



· 论 著 ·

快速自旋回波弥散加权成像在视网膜母细胞瘤患儿病灶活动性评估中的价值

李 林¹, 李方元², 赵建设¹, 崔若棣¹, 孙志群³

1. 山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)医学影像中心, 山东 济南 250022;

2. 济南南郊医院影像科, 山东 济南 250003;

3. 山东省潍坊市人民医院新生儿科, 山东 潍坊 261041

[摘要] 目的: 分析快速自旋回波弥散加权成像(fast spin-echo diffusion-weighted imaging, TSE-DWI)在评估单眼发病眼内期视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)患儿病灶活动性中的价值。方法: 收集2014年5月—2018年7月于山东大学附属儿童医院临床诊治的180例单眼发病眼内期RB患儿及53例社区健康志愿者(对照组)的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)资料及相关临床资料。所有患儿均行MRI常规序列、TSE-DWI及动态对比增强MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)检查, 患儿分别于治疗前、后及稳定期各检查1次, 对照组只进行1次扫描。对比患儿眼球内病灶活动期、稳定期及对照组表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)及信号强度增强率(signal strength enhancement ratio, ΔSI)的变化及两者在评估病灶是否具有活动性中的效能。结果: 治疗前病灶TSE-DWI呈高信号, ADC图呈低信号, 增强扫描呈不同程度强化; 治疗后病灶体积缩小, DWI信号减低, ADC图信号增高, 增强后不强化或轻度强化。病灶活动期、稳定期及对照组ADC与 ΔSI 差异均有统计学意义($P < 0.001$)。 $\Delta SI = 1.14\%$ 时, 鉴别病灶是否具有活动性的灵敏度、特异度及准确度分别为75.91%、82.31%及87.56%, $ADC = 1.17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 时, 鉴别病灶是否具有活动性的灵敏度、特异度及准确度分别为95.72%、87.23%及93.76%。两者鉴别病灶是否具有活动性的能效相似。结论: 在评估病灶是否具有活动性方面, TSE-DWI与DCE-MRI价值相似, 但TSE-DWI更具优势。

[关键词] 磁共振成像; 眼内期; 视网膜母细胞瘤; 表观弥散系数; 动态对比增强磁共振成像
中图分类号: R739.7; R445.2 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.03.010

The value of fast spin-echo diffusion-weighted imaging in the evaluation of focus activity in children with retinoblastoma LI Lin¹, LI Fangyuan², ZHAO Jianshe¹, CUI Ruodi¹, SUN Zhiqun³ (1. The Center of Medical Imaging, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan Children's Hospital, Jinan 250022, Shandong Province, China; 2. Department of Imaging, Southern Suburb Hospital of Jinan, Jinan 250003, Shandong Province, China; 3. Department of Neonatology, People's Hospital of Weifang City, Shandong Province, Weifang 261041, Shandong Province, China)

Correspondence to: SUN Zhiqun E-mail: sunzhiqun313@163.com

[Abstract] **Objective:** To analyze the value of fast spin-echo diffusion-weighted imaging (TSE-DWI) in the evaluation of focal activity in children with intraocular simultaneous unilateral retinoblastoma (RB). **Methods:** The magnetic resonance imaging (MRI) data and relevant clinical data of 180 children with intraocular simultaneous unilateral RB who were clinically diagnosed and treated in the Affiliated Children's Hospital of Shandong University from May 2014 to July 2018 and 53 communal healthy volunteers (control group) were collected. All cases were performed MRI routine sequence, TSE-DWI and dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI), and were examined once before treatment, after treatment and in stable period, the control group was scanned once. The changes of apparent diffusion coefficient (ADC) and signal intensity enhancement ratio (ΔSI) in the active and stable stage of the intraocular lesions and the control group were compared, and their effectiveness in evaluating whether the lesions were active or no. **Results:** The TSE-DWI of lesions before treatment showed high signal, the corresponding ADC image showed low signal, and the enhanced scanning showed enhancement with different degrees. After treatment, the lesion volume decreased, the DWI signal decreased, the ADC image signal increased, no or medium enhancement. The differences of ADC and ΔSI in active phase,

基金项目: 济南市卫生健康委员会科技计划项目(2022-1-46)

通信作者: 孙志群 E-mail: sunzhiqun313@163.com

stable phase and control group were statistically significant ($P < 0.001$). When $\Delta SI = 1.14\%$, the sensitivity, specificity and accuracy of identifying whether the lesion was active were 75.91%, 82.31%, and 87.56% respectively. When $ADC = 1.17 \times 10^{-3} / \text{mm}^2$, the sensitivity, specificity and accuracy of identifying whether the lesion was active were 95.72%, 87.23% and 93.76% respectively. The energy efficiency of the two method to distinguish whether the lesion was active similarly. **Conclusion:** In assessing whether the lesion is active or not, the value of TSE-DWI was similar to the DCE-MRI, but TSE-DWI has the advantage.

[**Key words**] Magnetic resonance imaging; Intraocular period; Retinoblastoma; Apparent diffusion coefficient; Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 为3岁以下婴幼儿常见的恶性肿瘤之一^[1], 在发展中国家致死率高达40%~70%^[2]。准确评估病灶经治疗后是否还具有活性对患儿预后及后续治疗方案的选择至关重要。传统动态对比增强磁共振成像 (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI) 能够直接通过血流灌注情况来判断病变活性, 但其价格较高, 成像时间长, 需要注射对比剂, 会加重儿童肾功能损害^[3]。快速自旋回波弥散加权成像 (fast spin-echo diffusion-weighted imaging, TSE-DWI) 可以通过水分子的弥散能力来判断肿瘤细胞构成情况^[4-5], 间接评估肿瘤活性, 此序列价格低、时间短, 无需对比剂, 更适合儿科检查。本研究旨在对比TSE-DWI与DCE-MRI两种成像序列在评估病灶活动性中的价值, 以期为临床诊治RB提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集2014年5月—2018年7月于山东大学附属儿童医院诊治的180例RB患儿的MRI及相关临床资料。纳入标准: ①符合国际眼内期视网膜母细胞瘤分期 (international intraocular retinoblastoma classification, IIRC)^[6], 经临床确诊的眼内期RB患儿; ②初诊患儿, 单眼发病, 经2~4次以选择性眼动脉化疗 (selective ophthalmic artery infusion, SOAI) 为基础的综合治疗; ③所有患者均保眼成功, 并具有不同程度的视力; ④随访时间为3~6年, 平均 (4.7 ± 0.3) 年, 以患儿综合性化疗结束后3个月开始第一次随访, 时间间隔平均为6个月, 检查项目为眼底镜及MRI。所有

患儿病情稳定, 无复发, 最终经眼底检查原肿瘤区为不同程度钙化、瘢痕及鱼肉状改变。排除标准: ①出院后未按照医嘱进行治疗或未按时复查的患儿; ②部分MRI资料缺失及图像质量差, 不能满足临床诊断需求的患儿; ③稳定期病灶已完全钙化者, 因无法测量表观弥散系数 (apparent dispersion coefficient, ADC) 及信号强度增强率 (signal strength enhancement ratio, ΔSI)。纳入男孩105例, 女孩75例, 年龄6~54个月, 平均 (32.8 ± 5.3) 个月。A期患儿8例, B期26例, C期78例, D期41例, E期 (无RB临床高危因素) 27例, 患儿主要因白瞳症、视力下降及斜视等症状就诊。对照组53例, 男孩34例, 女孩19例, 年龄8~49个月, 平均 (34.7 ± 4.6) 个月。本研究通过医院伦理委员会的审核, 征求了患儿及志愿者监护人的知情同意并自愿签署知情同意书。

病灶活动性界定标准^[6]: 根据RB患儿治疗前的临床及影像学资料、病情活动指数评分及眼底镜检查等指标来判断病灶的活动性。稳定期界定标准: 患儿随访过程中连续2次以上 (包含2次) 病灶眼底镜检查显示为不同程度钙化、瘢痕及鱼肉状改变。

1.2 检查方法

所有患儿接受MRI扫描的时间为治疗前、2~4次SOAI后及每次随访时。采用荷兰Philips公司的3.0 T Ingenia超导MRI扫描仪, 标准头部线圈。扫描参数: ① TSE-DWI, b 值分别为0和1 000 s/mm^2 , 采用并行采集技术扫描, 总时间为105 s, 回波时间 (echo time, TE) 51 ms, 重复时间 (repetition time, TR) 5 365 ms, 激励次数 (number of excitation, NEX) = 3, 视野120 mm × 163 mm × 39 mm, 矩阵80 × 100, 层厚

2.0 mm, 间隔0.2 mm; ② T1W-mDIXON+C, 高压注射器静脉注入钆贝葡胺, 流速1.3 mL/s, 剂量标准为0.2 mL/kg, 每期间隔10 s, 共扫描4个时相, 总时间为350 s, TE 8.9 ms, TR 561 ms, NEX=3, 视野120 mm × 163 mm × 39 mm, 矩阵332 × 263, 层厚2.0 mm, 间隔0.2 mm; ③ 常规序列T1W_mDIXON, TE 7.1 ms, TR 638.0 ms, NEX=3, 视野120 mm × 163 mm × 39 mm, 矩阵332 × 263, 层厚2 mm, 间隔0.2 mm; ④ 常规序列T2W_HR_mDIXON, TE 94.0 ms, TR 2 500.0 ms, NEX=3, 视野120 mm × 163 mm × 39 mm, 矩阵160 × 105, 层厚2.0 mm, 间隔0.2 mm。

1.3 图像及数据分析

所有数据均在影像存储与传输系统 (picture archiving and communication system, PACS) 上进行测量, ADC图由Philips工作站系统自动生成。由3名工作10年以上具有副高及以上职称的MRI诊断医师共同阅片, 结合TSE-DWI及DCE-MRI获得感兴趣区 (region of interest, ROI), 测量时将工具放在ROI病灶最大层面, 距病灶边缘 > 2 mm, 避免周围结构干扰, 当病灶直径 ≤ 3 mm时, 均采用“点测法”, ADC及ΔSI的测量应在图像上选取不少于3个位置病变区域。对于稳定期患儿病灶内含有钙化成分, ROI选取时需要避开钙化灶 (其会影响ADC与ΔSI测量值)。由3名医师分别测量病灶ADC与ΔSI, 最终取平

均值, 计算得出 $\Delta SI = (\text{增强后信号强度} - \text{增强前信号强度}) / \text{增强前信号强度} \times 100\%$ 。其中稳定期未见明显异常强化或高信号病灶者有7例, ROI选取与治疗前同层面的位置 (由3名医师共同协商)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0和MedCalc v13.0统计分析软件。采用组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 和Cronbach's Alpha系数评估3名医师所测量对照组及病灶ADC值与增强前、后信号强度数据的一致性及可重复性。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用ANOVA分析对照组与患儿治疗前及稳定期ΔSI与ADC的差异, 两两比较采用LSD-*t*检验。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线计算ADC及ΔSI鉴别病灶是否具有活动性的灵敏度、特异度、准确度及曲线下面积 (area under the curve, AUC), 并分析两者AUC的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据一致性分析

3名医师对ADC值及ΔSI数据测量的组内一致性及重复性分析见表1, 研究结果显示了其高度的一致性及较好的重复性。

表1 3名医师对各组ADC值及ΔSI数据测量的组内一致性及重复性分析

组别	ICC		克隆巴赫 α 系数		95% CI	
	ADC	ΔSI	ADC	ΔSI	ADC	ΔSI
活动期	0.945	0.956	0.963	0.972	0.925~0.955	0.936~0.966
稳定期	0.963	0.948	0.979	0.965	0.943~0.973	0.928~0.957
对照组	0.958	0.953	0.961	0.968	0.927~0.967	0.933~0.959

2.2 RB治疗前、后TSE-DWI与DCE-MRI征象分析

180例RB患儿治疗前TSE-DWI主要表现为病灶弥散受限呈高信号, ADC图呈低信号, 增强

扫描后呈不同程度强化, 经2~4次以SOAI为基础的综合治疗后, 病灶体积明显缩小, DWI信号减低, ADC图信号增高, 增强后病灶轻度强化或不强化 (图1、2)。

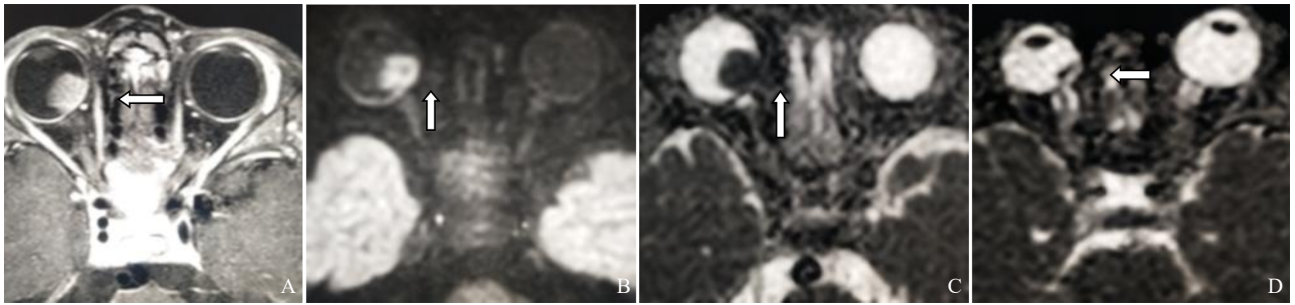


图1 单眼发病眼内期RB患儿1治疗前、后DCE-MRI与TSE-DWI图像

A: 治疗前轴位T1W-mDIXON+C示右眼玻璃体鼻侧见结节样明显均匀强化信号灶(箭头所示); B、C: 治疗前轴位TSE-DWI及ADC图示病灶分别为高信号及低信号,代表弥散受限(箭头所示); D: 治疗后稳定期ADC图示病灶体积明显缩小,呈低信号,未见弥散受限(箭头所示)。



图2 单眼发病眼内期RB患儿2治疗前、后DCE-MRI与TSE-DWI图像

A、B分别为治疗前、后轴位T1W-mDIXON+C示右眼玻璃体后缘见团状轻中度强化信号灶(箭头所示),经治疗后处于稳定期玻璃体内未见明显异常强化; C、D分别为治疗前、后ADC图,治疗前呈低信号(箭头所示),治疗后稳定期呈等信号,未见弥散受限。

2.3 治疗前、后病灶ADC及ΔSI比较

治疗前、经2~4次SOAI治疗后稳定期病灶及对照组ΔSI与ADC变化差异及组间两两比较差异均有统计学意义(表2)。

表2 不同组别ADC及ΔSI比较

组别	n	ΔSI/%	ADC × 10 ⁻³ /mm ⁻²
活动期	180	1.65 ± 0.38	0.84 ± 0.12
稳定期	180	1.08 ± 0.23 ^a	1.15 ± 0.18 ^c
对照组	53	0.78 ± 0.26 ^{a, b}	1.37 ± 0.22 ^{c, d}
F值		7.652	6.334
P值		<0.001	<0.001

^a: 表示与活动期比较, P<0.001 (t=5.346); ^b: 与稳定期比较, P<0.001 (t=6.322); ^c: 与活动期比较, P<0.001 (t=4.371); ^d: 与稳定期比较, P<0.001 (t=5.550)。

2.4 ΔSI与ADC在病灶活动性诊断效能中的比较

ΔSI=1.14%时, 鉴别病灶是否具有活动性的灵敏度、特异度及准确度分别为75.91%、82.31%及87.56%。ADC=1.17 × 10⁻³/mm²时, 鉴别病灶是否具有活动性的灵敏度、特异度及准确度分别为

95.72%、87.23%及93.76%。ΔSI与ADC值鉴别儿童RB眼球内病灶是否具有活动性的AUC分别为0.798和0.834, 效能均较高但差异无统计学意义(t=1.756, P=1.101), ADC与ΔSI鉴别RB病灶是否具有活动性的效能相似(图3)。

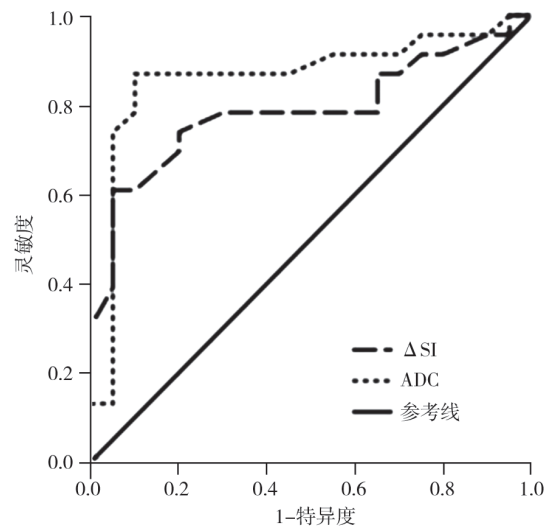


图3 ADC与ΔSI鉴别RB病灶是否具有活动性的ROC曲线

3 讨 论

TSE-DWI与DCE-MRI两种成像都能够很好地反映RB病灶是否具有活动性,但原理不同,评估病灶机制不同^[7]。前者通过细胞间水分子弥散能力来判断病灶的活性,RB特点为多核、细胞密集^[8],弥散受限较明显,表现为ADC降低,经治疗后,肿瘤细胞凋亡,杂乱、松散,水分子处于一种自由弥散状态,表现为ADC升高。本研究180例RB患儿眼球内病灶DWI呈高信号,ADC图低信号,这与RB肿瘤细胞排列密集、细胞密度较大有关^[9],病灶平均ADC为 $(0.84 \pm 0.12) \times 10^{-3}/\text{mm}^2$,经治疗后病灶DWI信号降低,ADC图信号升高,稳定期患儿平均ADC为 $(1.15 \pm 0.18) \times 10^{-3}/\text{mm}^2$,对照组ADC为 $(1.37 \pm 0.22) \times 10^{-3}/\text{mm}^2$,三者差异有统计学意义。研究^[10]表明,经化疗后,肿瘤细胞核松散、间隙增大,进而表现为ADC升高,这与本研究结果一致。DCE-MRI是基于病灶本身血供为前提的成像技术,RB病灶微血管结构破坏,血流灌注增强,短T1作用增强^[11],治疗后,病灶血供中断,短T1作用增强减弱或消失,表现为 ΔSI 降低。病灶强化程度及范围是治疗方案制订的重要依据,也是判断病灶活性的重要参考指标^[6]。本组180例眼球内病灶,平均 ΔSI 为 $(1.65 \pm 0.38)\%$,稳定期 $(1.08 \pm 0.23)\%$,对照组 $(0.78 \pm 0.26)\%$,三者差异有统计学意义。

TSE-DWI和DCE-MRI两者在鉴别病灶是否具有活性上AUC差异无统计学意义,ADC对鉴别RB病灶是否具有活动性诊断效能与 ΔSI 相似。ADC和 ΔSI 的灵敏度、特异度及准确度分别为95.72%、87.23%及93.76%和75.91%、82.31%及87.56%,前者各项指标要高于后者,这可能与RB病灶本身肿瘤细胞排列密集的特点有关,Sirin等^[12]的研究也证实了我们的观点,而RB肿瘤病灶大部分是一种少血供病变,强化幅度较低。综上,这一理论支持了本研究观点:ADC较 ΔSI 灵敏度、特异度及准确度高。DCE-MRI需要注射对比剂,扫描时间长,患儿长时间镇静,

会加大患儿检查风险,也会加重患儿家庭经济负担,严重者会导致肾功能衰竭;TSE-DWI成像时间短,无需对比剂,可以较快地完成检查,从而降低检查过程中的事故发生率和检查费用,更适合于较小的患儿。本研究结果显示,TSE-DWI与DCE-MRI评估RB活动性的效能相似,其与常规序列联合应用,可以较好地评估RB治疗后效果。

本研究的不足之处为部分患儿经治疗后短期会出现病灶内及周围结构的异常弥散受限,这对综合评估产生了较大影响,目前大多数学者^[13]认为,这可能与治疗后的炎性反应有关。此外本研究样本数量较小,未能开展多中心及双盲对照研究,回顾性研究设计方案还有诸多不完善之处。TSE-DWI与DCE-MRI相比图像信噪比略低,但我们可以通过增加NEX来解决信噪比的问题,适当延长可获得较高质量的图像。相信随着TSE-DWI序列的不断成熟与完善,如小FOV及3D高分辨DWI等多种DWI成像技术的应用^[14],将为RB临床一线治疗与预后预测提供强有力的支撑。

[参 考 文 献]

- [1] ANDREOLI M T, CHAU F Y, SHAPIRO M J, et al. Epidemiological trends in 1 452 cases of retinoblastoma from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry [J]. *Can J Ophthalmol*, 2017, 52(6): 592-598.
- [2] HONG F U, CASTRO M, LINSE K. Tumor-specific lytic path "hyperploid progression mediated death": resolving side effects through targeting retinoblastoma or p53 mutant [J]. *World J Clin Oncol*, 2020, 11(11): 854-867.
- [3] SOARES B P, LEQUIN M H, HUISMAN T A G M. Safety of contrast material use in children [J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2017, 25(4): 779-785.
- [4] 姚新宇, 许卫, 万璐, 等. 磁共振弥散加权成像联合增强扫描诊断卵巢常见囊性肿瘤 [J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(1): 99-103.
- [5] MIKAYAMA R, YABUUCHI H, SONODA S, et al. Comparison of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging between turbo spin-echo and echo-planar imaging of the head and neck [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(1): 316-324.
- [6] 首都医科大学眼部肿瘤临床诊疗与研究中心, 中华医学会放射学分会头颈学组, 中华医学会放射学分会儿科学组. 视网膜母细胞瘤影像检查与诊断及选择性眼动脉化疗专家共

- 识 [J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(5): 470-477.
- [7] 赵英华, 孙尔维, 韩新爱, 等. 弥散加权成像与对比增强MRI评估强直性脊柱炎活动性的对比研究 [J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(9): 665-669.
- [8] SARI N M, HADIPUTRI R, KUNTORINI M S, et al. High-risk histopathologic features of retinoblastoma treated at a tertiary hospital in west Java, Indonesia [J]. *Ocul Oncol Pathol*, 2021, 7(5): 353-360.
- [9] 柳善刚, 任瑞美. 弥散加权成像在肿瘤疗效监测和评估中的应用及进展 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(2): 126-130.
- [10] 王华梦, 舒 健, 黄新莽, 等. 表观弥散系数值用于预测肝外胆管癌淋巴血管侵犯 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2022, 19(1)31-35
- [11] KALOVIDOURI A, FIRMENICH N, DELATTRE B M A, et al. Fat suppression techniques for breast MRI: dixon versus spectral fat saturation for 3D T1-weighted at 3 T [J]. *Radiol Med*, 2017, 122(10): 731-742.
- [12] SIRIN S, SCHLAMANN M, METZ K A, et al. High-resolution MRI using orbit surface coils for the evaluation of metastatic risk factors in 143 children with retinoblastoma: part 1: MRI vs histopathology [J]. *Neuroradiology*, 2015, 57(8): 805-814.
- [13] DALVIN L A, KUMARI M, ESSUMAN V A, et al. Primary intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in the intravitreal chemotherapy era: five years of experience [J]. *Ocul Oncol Pathol*, 2019, 5(2): 139-146.
- [14] TAMADA T, REAM J M, DOSHI A M, et al. Reduced field-of-view diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the prostate at 3 tesla: comparison with standard echo-planar imaging technique for image quality and tumor assessment [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2017, 41(6): 949-956.
- (收稿日期: 2023-02-15 修回日期: 2023-04-08)