

· 论著 ·

MR扩散加权成像在宫颈癌不同病理类型中的应用价值

凌 蕾¹, 李海明², 张国福¹, 闵祺尔¹, 顾伟勇³

1. 复旦大学附属妇产科医院放射科, 上海 200090;

2. 江苏省南通市肿瘤医院放射科, 江苏南通 226361;

3. 复旦大学附属妇产科医院病理科, 上海 200090

【摘要】 目的: 探讨磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)在不同组织学类型宫颈癌诊断中的价值。方法: 回顾性分析114例(鳞癌63例、腺癌30例、腺鳞癌21例)经手术病理证实的宫颈癌患者的DWI资料, 测量表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC), 比较各组ADC值的差异。分析宫颈癌ADC值与病理学参数Ki-67指数之间的相关性。结果: 63例宫颈鳞癌、30例宫颈腺癌和21例宫颈腺鳞癌患者的平均ADC值分别为 $(0.861\pm 0.112)\times 10^{-3}$ mm²/s、 $(0.846\pm 0.18)\times 10^{-3}$ mm²/s和 $(0.796\pm 0.124)\times 10^{-3}$ mm²/s, 三组之间及两两比较的ADC值差异均无统计学意义($P=0.166$)。12例宫颈黏液型腺癌患者的平均ADC值为 $(1.014\pm 0.123)\times 10^{-3}$ mm²/s; 18例非宫颈黏液腺癌患者的平均ADC值为 $(0.734\pm 0.11)\times 10^{-3}$ mm²/s, 两者之间及两者与宫颈鳞癌之间ADC值差异有统计学意义($P<0.001$)。114例宫颈癌患者的ADC值与病理学参数Ki-67指数仅呈弱的负相关($r=-0.232$, $P=0.013$)。结论: DWI有助于宫颈癌部分组织学类型的诊断。

【关键词】 宫颈癌; 组织学类型; 磁共振成像; 扩散加权成像

中图分类号: R445.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2017)05-0358-05

Application of MR diffusion-weighted imaging in different histological types of cervical carcinoma LING Lei¹, LI Haiming², ZHANG Guofu¹, MIN Qier¹, GU Weiyong³ (1. Department of Radiology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090, China; 2. Department of Radiology, Nantong Cancer Hospital, Nantong 226361, Jiangsu Province, China; 3. Department of Pathology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090, China)

Correspondence to: LI Haiming E-mail: lihaiming0109@163.com

【Abstract】 Objective: To investigate the value of MR diffusion-weighted imaging (DWI) in the diagnosis of different histologic types of cervical carcinoma. **Methods:** The DWI data of 114 patients with cervical carcinoma (63 cases with squamous carcinoma, 30 with adenocarcinoma, 21 with adenosquamous carcinoma) proved by surgery and pathology were reviewed retrospectively. The apparent diffusion coefficient (ADC) values were measured, and the correlation between ADC value and pathological parameter Ki-67 was analyzed. **Results:** The mean ADC values of cervical squamous carcinoma, adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma were $(0.861\pm 0.112)\times 10^{-3}$ mm²/s, $(0.846\pm 0.18)\times 10^{-3}$ mm²/s and $(0.796\pm 0.124)\times 10^{-3}$ mm²/s, respectively. Statistically significant difference was not found in overall and in multiple comparisons ($P=0.166$). The mean ADC value in 12 patients with cervical mucinous adenocarcinomas was $(1.014\pm 0.123)\times 10^{-3}$ mm²/s, in 18 non-mucinous adenocarcinomas was $(0.734\pm 0.11)\times 10^{-3}$ mm²/s. There were statistically significant differences between the two groups, and between them and cervical squamous carcinoma ($P<0.001$). There was a weak negative correlation between mean ADC value and Ki-67 expression in 114 cases with cervical carcinoma ($r=-0.232$, $P=0.013$). **Conclusion:** MR-DWI is a useful tool for differentiating some histological types of cervical carcinoma.

【Key words】 Cervical cancer; Histologic type; Magnetic resonance imaging; Diffusion-weighted imaging

根据《2015年中国癌症统计》, 宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤^[1]。随着宫颈癌早期筛查的普及, 其总体发病率及死亡率虽呈下降趋势, 但发病呈年轻化趋势, 宫颈腺癌比例呈上升趋势^[2]。部分年轻患者可选择行保

留生育功能或保留内分泌功能的手术治疗^[3]。临床医师主要依靠病变分期和组织学类型来决定治疗方案, 而肿瘤的分化程度被认为不影响肿瘤治疗^[3]。磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)技术在女性生殖系统

肿瘤中的应用很成熟。依据DWI图像及其生成的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图可对病灶进行整体评估。目前,关于ADC值与宫颈癌组织病理学类型相关性的研究结果并不一致。基于此,本研究拟探讨ADC值在宫颈癌不同组织病理学类型之间的差异,以期为临床治疗方案的制订提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性分析2014年1月—2016年4月复旦大学附属妇产科医院具有完整常规MRI和DWI资料并经手术和病理证实的宫颈腺癌和宫颈鳞癌患者,以及2015年10月—2016年4月的宫颈鳞癌患者资料。排除标准:① 宫颈病灶 <1.0 cm;② 宫颈癌Leep术后或放化疗后;③ 图像伪影重。共114例宫颈癌患者纳入研究,年龄27~78岁,平均 (49.5 ± 9.6) 岁。其中包括63例宫颈鳞癌患者,平均年龄 (50.7 ± 9.4) 岁;30例宫颈腺癌患者,平均年龄 (47.7 ± 9.5) 岁;21例腺鳞癌患者,平均年龄 (48.3 ± 10.3) 岁。3组之间年龄差异无统计学意义。所有患者均术后2周内手术。本研究经医院伦理委员会批准,免除患者知情同意。

1.2 扫描方法

采用SIEMENS公司Avanto 1.5 T MR超导扫描仪,相控阵体线圈。患者仰卧,自由呼吸,先行常规MRI平扫。扫描序列如下:矢状位T2WI抑脂,重复时间(repetition time, TR)/回波时间(echo time, TE):4 000/83 ms。横断位T1WI, TR/TE:761/10 ms。横断位T2WI抑脂, TR/TE:8 000/83 ms。冠状位T2WI, TR/TE:4 000/98 ms;视野(field of view, FOV)(300~380) mm \times (320~400) mm。横轴位T1WI抑脂, TR/TE:4.89/2.38 ms;矩阵256 \times 256或320 \times 320;层厚4.0~8.0 mm,层距1.2~1.5 mm;激励次数4。增强为横断位、矢状位T1WI抑脂序列,对比剂为钆喷替酸葡甲胺(马根维显,拜耳先灵),剂量0.2 mmol/kg,注射速率2~3 mL/s,扫描参数同平扫。

DWI采用单次激发平面回波成像(single-shot echo planar imaging, SS-EPI)序列行横断面扫描。参数如下:TR/TE 3 200 ms/83 ms; b 值0 s/mm²和1 000 s/mm²;层厚5 mm,层距1.2 mm;矩阵320 \times 256;FOV 238 mm \times 280 mm;激励次数4;扫描时间84 s。

1.3 ADC值测量

DWI序列扫描完成后,系统自动生成相应的ADC图,然后将所有患者的常规MRI图、DWI图及ADC图的原始数据发送至后处理工作站。由2名具有5年以上MRI工作经验的医师分别在ADC图上测量病灶的ADC值,参考常规平扫及增强图像来确定感兴趣区(region of interest, ROI),ROI的选择避开病灶内囊变、坏死、出血及大血管等区域,采用手动画尽量大的圆形ROI。在病灶中心层面重复测量3次并取平均值。为评价测量的组内一致性,医师1间隔2个月后重复上述测量1次。医师1两次测量的ADC值与医师1、2测量的ADC值之间显示非常好的一致性,组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)为0.964(观察者间)和0.976(观察者内)。

1.4 病理免疫组化

所有标本均经10%甲醛固定,常规石蜡包埋,4 μ m连续切片,采用苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色进行免疫组化Ki-67的测定。组织病理学结果由2名病理科医师独立观察切片后共同作出诊断。根据肿瘤细胞中阳性细胞所占百分比来确定Ki-67的表达情况^[4]:阳性细胞 $\geq 10\%$ 为阳性,阳性细胞 $< 10\%$ 为阴性。

1.5 统计学处理

应用SPSS 23.0软件包进行统计分析。对所有数据进行Kolmogorov-Smirnov正态性检验,采用单因素方差分析One-Way ANOVA(符合正态分布)或多个样本比较的秩和检验Kruskal-Wallis Test(非正态分布)来比较宫颈鳞癌、腺癌和腺鳞癌之间的ADC值、Ki-67指数及年龄差异,以及宫颈鳞癌、宫颈黏液型腺癌和宫颈非黏液型腺癌之间的差异;采用Spearman相关性分析来分析病灶ADC值与Ki-67指数之间的相关性;采用信度分析(reliability analysis)来评价观察者间和观察者

内的一致性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 组织病理学与分期

根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 2014年宫颈癌组织学分类及国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)临床分期标准^[5], 本组包括宫颈鳞癌63例, 宫颈腺癌30例(普通型内膜样腺癌13例、黏液腺癌12例、腺癌伴神经内分泌癌3例、浆液性腺癌2例), 宫颈腺鳞癌21例。鳞癌中, I B1期28例、I B2期5例、II A1期23例、II A2期5例、II B2期2例; 腺癌中, I B1期25例、I B2期2例、II A1期3例; 腺鳞癌中, I B1期11例、I B2期3例、II A1期6例、II A2期1例。

2.2 不同组织学类型之间ADC值差异

63例宫颈鳞癌患者的平均ADC值为 $(0.861 \pm 0.112) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [$(0.616 \sim 1.09) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$]

(图1); 30例宫颈腺癌患者的平均ADC值为 $(0.846 \pm 0.18) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [$(0.588 \sim 1.255) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$](图2、3); 21例宫颈腺鳞癌患者的平均ADC值为 $(0.796 \pm 0.124) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [$(0.586 \sim 1.1) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$]。3组之间及两两比较的ADC值差异无统计学意义($P = 0.166$)。

12例宫颈黏液腺癌患者的平均ADC值为 $(1.014 \pm 0.123) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [$(0.856 \sim 1.133) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$](图3); 18例非宫颈黏液腺癌患者的平均ADC值为 $(0.734 \pm 0.11) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [$(0.597 \sim 0.98) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$](图2)。两者之间及两者与宫颈鳞癌之间ADC值差异均有统计学意义($P < 0.001$)。ADC值的诊断效能见表1。

2.3 ADC值与Ki-67的相关性

63例宫颈鳞癌、30例腺癌和21例腺鳞癌患者的Ki-67指数平均值分别为48%、47%和45%, 3组之间Ki-67指数差异无统计学意义。114例宫颈癌患者的ADC值与病理学参数Ki-67指数仅呈弱的负相关, $r = -0.232$, $P = 0.013$ 。

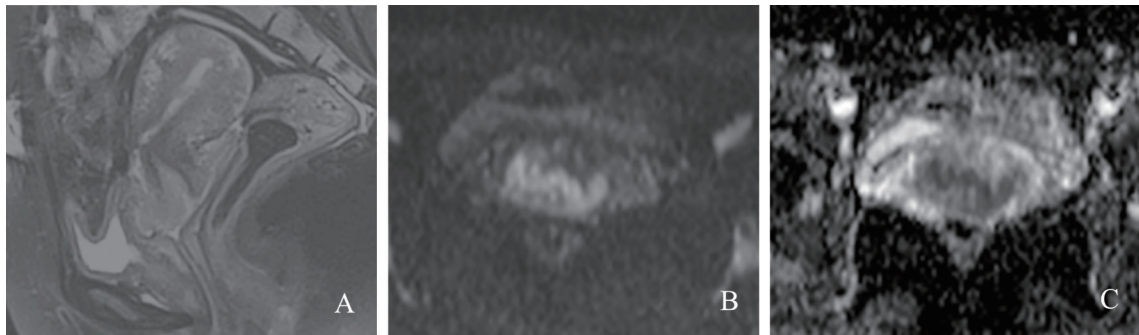


图1 宫颈鳞癌DWI表现

患者, 27岁, 同房后阴道流血3个月, 宫颈浸润性鳞癌 I_B1期。A: 矢状位T2WI脂肪抑制序列示宫颈区不规则占位; B: DWI图示病灶呈不均匀高信号; C: ADC图呈不均匀低信号, 平均ADC值为 $0.872 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

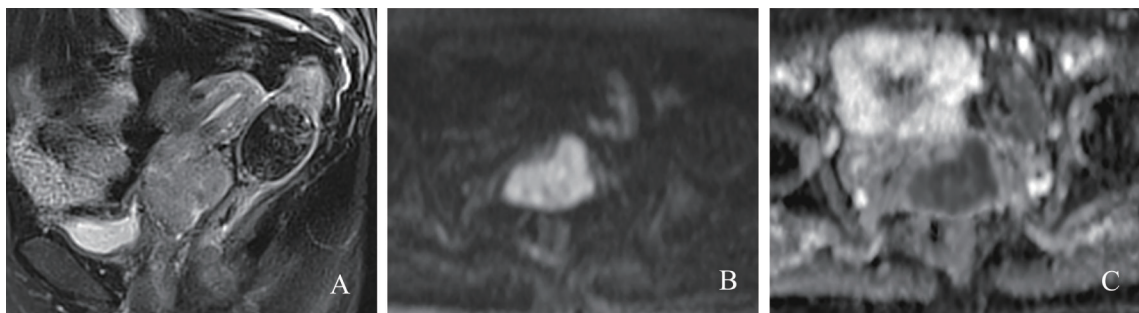


图2 宫颈普通型腺癌DWI表现

患者, 58岁, 阴道流血1周, 宫颈浸润性腺癌, 普通型, I_B1期。A: 矢状位T2WI脂肪抑制序列示宫颈区不规则占位; B: DWI图示病灶呈高信号; C: ADC图呈低信号, 平均ADC值为 $0.71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

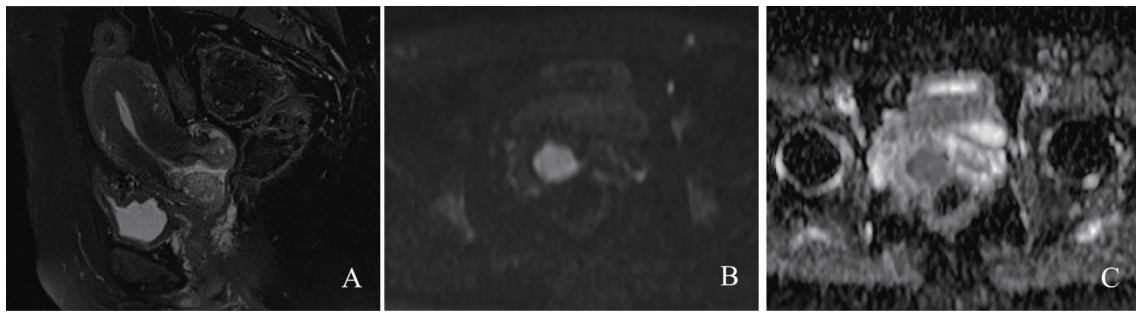


图3 宫颈黏液腺癌DWI表现

患者, 49岁, 检查发现宫颈病变, 宫颈浸润性黏液腺癌, I_B1期。A: 矢状位T2WI脂肪抑制序列示宫颈区不规则肿块影, 呈不均匀高信号; B: DWI图示病灶呈高信号; C: ADC图呈低信号, 平均ADC值为 $1.133 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

表1 ADC值鉴别宫颈黏液腺癌、非黏液腺癌和鳞癌的诊断效能

| 参数 | AUC | 阈值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 准确率(%) |
|-----|-------|----------------------------------------------|--------|--------|--------|
| ADC | 0.963 | 宫颈黏液腺癌 vs. 宫颈非黏液腺癌 ≥ 0.862 | 91.7 | 88.9 | 90 |
| ADC | 0.823 | 宫颈黏液腺癌 vs. 宫颈鳞癌 ≥ 0.855 | 100 | 54 | 61.3 |
| ADC | 0.778 | 宫颈非黏液腺癌 vs. 宫颈鳞癌 ≤ 0.813 | 83.3 | 68.3 | 71.6 |

3 讨 论

DWI是检测组织细胞中水分子扩散运动的一种功能影像学技术, 在宫颈癌治疗前、治疗中及治疗后中均起重要作用^[6-7]。DWI的应用主要通过观察病灶信号强度和定量测量ADC值两个方面来实现, 其临床应用价值主要体现在病灶检出和定性、临床分期、预测预后、监测治疗疗效、肿瘤复发和治疗后改变的鉴别等。然而, DWI应用于宫颈癌不同组织学类型中的报道仍较少, 有待进一步研究。临床上, 宫颈腺癌较鳞癌术前准确诊断率低, 预后差, 易影响治疗方法的选择^[8]。而DWI能较清晰地显示宫颈病灶及无创性反映部分组织学类型的生物学特征, 可帮助临床医师选择合适的个体化治疗方案。

根据2014年WHO宫颈癌组织学分类^[5], 宫颈癌主要包括宫颈鳞癌、腺癌、腺鳞癌和宫颈神经内分泌癌等, 其中宫颈腺癌又包括普通型宫颈内膜癌、黏液腺癌、绒毛管状腺癌、宫内膜样癌、透明细胞癌和浆液性癌等。本组分析了全部63例宫颈鳞癌、30例宫颈腺癌和21例宫颈腺鳞癌患者的ADC值, 分别为 $(0.861 \pm 0.112) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(0.846 \pm 0.18) \times$

$10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 和 $(0.796 \pm 0.124) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 3组之间及两两比较ADC值差异均无统计学意义($P=0.166$), 与其他学者的结论并不一致^[9-12]。分析原因, 可能为腺癌的病理类型较多, 以前的研究并未对腺癌所包含的组织学亚型进行分类。因此, 进一步对腺癌的组织学亚型进行分层研究, 分为宫颈黏液腺癌(12例)和非黏液腺癌(18例)两组, 平均ADC值分别为 $(1.014 \pm 0.123) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 和 $(0.734 \pm 0.11) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 两组之间差异有显著统计学意义($P < 0.001$), 曲线下面积(area under curve, ROC)为0.963, 当ADC值 $\geq 0.862 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时灵敏度和特异度分别为91.7%和88.9%。这种差异的病理学基础是宫颈黏液腺癌组织的腺体中含黏液成分, 导致组织间隙较为疏松, 有利于水分子扩散, 而非黏液腺癌的癌组织中含黏液很少, 细胞呈密集的筛状或乳头状排列^[2], 导致水分子运动受到限制。

本组宫颈非黏液腺癌包括宫颈普通型内膜癌(13例)、浆液性腺癌(2例)和腺癌伴小细胞神经内分泌癌(3例)。其平均ADC值显著低于宫颈鳞癌 $[(0.734 \pm 0.11) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \text{ vs. } (0.861 \pm 0.112) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$, 两者之间差异有显著统计学意义($P < 0.001$)。临床上宫颈腺癌比鳞癌更易出现卵巢转移, 这也许是两者出现差异的原因之一^[13],

但两组间ADC值具有一定交叉重叠, ROC为0.778, 当ADC值为 $0.813 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时灵敏度和特异度分别为83.3%和68.3%, 特异度较低, 因此仍需大样本进一步证实。

宫颈黏液腺癌具有比其他类型宫颈癌更高的ADC值, 有显著统计学差异, 但其预后往往较差, 尤其是一些特殊类型的腺癌。例如微偏腺癌, 它是一类分化较好的胃型黏液腺癌, 也是2014年WHO新增的黏液腺癌亚型, 不论分化程度高低, 其临床上表现为较强的侵袭性和不良预后^[2]。临床医师往往根据术前活检病理和术中冷冻结果来确定此类肿瘤的手术范围, 但两者均具有取材相对局限的问题, 从而导致诊断不足。因此, 根据其DWI特征并结合临床有助于全面评估病灶, 制订正确的治疗方案。

Ki-67是评估肿瘤细胞增殖活性的最重要临床病理学指标之一, 可反映肿瘤细胞的增殖速率。以往研究表明, 浸润性宫颈癌中的Ki-67指数显著高于癌前病变和正常宫颈组织^[14]。本研究分析了宫颈鳞癌、腺癌和腺鳞癌3种不同组织学类型的Ki-67表达情况, 平均值分别为48%、47%和45%, 三者之间未见统计学差异, 与刘嵘等的研究结论一致^[14]。Ki-67的高表达常提示肿瘤具有高度侵袭性, 复发风险高, 预后差, 而低ADC值则反映肿瘤增殖活性高, 恶性程度大^[15-16]。本研究分析114例宫颈病变的ADC值与Ki-67指数的相关性, 发现两者之间仅有微弱的负相关性($r=-0.232$, $P=0.013$), 也从一定程度上验证宫颈鳞癌、腺癌和腺鳞癌之间ADC值无统计学差异这一结论。

总之, DWI有助于宫颈癌某些特定组织学亚型的诊断和鉴别诊断, 但仍需大样本进一步证实。

参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 马亚琪, 刘爱军. 宫颈癌及癌前病变病理诊断及研究进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2015, 31(11): 803-805.
- [3] NCCN. Cervical cancer, 2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology [R/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [4] MAYERHOFER K, LOZANOV P, BODNER K, et al. Ki-67 and vascular endothelial growth factor expression in uterine leiomyosarcomas [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(1): 175-179.
- [5] KURMAN R J, CARCANGIU M L, HERRINGTON C S, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. Lyon: IARC, 2014.
- [6] WHITTAKER C S, COADY A, CULVER L, et al. Diffusion-weighted MR imaging of female pelvic tumors: a pictorial review [J]. *Radiographics*, 2009, 29(3): 759-778.
- [7] WAKEFIELD J C, DOWNEY K, KYRIAZI S, et al. New MR techniques in gynecologic cancer [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200(2): 249-260.
- [8] 王一琳, 吴霞, 狄文. 宫颈腺癌与宫颈鳞癌的临床特征分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2015, 31(2): 150-152.
- [9] 邝菲, 颜志平, 王健, 等. DWI与宫颈癌的组织病理学特征相关性研究 [J]. *功能与分子医学影像学(电子版)*, 2013, 2(1): 31-34.
- [10] 莫蕾, 江新青, 陈阿梅, 等. DWI对宫颈癌的诊断及与肿瘤细胞密度相关性的初步研究 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2011, 9(3): 49-52.
- [11] 陈志军, 李建生, 汤日杰, 等. ADC值在常见病理组织学类型宫颈癌中的应用价值 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2014, 12(9): 46-48.
- [12] 何长久, 阳宁静, 董晓蕾, 等. 扩散加权成像在宫颈癌诊断中的价值 [J]. *实用放射学杂志*, 2015, 31(8): 1316-1318.
- [13] NAKANISHI T, WAKAI K, ISHIKAWA H, et al. A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 82(3): 504-509.
- [14] 刘嵘, 濮德敏, 祝达, 等. uPA、Ki-67和VEGF在宫颈癌组织中的表达及相关性研究 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2014, 43(5): 516-519.
- [15] MORI N, OTA H, MUGIKURA S, et al. Luminal type breast cancer: correlation of apparent diffusion coefficients with the Ki-67 labeling index [J]. *Radiology*, 2015, 274(1): 66-73.
- [16] ZHANG J, JING H, HAN X, et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer on 3T MR: Relationship between apparent diffusion coefficient values and Ki-67 expression [J]. *Acad Radiol*, 2013, 20(12): 1535-1541.

(收稿日期: 2017-08-11 修回日期: 2017-09-23)