

论 著

多模型体素不相干运动联合血清CA125对卵巢肿瘤的诊断价值*

新乡医学院第一附属医院核磁共振科 (河南 卫辉 453100)

任继鹏 孟 楠 周凤梅
殷慧佳 王雪佳 韩东明

【摘要】目的 探讨多模型体素不相干运动 (IVIM) 成像联合血清CA125对卵巢占位病变的定性诊断价值。**方法** 回顾性分析31例良性卵巢肿瘤患者和30例恶性卵巢肿瘤患者的IVIM影像资料和血清CA125水平, 比较良性肿瘤组与恶性肿瘤组单指数、双指数、拉伸指数模型各参数值以及血清CA125水平的差异, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价各参数值的阈值及诊断效能, 并分析各参数值与CA125表达水平的相关性。**结果** 良性肿瘤组的ADC-stand、ADC-slow、DDC及 α 值均高于恶性肿瘤组, ROC曲线下面积分别是0.988、0.985、0.946、0.742, 诊断阈值分别为 $1.230 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $0.913 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $1.230 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、0.742; 恶性肿瘤组中ADC-stand、ADC-slow、DDC值与CA125表达水平呈负相关 ($r=-0.773$ 、 -0.519 、 -0.507 , P 均 <0.05); MR+IVIM+CA125鉴别卵巢良、恶性肿瘤的灵敏度为93.33%, 特异度为93.54%; 准确度93.44%, 约登指数86.87%。**结论** 多模型IVIM序列联合血清CA125可以为卵巢肿瘤的定性诊断提供可靠的参考指标。

【关键词】 体素内不相干运动; 卵巢肿瘤; 扩散加权成像

【中图分类号】 R737.31

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省科技攻关计划项目 (201503137)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.03.025

通讯作者: 韩东明

Diagnostic Value of Intravoxel Incoherent Motion Combined with Serum CA125 in Ovarian Tumors*

REN Ji-peng, MENG Nan, ZHOU Feng-mei, et al., Department of Magnetic Resonance, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, Henan Province, China

[Abstract] Objective To investigate the value of intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging combined with serum CA125 in the qualitative diagnosis of ovarian occupying lesions. **Methods** Retrospectively analyzed the IVIM images and serum CA125 of 31 patients with benign ovarian tumors and 30 patients with malignant ovarian tumors, compared the differences of the parameters in monoexponential, biexponential and stretched-exponential models and serum CA125 level between the two groups, evaluated the thresholds and diagnostic efficiency of the parameters by the receiver operating characteristic (ROC) curve, and analyzed the correlation between the parameters and serum CA125. **Results** The ADC-stand, ADC-slow, DDC and α values in benign ovarian tumors were higher than those in malignant ovarian tumors, and the area under the ROC curve was 0.988, 0.985, 0.946, 0.742. The diagnostic thresholds were $1.230 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $0.913 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $1.230 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 0.742, respectively. The ADC-stand, ADC-slow and DDC values in malignant tumor group was negatively correlated with the level of serum CA125 ($r=-0.773$, -0.519 , -0.507 , P 均 <0.05). The sensitivity of MR+IVIM+CA125 in the differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors was 93.33%, the specificity was 93.54%, the accuracy was 93.44%, Youden index was 86.87%. **Conclusion** The combination of multi-model IVIM parameters and serum CA125 level can provide a reliable reference marker for qualitative diagnosis of ovarian tumors.

[Key words] Intravoxel Incoherent Motion; Ovarian Tumor; Diffusion Weighted Imaging

卵巢肿瘤发病隐匿, 种类繁多^[1], 轻则长期影响生活质量, 重则短期危及生命健康。据统计, 进展期卵巢癌患者的5年生存率仅有30%, 病死率高居妇科恶性肿瘤之首^[2], 因此准确的早期诊疗对病患的生存及预后意义非凡^[3]。血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)是临床公认的恶性卵巢肿瘤主要相关抗原^[4], 但近期众多研究表明, 部分良性卵巢肿瘤的CA125水平亦有所上升^[5]。拥有单指数、双指数^[6]和拉伸指数^[7]等多种数学模型的体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM) 成像, 是一种新兴的定量磁共振成像技术, 能够使用多个参数分别从扩散、灌注、异质性等角度反映病变特点, 并已在前列腺癌^[8]、乳腺癌^[9]的诊疗及预后评估领域获得认可。本研究旨在探讨多模型IVIM联合CA125对卵巢肿瘤的定性诊断价值, 以期临床诊疗提供新的参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2016年9月~2017年6月在新乡医学院第一附属医院行MRI检查的卵巢肿块患者。纳入标准: ①患者及家属知情同意; ②卵巢病变者; ③扫描后1周内行手术/病理检查获得明确病理结果; 排除标准: ①检查前接受过放化疗; ②扫描序列不完整或图像存在明显运动/金属伪影。符合纳入标准的卵巢恶性肿瘤患者共31例, 年龄(56±12)岁; 良性肿瘤患者30例, 年龄(59±11)岁。

1.2 检查方法 应用3.0T MR扫描仪(Discovery MR750, GEHealthcare, USA)和8通道相控阵体线圈对患者进行盆腔MRI扫描。扫描序列包括常规冠状位、矢状位、轴位T1WI/T2WI序列(FOV: $36 \times 28 \text{ cm}$, 层厚6.0 mm, 层间距2.0 mm), 轴位多b值DWI序列(SE-EPI序列, FOV: $36 \times 28 \text{ cm}$, 层厚5 mm, 层间距1 mm, $b=0, 20, 40, 80, 160, 200, 400, 600, 800, 1000$, NEX=2, 2, 2, 2, 2, 4, 4, 6, 6)。

血清CA125测定方法: 抽取未经治疗患者的空腹静脉血, 采用电化学化学发光免疫分析法检测。

1.3 图像处理及分析

1.3.1 图像后处理方法: 将多b值DWI图像传至美国GE AW 4.6工作站, 利用Functool工具包中的MADC软件进行后处理。由2名不知病理结果的高年资MR诊断医师对图像进行双盲分析, 观察病灶形态及信号特点, 并测量单指数模型参数(ADC-stand值)、双指数模型参数(ADC-slow、ADC-fast和f值)、拉伸指数模型参数(DDC和 α 值)。

1.3.2 ROI的选取方法: 手动选取ROI, 在肿瘤实性部分勾画3个形状、大小近似的ROI, 面积一般为 50 mm^2 左右, 获取每个ROI的平均参数值, 每位观察者测量2次, 取平均值, 最终结果取两位观察者的平均值。参考标准: ①选取肿块最大的横断层面, 尽量包括肿块DWI明显高信号区域; ②ROI边缘与病灶边缘保持一定距离, 以避免容积效应; ③所有ROI的选

择尽量避开肉眼可见的囊变、出血和坏死区域。

1.4 统计方法 应用SPSS21.0统计学软件对数据进行统计分析。采用独立样本t检验比较良性肿瘤组与恶性肿瘤组IVIM序列各参数值及CA125水平的差异; 采用Pearson双侧检验法分析良、恶性肿瘤组IVIM序列各参数值和CA125水平的相关性; 利用受试者工作特征(ROC)曲线评价各参数值的诊断效能及最佳诊断阈值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计算MR常规平扫+IVIM+CA125水平对卵巢囊实性肿瘤良、恶性诊断的敏感性、特异性、准确度、约登指数。

2 结果

2.1 病理结果 良性肿瘤31例, 包括浆液性囊腺瘤8例, 粘液性囊腺瘤6例, 平滑肌瘤3例, 成熟性囊性畸胎瘤4例, 异位妊娠4例, 卵巢囊肿2例, 黄体血肿1例, 输卵管结核3例; 恶性肿瘤30例, 包括高级别浆液性癌15例, 浸润性导管癌2例, 子宫内膜样腺癌4例, 转移癌6例, 恶性畸胎瘤1例, 黑色素瘤1例, 颗粒细胞瘤1例。

2.2 恶性肿瘤组和良性肿瘤组各DWI模型的参数 IVIM序列扫描后经后处理软件拟合得出的各参数伪彩图见图1。恶性肿瘤组的ADC-stand、ADC-slow、DDC和 α 值均低于良性肿瘤组, 血清CA125水平普遍高于良性肿瘤组, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 恶性肿瘤组ADC-fast和f值与良性肿

瘤组无统计学差异(表1)。

2.3 三种模型各参数以及CA125的诊断效能 ADC、ADC-slow、DDC及 α 值鉴别良、恶性肿瘤的AUC分别为0.988、0.985、0.946和0.742, 诊断阈值分别为 $1.230 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $0.913 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $1.230 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 和0.693。

2.4 各类方法与病理结果比较 以病理结果为金标准, MR常规平扫+IVIM+CA125水平诊断结果的灵敏度为93.33%, 特异度为93.54%; 准确度93.44%, 约登指数86.87%。见表3。

3 讨论

IVIM序列是近年来兴起的一种定量MR扫描新技术, 它将数个乃至数十个b值不同的DWI序列整合成一个整体, 利用不同运动状态下水分子在不同b值时信号衰减程度各异的原理^[10], 依据相关数学理论, 衍生出单指数、双指数和拉伸指数三种模型。这三种模型共有6个参数, 分别是反映扩散信息的ADC-stand、ADC-slow、DDC, 反映灌注信息的ADC-fast、f以及反映组织异质性的 α 。本研究中, 卵巢良性病变实性部分的ADC-stand、ADC-slow、DDC值普遍高于恶性病变实性部分, 且差异具有统计学意义, 与众多研究结果一致^[11]。推测原因, 可能是由于恶性病变细胞密度较良性病变高, 细胞间隙缩小, 进而导致水分子扩散运动受限, 相应参数值降低。同时本研究进行了上述三个参数的相关性分析, 结

表1 恶性肿瘤组和良性肿瘤组的多模型IVIM参数及CA125水平测量结果

组别	ADC-stand值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	ADC-fast值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	ADC-slow值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	f值(%)	DDC值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	α 值	CA125 (U/mL)
恶性肿瘤组	0.88 ± 0.16	97.43 ± 52.04	0.59 ± 0.26	0.26 ± 0.09	0.73 ± 0.27	0.66 ± 0.09	514.61 ± 311.81
良性肿瘤组	2.03 ± 0.67	107.13 ± 62.76	1.67 ± 0.63	0.27 ± 0.10	2.13 ± 0.93	0.76 ± 0.11	24.01 ± 17.87
t值	9.095	0.656	8.685	0.331	7.918	3.685	-8.748
P值	0.000	0.515	0.000	0.875	0.000	0.000	0.000

表2 多模型IVIM参数鉴别卵巢良恶性肿瘤的效能

DWI参数	ROC曲线下面积	阈值	敏感度 (%)	特异度 (%)
ADC-stand ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)	0.988	1.230	93.5	96.3
ADC-slow ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)	0.985	0.913	96.8	90.0
DDC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)	0.946	1.230	90.3	96.7
α	0.742	0.693	74.2	63.3

表3 三种方法分别与病理结果比较

方法		病理		敏感性	特异性	准确度	约登指数
		恶性	良性				
MR	恶性	24	5	80.00%	83.87%	81.97%	63.87%
	良性	6	26				
MR+CA125	恶性	26	4	86.67%	87.09%	86.89%	73.76%
	良性	4	27				
MR+IVIM+CA125	恶性	28	2	93.33%	93.54%	93.44%	86.87%
	良性	2	29				

果显示在反映水分子扩散运动方面,三者之间具有较强的一致性(良性病变组: $r=0.920$ 、 0.854 、 0.855 , P 均 <0.05 ;恶性病变组: $r=0.746$ 、 0.507 、 0.548 , P 均 <0.05),且ADC-Slow值均明显低于ADC-Stand值($P<0.05$),这也证实了单指数模型IVIM难以真实反映组织内水分子运动情况的局限性。ADC-Fast、 f 均是用于反映组织灌注信息的参数,本研究中,卵巢良恶性病变组的ADC-Fast和 f 值并无明显差异,这与Gaing B等^[12]的研究结果略有不同。分析其原因,可能与低 b 值选取个数较少^[13],恶性病变微血管受压较良性病变显著,长T2的组织信号干扰^[14]等因素有关。拉伸因子 α 可以反映组织成分的复杂程度,其取值范围在0到1之间, α 越趋向1,病变成分越单一; α 愈趋向0,病变成分越复杂。本研究中恶性病变组 α 值普遍低于良性病变组,且差异具有统计学意义,表明恶性病变由于细胞异型性较大且增殖较快,易使自身出现缺血、坏死等改变,从而增加了组织异质性,这与Liu X^[15]等的研究结果一致。

CA125是一种大分子糖蛋白,因能够被卵巢浆液性囊腺单抗原OC125识别,故被公认为一种重要

的卵巢癌相关抗原,进而在卵巢癌的诊断、监测以及治疗等领域广泛应用^[16]。正常情况下,CA125在上皮细胞内少量合成并储存,且由于细胞基膜的阻挡,几乎不能够分泌进入血液。但在恶性肿瘤的发生与发展过程中,由于细胞密度增加,彼此间压力增大且各种炎症因子相互作用,继而引发细胞产生CA125高表达连锁反应^[17],同时由于基膜结构被破坏,大量CA125被释放进入血液及各种体液,从而造成体内CA125水平显著升高。本研究中恶性肿瘤组CA125水平显著高于良性肿瘤组,与上述理论一致。同时,本研究还进行了CA125水平与ADC-Stand、ADC-Slow、DDC和 α 值之间的相关性分析,结果显示在恶性肿瘤组中,CA125水平与ADC-Stand、ADC-Slow、DDC值显示出一定的负相关($r=-0.773$ 、 -0.519 、 -0.507 , P 均 <0.05),与 α 值则并未显示出明显的相关性。分析其原因,CA125与卵巢癌的分级密切相关^[18],随着病变恶性程度的提高CA125水平不断升高;ADC-Stand、ADC-Slow、DDC值与肿瘤恶性程度密切相关,肿瘤组织侵袭性越强,增殖越快,细胞密度越大,上述三个数值越低。故CA125水平与ADC-Stand、ADC-

Slow、DDC值显示出一定的负相关。虽有研究表明 α 值亦与肿瘤恶性程度密切相关^[15],但在本研究中其与CA125水平并未显示出明确相关性,其可能原因如下:①恶性肿瘤内大量肿瘤细胞坏死,导致异质性增加的同时,使CA125的分泌受到一定影响;②本实验兴趣区的选择避开了出血、囊变和坏死等部位,人为降低了肿瘤的异质性。

本研究的局限性:①卵巢病变类型及病例数目均较少,实验结果可能会存在一定的误差,今后需要扩大样本量进行更加细化的研究;②由于目前业内关于卵巢肿瘤的IVIM序列最优 b 值数量及取值尚无统一标准,故本研究中相关取值可能需要进一步的优化。③本研究中ROI的选择人为避开了病变的囊变、坏死等区域,这种选择可能会对组织的异质性造成影响,进而使 α 值的诊断效能出现偏差。

通过上述讨论分析,IVIM联合CA125可以作为卵巢肿瘤定性诊断较为理想的检查、检测组合,两者之间能够互为补充,有效提高卵巢癌诊断的各项性能指标,故可以作为一种较为全面的卵巢肿瘤评价手段应用于临床中,帮助临床医生制定更加科学合理的诊疗方案。

参考文献

- [1] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs[M]. Fourth ed. Lyon: IARC Press, 2014.
- [2] Salani R, Bristow RE. Surgical management of epithelial ovarian cancer[J]. Clin Obstet Gynecol, 2012, 55(1): 75-95.
- [3] Kaijser J, Bourne T, Valentin L, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: A summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 41(1): 9-20.

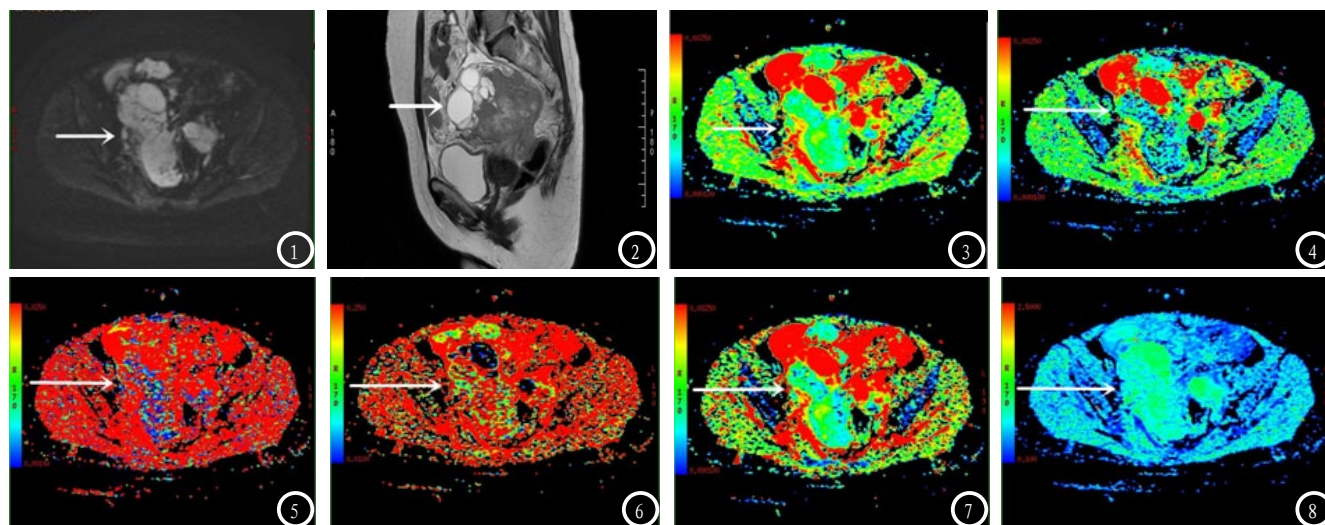
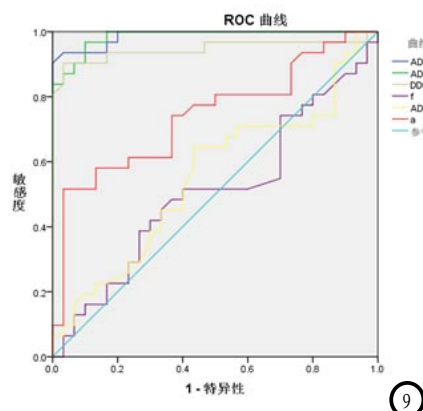


图1-8 女, 50岁, 高级别浆液性癌; 图1 轴位DWI常规视野 ($b=600s/mm^2$), 示病变呈高信号; 图2 矢状位不压脂T2WI图像, 示盆腔后部不规则肿块; 图3 ADC-stand伪彩图示病变部位以绿色为主夹杂斑片状蓝色信号; 图4 ADC-slow伪彩图示病变部位信号呈蓝绿色混杂信号; 图5 ADC-fast伪彩图示病变内可见红/蓝/绿三色混杂信号; 图6 f伪彩图示病变部位呈红黄色混杂信号; 图7 DDC伪彩图示病变部位呈黄/蓝/绿混杂信号; 图8 α 伪彩图示病变部位呈蓝绿色混杂信号。

图9 各参数的ROC曲线。



- [4] Gadducci A, Menichetti A, Guiggi I, et al. Correlation between CA125 levels after sixth cycle of chemotherapy and clinical outcome in advanced ovarian carcinoma [J]. Anticancer Res, 2015, 35 (2): 1099-1104.
- [5] Nakagawa N, Koda H, Nitta N, et al. Reactivity of CA199 And CA125 in histological subtypes of epithelial ovarian Tumors and ovarian endometriosis [J]. Acta Medica Okayama, 2015, 69 (4): 227-235.
- [6] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders [J]. Radiology, 1986, 161 (2): 401-407.
- [7] Bennett KM, Schmainda KM, Bennett RT, et al. Characterization of continuously distributed cortical water diffusion rates with a stretched-exponential model [J]. Magn Reson Med, 2003, 50 (4): 727-734.
- [8] 叶锦棠, 蔡文超, 王岳, 等. 体素内不相干运动扩散加权成像对前列腺癌的 诊断价值 [J]. 放射学实

- 践, 2014, 29 (5): 474-476.
- [9] 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 [J]. 中国医学影像技术, 2016, 32 (4): 534-538.
- [10] Sumi M, Nakamura T. Head and neck tumors: assessment of perfusion-related parameters and diffusion coefficients based on the intravoxel incoherent motion model [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34 (2): 410-416.
- [11] Woo S, Lee JM, Yoon JH, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion weighted MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with enhancement degree and histologic grade [J]. Radiology, 2014, 270 (3): 758-767.
- [12] Gaing B, Sigmund EE, Huang WC, et al. Subtype differentiation of renal tumors using voxelbased histogram analysis of intravoxel incoherent motion parameters [J]. Invest Radiol, 2015, 50 (3): 144-152.
- [13] Guiu B, Petit JM, Capitan V, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging

in nonalcoholic fatty liver disease: a 3.0-t MR study [J]. Radiology, 2012, 265 (1): 96-103.

- [14] Sumi M, Van Cauteren M, Sumi T, et al. Salivary gland tumors: use of intravoxel incoherent motion MR imaging for assessment of diffusion and perfusion for the differentiation of benign from malignant tumors [J]. Radiology, 2012, 263 (3): 770-777.
- [15] Liu X, Zhou L, Peng W, et al. Comparison of stretched exponential and monoexponential model diffusion weighted imaging in prostate cancer and normal tissues [J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 42 (4): 1078-1085.
- [16] Gadducci A, Menichetti A, Guiggi I, et al. Correlation between CA125 levels after sixth cycle of chemotherapy and clinical outcome in advanced ovarian carcinoma [J]. Anticancer Res, 2015, 35 (2): 1099-1104.
- [17] Karaca O, Guler GB, Guler E, et al. Serum carbohydrate antigen 125 levels in nonischemic dilated cardiomyopathy: a useful biomarker for prognosis and functional mitral regurgitation [J]. Congestive heart failure (Greenwich, Conn.), 2012, 18 (3): 144-150.
- [18] Felder M, Kapur A, Gonzalez-Bosquet J, et al. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress [J]. Mol Cancer, 2014, 13 (1): 129.

(本文编辑: 谢婷婷)

【收稿日期】2017-10-02