❖妇产科影像学

Multi-sequence MRI texture analysis for predicting efficacy of neoadjuvant chemotherapy in uterine cervical carcinoma

LI Haijiao[1], *CAO Kun*[1], *ZHENG Hong*[2], *ZHU Haitao*[1], *SUN Yingshi*[1*]

(1. *Department of Radiology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research [Ministry of Education], Beijing* 100142, *China*; 2. *Department of Gynecological Oncology, Peking University Cancer Hospital, Beijing* 100142, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To observe the value of multi-sequence MRI texture analysis for predicting efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in uterine cervical carcinoma. **Methods** A total of 32 cervical carcinoma patients underwent NACT. Pelvic MRI was performed before and after NACT, and the patients were divided into response group (complete response and partial response) and non-response group (stable disease and progressive disease) according to the standards of response evaluation criteria in solid tumors (RECIST). Texture analysis was performed on T2WI, DWI and contrast enhanced (CE) images before NACT. Totally 106 parameters were obtained for each sequence and compared between the two groups. Multivariate *Logistic* regression analysis was performed using the top two significant parameters as independent variables and create formula. By drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve, the predictive value of single factor and regression model of each sequence were obtained, and the comparison was made among sequences. **Results** Significant differences of 22 texture features of T2WI, 13 of DWI and 36 of CE were found between response group and non-response group (all $P<0.05$), and the areas under curve (AUC) using single features for predicting the effect of NACT for cervical cancer were 0.609-0.839, 0.745-0.813 and 0.552-0.786, respectively. Multivariate *Logistic* regression analysis for each sequence showed AUC of 0.839 for T2WI, 0.885 for DWI and 0.766 for CE. **Conclusion** Pre-NACT multi-sequence MRI texture analysis has potential in predicting efficacy of NACT in cervical carcinoma, and DWI may be the best.

[**Keywords**] uterine cervical neoplasms; magnetic resonance imaging; chemotherapy; regional perfusion

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2020.08.023

多序列 MRI 纹理分析预测宫颈癌新辅助化学治疗疗效

李海蛟[1], 曹 崑[1], 郑 虹[2], 朱海涛[1], 孙应实[1*]

(1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学影像科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 2. 北京大学肿瘤医院妇科肿瘤科, 北京 100142)

[**摘 要**] **目的** 观察不同序列 MRI 纹理特征分析预测宫颈癌新辅助化学治疗(NACT)疗效的价值。**方法** 回顾性分

[**基金项目**] 国家重点研发计划"重大慢性非传染性疾病防控研究"专项(2017YFC1309101、2017YFC1309104)、国家自然科学基金(81402167)、北京市医院管理中心"登峰"计划专项(DFL20191103)、北京市医院管理局重点医学专业发展计划(ZYLX201803)。

[**第一作者**] 李海蛟(1989—),女(回族),北京人,博士,医师。研究方向:肿瘤影像。E-mail: lihaijiao126@126.com

[**通信作者**] 孙应实,北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学影像科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,100142。E-mail: sunysabc@163.com

[**收稿日期**] 2020-03-20 [**修回日期**] 2020-07-17

析 32 例接受 NACT 的宫颈癌患者，于 NACT 开始前及结束后各行 1 次盆腔 MR，根据实体瘤疗效评价标准（RECIST）将患者分为有效组（完全缓解和部分缓解）及无效组（疾病稳定和疾病进展）。于治疗前 MR T2WI、DWI 及增强图像上分别勾画 ROI，获得纹理参数，每组图像共采集 106 个纹理特征，比较 2 组参数差异。对每组选取诊断效能较高且相关性小的纹理特征参数进行 *Logistic* 回归分析，获得综合参数；绘制受试者工作特征（ROC）曲线，得到各序列单因素及回归模型的预测价值，并对各序列进行比较。**结果** 治疗前 T2WI、DWI 和增强图像纹理特征中，分别有 22、13 和 36 个组间差异存在统计学意义（P 均<0.05）；T2WI、DWI 和增强图像单个纹理特征预测宫颈癌 NACT 效果的 ROC 曲线下面积（AUC）分别为 0.609～0.839、0.745～0.813 及 0.552～0.786，综合模型预测疗效的 AUC 分别为 0.839、0.885 及 0.766。**结论** 不同序列 MRI 纹理分析预测 NACT 对于宫颈癌的疗效具有较高价值，以 DWI 最佳。

[**关键词**] 子宫颈肿瘤；磁共振成像；化疗；局部灌注
[**中图分类号**] R737.33；R445.2 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1003-3289(2020)08-1215-05

宫颈癌是女性生殖系统最常见恶性肿瘤之一，对早期病变常规治疗采取手术切除，中晚期病变行根治性放射化学治疗。新辅助化学治疗（neoadjuvant chemotherapy，NACT）可缩小局部晚期或巨块型宫颈癌体积和范围，使患者获得手术机会，并预防微转移。宫颈癌 NACT 联合根治性切除术可作为根治性放射化学治疗的替代方案[1]。区分敏感及不敏感患者可使敏感者获得更佳治疗方案，不敏感者免于额外治疗。MRI 纹理特征分析用于预测宫颈癌治疗效果有一定价值[2]，但相关 NACT 疗效预测研究较少。本研究观察治疗前多序列 MRI 预测宫颈癌 NACT 疗效的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 7 月—2018 年 11 月北京大学肿瘤医院收治的宫颈癌患者。纳入标准：①经病理确诊为宫颈癌，且临床治疗方案为 NACT；②NACT 前及治疗过程中未行其他肿瘤相关治疗；③于 NACT 开始前及完成后 2 周内各行 1 次 MR 检查。排除标准：MR 图像质量不能满足评价要求。最终纳入 32 例，年龄 20～51 岁，平均（40.9±6.5）岁；治疗前 FIGO 分期：ⅠB2 期 26 例，ⅠB3 期 1 例，ⅡA1 期 1 例，ⅡA2 期 4 例；病理类型：鳞癌 27 例，非鳞癌 5 例。NACT 均采用紫杉醇联合顺铂（TP）方案：紫杉醇 135～175 mg/m^2，顺铂 75 mg/m^2，以 3 周为 1 个疗程，连续治疗 2 个疗程。采用实体瘤疗效评价标准（respond evaluation criteria in solid tumors，RECIST）1.1 评价疗效。

1.2 检查方法 采用 Siemens MAGNETOM Area 1.5T MR 扫描仪或 GE Optima 360 1.5T MR 扫描仪，4 或 8 通道相控阵体线圈，仰卧位扫描，常规平扫采集轴位及矢状位 T2WI，TR 3 000～3 057 ms，TE 129～135 ms；层厚 5 mm，FOV 26～30 cm，矩阵352×320。DWI 采用单次激发快速自旋回波序列，TR 4 500～4 983 ms，TE 63～85 ms，层厚 5 mm，FOV 30～40 cm，矩阵 256×256，选取 3 个方向的扩散敏感梯度，b 值取 0、1 000 s/mm^2。增强扫描采用轴位采集，TR 4.24～6.84 ms，TE 1.66～2.39 ms，层厚 3～4 mm，FOV 30～40 cm，矩阵 256×256，对比剂采用 Gd-DTPA，剂量 0.2 mmol/kg 体质量，以 2.0 ml/s 流率经静脉注入，再以 10 ml 生理盐水冲管，于注射对比剂 2～4 min 后采集增强扫描延迟期图像，范围自耻骨联合下缘至腹主动脉分叉水平。

1.3 图像处理及纹理分析 将图像导入图像存储与传输系统（picture archiving and communications system，PACS）工作站，于轴位及矢状位 T2WI 上测量 NACT 前后肿瘤最大经线。根据疗效将患者分为有效组（完全缓解和部分缓解）及无效组（疾病稳定和疾病进展）。

将治疗前 DWI 传至后处理工作站，生成 ADC 图像，在肿瘤最大层面勾画 ROI，测量 ADC 值。将全部患者治疗前轴位 T2WI、b 值为 1 000 s/mm^2 的 DWI 和增强扫描延迟期图像以 DICOM 格式调入 3D Slicer 软件，由 2 名分别具有 5 年及 10 年以上诊断经验的医师参照各序列图像手动逐层沿肿瘤边缘勾画 ROI（图 1、2），软件自动生成肿瘤实质三维立体 ROI。以 3D Slicer 软件行 Radiomics 分析，于 T2WI、DWI 及增强图像中获得 106 个纹理特征参数，包括 13 个形状特征、14 个灰度相关矩阵特征、24 个灰度共生矩阵特征、18 个一阶特征、16 个灰度游程矩阵特征、16 个灰度区域大小矩阵特征以及 5 个相邻灰度差矩阵特征。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，计数资料以频数表示。采用组内相关系数（intraclass correlation coefficient，ICC）评价 2 名医师间的一致性，ICC<0.40 为一致性较差，0.40～0.75 为一致性一般，>0.75 为一致性良好，其中 ICC>0.8 提示一致性极高。采用独立样本 t

检验及非参数 *Mann-Whitney* U 检验比较各参数差异。绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线，并计算曲线下面积（area under the curve，AUC），评价各参数的诊断效能。利用 *Pearson* 检验观察各参数间的相关性。选取各序列诊断效能较高且相关性小的参数，利用多变量 *Logistic* 回归建立各序列及多序列综合预测模型，计算 AUC，并比较其诊断效能。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料　有效组 24 例（20～51 岁），无效组 8 例（34～48 岁），临床及病理资料见表 1。2 组患者年龄、病理类型、治疗前疾病分期及肿瘤径线差异均无统计学意义（P 均＞0.05）。

2.2　一致性分析　2 名医师对于所有纹理特征的认知具有较高一致性，ICC 为 0.685～0.994。对一致性极高的参数进行组间对比及疗效预测分析。

2.3　纹理分析参数单因素对比结果　NACT 前，组间 22 个 T2WI 纹理特征参数（4 个灰度差异矩阵参数、8 个灰度共生矩阵参数、2 个一阶特征参数、6 个灰度游程矩阵参数、1 个灰度区域大小矩阵参数和 1 个相邻灰度差矩阵参数）、13 个 DWI 纹理特征参数（1 个灰度

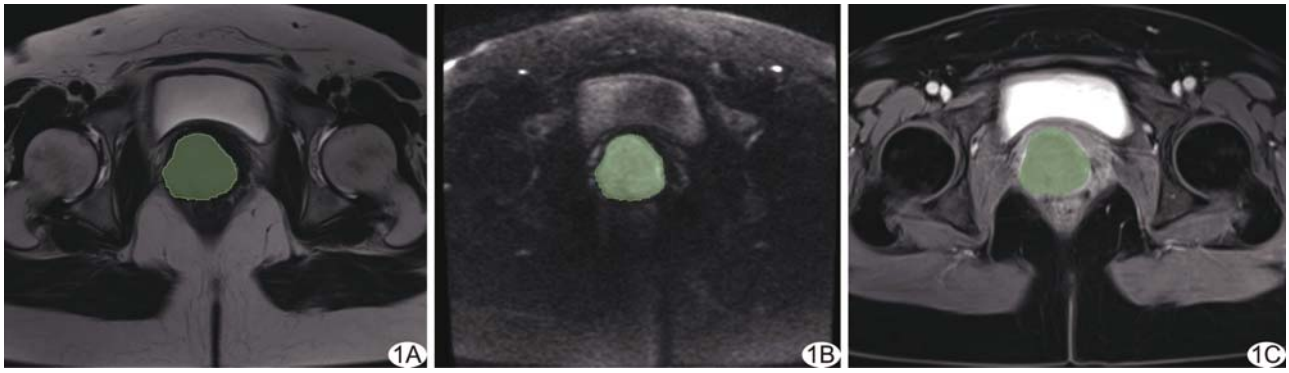


图 1　患者女，43 岁，宫颈鳞状细胞癌，FIGO ⅠB2 期，NACT 后有效　于治疗前 T2WI（A）、DWI（B）及 T1WI 增强图像（C）上沿肿瘤边缘逐层勾画 ROI

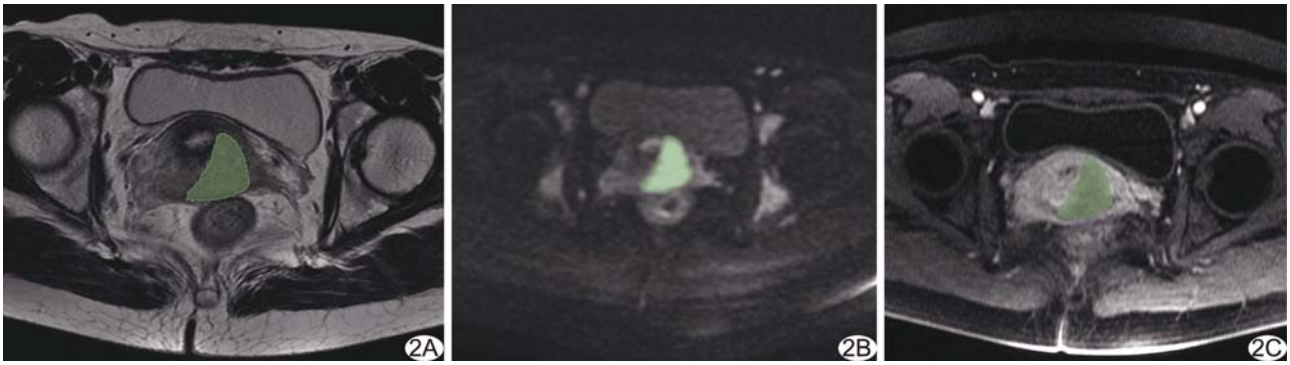


图 2　患者女，36 岁，宫颈鳞状细胞癌，FIGO ⅠB2 期，NACT 后无效　于 NACT 治疗前的 T2WI（A）、DWI（B）、T1WI 增强图像（C）上沿肿瘤边缘逐层勾画 ROI

表 1　有效组与无效组临床、病理及常规 MRI 参数特征比较

组别	年龄（岁）	病理类型（例）		FIGO 分期（例）				肿瘤长径（mm）	ADC 值（$\times10^{-3}$ mm^2/s）
		鳞癌	非鳞癌	ⅠB2	ⅠB3	ⅡA1	ⅡA2		
有效组（n=24）	41.4±6.9	20	4	18	1	1	4	44.9±13.2	0.65±0.11
无效组（n=8）	39.6±5.2	7	1	8	0	0	0	40.4±5.2	0.74±0.07
t/Z 值	0.652	−0.277		−1.537				1.386	−1.907
P 值	0.519	0.782		0.124				0.176	0.066

差异矩阵参数、7 个灰度共生矩阵参数、2 个一阶特征参数、2 个灰度区域大小矩阵参数及 1 个相邻灰度差矩阵参数)和 36 个增强图像纹理特征参数(包括 1 个形状特征参数、3 个灰度差异矩阵参数、10 个灰度共生矩阵参数、11 个一阶特征参数、7 个灰度游程矩阵参数、3 个灰度区域大小矩阵参数及 1 个相邻灰度差矩阵参数)差异具有统计学意义(P 均<0.05),AUC 分别为 0.609～0.839、0.745～0.813 和 0.552～0.786。2.4 多序列 MRI 纹理分析模型诊断效能对比 分别选取 T2WI、DWI 及增强图像纹理特征中诊断价值较好且相关性较小($|r|<0.4$)者建立模型,T2WI 采用 MaximumProbability 及 Strengh 2 个参数($r=0.392$, $P<0.001$),DWI 采用 SizeZoneNonUniformityNormalized 及 Contrast 2 个参数($r=0.362$, $P=0.042$),增强图像采用 Zone Percentage 及 Sphericity 2 个参数($r=-0.308$, $P=0.027$),通过 *Logistic* 回归分析得到 T2WI、DWI 及增强图像综合预测模型,T2WI 模型的 AUC、敏感度及特异度分别为 0.839、83.33% 和 75.00%,DWI 模型分别为 0.885、95.83% 和 75.00%,增强图像分别为 0.766、58.33% 和 87.50%。对 T2WI、DWI 及增强图像模型进行 *Logistic* 回归分析,得出多序列综合模型,其 AUC、敏感度及特异度分别为 0.885、95.83% 和 75.00%。见表 2。

表 2 T2WI、DWI、增强图像及多序列预测模型分析结果

变量	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)
T2WI 预测模型	0.839(0.669,1.000)	83.33	75.00
DWI 预测模型	0.885(0.742,1.000)	95.83	75.00
增强图像预测模型	0.766(0.551,0.980)	58.33	87.50
多序列预测模型	0.885(0.742,1.000)	95.83	75.00

3 讨论

宫颈癌 NACT 有效率为 40%～95%,在不同研究中差异较大。治疗前判断患者能否从 NACT 中受益具有重大临床意义,对非敏感患者行 NACT 不仅增加医疗费用,还可能延误治疗时机。针对宫颈癌疗效预测,很多试验于治疗开始后早期或中间时间点(如治疗后 2 周等)观察影像学定量参数值变化,以早期监测及预估疗效[3-5];时间节点越早,越有利于 NACT 非敏感患者免于不必要的诊疗措施。因此,本研究利用 NACT 前 MRI 预测 NACT 疗效。

MRI 在宫颈癌诊疗中具有重要作用。T2WI、DWI 及增强扫描均为临床常用,其他 NACT 疗效预测研究也多采用以上序列图像。冯煜森等[6]认为治疗前动态增强定量参数(如 Ktrans)有助于预测宫颈癌 NACT 疗效,其 AUC 为 0.801;但动态增强定量参数对扫描要求高,测量可重复性差,相关研究较少。本研究仅对临床常规增强延迟期图像进行分析,预测 NACT 疗效的 AUC 为 0.766,效果尚可。相对增强扫描序列,DWI 在疗效预测中应用更广泛,但结果差异亦较大。WANG 等[7]发现 ADC 值可有助于预测宫颈癌 NACT 疗效,AUC 为 0.806;但 SCHREUDER 等[8]荟萃分析 9 篇文献、231 例宫颈癌 NACT 治疗评估数据,认为 ADC 值可用于评估及监测宫颈癌疗效,但不能用于早期预测疗效及判断预后。本研究以常规 DWI 所测 ADC 值在有效组与无效组间差异无统计学意义,可能与病例数较少或 ADC 值预测效能较低有关;经纹理分析后获得更佳预测效能。

纹理分析可通过计算图像中像素或体素的灰度变化来量化肿瘤异质性。研究[9-10]表明,MRI 纹理特征与肿瘤良恶性、病灶微环境、分期及预后密切相关,对预测多种肿瘤疗效具有一定价值。SUN 等[11]利用 NACT 前 T1WI 及 T2WI 影像组学特征建立机器学习模型,实现了在治疗前区分 NACT 敏感与非敏感患者,AUC 达 0.945～0.999。影像组学和机器学习对病例样本量要求高,所用参数数量大。本研究降低了模型参数数目,仅采用 2 个 T2WI 纹理特征参数建立评效模型,其 AUC 为 0.839,敏感度及特异度分别为 83.33% 和 75.00%,具有较好的预测效果。

多参数 MRI 在宫颈癌中应用广泛,不同序列图像的影像组学参数各有优势,但目前对其效能尚无定论。LIU 等[12]认为弥散序列图像 ADC 值与肿瘤病理分级关系密切;WU 等[13]则认为动态增强序列图像评估病理分级最佳。针对预测宫颈癌 NACT 疗效,少有研究对比多参数 MRI 各序列的诊断效能。本研究 3 个序列联合综合预测模型的 AUC 为 0.885,单独应用 DWI 预测模型 AUC 可达 0.885,与 3 者联合近似而优于 T2WI(0.839)和增强图像(0.766),敏感度及特异度则分别为 95.83% 和 75.00%,提示 DWI 纹理特征参数预测宫颈癌 NACT 疗效相对较好,宜加推广。

本研究的局限性:样本量较少,未能针对病理类型、疾病分期等进行分层研究。另外,既往研究[14-15]认为不同场强、不同扫描参数等可能对纹理分析数据产生影响,故本研究仅用 Siemens 和 GE 1.5 T MR 机,并保持扫描参数相同。

综上所述,多序列 MRI 纹理分析对于预测宫颈癌

NACT 疗效具有一定临床意义，以 DWI 预测效能为最佳。

［参考文献］

［1］ NAGA CH P, GURRAM L, CHOPRA S, et al. The management of locally advanced cervical cancer［J］. Curr Opin Oncol, 2018,30(5):323-329.

［2］ BOWEN SR, YUH W TC, HIPPE DS, et al. Tumor radiomic heterogeneity: Multiparametric functional imaging to characterize variability and predict response following cervical cancer radiation therapy［J］. J Magn Reson Imaging, 2018,47(5):1388-1396.

［3］ FU C, BIAN D, LIU F, et al. The value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in assessing the response of locally advanced cervical cancer to neoadjuvant chemotherapy［J］. Int J Gynecol Cancer, 2012,22(6):1037-1043.

［4］ SOMOYE G, HARRY V, SEMPLE S, et al. Early diffusion weighted magnetic resonance imaging can predict survival in women with locally advanced cancer of the cervix treated with combined chemo-radiation［J］. Eur Radiol, 2012, 22(11): 2319-2327.

［5］ LIU Y, SUN H, BAI R, et al. Time-window of early detection of response to concurrent chemoradiation in cervical cancer by using diffusion-weighted MR imaging: A pilot study［J］. Radiat Oncol, 2015,10(1):185.

［6］ 冯煜森，丁莹莹，张娅，等. 动态增强磁共振成像在宫颈癌新辅助化疗疗效评估中的价值［J］. 实用放射学杂志，2018，34(5)：725-729.

［7］ WANG Y C, HU D Y, HU X M, et al. Assessing the early response of advanced cervical cancer to neoadjuvant chemotherapy using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted magnetic resonance imaging: A pilot study［J］. Chin Med J, 2016,129(6): 665-671.

［8］ SCHREUDER S M, LENSING R, STOKER J, et al. Monitoring treatment response in patients undergoing chemoradiotherapy for locally advanced uterine cervical cancer by additional diffusion-weighted imaging: A systematic review［J］. J Magn Reson Imaging, 2015,42(3):572-594.

［9］ SCALCO E, RIZZO G. Texture analysis of medical images for radiotherapy applications［J］. Br J Radiol, 2017, 90(1070):20160642.

［10］ LIU J, MAO Y, LI Z, et al. Use of texture analysis based on contrast-enhanced MRI to predict treatment response to chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma［J］. J Magn Reson Imaging, 2016,44(2):445-455.

［11］ SUN C, TIAN X, LIU Z, et al. Radiomic analysis for pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: A multicentre study［J］. EBioMedicine, 2019,46:160-169.

［12］ LIU Y, YE Z, SUN H, et al. Clinical application of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in uterine cervical cancer［J］. Int J Gynecol Cancer, 2015,25:1073-1078.

［13］ WU Q, SHI D, DOU S, et al. Radiomics analysis of multiparametric MRI evaluates the pathological features of cervical squamous cell carcinoma［J］. J Magn Reson Imaging, 2019,49(4):1141-1148

［14］ SCHICK U, LUCIA F, DISSAUX G, et al. MRI derived radiomics: Methodology and clinical applications in the field of pelvic oncology［J］. Br J Radiol, 2019,92(1104):20190105.

［15］ BUCH K, KUNO H, QURESHI M M, et al. Quantitative variations in texture analysis features dependent on MRI scanning parameters: A phantom model［J］. J Appl Clin Med Phys, 2018,19(6):253-264.