❖胸部影像学

Short-term reproducibility and impact factors of intravoxel incoherent motion parameters for lung cancer

JIANG Jianqin[1], CAI Rongfang[2], CUI Lei[2*], YIN Jianbing[2], XU Yiming[3], MA Hang[4], HE Haiyan[4]

(1. Department of Radiology, Yancheng City No. 1 Peoplés Hospital, Yancheng 224001, China; 2. Department of Radiology, 3. Department of Thoracic Surgery, 4. Department of Respiratory, Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China)

[**Abstract**] **Objective** To prospectively evaluate the short-term test-retest reproducibility of intravoxel incoherent motion (IVIM) parameters for lung cancer, and to investigate its impact factors. **Methods** Thirty-eight lung cancer patients underwent twice free-breathing IVIM scanning (0.5—1.0 h interval). Two radiologists independently analyzed IVIM images to obtain true diffusion coefficient (D), pseudo-diffusion coefficient (D^*) and perfusion fraction (f). All the parameters were compared between repeated measurements and scans. Intra- and inter-observer, test-retest reproducibility was assessed with interclass correlation coefficients (ICCs). The impact of lung cancer type (peripheral and central), size (the largest diameter ≥2 cm and <2 cm) and location (upper, mid, and lower lung field) on short-term reproducibility were compared by using coefficient of variations (WCVs). **Results** There was no significant difference between repeated measurements for all parameters (all $P>0.05$). All the parameters showed good intra- and inter-observer agreement. WCVs of D^* and f (19.88%—36.83%) were higher than those of D (2.97%—4.62%). WCVs of D were higher for central lung cancer and the largest diameter <2 cm, and increasing from apical to lower zone. WCV of f was larger in the central lung cancer and the largest diameter ≥2 cm, while D^* was greatly influenced by type, size and location of lung cancer. **Conclusion** The test-retest reproducibility of D is good, while of D^* and f are poor in lung cancer. The type, size and location of lung cancers are the impact factors of IVIM parameters.

[**Key words**] Lung neoplasms; Diffusion magnetic resonance imaging; Intravoxel incoherent motion; Reproducibility of results

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201707142

肺癌体素内不相干运动参数值测量的短期可重复性及影响因素

江建芹[1], 蔡荣芳[2], 崔 磊[2*], 尹剑兵[2], 许一鸣[3], 马 航[4], 何海艳[4]

(1. 盐城市第一人民医院影像科, 江苏 盐城 224001; 2. 南通大学第二附属医院影像科, 3. 胸外科, 4. 呼吸科, 江苏 南通 226001)

[**摘 要**] **目的** 评估肺癌短期重复扫描体素内不相干运动(IVIM)参数值测量的短期可重复性及影响因素。**方法** 对38例肺癌患者进行2次自由呼吸IVIM成像(间隔0.5～1.0 h)。由2名测量者基于IVIM图像独立测量慢扩散参数(D)、快扩散系数(D^*)及灌注分数(f)均值。采用配对样本 t 检验或 *Wilcoxon* 检验比较重复测量和重复扫描的误差。以

[**基金项目**] 江苏省2017年高层次卫生人才"六个一工程"拔尖人才项目(LGY2017037)、南通市科技局医技综合研究重点专项课题、盐城市医学科技发展计划项目(YK2017021)。

[**第一作者**] 江建芹(1990—),女,江苏盐城人,硕士,医师。研究方向:胸部影像学。E-mail: 1021809719@qq.com

[**通信作者**] 崔磊,南通大学第二附属医院影像科,226001。E-mail: cuigeleili@126.com

[**收稿日期**] 2017-07-27 [**修回日期**] 2018-01-25

组内相关系数(ICC)评价各参数值同一测量者和不同测量者的一致性和可重复性。采用变异系数(WCV)比较肺癌类型(周围型、中央型)、病变大小(≥2 cm、<2 cm)及位置(上、中、下肺野)对各参数值可重复性的影响。**结果** 所有参数 2 次测量的系统误差差异均无统计学意义(P 均>0.05)。D^* 和 f 值的 WCVs(19.88%～36.83%)明显高于 D 值(2.97%～4.62%)。D 值在中央型肺癌及最大径<2 cm 病灶的 WCVs 较高,并自上肺野到下肺野 WCV 依次增加;f 在中央型肺癌和最大径≥2 cm 的 WCVs 较大;D^* 受肺癌类型、大小和位置的影响显著。**结论** 在肺癌的重复扫描中,D 值可重复性好,而 D^*、f 值的可重复性较差;肺癌类型、大小和位置是影响 IVIM 参数值的因素。

[**关键词**] 肺肿瘤;扩散磁共振成像;体素内不相干运动;可重复性,结果
[**中图分类号**] R734.2; R445.2 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1003-3289(2018)04-0543-05

DWI 体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)模型是利用多个 b 值区分水分子的真性扩散及微循环灌注形成的假性扩散,获得纯扩散系数(true diffusion coefficient, D)及伪扩散系数(pseudo-diffusion coefficient, D^*)、灌注分数(perfusion fraction, f),可为早期预测和评估肺癌疗效提供更多信息[1]。但 IVIM 评估疗效至少需 2 次检查,而影响前后 2 次检查稳定性的因素很多,为确保各参数值在病灶治疗前后及在不同病灶间具有可比性,2 次检查的可重复性是关键。本研究评估肺癌短期重复扫描 IVIM 参数值的可重复性,并比较肺癌类型、病灶大小、位置对短期测量可重复性的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 8 月—2016 年 3 月经病理或临床随访证实为肺癌的 38 例患者(38 个病灶),男 26 例,女 12 例,年龄 32～82 岁,平均(63.4±11.8)岁;轴位 CT 示病灶最大径 1.6～10.5 cm,平均(3.54±1.98)cm,CT 和 MR 检查时间间隔 1～11 天,平均 (2.0±1.7)天。纳入标准:①CT 显示病灶最大径>1.5 cm,且磨玻璃密度、钙化、坏死、空洞成分小于病灶体积的1/3;②检查前未接受任何抗肿瘤治疗及穿刺、支气管镜等侵入性检查;③无 MR 检查禁忌证。排除标准:①经组织学或临床随访证实为良性病变以及病变性质不明;②图像质量差,存在明显伪影,无法进行评判。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Verio 3.0T MR 扫描仪,8 通道相控阵体表线圈。嘱患者仰卧,头先进,扫描范围自胸廓入口至肺下界。扫描序列包括 MR 常规平扫(冠状位和轴位 T2W、轴位 T1W)及 IVIM 扫描。IVIM 采用轴位单次激发自旋平面回波序列,10 个 b 值分别为 0、50、100、150、200、250、300、500、800、1 000 s/mm^2,自由呼吸方式,TR 7 600 ms,TE 67 ms,矩阵 128×160,FOV 38 cm×31 cm,层厚 6 mm,层间距 6.6 mm,采集时间 661 s。在第 1 次扫描结束后,嘱患者休息,30 min 后采用相同参数设置行第 2 次 T2W 及 IVIM 扫描(间隔 0.5～1.0 h)。

1.3 数据分析 采用德国癌症研究中心开发的开源图像处理软件(medical imaging interaction toolkit, MITK; MITK Diffusion, Version 2014; DKFZ, Heidelberg, Germany; www.mitk.org),将扫描所得多 b 值 DWI 图像加载到 MITK 软件的 IVIM 模块下,将 b 值调至 200 s/mm^2,参考 T2WI,于肿瘤最大层面的 IVIM 图上距离病灶边界内缘 5 mm 手动勾画 ROI,避开肉眼所见钙化、血管、坏死、伪影等,记录软件自动计算所得 f、D、D^* 值,测量 3 次,取均值。

由 2 名测量者(测量者 A、B 分别有 8 年、3 年 MRI 阅片经验)分别独立测量并记录,对每次扫描图像分别测量 2 次,间隔至少 2 周。

参考文献[2]方法,在轴位肺窗图像上(窗宽 1 400 HU、窗位－66 HU)将病灶分为上、中、下 3 个区域(上中以气管隆嵴为界,中下以肺静脉为界)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布者以中位数(四分位间距)表示。采用配对样本 t 检验(正态分布)或 $Wilcoxon$ 检验(非正态分布)比较重复测量和重复扫描的系统误差。采用组内相关系数(intraclass coefficient, ICC)评价同一测量者和不同测量者的一致性和可重复性,ICC>0.75 为一致性好。通过组间变异系数(within coefficient of variation, WCV;前后两次测量所得数据差值的绝对值之和与两次所得数据均值之和的比值)比较肺癌类型(周围型、中央型)、最大径(≥2 cm、<2 cm)、位置(上、中、下肺野)对各参数值测量变异程度的影响。

2 结果

38 例中,31 例经病理证实,其中腺癌 18 例,鳞癌 7 例,小细胞癌 3 例,腺癌伴鳞癌分化 1 例,未明确非小细胞肺癌类型 2 例;余 7 例经临床 6 个月以上随访证实,均未接受抗肿瘤治疗,其中 4 例随访见多发转移灶,另 3 例随访 1 个月、3 个月复查病灶明显增大。中央型和周围型肺癌病灶大小及分布见表 1。

表 1　不同类型肺癌病灶的最大径及分布(例)

类型	最大径		分布		
	≥2 cm	<2 cm	上肺野	中肺野	下肺野
中央型(n=12)	9	3	1	9	2
周围型(n=26)	18	8	12	7	7
合计	27	11	13	16	9

所有参数 2 次测量的误差差异均无统计学意义(P 均>0.05)。同一测量者和测量者间一致性好(ICC 为 0.845～0.986)。D^* 和 f 值的变异系数(WCV 为 19.88%～36.83%)明显高于 D 值(WCV 为 2.97%～4.62%)，见表 2。

表 2　同一测量者和 2 名测量者间 IVIM 参数测量的可重复性和一致性

测量者	D	D^*	f
测量者 A			
ICC	0.956	0.897	0.922
WCV(%)	4.49	27.83	19.88
t/Z 值	0.336	0.705	−0.049
P 值	0.739	0.481#	0.961
测量者 B			
ICC	0.986	0.852	0.922
WCV(%)	2.97	29.31	21.76
t/Z 值	0.384	0.211	1.746
P 值	0.703	0.833#	0.089
测量者间			
ICC	0.951	0.845	0.899
WCV(%)	4.62	36.83	22.83
t/Z 值	−0.613	−0.051	0.795
P 值	0.544	0.960#	0.431

注：#：采用 *Wilcoxon* 非参数检验；余采用配对样本 t 检验

2 次扫描测量的 D 值 WCV 为 7.63%～14.44%，D^* 和 f 的 WCV 为 22.02%～79.70%；除 D^* 值外，周围型肺癌 D 和 f 的 WCV 低于中央型肺癌；对≥2 cm 病灶，D 值的 WCV 较小，而 f 的 WCVs 较大；D 值从上至下肺野 WCV 依次增加，f 值在中肺野 WCV 最大，D^* 值在上肺野的 WCV 最大，见表 3，图 1、2。

3　讨论

IVIM 是近年来发展的新技术，目前在肺癌诊断[3-5]、鉴别肺癌与阻塞性肺不张[6]等方面已显示出可行性和临床价值。对鼻咽癌等肿瘤治疗后评价 IVIM 参数值的变化率，可早期反映放化疗疗效以及抗血管生成药疗效[7-8]；但在肺癌疗效评估方面仅见于治疗前参数对同步放化疗疗效预测[9]。既往研究[3,10-12]表明，IVIM 灌注参数可重复性较低，评估 2 次扫描测量各参数值可重复性是合理运用 IVIM 参数值评估肺癌疗效的前提。

由于前后 2 次检查的时间间隔较短，肿瘤内微环境改变或患者基础代谢的变化可忽略不计，各参数值重复扫描的差异主要来源于呼吸运动、心脏搏动、磁敏感等伪影导致的测量误差及观察者的测量误差[10]。本研究中同一测量者和不同测量者 D 值的可重复性最好，提示 D 值可代表肿瘤组织内水分子扩散运动能力的特性，受测量及扫描的误差影响较小；而 D^* 和 f 的短期可重复性相对较差，提示 D^* 和 f 的临床价值有待商榷，与既往研究[10-11]结果类似，其原因可能在于目前采用的非线性最小二乘法拟合模型(nonlinear least squares，NLLS)导致灌注参数的测量误差增大，增加低 b 值的数量可提高其拟合准确性[11-12]。受限于设备，本研究中低 b 值(≤200 s/mm^2)数量已取到最多；其次，ROI 放置位置不同，可能导致排除血管和坏死成分有差异；有学者[13]认为其他流动现象如管状流动或腺体分泌也可导致在低 b 值下的信号衰减，且可能难以与灌注效应区分，提示在改进后处理算法的基础上提高 IVIM 参数在低信噪比时的测量准确性，可使 D^*、f 更加可靠。

本研究发现，除外 D^*，周围型肺癌的测量变异稍低于中央型肺癌，可能因中央型肺癌多紧邻肺门，随着扫描时心脏、大血管搏动幅度的差异，病灶位置发生错配，邻近血管的部分容积效应导致图像信号强度增加，且伴随的阻塞性肺炎或肺不张可导致勾画 ROI 难度增加。病灶的部分容积效应随病灶增大而降低，Bernardin 等[2]

表 3　2 次扫描测量不同类型、大小、位置肺癌 D、D^*、f 的 WCV(%)

指标	测量者 A			测量者 B		
	D	D^*	f	D	D^*	f
类型						
中央型(n=12)	9.89	30.76	48.89	14.44	62.58	60.07
周围型(n=26)	8.38	70.10	28.40	9.82	73.82	36.64
最大径						
<2 cm(n=11)	11.31	77.43	22.02	16.82	69.90	36.08
≥2 cm(n=27)	7.63	52.38	39.50	11.05	79.70	45.22
位置						
上肺野(n=13)	7.90	71.26	29.26	11.83	76.74	36.37
中肺野(n=16)	7.98	44.41	39.56	11.92	40.47	48.35
下肺野(n=9)	11.99	58.43	31.16	15.99	52.53	40.87

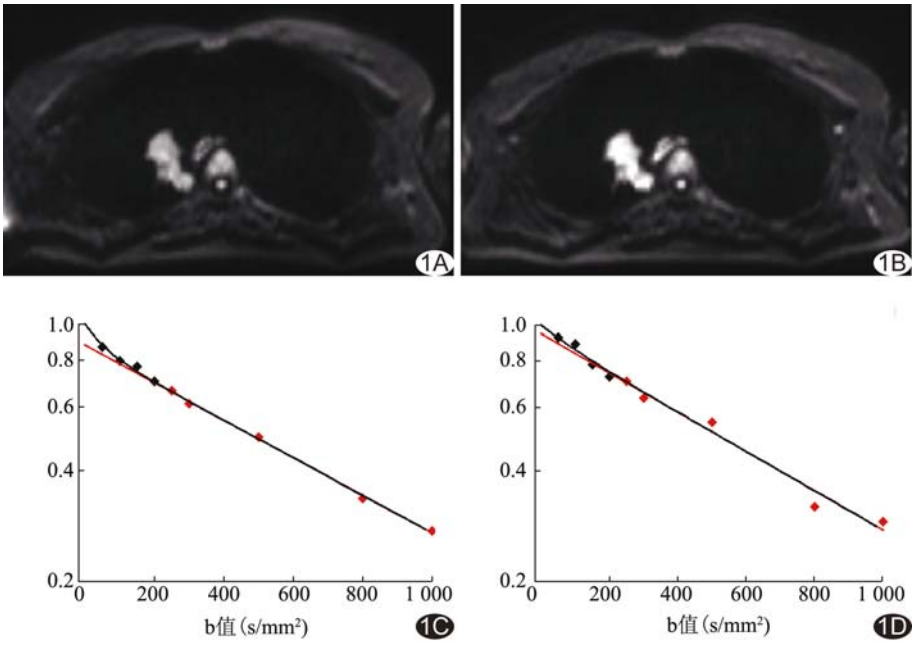


图 1　患者女，47 岁，中央型肺腺癌(病灶最大径为 4.5 cm)　A、B. 第 1 次扫描(A)和第 2 次扫描(B)的 IVIM 图(b=800 s/mm²)；C、D. 分别生成的 IVIM 曲线图(红色的点代表 D 值的拟合，黑色的点代表 D*、f 值的拟合)。测量者 A 的 2 次测量结果分别为：D=1.18×10⁻³ mm²/s 和 1.23×10⁻³ mm²/s，D*=15.90×10⁻³ mm²/s 和 8.45×10⁻³ mm²/s，f=12.15%和 5.16%。测量者 B 的 2 次测量结果分别为：D=1.15×10⁻³ mm²/s 和 1.20×10⁻³ mm²/s，D*=11.43×10⁻³ mm²/s 和 5.47×10⁻³ mm²/s，f=9.90%和 3.97%

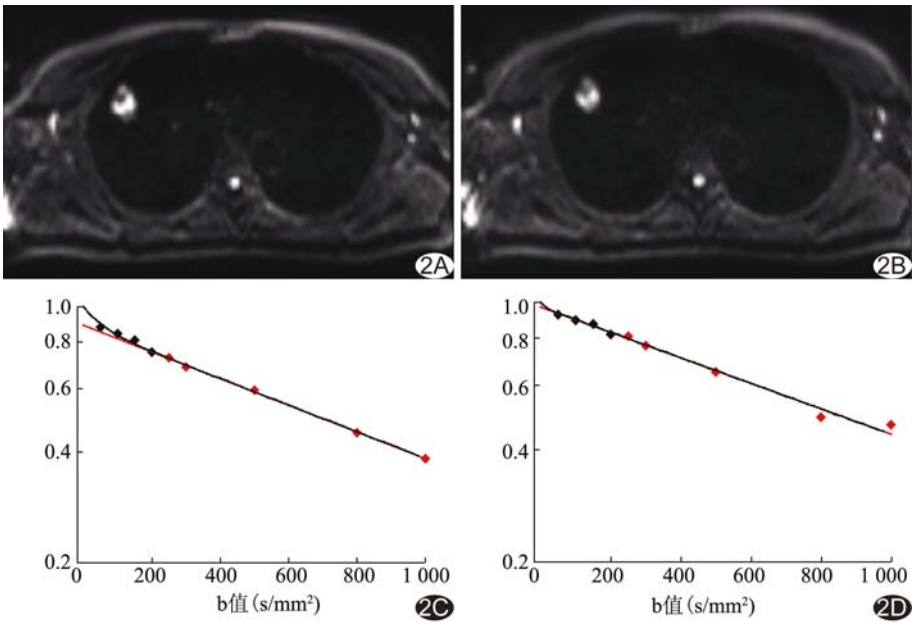


图 2　患者男，51 岁，周围型肺腺癌(病灶最大径为 2.1 cm)　A、B. 第一次扫描(A)和第二次扫描(B)的 IVIM 图(b=800 s/mm²)；C、D. 分别生成的 IVIM 曲线图(红色的点代表 D 值的拟合，黑色的点代表 D*、f 值的拟合)。测量者 A 的测量结果分别为：D=0.84×10⁻³ mm²/s 和 0.79×10⁻³ mm²/s，D*=17.39×10⁻³ mm²/s 和 148.51×10⁻³ mm²/s，f=11.01%和 2.65%。测量者 B 的测量结果分别为：D=0.84×10⁻³ mm²/s 和 0.81×10⁻³ mm²/s，D*=5.47×10⁻³ mm²/s 和 148.51×10⁻³ mm²/s，f=6.66%和 0.13%

研究显示，当恶性肺肿瘤最大径<2 cm 时，ADC 值的可重复性较差。在肺癌疗效评估方面，经有效治疗后多数病灶变小，故本研究纳入最大径<2 cm 病灶，结果显示 D 与 Bernardin 等[2]对 ADC 值的研究结果相符，但 D*、f 存在差异，因随病灶增大，肿瘤不均质性增加，表现为更多坏死和新生血管[14]，而 D*、f 与组织内血管成分相关[6]，勾画 ROI 时易受是否真正避开血管的影响而使差异增大。有关病灶位置，由于呼吸伪影从上肺野到下肺野逐渐增大[15]，因此理论上上肺野病灶的测量变异程度最小，下肺野病灶的测量变异程度最大。本研究仅 D 值与之相符，且发现中央型肺癌 f 值最不稳定；上肺野病灶中 D* 的测量误差增加，可能因肺尖易受磁化率伪影及脂肪抑制不充分的影响[7]，T2 透射效应增加，D* 图像伪影也随之增加。以上结果提示，评估肺癌疗效时，尽量选择较大、较均匀的病灶，且在检查前规范化呼吸训练，并尽可能使用心电门控技术；其次还需注意肺尖区伪影的处理，尽可能使线圈贴紧病灶或加用颈线圈；对中央型肺癌 f 值进行测量时，需注意避开血管。

本研究的局限性：①样本量少，且为前瞻性研究，病灶的分布不均匀；②仅 31 例有组织病理学结果；③b 值的数量偏少；④因小病灶(<2 cm)非中心层面的容积效应高、误差大，且体积法较为繁琐，仅选择单一层面 ROI；⑤影响肺癌短期可重复性的因素较多，本研究仅探讨病灶类型、大小、位置，对于其他因素有待进一步探讨。

总之，本研究评估了 IVIM

参数值在肺癌短期重复扫描的可重复性，其中 D 值可重复性好，而 D^*、f 的可重复性较差；肺癌的类型、大小和位置是短期重复扫描可重复性的影响因素。

［参考文献］

［1］ Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology, 1986, 161(2): 401-407.

［2］ Bernardin L, Douglas NH, Collins DJ, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for assessment of lung lesions: Repeatability of the apparent diffusion coefficient measurement. Eur Radiol, 2014, 24(2): 502-511.

［3］ Koyama H, Ohno Y, Seki S, et al. Value of diffusion-weighted MR imaging using various parameters for assessment and characterization of solitary pulmonary nodules. Eur J Radiol, 2015, 84(3): 509-515.

［4］ Deng Y, Li XC, Lei YX, et al. Use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging to distinguish between lung cancer and focal inflammatory lesions: A comparison of intravoxel incoherent motion derived parameters and apparent diffusion coefficient. Acta Radiol, 2016, 57(11): 1310-1317.

［5］ Yuan M, Zhang YD, Zhu C, et al. Comparison of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging with dynamic contrast-enhanced MRI for differentiating lung cancer from benign solitary pulmonary lesions. J Magn Reson Imaging, 2016, 43(3): 669-679.

［6］ Wang LL, Lin J, Liu K, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging in differentiation of lung cancer from obstructive lung consolidation: Comparison and correlation with pharmacokinetic analysis from dynamic contrast-enhanced MR imaging. Eur Radiol, 2014, 24(8): 1914-1922.

［7］ Xiao-Ping Y, Jing H, Fei-Ping L, et al. Intravoxel incoherent motion MRI for predicting early response to induction chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. J Magn Reson Imaging, 2016, 43(5): 1179-1190.

［8］ 江建芹，崔磊，顾晓雯，等. 体素内不相干运动模型扩散加权成像在肿瘤疗效评估中的进展. 中国医学影像技术，2017，33(6)：949-953.

［9］ 陶秀丽，欧阳汉，吴宁，等. 扩散加权成像对非小细胞肺癌放疗及同步放化疗疗效的预测价值. 中华放射学杂志，2016，50(10)：740-745.

［10］ Kim SY, Lee SS, Byun JH, et al. Malignant hepatic tumors: Short-term reproducibility of apparent diffusion coefficients with breath-hold and respiratory-triggered diffusion-weighted MR imaging. Radiology, 2010, 255(3): 815-823.

［11］ Kakite S, Dyvorne H, Besa C, et al. Hepatocellular carcinoma: Short-term reproducibility of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion parameters at 3.0T. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(1): 149-156.

［12］ Andreou A, Koh DM, Collins DJ, et al. Measurement reproducibility of perfusion fraction and pseudodiffusion coefficient derived by intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging in normal liver and metastases. Eur Radiol, 2013, 23(2): 428-434.

［13］ Koh DM, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: Reality and challenges. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(6): 1351-1361.

［14］ Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med, 2012, 366(10): 883-892.

［15］ 季娟，崔磊，张晨滢，等. 规范化呼吸训练在多层螺旋 CT 胸部检查中的临床应用价值. 实用放射学杂志，2015，31(8)：1186-1189.

文章题名要求

▲题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要的特定内容，要符合编制题录、索引和检索的有关原则，并有助于选定主题词。

▲中文题名一般不宜超过 20 个字，必要时可加副题名。

▲英文题名应与中文题名含义一致。

▲题名应避免使用非公知公用的缩写词、字符、代号，尽量不出现数学公式和化学式。