

基于磁共振影像组学特征分类胶质瘤 和单发性脑转移瘤

陈嘉懿^{1,2} 王宝³ 刘英超⁴ 史勇红^{1,2*} 宋志坚^{1,2*}

(1. 复旦大学基础医学院数字医学研究中心, 上海 200032; 2. 上海市医学图像处理与计算机辅助手术重点实验室, 上海 200032; 3. 山东大学齐鲁医院放射科, 济南 250012; 4. 山东第一医科大学附属省立医院神经外科, 济南 250021)

[摘要] **目的** 应用临床常规 3T 磁共振 T1、T2 和液体衰减反转恢复 (FLAIR) 成像分析胶质瘤和单发性脑转移瘤的影像组学特征差异, 探讨肿瘤区域不同方向以不同角度构建的纹理特征对区别两种肿瘤的意义, 寻找一种可行的胶质瘤和单发性脑转移瘤高精度分类方法。**方法** 43 例胶质瘤患者和年龄、性别匹配的 45 例单发性脑转移瘤患者, 从肿瘤区域轴状面、冠状面和矢状面方向的每 1 层构建不同角度的影像组学灰度共生矩阵, 计算相应的纹理空间关系特征 (包括对比度、相关性、能量和同质性); 使用 Wilcoxon 秩和检验选择特征并降低冗余; 所选特征经 SVM 线性核分类器分类, 实现两种肿瘤的诊断。**结果** 在分类胶质瘤和单发性脑转移瘤时, 多模态多方向组合特征的精确性、召回率、F1 分值和准确性分别是 0.8857、0.9114、0.8944 和 0.8922; 该组合特征在 SVM 线性核分类器下的受试者工作特征曲线下面积为 0.9602; 并将 45 例单发性脑转移瘤患者中的 40 例正确分类; 43 例胶质瘤患者中的 39 例正确分类。**结论** 肿瘤区域的多模态多方向组合特征经 SVM 线性核分类器分类, 可以鉴别胶质瘤和单发性脑转移瘤, 这可作为第 2 意见, 有效协助医生做出诊断。

[关键词] 胶质瘤; 单发性脑转移瘤; 影像组学; 灰度共生矩阵; Wilcoxon 秩和检验; 主成分分析; 支持向量机; 人

[中图分类号] CP391 **[文献标志码]** A **[DOI]** 10.16098/j.issn.0529-1356.2021.06.015

Classification of glioma and solitary brain metastasis using magnetic resonance imaging radiomics feature

CHEN Jia-yi^{1,2}, WANG Bao³, LIU Ying-chao⁴, SHI Yong-hong^{1,2*}, SONG Zhi-jian^{1,2*}

(1. Digital Medical Research Center, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China;
2. Shanghai Key Laboratory of Medical Imaging Computing and Computer-Assisted Intervention, Shanghai 200032, China;
3. Department of Radiology, Qilu Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250012, China; 4. Department of
Neurosurgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Ji'nan 250021, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the difference of radiomics features between solitary brain metastasis and glioma using routine 3T T1, T2 and fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) magnetic resonance imaging, to explore the significance of texture features constructed in different directions and angles in tumor regions in distinguishing the two kinds of tumors, and to explore a feasible method for high-precision classification of solitary brain metastases and gliomas. **Methods** Given the multimodal images of 43 patients with glioma and 45 age- and sex- matched patients with solitary brain metastasis, the gray level co-occurrence matrices of different angles of each slice were constructed from the transverse, coronal and sagittal directions of the tumor regions of these images, and the texture spatial relationship features (including contrast, correlation, energy and homogeneity) were calculated. Wilcoxon rank sum test was used to eliminate redundant features and select features with strong distinguishing ability. Finally, SVM linear kernel classifier was used to classify the selected features to achieve the identification of the two kinds of tumors. **Results** When classifying glioma and solitary brain metastasis, the precision, recall, F1 score and accuracy of multimodal and multidirectional combination features were 0.8857, 0.9114, 0.8944 and 0.8922, respectively. The area under the receiver operating characteristic

[收稿日期] 2021-07-13 **[修回日期]** 2021-08-17
[基金项目] 国家自然科学基金(82072021); 山东省泰山学者基金(tsqn20161070)
[作者简介] 陈嘉懿(1995—), 男(汉族), 江苏省常州市人, 在读硕士研究生。
* 通讯作者(To whom correspondence should be addressed)
E-mail: yonghong.shi@fudan.edu.cn Tel: (021)54237181
E-mail: zjsong@fudan.edu.cn Tel: (021)54237054

curve obtained by linear kernel SVM classifier was 0.9602. Totally 40 of the 45 patients with solitary brain metastases were correctly classified, and 39 of the 43 gliomas were correctly classified. **Conclusion** The multimodal and multi-directional combination features of tumor areas can be classified by linear kernel SVM classifier to distinguish gliomas from solitary brain metastases, which can be used as a second opinion to effectively assist doctors in making diagnosis.

[**Key words**] Glioma; Solitary brain metastasis; Radiomics; Gray level co-occurrence matrix; Wilcoxon rank sum test; Principal component analysis; SVM linear kernel classifier; Human

胶质瘤和脑转移瘤是常见的脑肿瘤疾病^[1]。胶质瘤属颅内原发肿瘤,通常采取手术治疗。脑转移瘤根据原发肿瘤病史是否明确及颅内转移病灶单发或多发分为4类,脑转移瘤一般采用靶向或免疫治疗^[2]。由于治疗方式不同,肿瘤类型首先需要确诊。其金标准是经穿刺活检的组织病理学检查,但可能造成损伤,引起感染,而部分肿瘤无法穿刺活检。目前,影像学检查是重要的脑肿瘤诊断方法。

常规MRI是最常用的诊断模态,然而它对胶质瘤和原发病史不明确单发性脑转移瘤很难确诊,因为两者的临床症状、体征及常规影像学特征极为相似。已有研究使用影像组学灰度共生矩阵进行正常/异常脑肿瘤分类或胶质瘤分级^[3~5]。受此启发,本研究中我们基于常规多模态T1、T2和液体衰减反转恢复(fluid attenuation inversion recovery, FLAIR)成像,比较两类肿瘤影像组学特征的差异,探讨基于肿瘤区域构建的多方向灰度共生矩阵特征的区别能力,进而寻找临床基于常规影像诊断两种肿瘤的高精度分类的可行性方法。

材料和方法

1. 材料

本研究收集了2009年2月~2017年8月在山东省立医院神经外科确诊为胶质瘤的患者43例,其中男性25例,女性18例,平均年龄(53.0 ± 11.7)岁,以及年龄、性别匹配的单发性脑转移瘤患者45例,其中男性32例,女性13例,平均年龄(57.1 ± 10.2)岁。

所有患者的MRI检查均使用GE 3.0T磁共振扫描仪,使用8通道头矩阵线圈。图像采集平行于前连合后连合线(即AC-PC线)的轴向平面,且所有患者均采集3个模态MRI成像:T1加权成像、T2加权成像、T2加权的FLAIR成像(T2-FLAIR)。本研究中FLAIR均指T2-FLAIR。

T1扫描参数如下:重复时间:1709 ms,回波时间:20 ms,翻转角度:90°;视野:256 mm²×256 mm²,采集矩阵大小:256×256,层内分辨率:0.5 mm²×0.5 mm²,层厚:6.5 mm,层数:20。

T2扫描参数如下:重复时间:3160 ms,回波时间:13 ms,翻转角度:90°,视野大小:256 mm²×

256 mm²,采集矩阵大小:256×256,层内分辨率:0.5 mm²×0.5 mm²,层厚:6.5 mm,层数:20。

FLAIR扫描参数如下:重复时间:8502 ms,回波时间:154 ms,翻转角度:90°,视野大小:256 mm²×256 mm²,采集矩阵大小:256×256,层内分辨率:0.5 mm²×0.5 mm²,层厚:6.5 mm,层数:20。

所有数据均含有专家手工标注的肿瘤区域。所有影像数据包括年龄、性别信息均获得患者知情同意,并通过了伦理学委员会的审查。

2. 数据预处理

首先,使用ANTs-N4^[6]对所有图像进行偏置场矫正。其次,使用FSL-FLIRT^[7]对每位受试者的3个模态图像进行刚体配准,即将T2、FLAIR配准到T1上。在配准前,重采样T1图像至1 mm³×1 mm³×1 mm³。第3,使用FSL-BET^[7]对每位受试者T2图像进行颅骨等非脑组织去除,阈值为0.5,获得每位受试者的T2脑组织掩膜,这用于去除相应的T1和FLAIR图像上的非脑组织。第4,对所有图像进行表观归一化,即将所有图像的灰度直方图匹配到第1个图像的直方图分布上。最后,由于影像组学灰度共生矩阵(gray level co-occurrence matrix, GLCM)的计算与图像灰度级有关,将所有图像灰度级线性映射到[0, 255]区间内,并转化为整数。

3. 特征计算和提取

现有文献一般从肿瘤所在的代表性二维图像提取特征,本研究从3个模态中计算和提取三维肿瘤区域不同方向的纹理特征,包括肿瘤区域输入、灰度共生矩阵计算及特征提取3个阶段,如图1所示。

输入受试样本T1、T2和FLAIR图像的脑肿瘤感兴趣区域(region of interesting, ROI)。假设脑肿瘤ROI大小为M×N×H,则每一模态的H层轴状、M层矢状和N层冠状图像均计算灰度共生矩阵。为了清楚显示肿瘤,图1每行同时显示肿瘤的灰度级图和伪彩色图。

对于肿瘤ROI的任一层2D图像,考虑到肿瘤扩散性,每层图像从4个方向,即 $\theta = \{0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ\}$,分别计算相应的灰度共生矩阵 P^θ 。基于每个灰度共生矩阵 P^θ 计算4种表示图像纹理特性的互不相关的二阶统计量,包括对比度、相关性、能量和同质性^[8]。由此,每层2D图像计算产生1组4×

4 = 16 维特征。

沿着肿瘤 ROI 的轴状、矢状和冠状方向遍历, 分别得到 H、M 和 N 层 2D 图像。H 层轴状 2D 图像计算得到 H 个 16 维特征, 取它们轴状方向的均值, 作为肿瘤 ROI 轴状方向特征。以此类推, 求得肿瘤 ROI 矢状和冠状方向特征。因此, 在每个模态图像上, 肿瘤 ROI 由轴状、矢状和冠状方向的特征组合描述, 其为 $16 \times 3 = 48$ 维特征。每个受试样本有 T1、T2 和 FLAIR 3 种模态, 那么计算和提取的特征为 $3 \times 48 = 144$ 维特征。

4. 特征选择

特征提取后, 图 2 使用皮尔森相关系数观察不同模态、不同方向特征间的相关性。图 2A 展示了任一受试样本的所有 144 维特征间的皮尔森相关系数(颜色越红, 相关性越大), 图 2B 显示, 对于同一模态(如 T1), 轴状、矢状和冠状特征之间的相关性较低; 图 2C 表明, 同一模态同一方向上从不同角度计算的灰度共生矩阵特征之间的相关系数也较低。这表明, 本研究建议的肿瘤多模态多方向特征表示方式有效, 它提供了肿瘤信息的丰富描述。

图 2 也表明, 相关性较大的特征之间存在信息冗余, 需要进行特征选择。由于很难假定两类肿瘤特征的总体分布, 本研究选择 Wilcoxon 秩和检验(Wilcoxon rank sum test, WRST)精确地或渐近地在肿瘤样本上实施特征选择。WRST 是广泛使用的适用于总体未知的非参数检验方法, 对异常值具有鲁棒性^[9]。这里, WRST 观察每一特征在分类胶质瘤和单发性脑转移瘤时的显著性差异, $P < 0.05$ 表示差异存在显著性。将所有特征按 P 值从小到大排序, 即差异显著程度从大到小排序。如果某个特征在两类脑肿瘤上差异非常显著, 那么该特征是区分这两类脑肿瘤的有效特征。

5. 数据集划分和模型预测

为确保肿瘤分类模型的泛化性, 本研究结合装袋算法^[10]的随机采样思想和嵌套交叉验证^[11]的分别测试思想, 采用如图 3 所示的数据集训练和测试过程。

每次从整个数据集中随机选取一部分(如 80%)数据, 训练 1 个分类器, 该分类器用于预测余下的 20% 测试集数据。为做到公平, 防止数据泄露, 重复 n 次后, 得到 n 个相互独立的分类器(本研究中 $n = 20$)。因此, 每个样本 x 最后的分类预测结果 $Prob_x$ 为该样本出现在测试集中的若干个预测结果的均值。具体计算为:

设数据集为 X , 对于任意样本 $x \in X$,

$$Prob_x = \frac{\sum_{i=1}^{k_x} Prob_x^{Loopi}}{k_x},$$

其中, k_x 为样本 x 在测试集中出现的次数。本研究中, 分类预测指标均由所有样本的 $Prob_x$ 计算。如图 3 中, 样本 A、B、C 的分类预测结果为橙色框中的分类器预测结果的均值。

临床应用阶段, 新的临床数据作为外部测试集分别送入 n 个分类器进行分类, 最后结果由各分类器投票决定。很显然这种数据集划分和模型预测方式具有较好的泛化性。

本研究所用到的机器学习分类器有: 逻辑回归、 k 最近邻、线性核支持向量机、多项式核支持向量机、径向基核支持向量机等。分类器的超参数通过训练集 5 折交叉验证设置。

结 果

将胶质瘤看作阳性样本(positive), 单发性脑转移瘤看作阴性样本(negative), 则分类预测结果由精确率(precision)、召回率(recall)、F1 分数(F1 score)和准确率(accuracy)评估, 分别计算如下:

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP},$$

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN},$$

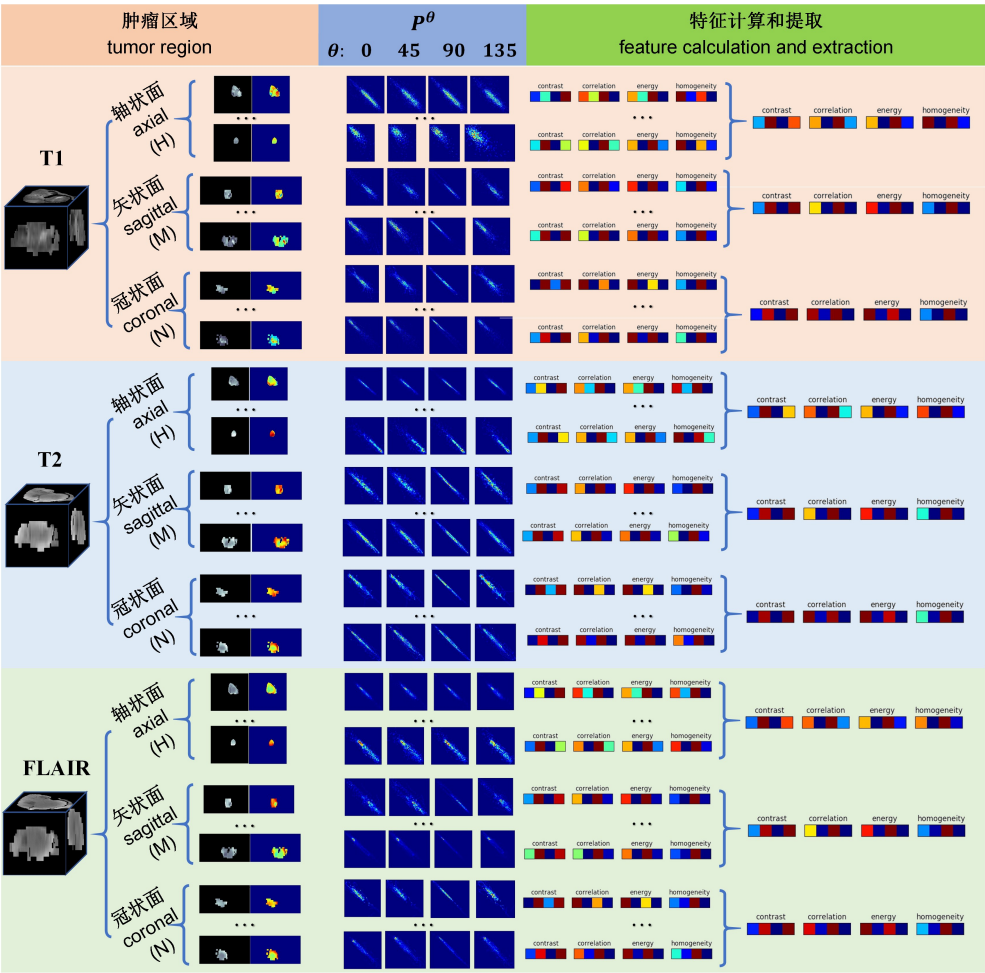
$$F1Score = 2 \cdot \frac{precision \cdot recall}{precision + recall},$$

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}.$$

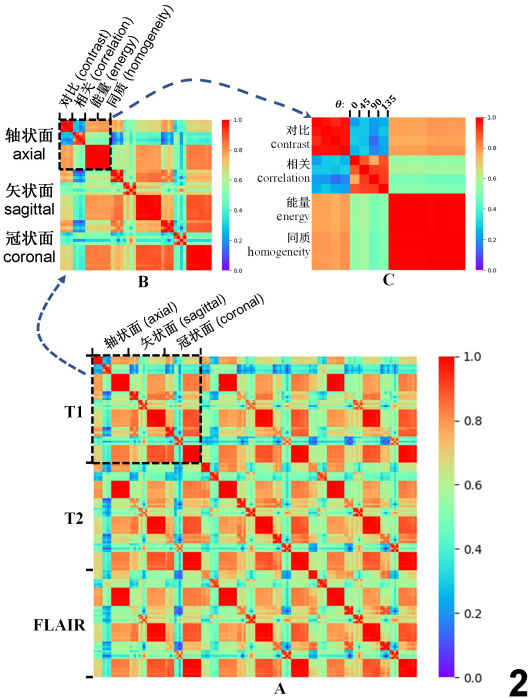
这里, TP 表示真阳性(true positive), FP 表示假阳性(false positive), TN 表示真阴性(true negative), FN 表示假阴性(false negative)。

首先, 单一模态特征实验。以 T1 图像为例, 我们将 16 维 T1 轴状向特征单独分类胶质瘤和单发性脑转移瘤方法记为 Axi16; 同理, 16 维冠状或矢状向特征分类分别记为 Cor16 和 Sag16。这 3 个方向组合特征(48 维)分类记为 3D48。为了公平, 对 3D48 使用 WRST 秩和检验降维, 降至 16 维特征进行分类, 记为 3D-WRS16; 同时, 也使用主成分分析(principal component analysis, PCA)对 3D48 降维, 同样降至 16 维进行分类, 记为 3D-PCA16。

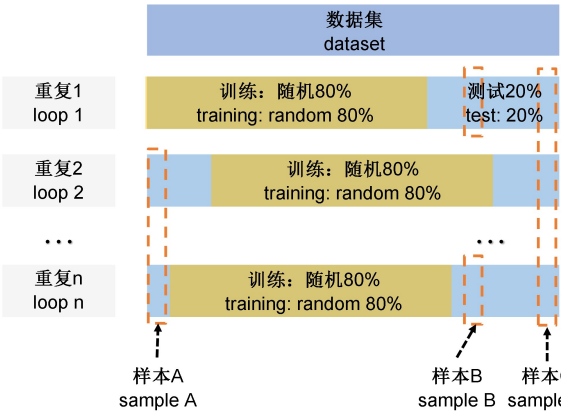
其次, 多模态特征组合实验。与单模态实验类似, 将 3 个模态 T1、T2 和 FLAIR 的轴状向特征组合成 48 维特征并进行分类, 记为 mAxi48; 同理, 3 个模态冠状和矢状向特征分别组合并用于分类, 记为 mCor48 和 mSag48。这 3 个方向特征进一步组合得到 144 维特征, 记为 m3D144。同样, 为了公平, 对 m3D144 使用 WRST 秩和检验和 PCA 方法降维, 降至 48 维特征进行分类, 记为 m3D-WRS48 和 m3D-PCA48。



1



2



3

图 1 图示特征提取和计算流程

从 T1、T2 和 FLAIR 3 个模态中, 计算和提取三维肿瘤数据不同方向的纹理特征, 包括肿瘤区域输入、灰度共生矩阵计算和特征提取 3 个阶段

图 2 特征相关系数热图

A 显示任一受试样本的所有 144 维特征之间的皮尔森相关系数, 颜色越红, 相关性越大; B 显示相同模态下 (如 T1), 沿着轴状面、矢状面和冠状面方向的特征间相关性较低; C 显示在同一方向下 (如轴状面方向), 从不同角度计算所得的灰度共生矩阵特征间的相关性较低

图 3 图示数据集划分和模型预测方式

数据集 X 经过 n 次随机划分,每次划分中的 80%用于训练分类器,余下的 20%用于测试;每个样本(如样本 A、B 和 C)的预测结果取决于其作为测试样本时被预测结果的均值

Fig.1 Illustration of the pipeline of the feature extraction and calculation

The texture features in different directions of 3D tumor data were calculated and extracted from the T1, T2 and FLAIR modalities, including three stages: tumor region input, gray co-occurrence matrix calculation and feature extraction

Fig.2 Heat map of correlation coefficient among features

A showing the Pearson correlation coefficient among all 144D features of any sample; The redder the color, the greater the correlation; B showing that in the same modality (such as T1), the correlation between features along axial plane, sagittal plane and coronal plane is lower; C showing that in the same direction (such as the direction of the axial plane), the correlation between features calculated by gray co-occurrence matrix with different angles is lower

Fig.3 Illustration of the data set partition and the classifier prediction

The dataset X was divided randomly for n times, 80% of each partition was used for training classifiers, and the remaining 20% was used for testing; The predicted results of each sample (such as samples A, B and C) depend on the mean of the predicted results when they were used as test samples

表 1 展示了单一模态特征以及多模态组合特征在输入线性核支持向量机 (linear kernel support vector machine, SVM-linear) 对胶质瘤和单发性脑转移瘤分类时的结果比较。在 T1 模态上,3D-WRS16 取得了最好的分类预测结果,如 precision、recall、F1 score 和 accuracy 分别为 0.8663、0.7853、0.8146 和 0.825%;在 T2 模态上,Sag16 取得最好结果,相应的值分别是 0.8188、0.8487、0.8260 和 0.8246;在 FLAIR 模态上,Cor16 的结果最好,相应的性能值为 0.8160、0.8757、0.8390 和 0.8328;当 3 个模态特征组合后,m3D144 取得了最好的预测结果,对应的预测性能值分别是 0.8857、0.9114、0.8944 和 0.8922。

使用多模态组合特征 (m3D144) 在多个机器学习分类器上预测,得到的接受者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 如图 4 所示。其中 SVM-linear 的分类预测结果最好,其

ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.9602。

患者的年龄、性别信息作为额外的独立特征通道,在分类预测时加入,以观察患者的年龄、性别是否与胶质瘤和单发性脑转移瘤存在联系。实验结果与图 4 所示差异不显著 (采用配对 t 检验, $P>0.05$)。

既然 SVM-linear 表现出最好的性能,使用它对多模态组合特征进行分类,图 5 是数据集的最终分类预测结果。同样,单发性脑转移瘤作为阴性样本 (用“0”表示),胶质瘤作为阳性样本 (用“1”表示),即对任一测试样本,若预测概率值<50%,则它被预测为单发性脑转移瘤;否则为胶质瘤。图 5 条柱上数字表示以某一概率预测某肿瘤类型的患者数 (比如最左红条柱上的 21 表示以<10%的概率预测到转移瘤患者有 21 个)。由此,对于 45 例单发性脑转移

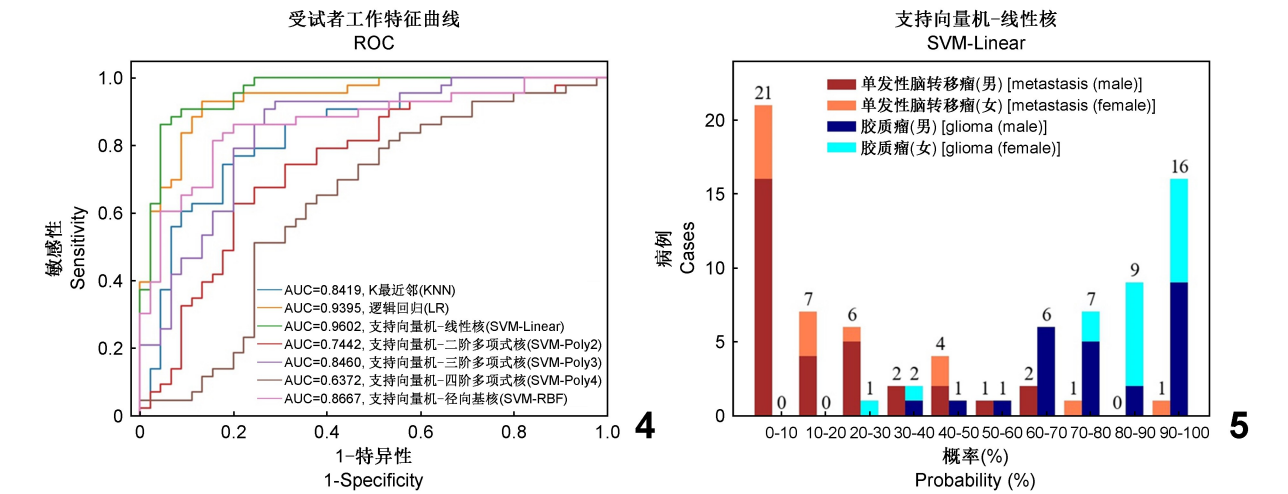


图 4 ROC 曲线显示使用多模态组合特征 (m3D144) 在多个分类器上预测所得的 AUC 值

图 5 SVM-linear 对数据集的预测结果

单发性脑转移瘤用“0”表示,胶质瘤用“1”表示,对任一测试样本,若预测概率值<50%,则预测它为单发性脑转移瘤;否则为胶质瘤

Fig.4 ROC curve showing the AUC values predicted on multiple machine learning classifiers using the multimodal combination feature (i.e. m3D144)

Fig.5 Illustration of the prediction results of all samples by SVM-linear

Solitary brain metastasis is represented by “0” and glioma by “1”; Given any test sample, if the predicted probability was less than 50%, it was predicted to be a solitary brain metastasis; otherwise, it was predicted to be a glioma

表 1 单一模态特征和多模态组合特征输入线性核支持向量机对胶质瘤和单发性脑转移瘤进行分类的结果($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Results of gliomas and solitary brain metastases classification by support vector machine (linear kernel) with single- and multi-modal feature($\bar{x}\pm s$)

特征 feature	精确度 precision	召回率 recall	F1 分值 F1 score	准确性 accuracy
T1				
Axi16	0.6946 ± 0.1272	0.6384 ± 0.1442	0.6553 ± 0.1103	0.6699 ± 0.0997
Cor16	0.8086 ± 0.1085	0.8093 ± 0.1380	0.7999 ± 0.0939	0.8008 ± 0.0891
Sag16	0.8572 ± 0.1094	0.7882 ± 0.1268	0.8122 ± 0.0878	0.8205 ± 0.0814
3D48	0.7990 ± 0.1100	0.8063 ± 0.1340	0.7941 ± 0.0935	0.7934 ± 0.0910
3D-WRS16	0.8663 ± 0.1061	0.7853 ± 0.1388	0.8146 ± 0.0965	0.8257 ± 0.0850
3D-PCA16	0.8087 ± 0.1086	0.8033 ± 0.1409	0.7970 ± 0.0979	0.7994 ± 0.0900
T2				
Axi16	0.5776 ± 0.1097	0.6089 ± 0.1654	0.5840 ± 0.1188	0.5784 ± 0.1043
Cor16	0.7806 ± 0.0964	0.8546 ± 0.1191	0.8094 ± 0.0808	0.8000 ± 0.0828
Sag16	0.8188 ± 0.0993	0.8487 ± 0.1356	0.8260 ± 0.0928	0.8246 ± 0.0874
3D48	0.8004 ± 0.1058	0.7992 ± 0.1311	0.7910 ± 0.0875	0.7917 ± 0.0837
3D-WRS16	0.8068 ± 0.1059	0.7947 ± 0.1495	0.7906 ± 0.0989	0.7949 ± 0.0888
3D-PCA16	0.7971 ± 0.1044	0.7954 ± 0.1347	0.7872 ± 0.0893	0.7884 ± 0.0840
FLAIR				
Axi16	0.5647 ± 0.1133	0.5713 ± 0.1684	0.5571 ± 0.1206	0.5606 ± 0.1016
Cor16	0.8160 ± 0.0958	0.8757 ± 0.1124	0.8390 ± 0.0795	0.8328 ± 0.0804
Sag16	0.8125 ± 0.0924	0.8563 ± 0.1160	0.8280 ± 0.0803	0.8238 ± 0.0786
3D48	0.7973 ± 0.1032	0.8283 ± 0.1407	0.8032 ± 0.0927	0.8008 ± 0.0868
3D-WRS16	0.7882 ± 0.1252	0.7039 ± 0.1490	0.7327 ± 0.1127	0.7494 ± 0.0964
3D-PCA16	0.7844 ± 0.0981	0.8279 ± 0.1390	0.7974 ± 0.0904	0.7935 ± 0.0853
multi-modalities (T1+T2+FLAIR)				
mAxi48	0.8314 ± 0.1071	0.8638 ± 0.1148	0.8413 ± 0.0886	0.8374 ± 0.0900
mCor48	0.8718 ± 0.0902	0.9028 ± 0.0940	0.8823 ± 0.0679	0.8796 ± 0.0690
mSag48	0.8664 ± 0.1051	0.8364 ± 0.1239	0.8424 ± 0.0828	0.8456 ± 0.0776
m3D144	0.8857 ± 0.0853	0.9114 ± 0.0858	0.8944 ± 0.0636	0.8922 ± 0.0655
m3D-WRS48	0.8544 ± 0.0933	0.8992 ± 0.0968	0.8710 ± 0.0697	0.8667 ± 0.0724
m3D-PCA48	0.8765 ± 0.0922	0.9111 ± 0.0912	0.8887 ± 0.0668	0.8855 ± 0.0691

瘤患者,预测正确的患者数为 40 例;对于 43 例胶质瘤患者,其中 39 例正确预测。这表明我们方法的分类精度较好,可以直接用于临床。从图 5 也可以观察到男性和女性患者正确分类情况。

讨 论

这项研究基于脑肿瘤患者的多模态 MRI 图像,构建区分胶质瘤和单发性脑转移瘤的高精度预测分类模型,取得了与使用磁共振波谱影像 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 或磁共振灌注成像 (perfusion weighted imaging, PWI) 相近的精度^[12~14],有效实现了基于常规影像的计算机辅助诊断,对临床脑肿瘤 MRS 和 PWI 成像诊断做了有效补偿。

Isobe 等^[14]使用 MRS 对 N-乙酰天门冬氨酸、总肌酸和胆碱浓度,对胶质瘤、转移瘤、脑膜瘤、听神经瘤、垂体瘤患者 (共 57 例) 和正常志愿者 (共 7 例) 做出分析,辅助临床诊断。Jin 等^[15]基于对比度增强的 MRI 灌注参数使用阈值分类 25 例胶质瘤、6 例脑转移瘤、5 例中枢神经淋巴瘤和 5 例脑膜瘤,其中胶质瘤和脑转移瘤的分类 AUC 最高可达 0.941。

Papageorgiou 等^[16]基于弥散张量成像的张量指标阈值分类 38 例胶质瘤和 10 例单发性脑转移瘤,AUC 最高可达 0.8。这些研究表明,功能成像尤其是 MRS 和 PWI 尽管能够辅助诊断,但影像数据较难获得,研究的样本量较小。为了扩充数据集,现有研究多使用常规 MRI 图像的二维切片作为训练数据集的独立样本。Ortiz-Ramón 等^[17]基于 T1 加权 MRI 的轴向二维切片分类 50 例胶质瘤和 50 例脑肿瘤,最高 AUC 为 0.896。但这种方法容易造成两方面混淆判断:(1) 仅采用轴向二维图像为独立样本,无论是取肿瘤面积最大的横截面,还是取多层图像组合,提取的 GLCM 特征仅包含轴向纹理信息。而恶性胶质瘤通常侵袭性、弥漫性生长,其特征在二维图像上不能很好表示。如表 1 所示,不同方向特征具有不同分类性能,仅选取轴向二维图像,忽略了肿瘤在冠状面和矢状面的扩散程度,导致提取出的特征不能完整表示肿瘤分布。(2) 假设受试者轴向每层图像为独立样本,那么受试者图像的不同层很可能分类为不同类型的肿瘤,导致无效模型。

针对上述问题,本研究首先基于临床常规 T1、T2 和 FLAIR 图像,分别从每种数据的轴状、矢状和

冠状方向构建每层图像的灰度共生矩阵,由于两种肿瘤特征的分布很难假定,考虑到肿瘤的大小和方向差异,每1层计算了4个方向的灰度共生矩阵,并计算相应的影像组学纹理特征;其次,为了考察和筛选区别能力强的特征, Wilcoxon 秩和检验因具有单调不变性和对异常值鲁棒性(Robustness)强,而用来选择和消除冗余特征;最后,由于医学影像数据量小且鉴别难度差异较大,为了平衡难易程度不同的受试样本,结合装袋算法^[10]和嵌套交叉验证^[11]思想,设计了数据集划分和模型预测方式,以有效地使用 SVM 分类器对所选特征训练和测试。实验表明,在仅使用常规 MRI 序列的情况下,多模态多方向组合特征取得了与 MRS、PWI 相近的精度, AUC 高达 0.96,高于上述使用常规模态 MRI 图像研究的精度,有效协助临床诊断胶质瘤和原发病史不明确单发性脑转移瘤。

本研究也存在一些局限性。首先,我们只包含了胶质瘤和单发性脑转移瘤的二元分类诊断,未考虑其他脑肿瘤类型(例如脑膜瘤,垂体瘤等)。今后如果收集到其他肿瘤类型的影像,可扩展至多元分类。第2,采用影像组学方法进行脑疾病诊断是现阶段研究的热点,而影像组学共有108个特征,根据文献中对灰度共生矩阵的研究广泛性,本研究选择灰度共生矩阵进行肿瘤鉴别^[3~5,18]。在后续研究中,可以尝试添加更多其他类型的特征。第3,特征降维的方法很多,本研究选择 Wilcoxon 秩和检验降维,一方面因为本研究中肿瘤分布未知;另一方面因为该方法在类似研究中所选特征产生较好的结果^[12, 17]。在本实验中,为了对比也使用 PCA 对特征降维。第4,本研究的 MRI 数据包含专家对肿瘤区域的手动标注。未来,在分类任务前,借助深度学习对肿瘤区域自动分割和区域标注,实现临床端到端的全自动诊断系统。

总之,我们的研究表明,使用多模态多方向组合特征可以有效分类胶质瘤和单发性脑转移瘤,从而辅助临床诊断。

参 考 文 献

[1] Tandel GS, Biswas M, Kakde OG, et al. A review on a deep learning perspective in brain cancer classification [J]. Cancers, 2019, 11(1): 111.

[2] Mitchell D, Kwon H, Kubica P, et al. Brain metastases: an update on multi-disciplinary approach of clinical management [J]. Neurochirurgie, 2021, doi: 10.1016/j.neuchi.2021.04.001.

[3] Srinivasa Reddy A, Chenna Reddy P. MRI brain tumor segmentation and prediction using modified region growing and adaptive SVM [J]. Soft Computing, 2021, 25(5): 4135-4148.

[4] Shree NV, Kumar T. Identification and classification of brain tumor MRI images with feature extraction using DWT and probabilistic neural network [J]. Brain informatics, 2018, 5(1): 23-30.

[5] Arunachalam M, Royappan Savarimuthu S. An efficient and automatic glioblastoma brain tumor detection using shift-invariant shearlet transform and neural networks [J]. Int J Imag Syst Tech, 2017, 27(3): 216-226.

[6] Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, et al. N4ITK: improved N3 bias correction [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2010, 29(6): 1310-1320.

[7] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL [J]. Neuroimage, 2004, 23(Suppl 1): S208-S219.

[8] Ulaby FT, Kouyate F, Brisco B, et al. Textural information in SAR images [J]. IEEE Trans Geosci Remote Sens, 1986, 24(2): 235-245.

[9] Rosner B, Glynn RJ, Ting Lee ML. Incorporation of clustering effects for the Wilcoxon rank sum test: a large-sample approach [J]. Biometrics, 2003, 59(4): 1089-1098.

[10] Breiman L. Bagging predictors [J]. Machine Learning, 1996, 24(2): 123-140.

[11] Varma S, Simon R. Bias in error estimation when using cross-validation for model selection [J]. BMC Bioinformatics, 2006, 7(1): 91.

[12] Hakyemez B, Erdogan C, Gokalp G, et al. Solitary metastases and high-grade gliomas: radiological differentiation by morphometric analysis and perfusion-weighted MRI [J]. Clin Radiol, 2010, 65(1): 15-20.

[13] Swinburne NC, Schefflein J, Sakai Y, et al. Machine learning for semi-automated classification of glioblastoma, brain metastasis and central nervous system lymphoma using magnetic resonance advanced imaging [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(11): 232.

[14] Isobe T, Yamamoto T, Akutsu H, et al. Preliminary study for differential diagnosis of intracranial tumors using in vivo quantitative proton MR spectroscopy with correction for T2 relaxation time [J]. Radiography, 2015, 21(1): 42-46.

[15] Jin Y, Peng H, Peng J. Brain glioma localization diagnosis based on magnetic resonance imaging [J]. World Neurosurg, 2021, 149: 325-332.

[16] Papageorgiou T, Chourmouzi D, Drevelengas A, et al. Diffusion tensor imaging in brain tumors: a study on gliomas and metastases [J]. Physica Medica, 2015, 31(7): 767-773.

[17] Ortiz-Ramón R, Ruiz-España S, Mollá-Olmos E, et al. Glioblastomas and brain metastases differentiation following an MRI texture analysis-based radiomics approach [J]. Phys Med, 2020, 76: 44-54.

[18] Liang W, Zhao YQ, Gui DQ, et al. Prediction of lung cancer typing based on radiomics [J]. Acta Anatomica Sinica, 2019, 50(4): 495-500. (in Chinese)

梁伟,赵艳秋,桂东奇,等.基于影像组学的肺癌分型预测[J].解剖学报, 2019, 50(4): 495-500.

(编辑 张艳)