

# 术前表观扩散系数图纹理分析预测舌和口底鳞状细胞癌组织学分级的价值

任继亮<sup>1</sup> 袁瑛<sup>1</sup> 董迪<sup>2</sup> 施奕倩<sup>1</sup> 陶晓峰<sup>1</sup>

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属第九人民医院放射科 200011; <sup>2</sup>中国科学院自动化研究所分子影像重点实验室, 北京 100190

通信作者: 陶晓峰, Email: cjr.taofeng@vip.163.com

**【摘要】** 目的 探讨术前 ADC 图纹理分析在预测舌和口底鳞状细胞癌(SCC)组织学分级中的价值。方法 回顾性分析 2015 年 5 月至 2018 年 6 月上海交通大学医学院附属第九人民医院经术后病理证实,且组织分级明确的 49 例舌和口底 SCC 的 ADC 图纹理参数。入组患者 I、II、III 级病例分别为 21、21 和 7 例,术前均行包含 DWI 的 MRI 检查。由 2 名医师使用 3D Slicer 软件勾画全瘤 ROI,并提取 8 个直方图参数、11 个灰度共生矩阵(GLCM)参数及 7 个灰度游程矩阵(GLRLM)参数。使用组内相关系数(ICC)评估观察者间纹理参数测量的一致性,仅对测量重复性极好(ICC>0.8)的参数进行分析。采用 Mann-Whitney *U* 检验比较 I 级与 II、III 级舌和口底 SCC 的 ADC 图纹理参数的差异。使用逐步逻辑回归筛选出独立的预测因子并建立联合模型。使用 ROC 分析评估纹理参数或模型预测舌和口底 SCC 组织分级的效能。采用 Pearson 相关系数评价有统计学意义的纹理参数间的相关性。结果 (1)69.23%(18/26)的纹理参数在观察者间测量一致性极好(ICC:0.81~0.98),包括 6 个直方图参数,7 个 GLCM 参数及 5 个 GLRLM 参数。(2)直方图参数中, I 级 SCC 的 ADC 值第 10 百分位数(ADC<sub>10</sub>)显著高于 II、III 级 SCC,而能量及熵显著低于后者(*P*均<0.05);GLCM 参数中, I 级 SCC 的联合熵、差熵、和熵、差方差、差均值及对比度显著低于 II、III 级 SCC(*P*均<0.05);GLRLM 参数中, I 级 SCC 的灰度不均匀度及游程长不均匀度显著低于 II、III 级 SCC(*P*均<0.05)。ADC<sub>10</sub>与熵为独立的预测因子, I 级 SCC 的 ADC<sub>10</sub>、熵分别为 960(913, 1 178)×10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s、4.32(4.06, 4.76), II、III 级 SCC 分别为 888(816, 987)×10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s、4.88(4.57, 5.29)。ADC<sub>10</sub>、熵及联合模型的曲线下面积(AUC)分别为 0.72、0.75、0.81。(3)具有统计学意义的纹理参数中,52.73%(29/55)的参数间有明显相关性(|*r*|≥0.5)。结论 ADC 图纹理分析可提供更多量化信息,可较为准确地地区分 I 级与 II、III 级舌和口底 SCC。

**【关键词】** 头颈鳞状细胞癌; 弥散加权成像; 纹理分析; 分级

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.04.008

## Value of texture analysis on apparent diffusion coefficient maps in the preoperative prediction of histological grade of tongue and mouth floor squamous cell carcinoma

Ren Jiliang<sup>1</sup>, Yuan Ying<sup>1</sup>, Dong Di<sup>2</sup>, Shi Yiqian<sup>1</sup>, Tao Xiaofeng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; <sup>2</sup>Key Laboratory of Molecular Imaging, Institute of Automation, Chinese Academy of Science, Beijing 100190, China

Corresponding author: Tao Xiaofeng, Email: cjr.taofeng@vip.163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the value of texture analysis on ADC maps in the preoperative prediction of histological grade of tongue and mouth floor squamous cell carcinoma (SCC). **Methods** Forty-nine pathologically confirmed tongue and mouth floor SCC with definite grading from May 2015 to June 2018 were retrospectively analyzed, including 21 cases of grade I, 21 cases of grade II and 7 cases of grade III. All subjects underwent preoperative MRI examination with DWI included. Two doctors delineated whole tumor region of interest and extracted texture parameters by the 3D Slicer software, including 8 histogram parameters, 11 grey-level co-occurrence matrix (GLCM) parameters and 7 gray-level run-length matrix (GLRLM) parameters. Intraclass correlation coefficient (ICC) was used to evaluate the inter-observer delineation agreement, and the texture parameters with excellent reproducibility (ICC>0.8) were used for

analysis only. Mann-Whitney *U* test was used to compare the differences of ADC texture parameters between grade I and grade II-III SCCs. Stepwise logistic regression was used to determine the independent predictors and to build combined model. ROC analysis was used to explore the performance of texture parameter and model in predicting histological grade of tongue and mouth floor SCCs. Pearson correlation coefficient was used to evaluate the correlation between texture parameters with statistical significance.

**Results** (1) Excellent inter-observer delineation agreement (ICC:0.81–0.98) was observed in 69.23% (18/26) texture parameters, including 6 histogram parameters, 7 GLCM parameters and 5 GLRLM parameters. (2) Among histogram parameters, significantly higher 10 percentile ADC value ( $ADC_{10}$ ) and significantly lower energy and entropy were shown in grade I compared with grade II and III SCCs (all  $P < 0.05$ ). Among GLCM parameters, significantly lower joint entropy, difference entropy, sum entropy, difference variance, difference average and contrast were shown in grade I SCCs (all  $P < 0.05$ ). Among GLRLM parameters, significantly lower gray-level nonuniformity and run-length nonuniformity were shown in grade I SCCs (all  $P < 0.05$ ).  $ADC_{10}$  and entropy were identified as independent predictors. The  $ADC_{10}$  and entropy were  $960(913, 1178) \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  and  $4.32(4.06, 4.76)$  in grade I SCCs, and  $888(816, 987) \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  and  $4.88(4.57, 5.29)$  in grade II-III SCCs respectively. The area under ROC curve (AUC) of  $ADC_{10}$ , entropy and combined model were 0.72, 0.75, 0.81. (3) Significant correlation ( $|r| \geq 0.5$ ) was observed among 52.73% (29/55) texture parameters with statistical significance. **Conclusion** Texture analysis on ADC maps can provide more quantitative information, which can be more accurately in discriminating grade I from grade II-III tongue and mouth floor SCCs.

**【Key words】** Squamous cell carcinoma of head and neck; Diffusion weighted imaging; Texture analysis; Grade

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.04.008

鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)是口腔最常见的恶性肿瘤,其中约一半以上发生于舌和口底<sup>[1]</sup>。组织学分级是舌和口底 SCC 一个重要的预后因子<sup>[2]</sup>。既往研究显示, DWI 有助于舌和口底 SCC 的诊断及组织分级预测<sup>[3]</sup>。然而,常规使用的 ADC 均值不能反映肿瘤整体的异质性。纹理分析通过将传统的影像转换为高通量的定量信息,全面反映肿瘤的异质性,有助于肿瘤的分级、分期及生存期预测等<sup>[4-6]</sup>。笔者旨在探讨术前 ADC 图的纹理特征对舌和口底 SCC 组织学分级的预测价值。

## 资料与方法

### 一、研究对象

回顾性分析 2015 年 5 月至 2018 年 6 月本院符合以下标准的患者。纳入标准:(1)首次治疗前接受过包含 DWI 的 MRI 检查;(2)手术病理证实并有明确的组织学分级;(3)病灶最大径  $\geq 1 \text{cm}$ 。排除标准:(1)检查前接受过治疗;(2)图像质量不佳,影响定量分析。最终,共 49 例患者入组,男 29 例、女 20 例,年龄 28.0~79.0( $57.3 \pm 12.8$ )岁。I、II、III 级舌和口底 SCC 患者分别 21、21 和 7 例。

### 二、数据采集

采用荷兰 Philips Achieva 3.0 T MRI 扫描仪和头颈联合线圈。轴面 DWI 采用单次激发平面回波

序列,扫描参数:层厚 4.5 mm、层间距 5.0 mm、重复时间 1923 ms、回波时间 68 ms、b 值为 0 和  $1000 \text{s}/\text{mm}^2$ 、反转角  $90^\circ$ 、FOV  $192 \text{mm} \times 192 \text{mm}$ 。DWI 图像于工作站生成 ADC 图像。将所有患者的 ADC 图从 PACS 工作站以 DICOM 格式导出。

### 三、图像分析

使用 3D Slicer 软件(<https://www.slicer.org/>)进行肿瘤分割及纹理参数提取。首先由 2 名分别具有 3 年和 7 年头颈疾病诊断经验的放射科医师,在未知病理结果及临床资料的情况下分别对全部的 ADC 图进行分割。使用软件的 Editor 模块勾画全瘤的 ROI,参照  $T_2$ WI 及增强  $T_1$ WI 确定肿块边界,避开肿瘤坏死、囊变区,尽量包含肿瘤实性区域(图 1~4)。使用软件的 Radiomics 模块自动计算纹理参数,选取 8 个直方图参数、11 个灰度共生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)参数和 7 个灰度游程矩阵(gray-level run-length matrix, GLRLM)参数(表 1),参数详细说明见 <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/index.html>。取 2 名医师测量的均值作为最终的参数值。

### 四、统计分析

采用 R 软件(版本 3.5.1, <https://www.r-project.org/>),加载相应的函数或程序包完成相应的统计分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评价观

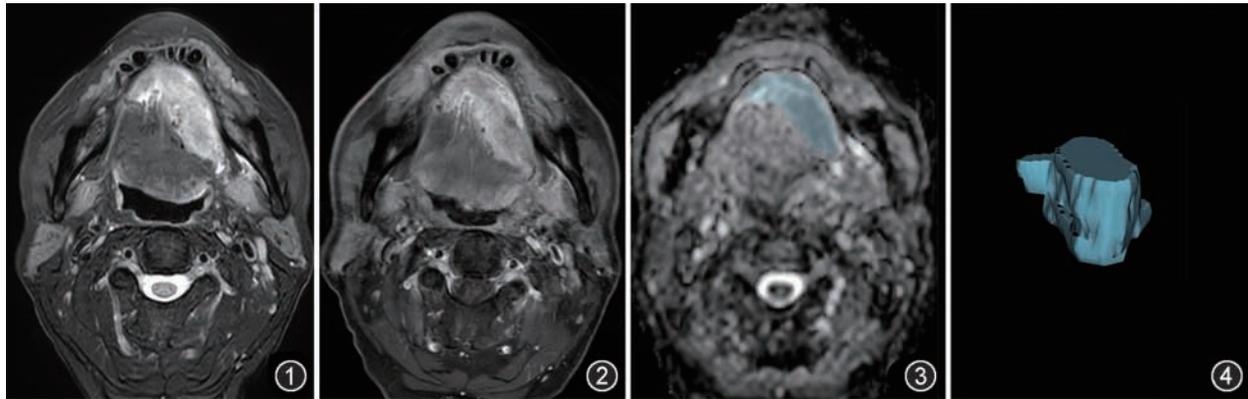


图1~4 同一舌癌患者的肿瘤范围选取方法示意图。参照压脂T<sub>2</sub>WI(图1)及压脂增强T<sub>1</sub>WI(图2)确定肿瘤边界,在ADC图(图3)上逐层选取,尽量包全肿瘤实性成分,勾画全瘤ROI(图4)

表1 ADC图纹理参数观察者间测量可重复性分析结果

直方图		灰度共生矩阵		灰度游程矩阵	
参数名称	ICC(95%可信区间)	参数名称	ICC(95%可信区间)	参数名称	ICC(95%可信区间)
均值	0.93(0.80~0.97)	联合均值	0.67(0.46~0.80)	游程长不均匀度	0.90(0.81~0.94)
中位值	0.94(0.85~0.97)	联合熵	0.87(0.67~0.94)	灰度不均匀度	0.98(0.96~0.99)
ADC <sub>10</sub>	0.97(0.93~0.99)	联合能量	0.52(0.29~0.70)	短游程补偿	0.85(0.75~0.91)
ADC <sub>90</sub>	0.86(0.67~0.93)	和熵	0.81(0.54~0.91)	长游程补偿	0.89(0.81~0.94)
峰度	0.40(0.14~0.61)	逆方差	0.83(0.71~0.90)	低灰度游程补偿	0.67(0.48~0.80)
偏度	0.61(0.40~0.76)	差方差	0.81(0.66~0.88)	高灰度游程补偿	0.59(0.37~0.95)
能量	0.83(0.71~0.90)	差熵	0.87(0.71~0.93)	游程百分比	0.87(0.77~0.92)
熵	0.88(0.74~0.94)	差均值	0.83(0.71~0.90)	—	—
—	—	相关度	0.44(0.19~0.64)	—	—
—	—	自相关	0.57(0.35~0.74)	—	—
—	—	对比度	0.86(0.77~0.92)	—	—

注:ICC:组内相关系数;ADC<sub>10</sub>:ADC第10百分位数;ADC<sub>90</sub>:ADC第90百分位数;—:无数据

观察者间测量一致性,用2名医师提取的参数值计算ICC。仅对观察者间测量一致性极好(ICC>0.80)的纹理参数用于分析。使用Mann-Whitney *U*检验比较I级与II、III级舌和口底SCC纹理参数的差异。对于具有统计学意义的纹理参数,采用ROC分析评价其对SCC组织分级的预测效能,计算曲线下面积(area under curve, AUC)、截点值、灵敏度及特异度。使用逐步逻辑回归( $P<0.05$ 为停止标准)筛选独立的预测因子并构建联合模型,采用ROC分析评价模型的预测效能。采用Pearson相关性系数评价具有统计学意义的纹理参数间的相关性。

## 结 果

69.23%(18/26)的纹理参数观察者间测量一致性极好(ICC:0.81~0.98),包括6个直方图参数,7个GLCM参数及5个GRLM参数(表1)。

直方图参数中,I级SCC的ADC值第10百分

位数(ADC<sub>10</sub>)显著高于II、III级SCC,而能量及熵显著低于后者;GLCM参数中,I级SCC联合熵、差熵、和熵、差方差、差均值及对比度显著低于II、III级SCC;GLRLM参数中,I级SCC的灰度不均匀度及游程长不均匀度显著低于II、III级SCC(表2)。具有统计学意义的纹理参数区分I级与II、III级SCC的AUC为0.67~0.75,其中直方图的熵及GLRLM的游程长不均匀度具有较好的预测效能(表2)。逐步逻辑回归显示,ADC<sub>10</sub>与熵为舌和口底SCC组织学分级的独立预测因子,两者联合区分I级与II、III级SCC的AUC为0.81,灵敏度为0.71,特异度为0.86(图5)。

具有统计学意义的ADC图纹理参数间的相关性系数 $r$ 值为-0.43~0.98(表3)。52.73%(29/55)的纹理参数间有明显相关性( $|r|\geq 0.5$ ),其中与熵明显相关的参数数量最多(8个),所有纹理参数都与ADC<sub>10</sub>无明显相关性。

表2 I级和II、III级舌和口底鳞状细胞癌间差异有统计学意义的纹理参数

纹理参数	I级(21例)	II、III级(28例)	P值	AUC	截点值	灵敏度	特异度
直方图							
ADC <sub>10</sub> (×10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s)	960(913,1 178)	888(816,987)	0.010	0.72	1 026.00	0.48	0.93
能量(×10 <sup>9</sup> )	0.31(0.15,1.25)	1.12(0.64,2.39)	0.006	0.73	0.32	0.52	0.93
熵	4.32(4.06,4.76)	4.88(4.57,5.29)	0.003	0.75	4.38	0.57	0.93
灰度共生矩阵							
联合熵	6.87(6.15,8.19)	8.38(7.57,8.89)	0.006	0.73	7.49	0.67	0.86
差熵	3.51(3.09,4.02)	3.89(3.63,4.18)	0.017	0.70	3.52	0.52	0.86
和熵	4.60(4.35,5.18)	5.33(5.03,5.73)	0.005	0.74	4.91	0.67	0.86
差方差	15.06(8.39,30.26)	26.57(18.91,44.36)	0.012	0.71	13.66	0.48	0.93
差均值	5.01(3.74,6.98)	6.14(4.94,7.81)	0.043	0.67	4.03	0.38	0.96
对比度	45.98(23.06,87.66)	68.36(46.98,108.67)	0.026	0.69	49.76	0.62	0.75
灰度游程矩阵							
灰度不均匀度	12.22(6.20,26.57)	30.22(14.32,66.97)	0.009	0.72	12.58	0.52	0.89
游程长不均匀度	215.61(85.48,603.44)	685.97(349.54,1 524.76)	0.004	0.75	222.42	0.57	0.93

注:表格内纹理参数值用中位数(上、下四分位数)表示;ADC<sub>10</sub>:ADC值第10百分位数;AUC:ROC下面积

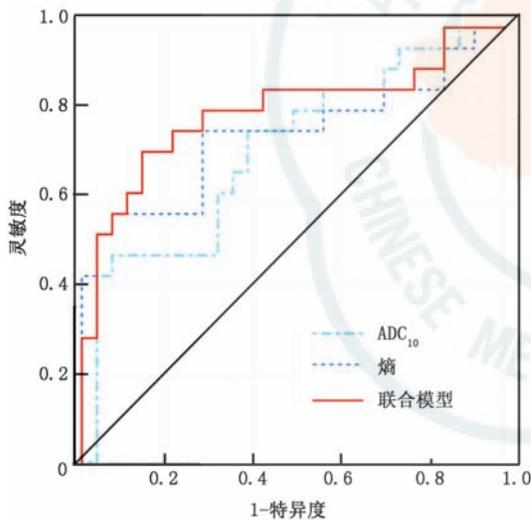


图5 两独立预测因子单独及联合鉴别I级与II、III级舌和口底鳞状细胞癌的ROC。ADC值第10百分位数(ADC<sub>10</sub>)、熵和两者联合区分I级与II、III级舌和口底鳞状细胞癌的ROC下面积分别为0.72、0.75和0.81

## 讨论

### 一、观察者间测量结果的可重复性

图像分割是纹理分析的一个重要步骤,而目前大部分研究使用的是手动分割。因此,评价观察者间测量的一致性十分重要。Pavic等<sup>[7]</sup>报道,头颈SCC于CT图像上75%的纹理参数具有极好的观察者间测量一致性(ICC>0.8)。本研究结果显示,舌和口底SCC测量重复性极好的ADC图纹理参数比例相对较低(69.23%)。究其原因,可能是ADC图上舌及口底SCC信号复杂、多变,且部分肿瘤边界

不清,肿瘤分割易受主观影响。此外,本研究样本量相对较少,纹理参数测量可重复性评价可能存在偏倚。尽管测量重复性极好的纹理参数较少,但本研究排除ICC<0.8的纹理参数,以获取测量稳定、适用于临床应用的纹理参数。

### 二、预测舌和口底SCC组织分级的价值

本研究结果显示,舌和口底I级与II、III级SCC的ADC均值差异无统计学意义,但前者的ADC<sub>10</sub>显著高于后者。与本研究结果相似,Bonello等<sup>[8]</sup>也报道中高度分化口腔癌的ADC均值高于低分化癌灶,但差异无统计学意义。此外,有研究也提示ADC值的低百分位数较ADC均值更有助于肿瘤的诊断、分级<sup>[9]</sup>,这可能由于前者受瘤内微坏死灶的影响较小,更能真实反映肿瘤实性成分的扩散信息。本组中I级SCC多个反映肿瘤异质性的ADC图纹理参数值显著低于II、III级SCC。其中,熵反映图像上像素灰度分布不确定性,对比度测量局部像素灰度变异程度,而灰度不均匀度及游程长不均匀度分别反映像素灰度值及游程长度的相似程度。以上纹理参数值越大,ROI内像素的ADC值分布随机性、变异度越高。相对应地,高级别癌灶侵袭性更强,肿瘤内部缺氧造成的微坏死更显著,导致肿瘤异质性更高。ROC分析显示9个纹理参数鉴别I级与II、III级SCC的AUC值高于0.7,独立预测因子ADC<sub>10</sub>与熵的联合预测效能更好(AUC:0.81),且优于Ahn等<sup>[3]</sup>所报道的高b值(0和1 000 s/mm<sup>2</sup>)ADC均值的预测效能(AUC:0.69),这提示ADC图纹理分析对舌和口底SCC术前分级有

表 3 具有统计学意义的纹理参数间的相关系数

纹理参数	直方图			灰度共生矩阵						灰度游程矩阵	
	ADC <sub>10</sub>	能量	熵	联合熵	差熵	和熵	差方差	差均值	对比度	灰度不均匀度	游程长不均匀度
直方图											
直方图_ADC <sub>10</sub>	—	0.00	-0.11	-0.21	-0.15	-0.07	-0.11	0.01	0.02	-0.43	-0.30
直方图_能量	0.00	—	0.59	0.74	0.49	0.67	0.35	0.23	0.21	0.68	0.89
直方图_熵	-0.11	0.59	—	0.77	0.89	0.85	0.83	0.79	0.75	0.26	0.51
灰度共生矩阵											
联合熵	-0.21	0.74	0.77	—	0.81	0.95	0.58	0.38	0.37	0.61	0.76
差熵	-0.15	0.49	0.89	0.81	—	0.85	0.88	0.79	0.76	0.26	0.45
和熵	-0.07	0.67	0.85	0.95	0.85	—	0.67	0.50	0.51	0.43	0.63
差方差	-0.11	0.35	0.83	0.58	0.88	0.67	—	0.90	0.92	0.07	0.28
差均值	0.01	0.23	0.79	0.38	0.79	0.50	0.90	—	0.98	-0.05	0.14
对比度	0.02	0.21	0.75	0.37	0.76	0.51	0.92	0.98	—	-0.06	0.12
灰度游程矩阵											
灰度不均匀度	-0.43	0.68	0.26	0.61	0.26	0.43	0.07	-0.05	-0.06	—	0.91
游程长不均匀度	-0.30	0.89	0.51	0.76	0.45	0.63	0.28	0.14	0.12	0.91	—

注:ADC<sub>10</sub>:ADC值第10百分位数;—:无数据

一定的参考价值。

### 三、纹理参数间相关性分析的意义

本研究中,52.73%(29/55)的纹理参数间存在明显相关性( $|r| \geq 0.5$ ),其中直方图熵与8个参数存在明显相关。因此,尽管各纹理参数从不同角度或不同算法来评价肿瘤异质性,但往往共线性明显,在解决临床实际问题时,需要选择性关注具有代表性的参数。

### 四、本研究的局限性

第一,由于样本量有限,未针对Ⅱ、Ⅲ级SCC进行单独分析;第二,仅对部分常用的纹理参数进行分析,未进行全面影像组学分析;第三,本研究为单中心研究,ADC图纹理参数的价值仍需要在不同扫描机型或扫描参数的ADC图上验证。

综上所述,ADC图纹理分析能全面地评价肿瘤异质性,可较为准确地区分Ⅰ级和Ⅱ、Ⅲ级别舌与口底SCC。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Zhang T, Lubek JE, Salama A, et al. Treatment of cT1N0M0 tongue cancer: outcome and prognostic parameters[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2014, 72(2): 406-414. DOI: 10.1016 / j.joms.2013.05.028.
- [2] Jerjes W, Upile T, Petrie A, et al. Clinicopathological

parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients[J]. Head Neck Oncol, 2010, 2: 9. DOI:10.1186/1758-3284-2-9.

- [3] Ahn SJ, Choi SH, Kim YJ, et al. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient map of standard and high B-value diffusion MR imaging in head and neck squamous cell carcinoma: a correlation study with histological grade[J]. Acad Radiol, 2012, 19(10): 1233-1240. DOI: 10.1016 / j.acra.2012.04.019.
- [4] 何兰,黄燕琪,马泽兰,等. CT影像组学在非小细胞肺癌临床分期中的价值[J]. 中华放射学杂志,2017,51(12):906-911. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2017.12.004.
- [5] 丁玖乐,邢兆宇,陈真,等. CT纹理分析术前预测肾脏透明细胞癌Fuhrman分级的价值[J]. 中华放射学杂志,2018,52(8): 614-618. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.08.009.
- [6] 刘璐璐,杨虹,邵国良,等. 基于CT影像组学模型预测原发性肝癌3年生存期的价值[J]. 中华放射学杂志,2018,52(9): 681-686. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.09.007.
- [7] Pavic M, Bogowicz M, Würms X, et al. Influence of inter-observer delineation variability on radiomics stability in different tumor sites[J]. Acta Oncol, 2018, 57(8): 1070-1074. DOI:10.1080/0284186X.2018.1445283.
- [8] Bonello L, Preda L, Conte G, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: what does the apparent diffusion coefficient tell us about its histology[J]. Acta Radiol, 2016, 57(11): 1344-1351. DOI:10.1177/0284185115587734.
- [9] Ren J, Yuan Y, Wu Y, et al. Differentiation of orbital lymphoma and idiopathic orbital inflammatory pseudotumor: combined diagnostic value of conventional MRI and histogram analysis of ADC maps[J]. BMC Med Imaging, 2018, 18(1): 6. DOI:10.1186/s12880-018-0246-8.

(收稿日期:2018-09-06)

(本文编辑:高宏)