

表观扩散系数对卵巢浆液性癌亚型的鉴别诊断价值

陆沈明, 张国福, 刘雪芬, 陶祥, 谷守欣, 张鹤

【摘要】 目的:探讨磁共振扩散加权成像的表观扩散系数(ADC)值对低级别和高级别浆液性卵巢癌的鉴别价值。**方法:**回顾性分析本院 38 例经组织病理学证实的卵巢浆液性癌的 MRI 资料。MR 图像经两名放射科医生联合阅片。ADC 值测量经一名技师分别采用小圆形 ROI 法和最大层面积 ROI 法在独立工作站上进行。比较低级别浆液性卵巢癌(LGSC)和高级别浆液性卵巢癌(HGSC)的组间 ADC 值差异,同时评价测量一致性。分析两组间 ADC 值与 Ki-67 表达的相关性。**结果:**不同组别的 ADC 值测量一致性均较好,小圆形 ROI 法获得的 ADC 值测量一致性要优于最大层面积法。LGSC 组与 HGSC 组的 ADCmean、ADCmin、ADCmax 和 ADCarea 差异均具有统计学显著意义($P < 0.001$)。总体浆液性卵巢癌的 ADCarea 与 Ki-67 表达呈负相关($r = -0.382, P = 0.02$),但在各亚组别则不具有相关性。ADCmin 阈值为 $860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时诊断 HGSC 的 AUC 为 0.967。**结论:**ADC 值可用于鉴别卵巢浆液性癌鉴别。小圆形 ROI 法较最大层面积法 ROI 操作容易、简单。ADCmin 对 LGSC 与 HGSC 的鉴别诊断效能最高。

【关键词】 卵巢肿瘤; 磁共振成像; 表观扩散系数; 扩散加权成像

【中图分类号】 R445.2; R737.31 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)03-0366-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.03.015

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Value of differential diagnosis in ovarian serous carcinoma subtypes with apparent diffusion coefficient

LU Shen-ming, ZHANG Guo-fu, LIU Xue-fen, et al. Department of Radiology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of apparent diffusion coefficient (ADC) of diffusion weighted magnetic resonance imaging (DWI) in differentiating low-grade and high-grade serous ovarian cancer. **Methods:** The MRI data of 38 cases of serous ovarian carcinoma confirmed by histopathology in our hospital were retrospectively analyzed. MR images were reviewed by two radiologists. The ADC values were measured by a technician using the small circle ROI method and maximum area ROI method on a separate workstation. The ADC differences between low-grade serous ovarian cancer (LGSC) and high-grade serous ovarian cancer (HGSC) group were compared; the repeatability of ADC measurement was also evaluated between twice measurements. The correlation between ADC value and Ki-67 expression between the two groups was analyzed. **Results:** The measurement consistency of ADC values of different groups was good, and the measurement consistency of ADC values obtained by the small circle ROI method was better than that by the maximum area ROI method. There were statistically significant differences in ADCmean, ADCmin, ADCmax and ADCarea between LGSC group and HGSC group ($P < 0.001$). There was a negative correlation between ADCarea and Ki-67 expression in overall serous ovarian cancer ($r = -0.382, P = 0.02$), but there was no correlation in each subgroup. When the ADCmin threshold was $860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, the AUC of HGSC diagnosis was 0.967. **Conclusion:** ADC value can be used to differentiate ovarian serous carcinoma. The small circle ROI method is easier and simpler than that of the maximum area ROI method. ADCmin was the most effective in the differential diagnosis of LGSC and HGSC.

【Key words】 Ovarian neoplasms; Magnetic resonance imaging; Apparent diffusion coefficient; Diffusion weighted imaging

作者单位: 200011 上海, 复旦大学附属妇产科医院放射科(陆沈明、张国福、刘雪芬、谷守欣、张鹤), 病理科(陶祥)

作者简介: 陆沈明(1988-), 女, 上海人, 技师, 主要从事放射科影像技术工作。

通信作者: 张鹤, E-mail: dr.zhanghe@yahoo.com

卵巢癌是妇科恶性肿瘤中最高死亡率的疾病。虽然一些靶向药物取得了一些进展,但鉴于卵巢癌耐药异质性,其死亡率依旧接近 50%,是目前妇科致死率最高妇科肿瘤^[1]。临床中卵巢恶性肿瘤的最常见类型是上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC),浆液性卵巢癌是最常见病理学类型,又可分为低级别、高级别两种亚型^[2]。两者虽病理上均定义为浆液性肿瘤,但起源组织不同,生物学行为也完全不同^[3-4]。低级别肿瘤细胞多分化较高、进程相对缓慢、预后较好;高级别浆液性占所有卵巢癌死亡率 70%,肿瘤细胞分化低,临床患者就诊时多为进展期、治疗后易复发,预后不良。术前如能准确区分两者,则有助于后续的治疗方法选择^[5]。

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),具有良好的软组织分辨率、多参数多平面成像等优势且无电离辐射,对妇科肿瘤的定性诊断有较好的应用价值^[6-7]。扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)是基于对肿瘤组织内的水分子进行成像的一种成像方法,表现为肿瘤组织内的水分子由于扩散受限,进而表现为相应区域的低背景下的高信号。肿瘤区域水分子的运动参数值表现扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值可做为一种定量指标帮助临床医生判定肿瘤的良、恶性以及某些恶性肿瘤亚型的区分^[8]。相关研究均表明,卵巢恶性肿瘤的 ADC 值明显低于良性病变。如何利用 ADC 值区分卵巢癌各相关亚型,相关研究较少,其临床价值也有待进一步明确。

本研究目的在于,通过比较低级别、高级别卵巢癌 MRI 影像特征和 ADC 值差异,并研究 ADC 值与肿瘤免疫组织化学染色(Ki-67 表达)的关系^[9]。探讨 MRI 的定量指标特征是否有助于术前准确区分浆液性卵巢癌亚型的可行性。

材料与方法

1. 一般资料

搜集 2011 年—2018 年的经组织病理学证实的 38 例浆液性卵巢癌患者的 MRI 图像资料,患者平均年龄(48.8 ± 11.3)岁,包括低级别浆液性卵巢癌(low grade serous ovarian cancer, LGSC)16 例和高级别浆液性卵巢癌(high grade serous ovarian cancer, HGSC)22 例。纳入标准:肿瘤为囊性、实性或囊实混合性,有完整的 MRI 影像资料,其中 DWI 序列中 b 值为(0, 1000) mm^2/s ,无既往盆腔手术史及放疗史。排除标准:不具备手术指征而先行辅助化疗者,缺失明确的病理组织学诊断。

2. 检查方法

所有病例都采用 Siemens Magnetom Avanto 1.5T MR 仪,配套体部线圈,患者检查时保持仰卧位,双上肢远离线圈且保持呼吸平静。扫描范围自脐水平面至耻骨联合下缘,若发现巨大病灶则扩大扫描范围。MR 平扫扫描参数:矢状面 T_2 WI 抑脂序列(TR 4490 ms, TE 83 ms),视野 250 mm $\times$ 250 mm,矩阵 320 $\times$ 240;冠状面 T_2 WI 序列(TR 4290 ms, TE 83 ms),视野 400 mm $\times$ 400 mm,矩阵 320 $\times$ 320;横轴面 T_2 WI 抑脂序列(TR 8000 ms, TE 83 ms),视野 350 mm $\times$ 350 mm,矩阵 256 $\times$ 256;横轴面 T_1 WI 抑脂序列(TR 627 ms, TE 10 ms),视野 380 mm $\times$ 296 mm,矩阵 320 $\times$ 192。DWI 扫描参数采用横轴面平面回波成像(echo planar imaging, EPI)序列(TR 3100 ms, TE 83 ms),b 值为 0, 1000 mm^2/s ,视野 320 mm $\times$ 270 mm,矩阵 392 $\times$ 320。增强扫描采用静脉手推注射对比剂马根维显(Gd-DTPA),扫描序列为横轴面 T_1 WI 增强序列(TR 4.89 ms, TE 2.38 ms),视野 380 mm $\times$ 296 mm,矩阵 320 $\times$ 192;矢状面 T_1 WI 抑脂序列(TR 752 ms, TE 12 ms),视野 250 mm $\times$ 250 mm,矩阵 320 $\times$ 240。

3. 数据采集与分析

由 2 名工作年限超过 10 年的放射医师共同观察分析 MR 图像,结果产生分歧则同第三名医师协商。通过病理报告系统查询免疫组化 Ki-67 的表达。ADC 值由一名技师采用两种方法测量:第一种为小圆形兴趣区(ROI)选择法,在 b 值为 1000 mm^2/s 的 ADC 图上,避开囊变坏死灶,选取肿块实性部分最大直径层面,在病灶中心处勾画面积为 160~220 mm^2 的圆形或椭圆形的 ROI,分别记录最小值(ADCmin)、最大值(ADCmax)和平均值(ADCmean),测量在 Siemens 后处理专业工作站上进行(图 1a);第二种为最大层面积 ROI 法,在 b 值为 1000 mm^2/s 的 ADC 图上,选取病灶的最大层面全面积勾勒病灶,记录全面积 ADC 的均值(ADCarea),测量在 Itk-SNAP 软件上进行(图 1b)。同一操作者,一个月后随机选取 10 例,分别重复上述两种方法测量评价组内一致性。另一操作者间隔相同期限下,同样上述操作,评价组间一致性。

4. 统计学方法

计量资料以平均值 $\pm$ 标准差表示。在低级别和高级别两组之间,计量资料采用非配对 t 检验,计数资料采用卡方检验或 Fisher 法进行比较。相关性检验 ADC 值同 Ki-67 表达间的相关性。采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算不同测量值诊断 HGSC 的效能。采用 Stata14.2 软件进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。ADC 值测量一致性检验采用 Altman-bland 检

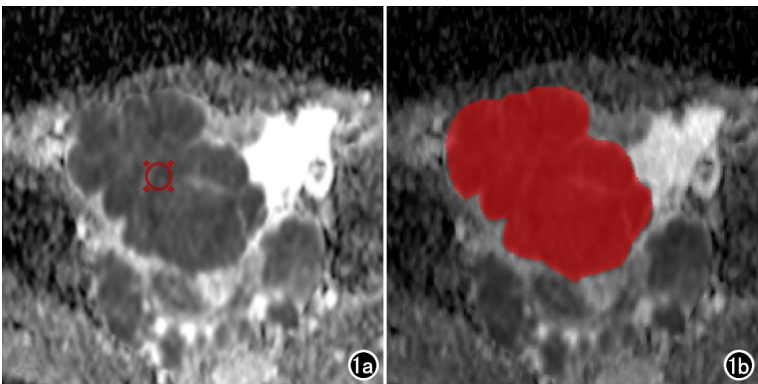


图 1 56 岁, HGSC。a) ADCmap 图上小圆形 ROI 法, ADCmean 为 $734.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; b) 最大层面积法示意图, ADCarea 为 $844.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。

验, 采用 MedCal 统计软件进行分析。

结 果

本组资料 LGSC 组平均就诊年龄(42.2 ± 9.6)岁, HGSC 组平均就诊年龄(53.9 ± 10.4)岁, 差异有统计学意义($P=0.001$, 表 1)。LGSC 组平均 Ki-67 表达为(19.7 ± 5.6)%, HGSC 组平均 Ki-67 表达为(39.5 ± 5.7)%, HGSC 组显著高于 LGSC 组($P=0.022$, 表 1)。MRI 上, LGSC 组病灶表现为囊性、囊实性和实性肿块病例分别为 5 例、8 例和 3 例; HGSC 组表现为囊性、囊实性和实性肿块则分别为 2 例、10 例和 10 例($P=0.003$, 表 1)。

表 1 低级别组和高级别组临床及 MRI 特点比较

参数	低级别组	高级别组	t 值	P 值
年龄(岁)	42.2 ± 9.6	53.9 ± 10.4	-3.538	0.001
Ki-67 表达(%)	19.7 ± 5.6	39.5 ± 5.7	-2.394	0.022
肿块最大径(cm)	9.97 ± 4.5	6.93 ± 2.9	2.546	0.015
肿块性质(例)				0.003*
囊性	5	2		
实性	3	10		
囊实性	8	10		
ADC 值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)				
ADCmean	1457.7 ± 485.4	855.7 ± 197.8	4.686	0.000
ADCmin	1290.7 ± 487.2	692.4 ± 156.3	4.738	0.000
ADCmax	1677.8 ± 516.9	1084.9 ± 262.3	4.210	0.000
ADCarea	1828.5 ± 378.9	1209.8 ± 316.7	5.475	0.000

注: * Fisher 法

表 2 不同 ROI 法测量的 ADC 值在 HGSC 的诊断效能评价

ADC 值	符合率	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	AUC
ADCmean	94.7%	93.8%	95.5%	93.8%	95.5%	0.957
ADCmin	94.7%	93.8%	95.5%	93.8%	95.5%	0.967
ADCmax	76.3%	81.3%	72.7%	68.4%	84.2%	0.886
ADCarea	84.2%	81.3%	86.4%	81.3%	86.4%	0.895

肿块最大径方面, LGSC 组平均为(9.97 ± 4.5)cm, HGSC 组平均为(6.93 ± 2.9)cm($P=0.015$, 表 1)。LGSC 组肿块 ADCmean、ADCmin、ADCmax、ADCarea 分别为(1457.7 ± 485.4) $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、(1290.7 ± 487.2) $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、(1677.8 ± 516.9) $\times$

$10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 和(1828.5 ± 378.9) $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, HGSC 组分别为(855.7 ± 197.8) $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、(692.4 ± 156.3) $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、(1084.9 ± 262.3) $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 和(1209.8 ± 316.7) $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 两组间对比差异均具有统计学意义(图 2)。ADCmin 阈值为 $860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时区分 LGSC 和 HGSC 的敏感度和特异度分别为 93.8% 和 95.5%, ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.967(表 2)。总体上, Ki-67 表达同 ADCarea 呈负相关($r=-0.382$, $P=0.02$), 但在各亚组别则不具有相关性。组内一致性检验方面, 小圆形 ROI 法获取的 ADCmean 值的一致性最高(图 3); 组间一致性检验, 小圆形 ROI 法的 ADCmin 值的一致性最高(图 4)。

讨 论

卵巢上皮性癌占据所有卵巢恶性肿瘤近 90%, 其中最常见类型为卵巢浆液性癌。在上皮型卵巢癌中, 高级别占 70%, 低级别占比约 5%^[10]。最新组织学研究认为 LGSC 可为交界性浆液性卵巢肿瘤进展而来, 而 HGSC 与输卵管发生的原位浆液性癌有关^[11]。病理切片上区分 LGSC 和 HGSC, 除了前者细胞异型性低于后者, P53 的免疫组织化学染色有较大帮助, LGSC 为野生型表达, 而 HGSC 则一般为突变型表达(全阴性或弥漫强阳性)。本组资料结果表明, 利用 MR 定量测量方法能够很好对 HGSC 和 LGSC 进行区分。LGSC 的 ADCmean、ADCmin、ADCmax、ADCarea 均值均显著低于 HGSC 组($P<0.001$)。ADCmin 诊断 HGSC 的敏感度和特异度分别为 93.8% 和 95.5%, AUC 为 0.967, 帮助临床医生术前对卵巢癌亚类进行鉴别。

DWI 作为一种功能性成像方法, ADC 值作为一

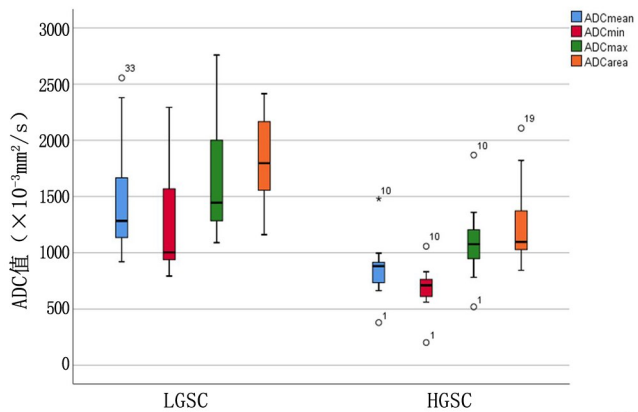


图 2 LGSC 与 HGSC 的不同 ADC 测量值箱式图。

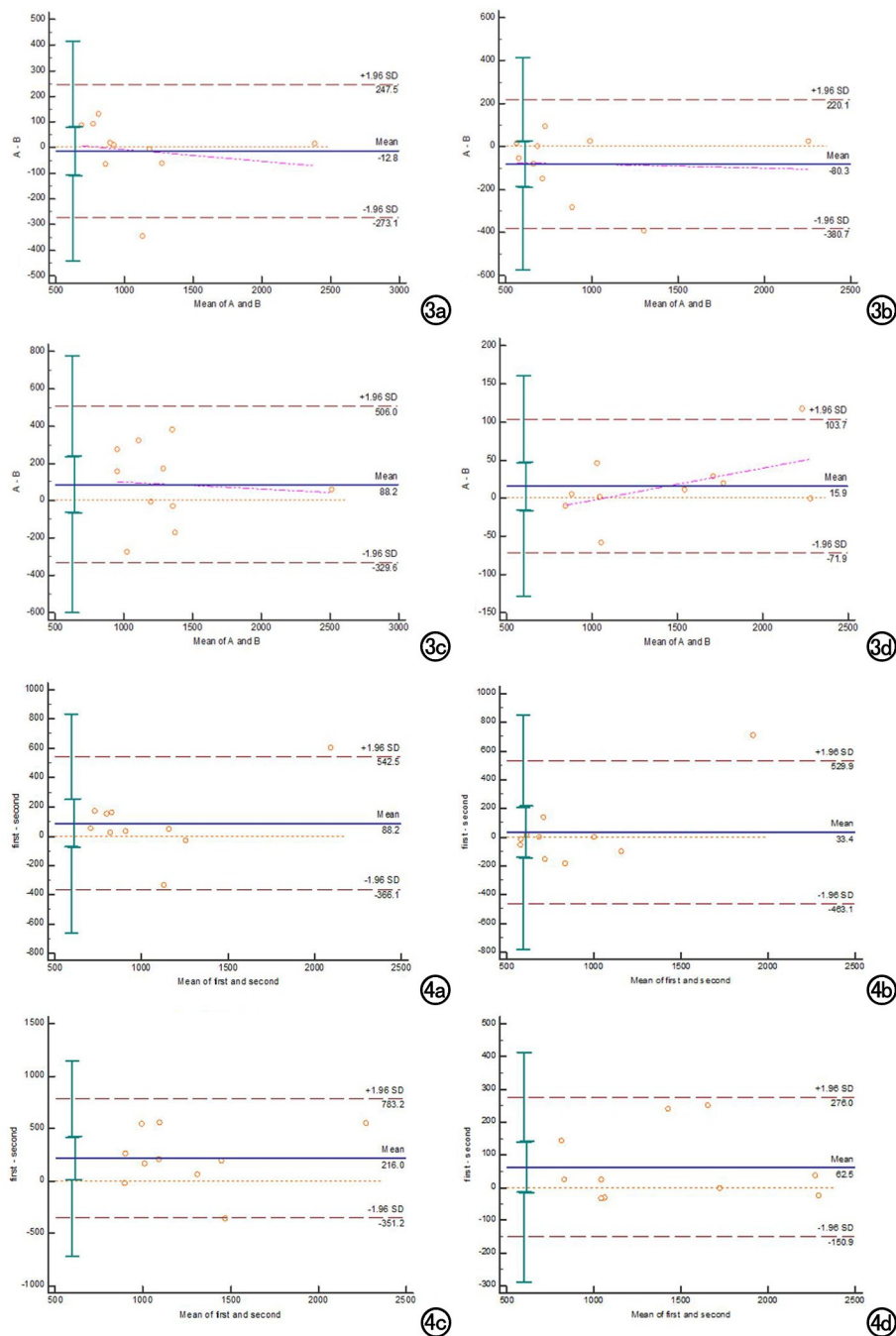


图3 ADC值不同测量方法组内测量一致性评价。a)ADCmean;b)ADCmin;c)ADCmax;d)ADCarea。图4 ADC值不同测量方法组间测量一致性评价。a)ADCmean;b)ADCmin;c)ADCmax;d)ADCarea。

种测量指标,可定量反映病变内水分子的受限程度,从而提示肿瘤的活性。Surov 等^[8] Meta 分析证实,卵巢癌的 ADC 值同肿瘤细胞增殖程度(Ki-67 表达)呈显著负相关,明显高于其他肿瘤(肺癌、前列腺癌、直肠癌等),这与本研究结果基本一致。Ki-67 作为肿瘤细胞增殖活性的重要参数,其表达越高代表肿瘤细胞活性越强、数量越多^[11],反映到 MRI 图像则代表其内水分子自由扩散受限,ADC 值越低。但在具体亚组内 ADC 测量值同 Ki67 表达无相关性,具体原因尚待扩

大样本资料进一步明确。

ADC 值用于妇科肿瘤的定性诊断,相关研究报道较多^[7,12-14]。笔者前期结果也表明,ADC 值可用于帮助鉴别卵巢肿瘤良、恶性以及卵巢实性肿块和平滑肌瘤,表现为卵巢良性病变的 ADC 值高于恶性肿瘤,但对于卵巢实性肿瘤,良恶性无显著差异,尽管实性卵巢肿块 ADC 值要低于阔韧带肌瘤^[15]。关于卵巢恶性肿瘤亚型的鉴别,研究相对较少^[7]。本研究初步结果表明,ADC 测量值能够很好地对两者进行鉴别,LGSC 组内肿瘤的 ADC 值普遍要高于 HGSC 组,这也进一步反映了两大类卵巢癌肿块组织内在的异质性差异。考虑到 LGSC 预后要显著优于 HGSC,术前准确区分肿瘤性质,无疑将有助于临床术前个性化方案的制定。病理切片显示,HGSC 的细胞异型性(细胞及细胞核的异型性)要显著高于 LGSC,表现为在 HGSC 中,肿瘤细胞多不规则生长、细胞外形变化差异较大、细胞核异常分裂像明显增多及细胞核及细胞浆比例明显增高等。相对而言,LGSC 镜下多类似交界性肿瘤细胞表现,细胞异型性相对较小,并可见正常支持间质组织。笔者分析 ADC 值在两组间的差异亦或同细胞本身的形态学及相应的肿瘤血供相关。本研究中,笔者只将 ADC 值同细胞核增殖性的指标 ki-67 表达进行了相关性分析。后续具有针对性的将 ADC 值同细胞本身的异型性及血管生

成情况的对比将更有助于阐明 ADC 值鉴别两者的内在机制。

为了评价不同 ADC 测量方法可能对研究结果的影响,笔者选择了两种评价方法进行对比评价。虽然,ADC 值的组间差异在两种方法间均具有统计学意义,但小圆形 ROI 测量法的一致性要高于最大层面积测量法。一项关于肝细胞癌的研究中认为单层最大面积法的一致性明显高于小圆形 ROI 法^[16]。还有沈敏花等^[17]报道认为小圆形 ROI 测量法不是最优的测量方

法,而在一个病灶直径最大的层面上去除出血钙化、囊肿、坏死部分的不规则 ROI 法更优越。本研究与此研究结果不一致,主要原因在于:本研究中卵巢肿块就诊时体积较大,并多伴有囊变,其内实性成分分布极其不均匀;其次,本组资料中,21 例均表现为腹腔播散病灶,其中低级别有 9 例,高级别有 12 例,对于腹腔播散的卵巢癌,最大层面 ROI 法中不同操作者所选择的病灶层面差异较大,可能也是同文献报道结果不一致的原因。由于小圆形 ROI 法只选择实性病灶最大层面的中心区域进行测量,能够尽可能减低周围组织对其测量值的影响。而病灶最大层面 ROI 法测量尽管能够最大程度代表异质性,但其受周围组织潜在影响较大,也容易受操作者经验影响对病灶范围的勾勒。另外由于部分患者的耐受性差,有时还受肠道蠕动等因素的制约导致 DWI 图像边缘不清,也易导致测量存在差异。

本研究的局限性主要包括如下几点:①LGSC 发病率较低,因此本组样本资料相对较少,大样本的研究将更有助于最终结果的解读;②本组测量数据均在 1.5T MR 上完成,3T 机器临床逐渐普及,后续 1.5T 和 3.0T MR 测量值的对比,或有助于阐明高场强下 ADC 测量值的差异,从而有助于临床应用。

综上所述,DWI 图像上的 ADC 值可用于 LGSC 和 HGSC 的鉴别。小圆形 ROI 测量法可重复性高,较面积法操作容易、简单。小圆形 ROI 法中的 ADC-min 对两者的鉴别诊断效能最高。

参考文献:

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Goulding EA, Simcock B, McLachlan J, et al. Low-grade serous ovarian carcinoma; A comprehensive literature review[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2020, 60(1): 27-33.
- [3] Pauly N, Ehmann S, Ricciardi E, et al. Low-grade serous tumors: are we making progress? [J]. Curr Oncol Rep, 2020, 22(1): 8.
- [4] Slomovitz B, Gourley C, Carey MS, et al. Low-grade serous ovarian cancer: state of the science[J]. Gynecol Oncol, 2020, 156(3): 715-725.
- [5] Gardner AB, Charo LM, Mann AK, et al. Ovarian, uterine, and cer-

- vical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes[J]. Clin Exp Metastasis, 2020, 37(1): 107-113.
- [6] Zhang H, Mao YF, Chen XJ, et al. Magnetic resonance imaging radiomics in categorizing ovarian masses and predicting clinical outcome: a preliminary study[J]. Eur Radiol, 2019, 29(7): 3358-3371.
- [7] Zhang GF, Yao WG, Sun TT, et al. Magnetic resonance imaging in categorization of ovarian epithelial cancer and survival analysis with focus on apparent diffusion coefficient value: correlation with Ki-67 expression and serum cancer antigen-125 level[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 59.
- [8] Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Associations between apparent diffusion coefficient (ADC) and Ki-67 in different tumors: a meta-analysis. Part 1: ADCmean [J]. Oncotarget, 2017, 8(43): 75434-75444.
- [9] 左敏, 彭全洲, 刘汉勇, 等. 高、低级别卵巢浆液性癌 Livin 与 Ki-67 的表达特征及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(20): 68-72.
- [10] Hatano Y, Hatano K, Tamada M, et al. A comprehensive review of ovarian serous carcinoma[J]. Adv Anat Pathol, 2019, 26(5): 329-339.
- [11] Khouja MH, Baekelandt M, Nesland JM, et al. The clinical importance of Ki-67, p16, p14, and p57 expression in patients with advanced ovarian carcinoma[J]. Int J Gynecol Pathol, 2007, 26(4): 418-425.
- [12] Li HM, Qiang JW, Xia GL, et al. MRI for differentiating ovarian endometrioid adenocarcinoma from high-grade serous adenocarcinoma[J]. J Ovarian Res, 2015, 8: 26.
- [13] Lindgren A, Anttila M, Rautiainen S, et al. Primary and metastatic ovarian cancer: characterization by 3.0T diffusion-weighted MRI[J]. Eur Radiol, 2017, 27(9): 4002-4012.
- [14] Zhao SH, Qiang JW, Zhang GF, et al. Diffusion-weighted MR imaging for differentiating borderline from malignant epithelial tumours of the ovary: pathological correlation[J]. Eur Radiol, 2014, 24(9): 2292-2299.
- [15] 田晓梅, 张国福, 张鹤, 等. MR 扩散加权成像在卵巢实性肿块的鉴别价值[J]. 放射学实践, 2014, 29(10): 1194-1197.
- [16] 袁灼彬, 郑晓林, 杨水清, 等. 感兴趣区选取方法对不同病理分级肝细胞癌 ADC 测量值的影响[J]. 放射学实践, 2019, 34(4): 445-449.
- [17] 沈敏花, 谢洁林, 王鸣鹏, 等. MRI 不同的 ROI 测量法对卵巢癌表观弥散系数 (ADC) 值和观察者一致性的影响[J]. 复旦学报, 2019, 4(2): 248-255.

(收稿日期: 2020-03-19 修回日期: 2020-08-02)