

Comparative analysis of diffusion kurtosis imaging and intravoxel incoherent motion for evaluating histological classification and grading of cervical squamous cell carcinoma and cervical adenocarcinoma

MENG Nan, WANG Jing, ZHANG Meng, HOU Mengyan, LIU Wenling,
LIU Wangyi, HAN Dongming*

(Department of Magnetic Resonance, the First Affiliated Hospital of
Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China)

[Abstract] **Objective** To compare the value of diffusion kurtosis imaging (DKI) and intravoxel incoherent motion (IVIM) in evaluation of histological classification and grading of cervical squamous cell carcinoma and cervical adenocarcinoma. **Methods** DKI and IVIM data of 60 patients with cervical cancer were retrospectively analyzed, and MK, MD, D, D* and f values were measured. The differences of the parameters between cervical squamous cell carcinoma group (n=38) and cervical adenocarcinoma group (n=22) were analyzed, as well as among different graded subgroups. The diagnostic efficiency of each parameter was evaluated with ROC curve, the correlations between the parameters and pathological grades were analyzed using *Spearman* method. **Results** MK of cervical squamous cell carcinoma group was higher than that of cervical adenocarcinoma group, while MD, D, D* and f were lower than those of cervical adenocarcinoma group (all $P < 0.05$). In both groups, the differences of MK, MD and D were statistically significant among different subgroups (all $P < 0.05$), while in cervical adenocarcinoma group, the differences of f were also statistically significant among different subgroups (all $P < 0.05$). MK had the highest AUC in diagnosing cervical squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Except for D*, there was correlation between other parameters and pathological grade (all $P < 0.05$). **Conclusion** Compared with IVIM, DKI can more effectively evaluate cervical squamous cell carcinoma and cervical adenocarcinoma and their pathological grading.

[Keywords] uterine cervical neoplasms; diffusion kurtosis imaging; intravoxel incoherent motion; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201803016

对比分析扩散峰度成像和体素内不相干运动成像 诊断宫颈鳞癌与腺癌及其分级

孟楠, 王竞, 张梦, 侯孟岩, 刘文玲, 刘旺毅, 韩东明*

(新乡医学院第一附属医院核磁共振科, 河南 新乡 453100)

[摘要] 目的 对比分析扩散峰度成像(DKI)和体素内不相干运动成像(IVIM)诊断宫颈鳞癌与腺癌及其分级的价值。

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目(2018020357)。

[第一作者] 孟楠(1990—),男,河南驻马店人,硕士,医师。研究方向:中枢神经系统与体部 MR/CT 诊断。E-mail: 821157922@qq.com

[通信作者] 韩东明,新乡医学院第一附属医院核磁共振科,453100。E-mail: 625492590@qq.com

[收稿日期] 2018-03-02 **[修回日期]** 2018-10-15

方法 回顾性分析 60 例宫颈癌[鳞癌组($n=38$),腺癌组($n=22$)]患者的 DKI 和 IVIM 资料,测量宫颈癌组织的平均扩散峰度(MK)、平均扩散系数(MD)、慢速扩散系数(D)、快速扩散系数(D^*)和灌注分数(f)值。分别比较宫颈鳞癌组和腺癌组及不同分级亚组间各参数值的差异,采用 ROC 曲线评价各参数的诊断效能,以 Spearman 相关性分析评价各参数与病理分级的相关性。**结果** 宫颈鳞癌组 MK 值高于腺癌组,MD、D、 D^* 和 f 值低于腺癌组(P 均 <0.05)。2 组 MK、MD 和 D 值在不同分级亚组间差异均有统计学意义(P 均 <0.05);腺癌组中 f 值在不同分级亚组间差异有统计学意义(P 均 <0.05)。MK 值鉴别诊断宫颈鳞癌与腺癌及不同病理分级的 AUC 最高;除 D^* 外,其余参数与宫颈鳞癌和腺癌病理分级均存在相关性(P 均 <0.05)。**结论** 与 IVIM 相比,DKI 可更有效地诊断宫颈鳞癌与腺癌,并评估其病理分级。

[关键词] 宫颈肿瘤;扩散峰度成像;体素内不相干运动;磁共振成像

[中图分类号] R737.33; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)01-0108-05

治疗前准确有效评估肿瘤分型和分级,对宫颈癌患者的生存及预后意义重大^[1]。MR 扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)和体素内不相干运动成像(intravoxel incoherent motion, IVIM)是近年来兴起的新型扩散加权成像技术,可从细胞密度、微循环灌注、组织复杂程度等方面反映病变特征,为准确评估宫颈癌组织病理信息提供可能。本研究对比分析 DKI、IVIM 诊断宫颈鳞癌与腺癌及其分级的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2017 年 7 月—2018 年 2 月于我院接受 MR 检查的原发宫颈癌患者。纳入标准:①患者及家属知情同意;②MR 扫描后 1 周内获得明确病理结果,为鳞癌或腺癌;③病灶长径 >10 mm。排除标准:①检查前接受放疗;②扫描序列不完整或图像存在明显伪影。最终纳入 60 例宫颈癌患者,宫颈鳞癌 38 例(鳞癌组),年龄 39~78 岁,平均(56.4 ± 10.4)岁;宫颈腺癌 22 例(腺癌组),年龄 41~78 岁,平均(59.1 ± 10.6)岁。以术后病理结果为金标准进行亚组分组,鳞癌组 G1 亚组($n=10$),G2 亚组($n=16$),G3 亚组($n=12$);腺癌组 G1 亚组($n=5$),G2 亚组($n=8$),G3 亚组($n=9$)。

1.2 仪器与方法 采用 GE Discovery MR750 3.0T MR 扫描仪,16 通道相控阵线圈,检查前对患者行阴道凝胶海绵填塞,并适度充盈膀胱。矢状位 FSE-T2WI:TR 3 750 ms,TE 62.5 ms,FOV 36 cm $\times$ 28 cm,层厚 6 mm,层间距 1 mm;斜轴位(垂直于宫颈长轴)脂肪抑制 FSE-T2WI:TR 3 765 ms,TE 68 ms,FOV 36 cm $\times$ 28 cm,层厚 5 mm,层间距 1 mm;斜轴位 DKI:SE-EPI 序列,TR 2 500 ms,TE 58.9 ms,FOV 36 cm $\times$ 28 cm,层厚 5 mm,层间距 1 mm,矩阵 128 $\times$ 128,NEX 2,b 值分别为 0、1 000、2 000 s/mm²,弥散方向 30 个;斜轴位 IVIM:TR 2 500 ms,TE 79.3 ms,层厚、层间距、FOV、矩阵同 DKI,b 值分别为 0、25、50、75、100、150、200、300、400、500、600、800、1 000 s/mm²,NEX 分别为

1、1、1、1、1、2、2、4、4、6、6、8。

1.3 图像分析 将 DKI、IVIM 图像(图 1)传至 GE AW 4.6 工作站,利用 Functool 工具包中的 DKI/MADC 软件进行后处理。由 2 名医师(分别具有 5 年和 10 年工作经验)共同阅片。ROI 选取:于肿瘤实性部分勾画 3 个形状、大小近似的 ROI,面积 50 mm² 左右,尽可能避开坏死、囊变、出血等区域,且与病灶边缘保持适当间距,获取每个 ROI 的平均扩散系数(mean diffusion, MD)、平均扩散峰度(mean kurtosis, MK)、慢速扩散系数(D)、快速扩散系数(D^*)和灌注分数(f)。每名观察者测量 2 次,取各自的平均值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计分析软件。以组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评价 2 名医师测量结果的一致性,ICC 为 0~0.40 为一致性较低,0.41~0.60 为一致性中等,0.61~1.00 为一致性高。对符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。以独立样本 t 检验比较宫颈鳞癌组与腺癌组各参数值的差异;采用 Levene 检验评估方差齐性,单因素方差分析评估 2 组中各亚组间参数值的差异,两两亚组间比较采用 LSD 检验;采用 Spearman 相关分析评价差异有统计学意义的参数值与病理分级的相关性;采用 ROC 曲线评价各参数值鉴别宫颈鳞癌与腺癌、不同病理分级的诊断效能及最佳诊断阈值,采用 MedCalc 软件中的 Hanley&McNeil 检验对不同参数的 AUC 进行比较; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2 名医师测量各参数的一致性高,ICC 均 >0.75 ,取两者的平均值。

鳞癌组 MK 值高于腺癌组,MD、D、 D^* 和 f 值均低于腺癌组(P 均 <0.05),见表 1。

鳞癌组中,MD、MK 和 D 值在各亚组间总体差异均有统计学意义(P 均 <0.05),f、 D^* 值在各亚组间总体差异均无统计学意义(P 均 >0.05);两两亚组间比较

MD、MK 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), G1 和 G2 亚组、G1 和 G3 亚组间 D 值差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。腺癌组上述参数变化情况与鳞癌组一致, 其中 MK、MD、D 及 f 值在各亚组间总体差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 且两两亚组间比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 见表 2。

宫颈鳞癌 MK、f 值与病理分级呈正相关 ($r_s = 0.741$, $P < 0.01$; $r_s = 0.353$, $P = 0.03$), MD、D 值与病理分级呈负相关 ($r_s = -0.647$, -0.630 , P 均 < 0.01)。腺癌 MK、f 值与病理分级呈正相关 ($r_s = 0.819$, 0.653 , P 均 < 0.01), MD、D 值与病理分级呈负相关 ($r_s = -0.758$, -0.730 , P 均 < 0.01)。

MK、MD、D、D* 和 f 各参数鉴别诊断宫颈鳞癌和腺癌的 ROC 曲线见图 2。在鉴别鳞癌与腺癌方面, AUC_{MK} 大于 AUC_f 、 AUC_D^* ($P = 0.035$, 0.042)。在鉴别 G1 与 G2 期鳞癌中, AUC_{MK} 大于 AUC_{MD} 、 AUC_D ($P = 0.037$, 0.044); 鉴别 G2 与 G3 期鳞癌中 AUC_{MK}

表 1 宫颈鳞癌组与腺癌组各参数值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MD($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	MK	D($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	D*	f
鳞癌组	0.99 $\pm$ 0.14	0.87 $\pm$ 0.09	0.81 $\pm$ 0.14	28.17 $\pm$ 9.84	0.21 $\pm$ 0.06
腺癌组	1.14 $\pm$ 0.07	0.77 $\pm$ 0.07	0.92 $\pm$ 0.08	35.05 $\pm$ 5.63	0.27 $\pm$ 0.06
t 值	-4.491	4.481	-3.349	-2.999	-3.853
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 宫颈鳞癌和腺癌不同分级亚组各参数值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MD($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	MK	D($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	D*	f
鳞癌组					
G1 亚组	1.12 $\pm$ 0.13	0.78 $\pm$ 0.06	0.93 $\pm$ 0.11	28.67 $\pm$ 6.64	0.17 $\pm$ 0.05
G2 亚组	0.99 $\pm$ 0.09	0.87 $\pm$ 0.06	0.81 $\pm$ 0.12	28.68 $\pm$ 13.63	0.21 $\pm$ 0.06
G3 亚组	0.89 $\pm$ 0.12	0.95 $\pm$ 0.06	0.69 $\pm$ 0.09	27.09 $\pm$ 5.58	0.23 $\pm$ 0.07
F 值	11.338	18.917	12.216	0.101	2.832
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05
腺癌组					
G1 亚组	1.22 $\pm$ 0.05	0.69 $\pm$ 0.03	0.99 $\pm$ 0.04	35.48 $\pm$ 5.42	0.21 $\pm$ 0.01
G2 亚组	1.15 $\pm$ 0.05	0.75 $\pm$ 0.02	0.93 $\pm$ 0.05	34.67 $\pm$ 6.37	0.26 $\pm$ 0.04
G3 亚组	1.08 $\pm$ 0.05	0.83 $\pm$ 0.07	0.86 $\pm$ 0.06	35.14 $\pm$ 5.72	0.32 $\pm$ 0.07
F 值	12.048	13.438	9.876	0.030	7.313
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

大于 AUC_{MD} 、 AUC_D ($P = 0.041$, 0.026)。在鉴别 G1 与 G2 期腺癌中, AUC_{MK} 大于 AUC_f ($P = 0.038$); 鉴别 G2 与 G3 期腺癌中, AUC_{MK} 大于 AUC_{MD} 、 AUC_D 、 AUC_f ($P = 0.041$, 0.026 , 0.029)。各参数鉴别诊断宫颈鳞癌与腺癌以及不同分级宫颈鳞癌和腺癌的敏感度、特异度见表 3。

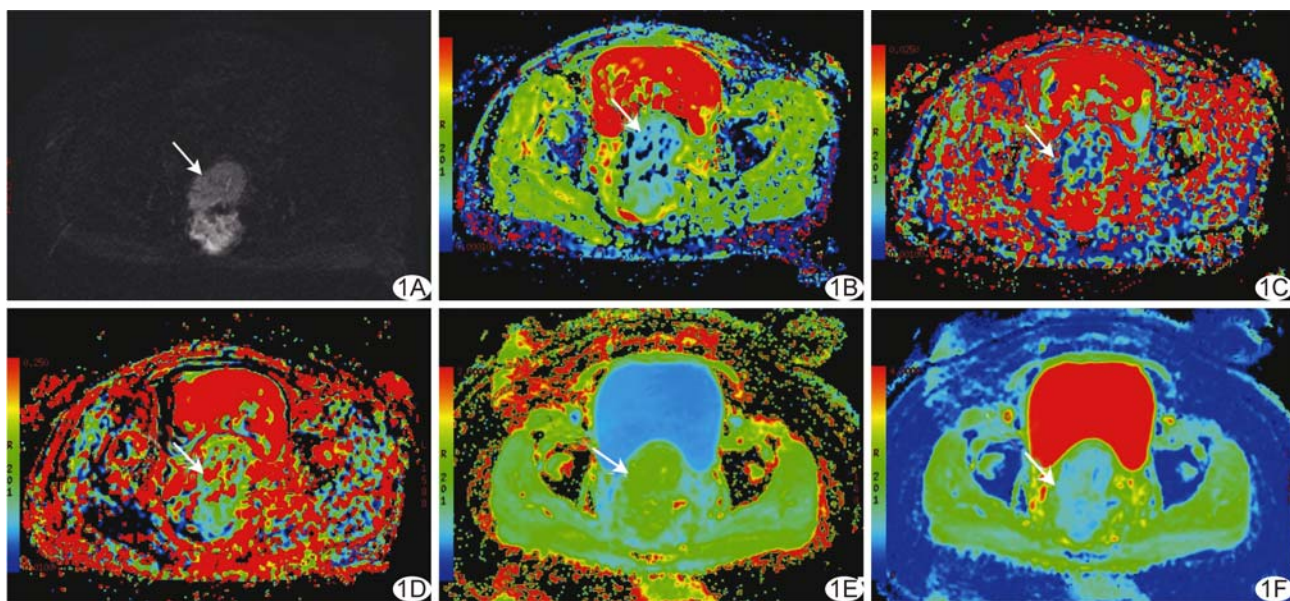


图 1 患者女, 54 岁, 宫颈鳞癌 G1 亚组 A. 斜轴位常规视野 DKI 图像 ($b = 2\,000$ s/mm²) 示病变呈高信号; B. D 值伪彩图示病变部位呈稍低淡蓝色信号; C. f 值伪彩图示病变部位呈浅绿、蓝混杂信号; D. D* 值伪彩图示病变部位呈红绿色信号; E. MK 值伪彩图示病变部位呈黄绿色信号; F. MD 值伪彩图示病变部位呈蓝绿色信号 (箭头示病变)

表 3 各参数鉴别诊断宫颈鳞癌与腺癌及宫颈鳞癌和腺癌 G1 与 G2 期、G2 与 G3 期的效能

参数	鳞癌与腺癌			G1 与 G2 期鳞癌		
	AUC(P 值)	敏感度(%)	特异度(%)	AUC(P 值)	敏感度(%)	特异度(%)
MK	0.81(<0.01)	73.7	86.4	0.91(0.003)	94.1	70.0
MD	0.79(<0.01)	86.4	63.2	0.86(0.010)	80.0	62.5
D	0.78(0.001)	90.9	60.5	0.86(0.020)	90.0	68.7
D*	0.77(0.001)	81.8	71.1	0.42(0.110)	—	—
f	0.77(0.001)	95.5	53.6	0.64(0.100)	—	—

参数	G2 与 G3 期鳞癌			G1 与 G2 期腺癌			G2 与 G3 期腺癌		
	AUC(P 值)	敏感度(%)	特异度(%)	AUC(P 值)	敏感度(%)	特异度(%)	AUC(P 值)	敏感度(%)	特异度(%)
MK	0.89(0.003)	90.9	76.5	0.92(0.010)	87.5	80.0	0.97(0.010)	88.9	88.5
MD	0.83(0.010)	93.8	75.0	0.89(0.040)	80.0	77.5	0.92(0.020)	75.0	78.9
D	0.82(0.040)	81.3	66.7	0.89(0.010)	80.0	62.5	0.89(0.020)	75.0	77.8
D*	0.43(0.550)	—	—	0.48(0.180)	—	—	0.44(0.700)	—	—
f	0.38(0.270)	—	—	0.84(0.040)	75.5	74.5	0.87(0.030)	72.4	62.5

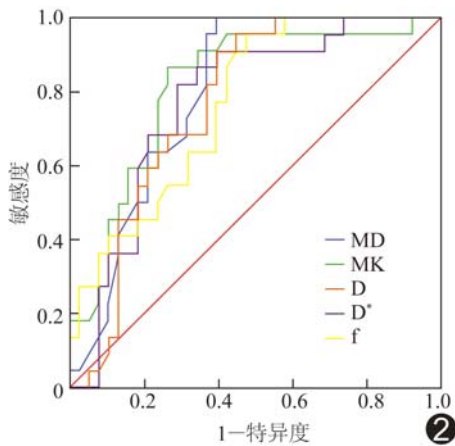


图 2 各参数诊断宫颈鳞癌与腺癌的 ROC 曲线

3 讨论

3.1 宫颈鳞癌和腺癌的 DKI、IVIM 参数特征分析
MK、MD 和 D 值均为反映水分子微观运动的变量,与细胞排列紧密程度关系密切^[2]。鳞癌细胞排列较腺癌更为紧密、细胞间隙更小,水分子扩散受限程度更高,故 MK 值升高,MD、D 值降低。本研究宫颈鳞癌组 MK 值高于腺癌组,MD、D、D* 和 f 值均低于腺癌组 (P 均 < 0.05),与 Wang 等^[3-4]的研究结果一致。D* 和 f 值均为反映组织微循环灌注信息的变量,主要体现微血管密集度^[5]及血流速度^[6]。研究^[7]表明,腺癌组织较鳞癌组织具有更强微血管生成能力和更高微血管密度;同时鳞癌组织细胞密度大,细胞间距离小,导致微血管受压显著,血管内血液流速减慢,故鳞癌组织微循环灌注降低,D*、f 值减小。本研究结果与叶晓华等^[8]有所不同,可能腺癌病例较少有关。

3.2 不同病理分级宫颈腺癌和鳞癌的 DKI、IVIM 参

数特征分析 本研究结果显示,宫颈鳞癌和腺癌组的 MK 均随分级升高而增大,MD、D 值均随分级升高而降低,且除鳞癌 G2 与 G3 亚组间的 D 值外,不同分级亚组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),可能与不同分级亚组患者的癌组织微结构不同有关,即分级越高的癌组织其细胞密集度越大、异型性越大、膜结构越多,对水分子扩散的影响程度增大,导致各参数值发生变化,与 Jiang 等^[9-10]的研究结果一致。D* 值为反映组织灌注信息的参数之一。本研究宫颈鳞癌及腺癌组不同分级亚组间 D* 值差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),可能因 D* 反映的灌注信息是依靠不同运动状态下水分子信号衰减程度不同拟合而来,对水分子的运动速度较敏感^[11],虽然宫颈癌随分级增加血供逐渐丰富,但病理分级增加伴随微血管壁发育不良、易扭曲变形,肿瘤细胞间隙减小及血管受压程度增加等,使微血管内血液流速并无明显变化,导致 D* 变化不明显。f 值代表灌注信息所占的百分比,可综合反映微环境中所有相关灌注信息。本研究鳞癌组 f 值虽在不同亚组间差异无统计学意义,但随病理分级增高,其数值有逐渐增加趋势;腺癌组中 f 值亦与病理分级呈正相关,不同分级亚组间差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。相比 D*, f 值能更准确地反映组织灌注信息。鳞癌组和腺癌组 f 值变化不完全一致,可能与腺癌组织血管密度较大、结构较疏松、微血管受压程度较轻等因素有关。

3.3 诊断效能分析 本研究中 MK 鉴别不同分级宫颈鳞癌及宫颈腺癌的 AUC 最高,MD 值次之;在各参数值与肿瘤病理分级的相关性分析中,MK 和 MD 值的 r_s 值也居于前 2 位,表明相比于 IVIM 模型,DKI

模型对鉴别宫颈鳞癌与腺癌、同一病理类型不同病理分级更具优势。分析其原因, MK 和 MD 值均是以非高斯模型为基础从整体反映病灶内水分子扩散特点的参数, 更能反映生物体内水分子的真实运动状态。IVIM 模型虽然将灌注信息与扩散信息分离, 但其扩散信息仍以高斯模型为基础拟合, 仅能部分反映实际扩散情况; 其灌注信息受图像信噪比、血液流速、扫描参数等因素影响, 仅能部分反映真实灌注情况, 故其诊断效能相对较差。

本研究的局限性: ①研究对象未包含腺鳞癌、小细胞癌等少见类型; ②DKI 和 IVIM 所需 b 值个数及取值尚无统一标准; ③取 ROI 时避开囊变、坏死区域, 降低了肿瘤组织的异质性, 可能影响部分参数的诊断效能。

[参考文献]

- [1] Chepovetsky J, Kalir T, Weiderpass E. Clinical applicability of microarray technology in the diagnosis, prognostic stratification, treatment and clinical surveillance of cervical adenocarcinoma. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(8):1425-1429.
- [2] Chandarana H, Kang SK, Wong S, et al. Diffusion-weighted intravoxel incoherent motion imaging of renal tumors with histopathologic correlation. *Invest Radiol*, 2012, 47 (12): 688-696.
- [3] Wang P, Thapa D, Wu G, et al. A study on diffusion and kurtosis features of cervical cancer based on non-Gaussian diffusion weighted model. *Magn Reson Imaging*, 2018, 47:60-66.
- [4] 邹雪雪, 秦东京, 姜兴岳, 等. DCE-MRI 联合 IVIM-DWI 鉴别诊断乳腺良恶性病变. *中国医学影像技术*, 2016, 32(4):534-538.
- [5] Lee HJ, Rha SY, Chung YE, et al. Tumor perfusion-related parameter of diffusion-weighted magnetic resonance imaging: Correlation with histological microvessel density. *Magn Reson Med*, 2014, 71(4):1554-1558.
- [6] Patel J, Sigmund EE, Rusinek H, et al. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: Preliminary experience. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(3):589-600.
- [7] Koenigkam Santos M, Muley T, Warth A, et al. Morphological computed tomography features of surgically resectable pulmonary squamous cell carcinomas: Impact on prognosis and comparison with adenocarcinomas. *Eur J Radiol*, 2014, 83(7):1275-1281.
- [8] 叶晓华, 周诚, 王宏, 等. MR 体素内不相干运动成像评价宫颈癌组织学特征的初步研究. *临床放射学杂志*, 2016, 35 (7): 1048-1052.
- [9] Jiang R, Jiang J, Zhao L, et al. Diffusion kurtosis imaging can efficiently assess the glioma grade and cellular proliferation. *Oncotarget*, 2015, 6(39):42380-42393.
- [10] Lee EY, Yu X, Chu MM, et al. Perfusion and diffusion characteristics of cervical cancer based on intravoxel incoherent motion MR imaging—a pilot study. *Eur Radiol*, 2014, 24(7):1506-1513.
- [11] Federau C, Hagmann P, Maeder P, et al. Dependence of brain intravoxel incoherent motion perfusion parameters on the cardiac cycle. *PLoS One*, 2013, 8(8):e72856.

三线表的规范格式

▲表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有 1 个表格,则表序编为表 1,表题即表格的名称,应准确得体并能确切反映表格的特定内容且简短精练。

▲项目栏:指表格顶线与栏目线之间的部分,栏目是该栏的名称,反映了表身中该栏信息的特征或属性。

▲表身:三线表内底线以上,栏目线以下的部分叫做表身,是表格的主体表身内的数字一般不带单位,百分数也不带百分号,均归并在栏目中表身中不应有空项,如确系无数值的栏,应区别情况对待,在表注中简要说明,不能轻易写“0”或画“—”线等填空,因“—”可代表阴性反应,“0”代表实测结果为零。

▲表注:必要时,应将表中的符号标记代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表题下作为表注也可附注于表下。