion and tumor grade[J]. Radiology, 2015, 276(3): 797-808.
- [6] Dimitrakli M, Tsikouras P, Bouchlariotou S, et al. Clinical evaluation of women with PMB. Is it always necessary an endometrial biopsy to be performed? A review of the literature[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 283(2): 261-266.
- [7] 刘海东, 于红, 许相丰, 等. 扩散加权成像在子宫内膜癌术前组织学分级评估中的价值[J]. 临床放射学杂志, 2016, 35(7): 1053-1057.
- [8] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging[J]. Radiology, 1988, 168(2): 497-505.
- [9] Klauss M, Mayer P, Maier-Hein K, et al. IVIM-diffusion-MRI for the differentiation of solid benign and malign hypervascular liver lesions-evaluation with two different MR scanners[J]. Eur J Radiol, 2016, 85(7): 1289-1294.
- [10] 邢金丽, 冯峰. 单、双指数模型 DWI 在子宫内膜癌分期中的对比研究[J]. 实用放射学杂志, 2018, 34(3): 401-404.
- [11] 张琪, 余小多, 林蒙, 等. 体素内不相干运动扩散加权成像术前评估子宫内膜癌分级、肌层侵犯的价值[J]. 磁共振成像, 2018, 9(3): 214-220.
- [12] 林澄昱, 何泳蓝, 戚亚菲, 等. 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[J]. 放射学实践, 2019, 34(10): 1088-1091.
- [13] 王梦瑶, 孙美玉. MR 功能成像在子宫内膜癌分期中的应用[J]. 放射学实践, 2018, 33(10): 1101-1105.
- [14] Yan B, Zhao T, Liang X, et al. Can the apparent diffusion coefficient differentiate the grade of endometrioid adenocarcinoma and the histological subtype of endometrial cancer? [J]. Acta Radiol, 2018, 59(3): 363-370.
- [15] Kishimoto K, Tajima S, Maeda I, et al. Endometrial cancer: correlation of apparent diffusion coefficient (ADC) with tumor cellularity and tumor grade[J]. Acta Radiol, 2016, 57(8): 1021-1028.
- [16] Zhu S, Wei Y, Gao F, et al. Esophageal carcinoma: intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI parameters and histopathological correlations[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(1): 253-261.
- [17] Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, et al. Differentiation of high-grade and low-grade diffuse gliomas by intravoxel incoherent motion MR imaging[J]. Neuro Oncol, 2016, 18(1): 132-141.
- [18] Sun H, Xu Y, Xu Q, et al. Rectal cancer: Short-term reproducibility of intravoxel incoherent motion parameters in 3.0T magnetic resonance imaging[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(19): e6866.

(收稿日期: 2019-10-02 修回日期: 2020-01-22)