

论 著

定量CT纹理分析评估肾透明细胞癌Fuhrman分级的价值*

1. 安徽医科大学附属省立医院影像科 (安徽 合肥 230001)

2. 中国科学技术大学计算机科学与技术学院 (安徽 合肥 230026)

严立¹ 程琦¹ 余快²
吕维富¹ 邓克学¹ 韦炜¹
赵英明¹ 何峰¹

【摘要】目的 探讨定量CT纹理分析评估肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)核分级。方法 78例ccRCC分为52例Fuhrman低级别和26例高级别组。结果 不同Fuhrman分级的平均值、标准差和相关度有差别($P < 0.05$)，相关度可鉴别ccRCC的Fuhrman高、低级别($P < 0.05$)，CT纹理特征间存在相关性($P < 0.05$)。结论 定量CT纹理对ccRCC Fuhrman分级有应用价值。

【关键词】透明细胞肾癌；Fuhrman分级；CT；纹理

【中图分类号】R692；R322.6+1

【文献标识码】A

【基金项目】安徽省科技攻关项目(1401045021)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.05.001

通讯作者：程琦

The value of Quantitative CT Texture Analysis in Evaluating Fuhrman Grade of Clear cell Renal Cell Carcinoma*

YAN Li, CHENG Qi, YU Kuai, et al., Department of Imaging, Anhui Provincial Hospital, Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

[Abstract] *Objective* To evaluate the feasibility of quantitative CT texture analysis in evaluating the nuclear grade of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *Methods* The data of 78 patients with ccRCC confirmed by pathology were retrospectively analyzed. According to Fuhrman classification, there were 52 cases in the Fuhrman low-level group and 26 cases in the high-level group. *Results* The average, standard deviation and correlation of different Fuhrman classifications were different ($P < 0.05$). Correlation could identify Fuhrman high and low levels of ccRCC ($P < 0.05$), and there was a correlation between CT texture features ($P < 0.05$). *Conclusion* There is a certain clinical value in evaluating Fuhrman grade of ccRCC with CT texture analysis.

[Key words] Clear Cell Renal Cell Carcinoma; Fuhrman Classification; CT; Texture

近年来肾癌的发病率逐渐升高，透明细胞型肾癌是肾原发恶性肿瘤中最多见的病理类型^[1]，Fuhrman分级^[2]是ccRCC患者一项重要的预后指标。目前，多种影像学检查为肾脏肿瘤的术前诊断提供了依据。B超虽然经济、便利，但对肿瘤的定性诊断价值有限，还需结合CT、MRI检查；MRI对肾脏病变及肾周结构显示良好，但扫描时间长、费用昂贵，故术前常规应用受限。CT是目前肾脏肿瘤诊断最主要的检查方法，CT纹理分析(CT texture analysis, CTTA)作为一项新兴的图像后处理技术，突破了传统影像阅片的局限性，已应用于肿瘤的异质性分析、预后评估及治疗反应的预测等^[3]。本研究旨在探讨定量CT纹理分析评估肾透明细胞癌Fuhrman分级的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 搜集2016年6月至2018年11月于安徽医科大学附属省立医院CT室接受泌尿系CT平扫+增强扫描的患者，纳入手术病理诊断为ccRCC并且Fuhrman分级明确的患者78例，其中男47例，女31例，年龄范围27~80岁，平均年龄(55.1±11.6)岁。Fuhrman分级I-IV级患者分别为15例、37例、17例、9例。所有患者均为第一次确诊，此前未曾接受过任何治疗。所有病例图像均能用于软件分析。

1.2 检查方法 采用美国通用电器(GE)公司生产的Discovery CT750对患者行常规泌尿系CT平扫+增强扫描。采用高压注射器以2.5~3.5ml/s的注射速度经肘静脉注射总剂量60~80ml的碘佛醇。分别于注药后的30~35s、70~75s扫描获得皮质期和髓质期图像，重建图像层厚1.25mm，层间距1.25mm。所有患者CT图像以JPG格式从工作站导出。

1.3 图像分析和处理 由2名高年资医师分别采用双盲法运用Matlab 2014a软件对图像进行纹理分析。首先用拉普拉斯滤波对所有图像进行预处理，去除噪声干扰，使图像更为清晰。然后在经过预处理的影像中找到病灶边界最清晰的时相，并在此期相中选取病灶最大

层面和以其为中心的上下两个层面沿轮廓勾画ROI,然后将ROI复制粘贴于其他时相,适当调整使ROI的位置、大小及形状,尽可能使ROI的选取在不同时相中保持一致,最后运用灰度直方图函数和灰度共生矩阵函数提取出8个纹理特征,生成相应的纹理参数值(详见图1-4)。

1.4 统计学方法 采用SPSS22.0软件进行统计分析。Shapiro-Wilk检验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

料以M(Q25, Q75)表示。计数资料以例数和百分位数表示。计数资料比较运用卡方检验;计量资料Fuhrman I ~ IV级间的纹理特征值经过log转换后,若服从正态分布,采用方差分析进行组间比较,若组间差异有统计学意义,进一步采用Bonferroni法进行两两比较;如果不服从正态分布,组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验,当组间整体有统计学差异,进一步采用DSCF法进行多重比较。Fuhrman低(I+II级)、高(III+IV级)级别组间的纹理特征值

满足正态性且两组间方差相等,采用t检验进行组间比较;否则考虑非参数Wilcoxon秩和检验。纹理特征值与Fuhrman分级的相关性分析采用Spearman秩检验,当 $|r|$ 值 <0.3 为弱相关,临床应用价值有限;纹理特征间的相关性评价采用Spearman秩相关系数;采用ROC曲线评价CT纹理分析评估肾透明细胞癌Fuhrman分级的效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

表1 ccRCC患者Fuhrman分级I-IV级间纹理特征值比较

log(特征值)	I级	II级	III级	IV级	Z/F	P
平均值	7.04 ± 2.93	8.12 ± 1.89	7.92 ± 2.32	9.80 ± 1.35	3.058	0.033
标准差	7.80 ± 2.68	8.83 ± 1.79	8.70 ± 2.30	10.30 ± 1.31	2.772	0.047
峰值	3.49 (2.16, 3.71)	2.96 (2.54, 3.79)	3.34 (2.9, 4.04)	2.57 ± 1.09	5.773	0.123
偏度	0.84 ± 0.84	0.63 (0.20, 1.07)	0.91 ± 0.94	-0.04 ± 1.20	4.824	0.185
对比度	-4.57 ± 1.11	-4.67 (-4.88, -4.15)	-4.26 (-4.78, -4.09)	-4.11 ± 0.36	5.044	0.169
相关度	-0.04 ± 0.02	-0.04 (-0.05, -0.03)	-0.02 (-0.04, -0.02)	-0.02 (-0.02, -0.01)	14.141	0.003
能量	-0.04 (-0.15, -0.01)	-0.07 ± 0.04	-0.08 ± 0.05	-0.13 ± 0.06	6.756	0.080
一致性	-0.004 (-0.008, -0.001)	-0.004 (-0.006, -0.003)	-0.004 ± 0.002	-0.006 ± 0.003	3.776	0.287

表2 ccRCC患者Fuhrman高、低级别组间纹理特征值比较

log(特征值)	低级别组	高级别组	Z/t	P
平均值	7.81 ± 2.26	8.78 (7.82, 9.61)	-1.41	0.159
标准差	8.53 ± 2.11	9.38 (8.52, 10.71)	-1.537	0.124
峰值	3.07 (2.5, 3.75)	3.07 (2.15, 3.77)	-0.53	0.596
偏度	0.72 (0.17, 1.16)	0.58 ± 1.11	-0.551	0.582
对比度	-4.69 (-4.91, -4.03)	-4.25 (-4.57, -4.05)	-1.585	0.113
相关度	-0.04 (-0.05, -0.03)	-0.02 (-0.04, -0.02)	-3.403	0.001
能量	-0.06 (-0.11, -0.03)	-0.09 ± 0.06	-1.585	0.113
一致性	-0.004 (-0.006, -0.002)	-0.005 ± 0.002	-0.864	0.388

表3 CT 纹理特征间的相关系数矩阵

	平均值	标准差	峰值	偏度	对比度	相关度	能量	一致性
平均值	1	0.975*	-0.477*	-0.432*	0.770*	0.676*	-0.948*	-0.842*
标准差	0.975*	1	-0.347*	-0.276*	0.728*	0.668*	-0.912*	-0.773*
峰值	-0.477*	-0.347*	1	0.954*	-0.535*	-0.365*	0.528*	0.543*
偏度	-0.432*	-0.276*	0.954*	1	-0.494*	-0.313*	0.488*	0.532*
对比度	0.770*	0.728*	-0.535*	-0.494*	1	0.575*	-0.866*	-0.922*
相关度	0.676*	0.668*	-0.365*	-0.313*	0.575*	1	-0.692*	-0.496*
能量	-0.948*	-0.912*	0.528*	0.488*	-0.866*	-0.692*	1	0.902*
一致性	-0.842*	-0.773*	0.543*	0.532*	-0.922*	-0.496*	0.902*	1

注: *表示 $P<0.05$ 。

2.1 ccRCC患者Fuhrman分级 I—IV级间纹理特征值比较 不同Fuhrman分级患者间3个纹理特征值(平均值、标准差、相关度)差异有统计学意义($P < 0.05$), 另外5个特征值(峰值、偏度、对比度、能量、一致性)差异均无统计学意义($P > 0.05$), 详见表1。

2.2 ccRCC患者Fuhrman高、低级别组间纹理特征值比较 ccRCC患者高级别组的相关度高于低级别组, 差异有统计学意义($P = 0.001$), 其余特征值之间差异无统计学意义($P > 0.05$), 详见表2。对组间有差异的特征值进行两两比较: ①平均值: I级与IV级、II级与IV级、III级与IV级间差异有统计学意义($P < 0.05$), 其余组间差异均无统计学意义($P > 0.05$); ②标准差: I级与IV级间差异有统计学意义($P < 0.05$), 其余组间差异均无统计学意义($P > 0.05$); ③相关度: I级与IV级、II级与IV级间差异有统计学意义($P < 0.05$), 其余组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 CT 纹理特征间的相关系数矩阵 8个纹理特征(平均值、标准差、峰值、偏度、对比度、相关度、能量、一致性)当中, 相关度与Fuhrman分级相关性分析的 $|r|$ 值为0.382($P < 0.05$), 余纹理特征与Fuhrman分级的 $|r|$ 值均 < 0.3 , 临床应用价值尚有限; 各CT纹理特征间的相关系数 $|r|$ 值为0.241~0.975, 48.89%(22/45)纹理特征间有明显的相关性($|r| \geq 0.5$), 其中标准差与平均值的相关性最高($|r| = 0.975$), 平均值与能量、偏度与峰度的相关性也较高($|r|$ 值分别0.948、0.954), 详见表3。

2.4 相关度鉴别ccRCC患者Fuhrman高低级别的ROC 相关度在鉴别Fuhrman高、低级别肾

透明细胞癌的ROC曲线下面积为0.753, 诊断敏感度、特异度分别为76.92%、71.15%, 详见图5。

3 讨论

肾透明细胞癌是肾细胞癌最常见的亚型, 占70%左右, 核分级是评估ccRCC患者预后的一项重要指标^[4]。有研究表明, Fuhrman I级、II级ccRCC患者的5年生存率分别为95.9%、86.6%, 而Fuhrman III—IV级ccRCC患者的5年生存率则下降至60.1%, 高、低级别患者在接受手术治疗后的复发率也存在显著差异^[5]。

根据传统的CT征象阅片方法, 影像医师仅能对肾透明细胞癌患者的病灶分期进行大致评估, 很难对其Fuhrman分级进行预测。穿刺活检虽能明确肿瘤的病理类型与组织分级, 但其属于一项侵入性检查, 且存在出血、感染、肿瘤细胞播散种植及穿刺失败等风险^[6], 并不作为肾癌患者的术前常规检查。纹理分析是一项新兴的计算机图像后处理技术, 操作方便、可重复性强, 它既不需要特殊的扫描模式, 也不会增加患者的辐射剂量, 很容易融入到现有的影像工作流程当中。Hodgdon^[7]等人发现, 纹理分析在CT平扫图像上就能准确的对乏脂型肾血管平滑肌脂肪瘤与肾癌进行鉴别。如今, 纹理分析在医学图像上的应用, 尤其在肿瘤领域的应用, 已成为众多学者研究的一大热点。CTTA主要是通过对CT图像像素值及其空间分布变化进行量化分析, 获取一系列纹理量化参数, 来评估肿瘤的异质性^[8]。异质性是恶性肿瘤与正常组织结构或良性病变的最大区别点, 其主要表现在基因和表型的异质性上^[9]。最新大量研究表

明, CT纹理特征能够反映肿瘤内部的隐性病理特征。例如: Lubner等^[10]将纹理分析应用于不同病理类型的肿瘤, 结构式调查结果显示CTTA可对肿瘤的侵袭性行为和治疗抵抗行为进行监测; Ganeshan等^[11]研究发现非小细胞肺癌的CT图像纹理特征与肿瘤缺氧、肿瘤的新生血管存在很大相关性。不同的纹理特征参数有望成为不同肿瘤的潜在影像生物学标记物, 为临床医师提供更多的诊疗依据。

本研究利用纹理分析在医学影像中常用的一阶、二阶统计法^[12], 即基于灰度直方图和基于灰度共生矩阵的分析法, 分别对图像中感兴趣区不同灰度的出现频率和不同灰度强度的空间分布特点进行分析, 提取出8个纹理特征参数。统计学分析结果显示: Fuhrman高低级别组间相关度参数的差异有统计学意义($P < 0.05$), 而8个纹理特征参数与Fuhrman分级相关性分析也得出相关度这一特征参数与Fuhrman分级相关性最高($|r| = 0.382$), 具有较大的临床应用价值。相关度表示感兴趣区内局部像素的相关性, 局部像素值越相近, 其参数值越高^[13]。有研究表明^[14], 高级别肿瘤细胞密度更高、生长速度更快、侵袭性更强, 为了满足自身需要, 肿瘤细胞会产生许多肿瘤血管生长因子, 促进大量肿瘤血管生成。而低级别肿瘤不能较快的诱导肿瘤血管生成, 其血供一部分来源于残存于肿瘤内的宿主血管, 另一部分来源于新生肿瘤血管。故在CT增强图像上, 高级别组患者病灶较低级别组的局部像素值更相近, 相关性更强, 相关度参数值就更高。Lubner^[15]曾对病灶最大横径大于7cm的肾癌CT图像采用一阶直方图统计法进行纹

理分析得出：熵、正像素的平均值和标准差跟肿瘤的核分级存在一定的相关性。本研究结果同样显示Fuhrman I-IV级间平均值、标准差参数差异有统计学意义($P < 0.05$)，与Lubner研究结果有相似之处，并增加了二阶共生矩阵统计法对肿瘤像素的空间分布特点进行分析的研究内容，结果显示相关度参数有更大的临床应用价值。另外，现有文献很少对纹理特征参数之间的相关性进行报道。笔者通过进一步对8个纹理特征之间的相关性进行探究发现：不同Fuhrman分级的ccRCC患者各个纹理特征间有明显的相关性。虽然这几个纹理特征参数有着不同的含义，但都是从不同角度反映肿瘤的异质性。本研究的纳入对象均为经病理证实的肾透明细胞癌患者，尽管病例的组织学分级有一定的差异，但病理类型相同，在CT增强扫描中，肿瘤大都表现为较明显的“快进快出”强化方式，故在纹理分析中，各特征参数间有着潜在的共性。

本研究的不足之处在于：搜集的样本量有限，Fuhrman IV级的病例数较 I-III 级的数量少，存在无法避免的局限性。由于在CT平扫图像上，部分患者病灶边界与周围正常肾实质分界不清，勾画ROI误差增大，故只对所有患者的增强图像进行了纹理分析，就缺失了平扫图像的纹理信息。另外，本研究仅选取了8个纹理特征参数，结果不够全面，后续应进一步对病例进行感兴趣容积^[16]的提取及影像组学分析^[17]，得到更客观、科学的研究结果。

参考文献

- [1] Ridge CA, Pua BB, Madoff DC. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2014, 31(1): 3-8.
- [2] Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, et al. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol*, 2006, 49(5): 798-805.
- [3] HODGDON T, MCINNES M D, SCHIEDA N, et al. Can quantitative CT texture analysis be used to differentiate fat-poor renal angiomyolipoma from renal cell carcinoma on unenhanced CT images[J]. *Radiology*, 2015, 276(3): 787-796.
- [4] Minervini A, Lilas L, Minervini R, et al. Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1-pT2) renal cell carcinoma. long-term analysis in 213 patients[J]. *Cancer*, 2002, 94(10): 2590-2595.
- [5] 范阳, 王云鹏, 马鑫等. 肾透明细胞癌部分切术后复发相关因素分析[J]. *微创泌尿外科杂志*, 2017, 6(4): 216-220.
- [6] LEVERIDGE M J, FINELLI A, KACHURA J R, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy[J]. *Eur Urol*, 2011, 60(3): 578-584.
- [7] Hodgdon T, McInnes MD, Schieda N, et al. Can Quantitative CT Texture Analysis be Used to Differentiate Fat-poor Renal Angiomyolipoma from Renal Cell Carcinoma on Unenhanced CT Images? [J]. *Radiology*, 2015, 276(3): 787-796.
- [8] GANESHAN B, GOH V, MANDEVILLE H C, et al. Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT [J]. *Radiology*, 2013, 266(1): 326-336.
- [9] Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 883-892.
- [10] Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, et al. CT texture analysis: definitions applications, biologic correlates, and challenges[J]. *Radiographics*, 2017, 37(5): 1483-1503.
- [11] Ganesan B, Goh V, Mandeville HC, et al. Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT [J]. *Radiology*, 2013, 266, (1): 326-336.
- [12] 刘慧, 王小宜. 基于CT图像纹理分析肿瘤异质性的研究进展及应用[J]. *国际医学放射学杂志*, 2016, 39(5): 543-548.
- [13] 刘丽, 匡纲要. 图像纹理特征提取方法综述[J]. *中国图象图形学报*, 2009, 14(4): 622-635.
- [14] 冯强, 马志军, 房伟, 等. 肾脏透明细胞癌扩散张量成像参数与组织病理的相关性[J]. *中华放射学杂志*, 2015, 49(10): 750-753.
- [15] Lubner MG, Stabo N, Abel EJ, et al. CT textural analysis of large primary renal cell carcinomas: pretreatment tumor heterogeneity correlates with histologic findings and clinical outcomes[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2016, 207(1): 96-105.
- [16] 刘震昊, 石家源, 王海屹, 等. 基于CT图像的纹理分析在膀胱癌不同病理级别鉴别中的价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(5): 379-383.
- [17] 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.

(本文图片见封二)

(本文编辑: 唐润辉)

【收稿日期】2019-07-25

定量CT纹理分析评估肾透明细胞癌Fuhrman分级的价值*

(图片正文见第 1 页)

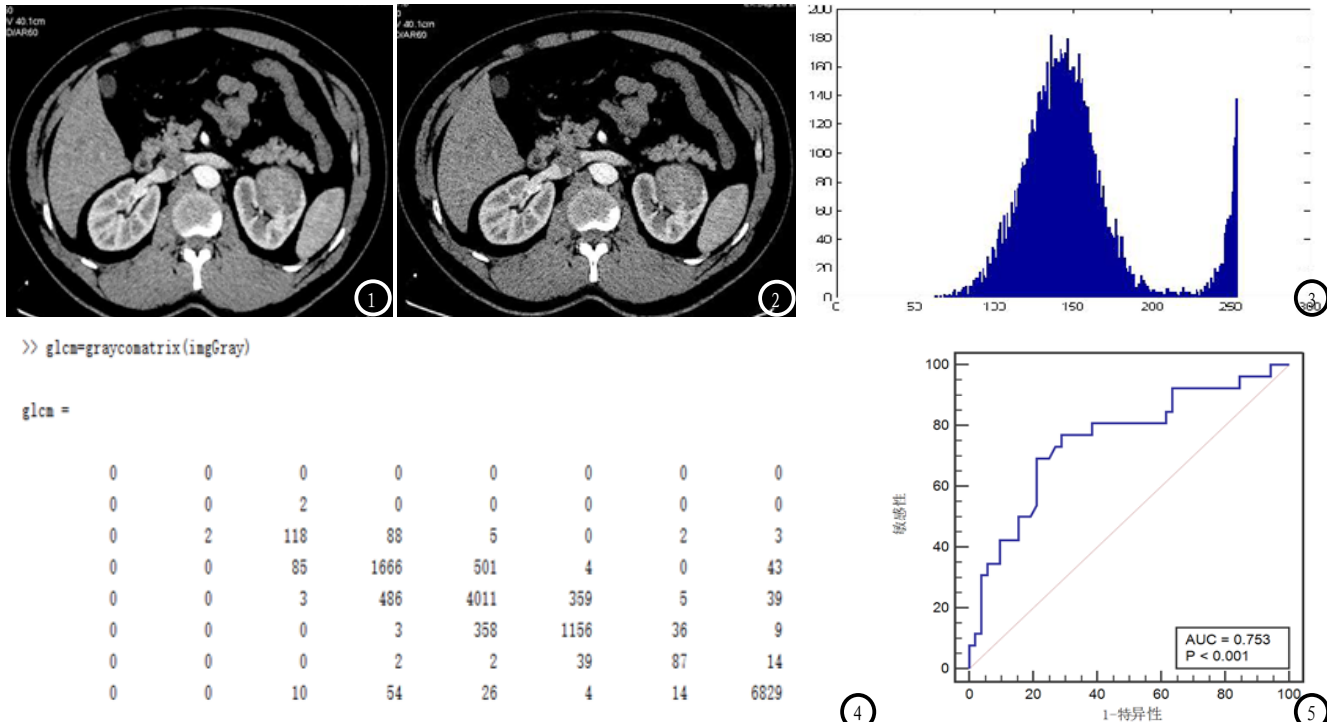


图1-4 男, 30岁, 左肾癌, Fuhrman III级: 图1 预处理前CT皮质期图像; 图2 经过拉普拉斯滤波后的CT皮质期图像; 图3 灰度直方图; 图4 灰度共生矩阵图; 图5 相关性鉴别ccRCC患者Fuhrman高低级别的ROC, 相关性鉴别ccRCC患者Fuhrman高、低级别的ROC下面积为0.753, 诊断的敏感度和特异度分别为76.92%、71.15%。