

宫颈癌磁共振扩散加权成像表观扩散系数:熵值的开发及初步应用

姜卓然¹,何健²,管月¹,王欢欢²,刘松²,祝丽²,周正扬²,葛云¹

1. 南京大学电子科学与工程学院, 江苏 南京 210023; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院医学影像科, 江苏 南京 210008

【摘要】目的:基于宫颈癌磁共振扩散加权成像(DWI)表观扩散系数(ADC)参数图计算熵值,并评估其初步临床应用。**方法:**前瞻性选取27例从2013年10月至2014年5月病理证实为宫颈癌患者,行盆腔3.0 T磁共振成像,由两名具有5年以上磁共振读片经验的放射科医师使用本课题组自主研发的医学影像分析软件(Image Analyzer 1.0),在DWI图像上逐层勾画宫颈肿瘤组织及周围正常宫颈组织,获取感兴趣容积,并采用两种不同方法计算ADC熵值(一阶熵及二阶熵)。使用配对样本 t 检验比较宫颈肿瘤组织和周围正常宫颈组织的熵值有无显著性差异,采用受试者操作特征(ROC)曲线分析熵值在宫颈癌中的诊断效能,并采用组内相关系数(ICC)进行观察者间一致性分析。**结果:**宫颈癌肿瘤组织的ADC一阶熵(5.74 ± 0.62)和二阶熵(10.25 ± 1.65)均显著高于周围正常宫颈组织的ADC一阶熵(4.90 ± 0.48)和二阶熵(8.03 ± 0.78)($P<0.0001$)。ADC一阶熵和二阶熵的ROC曲线下面积分别为0.868和0.875,一阶熵(ICC=0.981)与二阶熵(ICC=0.985)均具有很高的观察者间一致性。**结论:**基于磁共振DWI成像ADC参数图开发的熵值有助于宫颈癌的评估。

【关键词】宫颈癌;扩散加权成像;表观扩散系数;熵值;纹理特征

【中图分类号】R445.2;R737.33

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2016)04-0372-04

Development and primary application of entropy based on apparent diffusion coefficient mapping of magnetic resonance diffusion weighted imaging for cervical cancer

JIANG Zhuo-ran¹, HE Jian², GUAN Yue¹, WANG Huan-huan², LIU Song², ZHU Li², ZHOU Zheng-yang², GE Yun¹

1. School of Electronic Science and Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China; 2. Department of Radiology, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Abstract: Objective To evaluate the primary clinical application of entropy based on apparent diffusion coefficient (ADC) mapping of magnetic resonance (MR) diffusion weighted imaging (DWI) for cervical cancer. **Methods** From October 2013 to May 2014, 27 patients with cervical cancers confirmed by pathology were prospectively selected and underwent pelvic MR-DWI scans on a 3.0 T scanner. The self-compiled image analysis software (Image Analyzer 1.0) was applied by two radiologists who had above 5 years' experience in gynecological MR imaging to manually obtain volumes of interests (VOI) of cervical cancer tissues and surrounding normal cervical tissues segmented on each slice of DWI image. ADC entropies, including first-order entropy and second-order entropy, were calculated by two different methods. Paired-sample t test was used to compare the entropies between cervical cancer tissues and surrounding normal cervical tissues; receiver operating characteristic (ROC) curves were conducted to assess the efficiency of entropy in the diagnosis of cervical cancer; intraclass correlation coefficient (ICC) was used for inter-observer consistency analysis. **Results** The ADC first-order entropy (5.74 ± 0.62) and second-order entropy (10.25 ± 1.65) of cervical cancer tissues were significantly higher than those of surrounding normal cervical tissues, respectively (4.90 ± 0.48) and (8.03 ± 0.78) ($P<0.0001$). ADC first-order entropy had an area under receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.868, and ADC of second-order entropy had an AUC of 0.875. Both first-order entropy (ICC=0.981) and second-order entropy (ICC=0.985) had excellent inter-observer consistency. **Conclusion** Entropy based on ADC mapping of MR-DWI has considerable help for assessing cervical cancer.

Key words: cervical cancer; diffusion weighted imaging; apparent diffusion coefficient; entropy; texture feature

【收稿日期】2015-11-21

【基金项目】国家自然科学基金青年基金(81501441);江苏省自然科学基金青年基金(BK20150109);江苏省卫生计生科研项目青年基金(Q201508);江苏省“六大人才高峰”第十二批次高层次人才选拔培养方案(WSN-079);政策引导类计划(产学研合作)--前瞻性联合研究项目(BY2015069-06);

【作者简介】姜卓然(1990-),女,硕士,研究方向:医学影像处理与分析,E-mail:ZRJiangNJU@163.com。

【通信作者】葛云(1970-),男,教授,研究方向:医学影像处理及精准放疗,E-mail:geyun@nju.edu.cn。

前言

宫颈癌是发病率最高的妇科恶性肿瘤之一,致死率在妇科癌症中居第4位,且呈现出年轻化趋势^[1]。磁共振成像在宫颈癌的术前诊断及评估中发挥着重要作用^[2-3]。近年来,各种功能磁共振成像技术快速发展,特别是扩散加权成像(Diffusion Weighted Imaging, DWI)的广泛应用,为宫颈癌的诊断、分期及评估提供了新的手段^[4-6]。既往的宫颈癌DWI研究往往采取在肿瘤最大层面勾画感兴趣区(Region of Interests, ROI)的方法,通过表观扩散系数(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)平均值来刻画宫颈癌,但该方法无法反应肿瘤的整体异质性^[7-8]。熵值是物理学中用来度量系统无序程度的一种参数^[9]。基于磁共振图像的纹理分析得到的熵值可以刻画人体各种肿瘤的异质性,熵值在人体多种肿瘤和疾病中的尝试已取得成果^[10-12]。有研究表明熵值的高低与肿瘤的侵袭性密切相关,然而基于宫颈癌磁共振DWI成像的熵值研究迄今未见报道^[13]。本研究基于磁共振DWI-ADC参数图,采取不同算法提取肿瘤全容积(Volume of Interests, VOI)的熵值,并探索其在宫颈癌中的初步应用。

1 资料及方法

1.1 临床资料

本研究得到医院伦理委员会批准,并获得患者书面知情同意书。连续选取从2013年10月至2014年5月在本院进行诊治的宫颈癌患者27例,患者年龄18~80岁,平均48.5岁,其中鳞癌26例,小细胞癌1例。根据国际妇产科联合会分期,27例患者包括了IB 6例、IIA 3例、IIB 13例、IIIA 1例、IIIB 2例、IV 2例。所有患者在进行治疗前均行磁共振扫描。

1.2 磁共振扫描方法

所有患者在扫描前禁食2 h;采用3.0 T超导型磁共振扫描仪(Achieva 3.0 T, 飞利浦, 荷兰),16通道相控阵体部线圈;仰卧位,头先进;扫描范围:髌骨上缘至耻骨联合下缘;扫描序列:快速自旋回波轴位T₁WI(重复时间/回波时间:500 ms/12 ms,层厚/层间距:5 mm/0.5 mm,视野35~40 cm,矩阵282×400,信号平均次数2),快速自旋回波轴位及矢状位T₂WI(重复时间/回波时间:4500 ms/80 ms,层厚/层间距:5 mm/0.5 mm,矩阵408×960,信号平均次数2),光谱衰减翻转恢复轴位和矢状位T₂WI(重复时间/回波时间:700 ms/60 ms,层厚/层间距:5 mm/0.5 mm,轴位矩阵364×720,矢状位矩阵171×336,信号平均次数2),自旋回波平面序列矢状位DWI(重复时间/回波时间:1252

ms/40 ms,层厚/层间距:5 mm/0.5 mm,矩阵85×144,信号平均次数3),轴位DWI(重复时间/回波时间:1236 ms/40 ms,层厚/层间距:5 mm/0.5 mm,矩阵133×224,信号平均次数3);扩散敏感梯度b=0 s/mm²和b=800 s/mm²;3DT1快速场回波序列增强扫描,轴位及矢状位:重复时间/回波时间:3.0 ms/1.42 ms,层厚/层间距:1.5 mm/0 mm,矩阵256×194,静脉推注钆双胺对比剂(GE药业,上海),剂量约0.1 mmol/kg;整体扫描时间约为30 min,所有患者均成功完成磁共振扫描,未出现任何不适症状及副反应。

1.3 图像数据分析

所有磁共振图像均传到Extended MR Workspace 2.6.3.4工作站(飞利浦,荷兰),由两名分别具有5年和6年盆腔磁共振读片经验的放射科医师共同分析。对DWI图像进行后处理,根据式(1)自动生成ADC参数图:

$$ADC = (\ln SI_0 - \ln SI) / (b - b_0) \quad (1)$$

其中, $b_0 = 0 \text{ s/mm}^2$, $b = 800 \text{ s/mm}^2$, SI_0 为 b_0 下的信号强度, SI 为 b 下的信号强度。

将所有磁共振图像(包括ADC参数图)导入本课题组自主研发的医学影像分析软件(Image Analyzer 1.0),参照T₁W、T₂W及增强扫描图像,在每层DWI图像上人工勾画肿瘤边缘及周围正常宫颈组织,如图1所示。

每个ROI均自动同步到对应的ADC图像上,肿瘤每层ROI组成VOI,软件自动读取VOI内部所有体素的ADC值,计算ADC一阶熵(First-order entropy)及二阶熵(Second-order entropy)。各参数计算公式如下:

$$\text{First-order entropy} = - \sum_i^n p_i \log(p_i) \quad (2)$$

其中, n 为统计的ADC值的数目, p_i 为ADC值等于 i 的体素在VOI中出现的概率。

$$\text{Second-order entropy} = - \sum_i^n \sum_j^n p(i, j) \times \log(p(i, j)) \quad (3)$$

ADC二阶熵是通过将VOI进行x轴方向游程为1的灰度共生矩阵(Gray Level Co-occurrence Matrices, GLCM)计算得到的。其中 n 为GLCM中使用的灰度阶数, $p(i, j)$ 为GLCM中 (i, j) 值对出现的概率^[14]。

1.4 统计分析

采用配对样本 t 检验比较宫颈癌肿瘤组织及周围正常宫颈组织的ADC一阶熵及二阶熵是否具有显著性差异。采用受试者操作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线确定ADC一阶熵及二阶熵区分宫颈癌肿瘤组织和周围正常宫颈组织的最佳阈值及诊断效能。采用组内相关系数(Intraclass Correlation Coefficient, ICC)进行观察者间一致性分析,验证数据的稳定性, $ICC > 0.80$ 说明数据稳定性很好。统计分析使用SPSS 21.0软件(IBM, 美国), $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

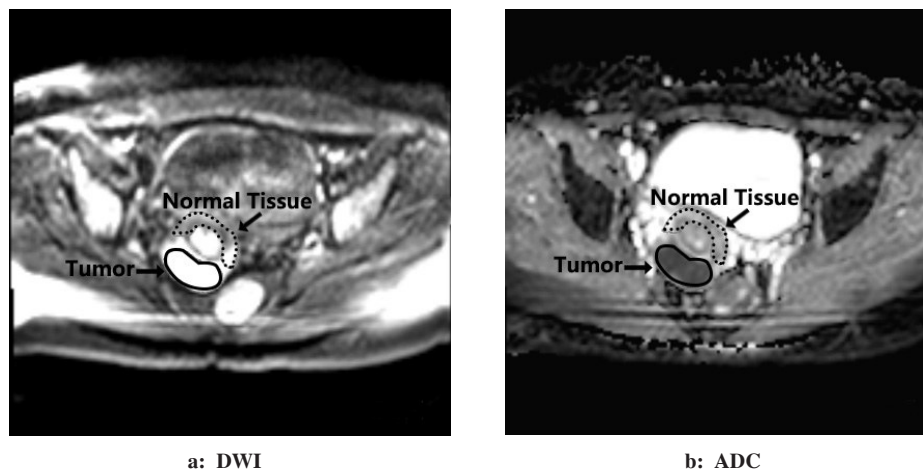


图1 宫颈癌肿瘤组织及周围正常宫颈组织的感兴趣区

Fig.1 Regions of interests of cervical cancer tissue and normal cervical tissue

Female, 38 years old, was pathologically diagnosed of cervical cancer. Regions of interests of cervical cancer tissue (solid line) and normal cervical tissue (dotted line) were drawn on diffusion weighted imaging (DWI) ($b=800 \text{ s/mm}^2$). ROIs were automatically and in real-time copied by self-compiled software to acquire the exact same location of the corresponding apparent diffusion coefficient (ADC) maps.

2 结果

宫颈癌肿瘤组织的ADC一阶熵(5.74 ± 0.62)及二阶熵(10.25 ± 1.65)显著高于周围正常宫颈组织的ADC一阶熵(4.90 ± 0.48)及二阶熵(8.03 ± 0.78) ($P < 0.0001$)。图2中的ROC曲线分析表明:ADC一阶熵 >5.397 , 二阶熵 >8.806 ;鉴别宫颈癌的敏感度均为0.814, 特异性均为0.925;ROC曲线下面积分别为0.868和0.875 ($P < 0.0001$)。根据ICC进行观察者间一致性分析的结果表明一阶熵($\text{ICC}=0.981$)和二阶熵($\text{ICC}=0.985$)均具有非常高的数据稳定性。

3 讨论

本研究使用本课题组自主研发的医学影像分析软件(Image Analyzer 1.0)对图像数据进行分析。软件支持同时导入 T_1W 、 T_2W 、增强扫描、DWI及ADC图像序列,并将其显示在同一界面的并列窗口中。当查看其中一个窗口中图像序列的不同层面时,其余窗口中的图像层面会同步变化,使得医生可以更方便地同时查看肿瘤在不同图像序列上的形态。医生在每层DWI图像上人工勾画肿瘤边缘及周围正常宫颈组织,每个ROI将会自动地动态同步到对应的ADC、 T_1W 、 T_2W 及增强扫描图像中的对应位置上,医生可以通过观察 T_1W 、 T_2W 、增强扫描图像上ROI与组织的符合程度,调整DWI上的ROI,从而进一步提高ROI勾画的准确性,使得软件在分析VOI内的ADC参数时所获得的数据更为可靠。

熵是物理学中用来定量描述系统混乱程度的一种

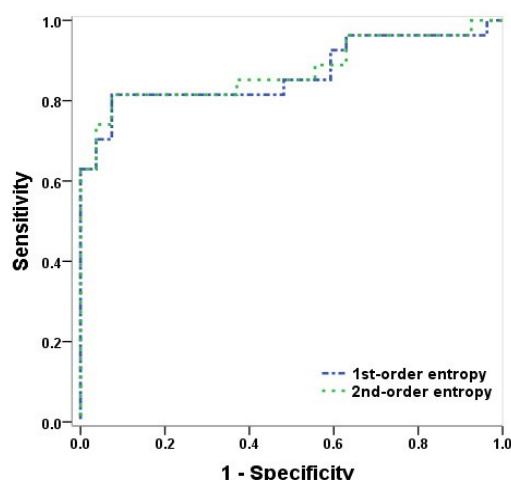


图2 宫颈癌表观扩散系数一阶熵及二阶熵受试者操作特征曲线分析结果

Fig.2 Receiver operating characteristic curves of ADC first-order entropy and second-order entropy

First-order entropy had an area under receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.868, and second-order entropy has an AUC of 0.875 ($P < 0.0001$).

参数^[9]。熵在医学影像分析中可以作为一种纹理特征参数,其中主要有两种算法,分别用于计算一阶熵和二阶熵。一阶熵表明图像中单个像素值分布的混乱程度,二阶熵表明图像中相邻像素组成的像素值对分布的混乱程度。一阶熵及二阶熵与组织宏观结构异质性相关,异质性越高,一阶熵与二阶熵值越高^[11, 15]。肿瘤组织在细胞形态、基因表达、新陈代谢、运动性、增殖能力及扩散转移能力等方面均较周围正常组织表现出更高的异质性^[12]。因此肿瘤组织的一阶熵和二阶熵理论上均应

高于周围正常组织。

基于ADC参数图计算的ADC一阶熵和二阶熵在评估肿瘤方面均已有所应用,且其研究结果与上述理论分析相符。Rosenkrantz等^[13]研究表明基于前列腺癌VOI的ADC参数分析所得的一阶熵可有效区分不同分化程度的肿瘤组织,Gleason评分4(主要结构类型)+3(次要结构类型)的肿瘤的ADC一阶熵显著高于Gleason评分3(主要结构类型)+4(次要结构类型)的肿瘤。Ryu等^[10]研究表明基于神经胶质瘤VOI的ADC参数所得的二阶熵可有效评估处于不同分期的肿瘤整体异质性。Kiminori等^[11]研究表明基于肝部病变(纤维化或炎症)ROI的ADC参数所得的一阶熵可有效区分肝部正常组织与病变组织。

本研究中首次将基于ADC参数图计算的全容积一阶熵及二阶熵应用于宫颈癌评估,结果显示基于宫颈癌VOI的ADC参数分析所得的ADC一阶熵和二阶熵均可有效区分宫颈癌肿瘤组织及周围正常宫颈组织,宫颈癌肿瘤组织的ADC一阶熵和二阶熵均显著高于周围正常宫颈组织,这说明宫颈癌肿瘤组织中ADC值及相邻ADC值对分布的混乱程度均显著高于周围正常宫颈组织,这一结果与理论分析及其应用于其它肿瘤的研究结果一致。

以往的研究从未涉及使用不同方法计算的熵值去评估肿瘤的效能是否会有所不同这一问题。本研究首次对这个问题进行了探究,同时计算了宫颈癌肿瘤组织和周围正常组织的ADC一阶熵和二阶熵,从ROC曲线分析结果可以看出,一阶熵和二阶熵的ROC曲线下面积相近,评估宫颈癌肿瘤的敏感度和特异性相同,分析结果相似。由此可知一阶熵和二阶熵评估宫颈癌肿瘤的效能相似,无明显优劣,也就是,宫颈癌肿瘤组织的ADC值分布的混乱程度与相邻ADC值对分布的混乱程度无明显差异。而一阶熵的计算速度明显快于二阶熵,同时计算复杂度显著低于二阶熵,因此可用ADC一阶熵表征宫颈癌肿瘤的异质性。

本研究仍存在几点不足:首先,宫颈癌及周围正常宫颈组织VOI是医生根据经验手动勾画的,缺少精确的病理标本对照;其次,本研究中的ADC二阶熵是通过x方向游程为1的灰度共生矩阵计算得出的,方向及游程对二阶熵的影响有待后续研究;最后,本研究仅探究了宫颈癌ADC一阶熵和二阶熵与周围正常宫颈组织的差异,熵值与宫颈癌分期、分级及临床预后的相关性有待进一步研究。

综上所述,基于磁共振DWI成像ADC参数图的全

容积熵值有助于区分宫颈癌肿瘤组织和周围正常宫颈组织,为宫颈癌准确术前评估提供了新的参数和信息。

【参考文献】

- [1] Tumour heterogeneity: Tumour heterogeneity, Wikipedia[EB/OL]. (2015-09-28) [2015-11-15]. https://en.wikipedia.org/wiki/Tumour_heterogeneity.
- [2] SALA E, WAKELY S, SENIOR E, et al. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix [J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 188(6): 1577-1587.
- [3] BALLEYGUIER C, SALA E, CUNHA T D, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology[J]. Eur Radiol, 2011, 21(5): 1102-1110.
- [4] CHARLES-EDWARDS E M, CHRISTINA M, MORGAN V A, et al. Diffusion-weighted imaging in cervical cancer with an endovaginal technique: potential value for improving tumor detection in stage Ia and Ib1 disease[J]. Radiology, 2008, 249(2): 541-550.
- [5] LIU Y, BAI R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of uterine cervical cancer[J]. J Comput Assist Tomogr, 2009, 33(6): 858-862.
- [6] DOWNEY K, RICHES S F, MORGAN V A, et al. Relationship between imaging biomarkers of stage I cervical cancer and poor-prognosis histologic features: quantitative histogram analysis of diffusion-weighted MR images [J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 200(2): 314-320.
- [7] DEMIRBAŞ T, CIMILLI T, BAYRAMOĞLU S, et al. Contribution of diffusion-weighted imaging to diagnosis and staging of cervical cancer[J]. Balkan Med J, 2014, 31(2): 154-157.
- [8] FEI K, JING R, ZHONG Q, et al. The value of apparent diffusion coefficient in the assessment of cervical cancer [J]. Eur Radiol, 2012, 23(4): 1050-1058.
- [9] Entropy: Entropy, Wikipedia[EB/OL]. (2015-10-17) [2015-11-15]. <https://en.wikipedia.org/wiki/Entropy>.
- [10] RYU Y J, CHOI S H, PARK S J, et al. Glioma: application of whole-tumor texture analysis of diffusion-weighted imaging for the evaluation of tumor heterogeneity [J]. PLoS ONE, 2014, 9(9): e108335.
- [11] KIMINORI F, TATSUYUKI T, SANAE A, et al. Evaluation of the mean and entropy of apparent diffusion coefficient values in chronic hepatitis C: correlation with pathologic fibrosis stage and inflammatory activity grade [J]. Radiology, 2011, 258(3): 739-748.
- [12] JUST N. Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms [J]. Br J Cancer, 2014, 111(12): 2205-2213.
- [13] ROSENKRANTZ A B, TRIOLO M J, MELAMED J, et al. Whole-lesion apparent diffusion coefficient metrics as a marker of percentage gleason 4 component within gleason 7 prostate cancer at radical prostatectomy [J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(3): 708-714.
- [14] GANESHAN B, MILES K, YOUNG R. Hepatic entropy and uniformity: additional parameters that can potentially increase the effectiveness of contrast enhancement during abdominal CT [J]. Clin Radiol, 2007, 62(8): 761-768.
- [15] TAVAZZI E, DWYER M G, LEMA J, et al. Quantitative diffusion weighted imaging measures in patients with multiple sclerosis [J]. Neuroimage, 2007, 36(3): 746-754.

(编辑:陈丽霞)