

## 颅内胶质瘤 MRI 影像组学评估颅内高级别与低级别胶质瘤

邓慧媛, 杨军, 柯腾飞, 李勤勃, 许泽艳, 丁莹莹, 廖承德

**【摘要】目的:**探讨 MRI 影像组学在颅内胶质瘤术前分级评估中的应用价值,提高 MRI 对颅内胶质瘤的诊断效能。**方法:**回顾分析 58 例经病理证实的颅内胶质瘤患者的 MRI 资料,使用 Matlab 软件提取病灶特征并使用 Lasso 软件(R 语言 3.4.0 版)进行降维处理,降维后的特征再进行 Logistic 多元回归相关性分析,从而筛选出具有诊断价值且与肿瘤级别显著相关的影像组学特征,运用受试者工作特征(ROC)曲线对特征参数的诊断效能进行分析。**结果:**DWI 序列降维后经 Logistic 多元回归分析筛选出影像组学相关特征为:均值( $P=0.04$ )、RMS( $P=0.04$ )、Percentile-65( $P=0.023$ )、Percentile-70( $P=0.03$ )和 Percentile-75( $P=0.009$ )。DWI 提取特征中 Percentile-75 对高、低级别胶质瘤的诊断效能最高,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.793。 $T_2$ WI 序列及  $T_1$ WI 增强序列未筛选出与肿瘤分级相关的参数。在热力图上 DWI 序列 Percentile-75 特征与肿瘤分级的相关性较明显。**结论:**在  $T_2$ WI、DWI 和  $T_1$ WI 增强三个序列中,DWI 序列对高低级别胶质瘤的鉴别效能较高,该序列上所筛选的特征参数中以 Percentile-75 的诊断价值最高。

**【关键词】** 胶质瘤; 脑肿瘤; 影像组学; 磁共振成像; 扩散加权成像; 肿瘤分级

**【中图分类号】** R445.2; R737.39 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)12-1229-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.12.005

**Diagnosis efficacy of MRI radiomics in grading of cerebral glioma before operation** DENG Hui-yuan, YANG Jun, KE Teng-fei, et al. Department of Radiology, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, the Tumor Hospital of Yunnan Province, Kunming 650118, China

**【Abstract】 Objective:** Discussing the application of radiomics was used in MRI image by diagnosis cerebral glioma and improving the diagnosis efficacy. **Methods:** The research findings 58 cases of cerebral glioma by pathology were analyzed retrospectively. Characteristics were picked up from tumor in two-dimensional planes by Matlab software, and the key factors were retrieved by Lasso package in R-software with 3.4.0 generation. Stepwise multiple logistic regression analysis was used to determine the independent factor that MRI image can diagnosis grading of cerebral glioma. Using box-type and scatter to describe the factor and at the same time using the ROC curve to analysis the key factor diagnosis efficacy. **Results:** The key factors of the lesions on MR-DWI were analyzed by stepwise multiple logistic regression as the best select examination. The correlative factor as following: mean value ( $P=0.04$ ), RMS ( $P=0.04$ ), percentile-65 ( $P=0.023$ ), percentile-70 ( $P=0.03$ ) and Percentile-75 ( $P=0.009$ ). The factor of percentile-75 as the dependent correlative factor and it is the highest diagnosis efficacy with the AUC was 0.793. Characteristics of Percentile-75 have high correlation with pathology grading where filling in more area red colore in hotmap of DWI.  $T_1$ WI with contrast-enhanced and  $T_2$ WI had not correlation factors. **Conclusions:** DWI was the highest diagnosis efficacy sequence among  $T_1$ WI contrast-enhanced with  $T_2$ WI, and the factor that percentile-75 was the independent correlation factor with the best diagnosis efficacy.

**【Key words】** Glioma; Cerebral neoplasm; Radiomics; Magnetic resonance imaging; Diffusion weighted imaging; Tumor grading

颅内胶质瘤(cerebral glioma)是颅内原发肿瘤中最常见的肿瘤,并且低级别胶质瘤具有高度侵袭性,术后复发率很高,严重危害人类健康。影像组学(radiomics)是对影像图片进行高通量像素特征提取,并经统计分析建模进行诊断的一门科学。近年来影像组学对许多疾病的研究分析日趋丰富,如肺癌、乳腺癌等,但是在对高级别与低级别颅内胶质瘤的鉴别诊

断中的运用较少。本文对经病理证实的 58 例不同级别的颅内胶质瘤病例,运用组学方法提取 MRI 影像特征、降维后经 Logistic 多因素相关分析,并运用 ROC 曲线对这些特征的诊断效能进行评估,旨在提高影像组学在脑肿瘤中的应用价值。

## 材料与方 法

### 1. 基本资料

将本院 2012 年 9 月—2016 年 12 月经病理证实的 58 例脑胶质瘤患者纳入研究。其中男 31 例,女 27 例,年龄 10~62 岁,平均(45.4)岁。病灶位于左侧大

作者单位:650118 昆明,昆明医科大学第三附属医院 云南省肿瘤医院放射科  
作者简介:邓慧媛(1992—),女,云南文山山人,硕士研究生,主要从事头颈部影像学研究工作。  
通讯作者:廖承德, E-mail:846681160@qq.com  
基金项目:国家自然科学基金(8126048,81760316,81703155)

脑半球 26 例、右侧大脑半球 27 例、双侧大脑半球 3 例、小脑及脑干 2 例。WHO 分级为 I、II 级者 38 例(低级别组), III、IV 级者 20 例(高级别组)。

## 2. MRI 检查方法

使用 Siemens Auanto 1.5T 磁共振扫描仪。所有患者术前常规行 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI、DWI 和对比增强 T<sub>1</sub>WI 扫描。扫描序列和参数如下。①横轴面 FSE T<sub>1</sub>WI: TR 195 ms, TE 6 ms, 层厚 6.0 mm, 视野 25 cm × 25 cm, 矩阵 512 × 512, 激励次数 1; ②横轴面 FSE T<sub>2</sub>WI: TR 4000 ms, TE 98 ms, 层厚 6.0 mm, 视野 25 cm × 25 cm, 矩阵 512 × 512, 激励次数 1; ③横轴面 DWI: TR 3000 ms, TE 89 ms, 层厚 5.0 mm, 视野 25 cm × 25 cm, 矩阵 512 × 512, 激励次数 1; ④T<sub>1</sub>WI 增强扫描: 对比剂采用钆喷葡胺或钆贝葡胺, 使用高压注射器, 注射流率 2.0 mL/s, 总量 15 mL, 延迟时间 30 s, 其它扫描参数同平扫 T<sub>1</sub>WI。

## 3. 图像分析

将所有图像传输至工作站进行图像后处理, 并经 PACS 系统传输到诊断工作站进行影像诊断。由两位影像医师采用双盲法对所有图像进行分析。在 T<sub>2</sub>WI、DWI 和对比增强 T<sub>1</sub>WI 上于病灶最大层面在病灶的实性部分勾画感兴趣区(region of interest, ROI), 避开液化坏死区、钙化灶和水肿区(图 1~2)[1]。使用改良的 Matlab 软件提取所有病例 3 个序列图像上各 ROI 的影像特征[2]。

改良的 Matlab 软件提取 ROI 的影像特征是基于高斯空间带通滤波器(∇G<sub>2</sub>)Laplacian(一个二阶微分算子)在不同的空间尺度上通过旋转来获得图像特征, 过滤参数一般取 0~2.5(0, 1.0, 1.5, 2.0 和 2.5)[3]。高斯滤波器的拉普拉斯算子(∇<sup>2</sup>G)分布的计算公式如下:

$$\nabla^2 G(X, Y) = \frac{-1}{\pi\sigma^4} \left\{ 1 - \frac{X^2 - Y^2}{2\sigma^2} \right\} e^{-\frac{X^2 + Y^2}{2\sigma^2}} \quad (1)$$

公式中的 X、Y 为像素的空间坐标, σ 为滤波器参数值。综合上述原理, 最终获取图像上像素灰度特征的定量参数值, 包括平均灰度值(mean value, MV)、均方根灰度值(root mean square, RMS)、65% 灰度值(Percentile65)、灰度值 70%(Percentile70)和 75% 灰度值(Percentile75)等。

## 4. 统计处理

使用 Lasso 软件(R × 64; 3.4.0; <http://www.Rproject.org>)对上述提取到的所有影像组学特征进一步进行降维, 得到 10 个特征。采用二分类逐步回归的 Logistic 模型, 对这 10 个特征及患者的临床特征与胶质瘤的病理分级进行相关性分析。使用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。对经相关性分析发现的与病理分

级有相关性的影像组学特征, 采用受试者工作特征(ROC)曲线对其诊断效能进行评估[4]。ROC 曲线下面积(area under curve, AUC) > 0.5 且 ≤ 0.7 时为诊断效能较低, AUC > 0.7 且 ≤ 0.9 时为诊断效能中等, AUC > 0.9 时为诊断效能较高。

## 结果

### 1. 临床变量间相关性分析及结果

所有患者的临床特征与病理分级的相关性分析结果见表 1。Logistic 回归分析显示, 患者的年龄、性别、ADC 值、肿块位置、肿块大小与病理分级间均无显著相关性(P > 0.05)。

表 1 基本临床特征和病灶特征的 Logistic 回归分析

指标	偏回归系数	标准误	Wald 卡方	自由度	P 值	标准化偏回归系数
性别	-1.026	1.806	0.323	1	0.231	0.358
年龄	0.219	0.158	1.916	1	0.483	1.245
部位	0.752	1.062	0.501	1	0.071	2.121
ADC 值	-6.396	3.018	4.492	1	0.124	0.002
肿块短径	-0.976	0.745	1.719	1	0.382	0.377

### 2. MRI 影像组学特征与病理分级的相关性分析

在 T<sub>1</sub>WI 增强、T<sub>2</sub>WI、DWI 三个序列图像特征代表具有脑胶质瘤像素灰度特征的变量分别为: ① T<sub>1</sub>WI 增强序列图像特征: Percentile50、Median Intensity、Quantile0.75、Long Run High Grey Level Emphasis\_angle45\_offset1、HighGreyLevelRunEmphasis\_angle135\_offset1; ② T<sub>2</sub>WI 序列图像特征: Cluster Shade\_All Direction\_offset4\_SD、Inertia\_angle45\_offset4、Inertia\_angle90\_offset4、Cluster Shade\_All Direction\_offset7\_SD、Long Run High Grey Level Emphasis\_angle90\_offset1; ③ DWI 序列图像特征: 平均灰度值、RMS、Percentile65、Percentile70 和 Percentile75。

经 Logistic 多元回归分析(表 2), T<sub>1</sub>WI 增强扫描和 T<sub>2</sub>WI 上的各项影像组学特征与病理分级间均无显著相关性(P > 0.05); DWI 序列图像上有 5 个影像组学特征与胶质瘤的病理分级间均有显著相关性(P < 0.05), 包括平均灰度值、RMS、Percentile65 和 Percentile70 和 Percentile75。

在热力图中 DWI 序列的特征参数 Percentile75 与肿瘤病理分级的相关性较明显, 热力图上 DWI 序列上的 5 个变量(MV、RMS、Percentile65、Percentile70 和 Percentile75)所对应区域表现为紫色区域较其它序列更为密集, 分布范围更多(图 3)。

### 3. 影像组学特征的诊断效能

对颅内胶质瘤病灶的 283 个特征进行降维及回归分析筛选后, 对筛选出的 DWI 序列上的 5 个有效影像

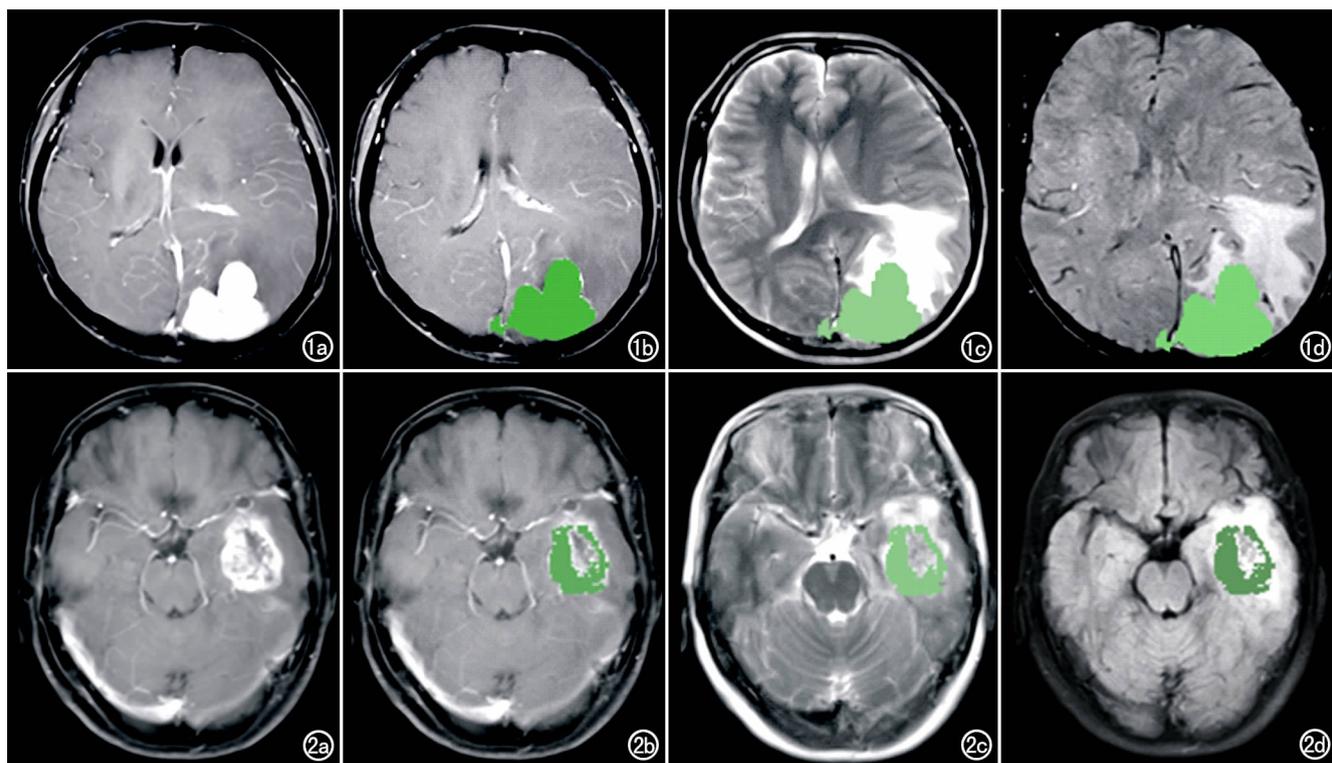


图 1 左枕叶胶质瘤。a)  $T_1$ WI 增强扫描,显示肿瘤呈明显均匀强化; b)  $T_1$ WI 增强扫描,在肿瘤内勾画 ROI 并用绿色伪彩标记; c)  $T_2$ WI 图像,在肿瘤内勾画 ROI 并用绿色伪彩标记; d) SWI 图像,在肿瘤内勾画 ROI 并用绿色伪彩标记。图 2 左额叶胶质瘤。a)  $T_1$ WI 增强扫描,显示肿瘤呈不均匀明显强化; b)  $T_1$ WI 增强扫描,在肿瘤内勾画 ROI 并用绿色伪彩标记的 MRI 图像,避开液化坏死区域和水肿区; c)  $T_2$ WI 图像,在肿瘤内勾画 ROI 并用绿色伪彩标记; d) FLAIR 图像,在肿瘤内勾画 ROI 并用绿色伪彩标记。

组学特征进行 ROC 曲线分析,其中以 Percentile75 对高低级别胶质瘤的鉴别诊断效能最高,AUC 为 0.739 (图 4)。

## 讨论

### 1. 胶质瘤术前影像特征

胶质瘤占颅内肿瘤的 40%~60%<sup>[5]</sup>,术前对颅内胶质瘤进行影像诊断,不仅存在较高的误诊和漏诊率,对肿瘤分级也有较大困难<sup>[6]</sup>。主要原因为颅内胶质瘤影像表现多样,常伴水肿、坏死、钙化;其次胶质瘤发病年龄及临床特征不典型,很多患者出现症状时肿块体积已经很大。

大多学者都热衷于对颅内胶质瘤进行细胞信号、生物标记物、基因的研究<sup>[7-10]</sup>,基于肿瘤图像数据特征

的分析报道较少,本研究旨在运用 MRI 不同序列图像进行影像组学分析。伴随着 MRI 功能成像序列的不断开发和运用,DWI 已经在临床应用较为广泛<sup>[11]</sup>,扩散加权成像是根据水分子布朗运动原理而成像的一个序列。病灶内自由水布朗运动就越不受限,DWI 成像上呈低信号;但是结合水分子布朗运动受限而在 DWI 成像上呈高信号,颅内胶质瘤因其所含水分大多为结合水,因此 DWI 呈高信号,液化坏死区域为自由水,而成低信号<sup>[12]</sup>。颅内胶质瘤因 DWI 具有鉴别诊断价值,因此术前均扫描 DWI 序列<sup>[13-15]</sup>。

### 2. 颅内胶质瘤影像组学诊断优越性

影像组学是影像医学的一个新兴研究方向,但目前影像组学对颅内胶质瘤的分析研究尚处于初步探索阶段,颅内胶质瘤纹理分析以及异质性分析报道相对

表 2 DWI 影像组学特征 Logistic 多元回归分析结果

特征参数	偏回归系数	标准误差	Wald 卡方	自由度	P 值	标准化偏回归系数
MV	0.960	0.468	4.202	1	0.040	2.611
RMS	-0.846	0.412	4.221	1	0.040	0.429
Percentile65	4.957	2.188	5.133	1	0.023	142.192
Percentile70	-3.331	1.537	4.693	1	0.030	0.036
Percentile75	0.776	0.297	6.834	1	0.009	2.173

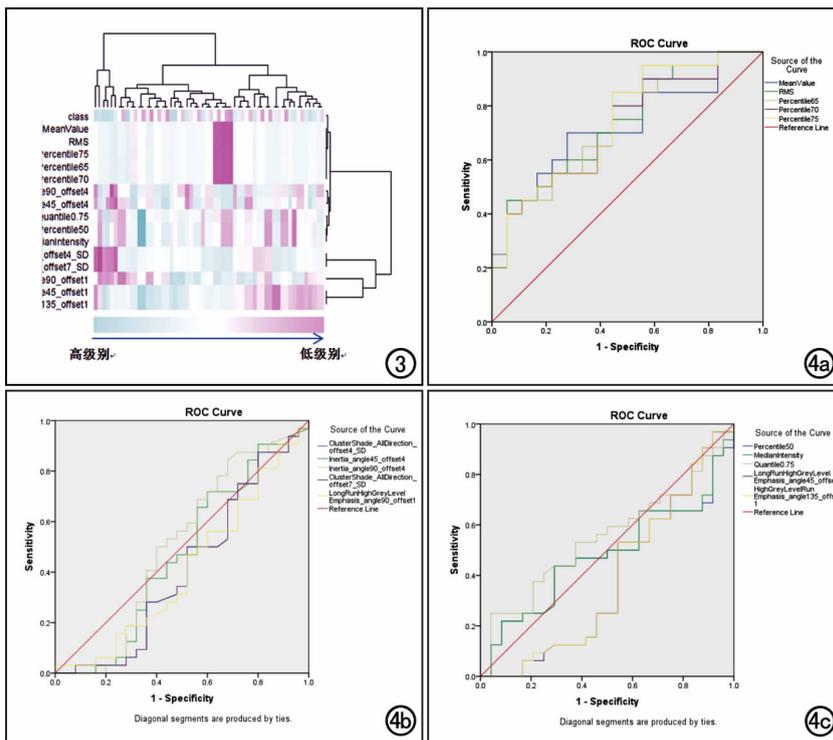


图3 分别从  $T_1$ WI 增强扫描、 $T_2$ WI 和 DWI 图像中提取病灶的影像组学特征,经降维和统计学方法筛选后获得的影像组学特征的热力图,蓝色代表高级别胶质瘤,紫色代表低级别胶质瘤,与低级别胶质瘤相关性最显著的前 5 个特征 (MeanValue、RMS、Percentile65、Percentile70、Percentile75) 均为 DWI 序列上提取的组学特征,表现为紫色分布区域较其它影像组学特征的分布区域更广。

图4 三个序列图像上提取的影像组学特征鉴别高、低级别胶质瘤的 ROC 曲线,可见 DWI 序列上提取的影像组学特征的曲线下面积更大。a) DWI 序列; b)  $T_2$ WI; c)  $T_1$ WI 增强扫描。

少见<sup>[16]</sup>。因此本探索运用像素特征提取法,对所得特征进行降维处理及通过相关性分析来进一步明确胶质瘤的分级<sup>[17]</sup>。

基于单变量分析后的影像组学特性,特征选择和数据降维是通过使用最小绝对收缩和选择算法(Lasso)逻辑回归模型选择最有力的所有相关影像特性确定的预后特征的主要群体。Lasso 适用于高维度数据的回归,通过使用 R 中的“glmnet”软件包,这是一种惩罚的评估方法估计回归系数的限制,以便按比例缩小的绝对值的总和低于某个常数  $k$  选择交叉验证<sup>[18]</sup>。这种算法使得一些回归系数的计算完全为零,因此实现变量选择虽然萎缩,但其余系数远远大于零,但是这样会基于数据的模型选择造成的过度拟合,因此在变量选取过程中相关性较大,既相关系数较大的变量也将会在降维过程中被剔除。每个变量都有一个影像组学评分,患者在各个序列中通过特征选择的线性组合他们各自的系数,为每例患者计算出一个影像组变量的分数。更大的分数意味着更高概率是低级别。

本研究降维选择有效特征 10 个,同时再次经过下

一步相关性分析进一步筛选特征。得出具有诊断意义的影像组学参数。本研究中 MRI 的三个序列( $T_2$ WI、DWI、 $T_1$ WI 增强)中,DWI 序列对胶质瘤高低级别鉴别效能较高,该序列所筛选特征(Percentile75)较同序列其它特征对胶质瘤分级更具诊断价值。

### 3. 本研究局限性

本研究仅仅选取 MRI 的三个常规序列( $T_1$ WI 增强、 $T_2$ WI、DWI)进行影像组学特征分析,对于颅内肿瘤诊断仅选取胶质瘤病例,入组的病例未对病理亚型进一步分类研究,入组病例数相对较少。临床资料与高低级别胶质瘤鉴别诊断相关性并未进行统计分析。本研究并未对病例进行训练集和验证集分组。以上不足将在进一步的研究中进行完善。

### 参考文献:

- Divi V, Chen MM, Nussenbaum B, et al. Lymph node count from neck dissection predicts mortality in head and neck cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(32): 1-7.
- Islam AH, Metcalfe A, Macintosh BJ, et al. Greater body mass index is associated with reduced frontal cortical volumes among adolescents with bipolar disorder. [J]. J Psychiatry Neurosci, 2017, 43(1): 170041. DOI: 10.1503/jpn.170041. [Epub ahead of print]
- He L, Huang Y, Ma Z, et al. Effects of contrast-enhancement, reconstruction slice thickness and convolution kernel on the diagnostic performance of radiomics signature in solitary pulmonary nodule[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6(10): 34921. DOI: 10.1038/srep34921.
- Chan AW, Tong JH, Pan Y, et al. Lymphoepithelioma-like hepatocellular carcinoma: an uncommon variant of hepatocellular carcinoma with favorable outcome[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(3): 304-312. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000376.
- Sinnaeve J, Mobley BC. Space invaders: brain tumor exploitation of the stem cell niche[J]. Am J Pathol, 2017. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.08.029. [Epub ahead of print]
- Aggarwal A, Godbole T, Mittal H. CNS neoplasm: a missed diagnosis[J]. Indian J Pediatr, 2011, 78(1): 116-117.
- Garcia MA, Solomon DA. Exploiting molecular biology for diagnosis and targeted management of pediatric low-grade gliomas[J]. Fut Oncol (England), 2016, 12(12): 1493-1506. DOI: 10.2217/fon-2016-0039.
- Vats A, Amit A. Multicentric high grade oligodendroglioma: a rare entity[J]. Bri J Neurosurgery, 2017. DOI: 10.1080/02688697.2017.1396582. [Epub ahead of print]
- Hwanho C, Hyunjin P. Classification of low-grade and high-grade

- glioma using multi-modal image radiomics features[C]. International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE, 2017; 3081-3084. DOI: 10.1109/EMBC. 2017. 8037508.
- [10] Van TDV, Hoeben A, Beckervordersandforth JC, et al. Impact of the revised WHO classification of diffuse low-grade glioma on clinical decision making: A case report. [J]. Surg Neurol Int, 2017, 8(1): 223. DOI: 10.4103/sni.sni\_166\_17. eCollection 2017.
- [11] Toussaint M, Pinel S, Auger F, et al. Proton MR spectroscopy and diffusion MR imaging monitoring to predict tumor response to interstitial photodynamic therapy for glioblastoma[J]. Theranostics, 2017, 7(2): 436-451. DOI: 10.1148/rg.2017170056.
- [12] Ignjatović J, Stojanov D, Zivković V, et al. Apparent diffusion coefficient in the evaluation of cerebral gliomas malignancy[J]. Vojnosanitetski Pregled, 2015, 72(10): 870-875.
- [13] Sturm D, Pfister SM. Pediatric gliomas: current concepts on diagnosis, biology, and clinical management[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(21): 2370-2377. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.0242.
- [14] Dodgshun AJ, Hansford JR. Risk assessment in paediatric glioma-Time to move on from the binary classification[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 111(1): 52-59. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.012.
- [15] Sauwen N, Acou M, Caeter SV, et al. Comparison of unsupervised classification methods for brain tumor segmentation using multi-parametric MRI[J]. Neuroimage Clin, 2016, 12(C): 753-764. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.09.021.
- [16] Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, et al. CT texture analysis: definitions, applications, biologic correlates, and challenges [J]. Radiographics, 2017, 37(5): 1483-1503.
- [17] Boylan K, Geschwind K, Koopmeiners JS, et al. A multiplex platform for the identification of ovarian cancer biomarkers[J]. Clin Proteom, 2017, 14(1): 34-55. DOI 10.1186/s12014-017-9169-6
- [18] Kim JJ, Kim JY, Kang HJ, et al. Computer-aided diagnosis-generated kinetic features of breast cancer at preoperative MR imaging: association with disease-free survival of patients with primary operable invasive breast cancer[J]. Radiology, 2017, 284(1): 45-54. DOI: 10.1148/radiol.2017162079.

(收稿日期: 2017-10-28 修回日期: 2017-11-22)

## 《放射学实践》杂志微信公众平台开通啦!

2015年6月,《放射学实践》杂志入选北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。这是继1999, 2008年之后的第3次入选临床医学/特种医学类核心期刊。

《放射学实践》杂志微信公众平台立足于准确地传递医学影像领域的最新信息,致力于为关注医学影像领域的广大人士服务。欢迎大家通过微信平台,以文字、图片、音频和视频等形式与我们互动,分享交流最新的医学影像资讯。您还可以通过微信平台免费阅读及搜索本刊所有发表过的论文,投稿作者可以查询稿件状态等。

您可以通过以下方式关注《放射学实践》杂志微信公众平台:

1. 打开微信,通过“添加朋友”,在搜索栏里直接输入“放射学实践”进行搜索。
2. 在“查找微信公众号”栏里输入“放射学实践”即可找到微信公众号,点击“关注”,添加到通讯录。
3. 打开微信,点击“扫一扫”,手机镜头对准下面的二维码,扫出后点击关注即可。



期待您的加入!