动态对比增强磁共振成像定量灌注直方图参数 对子宫肌瘤病理分型的诊断价值

王苏波¹, 赵振华², 章 俞², 杨立铭², 黄亚男², 阮雅文², 王 诚²

1. 绍兴市中医院放射科, 浙江 绍兴 312000

2. 绍兴市人民医院放射科, 浙江 绍兴 312000

[摘 要] 目的:探讨动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)定量灌注直方图参数在子宫肌瘤病理分型诊断中的价值及其与Ki-67蛋白表达的相关性。方法:回顾性分析2015年10月至2017年9月在绍兴市人民医院经手术后病理检查证实为子宫肌瘤35例患者(普通型15例,富细胞型8例,退变型12例)的资料。所有患者术前行盆腔DCE-MRI检查,计算各定量灌注参数包括容量转运常数(K^{trans})、速率常数(K_{ep})、血管外细胞外间隙容积分数(V_e)、血管间隙容积分数(V_p)的直方图参数(中位数、平均值、偏度、峰度、能量、熵),并采用受试者操作特征(ROC)曲线评估不同参数在鉴别子宫肌瘤病理分型中的效能。免疫组织化学方法测定子宫肌瘤Ki-67蛋白表达,比较不同病理类型Ki-67蛋白表达的差异,并采用Pearson和Spearman相关性分析法分析直方图参数与Ki-67蛋白表达的相关性。结果:富细胞型组 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 、 V_p 的中位数和平均值均大于退变型组和普通型组($P<0.05$ 或 $P<0.01$); V_e 的偏度、 K_{ep} 的偏度和峰度均小于普通型组(均 $P<0.05$); K^{trans} 的熵高于退变型组和普通型组(均 $P<0.05$); V_p 的熵高于普通型组($P<0.01$)。 K^{trans} 的中位数、平均值和偏度, K_{ep} 的中位数和平均值, V_e 的中位数和平均值, V_p 的中位数、平均值、能量和熵均与Ki-67表达水平相关(均 $P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,当 K^{trans} 中位数阈值为0.994/min时,其诊断富细胞型子宫肌瘤的敏感度为100.0%,特异度为77.8%,ROC曲线下面积为0.949;当 K^{trans} 平均值阈值为1.170/min时,其诊断富细胞型子宫肌瘤的敏感度为100.0%,特异度为77.8%,ROC曲线下面积为0.958; K^{trans} 的熵, K_{ep} 的中位数和平均值, V_p 的中位数、平均值和熵诊断富细胞型子宫肌瘤的ROC曲线下面积也较高(0.755~0.907)。结论:DCE-MRI定量灌注直方图参数对不同病理类型子宫肌瘤尤其是富细胞型子宫肌瘤具有较高的诊断价值。

[关键词] 子宫肌瘤;病理分型;动态增强磁共振成像;Ki-67;诊断

[中图分类号] R73 **[文献标志码]** A

收稿日期:2020-05-13 接受日期:2020-11-25

基金项目:浙江省公益性技术应用研究(2014C33151);浙江省医药卫生科技计划(2014KYA215);浙江省自然科学基金(LY16H180006);绍兴市公益性技术应用研究(2018C30086,2018C30119,2020A13045)

第一作者:王苏波,副主任技师,主要从事放射诊断研究;E-mail:19019095@qq.com; <https://orcid.org/0000-0003-2183-2730>

通信作者:赵振华,主任医师,主要从事放射诊断及介入治疗研究;E-mail:zhao2075@163.com; <https://orcid.org/0000-0001-8952-8677>

Quantitative perfusion histogram parameters of dynamic contrast-enhanced MRI to identify different pathological types of uterine leiomyoma

WANG Subo¹, ZHAO Zhenhua², ZHANG Yu², YANG Liming², HUANG Yanan², RUAN Yawen², WANG Cheng² (1. Department of Radiology, Shaoxing Hospital of Traditional Medicine, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China; 2. Department of Radiology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China)

Corresponding author: ZHAO Zhenhua, E-mail: zhao2075@163.com, <https://orcid.org/0000-0001-8952-8677>

[Abstract] Objective: To explore the value of quantitative perfusion histogram parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in pathological classification of uterine leiomyoma and its correlation with Ki-67 protein expression. **Methods:** Thirty five patients with uterine leiomyoma confirmed by operation and pathology at Shaoxing People's Hospital from October 2015 to September 2017 were analyzed retrospectively, including 15 cases of ordinary type, 8 cases of cellular type and 12 cases of degenerative type. All patients were examined by pelvic DCE-MRI before operation, and the histogram parameters (median, mean, skewness, kurtosis, energy, entropy) of various quantitative perfusion parameters, including volume transport constant (K^{trans}), rate constant (K_{ep}), extravascular extracellular space distribute volume per unit tissue volume (V_e), blood plasma volume per unit volume of tissue (V_p) were calculated, and the efficacy of different parameters in pathological classification of uterine leiomyoma was evaluated by ROC curve. The expression of Ki-67 protein in uterine leiomyoma was detected by immunohistochemical method, and the correlation between histogram parameters and Ki-67 protein expression was analyzed by Pearson and Spearman correlation analysis. **Results:** The median and mean values of K^{trans} , K_{ep} , V_e and V_p in the cellular group were higher than those in the degenerative group and the ordinary group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while the skewness of V_e , the skewness and kurtosis of K_{ep} in the cellular group were lower than those in the ordinary group (all $P < 0.05$). The entropy of K^{trans} in the cellular group was higher than that in the degenerative group and the ordinary group (all $P < 0.05$). The entropy of V_p in the cellular group was higher than that in the ordinary group ($P < 0.01$). The median, mean, skewness of K^{trans} , median and mean of K_{ep} , median and mean of V_e , median, mean, energy and entropy of V_p were correlated with Ki-67 expression (all $P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the median threshold of K^{trans} was 0.994/min, the sensitivity and specificity for the diagnosis of cellular uterine leiomyoma were 100.0% and 77.8% respectively, and the area under the ROC curve was 0.949. When the mean threshold of K^{trans} was 1.170/min, the sensitivity and specificity for diagnosing cellular uterine leiomyoma were 100.0% and 77.8% respectively, and the area under the ROC curve was 0.958. The area under the ROC curve of K^{trans} (entropy), K_{ep} (median, mean), V_p (median, mean, entropy) in the diagnosis of cellular uterine leiomyoma were 0.755–0.907. **Conclusion:** DCE-MRI quantitative perfusion histogram parameters have high diagnostic value in differentiating pathological types of uterine leiomyoma, especially for cellular uterine leiomyoma.

[**Key words**] Uterus myoma; Pathological types; Dynamic contrast-enhanced of magnetic resonance imaging; Ki-67; Diagnosis

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(1): 97–105.]

[**缩略语**] 动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced of magnetic resonance imaging,DCE-MRI); T1 加权像(T1-weighted image,T₁WI); T2 加权像(T2-weighted image,T₂WI); 重复时间(repetition time,TR); 回波时间(echo time,TE);容量转移常数(transfer constant capacity,K^{trans}); 速率常数(rate constant,K_{ep}); 血管外细胞外间隙容积(extravascular extracellular space distribute volume per unit tissue volume,V_e); 血浆容积分数(blood plasma volume per unit volume of tissue,V_p); 受试者操作特征(receiver operating characteristic,ROC)

子宫肌瘤是女性生殖系统最常见的良性肿瘤,在病理上有多种亚型,主要分为普通型、退变型和富细胞型^[1]。不同病理亚型的子宫肌瘤适用不同的治疗方案:普通型子宫肌瘤应用高强度聚焦超声治疗后肌瘤消融率高;富细胞型子宫肌瘤适用子宫动脉栓塞术,且对激素治疗敏感。因此,术前准确评价子宫肌瘤的病理类型,尤其是识别具有恶性潜能的富细胞型子宫肌瘤,对于选择临床治疗方案非常重要。普通磁共振可鉴别出普通型子宫肌瘤,但对于富细胞型和退变型子宫肌瘤缺乏特征性表现^[2]。由于不同病理亚型子宫肌瘤微循环状况存在差异,而DCE-MRI可提供定量血流动力学参数评估肿瘤微循环状况,灌注参数的直方图分析能以简单的方式较好地反映肿瘤异质性及整个肿瘤的微循环信息^[3]。笔者分析DCE-MRI直方图参数在鉴别富细胞型子宫肌瘤中的价值,及不同灌注直方图参数与肿瘤细胞增殖活性重要指标Ki-67^[4]的相关性,旨在为子宫肌瘤病理亚型的鉴别、个体化治疗方案的选择、预后评估提供全面的信息。

1 对象与方法

1.1 对 象

回顾性分析2015年10月至2017年9月绍兴市人民医院符合条件的患者。纳入标准:①手术病理检查结果为子宫肌瘤;②术前行盆腔DCE-MRI检查;③单发子宫肌瘤直径2 cm及以上,或多发子宫肌瘤最大病灶直径2 cm及以上;④未接受内分泌治疗。排除标准:①伴其他子宫疾病;②MRI图像质量不佳以致不能用于分析。共35例患者纳入研究,年龄28~66岁,中位年龄44岁。其中,普通型、富细胞型、退变型子宫肌瘤患者分别为15、8、12例,三组年龄差异有统计学意义($P<0.01$),而肿瘤体积、体质量、体重指数差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表1。

本研究方案经绍兴市人民医院伦理委员会审批(2015伦审论第071号),所有患者均签署知情同意书。

1.2 检查仪器和方法

所有病例均采用德国Siemens Verio 3.0 T超导型MR扫描仪和12通道相控阵表面线圈检测。

表 1 三种不同病理类型子宫肌瘤患者的一般特征比较
Table 1 Characteristics of patients with different pathological types of uterine leiomyoma

($\bar{x} \pm s$)					
病理类型	例数	年龄(岁)	肿瘤体积(cm ³)	体质量(kg)	体重指数(kg/m ²)
普通型	15	43.5 ± 5.0	124 ± 55	62 ± 9	21 ± 9
富细胞型	8	40.8 ± 4.7	100 ± 95	57 ± 9	14 ± 12
退变型	12	47.7 ± 3.3	153 ± 139	61 ± 8	18 ± 11
F值	—	6.300	0.700	0.833	1.081
P值	—	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05

“—”:无相关数据.

先行常规平扫,横断面扫描参数为视野 $300\text{ mm}\times 300\text{ mm}$,层厚 6.0 mm ,层距 0.6 mm ,快速自旋回波 $T_1\text{WI}$ 序列($\text{TR } 720\text{ ms}$ 、 $\text{TE } 11\text{ ms}$)和脂肪抑制 $T_2\text{WI}$ 序列($\text{TR } 5750\text{ ms}$ 、 $\text{TE } 79\text{ ms}$);矢状面扫描参数为视野 $260\text{ mm}\times 260\text{ mm}$,层厚 4.0 mm ,层距 0.4 mm ,脂肪抑制 $T_2\text{WI}$ 序列($\text{TR } 4500\text{ ms}$ 、 $\text{TE } 97\text{ ms}$)。然后行矢状面多反转角 $T_1\text{WI}$ 快速三维容积内插屏气脂肪抑制序列扫描,视野 $280.0\text{ mm}\times 225.6\text{ mm}$,层厚 5 mm ,层距 1 mm , $\text{TR } 3.41\text{ ms}$, $\text{TE } 1.26\text{ ms}$,反转角 5° 、 10° 、 15° ,各扫1期,时间分辨率为 6.5 s/期 。再行DCE-MRI,采用矢状面 $T_1\text{WI}$ 多期扫描快速三维容积内插屏气脂肪抑制序列,反转角 10° ,时间分辨率为 6.5 s ,并行采集技术采集1次,视野 $282\text{ mm}\times 350\text{ mm}$,层厚 5 mm ,层间距 1 mm , $\text{TR } 3.3\text{ ms}$, $\text{TE } 1.2\text{ ms}$ 。DCE-MRI共扫描35个时相,成像时间为 227.5 s ,在第3时相用高压注射器经肘正中静脉注射对比剂钆双胺,剂量 0.1 mmol/kg ,流率 3.0 mL/s ,注射结束后以相同流率注射 20 mL 等渗氯化钠溶液冲洗。

1.3 图像处理和分折

将DCE-MRI数据用美国GE OmniKinetics软件分析,选择Extended Tofts模型,腹主动脉取代子宫动脉勾画感兴趣区域,范围为 25 mm^2 ,拟合出腹主动脉内对比剂时间-浓度曲线作为子宫的动脉输入函数,子宫肌瘤感兴趣区域选择矢状面最大径层面及前后各2层共5个层面。由2名具有10年以上盆腔影像诊断经验的放射科副主任医师手动在DCE-MRI的 $T_1\text{WI}$ 矢状面图像上勾画病灶,每组数据重复测量3次并计算平均值,分别计算 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 、 V_p 的中位数、平均值、偏度、峰度、能量、熵等参数。

1.4 免疫组织化学染色检测 Ki-67

对照患者术前影像学资料,在测量磁共振定量灌注直方图参数尽可能相同的感兴趣区域获取组织标本并行病理检查。标本离体后每隔 1 cm 切开, 20 min 内置于 10% 中性甲醛溶液中固定 $24\sim 72\text{ h}$,常规取材、脱水、石蜡包埋。 $2.5\text{ }\mu\text{m}$ 石蜡切片采用标准的抗生物素蛋白-生物素-过氧化物酶复合物技术处理(Max VisionTM试剂盒,福州迈新生物技术开发有限公司)。一抗Ki-67为丹麦DAKO公司产品。统计每1000个细胞中的Ki-67阳性细胞数。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0.0软件进行数据分析。计量资料按病理分组行单样本Kolmogorov-Smirnov检验和Levene方差齐性检验。正态分布的资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,偏态分布的资料用中位数(上、下四分位数) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示。三种病理类型组间资料采用单因素方差方法(方差齐)或多个独立样本Kruskal-Wallis H 检验(方差不齐)比较,两两比较采用LSD法(方差齐)或Mann-Whitney检验(方差不齐)。筛选有统计学意义的参数绘制ROC曲线,评价各参数的诊断效能。采用Pearson(正态分布)和Spearman(非正态分布)相关性分析评价定量灌注直方图参数与Ki-67蛋白表达的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三种不同病理分型子宫肌瘤定量灌注直方图参数比较

三种不同病理类型子宫肌瘤的 K^{trans} 中位数、平均值、熵、 K_{ep} 中位数、平均值、偏度、 V_e 偏度、 V_p 中位数、平均值、熵差异均有统计学意义(表2)。其中,富细胞型组 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 、 V_p 的中位数和平均值均大于退变型组和普通型组($P<0.05$ 或 $P<0.01$); V_e 的偏度、 K_{ep} 的偏度和峰度均小于普通型组(均 $P<0.05$); K^{trans} 的熵高于退变型组和普通型组(均 $P<0.05$); V_p 的熵高于普通型组($P<0.01$)。结果提示,不同病理类型子宫肌瘤患者DCE-MRI定量灌注直方图参数存在差异。

2.2 DCE-MRI定量灌注直方图参数与 Ki-67 表达的相关性

普通型、富细胞型、退变型子宫肌瘤的Ki-67表达水平分别为 $2.000(1.000, 3.000)$ 、 $10.000(5.750, 10.000)$ 、 $1.000(0.000, 0.750)$,差异有统计学意义($H=16.513, P<0.01$),其中富细胞型子宫肌瘤Ki-67表达水平高于普通型和退变型子宫肌瘤。 K^{trans} 中位数、平均值、偏度与Ki-67表达水平相关(r 值分别为 0.562 、 0.566 、 -0.387 ,均 $P<0.05$), K_{ep} 中位数、平均值与Ki-67表达水平相关(r 值分别为 0.502 、 0.471 ,均 $P<0.05$), V_e 中位数、平均值与Ki-67表达水平相关(r 值分别为 0.338 、 0.356 ,均 $P<0.05$), V_p 中位数、平均值、能量、熵与Ki-67表达水平相关(r 值分别为 0.377 、 0.397 、 -0.336 、 0.362 ,均 $P<0.05$),见表3。结果

表 2 35 例不同病理类型子宫肌瘤患者 DCE-MRI 定量灌注直方图参数比较
Table 2 DCE-MRI quantitative perfusion histogram parameters of uterine fibroids with three different pathological types

病理类型	n	K ^{trans}					[M(O ₁ ,Q ₃)或 $\bar{x} \pm s$]
		中位数(min)	平均值(min)	偏度	峰值	能量	
普通型	15	0.779(0.380,0.979)	0.718 ± 0.350	1.150 ± 1.004	1.694(1.092,6.753)	0.012(0.010,0.016)	6.617 ± 0.476
富细胞型	8	1.469(1.128,2.244) ^{***}	1.710 ± 0.532 ^{***}	0.289 ± 0.950	-0.207(-0.694,1.790)	0.117(0.101,0.164)	7.420 ± 0.433 [#]
退变型	12	0.676(0.159,1.092)	0.720 ± 0.451	1.265 ± 0.894	1.363(0.318,3.364)	0.010(0.007,0.021)	6.668 ± 0.939
F/H值	—	13.960	16.333.	2.856.	7.500	8.641	4.258
P值	—	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05
病理类型	n	K ^{ep}					[M(O ₁ ,Q ₃)或 $\bar{x} \pm s$]
		中位数(/min)	平均值(/min)	偏度	峰值	能量	
普通型	15	0.984(0.619,1.074)	1.040(0.623,1.127)	2.400 ± 2.195	7.148(1.371,22.285)	0.019(0.012,0.039)	5.850 ± 0.863
富细胞型	8	1.727(1.128,2.922) ^{***}	1.819(1.245,2.556) ^{***}	0.415 ± 0.777 [*]	0.715(-0.048,2.052) [*]	0.010(0.008,0.032)	6.706 ± 0.980
退变型	12	0.913(0.633,1.332)	1.065(0.765,1.446)	1.415 ± 1.267	1.362(0.185,12.050)	0.013(0.009,0.025)	6.445 ± 0.777
F/H值	—	13.668	13.102	3.804	8.988	3.751	3.040
P值	—	<0.01	<0.01	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05
病理类型	n	V _e					[M(O ₁ ,Q ₃)或 $\bar{x} \pm s$]
		中位数	平均值	偏度	峰值	能量	
普通型	15	0.836 ± 0.233	0.811 ± 0.210	-1.392(-5.167,-0.113)	3.242(-0.360,31.560)	0.007(0.006,0.012)	6.924 ± 1.081
富细胞型	8	0.925 ± 0.209 ^{**}	0.908 ± 0.200 ^{**}	-3.532(-14.732,-2.437) [*]	14.787(6.370,249.257)	0.011(0.008,0.019)	6.166 ± 1.776
退变型	12	0.651 ± 0.337	0.666 ± 0.254	0.010(-1.028,0.681)	-0.442(-1.168,3.576)	0.008(0.006,0.011)	7.085 ± 0.605
F/H值	—	2.820	3.008	3.338	2.015	1.126	1.667
P值	—	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05
病理类型	n	V _p					[M(O ₁ ,Q ₃)或 $\bar{x} \pm s$]
		中位数	平均值	偏度	峰值	能量	
普通型	15	0.002(0.001,0.221)	0.053(0.005,0.290)	3.459 ± 3.594	2.798(0.217,63.201)	0.364 ± 0.355	4.182 ± 2.656
富细胞型	8	0.326(0.077,0.840) ^{***}	0.354(0.162,0.725) ^{***}	1.149 ± 5.880	0.193(-0.765,44.816)	0.173 ± 0.318	5.825 ± 2.397 ^{**}
退变型	12	0.001(0.000,0.002)	0.010(0.003,0.117)	5.560 ± 4.477	19.012(0.894,91.687)	0.544 ± 0.287	2.739 ± 1.994
F/H值	—	7.383	7.449	2.346	3.120	3.170	0.055
P值	—	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

“—”:无相关数据.与普通型比较,^{*}P<0.05,^{**}P<0.01;与退变型比较,[#]P<0.05,^{##}P<0.01. DCE-MRI:动态对比增强磁共振成像;K^{trans}:容量转运常数;K^{ep}:速率常数;V_e:血管外细胞外间隙容积分数;V_p:血管间隙容积分数.

提示,DCE-MRI定量灌注直方图参数与子宫肌瘤Ki-67表达水平相关。

2.3 DCE-MRI定量灌注直方图参数鉴别富细胞型子宫肌瘤的诊断效能

当 K^{trans} 中位数阈值为0.994/min时,其诊断富细胞型子宫肌瘤的敏感度为100.0%,特异度为77.8%,ROC曲线下面积为0.949;当 K^{trans} 平均值阈值为1.170/min时,其诊断富细胞型子宫肌瘤的敏感度为100.0%,特异度为77.8%,ROC曲线下面积为0.958; K^{trans} 熵, K_{ep} 中位数、平均值, V_p 中位数、平均值、熵诊断富细胞型子宫肌瘤的ROC曲线下面积均较高(0.755~0.907);而 V_e 偏度、 K_{ep} 偏度诊断富细胞型子宫肌瘤的ROC曲线下面积为0.245和0.236,见图1、2和表4。结果提示, K^{trans} 中位数、平均值、熵, K_{ep} 中位数、平均值, V_p 中位数、平均值、熵对于富细胞型子宫肌瘤的诊断效能相对较高。

3 讨论

近年来,DCE-MRI定量灌注直方图分析在肿瘤的诊断、分级、疗效及预后判断等方面的应用已得到广泛认可^[5]。它是基于对比剂在不同组织中的灌注程度和渗透性不同引起信号变化从而进行成像的。直方图统计图像中具有相同信号强度像

素点的数量不仅可以帮助了解肿瘤组织的血管渗透性、微循环状况,还能全面提供肿瘤的异质性信息。常用的定量灌注直方图参数包括中位数、平均值、偏度、峰度、能量、熵^[6]。其中,中位数、平均值可以反映肿瘤内参数的集中趋势;偏度是对灰度值分布偏离对称情况的一种度量,揭示了肿瘤内部的异质性特征^[7-9];峰度是描述灰度分布聚集在均值附近的倾向,峰度越小,峰值越低,表示参数分布越不均匀;熵和能量是反映感兴趣区灰度分布不均一性的统计量,熵表示图像纹理的非均匀程度或复杂程度,能量则表示相反的纹理特征。Chandarana等^[10]研究发现,透明细胞型肾癌MRI强化的偏度明显低于乳头状肾癌;陆媛媛等^[11]报道,宫颈鳞癌的表现扩散系数偏度明显高于宫颈腺癌;Tsujikawa等^[12]研究发现,子宫肉瘤的熵高于子宫肌瘤;Chen等^[13]研究发现食管鳞癌有淋巴结转移的熵高于没有转移的食管癌;以上研究结果均提示直方图参数可协助肿瘤的鉴别诊断。

本研究应用DCE-MRI技术并选择Extend Tofts药代动力学模型,通过后处理软件自动生成肿瘤的定量灌注直方图参数。结果显示,富细胞型子宫肌瘤 K^{trans} 的中位数、平均值、熵, K_{ep} 的中位数、平均值, V_p 的中位数、平均值、熵均大于普通型和退变型子宫肌瘤,而 K_{ep} 的偏度和峰度、 V_e 的偏度均小于普通型子宫肌瘤。 K^{trans} 是描述对比剂从血管内渗透到血管外细胞外间隙转运速率的指标,与血管内血浆流量及血管壁通透性密切相关; K_{ep} 是描述对比剂从血管外细胞外间隙回流到血管的通过率的指标。研究发现, K^{trans} 、 K_{ep} 在诊断肿瘤恶性方面具有重要意义^[14-16]。富细胞型子宫肌瘤 K^{trans} 的中位数、平均值、熵及 K_{ep} 的中位数、平均值均大于普通型和退变型子宫肌瘤的原因可能是富细胞型子宫肌瘤属于交界性肿瘤,其微血管的基底膜不完整,新生血管较多使微血管密度增加,从而导致血管渗透性增加。 V_p 是血管内对比剂占整个体素的容积分数,反映组织的微血管密度,与微血管数量、血管分布情况及通透性相关。本文资料显示,富细胞型子宫肌瘤 V_p 中位数、平均值大于退变型和普通型子宫肌瘤,原因可能是富细胞型子宫肌瘤肌纤维增生活跃、排列致密,肿瘤微血管生成增多;富细胞型子宫肌瘤 V_p 的熵高于普通型子宫肌瘤,可能是因为富细胞型子宫肌瘤纹理

表3 35例子宫肌瘤患者DCE-MRI定量灌注直方图参数与Ki-67表达的相关性分析结果

Table 3 Correlation between parameters of DCE-MRI quantitative perfusion histogram parameters and Ki-67 in 35 uterine leiomyoma patients

直方图参数	r值	直方图参数	r值
K^{trans}		V_e	
中位数	0.562**	中位数	0.338*
平均值	0.566**	平均值	0.356*
偏度	-0.387*	偏度	-0.272
峰度	-0.153	峰度	0.214
能量	-0.121	能量	0.175
熵	0.268	熵	-0.176
K_{ep}		V_p	
中位数	0.502**	中位数	0.377*
平均值	0.471**	平均值	0.397*
偏度	-0.161	偏度	-0.285
峰度	-0.101	峰度	-0.103
能量	0.054	能量	-0.336*
熵	0.116	熵	0.362*

* $P<0.05$; ** $P<0.01$ 。DCE-MRI:动态对比增强磁共振成像; K^{trans} :容量转运常数; K_{ep} :速率常数; V_e :血管外细胞外间隙容积分数; V_p :血管间隙容积分数。

A、D:普通型子宫肌瘤, K^{trans} 直方图可见偏度稍左偏;B、E:富细胞型子宫肌瘤, K^{trans} 直方图可见偏度明显右偏;C、F:退变型子宫肌瘤, K^{trans} 直方图可见偏度明显左偏。DCE-MRI:动态对比增强磁共振成像; K^{trans} :容量转运常数。

图 1 三种不同病理亚型子宫肌瘤患者在 Extended Tofts 模型的 DCE-MRI 定量灌注 K^{trans} 彩图及直方图

Figure 1 Quantitative perfusion of K^{trans} color map and the histogram of K^{trans} in three different types of uterine leiomyoma in Extended Tofts model

表 4 DCE-MRI 定量灌注直方图参数诊断富细胞型子宫肌瘤的效能

Table 4 The efficacy of DCE-MRI quantitative perfusion histogram parameters in diagnosis of cellular leiomyoma

直方图参数	曲线下面积	阈值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)
K^{trans} 中位数	0.949	0.994/min	0.778	100.0	77.8
K^{trans} 平均值	0.958	1.170/min	0.778	100.0	77.8
K^{trans} 熵	0.843	7.189	0.417	75.0	81.5
K_{ep} 中位数	0.907	1.233/min	0.639	75.0	88.9
K_{ep} 平均值	0.898	1.212/min	0.690	87.5	81.5
K_{ep} 偏度	0.236	0.707	-0.163	50.0	33.7
V_e 偏度	0.245	-3.292	-0.204	50.0	29.6
V_p 中位数	0.819	0.058	0.616	87.5	74.1
V_p 平均值	0.796	1.443	0.616	87.5	74.1
V_p 熵	0.755	5.479	0.616	87.5	74.1

DCE-MRI:动态对比增强磁共振成像; K^{trans} :容量转运常数; K_{ep} :速率常数; V_e :血管外细胞外间隙容积分数; V_p :血管间隙容积分数。

不均匀,相对复杂、混乱。 V_e 是血管外细胞外容积分数,本文资料显示富细胞型子宫肌瘤 V_e 的中位数、平均值大于退变型和普通型,原因可能是普通型子宫肌瘤由胶原纤维充填,退变型子宫肌瘤由

DCE-MRI: 动态对比增强磁共振成像; K^{trans} : 容量转运常数; K_{ep} : 速率常数; V_e : 血管外细胞外间隙容积分数; V_p : 血管间隙容积分数。

图 2 DCE-MRI 定量灌注直方图参数诊断富细胞型子宫肌瘤的受试者操作特征曲线

Figure 2 ROC curves of DCE-MRI quantitative perfusion histogram parameters in diagnosis of cellular leiomyoma

于肌瘤玻璃样变、囊性变等使得变性组织大量填充了血管外细胞外间隙,导致对比剂回流障碍, V_e 的中位数、平均值减小。朱旅聪等^[17]发现肝细胞癌患者的 V_e 中位数均高于肝转移瘤,原因是肝细胞癌是富血供肿瘤,肝转移瘤是乏血供肿瘤,与微血管渗透性及血浆灌注量有关,本研究结论与其相符。富细胞型子宫肌瘤 V_e 的偏度小于普通型,研究发现偏度可以反映肿瘤的异质性,偏度越小,肿瘤的异质性越高^[18],支持富细胞型子宫肌瘤是交界性且有恶性潜能这一理论。采用ROC曲线对上述直方图参数诊断富细胞型子宫肌瘤的价值进行评估发现, K^{trans} 的中位数、平均值、熵, K_{ep} 的中位数、平均值, V_p 的中位数、平均值、熵等参数对富细胞型子宫肌瘤鉴别诊断具有较好的敏感度和特异度。

Ki-67 是与细胞增殖相关的抗原,在多种肿瘤组织中的阳性表达明显高于正常组织,间接反映血管的增殖状态,参与血管的调控及血管内皮的增殖过程,被广泛应用于肿瘤恶性程度及预后的评估。有研究证实,随着子宫肌瘤从良性到恶性的组织形态变化,Ki-67 表达也呈梯度上升趋势。本文资料显示,与普通型和退变型子宫肌瘤比较,富细胞型子宫肌瘤 Ki-67 表达水平较高。与 Ki-67 表达水平进行相关性分析发现, K^{trans} 的中位数、平

均值, K_{ep} 的中位数、平均值, V_e 的中位数、平均值, V_p 的中位数、平均值、熵等参数与 Ki-67 表达呈正相关,其中 K^{trans} 和 K_{ep} 的中位数、平均值相关性最强,与 Lee 等^[19]针对乳腺癌的研究结果一致,提示 K^{trans} 和 K_{ep} 的中位数、平均值可以评价子宫肌瘤的血管生成及细胞增殖,反映其生物学行为特征。

综上所述,DCE-MRI 定量灌注直方图参数对不同病理类型的子宫肌瘤尤其是富细胞型子宫肌瘤具有较高诊断价值。

参考文献

- [1] DESHMUKH S P, GONSALVES C F, GUGLIELMO F, et al. Role of MR imaging of uterine leiomyomas before and after embolization [J/OL]. *Radiographics*, 2012,32(6):E251-E281. DOI:10.1148/rg.326125517.
- [2] 张 嵘,梁碧玲,付加平,等. 子宫肌瘤的 MRI 表现与临床病理相关性研究[J]. *中华放射学杂志*, 2003,37(10):954-959. DOI:10.3760/j.issn:1005-1201.2003.10.021.
- ZHANG Rong, LIANG Biling, FU Jiaping, et al. Uterine leiomyoma: comparative study with MRI and histopathology[J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2003,37(10):954-959. DOI:10.3760/j.issn:1005-1201.2003.10.021. (in Chinese)
- [3] JUST N. Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms[J]. *Br J Cancer*, 2014,111(12):2205-2213. DOI:10.1038/bjc.2014.512.
- [4] LIU M, LAWSON G, DELOS M, et al. Predictive value of the fraction of cancer cells immunolabeled for proliferating cell nuclear antigen or Ki67 in biopsies of head and neck carcinomas to identify lymph node metastasis: comparison with clinical and radiologic examinations[J]. *Head Neck*, 2003,25(4):280-288. DOI:10.1002/hed.10218.
- [5] 余加懿,郭大静,罗银灯,等. 磁共振动态对比增强直方图分析在前列腺癌鉴别诊断中的价值[J]. *第三军医大学学报*, 2017,39(22):2206-2213. DOI:10.16016/j.1000-5404.201708017.
- YU Jiayi, GUO Dajing, LUO Yindeng, et al. Value of histogram analysis of quantitative parameters in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in diagnosis of prostate cancer[J]. *Journal of the Third Military Medical University*, 2017,39(22):2206-2213. DOI:10.16016/j.1000-5404.201708017. (in Chinese)
- [6] GAING B, SIGMUND E E, HUANG W C, et al. Subtype differentiation of renal tumors using voxel-based histogram analysis of intravoxel incoherent motion parameters[J]. *Invest Rad*, 2015,50(3):144-152. DOI:10.1097/RLI.000000000000111.

- [7] MA C, LIU L, LI J, et al. Apparent diffusion coefficient (ADC) measurements in pancreatic adenocarcinoma: a preliminary study of the effect of region of interest on ADC values and interobserver variability[J]. **J Magn Reson Imag**, 2016,43(2):407-413. DOI:10.1002/jmri.25007.
- [8] BRAUNNAGEL M, RADLER E, INGRISCH M, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging measurements in renal cell carcinoma[J]. **Invest Rad**, 2015,50(1):57-66. DOI:10.1097/RLI.0000000000000096.
- [9] INOUE C, FUJII S, KANEDA S, et al. Apparent diffusion coefficient (ADC) measurement in endometrial carcinoma: effect of region of interest methods on ADC values[J]. **J Magn Reson Imag**, 2014,40(1):157-161. DOI:10.1002/jmri.24372.
- [10] CHANDARANA H, ROSENKRANTZ A B, MUSSI T C, et al. Histogram analysis of whole-lesion enhancement in differentiating clear cell from papillary subtype of renal cell cancer[J]. **Radiology**, 2012, 265(3):790-798. DOI:10.1148/radiol.12111281.
- [11] 陆媛媛,黄群英,孙明华,等. ADC 直方图区分宫颈鳞癌常见病理类型的价值[J]. **中国医学计算机成像杂志**, 2015, 21(3):255-259. DOI:10.19627/j.cnki.cn31-1700/th.2015.03.013.
- LU Yuanyuan, HUANG Qunying, SUN Minghua, et al. The value of histogram-based apparent diffusion coefficient in distinguishing common pathological subtypes of cervical cancer[J]. **Chinese Journal of Medical Computer Imaging**, 2015, 21(3):255-259. DOI:10.19627/j.cnki.cn31-1700/th.2015.03.013. (in Chinese)
- [12] TSUJIKAWA T, YAMAMOTO M, SHONO K, et al. Assessment of intratumor heterogeneity in mesenchymal uterine tumor by an 18F-FDG PET/CT texture analysis[J]. **Ann Nucl Med**, 2017,31(10):752-757. DOI:10.1007/s12149-017-1208-x.
- [13] CHEN Y L, LI R, CHEN T W, et al. Whole-tumour histogram analysis of pharmacokinetic parameters from dynamic contrast-enhanced MRI in resectable oesophageal squamous cell carcinoma can predict T-stage and regional lymph node metastasis[J]. **Eur J Rad**, 2019,112:112-120. DOI:10.1016/j.ejrad.2019.01.012.
- [14] 徐阿巧,赵振华,杨建峰,等. 子宫平滑肌瘤 MRI 定量灌注参数与肿瘤微血管密度、VEGF 及 Ki-67 的相关性研究[J]. **中华全科医学**, 2018, 16(4):606-610. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000169.
- XU Aqiao, ZHAO Zhenhua, YANG Jianfeng, et al. Correlations between of MRI quantitative perfusion parameters with MVD, VEGF and Ki-67 in uterine fibroids[J]. **Chinese Journal of General Practice**, 2018, 16(4):606-610. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000169. (in Chinese)
- [15] 梁挺,张毅力,杜红文,等. DCE-MRI 直方图纹理分析对乳腺纤维瘤和浸润性导管癌鉴别的诊断价值[J]. **实用放射学杂志**, 2019, 35(3):383-386, 399. DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2019.03.011.
- LIANG Ting, ZHANG Yili, DU Hongwen, et al. The value of dcegmri histogram texture analysis in the differential diagnosis of breast fibroma and invasive ductal carcinoma[J]. **Journal of Practical Radiology**, 2019, 35(3):383-386, 399. DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2019.03.011. (in Chinese)
- [16] LI Z, AI T, HU Y, et al. Application of whole-lesion histogram analysis of pharmacokinetic parameters in dynamic contrast-enhanced MRI of breast lesions with the CAIPIRINHA-Dixon-TWIST-VIBE technique[J]. **J Magn Reson Imag**, 2018, 47(1):91-96. DOI:10.1002/jmri.25762.
- [17] 朱旅聪,赵振华,杨建峰,等. 动态对比增强 MRI 三维直方图定量参数鉴别肝细胞癌和结直肠癌肝转移瘤异质性的价值[J]. **中国临床医学影像杂志**, 2019, 30(10):721-725. DOI:10.12117/jccmi.2019.10.009.
- ZHU Lyucong, ZHAO Zhenhua, YANG Jianfeng, et al. Value of quantitative parameters of three dimensional histogram by dynamic contrast enhanced MRI in differential diagnosis of the heterogeneity of hepatocellular carcinoma and hepatic metastases of colorectal adenocarcinoma[J]. **Chinese Journal of Clinical Medical Imaging**, 2019, 30(10):721-725. DOI:10.12117/jccmi.2019.10.009. (in Chinese)
- [18] YOON S H, PARK C M, PARK S J, et al. Tumor heterogeneity in lung cancer: assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging[J]. **Radiology**, 2016, 280(3):940-948. DOI:10.1148/radiol.2016151367.
- [19] LEE B J, LIN J S, LIN Y C, et al. Effects of L-carnitine supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in patients with coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial[J]. **Nutr J**, 2014, 13(1):79. DOI:10.1186/1475-2891-13-79.

[本文编辑 沈 敏 余 方]