

表观扩散系数直方图在胶质瘤分级中的价值

王翅鹏¹, 王 叶¹, 熊 飞¹, 黄文才¹, 吴 艳², 谭惠斌¹, 程少容¹,
王 鹰¹, 李国雄¹, 马廉亭³, 徐国政³

(1 中国人民解放军武汉总医院放射科; 3 神经外科, 湖北 武汉 430070;

2 武汉市中心医院放射科, 湖北 武汉 430014)

摘要:目的 探讨基于肿瘤全域的 ADC 直方图对于胶质瘤分级的价值。方法 回顾性分析 16 例经病理证实为胶质瘤且术前接受过常规 MRI、DWI 患者的影像资料, 其中低级别胶质瘤 7 例(Ⅱ级 7 例), 高级别胶质瘤 9 例(Ⅲ级 3 例、Ⅳ级 6 例), 记录胶质瘤的 ADC 直方图参数, 并采用独立样本 *t* 检验(正态分布)或 *Mann-Whitney U* 检验(偏态分布), 利用 ROC 曲线评价 ADC 直方图参数鉴别诊断高、低级别胶质瘤的效能。结果 低级别胶质瘤以负偏态分布为主, 高级别胶质瘤以正偏态分布为主。高、低级别胶质瘤第 25 百分位数 ADC(ADC_{25th})值、第 50 百分位数 ADC(ADC_{50th})值、ADC 平均(ADC_{mean})值及偏度值差异有统计学意义(*P* 均 < 0.05)。ADC_{25th}、偏度值鉴别高、低级别胶质瘤的效能最高, AUC 均为 0.905。结论 基于肿瘤全域的 ADC 直方图分析有助于胶质瘤的分级, ADC_{25th}、偏度值具有良好的诊断效能。

关键词: 胶质瘤; 磁共振成像; 表观扩散系数直方图

DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2019.01.003

中图分类号: R739.41; R445.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1671(2019)01-0011-04

Histogram of apparent diffusion coefficient in the classification of gliomas

WANG Chi-peng¹, WANG Ye¹, XIONG Fei¹, HUANG Wencai¹, WU Yan², TAN Huibin¹,
CHENG Shaorong¹, WANG Ying¹, LI Guoxiong¹, MA Lianting³, XU Guozheng³

(1 Department of Radiology; 3 Department of Neurosurgery, Wuhan General Hospital of PLA,

Wuhan 430070, China; 2 Department of Radiology, the Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, China)

Abstract: Objective To explore the utility of histogram of ADC based on entire tumor volume data in the classification of gliomas. **Methods** Sixteen patients with glioma enrolled in this retrospective study, who underwent preoperative routine head MRI sequences and DWI. All tumors were confirmed pathologically, including 7 low grade gliomas (LGG) (grade II: 7) and 9 high grade gliomas (HGG) (grade III: 3; grade IV: 6). The whole-lesion parameters from ADC histogram were measured in each patients. All parameters between LGG and HGG were compared by using the independent-samples *t* test (gaussian distribution) or *Mann-Whitney U* test (skewed distribution). ROC curve analysis was used to assess the diagnostic performance of ADC histogram in distinguishing the two groups. **Results** The negative skewness of ADC histograms were mostly seen in the LGG group, while the positive skewness were presented in the majority of HGG group. ADC_{25th}, ADC_{50th}, ADC_{mean} and skewness values were proved to be significant parameters for differentiating HGG from LGG (*P* < 0.05). ADC_{25th} and skewness both achieved the highest AUC (0.905) in differentiating HGG from LGG. **Conclusion** Histogram analysis of ADC maps based on entire tumor volume can be a useful tool for grading gliomas. The diagnostic performance of ADC_{25th} and skewness both are the highest.

Key words: glioma; magnetic resonance imaging; apparent diffusion coefficient histogram

脑胶质瘤是最常见的中枢神经上皮肿瘤, 根据分化程度不同分为低级别胶质瘤(WHO I~II级)和高级别胶质瘤(WHO III~IV级), 两者的治疗方案及预后具有显著差异, 故胶质瘤的分级一直是影像学研究的

热点^[1]。DWI 是目前唯一能够无创反映活体组织水分子微观运动状况, 揭示生物组织的微观结构, 间接反映肿瘤异质性和侵袭性的影像检查方法^[2]。本研究旨在探索基于肿瘤全域的 ADC 直方图分析在胶质瘤分级中的应用价值。

作者简介: 王翅鹏(1987-), 男, 湖北省荆州市人, 在读硕士, 主治医师。研究方向: 中枢 MR 影像诊断及基础研究。现工作单位: 武汉平安好医医学影像诊断中心。

通信作者: 熊 飞, E-mail: 4838524@qq.com

基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会重点支撑项目(WJ2017Z021)。

1 资料与方法

1.1 患者筛选 筛选出 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在中国人民解放军武汉总医院行 MRI 检查的脑肿瘤

患者 164 例,对符合以下纳入和排除标准的患者进行回顾性分析。纳入标准:(1)术后组织病理学诊断为胶质瘤;(2)术前检查包括颅脑 MRI 平扫、增强及 DWI 检查。排除标准:(1)术前影像检查发现肿瘤合并钙化;(2)图像质量欠佳,不能用于分析和评价;(3)肿瘤体积小(最大径 ≤ 2 cm);(4)MRI 检查前经历过抗肿瘤治疗。

最终排除 148 例,共纳入 16 例患者,其中男 7 例,女 9 例,年龄 10~83 岁,平均(46 \pm 21.4)岁。低级别胶质瘤 7 例(Ⅱ级 7 例),高级别胶质瘤 9 例(Ⅲ级 3 例,Ⅳ级 6 例)。

1.2 检查方法 采用美国 GE 公司 Signa HDxt 1.5T 超导型 MRI 扫描仪,8 通道头线圈。患者取仰卧位,头先进。扫描序列如下:自旋回波序列横轴位 T₁WI (TR 400 ms,TE 9.0 ms,FOV 220 mm \times 220 mm,矩阵 512 \times 512,层厚 6 mm),快速自旋回波序列轴位 T₂WI (TR 3 900 ms,TE 110 ms,FOV 220 mm \times 220 mm,矩阵 512 \times 512,层厚 6 mm),对比增强自旋回波序列轴位 T₁WI+C (TR 400 ms,TE 9.0 ms,FOV 220 mm \times 220 mm,矩阵 512 \times 512,层厚 6 mm),平面回波 DWI 扫描 (TR 5 000 ms,TE 79 ms,b=0、1 000 s/mm²,FOV 220 mm \times 220 mm,矩阵 256 \times 256,层厚 6 mm)。使用 GE 公司图像后处理工作站 ADW4.6 重建出 ADC 图。

1.3 图像分析 将 DICOM 格式的 ADC 图导入直方图软件 Firevoxel,由 2 名具有 8 年以上影像诊断经验的放射科医师采用双盲法参照同层面 T₁WI 增强及 T₂WI 图像,在每层 ADC 图上沿肿瘤的内边缘(包含出血、坏死及囊变区并避开瘤周水肿)描绘 ROI。利用 Firevoxel 软件将每层 ROI 累加为 1 个 3D ROI,计算并记录肿瘤的直方图参数[最小 ADC(ADC_{min})、最大 ADC(ADC_{max})、ADC 平均(ADC_{mean})值、偏度、峰度、值域、不均匀指数]。将 Firevoxel 生成的所有体素的信号强度数据导入 SPSS 20.0,重建出 ADC 直方图并记录各百分位数 ADC 值。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 20.0 统计软件进行统

计学分析。采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient,ICC)评估 2 名医师记录结果的一致性,若一致性好,则取 2 名医师结果的平均值作为最终结果,若一致性差,则 2 名医师通过共同协商确定 ROI,重新计算并记录 ADC 直方图参数,采用该结果作为最终结果。采用 Levene 方差齐性检验评价计量资料是否符合正态分布,正态分布的资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态分布的资料采用中位数(上、下四分位数)表示。采用独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney 检验比较高、低级别胶质瘤间 ADC 直方图参数差异,利用 ROC 曲线来确定各 ADC 直方图参数对鉴别高、低级别胶质瘤的效能。

2 结果

2.1 一致性评估 2 名医师测量记录 ADC 直方图参数的 ICC 值均 >0.75 ,提示一致性均好,故采用 2 名医师的平均值作为最终结果。

2.2 高、低级别胶质瘤 MRI 及 ADC 直方图表现 高、低级别胶质瘤的典型病例及 ADC 直方图表现见图 1,2。低级别胶质瘤的 ADC_{min}、ADC_{max}、ADC_{mean} 及各百分位数 ADC 值均高于高级别胶质瘤,其中 ADC_{mean}、ADC_{25th}、ADC_{50th} 值差异有统计学意义,低级别胶质瘤的偏度值低于高级别胶质瘤,2 组差异有统计学意义(表 1)。其余 ADC 直方图参数差异无统计学意义。

2.3 ADC 直方图参数诊断效能 ADC_{25th}、偏度值鉴别高、低级别胶质瘤的效能最高,AUC 均为 0.905。当 ADC_{25th} 以 1.052×10^{-6} mm²/s 为截断值时,敏感度和特异度分别为 77.8%、100.0%。当偏度值以 0.232 3 为截断值时,敏感度和特异度分别为 100.0%、71.4%。ADC_{mean}、ADC_{50th} 鉴别诊断高、低级别胶质瘤的诊断效能较 ADC_{25th}、偏度值稍弱(表 2,图 3)。

3 讨论

以往胶质瘤的研究热点集中在肿瘤信号、灌注及波谱的分析,基于肿瘤图像数据特征的分析报道较少^[3-4]。ADC 直方图分析是一种影像图像分析的新方法,目前已在宫颈、前列腺病变良恶性的鉴别及乳腺

表 1 高、低级别胶质瘤患者的 ADC 直方图参数比较结果

组别	例数(n)	ADC 值($\times 10^{-6}$ mm ² /s, $\bar{x}\pm s$)			偏度值
		ADC _{mean}	ADC _{25th}	ADC _{50th}	
低级别胶质瘤	7	1 723 \pm 579	14 719(1 121,1 608)	1 781(1 215,1 803)	-0.29 \pm 0.97
高级别胶质瘤	9	1 266 \pm 181	1 032(959,1 095)	1 220(1 084,1 282)	0.77 \pm 0.43
检验值		-2.246 ^a	-2.699 ^b	-2.064 ^b	2.942 ^a
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:ADC_{25th}、ADC_{50th} 值用中位数(上、下四分位数)表示;a,t 值;b,Z 值

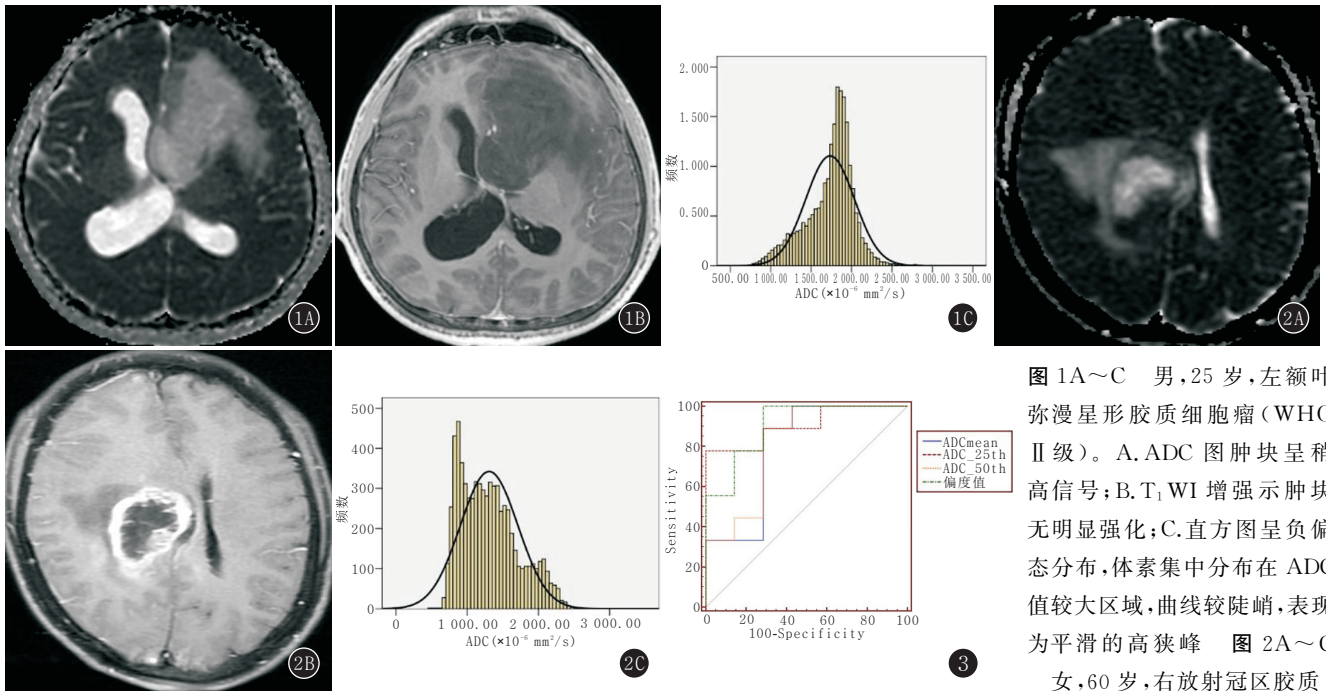


图 1A~C 男, 25 岁, 左额叶弥漫星形胶质细胞瘤 (WHO II 级)。A. ADC 图肿块呈稍高信号; B. T₁WI 增强示肿块无明显强化; C. 直方图呈右偏态分布, 体素集中分布在 ADC 值较大区域, 曲线较陡峭, 表现为平滑的高狭峰 图 2A~C 女, 60 岁, 右放射冠区胶质

瘤母细胞瘤 (WHO IV 级)。A. ADC 图肿块外周呈环形等信号, 中心部见片状高信号, 瘤周水肿明显; B. T₁WI 增强肿块呈明显环形强化; C. 直方图呈正偏态分布, 体素集中分布在 ADC 值较小区域, 曲线表现为不规则的低阔峰 图 3 ADC 直方图参数鉴别高、低级别胶质瘤的 ROC 曲线分析

表 2 ADC 直方图参数鉴别诊断高、低级别胶质瘤的诊断效能

ADC 直方图参数	AUC	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
ADC _{mean} 值	0.794	1 353	88.9	71.4
ADC _{25th} 值	0.905	1 052	77.8	100.0
ADC _{50th} 值	0.810	1 312	88.9	71.4
偏度值	0.905	0.232 3	100.0	71.4

注: ADC 值最佳截断值单位均为 $\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$

癌新辅助化疗疗效评估中体现了明显的优势^[5-8]。

3.1 ADC 直方图分析鉴别高、低级别胶质瘤的价值
DWI 检查对肿瘤的检出、分期、病理性质的判断及疗效的评估具有重要价值^[9]。Kang 等^[1] 研究结果显示, ADC_{min} 值反映了胶质瘤最高级别部分的 ADC 值, ADC_{min} 值可用于鉴别高、低级别胶质瘤。但 Zonari 等^[10] 认为 ADC_{min} 值在高、低级别胶质瘤间无统计学意义。诸多研究结果不尽相同, 笔者认为可能与以下因素有关: 首先, 在以往研究中通常将肿瘤局部 ROI 测得的 ADC 平均值来代表肿瘤整体的 ADC 值, 但是由于肿瘤本身的异质性, 肿瘤不同区域的细胞密度和分化程度不一致, 所以肿瘤局部 ROI 的 ADC 平均值并不能反映肿瘤整体的扩散受限情况。其次, 不同观察者选取 ROI 的规则不同, 存在抽样偏倚。Bull 等^[11] 认为基于肿瘤全域的 ADC 直方图才能够反映肿瘤所有体素 ADC 值的分布和曲线特征, 其结果更为全面、

客观、准确, 而且尽可能地避免了由于抽样误差造成的偏倚。

陆媛媛等^[12] 认为 ADC_{min} 值最能反映肿瘤细胞的分化程度, 而本研究结果显示高、低级别胶质瘤的 ADC_{min} 值差异无统计学意义。笔者认为 ADC_{min} 值容易受 ADC 极端值 (如钙化等因素) 影响, 故笔者认为低百分位数 ADC 值更能反映肿瘤增殖最活跃部分的扩散受限情况, 本研究高、低级别胶质瘤的 ADC_{25th} 值差异有统计学意义。此外, 本研究高、低级别胶质瘤的 ADC_{mean} 值差异亦有统计学意义。在以往研究中 ROI 通常会回避出血、坏死及囊变区, 但肿瘤的出血、坏死及囊变亦能体现肿瘤的异质性^[13], 故笔者认为基于肿瘤所有体素 (包含出血、坏死及囊变区) 测得的 ADC_{mean} 值才能真正反映肿瘤整体的扩散受限情况。

本研究除各百分位数 ADC 值外还引入了偏度、峰度、值域、不均匀指数等直方图参数。偏度值可反映体素分布情况, 当偏度值为负值时, 称为负偏态分布, 负值越大, 左侧“尾巴”越长, 肿瘤大部分体素的 ADC 值集中分布在较大部分。当偏度值为正值时, 称为正偏态分布, 正值越大, 右侧“尾巴”越长, 肿瘤大部分体素的 ADC 值集中分布在较小部分。峰度值反映直方图曲线的形态, 峰度值越大, 直方图曲线越陡峭 (高狭峰), 反之直方图曲线越平缓 (低阔峰)。值域反映 ADC 值分布的跨度, 而不均匀指数则反映了体素

ADC 值分布的不均匀性。本研究结果显示,高级别胶质瘤由于肿瘤细胞密度高且分布不均匀,ADC 值跨度大,对应直方图表现为底部宽大且曲线不规则的低阔峰,此外因肿瘤常伴有坏死及囊变,导致直方图呈正偏态分布,各体素集中分布在 ADC 值较小区域。低级别胶质瘤 ADC 值分布相对集中,直方图曲线呈底部缩窄的平滑高狭峰,而直方图呈近似正态分布或轻度负偏态分布,各体素集中分布在 ADC 值较大区域。

综上所述,ADC 直方图分析法可直观、全面、准确反映肿瘤全域的扩散受限情况,可重复性佳。ADC_{25th}、ADC_{50th}、ADC_{mean}、偏度值有助于鉴别高、低级别胶质瘤。

3.2 本研究的局限性 第一,由于本研究纳入病例数较少且未纳入 I 级胶质瘤;第二,难以精确界定肿瘤的边界,胶质瘤生长方式为浸润性生长,有时瘤周水肿与瘤周浸润难以通过影像区分;第三,钙化是产生 ADC 极端值的重要原因,本研究部分患者未做颅脑 CT 检查,此外通过对照病理切片,部分病例存在肉眼难以观察到的微小钙化灶。

参考文献:

[1] KANG Y, CHOI S H, KIM Y J, et al. Gliomas; histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps with standard-or high-b-value diffusion-weighted MR imaging—correlation with tumor grade[J]. *Radiology*, 2011, 261(3): 882—890. DOI: 10.1148/radiol.11110686.

[2] STERNBERG E J, LIPTON M L, BURNS J. Utility of diffusion tensor imaging in evaluation of the peritumoral region in patients with primary and metastatic brain tumors[J]. *AJNR*, 2014, 35(3): 439—444. DOI: 10.3174/ajnr.A3702.

[3] CHO H H, PARK H. Classification of low-grade and high-grade glioma using multi-modal image radiomics features[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2017, 2017: 3081—3084. DOI: 10.1109/EMBC.2017.8037508.

[4] VAN DER VLIS TAMB, HOEBEN A, BECKERVORDER SAND-FORTH J C, 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: 223. DOI: 10.4103/sni.sni_166_17.

[5] 林宇宁, 李 辉, 陈自谦, 等. 采用 MR 扩散加权成像表观扩散系数值直方图诊断 I B 期宫颈癌的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2015, 49(5): 349—353. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2015.05.007.

[6] 温淑蓉. ADC 直方图分析法鉴别中央带前列腺癌与 T₂WI 低信号增生结节的研究[J]. *放射学实践*, 2016, 31(11): 1076—1079. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.11.012.

[7] 金观桥, 苏丹柯, 罗殿中, 等. 表观扩散系数直方图预测局部晚期乳腺癌患者新辅助化疗疗效的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2015, 49(7): 491—494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2015.07.004.

[8] 杨壁然, 彭亚辉, 李新春, 等. 基于全瘤容积测量的 ADC 值直方图在前列腺癌的诊断价值[J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(10): 1557—1560, 1626. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2017.10.016.

[9] LEVY A, CAMELLA C, CHARGARI C, et al. Accuracy of diffusion-weighted echo-planar MR imaging and ADC mapping in the evaluation of residual cervical carcinoma after radiation therapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(1): 110—115. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.06.009.

[10] ZONARI P, BARALDI P, CRISI G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms; the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging[J]. *Neuroradiology*, 2007, 49(10): 795—803. DOI: 10.1007/s00234-007-0253-x.

[11] BULL J G, SAUNDERS D E, CLARK C A. Discrimination of paediatric brain tumours using apparent diffusion coefficient histograms[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(2): 447—457. DOI: 10.1007/s00330-011-2255-7.

[12] 陆媛媛, 黄群英, 孙明华, 等. ADC 直方图区分宫颈癌常见病理类型的价值[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2015, 21(3): 255—259. DOI: 10.1006-5741(2015)-03-0255-05.

[13] GUO A C, CUMMINGS T J, DASH R C, et al. Lymphomas and high-grade astrocytomas; comparison of water diffusibility and histologic characteristics[J]. *Radiology*, 2002, 224(1): 177—183. DOI: 10.1148/radiol.2241010637.

(收稿日期: 2018—02—08; 修回日期: 2018—03—21)