

✧胸部影像学

B1-corrected T1 mapping for measuring lung cancer native T1 value and correlations with apparent diffusion coefficient and Ki-67 expression

JIANG Jianqin¹, FU Yigang¹, ZHOU Xiao¹, ZHU Mingming¹,
XU Gaofeng¹, HU Chunhong², SHAO Weiwei^{3*}

(1. Department of Radiology, 3. Department of Pathology, the First People's Hospital of Yancheng, Yancheng 224000, China; 2. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the reproducibility of B1-corrected T1 mapping for measuring lung cancer native T1 value and the correlations with quantitative parameter of apparent diffusion coefficient (ADC) of diffusion weighted imaging (DWI) and Ki-67 expression. **Methods** Thirty-six patients with lung cancer confirmed by biopsy or surgical pathology were collected, including 33 cases with single and 3 cases with multiple lesions, totally with 39 lesions. Chest B1-corrected T1 mapping and DWI were acquired, while immunohistochemistry of lesions were performed for Ki-67 expression level. The native T1 value and ADC of lung cancer were measured independently by 2 radiologists (observer A and observer B), respectively, the measured values were compared, the inter- and intra-observer consistency of native T1 value were evaluated, and the correlations of lung cancer native T1 value, ADC and Ki-67 expression were analyzed. **Results** The native T1 values of lung cancer measured twice by observer A were (1 436.38±222.26) ms and (1 449.58±229.98) ms, respectively, no significantly difference was found ($t=-0.960$, $P=0.343$). The native T1 value of lung cancer measured by observer B was (1 461.30±236.44) ms, being not significantly different compared with that of observer A ($t=-1.532$, $P=0.134$). Good intra- and interobserver consistency was found, with intra-class correlation coefficient of 0.963 (95% CI [0.928, 0.980]) and 0.948 (95% CI [0.901, 0.973]), respectively. Lung cancer native T1 values and Ki-67 expression were positively ($r=0.448$, $P=0.004$) but negatively moderately correlated with ADC ($r=-0.558$, $P<0.001$), while ADC were highly negatively correlated with Ki-67 expression levels ($r=-0.605$, $P<0.001$). **Conclusion** The reproducibility of native T1 value of lung cancer measured with B1-corrected T1 mapping was good. The native T1 value of lung cancer was moderately correlated with ADC and Ki-67 expression.

[Keywords] lung neoplasms; diffusion magnetic resonance imaging; Ki-67 antigen; T1 mapping

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.11.013

B1 场校正 T1 mapping 测量肺癌初始 T1 值的可重复性及其与表观弥散系数和 Ki-67 表达的相关性

江建芹¹, 符益纲¹, 周 笑¹, 朱明明¹, 徐高峰¹, 胡春洪², 邵伟伟^{3*}

(1. 盐城市第一人民医院影像科, 3. 病理科, 江苏 盐城 224000; 2. 苏州大学附属第一医院影像科, 江苏 苏州 215000)

[摘 要] **目的** 观察 B1 场校正 MR 纵向弛豫时间成像(T1 mapping)测量肺癌初始 T1 值的可重复性及其与弥散加权

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

[通信作者] 邵伟伟,盐城市第一人民医院病理科,224000。E-mail: 503726736@qq.com

[收稿日期] 2022-05-17 **[修回日期]** 2022-07-12

成像(DWI)定量参数表观弥散系数(ADC)及 Ki-67 表达的相关性。**方法** 收集 36 例经穿刺活检或手术病理确诊的肺癌患者,包括 33 例单发及 3 例多发共 39 个病灶;采集胸部 B1 场校正 T1 mapping 及 DWI,以免疫组织化学检测方法评估病灶组织 Ki-67 表达水平。由 2 名影像科医师(观察者 A、B)独立测量病灶初始 T1 值和 ADC,评估观察者内及观察者间测量 T1 值的一致性及其差异,分析肺癌初始 T1 值、ADC 及 Ki-67 表达的相关性。**结果** 观察者 A 所测肺癌初始 T1 值为 $(1\,436.38 \pm 222.26)\text{ms}$ 及 $(1\,449.58 \pm 229.98)\text{ms}$,差异无统计学意义($t = -0.960, P = 0.343$);观察者 B 所测肺癌初始 T1 值为 $(1\,461.30 \pm 236.44)\text{ms}$,与观察者 A 差异无统计学意义($t = -1.532, P = 0.134$);观察者内[组内相关系数(ICC)=0.963,95%CI(0.928,0.980)]与观察者间[ICC=0.948,95%CI(0.901,0.973)]测量肺癌初始 T1 值的一致性均较好。肺癌初始 T1 值与 Ki-67 表达呈中度正相关($r = 0.448, P = 0.004$)、与 ADC 呈中度负相关($r = -0.558, P < 0.001$),ADC 与 Ki-67 表达呈高度负相关($r = -0.605, P < 0.001$)。**结论** B1 场校正 T1 mapping 测量肺癌初始 T1 值可重复性好;肺癌初始 T1 值与 ADC、Ki-67 表达均呈中度相关。

[关键词] 肺肿瘤;弥散磁共振成像;Ki-67 抗原;T1 mapping

[中图分类号] R734.2;R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2022)11-1652-05

肺癌是危害人体生命健康的恶性肿瘤之一^[1]。CT 是最常用于检查肺癌的方法,但存在辐射。MR 纵向弛豫时间成像(T1 mapping)可定量组织的纵向弛豫时间(T1 值)并反映肿瘤内在病理学特征,已用于评估肺功能^[2-3]及鉴别肺部良、恶性病变^[4]。Ki-67 是恶性肿瘤增殖标志物,与肿瘤侵袭性及患者预后密切相关^[5]。作为 MR 弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)的定量参数,表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)与 Ki-67 表达存在负相关关系^[6-7]。B1 场校正 T1 mapping 可降低 B1 场强的不均匀性,测量 T1 值结果更准确,且扫描范围大、时间短^[8]。本研究观察 B1 场校正 T1 mapping 测量肺癌初始 T1 值的可重复性及其与 ADC、Ki-67 表达的相关性,旨在为临床制定个体化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 6 月—2021 年 3 月 36 例于盐城市第一人民医院经病理诊断的肺癌患者,男 21 例,女 15 例,年龄 46~82 岁,平均 (64.6 ± 7.4) 岁;33 例存在单发、3 例可见多发病灶,共纳入 39 个病灶,最大径 1.3~8.8 cm,平均 $(4.18 \pm 2.04)\text{cm}$;位于右肺上叶、右肺中叶、右肺下叶、左肺上叶及左肺下叶的病灶分别为 16、1、12、3 及 7 个;病理类型为腺癌 16 个,鳞癌 11 个,小细胞肺癌 12 个。纳入标准:①胸部 CT 检出肺内占位性病变,最大径 $>1.0\text{cm}$,病灶内磨玻璃成分、钙化、空洞、出血及坏死体积均 $<$ 病灶体积 $1/2$,之后接受胸部 MR 检查;②检查前未接受抗肿瘤治疗及穿刺、支气管镜等侵入性检查;③无 MR 检查禁忌证,且能配合完成胸部 T1 mapping 及 DWI 检查;④MR 检查后 1 个月内以经皮病灶穿刺活检、支气管镜下穿刺活检或术后病理确诊肺癌。排除标准:①图像质量差,无法测量 T1 值;②未接受免疫组织化学

Ki-67 检测或 Ki-67 表达 $<1\%$ 。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Skyra 3.0T MR 仪及 18 通道体表线圈行胸部扫描。嘱患者仰卧,头先进,以腹带绑定其腹部,应用心电门控监测呼吸,采集冠状位半傅里叶单次激发快速自旋回波 T2WI 及轴位 T2 fBLADE 图像、容积内插屏气扫描 T1WI、DWI 及 T1 mapping。扫描序列及参数:于患者自由呼吸状态下采集 DWI,TR 7 600 ms,TE 67 ms,矩阵 128×160 ,FOV $360\text{mm} \times 310\text{mm}$,层厚 5 mm,层数 32,b 值分别为 0、300、800 s/mm^2 ,扫描时间 190 s;行 T1 快速小角度激发梯度回波序列扫描,以校正 B1 场、减少其场强不均匀性,扫描时间约 10 s^[9],之后屏气状态下以 3D 多翻转角法(variable flip angle, VFA)采集 T1 mapping,FA 为 3° 和 15° ,TR 5.01 ms,TE 2.3 ms,矩阵 135×224 ,FOV $380\text{mm} \times 380\text{mm}$,层厚 4 mm,层数 64,扫描时间 20 s;扫描结束后自动生成 ADC 图,以 Siemens MapIt 软件自动生成 T1 mapping 伪彩图。

1.3 图像分析 由不知晓病理结果、具有 20 年(观察者 A,主任医师)及 8 年(观察者 B,主治医师)MRI 诊断经验的影像科医师于 Siemens Syngo MMWP 后处理工作站,参考 T1WI 及 T2WI,分别在 T1 mapping 伪彩图及 ADC 图显示病灶最大层面沿其边缘手动勾画 ROI(图 1、2),避开出血、坏死、钙化、大血管、支气管及伪影区域^[4],软件自动测量其 T1 值及 ADC,反复测量 3 次,取平均值;间隔 1 个月后由观察者 A 采用相同方法再次测量病灶 T1 值。

1.4 病理学检查 以 10%中性甲醛溶液固定标本,经常规脱水、石蜡包埋等处理制作 $4\mu\text{m}$ 厚石蜡切片,以链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结(streptavidin-peroxidase, SP)法行免疫组织化学 Ki-67 检测,观察特异

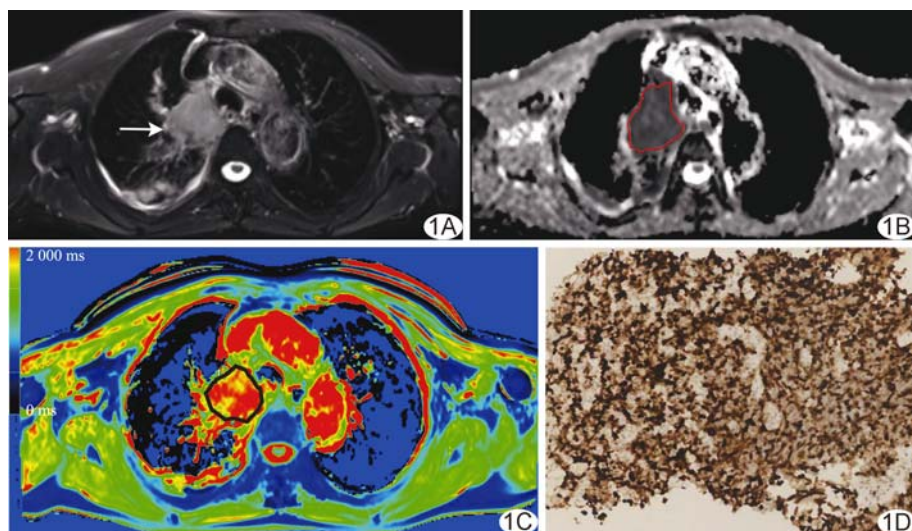


图 1 患者男,70 岁,右肺上叶小细胞肺癌 A. 胸部轴位 T2 fBLADE 图显示右肺上叶实性病灶(箭); B. 胸部轴位 ADC 图(红线区域为病灶 ROI)示病灶 ADC 为 $807 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$; C. 胸部轴位 T1 mapping 伪彩图(黑线区域为病灶 ROI)示病灶初始 T1 值为 1 974 ms; D. 免疫组织化学 Ki-67 染色图($\times 200$)示 Ki-67 表达水平为 90%

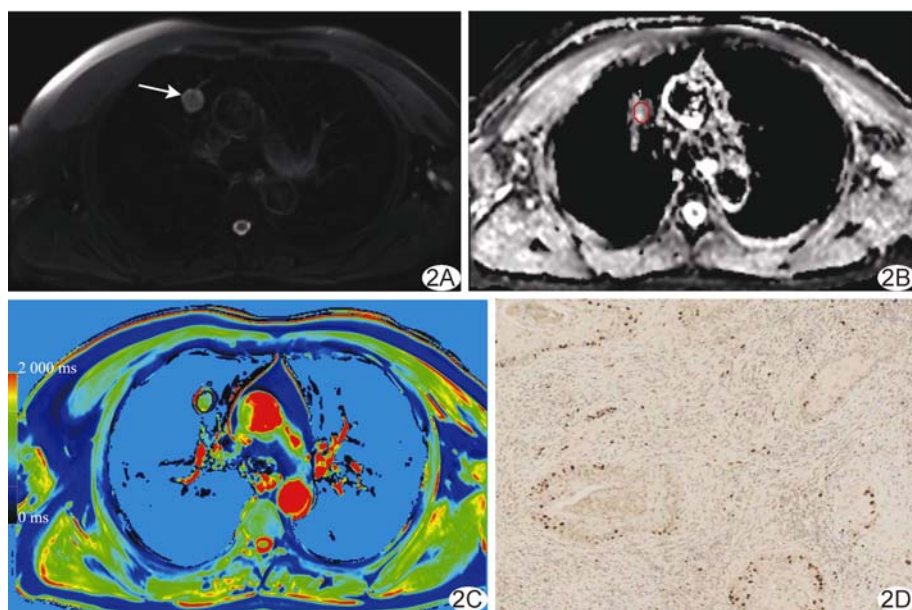


图 2 患者男,67 岁,右肺上叶中分化鳞状细胞癌 A. 胸部轴位 T2 fBLADE 图显示右肺上叶病灶(箭); B. 胸部轴位 ADC 图(红线区域为病灶 ROI)示病灶 ADC 为 $1\,312 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$; C. 胸部轴位 T1 mapping 伪彩图(黑线区域为病灶 ROI)示病灶初始 T1 值为 1 158 ms; D. 免疫组织化学 Ki-67 染色图($\times 200$)示 Ki-67 表达水平为 18%

性抗体的免疫染色密度和分布;采用标记指数表示 Ki-67 表达水平,即每 1 000 个细胞中阳性染色的细胞数。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 20.0 及 MedCalc 12.3.0 统计分析软件,以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,组间行 t 检验。以组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)评价观察者内、观察者间测量 T1 及 ADC 的一致性,ICC>0.75 为一致性较

好。以 Pearson 相关系数检验评估 T1 值、ADC 及 Ki-67 表达之间的相关性, $|r| \geq 0.8$ 为极强相关, $0.6 \leq |r| < 0.8$ 为高度相关, $0.4 \leq |r| < 0.6$ 为中度相关, $0.2 \leq |r| < 0.4$ 为弱相关, $|r| < 0.2$ 为极弱相关或无相关。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一致性分析 观察者 A 先后测量的肺癌初始 T1 值分别为 $(1\,436.38 \pm 222.26) \text{ ms}$ 及 $(1\,449.58 \pm 229.98) \text{ ms}$, 差异无统计学意义 ($t = -0.960$, $P = 0.343$); 观察者 B 测量肺癌初始 T1 值为 $(1\,461.30 \pm 236.44) \text{ ms}$, 与观察者 A 差异无统计学意义 ($t = -1.532$, $P = 0.134$)。观察者内及观察者间测量肺癌初始 T1 值的一致性均较好, ICC 分别为 $0.963 [95\% \text{ CI } (0.928, 0.980)]$ 、 $0.948 [95\% \text{ CI } (0.901, 0.973)]$ 。

观察者 A、B 测量的肺癌 ADC 分别为 $(1\,137.70 \pm 242.75) \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ 及 $(1\,122.37 \pm 237.71) \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, 差异无统计学意义 ($t = 1.217$, $P = 0.231$); 二者测量结果的一致性较好 [$\text{ICC} = 0.972$, $95\% \text{ CI } (0.947, 0.985)$]。

2.2 相关性分析 肺癌 T1 值与 Ki-67 表达水平呈中度正相关 [$r = 0.448$, $95\% \text{ CI } (0.154, 0.669)$, $P = 0.004$], 与 ADC 呈中度负相关 [$r = -0.558$,

$95\% \text{ CI } (-0.743, -0.295)$, $P < 0.001$]; ADC 与 Ki-67 表达呈高度负相关 [$r = -0.605$, $95\% \text{ CI } (-0.773, -0.358)$, $P < 0.001$]。见图 3。

3 讨论

T1 mapping 为 MR 定量成像技术之一。B1 场校正 VFA-T1 mapping 成像时间短, 单次屏气即可完成, 测量结果更为准确, 适用于临床常规扫描及肺癌相关

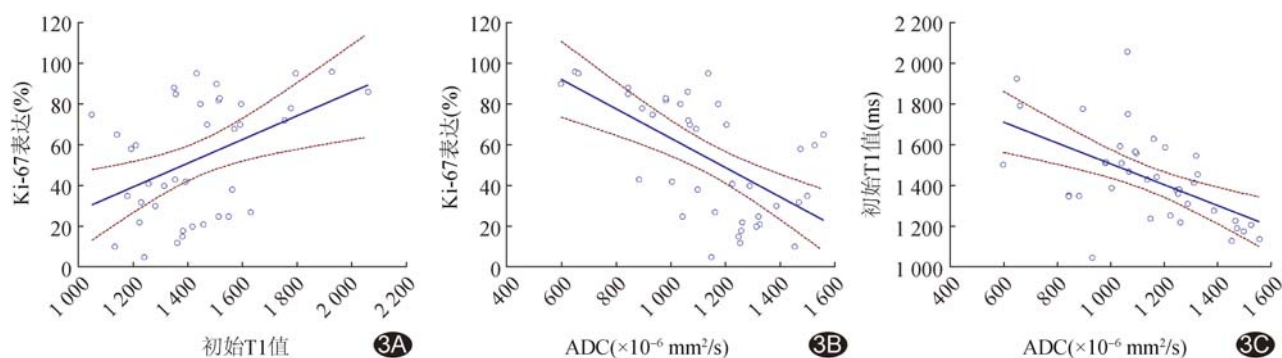


图3 肺癌 Ki-67 表达、初始 T1 值及 ADC 的相关性的散点图 A. Ki-67 表达与 T1 值; B. Ki-67 表达与 ADC; C. T1 值与 ADC

研究。本研究采用 VFA 法采集 T1 mapping, 扫描前加行 T1 快速小角度激发梯度回波序列扫描以校正 B1 场, 结果显示观察者内及观察者间测量肺癌初始 T1 值的一致性均较好, 提示其可重复性良好。

本研究结果显示, 肺癌 ADC 与 Ki-67 表达呈高度负相关, 与既往研究^[6-7]结果相符合, 即肺癌 Ki-67 表达水平越高, 癌细胞增殖速度越快, 肿瘤细胞越多, 细胞外间隙明显减小, 水分子弥散受限明显, 导致病灶 ADC 较低; 同时, 肿瘤细胞有丝分裂伴随细胞核增大、细胞质蛋白增加, 进一步限制水分子弥散运动而降低 ADC。基于肺癌 ADC 的可重复性研究^[10]结果证实, ADC 是稳定、可重复性佳的定量指标, 可作为反映肺癌增殖潜能的影像学标志物。

T1 纵向弛豫时间可反映组织的内在特征。恶性肺病变初始 T1 值显著低于良性非结核性病变, 可能与良性病变如肺炎含有更多水分子有关^[4]。本研究发现, 肺癌初始 T1 值与 Ki-67 表达水平呈中度正相关, 可能原因在于肺癌 Ki-67 高表达伴随更多微坏死, 勾画病灶 ROI 时难以去除, 使其初始 T1 值较高。既往研究^[11-12]发现, 小细胞肺癌初始 T1 值显著高于非小细胞肺癌, 其 Ki-67 表达也更高; 肾癌及肝癌相关研究^[13-14]也表明高度恶性肿瘤具有更高的初始 T1 值。另有研究^[2-3]指出, T1 mapping 可评估肺功能, 提示其为富有前景的胸部 MR 扫描技术。本研究中, 肺癌病灶的初始 T1 值与 Ki-67 表达相关系数虽低于其与 ADC, 但为肺癌临床病理学评估提供了新的思路。

本研究发现肺癌初始 T1 值与 ADC 呈中度负相关, 与既往研究^[11-12]一致, 可能小细胞肺癌及低分化肺癌恶性程度高, 伴随更多缺血、微坏死和细胞外基质, 故其 ADC 较低而 T1 值较高^[11,13]。

总之, B1 场校正 T1 mapping 测量肺癌 T1 值的可重复性良好, 所获肺癌 T1 值与其 ADC 及 Ki-67 表

达均呈中度相关; B1 场校正 T1 mapping 有望成为临床提供评价肺癌 Ki-67 表达的影像学新手段。本研究的主要局限性: ①单中心研究, 样本量小, 且剔除了最大径 < 1.0 cm 病灶及磨玻璃结节等, 结果可能存在偏倚; ②手动方法于病灶最大层面勾画 ROI, 难以避免误差; 有待积累病例、采用计算机半自动识别及直方图分析深入观察。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [2] ALAMIDI D F, MORGAN A R, HUBBARD CRISTINACCE P L, et al. COPD patients have short lung magnetic resonance T1 relaxation time[J]. COPD, 2016, 13(2):153-159.
- [3] NEEMUCHWALA F, GHADIMI MAGABU M, PANG Y, et al. Lung T1 mapping magnetic resonance imaging in the assessment of pulmonary disease in children with cystic fibrosis: A pilot study[J]. Pediatr Radiol, 2020, 50(7):923-934.
- [4] YANG S, SHAN F, YAN Q, et al. A pilot study of native T1-mapping for focal pulmonary lesions in 3.0 T magnetic resonance imaging: Size estimation and differential diagnosis[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(5):2517-2528.
- [5] WEI D M, CHEN W J, MENG R M, et al. Augmented expression of Ki-67 is correlated with clinicopathological characteristics and prognosis for lung cancer patients: An updated systematic review and meta-analysis with 108 studies and 14,732 patients[J]. Respir Res, 2018, 19(1):150.
- [6] SUROV A, MEYER H J, WIENKE A. Associations between apparent diffusion coefficient (ADC) and KI 67 in different tumors: A meta-analysis. Part 1: ADC_{mean} [J]. Oncotarget, 2017, 8(43):75434-75444.
- [7] 黄亚男, 赵振华, 毛海佳, 等. 不同病理类型肺癌磁共振定量灌注直方图参数、表观扩散系数与 Ki-67 相关性分析[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(21):1645-1650.
- [8] YOON J H, LEE J M, KIM E, et al. Quantitative liver function analysis: Volumetric T1 mapping with fast multisection B1

- inhomogeneity correction in hepatocyte-specific contrast-enhanced liver MR imaging[J]. Radiology, 2017, 282(2):408-417.
- [9] KIM J E, KIM H O, BAE K, et al. T1 mapping for liver function evaluation in gadoxetic acid-enhanced MR imaging: Comparison of look-locker inversion recovery and B1 inhomogeneity-corrected variable flip angle method [J]. Eur Radiol, 2019, 29(7):3584-3594.
- [10] 江建芹, 蔡荣芳, 崔磊, 等. 肺癌体内不相干运动参数值测量的短期可重复性及影响因素[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(4): 543-547.
- [11] JIANG J, CUI L, XIAO Y, et al. B₁-corrected T1 mapping in lung cancer: Repeatability, reproducibility, and identification of histological types [J]. J Magn Reson Imaging, 2021, 54(5): 1529-1540.
- [12] LI G, HUANG R, ZHU M, et al. Native T1-mapping and diffusion-weighted imaging (DWI) can be used to identify lung cancer pathological types and their correlation with Ki-67 expression[J]. J Thorac Dis, 2022, 14(2):443-454.
- [13] WANG S, LI J, ZHU D, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance (MR) T1 mapping with low-dose gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-DTPA) is promising in identifying clear cell renal cell carcinoma histopathological grade and differentiating fat-poor angiomyolipoma[J]. Quant Imaging Med Surg, 2020, 10(5):988-998.
- [14] PENG Z, JIANG M, CAI H, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging combined with T1 mapping predicts the degree of differentiation in hepatocellular carcinoma [J]. BMC Cancer, 2016, 16:625.

《中国医学影像技术》杂志 2023 年征订启事

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊。主编为洪楠教授和李建初教授。刊号:ISSN 1003-3289, CN 11-1881/R。为百种中国杰出学术期刊(2011、2012 年)、中国精品科技期刊、CAJ-CD 规范获奖期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、WHO《西太平洋地区医学索引》(WPRIM)来源期刊、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊。

《中国医学影像技术》杂志是临床医学影像学及影像医学工程及理论研究相结合的综合性学术期刊,刊登放射、超声、核医学、介入治疗、影像技术学、医学物理与工程学等方面的基础研究及临床试验研究的最新成果。以论文质量优、刊载信息量大、发刊周期短为其特征,是我国影像医学研究探索和学术交流的良好平台。

《中国医学影像技术》为月刊,160 页,大 16 开,彩色印刷。单价 26 元,全年定价 312 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号 82-509;亦可向编辑部直接订阅,免邮资费(银行、支付宝转账均可,附言栏请注明订阅杂志名称)。

网 址 www.cjmit.com

编辑部地址 北京市海淀区北四环西路 21 号,中科院声学所大猷楼 502 室 邮编 100190

联系人 杜老师 联系电话 010-82547903 传真 010-82547903

银行账户名 《中国医学影像技术》期刊社有限公司

开户行 招商银行北京分行清华园支行

账 号 110907929010201

支付宝账号 cjmit@mail.ioa.ac.cn(账户名同银行账户名)

