

## · 论著 ·

## 不同类型全容积ADC值评估宫颈癌病理分级的效能分析\*

杜汉旺<sup>1</sup> 娄莉<sup>1</sup> 吴莎莎<sup>1</sup> 王晓琳<sup>2</sup> 史晓林<sup>1</sup> 曹伟<sup>1</sup> 牛庆亮<sup>1,\*</sup>

1.潍坊市中医院影像科(山东 潍坊 261041)

2.潍坊市中医院病理科(山东 潍坊 261041)

**【摘要】目的** 比较不同类型的全容积ADC值评估宫颈癌病理分级的效能。**方法** 回顾分析58例宫颈癌患者术前DWI资料,包括3例高分化、37例中分化、18例低分化,在GE Adw4.6工作站沿肿瘤边缘手动勾画ROI获得肿瘤所有层面的ADC值,取其平均值作为肿瘤的平均ADC值。计算标准化ADC值(nADC),nADC=肿瘤平均ADC值/参照物(臀大肌)ADC值。利用Omni-kinetics纹理分析软件获得全容积ADC直方图参数。比较高/中分化组和低分化组宫颈各类型ADC值差异,有统计学差异的参数绘制ROC曲线,比较曲线下面积(AUC)。**结果** 低分化组的平均ADC值、nADC值、ADC<sub>min</sub>、ADC<sub>mean</sub>、各百分位数ADC值均小于高/中分化组,差异有统计学意义(Mann-Whitney U检验, P分别=0.025、0.026、0.000、0.006、0.003~0.032)。两组间ADC<sub>max</sub>值没有统计学差异(独立样本t检验, P=0.529)。ADC<sub>min</sub>有最佳的鉴别诊断效能, AUC为0.836,其后依次为5<sup>th</sup>ADC值, AUC 0.757; 10<sup>th</sup>ADC值, AUC 0.748; 平均ADC值, AUC 0.745; 25<sup>th</sup>ADC值, AUC 0.730; nADC值, AUC 0.726; 50<sup>th</sup>ADC值、75<sup>th</sup>ADC值, AUC均为0.723; 90<sup>th</sup>ADC值, AUC 0.713; 95<sup>th</sup>ADC值, AUC 0.688。ADC<sub>min</sub>以 $0.584 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 作为最佳截断值,灵敏度、特异度分别为94.6%、62.5%。**结论** ADC值测量有助于评估宫颈癌病理分级, ADC<sub>min</sub>有最佳的鉴别诊断效能。

**【关键词】** 表观弥散系数直方图; 标准化ADC值; 宫颈癌; 病理分级; 诊断效能

**【中图分类号】** R711.74

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 山东省潍坊市卫健委课题基金支持项目(wfwjsjk2019043)

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2021.02.026

## Efficacy Analysis of Different Types of Full-volume ADC Values to Evaluate the Pathological Grading of Cervical Cancer\*

DU Han-wang<sup>1</sup>, LOU Li<sup>1</sup>, WU Sha-sha<sup>1</sup>, WANG Xiao-lin<sup>2</sup>, SHI Xiao-lin<sup>1</sup>, CAO Wei<sup>1</sup>, NIU Qing-liang<sup>1,\*</sup>.

1. Medical Imaging Center, Weifang TCM Hospital, Weifang 261041, Shandong Province, China

2. Department of Pathology, Weifang TCM Hospital, Weifang 261041, Shandong Province, China

**Abstract: Objective** To analyze the efficacy of different types of full-volume ADC values in differentiating the pathological grading of cervical cancer.

**Methods** Preoperative DWI data of 58 patients with cervical cancer were retrospectively analyzed, including 3 patients with well differentiation, 37 patients with moderate differentiation, and 18 patients with poor differentiation. ROI was manually plotted along the edge of the tumor at GE Adw4.6 workstation to obtain ADC values of all layers of the tumor, and the average value of all layers was taken as the average ADC value of the tumor. Normalized ADC (nADC), nADC= tumor average ADC value/reference (gluteus maximus) ADC value were calculated. Omni-kinetics texture analysis software was used to obtain ADC full-volume histogram parameters. The values of various types of ADC in the well/moderately differentiated group and the poorly differentiated group were compared. ROC curves were drawn for the parameters with statistical differences, and the area under the curve (AUC) was calculated. **Results** The mean ADC value, nADC value, ADC<sub>min</sub>, ADC<sub>mean</sub>, and ADC value of each percentage in the poor differentiation group were all lower than those in the well/moderate differentiation group, with statistically significant differences (mann-whitney U test, P=0.025, 0.026, 0.000, 0.006, 0.003-0.032, respectively). There was no statistical difference in ADC<sub>max</sub> between the two groups (independent sample t test, P=0.529). The ADC<sub>min</sub> had the best differential diagnosis efficiency, with the AUC of 0.836, followed by the ADC value of 5<sup>th</sup>, and the AUC of 0.757; 10<sup>th</sup>ADC value, AUC 0.748; average ADC value, AUC 0.745; 25<sup>th</sup>ADC value, AUC 0.730; nADC value, AUC 0.726; 50<sup>th</sup>ADC value and 75<sup>th</sup>ADC value, AUC 0.723; 90<sup>th</sup>ADC value, AUC 0.713; 95<sup>th</sup>ADC value, AUC 0.688. ADC<sub>min</sub> uses  $0.584 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  as the best cutoff value, and the sensitivity and specificity are 94.6% and 62.5%, respectively. **Conclusion** ADC value measurement is helpful to evaluate the pathological grade of cervical cancer, and ADC<sub>min</sub> has the best differential efficacy.

**Keywords:** Histogram of Apparent Diffusion Coefficient; Normalized ADC Value; Cervical Cancer; Pathological Grade; Diagnostic Performance

磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)及其衍生的表观弥散系数值(apparent diffusion coefficient, ADC)可以评估宫颈癌病理特征<sup>[1-2]</sup>。以往研究采用的单一最大层面勾画ROI测量平均ADC值的方法,因未能利用肿瘤的全部ADC信息,且不能反映肿瘤的整体异质性,越来越受到挑战。新类型的ADC值,如标准化ADC值(normalized ADC, nADC, 肿瘤平均ADC值/参照物ADC值)<sup>[3]</sup>、最小ADC值<sup>[4]</sup>,以及基于纹理分析软件所得ADC直方

图参数<sup>[5]</sup>等为DWI评估宫颈癌临床病理学提供了新的方法。本研究尝试比较不同类型的全病灶ADC值,包括肿瘤的平均ADC值、nADC(臀大肌)、纹理分析ADC直方图参数(ADC<sub>min</sub>、ADC<sub>max</sub>、ADC<sub>mean</sub>、百分位数ADC值)在预测宫颈癌病理分级中的效能,为ADC评估宫颈癌病理分级提供更好的指标。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 检索我院2016年1月至2018年7月PACS中诊

**【第一作者】** 杜汉旺,男,主治医师,主要研究方向:生殖系统影像诊断。E-mail: jiafeng2010@sina.com

**【通讯作者】** 牛庆亮,男,主任医师,主要研究方向:生殖系统和乳腺疾病影像诊断。E-mail: qingliangniu@126.com

断结果含有“宫颈癌”字段的盆腔MRI检查患者共134例，76例患者被排除，原因如下：57例患者为临床治疗后(20例手术切除，37例放化疗复查，复查1~7次不等)，7例未在病理数据库查到记录，3例I a期MRI未发现病变，9例I b期病灶较小或图像伪影致轴位DWI不能明确其边界而未纳入本组研究。其余58例作为研究对象，年龄23~85岁，平均年龄约52.9岁，所有患者均经手术或宫颈活检证实为宫颈癌。其中鳞癌46例，腺癌10例，透明细胞癌1例，浆液性乳头状癌1例。高分化3例，中分化37例，低分化18例。依据FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)2009分期如下：I b 16例，II a 7例，II b 19例，IIIa 2例，IIIb 12例，IV 2例。

**1.2 MRI检查方法** 使用3.0T磁共振扫描仪(GE Signa HDxt 3.0T)，采用8通道HD Cardiac相控阵表面线圈。所有患者无磁共振检查禁忌症，于术前行盆腔磁共振常规检查、DWI及3D-LAVA动态增强扫描，检查前排便排气，膀胱适度充盈。常规扫描包括横断面T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI、T<sub>2</sub>WI压脂和矢状位T<sub>2</sub>WI。DWI成像使用脂肪抑制的单次激发平面回波成像序列，采用轴位扫描。DWI参数：TR/TE 5000ms/65ms，层厚5mm，间隔1mm，FOV 36cm×28cm，矩阵128×128，NEX：6，b值为0、800s/mm<sup>2</sup>，扫描层厚、层距、空间位置与横断面T<sub>2</sub>WI一致。自由呼吸，腹带加压减少呼吸伪影，局部匀场。

**1.3 MRI图像观察与分析** 利用ADW4.6工作站中的Functool软件制作ADC图，并导出可供后续分析的DICOM格式图像。第一步，在DWI(b=800)图像上选择包括肿瘤实体部分的所有连续层面，沿肿瘤边缘手动勾画感兴趣区(region of interest, ROI)，获得该层面肿瘤的ADC值，取所有层面的平均值，作为肿瘤的平均ADC值。第二步，在双侧臀大肌肌腹中央同时放置面积约100mm<sup>2</sup>ROI，得到臀大肌的ADC值，测量取平均

值，计算标准化ADC值(normalized ADC, nADC)，nADC=肿瘤平均ADC值(第一步测量所得)/参照物(臀大肌)ADC值。第三步，将重建得到的ADC图像导入纹理分析软件Omni-kinetics，在ADC图像上沿病灶边缘逐层勾画ROI，进一步合并三维感兴趣区域图(VOIs, 3D volumes of interests)，重建得到ADC全容积直方图，记录各直方图参数，包括ADC<sub>min</sub>、ADC<sub>max</sub>、ADC<sub>mean</sub>、5<sup>th</sup>ADC、10<sup>th</sup>ADC、25<sup>th</sup>ADC、50<sup>th</sup>ADC、75<sup>th</sup>ADC、90<sup>th</sup>ADC、95<sup>th</sup>ADC。所有测量均避开出血、坏死、伪影或信号不均匀区。

**1.4 统计学分析** 所有统计数据采用SPSS 19.0统计软件包分析，P<0.05有统计学意义。符合正态性分布资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示，不符合正态分布资料用(中位数±四分位间距)表示；两组同一类型ADC值同时满足正态分布则应用独立样本t检验，否则应用 Mann-Whitney U 检验对各类型ADC值进行两两比较。对有显著性差异的变量绘制ROC (receiver operating characteristic) 曲线，计算曲线下面积(Area under the curve, AUC)，评价各变量预测病理分级的效能，计算敏感性、特异性。

**2 结果**

**2.1 高/中分化组与低分化组不同类型ADC值比较** 两组间的平均ADC、nADC、ADC<sub>min</sub>、ADC<sub>mean</sub>、各百分位数ADC值均不同时满足正态分布，应用 Mann-Whitney U检验。低分化组的平均ADC、nADC、ADC<sub>min</sub>、ADC<sub>mean</sub>、各百分位数ADC值均小于高/中分化组，差异有统计学意义(P分别=0.025、0.026、0.000、0.006、0.003~0.032)。两组间的ADC<sub>max</sub>值同时满足正态分布，应用独立样本t检验，ADC<sub>max</sub>值没有统计学差异(P=0.529)。具体结果见表1、图1-图2。

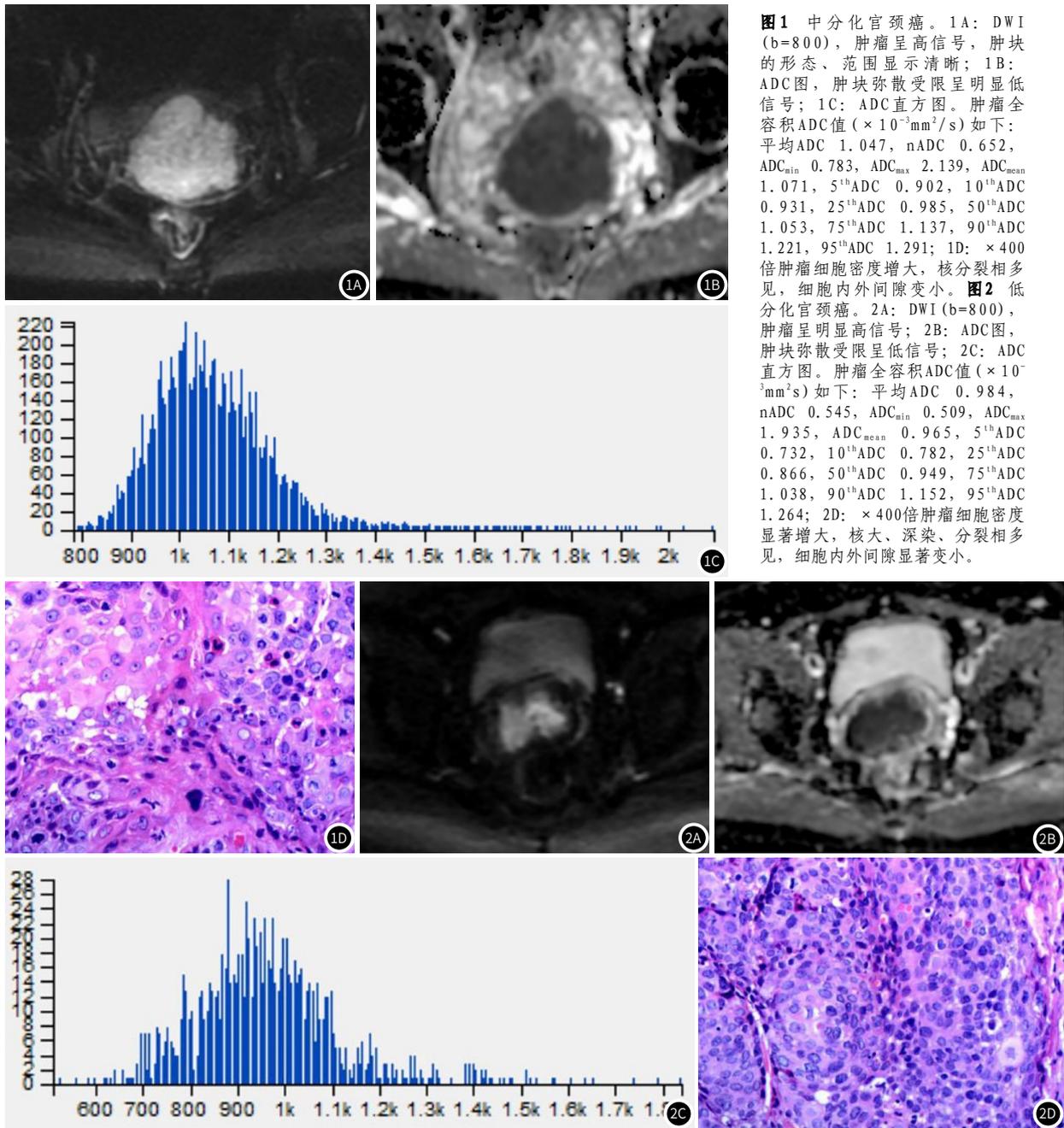
**表1 高/中分化组与低分化组宫颈癌之间不同类型ADC值(×10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s)比较**

ADC值类型	高/中分化	低分化	t/Z值	P值
平均ADC	1.039±0.218	0.923±0.103 <sup>△</sup>	-2.249 <sup>z</sup>	0.025 <sup>*</sup>
nADC	0.643±0.124	0.571±0.094 <sup>△</sup>	-2.232 <sup>z</sup>	0.026 <sup>*</sup>
ADC <sub>min</sub>	0.755±0.210	0.565±0.141 <sup>△</sup>	-3.856 <sup>z</sup>	0.000 <sup>*</sup>
ADC <sub>max</sub>	1.754±0.279 <sup>△</sup>	1.680±0.426 <sup>△</sup>	-0.630 <sup>t</sup>	0.529
ADC <sub>mean</sub>	1.016±0.150	0.926±0.125 <sup>△</sup>	-2.732 <sup>z</sup>	0.006 <sup>*</sup>
5 <sup>th</sup> ADC	0.838±0.210	0.728±0.124 <sup>△</sup>	-2.945 <sup>z</sup>	0.003 <sup>*</sup>
10 <sup>th</sup> ADC	0.868±0.213	0.762±0.125 <sup>△</sup>	-2.848 <sup>z</sup>	0.004 <sup>*</sup>
25 <sup>th</sup> ADC	0.924±0.196	0.823±0.130 <sup>△</sup>	-2.635 <sup>z</sup>	0.008 <sup>*</sup>
50 <sup>th</sup> ADC	1.004±0.179	0.904±0.125 <sup>△</sup>	-2.557 <sup>z</sup>	0.011 <sup>*</sup>
75 <sup>th</sup> ADC	1.088±0.169	1.002±0.129 <sup>△</sup>	-2.557 <sup>z</sup>	0.011 <sup>*</sup>
90 <sup>th</sup> ADC	1.208±0.168	1.119±0.138 <sup>△</sup>	-2.441 <sup>z</sup>	0.015 <sup>*</sup>
95 <sup>th</sup> ADC	1.308±0.181	1.205±0.155 <sup>△</sup>	-2.151 <sup>z</sup>	0.032 <sup>*</sup>

注：<sup>△</sup>代表正态分布数据，<sup>t</sup>代表独立样本t检验的t值，<sup>z</sup>代表Mann-Whitney U 检验的Z值，<sup>\*</sup>表示差异有统计学意义(P<0.05)。

**2.2 不同类型ADC值区分病理分级的效能分析** 平均ADC、nADC、ADC<sub>min</sub>、ADC<sub>mean</sub>、各百分位数ADC值进行 ROC曲线分析，根据最大约登指数得出AUC、敏感度、特异度、

95%置信区间，具体结果见表2。ADC<sub>min</sub>有最佳的鉴别诊断效能，AUC为0.836，其后依次为5<sup>th</sup>ADC，AUC 0.757；10<sup>th</sup>ADC，AUC 0.748；平均ADC，AUC 0.745；25<sup>th</sup>ADC，



**图1** 中分化宫颈癌。1A: DWI (b=800), 肿瘤呈高信号, 肿块的形态、范围显示清晰; 1B: ADC图, 肿块弥散受限呈明显低信号; 1C: ADC直方图。肿瘤全容积ADC值( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )如下: 平均ADC 1.047, nADC 0.652,  $\text{ADC}_{\min}$  0.783,  $\text{ADC}_{\max}$  2.139,  $\text{ADC}_{\text{mean}}$  1.071,  $5^{\text{th}}$ ADC 0.902,  $10^{\text{th}}$ ADC 0.931,  $25^{\text{th}}$ ADC 0.985,  $50^{\text{th}}$ ADC 1.053,  $75^{\text{th}}$ ADC 1.137,  $90^{\text{th}}$ ADC 1.221,  $95^{\text{th}}$ ADC 1.291; 1D:  $\times 400$ 倍肿瘤细胞密度增大, 核分裂相多见, 细胞内外间隙变小。**图2** 低分化宫颈癌。2A: DWI (b=800), 肿瘤呈明显高信号; 2B: ADC图, 肿块弥散受限呈低信号; 2C: ADC直方图。肿瘤全容积ADC值( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )如下: 平均ADC 0.984, nADC 0.545,  $\text{ADC}_{\min}$  0.509,  $\text{ADC}_{\max}$  1.935,  $\text{ADC}_{\text{mean}}$  0.965,  $5^{\text{th}}$ ADC 0.732,  $10^{\text{th}}$ ADC 0.782,  $25^{\text{th}}$ ADC 0.866,  $50^{\text{th}}$ ADC 0.949,  $75^{\text{th}}$ ADC 1.038,  $90^{\text{th}}$ ADC 1.152,  $95^{\text{th}}$ ADC 1.264; 2D:  $\times 400$ 倍肿瘤细胞密度显著增大, 核大、深染、分裂相多见, 细胞内外间隙显著变小。

AUC 0.730; nADC, AUC 0.726;  $50^{\text{th}}$ ADC、 $75^{\text{th}}$ ADC, AUC均为0.723;  $90^{\text{th}}$ ADC, AUC 0.713;  $95^{\text{th}}$ ADC值, AUC 0.688。ADC<sub>min</sub> 以 $0.584 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 作为最佳截断值, 灵敏度、特异度分别为94.6%、62.5%(图3)。

### 3 讨论

DWI及其生成的ADC值具有揭示肿瘤细胞密度和增殖活性等肿瘤结构细节的潜力。本研究测量肿瘤实体部分的所有连续层面ADC值, 取各个层面的平均值作为肿瘤的ADC值, 利用了肿瘤的全部ADC信息, 研究显示低分化(III级)宫颈癌ADC值小于高/中分化(I/II级)宫颈癌, 与既往在单一最大层面测量平均ADC值的方法研究结果一致<sup>[1,6]</sup>。本研究结果反映了低分化肿瘤细胞更密集、增殖活性增加、异性性更明显、核浆比例大、细胞内外间隙小的病理特征, 故对水分子的弥散限制作用就越明显, 从而导致ADC值更低。

为了降低ADC值的变异性, 提高准确性和可重复性, 有研究使用标准化ADC, 如nADC(尿液)、nADC(臀大肌)评估宫颈癌<sup>[3,7]</sup>和尿路上皮癌<sup>[8]</sup>病理特征。杨蔚等<sup>[3]</sup>研究发现, nADC(臀大肌)能够鉴别宫颈鳞癌的分化程度, 并且优于肿瘤平均ADC值(AUC 0.915 vs. 0.796), 当最佳截断值为 $0.73 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 时, 敏感性、特异性分别为100%和78.6%。本研究结果表明, 低分化宫颈癌nADC(臀大肌)低于高中分化组( $P=0.026$ ), 但其区分效能与平均ADC值相仿(AUC 0.726 vs. 0.745), 最佳截断值为 $0.546 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 敏感性为89.2%, 特异性仅为50%。造成差异的可能原因有: 1.我们仅在子宫区域放置局部匀场, 臀大肌区域磁场可能不均匀; 2.本组平均年龄偏大, 随着年龄增长肌肉脂肪化加重, ADC值增高, nADC减低, 本研究病例臀大肌平均ADC值( $1.415 \sim 1.805$ ) $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 而文献报道臀大肌的ADC值约( $1.3 \sim 1.5$ ) $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。

表2 不同类型ADC值区分病理分级的效能比较

ADC值类型	AUC	ADC截断值 $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$	敏感度%	特异度%	95%置信区间
平均ADC	0.745	0.993	64.9	75.0	0.605-0.885
nADC	0.726	0.546	89.2	50.0	0.573-0.879
ADC <sub>min</sub>	0.836	0.584	94.6	62.5	0.718-0.954
ADC <sub>mean</sub>	0.738	0.850	100	43.8	0.580-0.896
5 <sup>th</sup> ADC	0.757	0.684	100	43.8	0.609-0.904
10 <sup>th</sup> ADC	0.748	0.729	91.9	50.0	0.599-0.898
25 <sup>th</sup> ADC	0.730	0.768	94.6	43.8	0.576-0.884
50 <sup>th</sup> ADC	0.723	0.843	97.3	43.8	0.563-0.883
75 <sup>th</sup> ADC	0.723	0.942	97.3	43.8	0.561-0.884
90 <sup>th</sup> ADC	0.713	1.080	89.2	50.0	0.551-0.875
95 <sup>th</sup> ADC	0.688	1.132	97.3	43.8	0.521-0.854

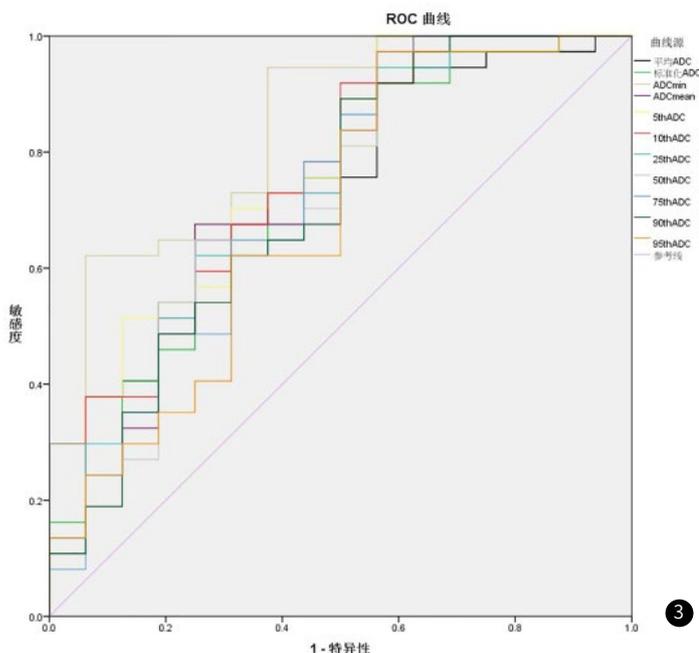


图3 各类型全容积ADC值鉴别高/中分化与低分化宫颈癌ROC分析

肿瘤具有异质性，平均ADC值很可能掩盖了能够代表肿瘤有效成分的异质性ADC值。纹理分析是一种从给定图像中提取客观定量参数(纹理特征)的数理统计方法，可以检测细微的、亚分辨率的肿瘤形态学变化。直方图分析是目前研究比较多的纹理分析方法，该方法评估了ADC值在病灶内的分布，得出了反映病灶内体素频率的指标，显示了离散区间内的ADC值，描述肿瘤弥散异质性。初步研究显示，纹理分析及直方图分析可以评估宫颈癌的某些临床病理特征，比如鉴别正常宫颈与宫颈癌组织<sup>[9]</sup>，预测宫颈癌的分化和淋巴结状态<sup>[10-12]</sup>，预测侵袭性宫颈癌的生物学行为<sup>[13]</sup>，放化疗治疗后预测复发<sup>[14-15]</sup>等。通过直方图方法，肿瘤异质性的程度可以以一种优于常用的、过于简单化的、基于单层ROI的ADC方法的方式显示出来<sup>[16]</sup>。

本研究发现低分化宫颈癌的ADC<sub>mean</sub>、5<sup>th</sup>ADC、10<sup>th</sup>ADC、25<sup>th</sup>ADC、50<sup>th</sup>ADC、75<sup>th</sup>ADC、90<sup>th</sup>ADC、95<sup>th</sup>ADC均低于高/中分化肿瘤(P=0.003-0.032)，这与Xue等<sup>[17]</sup>的研究结果大体一致。在Downey等<sup>[18]</sup>的一项研究

中，仅50<sup>th</sup>ADC来区分宫颈癌病理分级具有统计学差异，AUC为0.66，而10<sup>th</sup>、25<sup>th</sup>、75<sup>th</sup>、90<sup>th</sup>ADC无显著差异，该研究没有分析ADC<sub>min</sub>。Xue等<sup>[17]</sup>研究显示低分化宫颈癌的ADC<sub>min</sub>比高分化和中分化更低，但差异无统计学意义(P=0.0539)，但在鳞癌这一特定亚型中ADC<sub>min</sub>差异有统计学意义(P=0.0464)，他们认为5<sup>th</sup>ADC是区分高/中、低分化宫颈癌的最重要参数(最大的AUC 0.83)，ADC<sub>min</sub>虽然可能代表肿瘤中最具侵袭性的成分，但它容易受噪声、伪影和邻近结构的极值影响，较低的ADC值，如5<sup>th</sup>ADC，应比ADC<sub>min</sub>更稳定。本研究发现，低分化宫颈癌ADC<sub>min</sub>显著低于高/中分化宫颈癌，这与Schob等<sup>[11]</sup>结论相似。ADC<sub>min</sub>显示更高的鉴别效能(AUC 0.836)，诊断效能优于ADC<sub>mean</sub>、各百分位数ADC、平均ADC和nADC，5<sup>th</sup>ADC区分效能仅次于ADC<sub>min</sub>。有研究显示，ADC直方图有助于鉴别低级别和高级别肾透明细胞癌<sup>[19]</sup>，鉴别不同级别脑胶质瘤<sup>[20]</sup>，ADC<sub>min</sub>诊断效能最优。理论上，最小ADC值反映肿瘤细胞最密集、增殖最活跃的区域，代表拥有更多的去分化细胞的小亚群，故可用于预测肿瘤的恶性程度，且根据最小ADC值可有效评价肿瘤中最大异质性部分的特征。有报道，肿瘤最小ADC值优于平均ADC值，可以作为有效的影像学标志，间接反映宫颈鳞癌的增殖和侵袭性，该研究采用手动测量多个(15-20)ROI获得每个层面的ADC值，选择其中最小值作为肿瘤最小ADC值的方法，或许不能精确反应肿瘤像素点的最小ADC值<sup>[21]</sup>。在一项组织病理学研究中，宫颈癌的ADC<sub>min</sub>值与细胞增殖指数Ki-67呈负相关(r=-0.48)<sup>[22]</sup>。对各种肿瘤的荟萃分析也发现，与ADC<sub>mean</sub>相比，ADC<sub>min</sub>与Ki-67的关系更强<sup>[23]</sup>。Zhao等<sup>[24]</sup>利用全病灶ADC直方图分析预测局部晚期鳞状细胞宫颈癌根治性放化疗后的无病生存，在复发组中，只有ADC<sub>min</sub>(P=0.001)和10<sup>th</sup>ADC(P=0.048)显著低于非复发组，且只有治疗前ADC<sub>min</sub>是与宫颈癌放化疗后无病生存率相关的独立因素。我们还发现如下规律，随着ADC百分位数增加AUC逐步降低，较低百分位数的ADC值，如5<sup>th</sup>ADC、10<sup>th</sup>ADC、25<sup>th</sup>ADC在高/中分化和低分化组宫颈癌间具有更

显著的差异( $P$ 值更低,  $<0.01$ )。对食管癌病理分级的研究<sup>[25]</sup>也显示这一现象, 不同病理分级之间只有 $10^{\text{th}}$ ADC、 $25^{\text{th}}$ ADC有差异(没有分析 $\text{ADC}_{\text{min}}$ 、 $5^{\text{th}}$ ADC),  $10^{\text{th}}$ ADC有更高的检验效能。我们的研究还发现高中分化和低分化宫颈癌 $\text{ADC}_{\text{max}}$ 无差异, 推测 $\text{ADC}_{\text{max}}$ 受肿瘤内部微小坏死、肿瘤内间质组织等这些水分子受限不显著组织的影响。

本研究有几点不足之处: (1)高分化病例太少(仅3例), 因而未能比较高分化与中分化ADC值差异; (2)个别病例含有两种不同分化的肿瘤细胞, 如中-低分化, 我们将含有成分多者纳入相应的分组, ADC值同时反映了两种不同分化的水分子弥散程度; (3)没有考虑病理亚型的影响; (4)平均ADC、 $n\text{ADC}$ 的测量在DWI勾画ROI, 而纹理分析是在ADC图像上勾画ROI, 测量存在不可避免的误差; (5)肿瘤边缘层面ADC值测量存在部分容积效应的影响。

综上, 宫颈癌ADC值一定程度上反映肿瘤分化程度, 除 $\text{ADC}_{\text{max}}$ 之外, 其余类型的ADC值可以区分宫颈癌病理分级, 基于直方图分析的 $\text{ADC}_{\text{min}}$ 有最佳的鉴别诊断效能, 可为临床提供客观、定量的参考依据。

## 参考文献

[1] Payne G S, Schmidt M, Morgan V A, et al. Evaluation of magnetic resonance diffusion and spectroscopy measurements as predictive biomarkers in stage 1 cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(2): 246-252.

[2] Liu Y, Bai R J, Sun H R, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of uterine cervical cancer[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2009, 33(6): 858-862.

[3] 杨蔚, 强金伟, 田海萍, 等. 标准化ADC评估宫颈癌的组织学类型及分化程度[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2017, 23(6): 521-525.

[4] 张娜, 王维青, 武霞. MRI最小ADC值取代平均ADC值在宫颈癌诊断及分期中的应用研究[J]. *医学影像学杂志*, 2017, 27(9): 1774-1777.

[5] Rosenkrantz A B. Histogram-based apparent diffusion coefficient analysis: an emerging tool for cervical cancer characterization? [J]. *AJR*, 2013, 200(2): 311-313.

[6] Kuang F, Ren J, Zhong Q, et al. The value of apparent diffusion coefficient in the assessment of cervical cancer[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(4): 1050-1058.

[7] Gladwish A, Milosevic M, Fyles A, et al. Association of apparent diffusion coefficient with disease recurrence in patients with locally advanced cervical cancer treated with radical chemotherapy and radiation therapy[J]. *Radiology*, 2016, 279(1): 158-166.

[8] Wang H J, Pui M H, Guo Y, et al. Value of normalized apparent diffusion coefficient for estimating histological

grade of vesical urothelial carcinoma [J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(7): 727-731.

[9] Guan Y, Shi H, Chen Y, et al. Whole-lesion histogram analysis of apparent diffusion coefficient for the assessment of cervical cancer[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2016, 40(3): 212-217.

[10] Becker A S, Ghafoor S, Marcon M, et al. MRI texture features may predict differentiation and nodal stage of cervical cancer: a pilot study[J]. *Acta Radiologica Open*, 2017, 6(10): 1-10.

[11] Schob S, Meyer H J, Pazaitis N, et al. ADC histogram analysis of cervical cancer aids detecting lymphatic metastases - a preliminary study[J]. *Mol Imaging Biol*, 2017, 19(6): 953-962.

[12] Lee J Y, Kim C K, Park S Y. Histogram analysis of apparent diffusion coefficients for predicting pelvic lymph node metastasis in patients with uterine cervical cancer[J]. *MAGMA*, 2019, 33(2): 283-292.

[13] Guan Y, Li W, Jiang Z, et al. Whole-lesion apparent diffusion coefficient-based entropy-related parameters for characterizing cervical cancers[J]. *Acad Radiol*, 2016, 23(12): 1559-1567.

[14] Meng J, Zhu L J, Zhu L, et al. Whole-lesion ADC histogram and texture analysis in predicting recurrence of cervical cancer treated with CCRT[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 92442-92453.

[15] Meng J, Liu S L, Zhu L J, et al. Texture analysis as imaging biomarker for recurrence in advanced cervical cancer treated with CCRT[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11399.

[16] Just N. Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(9): 2205-2213.

[17] Xue H, Ren C, Yang J, et al. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient for the assessment of local aggressiveness of cervical cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(3): 341-348.

[18] Downey K, Riches S F, Morgan V A, et al. Relationship between imaging biomarkers of stage I cervical cancer and poor-prognosis histologic features: quantitative histogram analysis of diffusion-weighted MR images[J]. *Am J Roentgenol*, 2013, 200(2): 314-320.

[19] 张宇馨, 韩福刚. 表观扩散系数直方图对肾透明细胞癌病理分级的诊断价值[J]. *中国癌症防治杂志*, 2019, 11(1): 76-80.

[20] 王鹏, 张东友. 表观扩散系数直方图对脑胶质瘤病理分级的相关性研究[J]. *中国医疗设备*, 2019, 34(8): 101-104.

[21] 杨蔚, 强金伟, 田海萍, 等. DWI评估宫颈鳞状细胞癌增殖和侵袭性[J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(5): 709-714.

[22] Surov A, Meyer H J, Schob S, et al. Parameters of simultaneous  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/MRI predict tumor stage and several histopathological features in uterine cervical cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 28285-28296.

[23] Surov A, Meyer H J, Wienke A. Associations between apparent diffusion coefficient (ADC) and Ki 67 in different tumors: a meta-analysis. Part 2:  $\text{ADC}_{\text{min}}$  [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(9): 8675-8680.

[24] Zhao B, Cao K, Li X T, et al. Whole lesion histogram analysis of apparent diffusion coefficients on MRI predicts disease free survival in locally advanced squamous cell cervical cancer after radical chemo-radiotherapy[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(11): 1115-1122.

[25] 徐露露, 孙娜娜, 葛小林, 等. ADC直方图分析在预测食管鳞癌病理分级中的价值[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2018, 27(6): 440-444.