

• 最新医学影像 •

增强 CT 影像组学参数预测临床 T1 期肾透明细胞癌 WHO/ISUP 分级的诊断价值

张大道^{*}, 袁为标, 陆大军

(南通大学附属建湖人民医院影像科, 江苏 盐城 224700)

摘要: **目的** 探讨增强 CT 影像组学参数鉴别临床 T1 期 ($\leq 7\text{cm}$) 肾透明细胞癌 WHO / ISUP 分级的临床价值。**方法** 回顾性分析本院 2018 年 1 月至 2021 年 11 月经术后病理证实的 117 例肾透明细胞癌的患者临床资料, 其中低级别组 79 例 (I ~ II 级), 高级别组 38 例 (I ~ II 级)。采用 Mazda 软件于增强 CT 皮质期图像上提取纹理参数, 并利用最小绝对值选择与收缩算子 (Lasso 算法) 筛选重要特征参数。以单因素及多因素回归分析影像组学参数在高低级别 T1 期肾透明细胞癌中的统计学差异。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (AUC), 评估影像组学参数对 T1 期肾透明细胞癌的诊断效能。**结果** Lasso 算法筛选出 31 个纹理特征, 其中 11 个特征参数具有统计学差异, 且与病理分级有一定的相关性, 但相关性不大。Logistic 回归分析可知, 水平_短游程因子、S(0,5) 均值和、S(2,-2) 角二阶矩为预测高级别 T1 期 ccRCC 的独立危险因素, OR (95%CI) 分别为 0.526 (0.263-0.816)、0.826 (0.315-1.298) 及 0.769 (0.334-1.023), P 值均 < 0.05 。绘制 ROC 曲线发现, 水平_短游程因子、S(0,5) 均值和、S(2,-2) 角二阶矩及联合预测因子的 AUC 值分别为 0.709、0.783、0.800、0.894, 其中联合预测因子诊断价值最高, 敏感度及特异度分别为 87.3%、85.5%。**结论** 增强 CT 影像组学参数在 T1 期肾透明细胞癌的病理分级中具有较高的应用价值, 可为临床诊疗决策提供参考。

关键词: 影像组学; 肾; 透明细胞癌; 病理分级; 体层摄影术, X 线计算机

中图分类号: R73

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.024.016

本文引用格式: 张大道, 袁为标, 陆大军. 增强 CT 影像组学参数预测临床 T1 期肾透明细胞癌 WHO/ISUP 分级的诊断价值 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(024): 72-77.

The Diagnostic Value of Enhanced CT Radiomics Parameters in Predicting WHO/ISUP Grading of T1 Clear Cell Renal Carcinoma

ZHANG Da-dao^{*}, YUAN Wei-biao, LU Da-jun

(Imaging Department of Jianhu people's Hospital Affiliated to Nantong University, Yancheng Jiangsu 224700)

ABSTRACT: Objective To evaluate the clinical value of contrast-enhanced CT radiomics parameters in differentiating WHO/ISUP grade of T1 ($\leq 7\text{cm}$) clear cell renal carcinoma (ccRCC). **Methods** Clinical data of 117 cases of renal clear cell carcinoma confirmed by postoperative pathology in our hospital from January 2018 to November 2021 were retrospectively analyzed, including 79 cases in the low-grade group and 38 cases in the high-grade group. Mazda software was used to extract texture parameters in enhanced CT cortical phase, and Lasso algorithm was used to screen important feature parameters. Univariate and multivariate regression were used to analyze the statistical differences of radiomics parameters in high and low grade T1 ccRCC. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the diagnostic efficacy of radiomics parameter for T1 renal clear cell carcinoma. **Results** Lasso algorithm extracted 31 texture features, among which 11 feature parameters were statistically significant and correlated with pathological grading. Logistic regression analysis showed that Horzl_ShrtREmp , $\text{S}(0,5)\text{SumAverg}$, and $\text{S}(2,-2)\text{AngScMom}$ were independent risk factors, and the OR(95%CI) of which were 0.526(0.263-0.816), 0.826(0.315-1.298), and 0.769(0.334-1.023). The ROC curve showed that the AUC values of Horzl_ShrtREmp , $\text{S}(0,5)\text{SumAverg}$, $\text{S}(2,-2)\text{AngScMom}$ and the combined predictor were 0.709, 0.783, 0.800, and 0.894, respectively, and the combined predictors had the highest diagnostic value, with sensitivity and specificity of 87.3% and 85.5%. **Conclusion** Enhanced CT radiomics parameters have

作者简介: 通信作者^{*}: 张大道 (1983-), 男, 江苏省盐城市, 主治医师, 主要从事腹部肿瘤的影像诊断。

high application value in the pathological grading of T1 ccRCC, which can provide reference for clinical diagnosis and treatment decisions.

KEY WORDS: radiomics; renal; clear cell carcinoma; pathological grade; tomography; X-ray computed

0 引言

随着医学影像检查的推广及全民健康意识的提升,临床早期肾癌(cT1 期)^[1]的检出率逐年升高,愈发得到重视。根据第 8 版美国癌症联合委员会肾细胞癌 TNM 分期标准, T1 期定义为肿瘤局限于肾实质且瘤体直径 ≤ 7 cm^[2]。肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)是肾癌的主要病理分型,起源于肾小管上皮细胞,预后相对肾嫌色细胞癌及乳头状癌更差。病理分级是肾癌患者的独立预后因子,其中高分化组预后相对较好,因此术前准确的病理分级对肾癌的临床诊疗及预后评估至关重要^[3]。增强 CT 扫描是临床早期肾癌的主要检测手段^[4],但其是否可作为 ccRCC 术前病理分级方法尚无定论。影像组学为近年来医学研究热点,通过高通量提取特征参数量化病灶异质性,在肿瘤的鉴别^[5]、病理分级^[6]及预后评估^[7]等方面具有较好的应用价值。本研究旨在研究增强 CT 影像组学参数与 T1 期肾透明细胞癌 WHO/ISUP 分级的相关性,达到术前预测其病理分级的目的,为临床诊疗决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2015 年 2 月至 2021 年 6 月入我院诊治的经病理确诊的 T1 期(肿瘤局限在肾脏且最大径 ≤ 7 cm)^[8]ccRCC 患者 117 例,其中男性 75 例,女性 42 例,年龄 29 ~ 79 岁,平均(62.8 \pm 13.2)岁。24 例患者具有临床症状,包括 18 例无痛性肉眼血尿,6 例腰部酸痛,其余均为体检或其他检查无意发现。纳入标准:①有完整术后病理结果;②术前一周内行腹部 CT 检查。排除标准:① CT 图像伪影较重;②肿瘤浸润性生长、边界欠清;③有淋巴结或远处器官的转移。

1.2 ccRCC 病理分级

所有患者的病理组织切片由两名病理科医师重新阅片,依据 2016 版肾癌 WHO/ISUP 病理分级标准: I ~ II 级为低级别、I ~ II 级为高级别 ccRCC,意见不一致协商通过。

1.3 图像扫描

采用能谱 GE Discovery CT 750HD 行平扫及

三期增强扫描,检查患者当日空腹并口服阴性对比剂。扫描范围覆盖双侧肾脏,增强扫描对比剂采用碘海醇(300 mg/mL),经肘静脉以流率 4.0 mL/s 注射,皮质期、髓质期和排泄期扫描时间分别为 35s、70s、90s;扫描层厚及层间距 5mm,轴位薄层重建采取 1.25mm,图像重建完成自动上传至 PACS 系统。

1.4 感兴趣区勾画及参数提取

将增强扫描皮质期图像从 PACS 系统导入 Mazda 软件,采用 $\mu \pm 3\sigma$ 进行灰阶校正,减少扫描间灰度差异的影响。分别以红色及绿色感兴趣区于瘤体最大层面边缘勾画低级别及高级别 ccRCC,感兴趣区勾画由一名主治医师及一名副主任影像科诊断医师采取双盲法进行,对病理结果不可知(见图 1)。提取包括灰度直方图、灰度共生矩阵、灰度游程矩阵、绝对梯度、自回归模型及高低小波转换等共 278 个纹理参数。分别于瘤体轴位、冠状位及矢状位测量最大直径并取较大值作为瘤体最大径。

1.5 统计分析

采用 SPSS 22.0、MedCalc 及 R 语言软件。以组内相关系数评估 2 名医师手工勾画感兴趣区的可重复性,选取 ICC>0.8、 $P<0.05$ 的纹理参数并取均值。对纹理参数行 z-score 标准化,并采用 R 语言“glmnet”包 Lasso 算法提取特征参数。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数表示,单因素分析采用 Mann-Whitney,相关性分析采用 Spearman 秩相关系数,多因素分析采取二元 Logistic 回归,以 $P<0.05$ 差异具有统计学意义。采用 MedCalc 软件绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积,评估影像组学参数对高低级别 T1 期 ccRCC 的诊断效能。

2 结果

2.1 病理分级与瘤体最大径

本研究中低级别 ccRCC 有 79 例,男性 50 例,女性 29 例,平均年龄(62.3 \pm 12.2)岁;高级别 ccRCC 有 38 例,男性 26 例,女性 12 例,平均年龄(62.1 \pm 13.8)岁,两组患者的年龄及性别均无明显统计学差异。低级别和高级别组最大径分别为(41.9 \pm 14.6)mm 和(44.2 \pm 16.7)mm, P 值为 0.06>0.05,差异无统计学意义。

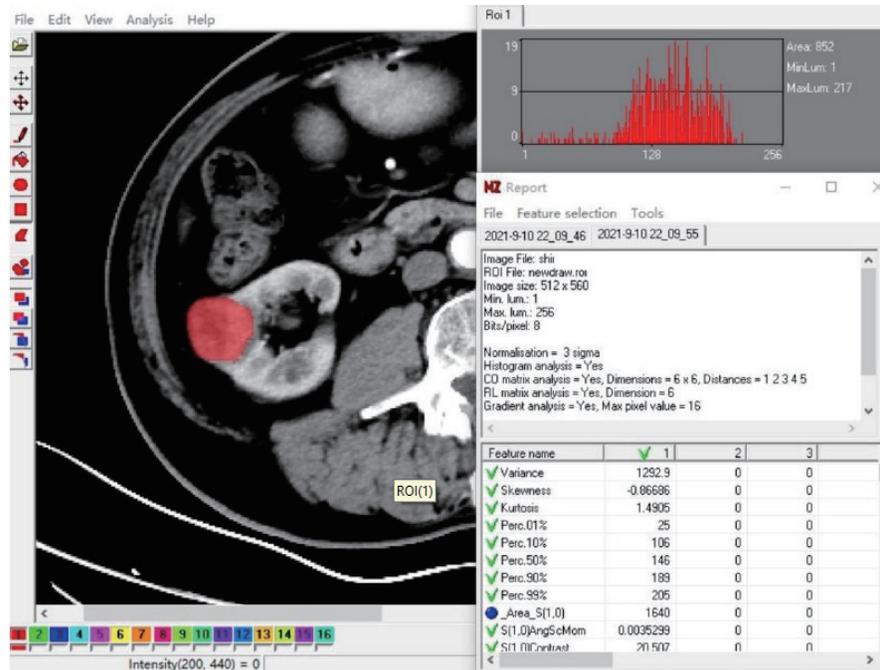


图 1 男, 59 岁, 右肾低级别 ccRCC, 动脉期呈不均质明显强化, 红色感兴趣区勾画

2.2 纹理参数筛选及单因素分析

两名医师分别利用 Mazda 软件提取出 278 个纹理参数, 通过组内相关系数分析筛选出 242 个一致性较好的特征参数 (ICC>0.8、 $P<0.0.5$)。经过 Lasso 算法进一步降维筛选出 31 个重要纹理特征 (图 2)。其中, 共计 11 个纹理特征参数具有统

计学差异, 包括灰度直方图 1 个参数、小波转换系数 4 个参数、灰度共生矩阵 4 个参数及灰度游程矩阵 2 个参数 (表 1)。水平_短游程因子、S(0,5) 均值和、S(2,-2) 角二阶矩在 T1 期 ccRCC 低级别组中均值大于高级别组, 而游程长度不均匀性、偏度及差熵在低级别组中均值小于高级别组。

表 1 高、低级别 ccRCC 纹理参数统计分析 (均数 $\bar{x} \pm s$)

纹理参数	低级别	高级别	Z 值	P 值
低低_小波转换系数_s-3	-0.259 ± 0.944	0.272 ± 0.992	-2.846	0.004
低高_小波转换系数_s-3	0.314 ± 1.127	-0.331 ± 0.719	-3.517	<0.001
低高_小波转换系数_s-4	0.232 ± 1.179	-0.244 ± 0.697	-2.438	0.015
高低_小波转换系数_s-4	0.263 ± 1.118	-0.277 ± 0.776	-3.495	<0.001
水平_短游程因子	0.193 ± 0.910	-0.203 ± 1.057	-2.089	0.037
垂直_游程长度不均匀性	-0.365 ± 0.490	0.384 ± 1.235	-3.659	<0.001
偏度	-0.223 ± 0.762	0.234 ± 1.162	-2.454	0.014
S(0,5) 均值和	0.209 ± 0.953	-0.199 ± 1.011	-2.121	0.034
S(0,5) 差熵	-0.249 ± 1.025	0.236 ± 0.924	-2.574	0.010
S(2,-2) 角二阶矩	0.136 ± 1.421	-0.129 ± 0.127	-2.871	0.004
S(1,-1) 差熵	-0.262 ± 0.835	0.249 ± 1.084	-2.181	0.029

2.3 相关性分析

绘制相关性热图发现 (图 3 颜色越红, 正相关性越强; 颜色越蓝, 负相关性越强。其中无统计学差异打叉标记), 11 个纹理参数与病理分级均具有统计学相关性, 但相关系数绝对值均低于 0.5, 相关性不强。其中, 水平_短游程因子、S(0,5) 均值和、S(2,-2) 角二阶矩、低高/高低小波系数与病理级别

负相关性, 其余参数呈正相关性。

2.4 多因素分析及诊断效能评估

Logistic 回归分析可知, 水平_短游程因子、S(0,5) 均值和、S(2,-2) 角二阶矩为负相关独立危险因素, OR (95%CI) 分别为 0.526 (0.263-0.816)、0.826 (0.315-1.298)、0.769 (0.334-1.023), P 值均 <0.05。绘制 ROC 曲线发现 (图 4), 水平_短

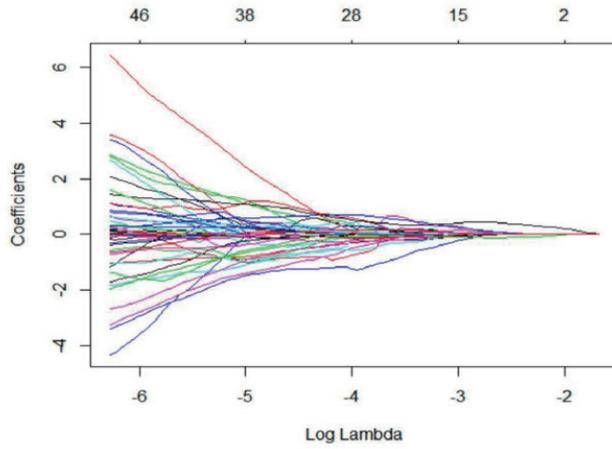


图 2A

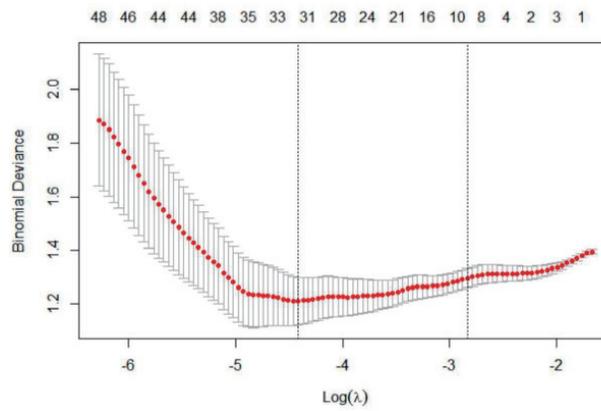


图 2B

图 2 A-B Lasso 回归模型系数筛选 A.Lasso 回归系数分布图 B. 回归交叉验证

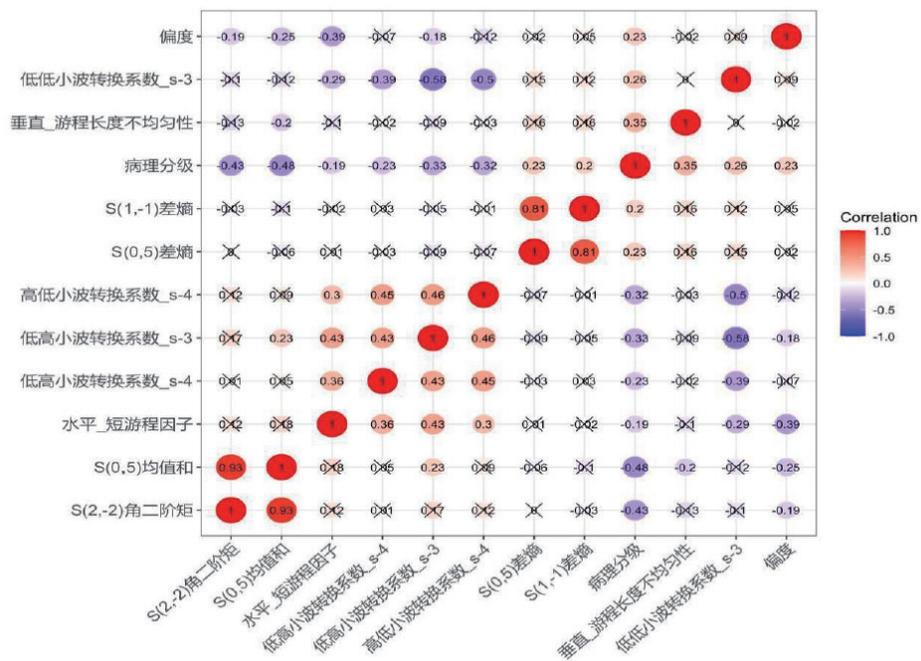


图 3 病理分级与影像组学参数相关性热图

游程因子、S(0,5) 均值和、S(2,-2) 角二阶矩及联合诊断因子的 AUC 值分别为 0.709、0.783、0.800、0.894, 敏感度及特异度分别为 79.4%、69.7%、76.2%、69.4%; 79.4%、77.4%; 87.3%、85.5%, P 值均 <0.001 。

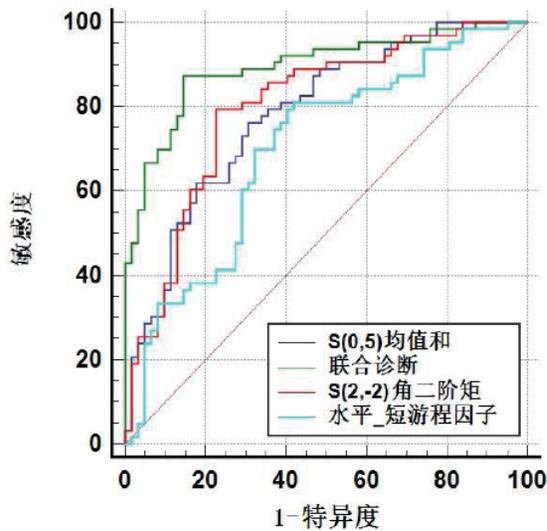


图4 影像组学参数对高级别 ccRCC 的 ROC 曲线比较图

3 讨论

肾透明细胞癌是中国人常见的泌尿系统恶性肿瘤,其中 T1 期肾癌临床推荐保留肾单位的部分切除手术^[9];此外,射频与微波消融等微创治疗方式也被应用于早期肾癌的治疗中^[10]。在临床肿瘤分期相同的情况下,其病理分级越高,预后也相对较差^[11]。此前 Fuhrman 系统为公认的 ccRCC 细胞核分级标准,但在临床实践中存在判读困难及可重复性差等问题。目前,世界卫生组织推荐使用 WHO/ISUP 分类系统,有研究表明^[12] 基于新的分类系统能够更好的进行 ccRCC 风险分层及预后评估。同时本研究也借鉴 Fuhrman 系统的简化分级,将其 I ~ II 级定义为低级别、III ~ IV 级定义为高级别。在临床诊断中,增强 CT 已成为 ccRCC 的术前常规检查方法。刘莹莹等^[13]总结了 ccRCC 的 CT 影像特征与病理分级的相关性,结果显示囊性 ccRCC 倾向于低级别;而肿瘤越大、浸润性生长、坏死比 ≥ 0.6 在以实性为主 ccRCC 中,病理分级也越高,但该研究缺乏足够定量参数支持,且未行诊断效能分析。在 T1 期 ccRCC 的术前病理分级中,窦欣^[14]等利用增强 CT 的强化特征参数进行诊断分析,结果显示 CT 强化特征参数具有一定的诊断效能,但该研究病理分级未采用 WHO/ISUP 分类系

统,且用于定量分析的研究参数较少。

近年来,基于人工智能的飞速发展,作为医学领域分支的影像组学研究热度不减。影像组学通过从计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)等生物学图像中获取数据,对信号强度和像素相互关系的空间分布进行数学提取,从而量化组织中隐藏的纹理信息,反映病灶的异质性。尤其在肿瘤学领域,影像组学应用于疾病诊断、分期或患者预后评估的研究在过去几年呈指数增长^[15]。柏永华^[16]、韩冬等^[17]应用 CT 影像组学预测 ccRCC 的病理分级,显示其模型较好的诊断效能。目前有关影像组学在 T1 期 ccRCC 中的研究甚少,本研究探索增强 CT 影像组学参数在 T1 期 ccRCC 病理分级的临床价值。ccRCC 的典型强化方式为“快进快出”,即皮质期病灶强化显著,显示清晰,与周围肾实质对比明显,而髓质期病灶强化程度明显减退。因此本研究采用增强 CT 皮质期图像进行组学分析;并对其进行 $\mu \pm 3\sigma$ 灰阶校正,减少扫描间灰度差异的影响。

本研究 Lasso 算法筛选出 31 个纹理特征,11 个特征参数具有显著统计学差异。其中,水平_短游程因子、S(0,5) 均值和、S(2,-2) 角二阶矩在 T1 期 ccRCC 低级别组中均值大于高级别组,且与病理级别负相关性,但相关性不强(P 值均 <0.05)。短游程因子值越大,行程越短,图像纹理越细;角二阶矩反映图像均匀度,值越大,纹理越细致,灰度越均匀;均值和值越大,表明总体像素灰度值水平较高、图像更亮^[18]。由此可见,低级别组 ccRCC 纹理更加细致、灰度均匀且总体水平较高,强化较高级别组更加显著。可能与高级别组 ccRCC 生长迅速、血供需求大、更易坏死有关,导致高级别组 ccRCC 强化程度低于低级别组,图像纹理分布粗细不均、整体灰度亮度较低,与刘莹莹研究结果有相似之处^[13]。该研究结果提示实性为主 ccRCC 中,组织坏死成分比越高,越倾向于较高级别 Fuhrman 分级。窦欣^[14]等研究也表明低级别组 ccRCC 皮质期及髓质期强化程度高于高级别组,其中皮质期相对强化值参数诊断效能最高, AUC 值达到 0.901。此外,游程长度不均匀性、偏度及差熵在低级别组中均值小于高级别组,与病理级别呈正相关性(P 值均 <0.05),但相关性也不强。游程长度不均匀性值越大,图像纹理粗细不均;偏度为一阶灰度直方图参数,值越大,纹理偏离正态分布;差熵为随机性量度,值越大,纹理越复杂^[19]。表明高级别组 ccRCC 图像纹理更加随机复杂、偏态分布。徐骥等^[20]研

究显示熵值是鉴别膀胱尿路上皮癌高低分化的最佳诊断参数,熵值越高,病灶恶性程度高、异质性更强。此外,小波转换系数中的低低₂为低频部分,代表轮廓信息;高高、高低及低高₂称为高频部分,代表细节信息,且仅有低低₂小波系数与病理分级呈正相关性。现阶段小波系数与肿瘤异质性相关研究不多,其临床意义有待后续研究进一步发现。通过 Logistic 回归分析发现,水平₂短游程因子、S(0,5)均值和、S(2,-2)角二阶矩为高级别 ccRCC 的独立危险因素,三者诊断效能均较好,且联合诊断因子诊断最佳,敏感度及特异度较为均衡。

尽管上述研究表明影像组学参数在 T1 期 ccRCC 病理分级中具有较好的诊断价值,但影像组学技术在临床实际应用中仍面临较大的挑战性,阻碍了对临床决策的有效支持。其原因可能与影像组学特征的重现性和可重复性、数据共享、缺乏标准化和适当验证有关,并为进一步深入研究带来了更大的挑战^[21]。数据共享与标准化采集和重建协议相结合可能是解决这个问题的一个可行方案,并在外部数据集上验证。因此,建立客观和通用的方法来评价影像组学研究结果,验证影像组学研究的性能,确保其可靠性是至关重要的。本研究也存在不足:①回顾性分析,且高级别 ccRCC 样本较少,存在选择偏倚;②对比剂扩散存在个体差异,对提取特征参数可能有一定影响;③勾画的二维感兴趣区,虽节约了临床工作量,但不及三维感兴趣区更全面的反映病灶异质性;④初步进行影像组学参数的诊断效能分析,后续研究应构建不同诊断模型并进行验证。

综上所述,本研究发现影像组学参数在 T1 期 ccRCC 的 WHO/ISUP 病理分级中具有较好的诊断价值,有助于术前无创预测病理分级,辅助临床诊疗决策的制定。

参考文献

- [1] 王苏贵,马松,阳东荣,等. 向心性指数评分系统在肾癌后腹腔镜肾部分切除术中的应用价值研究[J]. 中华解剖与临床杂志, 2017, 22(2): 139-143.
- [2] Amin M B, Greene F L, Edge S B, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2):93-99.
- [3] Cui E, Li Z, Ma C, et al. Predicting the ISUP grade of clear cell renal cell carcinoma with multiparametric MR and multiphase CT radiomics[J]. Eur Radiol, 2020, 30(5): 2912-2921.
- [4] Tsili A C, Argyropoulou M I. Advances of

- multidetector computed tomography in the characterization and staging of renal cell carcinoma[J]. World J Radiol, 2015, 7(6): 110-127.
- [5] 刘哲,刘小彤,尹畅畅,等. T2WI 机器学习在鉴别高级别胶质瘤和脑单发转移瘤中的应用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(5): 797-802.
- [6] 邹金钊,叶靖,徐圆. CT 纹理特征结合机器学习对膀胱尿路上皮癌 T 分期及病理级别的诊断价值[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(8): 1553-1558.
- [7] 赵宝连,萧毅. 肾癌影像组学研究现状及展望[J]. 放射学实践, 2020, 35(8): 1068-1072.
- [8] Escudier B, Porta C, Schmidinger, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2016, 27(5):58-68.
- [9] 张树栋,马潞林. 2017 年欧洲泌尿外科学会年会肾癌指南更新及研究进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(7): 485-488.
- [10] 吴小荣,陈伟,陈勇辉,等. 微波与射频消融辅助的腹腔镜下肾肿瘤剜除术治疗直径 ≤ 4 cm 肾肿瘤的比较研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, (1): 12-16.
- [11] 王旭,宋歌,庞佩佩,等. 基于 CT 平扫纹理分析的影像组学预测肾透明细胞癌 WHO/ISUP 分级的初步研究[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(3): 276-281.
- [12] Delahunt B, Eble J N, Egevad L, et al. Grading of renal cell carcinoma[J]. Histopathology, 2019, 74(1): 4-17.
- [13] 刘莹莹,张雪宁,侯文静. MDCT 对肾透明细胞癌 Fuhrman 分级诊断价值的研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2017, 28(7): 507-512.
- [14] 窦欣,衡海艳,陈光强,等. T1 期肾透明细胞癌 CT 强化特征参数与 Fuhrman 病理分级的相关性研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2018, 39(8): 614-618.
- [15] Julia Mühlbauer L E, Karl-Friedrich K, Maurizio G, et al. Radiomics in Renal Cell Carcinoma-A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Cancers (Basel), 2021, (No.6): 1348.
- [16] 柏永华,刘衡,张体江,等. 基于 CT 影像组学术前预测肾透明细胞癌 WHO/ISUP 分级[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(6): 585-590.
- [17] 韩冬,于楠,张喜荣,等. 增强 CT 模型及影像组学模型预测肾透明细胞癌 WHO/ISUP 分级[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(4): 582-586.
- [18] 苏春秋,韩秋月,冯飘飘,等. 纹理分析鉴别成人毛细细胞型星形细胞瘤和血管母细胞瘤[J]. 实用放射学杂志, 2018, (1): 8-11.
- [19] 吴天秀,蔡洁. 基于纹理分析的骨质疏松计量诊断[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(7): 732-735, 740.
- [20] 徐骥,李小虎,赵小英,等. 定量 CT 纹理分析评估膀胱尿路上皮癌的组织学分级[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(3): 515-518.
- [21] Foy J J a, Armato S G a, Al-Hallaq H A b. Effects of variability in radiomics software packages on classifying patients with radiation pneumonitis(Article)[J]. Journal of Medical Imaging, 2020, 7(1): 014504.