

Contrast-enhanced MRI gray-scale histogram analysis in differential diagnosis of glioblastoma, lymphoma and solitary brain metastasis

REN Qi, CHENG Jingliang*, MA Zhen, ZHANG Yong

(Department of MRI, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,
Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of whole-tumor histogram analysis of enhanced-MRI in differential diagnosis of glioblastoma multiform (GBM), primary central nervous system lymphoma (PCNSL) and solitary brain metastasis (SMT). **Methods** Totally 29 patients of GBM (GBM group), 38 of PCNSL (PCNSL group) and 28 of SMT (SMT group) underwent enhanced-MRI. The histogram distribution of gray-scale in enhanced tumors were obtained from the whole-tumor voxels in the contrast-enhanced lesions. The parameters including the mean, variance, kurtosis, skewness, the first percentile (Perc. 01%), the 10th percentile (Perc. 10%), the 50th percentile (Perc. 50%), the 90th percentile (Perc. 90%) and the 99th percentile (Perc. 99%) were obtained and compared among 3 groups. **Results** Except for Perc. 99%, the mean, variance, kurtosis, skewness, Perc. 01%, Perc. 10%, Perc. 50% and Perc. 90% had significant differences among 3 groups. Only skewness had statistical differences between GBM group and PCNSL group, GBM group and SMT group, as well as PCNSL group and SMT group. AUC of ROC curve of skewness in differentiating GBM group and PCNSL group, GBM group and SMT group, PCNSL group and SMT group were 0.97, 0.70 and 0.87, respectively (all $P < 0.05$). **Conclusion** The skewness from histogram analysis of enhanced-MRI facilitates the differentiation among GBM, SMT and PCNSL, especially in differentiating GBM and PCNSL.

[Key words] Magnetic resonance imaging; Glioblastoma; Lymphoma; Metastatic tumor; Histogram

DOI:10.13929/j.1672-8475.201712044

MRI 增强灰度直方图鉴别诊断胶质母细胞瘤、脑淋巴瘤和单发转移瘤

任 琦,程敬亮*,马 桢,张 勇

(郑州大学第一附属医院磁共振科,河南 郑州 450052)

[摘 要] **目的** 探讨 MRI 增强灰度直方图鉴别诊断胶质母细胞瘤(GBM)、原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)和单发脑转移瘤(SMT)的价值。**方法** 回顾性分析 29 例 GBM(GBM 组)、38 例 PCNSL(PCNSL 组)和 28 例 SMT(SMT 组)患者的 MRI 资料。分析肿瘤增强全域灰度直方图分布参数均值、方差、偏度、峰度及第 1、10、50、90、99 百分位数(Perc. 01%、Perc. 10%、Perc. 50%、Perc. 90%、Perc. 99%),比较 3 组间参数差异。**结果** 除 Perc. 99%外,3 组间均值、方差、偏度、峰度、Perc. 01%、Perc. 10%、Perc. 50%、Perc. 90%差异均具有统计学意义。GBM 组与 PCNSL 组、GBM 组与 SMT 组、PCNSL 组与 SMT 组间偏度差异有统计学意义,其鉴别诊断 GBM 与 PCNSL、GBM 与 SMT、PCNSL 与 SMT 的曲线下面积分别为 0.97、0.70 和 0.87(P 均 < 0.05)。**结论** MRI 增强肿瘤全域灰度直方图参数可作为鉴别 GBM、PCNSL 和 SMT 的辅助方法,以偏度鉴别 GBM 和 PCNSL 的效能最高。

[第一作者] 任琦(1993—),女,江西南昌人,在读硕士。研究方向:中枢神经系统影像诊断。E-mail: renqiren123@126.com

[通信作者] 程敬亮,郑州大学第一附属医院磁共振科,450052。E-mail: cjr.chjl@vip.163.com

[收稿日期] 2017-12-22 **[修回日期]** 2018-06-06

[关键词] 磁共振成像;胶质母细胞瘤;淋巴瘤;转移瘤;直方图

[中图分类号] R739.41; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2018)10-0610-05

胶质母细胞瘤(glioblastoma multiform, GBM)、原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)和单发脑转移瘤(solitary brain metastasis, SMT)的影像学表现相似,传统 MRI 鉴别价值存在争议。MRI 直方图分析可客观地量化肿瘤 MRI 内体素的信号强度分布,有助于诊断肿瘤、评估其生物学侵袭性及预测治疗反应^[1]。本研究以 MR 肿瘤全域增强图像为 ROI,提取其内灰度值分布情况并分析,探讨 MRI 增强灰度直方图分析鉴别诊断 GBM、PCNSL 和 SMT 的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 5 月—2017 年 10 月 95 例于我院就诊的脑肿瘤患者资料。其中 GBM 29 例(GBM 组),男 17 例,女 12 例,年龄 10~69 岁,平均(51.2±14.5)岁;PCNSL 38 例(PCNSL 组),男 17 例,女 21 例,年龄 33~81 岁,平均(57.1±12.5)岁;SMT 28 例(SMT 组),男 15 例,女 13 例,年龄 36~76 岁,平均(59.8±10.3)岁。PCNSL 组包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 37 例,淋巴浆细胞性淋巴瘤 1 例,均无获得性免疫缺陷。28 例 SMT 中,原发肿瘤包括肺癌 24 例(腺癌 18 例,神经内分泌癌 4 例,鳞癌 2 例)、乳腺癌 2 例(浸润性导管癌 1 例、病理类型不明 1 例)和胃腺癌 2 例。纳入标准:①术前于我院接受颅脑 MR 检查,图像质量佳;②MR 检查前无任何影响肿瘤形态学特征的医疗行为,如穿刺活检、放化疗等;③术后病理确诊为 GBM、PCNSL 或 SMT。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 采用 Siemens Skyra 3.0T MR 仪,32 通道标准头颈联合线圈。扫描序列及参数:轴位 T1WI,TR 240 ms, TE 2.5 ms;轴位 T2WI,TR 5 000 ms, TE 117 ms;轴位 T2 FLAIR,TR 6 500 ms,TE 85 ms。增强扫描采用高压注射器注射对比剂 Gd-DTPA,剂量 0.2 mmol/kg 体

质量,流率 2 ml/s,之后按 0.5 ml/kg 体质量生理盐水以同速率进行注射冲洗;再行轴位、矢状位、冠状位 T1WI 增强扫描,TR 240 ms,TE 2.5 ms;FOV 24 cm×24 cm,矩阵 256×256,层厚 5 mm,层间距 1.65 mm。

1.2.2 图像分析 以 BMP 格式导出所有病例注射对比剂 107 s 后的矢状位增强 T1WI,保持图像窗宽、窗位一致。由 1 名具有 2 年以上中枢神经系统诊断经验的影像学医师在高年资医师指导下采用盲法勾画 ROI,并于 1 周后重复勾画 1 次。利用 MaZda 软件在所有层面图像沿肿瘤边缘手动勾画 ROI(包括囊变、出血、坏死区域)。软件自动生成 ROI 灰度均值、方差、偏度、峰度、第 1、10、50、90、99 百分位数(Perc.01%、Perc.10%、Perc.50%、Perc.90%和 Perc.99%)等参数。见图 1。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计分析软件。以组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评估观察者内一致性。以 Kolmogorov-Smirnov 进行正态性检验,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料用中位数(上下四分位数)表示。多组样本间比较采用单因素方差分析或 Kruskal-

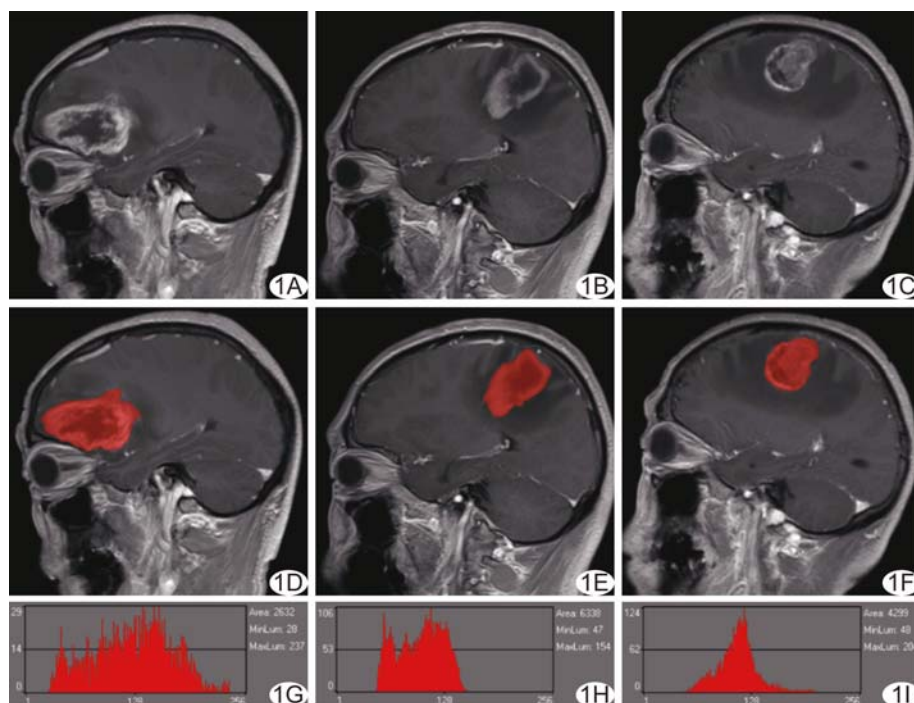


图 1 GBM、PCNSL、SMT 增强直方图分析 A、D、G. 分别为 GBM 矢状位增强图像、软件勾画 ROI 图像、ROI 灰度分布直方图; B、E、H. 分别为 PCNSL 矢状位增强图像、软件勾画 ROI 图像、ROI 灰度分布直方图; C、F、I. 分别为 SMT 矢状位增强图像、软件勾画 ROI 图像、ROI 灰度分布直方图

Wallis H 检验,对差异有统计学意义的参数采用 LSD-*t* 检验或 Dunn-Bonferroni 检验进行多重比较。采用 MedCalc 软件分析 ROC 曲线,获得鉴别诊断 GBM、PCNSL、SMT 的直方图参数 ROC 曲线的 AUC、诊断阈值、敏感度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一致性评价 同一医师 2 次勾画 ROI 的灰度均值、方差、偏度、峰度、Perc.01%、Perc.10%、Perc.50%、Perc.90%、Perc.99% 的 ICC 分别为 0.991、0.993、0.980、0.968、0.977、0.989、0.983、0.998 和 0.994,一致性均较好。

2.2 3 组增强 MRI 直方图参数比较 3 组肿瘤间均

值、方差、偏度、峰度、Perc.01%、Perc.10%、Perc.50%、Perc.90% 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05),见表 1。两两比较,GBM 与 PCNSL 组间均值、方差、偏度、Perc.01%、Perc.10%、Perc.50%、Perc.90% 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05),GBM 与 SMT 组间仅偏度差异有统计学意义 ($P < 0.05$),PCNSL 与 SMT 组间均值、偏度、峰度、Perc.01%、Perc.10%、Perc.50%、Perc.90% 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05),见表 2。

2.3 ROC 曲线分析 偏度鉴别 GBM 与 PCNSL 的 AUC(0.97)最大,敏感度(97.37%)、特异度(93.10%)均最高,见表 3;偏度鉴别 GBM 与 SMT 的阈值为 0.18, AUC 为 0.70,敏感度、特异度分别为 64.29%、72.41%;

表 1 3 组增强 MRI 直方图参数比较

组别	均值	方差	偏度	峰度
GBM 组($n=29$)	106.78±24.36	755.27(509.19,1339.44)	0.51±0.48	-0.013(-0.34,1.05)
PCNSL 组($n=38$)	134.45±24.64	572.32±332.38	-0.61±0.45	-0.060(-0.43,0.84)
SMT 组($n=28$)	111.29±28.42	614.13±386.93	0.14±0.54	0.550(0.13,0.98)
F/Z 值	11.35	9.13	45.78	6.36
P 值	<0.01	0.01	<0.01	0.04

组别	Perc.01%	Perc.10%	Perc.50%	Perc.90%	Perc.99%
GBM 组($n=29$)	58.83±18.92	73.39±21.89	103.30±26.99	145.50±31.44	178.93±34.16
PCNSL 组($n=38$)	78.29±18.57	102.28±23.64	137.70±25.49	160.53±27.14	174.21±28.40
SMT 组($n=28$)	61.70±20.47	82.10±24.81	111.29±30.29	140.16±32.05	169.19±35.19
F/Z 值	10.18	13.51	14.68	4.18	0.65
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.53

表 2 3 组多重比较结果(P 值)

组别	均值	方差	偏度	峰度	Perc.01%	Perc.10%	Perc.50%	Perc.90%
GBM 组 vs PCNSL 组	<0.001	0.013	<0.001	1.000	<0.001	<0.001	<0.001	0.045
GBM 组 vs SMT 组	0.501	0.054	0.005	0.171	0.575	0.165	0.274	0.502
PCNSL 组 vs SMT 组	0.001	1.000	<0.001	0.046	0.001	0.001	<0.001	0.008

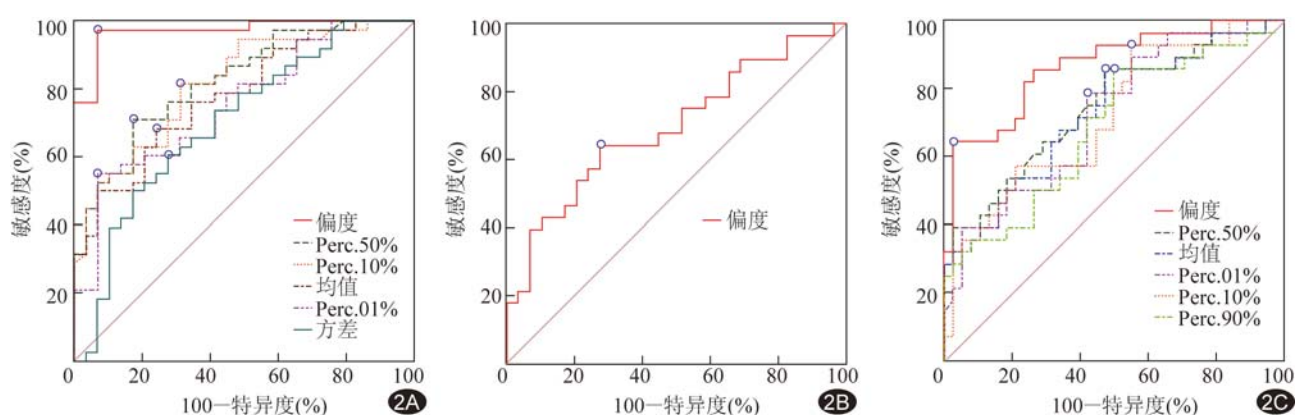


图 2 灰度直方图参数鉴别 GBM、PCNSL、SMT 的 ROC 曲线 A. 鉴别 GBM 与 PCNSL 的 ROC 曲线; B. 鉴别 GBM 与 SMT 的 ROC 曲线; C. 鉴别 PCNSL 与 SMT 的 ROC 曲线

表 3 灰度直方图参数鉴别 GBM 与 PCNSL 的 ROC 分析结果

参数	AUC	P 值	阈值	敏感度(%)	特异度(%)
均值	0.78	0.000 1	125.00	68.42	75.86
方差	0.70	0.002 0	567.90	60.53	72.41
偏度	0.97	0.000 1	-0.08	97.37	93.10
Perc. 01%	0.76	0.000 1	80.38	55.26	93.10
Perc. 10%	0.82	0.000 1	82.33	81.58	68.97
Perc. 50%	0.83	0.000 1	124.75	71.05	82.76
Perc. 90%	0.70	0.002 9	164.83	52.63	86.21

表 4 灰度直方图参数鉴别 PCNSL 与 SMT 的 ROC 分析结果

参数	AUC	P 值	阈值	敏感度(%)	特异度(%)
均值	0.73	0.000 4	133.72	85.71	52.63
偏度	0.87	0.000 1	0.08	64.29	97.37
峰度	0.67	0.009 9	0.04	85.71	52.63
Perc. 01%	0.72	0.000 5	79.25	78.57	57.89
Perc. 10%	0.72	0.000 8	107.00	92.86	44.74
Perc. 50%	0.75	<0.000 1	135.00	85.71	52.63
Perc. 90%	0.69	0.006 1	164.83	85.71	50.00

偏度鉴别 PCNSL 与 SMT 的 AUC(0.87)最大、特异度(97.37%)最高, Perc. 10%鉴别 PCNSL 与 SMT 的敏感度(92.86%)最高,见表 4、图 2。

3 讨论

手术辅以放化疗是目前常用于治疗 GBM 的方案。对于 PCNSL 患者,术后生存获益少,且神经功能缺陷风险增加^[2],因此手术不作为治疗首选,通常在穿刺确诊后使用高剂量联合放化疗^[3]。PCNSL 活检前常使用类固醇激素降低颅内压,由此可能干扰病理诊断结果^[4]。病史是诊断 SMT 的重要线索,对于 SMT 患者,需要进行系统的临床及影像学检查,以确定原发肿瘤及其远处转移位置。由于 GBM、PCNSL 和 SMT 的治疗方案、手术计划及预后不同,对其鉴别具有重要临床意义。

纹理分析可量化显示人眼察觉不到的细微差异^[3],描述的是医学图像中像素灰度的空间分布,可用于数字图像分析,反映病变的组织类型和病理特征^[5],已在人工智能医学影像领域中引起越来越多的关注。作为图像纹理的一级特征^[5],灰度直方图描述的是肿瘤内每个灰度级出现的频率,而非像素的相对空间位置,与局部脑血容量、局部脑血流量等血流动力学灌注参数不同,灰度直方图分析无直接的生理意义,然而这些描述性特征是 MR 扫描仪将组织结构和功能特征具体可视化的结果。

既往基于 MRI 的纹理分析涉及鉴别放射性治疗

所致坏死和复发肿瘤^[6]、GBM 患者生存预测^[7]、脑胶质瘤分级^[8]、鉴别不同类型肺肿瘤患者的脑转移瘤^[9]及预测髓母细胞瘤复发风险^[10]等方面,目前基于增强 MRI 鉴别 GBM、PCNSL 和 SMT 的灰度直方图分析研究较少。本研究中的灰度直方图分析针对 GBM、SMT、PCNSL 增强 MRI 中 ROI 内不同灰度出现的频率直方图及相关参数。

本研究中 PCNSL 组均值显著高于 GBM、SMT 组,而 GBM 组与 SMT 组间均值差异无统计学意义, Perc. 01%、Perc. 10%、Perc. 50%、Perc. 90%也保持了上述特征,增强 MRI 中 PCNSL 组灰度均值明显高于 GBM 组和 SMT 组,可能是由于

GBM 多伴有坏死无强化区、SMT 常为环形强化导致强化时灰度均值较低;结合 PCNSL 强化时灰度均值的负偏分布,提示 PCNSL 总体强化均值虽较高,但强化灰度均值趋于低值,可能与 PCNSL 新生血管形成少及血管结构异常导致摄取对比剂能力受限有关^[11]。

方差反映数据的离散程度。本研究中 GBM 组灰度直方图的方差值显著高于 PCNSL 组($P<0.05$),提示 GBM 增强时灰度分布变异较大,可能与 GBM 常伴出血、坏死有关,而 PCNSL 组方差值较低,即强化程度更为均匀。灰度直方图分析参数量化了这些传统的主观性概念。

偏度表示分布形态的对称性,表明数据分布相对平均值的不对称程度^[12],范围为 $[-1,1]$ 。在 MaZda 获得的灰度直方图中,正值表明分布集中于右侧并趋向于较大值(灰度偏白);负值相反。偏度绝对值越大,分布形态越偏离正态分布。本研究 GBM 和 SMT 的灰度分布直方图趋于正偏,PCNSL 则为负偏,且绝对值较 GBM 和 SMT 明显增大。GBM 正偏程度较大,提示 GBM 强化时 ROI 内灰度高值出现频率较多,且其方差较大,表明 GBM 强化后灰阶之间对比度更大(图 1)。

峰度表示灰度值总体分布形态的平坦程度,反映该图像灰度频数分布形态比正态分布更为尖锐或平坦,尖锐者峰度值为正,相反为负^[12]。本研究 SMT 组峰度显著高于 PCNSL 组,而其方差差异无统计学意

义,提示在离散程度无显著差异的情况下,SMT 增强时灰度分布更为尖锐。脉管系统特征的不同可能造成增强后图像灰度直方图分布参数峰度的差异。Li 等^[9]发现,纹理分析可有效鉴别不同类型肺肿瘤来源的脑转移瘤。由于 SMT 的脉管系统与原发性肿瘤相似^[13],本研究中 SMT 多为肺腺癌转移瘤(18/28),可能导致增强图像上 SMT 某些灰度值频数的显著增多,峰度较高可能反映原发性肿瘤组织学起源较为单一。

本研究中偏度除在鉴别 GBM 与 SMT 时 AUC(0.70)相对较低之外,其鉴别 GBM 与 PCNSL、PCNSL 与 SMT 的 AUC(0.97、0.87)均高于既往研究^[2,13-16]。ROC 曲线分析确定的偏度诊断阈值有适当重叠,但由于 GBM 与 SMT 的直方图参数中仅偏度有统计学意义,使其成为唯一能同时鉴别这 3 种肿瘤的参数,对于鉴别 GBM 与 PCNSL 诊断效能最高。可能是 GBM 和 PCNSL 不同的血液灌注程度和血管渗透性^[2]导致了这一结果。

本研究的局限性:①属回顾性分析,选择偏倚不可避免;②缺少直接的病理学证据验证直方图参数与病理组织学的相关性;③所获结果的实用性和准确率尚需大样本量前瞻性研究证实。

综上所述,灰度直方图参数有助于鉴别 GBM、PCNSL 和 SMT,偏度鉴别诊断效能高,尤其在鉴别 GBM 和 PCNSL 时效能出色,有望成为使患者受益的辅助诊断方法。

[参考文献]

- [1] Hu XX, Yang ZX, Liang HY, et al. Whole-tumor MRI histogram analyses of hepatocellular carcinoma: Correlations with Ki-67 labeling index. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(2):383-392.
- [2] Lin X, Lee M, Buck O, et al. Diagnostic accuracy of T1-weighted dynamic contrast-enhanced-MRI and DWI-ADC for differentiation of glioblastoma and primary CNS lymphoma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(3):485-491.
- [3] Kunimatsu A, Kunimatsu N, Kamiya K, et al. Comparison between glioblastoma and primary central nervous system lymphoma using MR image-based texture analysis. *Magn Reson Med Sci*, 2018, 17(1):50-57.
- [4] Cha S, Knopp EA, Johnson G, et al. Intracranial mass lesions: Dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology*, 2002, 223(1):11-29.
- [5] Liu Y, Xu X, Yin L, et al. Relationship between glioblastoma heterogeneity and survival time: An MR imaging texture analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(9):1695-1701.
- [6] 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.
- [7] Lee J, Jain R, Khalil K, et al. Texture feature ratios from relative CBV maps of perfusion MRI are associated with patient survival in glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(1):37-43.
- [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] Li Z, Mao Y, Li H, et al. Differentiating brain metastases from different pathological types of lung cancers using texture analysis of T1 postcontrast MR. *Magn Reson Med*, 2016, 76(5):1410-1419.
- [10] 朱晨迪, 张勇, 程敬亮, 等. MRI 灰度直方图分析在髓母细胞瘤复发风险评估中的应用. *中国介入影像与治疗学*, 2017, 14(8):480-483.
- [11] Kickingeder P, Sahm F, Wiestler B, et al. Evaluation of microvascular permeability with dynamic contrast-enhanced MRI for the differentiation of primary CNS lymphoma and glioblastoma: Radiologic-pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(8):1503-1508.
- [12] 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.
- [13] Lu S, Gao Q, Yu J, et al. Utility of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating glioblastoma, primary central nervous system lymphoma and brain metastatic tumor. *Eur J Radiol*, 2016, 85(10):1722-1727.
- [14] Lin L, Xue Y, Duan Q, et al. The role of cerebral blood flow gradient in peritumoral edema for differentiation of glioblastomas from solitary metastatic lesions. *Oncotarget*, 2016, 7(42):69051-69059.
- [15] Lu S, Wang S, Gao Q, et al. Quantitative evaluation of diffusion and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for differentiation between primary central nervous system lymphoma and glioblastoma. *J Comput Assist Tomogr*, 2017, 41(6):898-903.
- [16] Bauer AH, Erly W, Moser FG, et al. Differentiation of solitary brain metastasis from glioblastoma multiforme: A predictive multiparametric approach using combined MR diffusion and perfusion. *Neuroradiology*, 2015, 57(7):697-703.