

论 著

表观扩散系数术前鉴别
I型和II型子宫内膜癌
的价值研究禹 华¹ 黄超群¹ 沈方方²
秦黎凝³ 张超鑫^{4,*}

1.通许第一医院磁共振室

(河南 通许 475400)

2.河南大学附属淮河医院医学影像科

(河南 开封 475000)

3.郑州大学附属肿瘤医院 PET-CT

(河南 郑州 450000)

4.开封市中心医院医学影像科

(河南 开封 475000)

【摘要】目的 探讨表观扩散系数(ADC)术前鉴别I型和II型子宫内膜癌(EC)的诊断价值。方法 回顾性收集2017年7月-2021年10月我院73例经病理证实为EC的临床病理和影像数据,所有患者术前均行常规盆腔MRI及DWI序列检查, DWI b值为0和800s/mm²。比较I型和II型EC肿瘤最大径、ADC平均值(ADC_{mean})、ADC最小值(ADC_{min})、ADC最大值(ADC_{max})和相对ADC值(rADC)的平均值标准差($\bar{x} \pm s$)。采用存在统计学差异($P < 0.05$)的参数构建单指标、双指标和多指标绘制受试者工作特征曲线(ROC)图。结果 肿瘤最大径、肌层浸润和ADC_{mean}、ADC_{min}和rADC在I型和II型EC中存在统计学差异(P 值均 < 0.05)。中位年龄、月经状态、囊实性成分和ADC_{max}在I型和II型EC中无统计学差异(P 值均 > 0.05)。最优单、双指标和多指标联合分别是基于ADC_{min}、ADC_{mean}+ADC_{min}和肿瘤最大径+ADC_{mean}+ADC_{min}+rADC构建,ROC曲线下面积(AUC)分别为0.853、0.930和0.965。结论 ADC值可以作为术前鉴别I型和II型EC的无创性工具,并且由肿瘤最大径、ADC_{mean}、ADC_{min}和rADC构建的联合模型能显著提高鉴别诊断性能。

【关键词】表观扩散系数; 子宫内膜癌; 磁共振成像

【中图分类号】R445.2; R737.3

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.03.045

Study Value of Apparent Diffusion Coefficient in Differentiating Type I and Type II Endometrial Carcinoma before Operation

YU Hua¹, HUANG Chao-qun¹, SHEN Fang-fang², QIN Li-ning³, ZHANG Chao-xin^{4,*}.

1.Department of Magnetic Resonance Imaging, Tong Xu First Hospital, Tongxu, 475400, Henan Province, China

2.Department of Medical Imaging, Affiliated Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng, 475000, Henan Province, China

3.Department of Radiology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450000, Henan Province, China

4.Department of Medical Imaging, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng, 475000, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective The purpose of our study was to investigate diagnostic value of apparent diffusion coefficient (ADC) in distinguishing type I and type II endometrial carcinoma (EC) before surgery. **Methods** Clinicopathological and imaging data of 73 patients with EC pathologically confirmed in our hospital from July 2017 to October 2021 were retrospectively collected. All patients underwent routine pelvic MRI and DWI sequence examinations before surgery, with DWI b values of 0 and 800s/mm². The mean standard deviation ($\bar{x} \pm s$) of maximum diameter of the tumor, the ADC mean (ADC_{mean}), ADC minimum (ADC_{min}), ADC maximum (ADC_{max}) and relative ADC (rADC) value were compared in type I and type II EC. Receiver operating characteristic (ROC) curves of single-parameters, double-parameters and multiple parameter were drawn based on the parameters with statistical differences ($P < 0.05$). **Results** Tumor maximum diameter, muscle layer infiltration, ADC_{mean}, ADC_{min} and rADC were statistically different in type I and type II EC (all P values < 0.05); while, median age, menstrual status, tumor composition and ADC_{max} were no statistical difference between type I and type II EC (all P values > 0.05). The optimal classifiers of single-parameters and double-parameters and the classifier of multiple parameter were constructed based on ADC_{min}, ADC_{mean} + ADC_{min} and tumor maximum diameter + ADC_{mean} + ADC_{min} + rADC, respectively, and the area under the ROC curve (AUC) were 0.853, 0.930, and 0.965, respectively. **Conclusion** ADC value can be used as a noninvasive tool to distinguish type I from type II EC before operation, and the combined model based on tumor maximum diameter, ADC_{mean}, ADC_{min} and rADC can significantly improve the performance of differential diagnosis.

Keywords: Apparent Diffusion Coefficient; Endometrial Carcinoma; Magnetic Resonance Imaging

子宫内膜癌(EC)是世界上最常见导致女性死亡的妇科恶性肿瘤之一^[1-3]。EC有两种不同的临床病理类型^[4], I型EC以低级别子宫内膜样癌(low-grade endometrioid carcinomas EECs, EECs)为代表,这类肿瘤与雌激素相关,多发生在绝经前和围绝经期的妇女中,子宫内膜处于增生状态,预后良好。II型EC多以浆液性和透明细胞癌(serous and clear cell carcinomas, SCs/CCCs)为代表。这类肿瘤与雌激素无关,多发生在妇女绝经后子宫内膜的萎缩状态,预后较差^[5]。有研究^[6]表明II型EC有显著的淋巴转移风险。Todo等^[7]研究发现,联合盆腔和主动脉旁淋巴结切除术可提高II型EC中、高复发风险患者的生存率。因此,术前鉴别EC分型对手术方式的选择至关重要。有研究^[8-9]表明表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)能够用于术前区分EC分型,但不同ADC指标联合预测效能目前尚未见报道,我们的研究目的是探讨基于肿瘤最大径和不同ADC值的单指标、双指标和多指标参数术前鉴别I型和II型EC的价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾性收集2017年7月至2021年10月在我院经手术病理证实为EC的73例患者的临床病理资料,患者年龄35~78岁,中位年龄56岁。所有患者术前2周内均行常规盆腔MRI和DWI序列。

纳入标准: 未经化疗和/或放疗的新诊断EC患者; 计划在我院行全子宫切除术; 临床病理资料完整; 图像采集设备为UNITED联影 MR 560 1.5T, 且DWI b值为0和800s/mm²。排除标准: 图像质量较差无法实施后处理; 没有明显病变或MRI最大肿瘤直径 < 1 cm; 合并其他恶性肿瘤。根据手术病理标本成分将肿瘤分为实性、囊实性和囊性; 根据肌层浸润程度分为浅肌层、深肌层和浆膜层; 根据分化程度分为高分化腺癌(G1)、中分化腺癌(G2)和低或未分化腺癌(G3), 将G1和G2分为I型EC, G3为II型EC, I型和II型EC分别为48例和25例。

【第一作者】禹 华, 女, 主治医师, 主要研究方向: 医学影像诊断。E-mail: motmot0102@163.com

【通讯作者】张超鑫, 男, 主治医师, 主要研究方向: 胸腹部影像疾病诊断。E-mail: zhang_chaoxin@163.com

1.2 仪器设备 采用UNITED联影 MR 560 1.5T磁共振成像设备，常规MRI序列包括T₁WI、T₂WI脂肪抑制、DWI和T₁WI动态增强扫描。

扫描参数：扫描参数:T₁WI，TR=463ms，TE=10.76ms，FOV=230mm×230mm，层厚=4mm，层间距=0.8mm，层数=20，矩阵=256×256，激励次数=2；T₂WI脂肪抑制序列，TR=3750ms，TE=75.46ms，FOV=230mm×230mm，层厚=4mm，层间距=0.8mm，层数=20，矩阵=256×256，激励次数=2；DWI参数:TR=3500ms，TE=80.2ms，层厚=4mm，层间距=0.8mm，层数=20，FOV=230mm×230mm，矩阵=256×256，b值为0、800s/mm²，激励次数=10。T₁WI动态增强使用quick 3D序列，TR=3.7ms，TE=1.38ms，FOV=260mm×300mm，层厚=3.6mm，层间距=0.7mm，层数=20，矩阵=320×320，激励次数=1；造影剂选用Gd-DTPA(钆喷酸葡胺注射液，广州康臣药业有限公司)注射液15ml:7.04g/支，0.1mmol/kg体重，静脉推注后15ml生理盐水冲管。

1.3 图像分析 由两名具有10年以上影像诊断经验的放射科医生(阅片者1和阅片者2)对ADC图像进行测量，他们对临床病理资料均为双盲。根据动态增强图像和T₂脂肪抑制图像选择最大的肿瘤实质层面，避开周围血管、囊变和出血坏死区在相应ADC图像上手动绘制3次感兴趣区(Region of interest, ROI)，包括ADC平均值(ADC_{mean})、ADC最小值(ADC_{min})、ADC最大值(ADC_{max})，相对ADC值(rADC)的计算方式为ADC_{mean}值/正常子宫肌层ADC值，图1~图2。

1.4 统计学方法 数据采用SPSS 22.0 (IBM公司)软件进行统计分析，采用组内相关系数(interclass correlation coefficients, ICC)对两位阅片结果进行观察者一致性检验。I型和II型EC的计数资料以百分数表示，计量资料用均值标准差(x±s)表示。计数资料选择χ²检验或Fisher确切概率检验，计量资料根据是否符合正态分布选择两样本独立t检验或Mann-Whitney U检验进行统计分析，P值<0.05具有统计学差异。具有统计学差异的定量指标采用Logistic回归生成双参数和多参数指标，应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线绘制单参数、双参数和多参数ROC曲线图，并计算ROC曲线下面积(ACU)、特异性、敏感度和截断值。

2 结果

2.1 临床病理特征 73例EC患者包括48例I型和25例II型，临床病理特征肿瘤最大径(P<0.001)和肌层浸润(P=0.046)在I型和II型EC差异具有统计学意义；I型和II型EC的中位年龄(P=0.295)、月经状态(P=0.505)和囊实性成分(P=0.648)差无统计学意义，详见表1。

2.2 I型和II型EC不同ADC值比较 两位影像诊断医师阅片者测量的ADC值组间一致性较好(ICC范围为0.85-0.94)。I型和II型EC的ADC_{mean}(P<0.001)、ADC_{min}(P<0.001)和rADC(P<0.001)差异存在统计学意义，ADC_{max}(P=0.133)在I型和II型EC中无统计学差异，详见表2。

2.3 基于单指标、双指标和多指标鉴别I型和II型EC效能ROC曲线分析 单指标鉴别I型和II型EC最优参数为ADC_{min}，AUC、特异性和敏感性为0.853 (95% CI:0.750 to 0.925)、75.0%和84.0%；ADC_{mean}+ADC_{min}为双指标鉴别I型和II型EC最优参数，AUC、特异性和敏感性为0.930 (95% CI: 0.845 to 0.977)、91.6%和80.0%；肿块最大径、ADC_{mean}、ADC_{min}和rADC多指标联合的AUC、特异性和敏感性为0.965(95% CI: 0.893 to 0.994)、93.7%和88.0%，详见表3、图3。

表1 EC 患者 I 型和 II 型临床及病理特征

临床病理特征	I 型(n=48)	II 型(n=25)	检验值	P 值
中位年龄[岁, M(Q1, Q3)]	59(46,70)	52(46,68)	-1.047a	0.295
肿瘤最大径(x±s, cm)	2.68±0.75	3.55±0.94	-3.592a	<0.001
月经状态				
未闭经	13(27.1)	5(20)	0.444b	0.505
已闭经	35(72.9)	20(80)		
囊实性成分				
实性	18(37.5)	12(48)	0.868b	0.648
囊实性	24(50)	11(44)		
囊性	6(12.5)	2(8)		
肌层浸润				
浅肌层	39(81.2)	17(68)	6.150b	0.046
深肌层	9(18.8)	5(20)		
浆膜层	0(0)	3(12)		

注：a：Z值；b：χ²值

表2 EC 患者 I 型和 II 型不同ADC值比较

参数	I 型(n=48)	II 型(n=25)	检验值	P 值
ADC 值(×10 ⁻³ mm ² /s)				
ADC _{mean}	0.84±0.08	0.68±0.17	-4.528a	<0.001
ADC _{max}	0.93±0.06	0.95±0.06	-1.502a	0.133
ADC _{min}	0.71±0.07	0.58±0.09	-4.924a	<0.001
rADC	0.67±0.08	0.56±0.13	-4.102a	<0.001

注：a：Z值

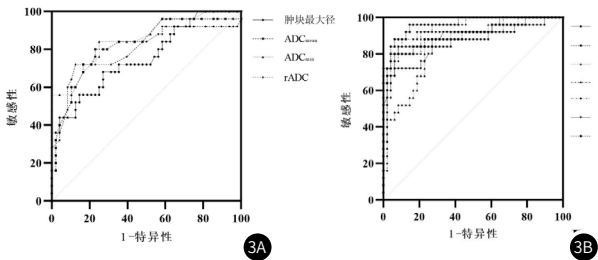
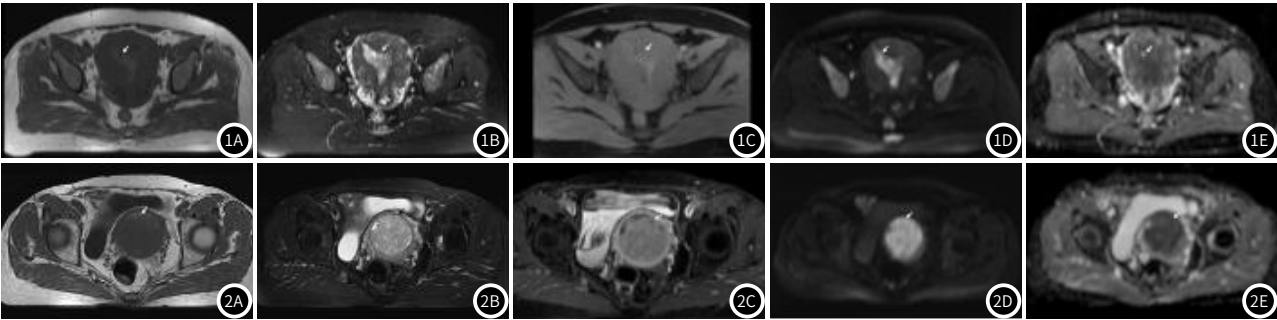


图1 A-E 患者女，52岁，I型子宫内膜样癌，高分化；A. T₁WI呈等信号；B. T₂WI脂肪抑制呈高低混杂信号；C. T₁WI增强呈不均匀强化；D. DWI图像(b=800)呈明显高信号；E. ADC呈明显低信号(ADC_{mean}=0.865×10⁻³mm²/s，ADC_{min}=0.725×10⁻³mm²/s，rADC=0.615)。**图2** A-E 患者女，56岁，II型子宫内膜样癌，低分化；A. T₁WI呈等信号；B. T₂WI脂肪抑制呈高低混杂信号，囊变部分呈高信号；C. T₁WI增强呈不均匀强化；D. DWI图像(b=800)呈明显高信号；E. ADC呈明显低信号(ADC_{mean}=0.690×10⁻³mm²/s，ADC_{min}=0.511×10⁻³mm²/s，rADC=0.480)。**图3** 单指标(A)和联合指标(B)ROC曲线图

表3 肿块最大径和不同ADC值的单参数和联合参数鉴别EC 患者I型和II型效能

参数	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值
肿块最大径	0.758	0.643 to 0.850	85.4	56.0	≤3.58
ADC _{mean}	0.824	0.717 to 0.903	77.1	80.0	>0.79
ADC _{min}	0.853	0.750 to 0.925	75.0	84.0	>0.65
rADC	0.794	0.683 to 0.880	87.5	72.0	>0.58
肿块最大径+ ADC _{mean}	0.881	0.784 to 0.945	91.6	84.0	/
肿块最大径+ ADC _{min}	0.906	0.815 to 0.962	95.8	80.0	/
肿块最大径+ rADC	0.847	0.744 to 0.921	77.1	84.0	/
ADC _{mean} + ADC _{min}	0.930	0.845 to 0.977	91.6	80.0	/
ADC _{mean} + rADC	0.913	0.824 to 0.966	89.5	88.0	/
ADC _{min} + rADC	0.892	0.797 to 0.953	97.9	68.0	/
ALL	0.965	0.893 to 0.994	93.7	88.0	/

注: ALL包括肿块最大径、ADC_{mean}、ADC_{min}和rADC联合参数

3 讨论

在20世纪80年代之前, EC被认为是一种单一的疾病。然而, Bokhman^[10]基于组织学和分子特征研究描述了两种不同的EC类型。I型EC通常被称为子宫内膜样癌, 占有EC的80-90%, 而II型EC占子宫内膜肿瘤的其余10-20%。II型EC包括侵袭性组织学亚型, 如低分化子宫内膜样癌(3级)、乳头状浆液性癌和透明细胞癌等。EC一般通过子宫内膜活检或刮宫术来诊断。然而, 这些方法用于组织学分级和亚型存在假阴性^[11], 约15%-20%的EC患者, 术前组织学分级与术后病理报告不一致^[12]。尽管磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)诊断EC发挥重要作用, 但常规MRI影像学特征对EC分型缺乏特异性和敏感性。扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)生成的ADC值可以提供关于布朗运动、组织细胞和细胞膜完整性的定量信息, 并与恶性肿瘤微结构的氧合、灌注和组织生理学的变化有关^[13]。本研究表明, 不同ADC值用于鉴别EC亚型具有重要意义。

在本研究中, II型EC肿块最大径大于I型EC (3.55 ± 0.94 vs. 2.68 ± 0.75 $P < 0.05$), 这表明II型EC生长速度较I型EC生长速度更快、侵袭性更强, 从我们研究中I型和II型EC肌层浸润情况也能够说明这一点, II型较I型更常见浸润至浆膜层($P < 0.05$)。II型EC的ADC_{mean}、ADC_{min}和rADC均明显低于I型EC (0.68 ± 0.17 vs. 0.84 ± 0.08 , $P < 0.001$; 0.58 ± 0.09 vs. 0.71 ± 0.07 , $P < 0.001$; 0.56 ± 0.13 vs. 0.67 ± 0.08 , $P < 0.001$), 这与Chen等^[8]和邵建中等^[14]研究结果一致。ADC值可以反映水分子在不同组织微环境中的扩散, 并与肿瘤的增殖程度和细胞密度呈负相关^[15]。Reyes-Pérez等^[16]报道ADC值可作为肿瘤增殖和实质成分的标志物。II型EC由低分化亚型组成, 如浆液性癌、癌肉瘤和透明细胞癌, 腺体结构减少, 甚至消失, 取而代之的是排列密集的片状或乳头状肿瘤组织^[17]。同样, 高级别子宫内膜样腺癌的腺体成分较少, 实体成分较多。因此, II型和高级别EC表现为较低的ADC值。EC的平均ADC值也明显低于正常子宫内膜实质和子宫腺肌症, 这是由于EC的微环境表现为细胞增生, 细胞外空间减少, 核轮廓成角, 细胞核增大, 这可能会限制组织中水的运动, 从而降低ADC值^[18]。

ROC分析发现单指标、双指标的最优模型是基于ADC_{min}和ADC_{mean}+ADC_{min}, AUC值分别为0.853和0.930。当联合肿块最大径、ADC_{mean}、ADC_{min}和rADC时, AUC提升至0.965。陈井亚等^[19]联合肿块最大径、ADC_{mean}和ADC_{min}构建多指标联合模型仅获得了0.868的AUC值, 但多指标模型具有过拟合可能, 因此我们更推荐应用双指标ROC, 在获得最大诊断效能的同时又避免了过拟合

的可能。联合模型的优势在于能够提升诊断效能的基础上保持较高的特异性和敏感性。然而, 联合指标模型也可以用于EC与其他子宫疾病的鉴别, 邵建中等^[14]基于ADC值+rADC臀大肌、ADC值+rADC子宫肌层、ADC值+rADC闭孔内肌鉴别EC和子宫良性病变(黏膜下肌瘤和内膜息肉), AUC值分别为0.956、0.943和0.947。

本研究存在的一定的局限性, 首先, 本研究是单中心的回顾性研究, 样本量较少, 统计结果可能存在偏倚。其次, ADC值测量是基于单层的圆形或椭圆形ROI, 而不是EC肿瘤的总容积, 主要原因在于容积ROI勾画存在耗时和临床实践中勾画复杂的局限性。

综上所述, ADC的定量测量是鉴别I型和II型EC的有效无创性工具, 而且联合肿块最大径、ADC_{mean}、ADC_{min}和rADC能够获得最大鉴别诊断效能, 这将有助于临床医生对患者实施不必要的子宫切除和个性化手术方案制定, 为推荐ADC测量的常规临床应用, 未来仍需标准化、大样本、前瞻性研究进一步验证。

参考文献

- [1] Yamada I., Wakana K., Kobayashi D. et al. Endometrial carcinoma: Evaluation using diffusion-tensor imaging and its correlation with histopathologic findings[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 50(1): 250-260.
- [2] 马吉剑, 张绍金, 徐其显, 等. 磁共振成像、弥散加权成像及动态增强成像诊断子宫内膜癌的临床研究, 中国CT和MRI杂志[J]. 2021, 19(3): 110-112.
- [3] 吴海, 王畿林, 熊乐俊. ADC值在子宫内膜癌病理组织分级评估中的应用, 中国CT和MRI杂志[J]. 2020, 18(9): 126-130.
- [4] Suarez A. A., Felix A. S., Cohn D. E. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(2): 243-249.
- [5] Alvarez T., Miller E., Duska L. et al. Molecular profile of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: is it a type I or type II endometrial carcinoma?[J]. Am J Surg Pathol, 2012, 36(5): 753-761.
- [6] Fukunaga T., Fujii S., Inoue C. et al. Accuracy of semiquantitative dynamic contrast-enhanced MRI for differentiating type II from type I endometrial carcinoma[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(6): 1662-1668.
- [7] Todo Y., Kato H., Kaneuchi M. et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis[J]. Lancet, 2010, 375(9721): 1165-1172.
- [8] Chen J., Fan W., Gu H. et al. The value of the apparent diffusion coefficient in differentiating type II from type I endometrial carcinoma[J]. Acta Radiol, 2021, 62(7): 959-965.
- [9] 顾亮亮, 李海明, 刘佳, 等. MR扩散加权成像对I型与II型子宫内膜癌的鉴别诊断价值, 放射学实践[J]. 2019, 34(3): 302-305.
- [10] Bokhman J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 1983, 15(1): 10-17.
- [11] Okadome M., Saito T., Nishiyama N. et al. Prediction of histological types of endometrial cancer by endometrial cytology[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(7): 1931-1939.
- [12] Quan Q., Lu Y., Xuan B. et al. The prominent value of apparent diffusion coefficient in assessing high-risk factors and prognosis for patients with endometrial carcinoma before treatment[J]. Acta Radiol, 2021, 62(6): 830-838.
- [13] Manenti G., Di Roma M., Mancino S. et al. Malignant renal neoplasms: correlation between ADC values and cellularity in diffusion weighted magnetic resonance imaging at 3 T[J]. Radiol Med, 2008, 113(2): 199-213.
- [14] 邵建中, 李青松, 张兴芳, 等. ADC与rADC对子宫内膜癌诊断及病理分级的诊断价值, 安徽医学[J]. 2021, 42(5): 539-543.
- [15] Jiang J. X., Zhao J. L., Zhang Q. et al. Endometrial carcinoma: diffusion-weighted imaging diagnostic accuracy and correlation with Ki-67 expression[J]. Clin Radiol, 2018, 73(4): 413 e411-413 e416.
- [16] Reyes-Perez J. A., Villasenor-Navarro Y., Jimenez de Los Santos M. E. et al. The apparent diffusion coefficient (ADC) on 3-T MRI differentiates myometrial invasion depth and histological grade in patients with endometrial cancer[J]. Acta Radiol, 2020, 61(9): 1277-1286.
- [17] Lu K. H., Broaddus R. R. Endometrial Cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(21): 2053-2064.
- [18] Masroor I., Zeeshan M., Afzal S. et al. Diffusion weighted MR imaging (DWI) and ADC values in endometrial carcinoma[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2010, 20(11): 709-713.
- [19] 陈井亚, 顾海磊, 樊卫民, 等. MRI弥散加权成像对I型和II型子宫内膜癌的鉴别诊断, 中国临床研究[J]. 2021, 34(6): 746-750.

(收稿日期: 2021-10-18)

(校对编辑: 孙晓晴)