



· 论 著 ·

常规MRI纹理分析鉴别脑胶质母细胞瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤的价值

王敏红¹, 周理想², 冯 湛³

1. 皖南医学院第一附属医院放射科, 安徽 芜湖 241001 ;
2. 皖南医学院第一附属医院药学部, 安徽 芜湖 241001 ;
3. 浙江大学附属第一医院放射科, 浙江 杭州 310006

[摘要] 背景与目的: 影像组学是近年来研究的热点, 可量化肿瘤异质性, 广泛应用于病灶定性、临床分期、疗效评价及危险因素分层分析等。该研究旨在探讨常规磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 影像学纹理分析对脑胶质母细胞瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤的鉴别诊断价值。方法: 回顾性分析2012年6月—2017年7月在皖南医学院第一附属医院经术后病理学检查证实的35例脑胶质母细胞瘤及15例原发性中枢神经系统淋巴瘤患者临床及影像学资料。所有患者术前均接受常规MRI平扫, 包括轴位T1WI、T₂WI和T2WI液体衰减反转恢复序列 (T₂-weighted fluid-attenuated inversion recovery, T2-FLAIR)。利用MaZda软件于3个平扫序列上显示肿瘤病灶最大层面手动勾画感兴趣区 (region of interest, ROI), 提取并分析其纹理特征。结果: 通过对大量的纹理特征进行统计筛选, 灰度共生矩阵类参数中T1WI自相关、T1WI熵、T2WI均值、T2-FLAIR均值及T2-FLAIR熵在二者之间的差异有统计学意义。基于这些纹理参数构建多变量logistic回归分析, 显示该模型受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 下面积为0.94。结论: 常规MRI纹理分析可提供可靠、量化的客观依据, 无需增强检查, 有助于鉴别脑胶质母细胞瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤。

[关键词] 脑胶质母细胞瘤; 原发性中枢神经系统淋巴瘤; 磁共振成像; 纹理分析

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.04.007

中图分类号: R739.41 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)04-0284-05

Value of conventional MRI texture analysis in differential diagnosis of glioblastomas and primary central nervous system lymphoma WANG Minhong¹, ZHOU Lixiang², FENG Zhan³ (1. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China; 2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China; 3. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China)

Correspondence to: FENG Zhan E-mail: gerxyuan@126.com

[Abstract] **Background and purpose:** Radiomics is a hot topic in recent years, which can quantify tumor heterogeneity, and is widely used in lesion characterization, clinical staging, efficacy evaluation and risk factor stratification. This study was designed to investigate the differential diagnosis of glioblastoma and primary central nervous system lymphoma by conventional magnetic resonance imaging (MRI) texture analysis. **Methods:** The clinical and imaging data of 35 cases of glioblastoma and 15 cases of primary central nervous system lymphoma confirmed by postoperative pathology from Jun. 2012 to Jul. 2017 in the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College were retrospectively analyzed. All patients underwent conventional MRI scan, including axial T1WI, T2WI and T2WI-weighted fluid-attenuated inversion recovery (T2-FLAIR). The texture features of the lesion was extracted by MaZda software to manually draw the region of interest (ROI) on the maximum level of tumor delineation on three plain scan sequences. **Results:** Through a statistical screening of a large number of texture features, the differences in T1WI autocorrelation, T1WI entropy, T2WI mean, T2-FLAIR mean and T2-FLAIR entropy among the galactic co-occurrence matrix parameters were statistically significant between glioblastoma and primary central nervous system lymphoma. Logistic regression analysis showed the

基金项目: 浙江省医药卫生科技科研项目 (2017KY051); 皖南医学院中青年科研基金自然科学基金类资助项目 (WK2016F24)。
通信作者: 冯 湛 E-mail: gerxyuan@126.com

area under the receiver operating characteristic curve (ROC) of the model was 0.94. **Conclusion:** Conventional MRI texture analysis provides reliable and quantified objective basis without enhanced examination, for the differential diagnosis of glioblastoma and primary central nervous system lymphoma.

[Key words] Glioblastoma; Primary central nervous system lymphoma; Magnetic resonance imaging; Texture analysis

胶质瘤是最常见的原发性中枢神经系统恶性肿瘤，WHO分级Ⅳ级胶质瘤为胶质母细胞瘤（glioblastoma），恶性度极高。原发性中枢神经系统淋巴瘤（primary central nervous system lymphoma）是一种相对少见的中枢神经系统恶性肿瘤，占颅内恶性肿瘤的2%~6%^[1]，无论在免疫功能正常还是低下的患者，发病率亦逐年增加。二者的影像学表现相似，正确诊断有一定难度。目前脑肿瘤诊断依赖磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）检查，鉴别诊断仍旧依靠放射科医师主观判断及临床经验^[2-6]。纹理分析是客观反映感兴趣区（region of interest, ROI）内像素灰度值变化规律及分布模式的一种影像组学手段，不依赖放射科医师的主观要素^[7-8]。本研究试图分析常规MRI纹理对鉴别脑胶质母细胞瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤的价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料

临床及影像学资料来自2012年6月—2017年12月期间在皖南医学院第一附属医院经术后病理学检查确诊为脑胶质母细胞瘤的患者35例，其中男性27例，女性8例，年龄20~70岁，平均（55.0±13.7）岁；原发性中枢神经系统淋巴瘤患者15例，其中男性8例，女性7例，年龄34~84岁，平均（61.9±12.9）岁，术后病理学诊断结果均为弥漫大B细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL），且全身其他系统未发现淋巴瘤。人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）抗体检查，结果示阴性。上述50例患者术前均在我院接受常规MRI平扫检查，图像质量优，且未行任何放疗、化疗或免疫治疗。

1.2 仪器与方法

使用GE Signa HDxt 3.0T MRI以及8通道

相控阵头线圈。常规MRI平扫序列包括横轴位T1WI、T2WI和T2WI液体衰减反转恢复（T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery, T2-FLAIR）。T1WI扫描参数：TI为800~900 ms，TR为2 000~2 500 ms，TE为20~25 ms；T2WI为快速自旋回波序列（fast spin echo, FSE），扫描参数：TR为4 000~4 500 ms，TE为100~110 ms；T2-FLAIR序列，扫描参数：TI为2 000~2 100 ms，TR为8 000~8 600 ms，TE为150~170 ms。视野（field of view, FOV）240 mm×240 mm，层厚6 mm，层间距2 mm，矩阵256×256。

1.3 图像分析

1.3.1 图像选择

所有患者MRI图像以DICOM格式从PACS工作站导出并存储。由两名在放射科有多年神经影像学诊断经验的中高级职称医师在不知病理学诊断结果的前提下，在3个平扫序列上分别选出病灶最大层面的图像。脑胶质母细胞瘤35个病灶，原发性中枢神经系统淋巴瘤共24个病灶。

1.3.2 纹理分析

两名医师在MaZda软件上手动勾画ROI并提取病变纹理特征（图1、2）。勾画ROI及纹理特征评估过程如下：由于T2-FLAIR序列抑制自由水但不影响结合水，使得肿瘤实体、肿瘤周围水肿及周边正常脑组织之间对比突出，由内而外分界明显。因此首先分析T2-FLAIR图像，然后以其为标准，其他两个序列的ROI尽量与之保持一致。两名医师在3个平扫序列显示病灶最大层面上沿其边缘手动勾画ROI，软件自动提取、计算得到ROI 306个纹理特征。纹理特征一般分为三阶：一阶常见为直方图，如偏度、峰度、百分位数和方差等；二阶以灰度共生矩阵多见，如自相关、均值、对比度和熵等；高阶则基于灰度区域矩阵、游程检验和纹理谱矩阵等。本研究仅选

择常用的一阶直方图与二阶灰度共生矩阵进行分析。

1.4 统计学处理

使用R软件(3.3.2版本, <http://www.R-project.org>)统计建模。首先对海量纹理参数筛选,行正态性检验(Shapiro检验)及方差齐性检验(Bartlett检验),对不满足正态性和方差齐性的纹理特征,采用秩和检验(Kruskal-Wallis检验, $P < 0.05$)。由于众多纹理特征间相关性较强,共线性会严重影响回归分析的结果,因此接下来

还需进行相关性分析(Spearman相关性检验,相关系数取0.8)来去冗余。最后将特征选择后的纹理参数作为自变量构建logistic回归模型,分类变量为脑胶质母细胞瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤,以受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估模型诊断效能,我们还基于组内相关系数(intragroup correlation coefficient, ICC)对两名医师勾画ROI提取纹理参数进行了一致性评估。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

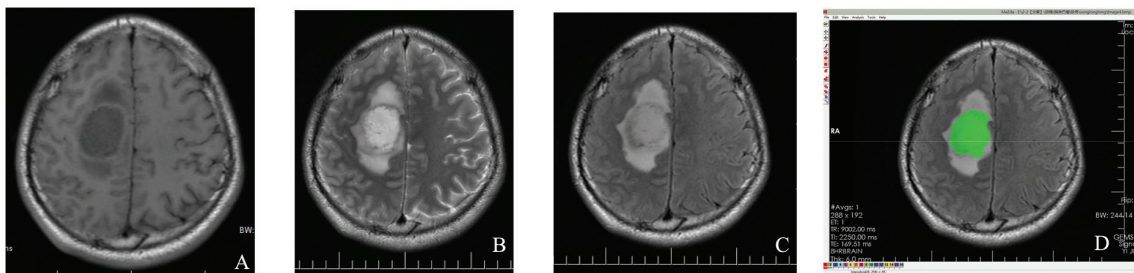


图1 男性患者,右侧额叶脑胶质母细胞瘤磁共振诊断图像

Fig. 1 Magnetic resonance diagnostic image of a male patient, right frontal lobe glioblastoma

A-C: Axial position T1WI, T2WI, T2-FLAIR, the lesion had slightly longer T1, long T2 signal, T2-FLAIR was high signal, with peritumoral edema; D: ROI measurement diagram using MaZda software

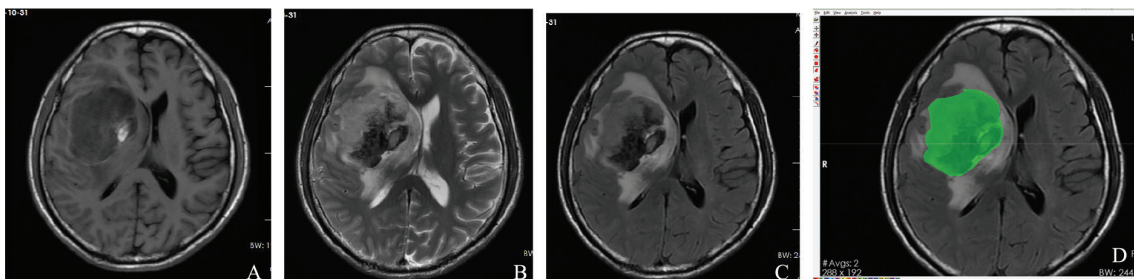


图2 男性患者,右侧基底节区-侧脑室旁原发性中枢神经系统淋巴瘤磁共振诊断图像

Fig. 2 MRI image of a male patient, right basal ganglia - lateral ventricle paraventricular primary central nervous system lymphoma

A-C: Axial position T1WI, T2WI, T2-FLAIR, the lesion had slightly longer T1, slightly longer T2 signal, which showed short T1, short T2 signal; T2-FLAIR was equal, low signal, with peritumoral edema; D: ROI measurement diagram using MaZda software

2 结果

两种肿瘤二阶灰度共生矩阵类参数中 T_1 WI自相关、 T_1 WI熵、 T_2 WI均值、 T_2 -FLAIR均值及 T_2 -FLAIR熵,差异有统计学意义(表1)。两名医师勾画ROI纹理参数ICC分别为0.87、

0.88、0.91、0.93和0.92,一致性较好,后续分析采用第一位医师的数据。基于上述参数行多变量logistic回归,绘制ROC,结果显示,该模型鉴别二者的敏感度为100%,特异度为77.8%,曲线下面积(area under curve, AUC)为0.94(图3)。

表1 脑胶质母细胞瘤与原发中枢神经系统淋巴瘤纹理分析结果

Tab. 1 Glioblastoma and primary central nervous system lymphoma texture analysis results

Tumor type	Gray level co-occurrence matrix				
	T1WI correlation (0°, d 5)	T1WI entropy (135°, d 5)	T2WI mean (135°, d 5)	T2-FLAIR mean (135°, d 5)	T2-FLAIR entropy (135°, d 5)
Glioblastoma	0.68 ± 0.11	0.76 ± 0.12	63.58 ± 19.72	60.72 ± 16.68	0.76 ± 0.19
Primary central nervous system lymphoma	0.60 ± 0.18	0.53 ± 0.11	46.83 ± 15.22	46.84 ± 19.32	0.63 ± 0.11
P value	0.04	<0.001	0.004	0.02	0.01

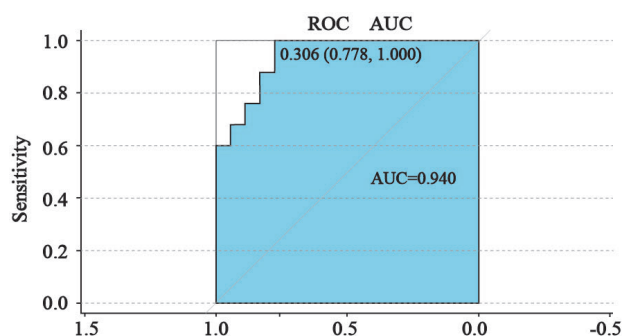


图3 多变量logistic回归分析ROC曲线

Fig. 3 Multivariate logistic regression analysis of ROC curves

3 讨 论

脑胶质母细胞瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤均为颅内恶性肿瘤，在常规MRI图像上，理论上二者有较为特征性的表现，但实际上颇为相似，如发病年龄偏大、深部白质好发、可以多发、具有侵袭性、MRI平扫信号不均匀、伴瘤周水肿等，都给正确诊断造成一定困难^[5]。然而二者的治疗策略完全不同，前者以手术切除为主，放化疗为辅，后者则对放化疗敏感，且手术难以完全切除肿瘤。因此，术前正确地鉴别诊断二者对治疗方案的制定、患者预后评估有较高的临床价值。

Lambin等^[9]于2012年提出影像组学的概念，基于大数据分析抽提有价值的特征用来指导临床决策。MRI纹理分析属于其中一种，可客观且定量地反映灰度分布特征、像素之间关系、空间特征之间关系等，有助于揭示病变内潜在的病理微观异质性程度^[8, 10]，在病灶定性、肿瘤分级、疗效评估及判断预后方面具有较高的参考价值^[11-16]。

本研究结果显示，一阶直方图参数如偏度、

峰度、方差和百分位数值等差距不大，差异无统计学意义($P>0.05$)。灰度共生矩阵是目前最常用的二阶纹理分析方法，二者T1WI自相关、T1WI熵、T2WI均值、T2-FLAIR均值和T2-FLAIR熵差异有统计学意义，反映病变的异质性。自相关反映灰度空间中行或列元素间的相似度和一致性，即纹理的趋势，在某一方向上的延伸长度，延伸长则相关性较大；熵表示纹理的紊乱程度，随机性较强，值越大说明纹理越紊乱，越小代表纹理越规则；均值反映ROI内纹理规则的程度，规律性强的值较小，规律性弱的值较大，纹理杂乱无章。由于胶质母细胞瘤其内常伴坏死、出血及囊变，图像的规律性较差，纹理分布更加随机、杂乱，灰度反差程度高，异质性强，恶性度高；而原发性中枢神经系统淋巴瘤规律性较前者强，相对均质，异质性相对较低^[10, 17]，符合脑胶质母细胞瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤的病理机制和组织分化，结果与既往研究一致，且简单方便^[4-6, 13]。本研究ROC曲线下面积为0.94，效能佳，提示常规MRI纹理分析可辅助放射科医师在一定程度上提高阅片准确率，为临床精准诊断提供依据，且无需注入造影剂增强检查，快捷而经济。MRI钆造影剂(gadolinium-based contrast agent, GBCA)可偶发不良反应，主要以呼吸系统、皮肤变态反应为主，美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)认为若应用于严重肾功能不全患者，会有发生肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)的风险，若准备进行肝移植或刚完成肝移植、慢性肝病患者也有发生NSF的可能，且FDA从2015年开始对含GBCA钆沉积的潜在风险进行评估，所有GBCA钆均可在人体脑部、骨骼和皮肤等出现少量沉积，线性GBCA比大环状GBCA更容易在脑部出现钆沉积。英国药品和健康产品管理局(Medicines

and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 要求对于所有患者, 尤其是大于65岁的患者, 在使用钆造影剂前应检查肾功能。脑胶质母细胞瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤患者大部分为老年人, 若MRI增强前行常规肾功能检查, 则会增加患者经济负担, 且有发生不良反应的风险。

本研究除了为回顾性分析外, 尚存在一定的局限性: ① 由于软件特征, 仅在每个序列上提取肿瘤最大截面的二维纹理特征, 可能导致信息获取不全面, 需要进一步完善; ② 本研究仅分析常规MR序列纹理来鉴别二者, 未能分析功能成像; ③ 本研究所画ROI具有一定的主观性, 事实上肿瘤实体与瘤周水肿的分界在增强序列显示最为清晰, 基于T2-FLAIR的ROI勾画稍欠满意, 医师必须具有一定的临床经验。

总之, 常规MRI纹理分析使用软件提取图像纹理, 能客观、定量、多方位地分析肿瘤生物学特征及固有异质性, 不依赖于医师的主观经验, 且无需增强检查, 从而有效地避免了GBCA引起的不良反应, 也可减轻患者的经济负担。纹理分析的自相关、均值、熵反映了脑胶质母细胞瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤不同病理学特征及组织分化, 为二者的鉴别诊断提供了一项重要手段, 有潜在的临床应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] TANG Y Z, BOOTH T C, BHOGAL P, et al. Imaging of primary central nervous system lymphoma [J]. *Clin Radiol*, 2011, 66(8): 768-777.
- [2] 耿 磊, 汪秀玲, 徐 凯. 原发性中枢神经系统淋巴瘤MRI表现及ADC值rADC值与Ki-67、bcl-2表达的相关性研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35(12): 1790-1795.
- [3] 季学满, 卢光明, 张宗军, 等. 原发性脑淋巴瘤与高级别脑胶质瘤的MR灌注成像对照研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2008, 27(9): 1155-1158.
- [4] 王 敏, 张秋妹, 刘 俊. 磁敏感加权成像在原发性脑淋巴瘤和高级别胶质瘤鉴别诊断中的应用价值 [J]. *中国医疗设备*, 2015, 30(12): 60-62.
- [5] 卢 昊, 冯全志, 程乾胜, 等. DSC-MRI鉴别诊断胶质母细胞瘤与单发脑转移瘤及脑淋巴瘤 [J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(8): 1185-1189.
- [6] YANG G, JONES T L, BARRICK T R, et al. Discrimination between glioblastoma multiforme and solitary metastasis using morphological features derived from the p:q tensor decomposition of diffusion tensor imaging [J]. *NMR Biomed*, 2014, 27(9): 1103-1111.
- [7] 陈佳艳, 王佳舟, 张军华, 等. 基于CT或PET/CT的影像组学信息预测 I 期非小细胞肺癌立体定向消融放疗疗效的初步研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(2): 128-133.
- [8] GILLIES R J, KINAHAN P E, HRIEAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data [J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [9] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446.
- [10] 颜智敏, 冯智超, 曹 鹏, 等. 多层螺旋CT图像纹理分析对直肠癌转移性淋巴结的诊断价值 [J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(6): 432-436.
- [11] ANDERSEN M B, HARDERS S W, GANESHAN B, et al. CT texture analysis can help differentiate between malignant and benign lymph nodes in the mediastinum in patients suspected for lung cancer [J]. *Acta Radiol*, 2016, 3(3): 669-676.
- [12] ORPHANIDOU-VLACHOU E, VLACHOS N, DAVIES N P, et al. Texture analysis of T1- and T2-weighted MR images and use of probabilistic neural network to discriminate posterior fossa tumours in children [J]. *NMR Biomed*, 2014, 27(6): 632-639.
- [13] 陈 鑫, 魏新华, 杨蕊梦, 等. 常规MRI纹理分析鉴别脑胶质母细胞瘤和单发转移瘤的价值 [J]. *中华放射学杂志*, 2016, 50(3): 186-190.
- [14] 周海龙, 张古沐阳, 石 冰, 等. 定量CT纹理分析鉴别诊断透明细胞型与非透明细胞型肾癌 [J]. *中国医学影像技术杂志*, 2017, 33(12): 1768-1773.
- [15] YANG G, JONES T L, HOWE F A, et al. Morphometric model for discrimination between glioblastoma multiforme and solitary metastasis using three-dimensional shape analysis [J]. *Magn Reson Med*, 2016, 75(6): 2505-2516.
- [16] 武明辉, 谭红娜, 吴青霞, 等. 肝脏磁共振T2WI图像纹理特征预测肝细胞癌患者微血管侵犯的价值 [J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(3): 191-196.
- [17] KIM S Y, LEE E, NAM S J, et al. Ultrasound texture analysis: association with lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (4): e0176103.

(收稿日期: 2018-09-20 修回日期: 2018-11-18)