

◆ 综述

Progresses of MRI texture analysis in glioma

WEN Linghua^{1,2}, CHEN Feng¹, LI Jianjun^{1*}

(1. Department of Radiology, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China;

2. University of South China, Hengyang 421001, China)

[Abstract] Glioma is the most common primary central nervous system tumor, with the higher postoperative recurrence and mortality rate. MRI texture analysis can quantify the heterogeneity of tumors non-invasively, which can be used for grading diagnosis before surgery, distinguishing the pseudo-progression or recurrence, as well as evaluating therapeutic effect, therefore providing objective references for individualized diagnosis and treatment of patients with glioma. The principles of MRI texture analysis and the application in diagnosis and treatment of glioma were reviewed in the article.

[Key words] Glioma; Texture analysis; Magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201711052

MRI 纹理分析在胶质瘤中的研究进展

文令华^{1,2}, 陈 峰¹, 李建军^{1*}

(1. 海南省人民医院放射科, 海南 海口 570311; 2. 南华大学, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] 胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤, 术后复发率及病死率较高。MRI 纹理分析可无创量化肿瘤的异质性特征, 用于胶质瘤术前分级、放射治疗后假性进展与复发的鉴别及疗效监测等, 为胶质瘤患者个体化诊疗提供客观依据。本文就 MRI 纹理分析法原理及其在胶质瘤诊治中的应用进行综述。

[关键词] 胶质瘤; 纹理分析; 磁共振成像

[中图分类号] R739.41; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2018)06-0945-04

胶质瘤是发生于神经外胚层的肿瘤。2016 年 WHO 对中枢神经系统肿瘤的新分类中, 首次将分子遗传学标志物应用于中枢神经系统肿瘤的分类和分型^[1], 体现了胶质瘤分子遗传学变异的同源性, 使临床诊断更加客观, 对指导个体化治疗和精确评估预后具有重要意义。MRI 是诊断胶质瘤最常用的方法, 但常规 MRI 难以对胶质瘤进行准确分级。近年来, fMRI (包括 MRS、PWI、DWI 和 DTI 等) 技术快速发展, 可提供肿瘤的生物功能、血流动力学、细胞代谢和细胞结

构等信息; 但随着分子病理学和分子生物学的突破, 临床需要可以精确分级诊断胶质瘤的无创方法。通过分析医学图像的灰阶信息, 纹理分析可提供多种视觉不能获得的重要信息, 有助于判断胶质瘤的特征、评估预后、监测胶质瘤治疗反应等, 有望成为诊断胶质瘤的辅助影像学方法^[2]。

1 纹理分析原理

图像纹理描述图像或其中某区域的空间颜色分布和光强分布, 可反映图像的内在和外特性。图像纹理特征分析是指通过计算机图像处理技术提取出纹理特征参数, 从而对图像灰阶分布特征、像素间关系和空间特征进行定量和定性描述, 可提供肉眼无法识别的特征信息。与常规图像相比, 纹理分析不依赖于影像科医师的专业技能、临床经验及主观因素, 所提供的是病变图像的客观信息; 其常用获取量化参数的方法包括统计法、基于模型法、结构分析法、信号处理方法等。

[基金项目] 国家自然科学基金(81460261、81760308)、海南省卫生厅重点计划项目(琼卫 2012ZD-09)。

[第一作者] 文令华(1991—), 女, 湖南益阳人, 在读硕士。研究方向: 神经影像学。E-mail: 604748346@qq.com

[通信作者] 李建军, 海南省人民医院放射科, 570311。
E-mail: cjr.lijianjun@163.vip.com

[收稿日期] 2017-11-09 [修回日期] 2018-02-02

医学图像多为无规则性的结构图像,适用于此类图像的方法主要为统计法,后者基于图像像素的灰度值的分布与相互关系,寻找反映这些关系的特征,常用数字纹理特征包括图像局部区域的自相关函数、灰度共生矩阵、灰度游程及灰度分布的各种统计量等。

2 纹理分析在胶质瘤中的应用

2.1 胶质瘤术前分级诊断 近年来,随着 MRI 技术和设备性能的不断提高,各种成像序列不断出现,多模态 MRI 彼此优势互补,可全面反映肿瘤的特征,如双指数模型和拉伸指数模型的应用,提高了 ADC 值的准确性^[3]。采用¹H-MRS 技术的研究^[4]表明,高级别胶质瘤的胆碱/肌酸(Cho/Cr)和胆碱/N-乙酰天门冬氨酸(Cho/NAA)值均高于低级别胶质瘤。但是,多模态 MRI 一方面增加了放射科医师的工作量,另一方面,其诊断准确率受放射科医师的经验和主观因素的影响。Eliat 等^[5]发现 MR 动态对比增强(dynamic contrast-enhanced, DCE)联合纹理分析可鉴别胶质神经元肿瘤与胶质母细胞瘤。Zacharaki 等^[6]采用 Gabor 变换法对 102 例脑肿瘤(包括转移瘤、脑膜瘤和胶质瘤)行 DCE 联合纹理分析,结果表明其鉴别诊断胶质瘤与脑膜瘤的准确率、敏感度和特异度分别为 85%、87%和 79%;鉴别 II 级胶质瘤与 III、IV 级胶质瘤的准确率、敏感度和特异度分别为 88%、85%和 96%。Ryu 等^[7]对 40 例 II、III 和 IV 级胶质瘤患者行 DWI,并获得相应的 ADC 图,在包含肿瘤的 ADC 图中放置 ROI,构建整个肿瘤的纹理分析数据,结果发现 ADC 直方图的熵可用于区分低级别(II 级)与高级别(III、IV 级)胶质瘤及 III 级与 IV 级胶质瘤,其诊断准确率分别为 80.0%和 84.4%。Skogen 等^[8]采用纹理分析的方法对 95 例胶质瘤进行分级,包括 27 例低级别胶质瘤和 68 例高级别胶质瘤,其敏感度为 93%,特异度为 81%。以上研究均表明,MRI 纹理分析可提高胶质瘤分级的准确率,多个序列纹理分析将更有助于胶质瘤的鉴别^[9-10]及分级诊断,增强诊断信心^[11]。

2.2 胶质瘤边界的确定 明确胶质瘤的边界及浸润范围是临床确定治疗方案的重要依据,对于确定手术切除范围尤其重要。常规 MRI 只能大体区分肿瘤边界,由于血脑屏障的破坏,增强扫描亦不能在术前完全准确、定量地评估肿瘤边界;而纹理分析可提供更多量化信息特征,进而比较精准地区分胶质瘤肿瘤组织与肿瘤周围正常组织。张益杰等^[12]采用支持向量机(support vector machine, SVM)方法对 24 例高级别胶质瘤进行纹理分析,于增强序列图像提取灰度图像

的统计信息特征,结果发现其区别胶质瘤肿瘤与肿瘤周边正常脑组织的准确率达 $(90.72 \pm 2.27)\%$ 。

2.3 预测胶质瘤分子标记物 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类打破了以往仅依靠显微镜进行病理分类的传统,使胶质瘤分类进入分子时代,其特征性分子遗传学标志物包括 1p/19q-共缺失、异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)基因突变、O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT)甲基化和核抗原特异性增殖细胞(Ki-67)等。这些分子标记物对判断预后和选择治疗方案有重要意义,IDH 突变和 MGMT 启动子甲基化均为胶质母细胞瘤不良预后的独立影响因素,显著影响胶质母细胞瘤患者术后无进展生存期和总生存期^[13];同时根据 MGMT 突变可预测胶质母细胞瘤患者术后替莫唑胺化疗的敏感性,MGMT 基因启动子甲基化的胶质瘤患者对化疗、放射治疗更敏感^[13]。有研究^[14]显示,PWI 参数相对脑血容量值(relative cerebral blood volume, rCBV)值预测 IDH 突变型胶质瘤(WHO II、III 级)的准确率为 88%,其主要原理为 IDH 突变代谢物 2-HG 与保持低氧诱导因子 1A(hypoxia-inducing factor-1A, HIF-1A)水平降低有关;而 HIF-1A 是肿瘤血管生成的重要诱导因子,因此,IDH 突变的胶质瘤 rCBV 水平可能低于野生型胶质瘤。1p/19q-共缺失是胶质瘤的分子特征和用于诊断的可靠分子标志物,且存在 1p/19q-共缺失的患者放射治疗和药物化疗后无进展生存期和总生存期更长^[15]。Ki-67 反映肿瘤的增殖,与肿瘤分级呈正相关^[16]。研究^[17]表明,ADC 直方图的最低或第 5 个百分点的值与 Ki-67 指数相关,而高级别胶质瘤平均 ADC 值与 Ki-67 指数无相关性;亦有研究^[7]表明,ADC 直方图的第 5 个百分点的值与 Ki-67 指数呈负相关,熵与 Ki-67 指数呈正相关。Yang 等^[18]对 82 例胶质瘤患者进行纹理分析,评估 5 种纹理特征(包括方向梯度直方图、局部二值模式、游程矩阵、基于分割的分形纹理、Haralick 特征),认为纹理特征可预测胶质母细胞瘤的分子亚型[ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.72]和 12 个月生存率(AUC=0.69)。Chaddad 等^[19]发现,纹理特征分析鉴别胶质母细胞瘤分子亚型的准确率、敏感度和特异度分别为 79.31%、91.67%和 98.75%。以上研究均表明,可以根据纹理特征预测胶质母细胞瘤的分子亚型和生存率。

2.4 胶质瘤的复发与放射治疗后假性进展或放射性坏死的鉴别诊断 假性进展是胶质瘤患者放射治疗

后,尤其是联合替莫唑胺化疗后,早期影像学表现为原有增强病灶增大或肿瘤内出现新的强化区。肿瘤复发时,肿瘤细胞增殖和新生血管形成,而假性进展的病理生理学基础为血管增生、扩张、正常脑血管内皮损伤;而放射性坏死主要表现为脑组织透明变性和纤维素样坏死^[19]。肿瘤复发与放射性坏死的治疗方案不同,活组织检查是区分放射性坏死与肿瘤复发的最可靠方法,但脑肿瘤活检有创,且手术风险较大。常规 MRI 难以鉴别肿瘤复发与假性进展。研究^[20-21]表明,DCE PWI 鉴别肿瘤复发与假性进展的敏感度较高,其中 rCBV 有助于判断新生血管形成。有作者^[22]认为假性进展患者 rCBV 值下降,而肿瘤复发者 rCBV 值升高;受损伤的脑组织血脑屏障破坏,对比剂可快速渗透到血管外,导致 DSC PWI 不能准确评估 rCBV。Matsusue 等^[23]对 15 例经放射治疗的胶质瘤患者行 DWI、DSC PWI 和 MRS 多模态 MR 成像,发现鉴别诊断肿瘤复发与放射性坏死的准确率明显优于任何单一方法,然而,多模态 MR 成像价格昂贵且耗时长,在临床应用中不宜推广。有学者^[24-25]报道,以计算机提取的纹理特征区分放射性坏死与肿瘤复发具有可行性。Chen 等^[26]对 22 例胶质母细胞瘤患者行灰度共生矩阵纹理分析,结果表明其区分肿瘤复发与放射性坏死的敏感度为 75.0%,特异度为 100%,准确率为 86.4%。目前纹理分析用于鉴别肿瘤假性进展或复发尚处于初步探索阶段,最近有研究^[26]表明 DSC PWI 图像的 rCBV 直方图的偏度和峰度变化可定量区分肿瘤假性进展与复发,但峰度和偏度为一阶统计特征,只考虑单个像素的属性,不能反映图像内像素的空间关系,对其应用价值还需进一步观察。

2.5 胶质瘤治疗反应与疗效的评估 在肿瘤治疗前预测治疗反应和在治疗过程中监测疗效及并发症有利于制订个性化治疗方案。DCE-MRI 以对比剂首过技术为基础,假设血脑屏障未破坏,忽略了渗漏到血管外间隙的对比剂。而胶质瘤、尤其是恶性胶质瘤几乎总伴随血脑屏障破坏,因此在胶质瘤中应用 DCE-MRI 测量的参数有可能被低估。司志超等^[27]应用抗血管药物 CA4DP 治疗大鼠 C6 胶质瘤动物模型,采用纹理分析方法对治疗前后的 PWI 图像进行分析,结果发现抗血管药物治疗后早期纹理特征即可出现变化,早于肿瘤血流灌注参数的变化,提示纹理分析法可对早期预测及判断胶质瘤疗效。

3 挑战与展望

影像学和病理学均为基于组织形态的诊断技术,

在胶质瘤的诊断中具有举足轻重的作用。在分子及基因水平的不断发展,使得病理学已率先迈入精准医疗的大门。而影像学能否在胶质瘤的无创诊疗中发挥重要作用,是当前胶质瘤影像学在精准医疗时代面临的新课题。目前 MRI 纹理分析在胶质瘤的诊断、分级和评价疗效中发挥重要作用,在不久的将来,有望精准探测胶质瘤的各项内在特征。另一方面,纹理分析研究还面临许多挑战:①大多研究均为单中心小样本探索,且几乎均为回顾性研究,所得结论缺乏广泛验证支持,临床证据尚不充分,还需要进行前瞻性、多中心、大样本研究;②目前影像学设备缺乏同一的图像获取和成像算法标准,同一机器的不同次采集、不同机器的采集均可影响影像组学特征的稳定性,重复性较差;③纹理分析特征参数多,预测准确率受特征参数、特征筛选方法和分类器的影响,更准确、广泛适用的特征选择和模式识别方法是纹理分析的发展方向。

[参考文献]

- [1] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6):803-820.
- [2] Li-Chun Hsieh K, Chen CY, Lo CM. Quantitative glioma grading using transformed gray-scale invariant textures of MRI. *Comput Biol Med*, 2017, 83:102-108.
- [3] El-Serougy L, Abdel Razek AA, Ezzat A, et al. Assessment of diffusion tensor imaging metrics in differentiating low-grade from high-grade gliomas. *Neuroradiol J*, 2016, 29(5):400-407.
- [4] Wang Q, Zhang H, Zhang J, et al. The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high-from low-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 2016, 26(8):2670-2684.
- [5] Eliat PA, Olivié D, Saikali S, et al. Can dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging combined with texture analysis differentiate malignant glioneuronal tumors from other glioblastoma? *Neurol Res Int*, 2012, 2012:195176.
- [6] Zacharaki EI, Wang S, Chawla S, et al. Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. *Magn Reson Med*, 2009, 62(6):1609-1618.
- [7] Ryu YJ, Choi SH, Park SJ, et al. Glioma: Application of whole-tumor texture analysis of diffusion-weighted imaging for the evaluation of tumor heterogeneity. *PLoS One*, 2014, 9(9):e108335.
- [8] Skogen K, Schulz A, Dormagen JB, et al. Diagnostic performance of texture analysis on MRI in grading cerebral gliomas. *Eur J Radiol*, 2016, 85(4):824-829.
- [9] 王敏红,冯湛. MR 纹理分析鉴别诊断脑胶质母细胞瘤和单发转

- 移瘤的价值. 中国医学影像技术, 2017, 33(12):1784-1787.
- [10] 张国琴, 陈鑫, 张思静, 等. T2WI 直方图鉴别诊断脑胶质母细胞瘤与单发转移瘤的价值. 中国医学影像技术, 2017, 33(12):1779-1783.
- [11] Hsieh KL, Tsai RJ, Teng YC, et al. Effect of a computer-aided diagnosis system on radiologists' performance in grading gliomas with MRI. PLoS One, 2017, 12(2):e0171342.
- [12] 张益杰, 程敬亮, 李娅. 磁共振图像的纹理分析在界定高级别脑胶质瘤边界中的应用. 临床放射学杂志, 2017, 36(3):315-318.
- [13] Rivera AL, Pelloski CE, Gilbert MR, et al. MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma. Neuro Oncol, 2010, 12(2):116-121.
- [14] Kickingereder P, Sahm F, Radbruch A, et al. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. Sci Rep, 2015, 5:16238.
- [15] Fellah S, Caudal D, De Paula AM, et al. Multimodal MR imaging (diffusion, perfusion, and spectroscopy): Is it possible to distinguish oligodendroglial tumor grade and 1p/19q codeletion in the pretherapeutic diagnosis. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(7):1326-1333.
- [16] Kiss R, Dewitte O, Decaestecker C, et al. The combined determination of proliferative activity and cell density in the prognosis of adult patients with supratentorial high-grade astrocytic tumors. Am J Clin Pathol, 1997, 107(3):321-331.
- [17] Higano S, Yun X, Kumabe T, et al. Malignant astrocytic tumors: Clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. Radiology, 2006, 241(3):839-846.
- [18] Yang D, Rao G, Martinez J, et al. Evaluation of tumor-derived MRI-texture features for discrimination of molecular subtypes and prediction of 12-month survival status in glioblastoma. Med Phys, 2015, 42(11):6725-6735.
- [19] Chaddad A, Tanougast C. Extracted magnetic resonance texture features discriminate between phenotypes and are associated with overall survival in glioblastoma multiforme patients. Med Biol Eng Comput, 2016, 54(11):1707-1718.
- [20] Li Z, Zhou Q, Li Y, et al. Mean cerebral blood volume is an effective diagnostic index of recurrent and radiation injury in glioma patients: A meta-analysis of diagnostic test. Oncotarget, 2017, 8(9):15642-15650.
- [21] Snelling B, Shah AH, Buttrick S, et al. The Use of MR perfusion imaging in the evaluation of tumor progression in gliomas. J Korean Neurosurg Soc, 2017, 60(1):15-20.
- [22] 王季华, 张在云, 李晓梅, 等. MRS 联合 ASL 在高级别脑胶质瘤假性进展诊断中的应用. 医学影像学杂志, 2016, 26(7):1153-1156.
- [23] Matsusue E, Fink JR, Rockhill JK, et al. Distinction between glioma progression and post-radiation change by combined physiologic MR imaging. Neuroradiology, 2010, 52(4):297-306.
- [24] Tiwari P, Prasanna P, Wolansky L, et al. Computer-extracted texture features to distinguish cerebral radionecrosis from recurrent brain tumors on multiparametric MRI: A feasibility study. AJNR Am J Neuroradiol, 2016, 37(12):2231-2236.
- [25] Pallavi T, Prateek P, Lisa R, et al. Texture descriptors to distinguish radiation necrosis from recurrent brain tumors on multi-parametric MRI. Proc SPIE Int Soc Opt Eng, 2014, 9035:90352B.
- [26] Chen X, Wei X, Zhang Z, et al. Differentiation of true-progression from pseudoprogression in glioblastoma treated with radiation therapy and concomitant temozolomide by GLCM texture analysis of conventional MRI. Clin Imaging, 2015, 39(5):775-780.
- [27] 司志超, 庞琦, 王汉斌, 等. 纹理分析法对胶质瘤早期抗血管治疗的疗效评价. 中华神经外科杂志, 2007, 23(3):214-216.

本刊可以直接使用的英文缩略语(四)

心电图(electrocardiogram, ECG)
 仿真内镜(virtual endoscope, VE)
 微血管密度(microvessel density, MVD)
 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)
 受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)
 医学数字成像和传输(digital imaging and communications in medicine, DICOM)

图像存储与传输系统(picture archiving and communications system, PACS)
 感兴趣区(region of interest, ROI)
 曲线下面积(area under curve, AUC)
 二维(two-dimensional, 2D)
 三维(three-dimensional, 3D)
 四维(four-dimensional, 4D)
 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)