

❖腹部影像学

Histogram analysis of stretched exponential diffusion weighted imaging model for predicting microvascular invasion of single hepatocellular carcinoma

LI Hongxiang¹, XUE Yunjing^{1*}, WANG Lili¹, ZHANG Jing², DUAN Qing¹, XU Yikai²

(1. Department of Radiology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China;

2. Department of Medical Imaging Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of histogram analysis of stretched exponential diffusion weighted imaging (DWI) model for predicting microvascular invasion (MVI) of single hepatocellular carcinoma (HCC) preoperation. **Methods** Abdominal MRI of 43 patients with single HCC diagnosed by pathology were retrospectively analyzed. The patients were divided into MVI (+) group ($n=22$) and MVI (-) group ($n=21$) according to pathologic findings. DWI was analyzed with stretched exponential model to obtain the histogram parameters, including apparent diffusion coefficient (ADC), distributed diffusion coefficient (DDC) and heterogeneity index (α). Clinical data and histogram parameters were compared between the groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve of parameters being statistically different between the groups were drawn to evaluate the efficacies of predicting MVI, and multivariable logistic regression was used to analyze the independent predictors of MVI. **Results** Significant differences of HCC diameter, the 5th percentile (5th) of ADC, and the mean, 5th, 25th and 50th percentiles (5th, 25th, 50th) of DDC were found between groups (all $P<0.05$), while there was no statistical difference of other histogram parameters (all $P>0.05$). The area under the curve (AUC) of DDC 5th for predicting MVI was 0.86, higher than that of the 25th, 50th and mean of DDC, ADC 5th and HCC diameter ($Z=1.96-2.91$, all $P<0.05$), while there was no significant difference of AUC of other parameters ($Z=0.12-1.91$, all $P>0.05$). The 5th of DDC was the independent predictor for MVI ($P=0.005$). **Conclusion** Histogram analysis of stretched exponential DWI model was helpful to preoperative prediction of MVI of single HCC, and the 5th of DDC had the best diagnostic performance.

[Keywords] carcinoma, hepatocellular; diffusion magnetic resonance imaging; neoplasm metastasis; microvascular invasion; stretched exponential model

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.12.020

拉伸指数弥散加权成像模型直方图分析预测 单发肝细胞癌微血管侵犯

李宏翔¹, 薛蕴菁^{1*}, 王莉莉¹, 张 静², 段 青¹, 许乙凯²

(1. 福建医科大学附属协和医院放射科, 福建 福州 350001; 2. 南方医科大学
南方医院影像中心, 广东 广州 510515)

[摘要] **目的** 评估拉伸指数模型弥散加权成像(DWI)直方图分析术前预测单发肝细胞癌(HCC)微血管侵犯(MVI)的价值。**方法** 回顾性分析 43 例经病理确诊单发 HCC 患者的腹部 MRI, 根据病理结果分为 MVI(+)组($n=22$)和 MVI

[基金项目] 福建省卫生健康科技计划项目(2020QNA032)、福建医科大学启航基金项目(2020QH1090)。

[第一作者] 李宏翔(1992—), 男, 福建福州人, 硕士, 医师。研究方向: 腹部影像诊断学。E-mail: 1161522390@qq.com

[通信作者] 薛蕴菁, 福建医科大学附属协和医院放射科, 350001。E-mail: xueyunjing@126.com

[收稿日期] 2021-03-18 **[修回日期]** 2021-07-25

(一)组($n=21$)。采用拉伸指数模型分析 DWI,获得表观弥散系数(ADC)、分布弥散系数(DDC)和水分子各向异性(α)直方图参数,比较组间临床资料及直方图参数差异;应用受试者工作特征(ROC)曲线分析差异有统计学意义的参数预测 MVI 的效能,并以多因素 Logistic 回归分析 MVI 的独立预测因素。结果 组间肿瘤直径、ADC 第 5 百分位数(5th)、DDC 第 5、25、50 百分位数(5th、25th、50th)及平均值差异均有统计学意义(P 均 <0.05),其余直方图参数差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。DDC 5th 预测 MVI 的曲线下面积(AUC)最大,为 0.86,高于 DDC(25th、50th)及平均值、ADC 5th、肿瘤直径($Z=1.96\sim 2.91$, P 均 <0.05),其余参数两两比较差异均无统计学意义($Z=0.12\sim 1.91$, P 均 >0.05)。DDC 5th 是 MVI 的独立预测因素($P=0.005$)。结论 拉伸指数 DWI 模型直方图分析有助于术前预测单发 HCC 的 MVI,以 DDC 5th 诊断效能最佳。

[关键词] 癌,肝细胞;弥散磁共振成像;肿瘤转移;微血管侵犯;拉伸指数模型

[中图分类号] R735.7; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2021)12-1844-05

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是高发恶性肿瘤,外科手术切除是其首选治疗方法,文献^[1-2]报道,约 70%的 HCC 在术后 5 年内复发,而 HCC 微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)被认为是导致术后复发和影响术后生存率的重要因素。研究^[3]表明,多发 HCC 出现 MVI 的概率较高;根据术前影像学表现和 MR 功能成像等技术可预测 HCC MVI^[1,4-6],有利于制定治疗方案及改善预后。拉伸指数模型直方图分析可用于评估肿瘤相关生物学行为^[7-8]。本研究评估拉伸指数弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)模型直方图分析术前预测单发 HCC MVI 的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 8 月—2019 年 4 月 43 例于福建医科大学附属协和医院及南方医科大学南方医院经术后病理确诊的 HCC 患者,男 40 例,女 3 例,年龄 34~72 岁,平均(51.3 ± 9.6)岁。纳入标准:①术前接受腹部多期动态 MR 增强检查及多 b 值 DWI;②MR 检查与手术切除间隔时间不超过 4 周;③影像学资料显示病灶单发,且未发现大的静脉癌栓。排除标准:①术前接受肿瘤局部治疗;②图像质量不佳或临床资料缺失。

1.2 仪器与方法 采用 Philips Achieva 3.0T MR 仪,配备 16 通道相控阵体部线圈,行上腹部扫描。参数:T2W/脂肪抑制 T2W,TR 1 250 ms,TE 80 ms/TR 1 307,TE 80 ms,层厚 5 mm;改良版两点法水脂分离序列,TR 3.3 ms,TE 1/TE2 1.18/2.1 ms,层厚 3 mm;多 b 值 DWI,采用单次激发平面回波序列,b 值分别为 0、10、20、40、80、200、400、600、1 000 s/mm²,TR/TE 2 062/63 ms,FOV 375 mm $\times$ 302 mm $\times$ 150 mm,矩阵 256 $\times$ 256,层厚 5 mm,层数 30,NEX 2。之后以流率 2 ml/s 经肘静脉注射对比剂钆塞酸二钠(Primovist, Bayer)0.1 ml/kg 体质量,采用 T1 高分辨各向同性容积激发序列行动态增强扫描,TR/TE 3.2/1.53 ms,层厚 3 mm。

1.3 图像分析 将多 b 值 DWI 导入 MATLAB 2014 软件(<http://www.mathworks.com/>),由 2 名具有 10 年以上腹部影像学诊断经验的主任医师结合轴位 T2WI 和增强扫描图像测量增强扫描肝胆期轴位 T2WI 中的肿瘤最大径,于轴位 DWI($b=1\ 000\ \text{s/mm}^2$)上逐层手动勾画肿瘤边界作为 ROI,软件自动获得全瘤感兴趣体积(volume of interest)(图 1),并根据拉伸指数模型计算公式 $S_b/S_0 = \exp[-(b \times \text{DDC})]^\alpha$ 自动生成表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、分布弥散系数(distribute diffusion coefficient, DDC)和水分子各向异性(α)的直方图参数,包括直方图分布的第 5、25、50、75、95 百分位数(5th、25th、50th、75th、95th)、平均值、偏度和峰度。对以上参数均测量 3 次,以平均值作为结果,并获得拉伸指数模型拟合曲线。

1.4 分组 参考《原发性肝癌规范化病理诊断方案专家共识》^[9],由 2 名病理学主任医师中的任意 1 名复阅病理切片,以镜下可见 HCC 周围肝组织中的门静脉或肝静脉、肝动脉、胆管及淋巴管有成团癌细胞并有明确血管内皮细胞环绕、且肉眼未发现肿瘤侵犯大血管为 MVI(+);并据此将患者分为 MVI(+)组($n=22$)和 MVI(-)组($n=21$),记录其血清甲胎蛋白、HCC 直径及分级和肝功能等。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 20.0 和 MedClac 18.2 统计分析软件。以 $\bar{x}\pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,行独立样本 t 检验;对计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法进行比较。以组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)评估 2 名医师测量结果的一致性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估组间差异有统计学意义的参数预测 HCC 发生 MVI 的效能,计算其曲线下面积(area under the curve, AUC)、阈值、敏感度和特异度,并以 DeLong 检验比较各参数 AUC

的差异。将组间差异有统计学意义的参数纳入多因素 Logistic 回归分析, 获得诊断效能最佳的参数。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间一般资料比较 MVI(+) 组 HCC 直径大于 MVI(-) 组 ($P = 0.045$), 余差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

2.2 直方图参数 2 名医师测量各直方图参数的一致性 ICC 为 $0.797 \sim 0.963$ (P 均 < 0.05)。组间 DDC 平均值及 5th、25th、50th 和 ADC 5th 差异均有统计学

意义 (P 均 < 0.05), α 的直方图参数差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 2。

2.3 ROC 曲线分析 组间差异有统计学意义的各参数中, DDC 5th 预测 MVI 的 AUC 最大 (0.86), 阈值取 $0.58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时, 其诊断敏感度及特异度分别为 95.45% 及 66.67% , 见表 3 及图 2。DeLong 检验显示, DDC 5th 的 AUC 高于 DDC (25th、50th) 及平均值、ADC 5th 和 HCC 直径 ($Z = 1.96 \sim 2.91$, P 均 < 0.05), 其余参数两两比较差异均无统计学意义 ($Z = 0.12 \sim 1.91$, P 均 > 0.05)。

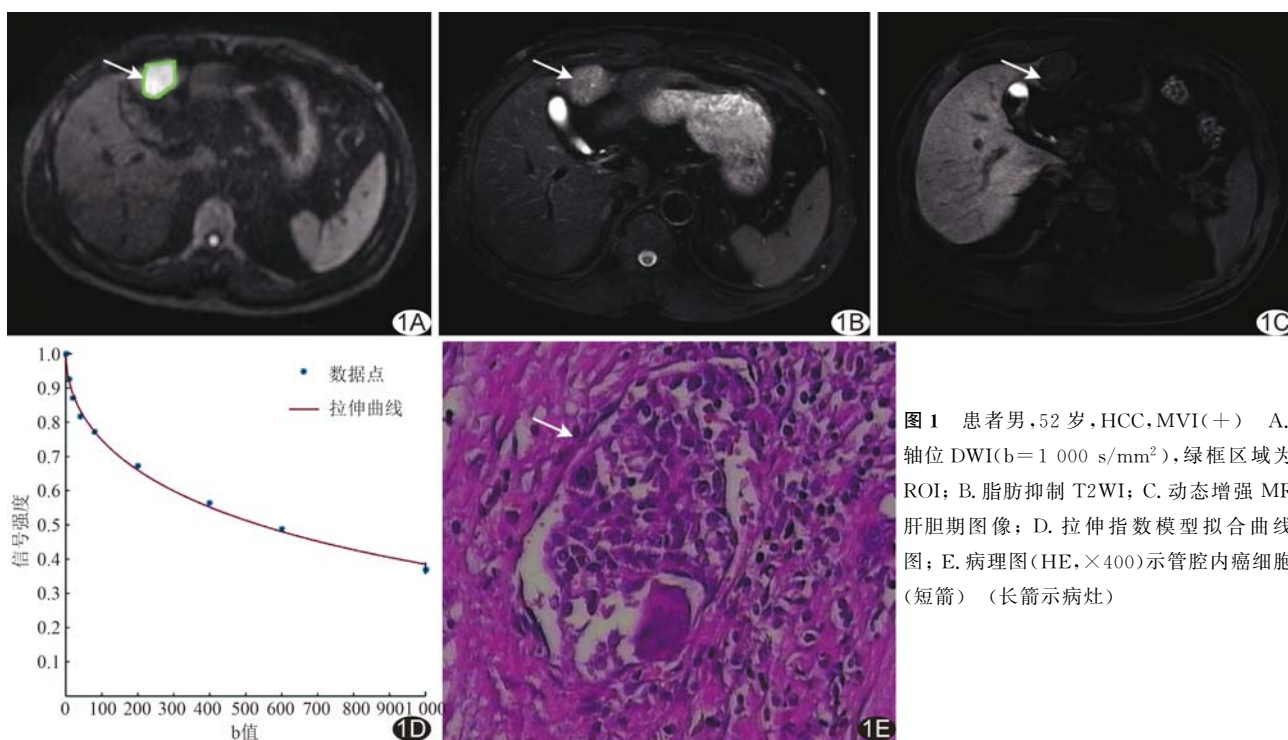


图1 患者男, 52岁, HCC, MVI(+). A. 轴位 DWI ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$), 绿框区域为 ROI; B. 脂肪抑制 T2WI; C. 动态增强 MR 肝胆期图像; D. 拉伸指数模型拟合曲线图; E. 病理图 (HE, $\times 400$) 示管腔内癌细胞 (短箭) (长箭示病灶)

表1 MVI(+)与 MVI(-)单发 HCC 患者一般资料比较

分组	年龄(岁)	性别(例)		甲胎蛋白(例)		
		男	女	≤8.1 ng/ml	8.1~400 ng/ml	≥400 ng/ml
MVI(+)组(<i>n</i> =22)	49.6±10.1	20	2	5	8	9
MVI(−)组(<i>n</i> =21)	53.0±9.1	20	1	11	7	3
<i>t</i> / <i>χ</i> ² 值	1.158	<0.001		5.296		
<i>P</i> 值	0.254	>0.999		0.071		

分组	肿瘤分级(例)		肿瘤直径 (cm)	肝功能分级(例)		肝炎原因(例)		背景肝实质(例)	
	G1~G2	G3~G4		Child-Pugh A	Child-Pugh B	乙型肝炎	丙型肝炎	慢性肝炎或肝硬化	正常肝实质
MVI(+)组(<i>n</i> =22)	19	3	3.21±1.76	21	1	22	0	22	0
MVI(−)组(<i>n</i> =21)	20	1	2.30±1.00	21	0	19	2	20	1
<i>t</i> / <i>χ</i> ² 值	0.227		−2.083	— *		— *		— *	
<i>P</i> 值	0.634		0.045	>0.999		0.233		0.488	

注: * : Fisher 精确概率法

表 2 MVI(+)与 MVI(-)单发 HCC 患者直方图参数值比较

组别	DDC($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)							
	平均值	5th	25th	50th	75th	95th	峰度	偏度
MVI(+)组($n=22$)	0.95 ± 0.22	0.39 ± 0.15	0.71 ± 0.18	0.91 ± 0.23	1.20 ± 0.35	1.68 ± 0.38	4.09 ± 2.63	0.49 ± 0.81
MVI(-)组($n=21$)	1.22 ± 0.37	0.72 ± 0.26	1.03 ± 0.38	1.24 ± 0.45	1.44 ± 0.46	1.77 ± 0.31	4.04 ± 1.73	0.12 ± 1.01
t 值	2.855	4.901	3.570	3.049	1.875	0.886	-0.075	-1.327
P 值	0.007	<0.001	0.001	0.005	0.069	0.381	0.940	0.192

组别	α							
	平均值	5th	25th	50th	75th	95th	峰度	偏度
MVI(+)组($n=22$)	0.60 ± 0.14	0.26 ± 0.11	0.44 ± 0.14	0.59 ± 0.18	0.77 ± 0.20	0.96 ± 0.13	2.79 ± 0.98	0.09 ± 0.64
MVI(-)组($n=21$)	0.62 ± 0.12	0.30 ± 0.13	0.45 ± 0.14	0.59 ± 0.17	0.80 ± 0.16	0.97 ± 0.06	2.49 ± 0.95	0.21 ± 0.56
t 值	0.431	1.165	0.255	-0.078	0.475	0.309	-1.037	0.676
P 值	0.669	0.251	0.800	0.938	0.637	0.759	0.306	0.503

组别	ADC($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)							
	平均值	5th	25th	50th	75th	95th	峰度	偏度
MVI(+)组($n=22$)	1.44 ± 0.40	0.68 ± 0.21	1.04 ± 0.26	1.32 ± 0.34	1.70 ± 0.52	2.72 ± 0.95	7.27 ± 4.93	1.44 ± 0.88
MVI(-)组($n=21$)	1.73 ± 0.53	0.86 ± 0.32	1.23 ± 0.36	1.65 ± 0.69	2.06 ± 0.78	3.01 ± 0.87	5.20 ± 3.43	1.04 ± 0.81
t 值	1.960	2.192	2.022	1.959	1.755	1.033	-1.590	-1.514
P 值	0.057	0.034	0.051	0.060	0.088	0.308	0.120	0.138

2.4 多因素回归分析 将组间差异有统计学意义参数纳入多因素回归分析,结果显示 DDC 5th 是 MVI(+)的独立预测因素($OR=18.60, P=0.005$)。

3 讨论

HCC 为常见恶性肿瘤,根治性手术切除是最佳选择,但 HCC 术后高复发率一直是困扰临床的问题。MVI 是影响 HCC 术后生存率与复发的重要因素^[1-3],术前预测 MVI 有利于改善预后。拉伸指数模型可反映组织内水分子连续分布弥散情况及组织异质性,同时生成 DDC 与 α ;DDC 代表体素内 ADC 连续分布情况, α 反映水分子扩散速率的异质性,主要与组织的不均质性密切相关,其变化范围 0~1, α 接近 0 表示组织扩散异质性较高, α 接近 1 则提示组织内弥散异质性低^[7-8]。近年来,拉伸指数模型已用于研究前列腺癌、胶质瘤分级及乳腺肿瘤^[7,8,10]等。

ADC 主要反映水分子呈高斯分布的情况,而 DDC 能更精确反映肿瘤细胞内水分子的非高斯扩散信息^[7]。文献^[4]报道,MVI(+)HCC 细胞内微环境更复杂,细胞内水分子扩散更多表现为非高斯分布,而不仅是高斯分布。本研究 MVI(+)组 DDC(5th、25th、50th)及 ADC 5th 均低于 MVI(-)组。相比 MVI(-)

表 3 以直方图参数及 HCC 直径预测 MVI 的 ROC 曲线分析结果

参数	阈值	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	P 值
DDC 直方图($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)					
5th	≤ 0.58	95.45	66.67	0.86	<0.01
25th	≤ 0.91	90.91	57.14	0.76	<0.01
50th	≤ 1.00	77.27	57.14	0.72	<0.01
平均值	≤ 1.40	100	38.10	0.72	<0.01
ADC 直方图($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)					
5th	≤ 0.85	81.82	57.14	0.66	0.05
肿瘤直径(cm)	> 2.30	68.18	66.67	0.66	0.06

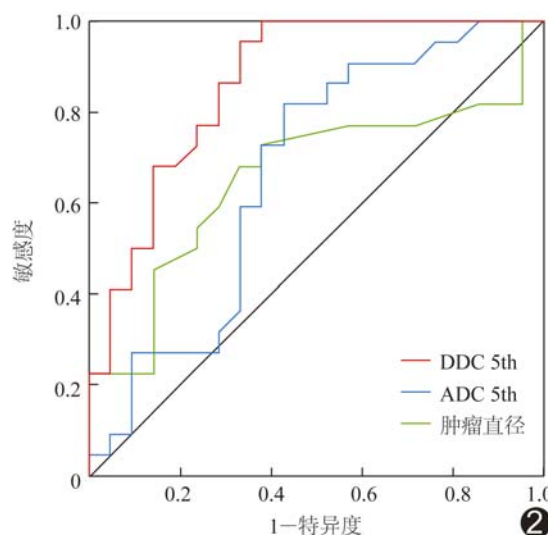


图 2 根据 DDC 5th、ADC 5th 和 HCC 直径预测 MVI 的 ROC 曲线

HCC, MVI(+)HCC 常侵犯细小门静脉、肝静脉或包膜下小血管,导致水分子扩散受限^[4,6],且肿瘤细胞增殖更旺盛,肿瘤细胞增多,核质比相对较高,细胞内外水分子扩散受限更明显^[4,6],故其 DDC 及 ADC 减低。DDC 预测 MVI 的诊断效能较 ADC 高,其 DDC 5th 的 AUC 高于 DDC(25th、50th)及平均值、ADC 5th,推测原因在于 ADC 包含灌注和扩散两方面的信息,而 DDC 反映组织平均扩散分布系数,是 ADC 的加权和,故能更准确地反映肿瘤扩散特征和平均扩散速率^[8]。

拉伸指数模型比单指数模型的可靠性与可重复性更高,有利于临床应用^[11]。本研究采用直方图分析得到多项反映肿瘤信息的参数,多因素分析显示 DDC 5th 是 MVI 的独立预测因素,其诊断效能最佳。DDC 较小值的直方图参数主要反映 HCC 增殖旺盛区域,即肿瘤细胞密度较高及细胞结构更致密的区域,而这些因素均利于 MVI 发生;MVI(+)HCC 肿瘤细胞增殖更快,更易侵犯周围细小血管,肿瘤血供降低,致细胞微环境不均衡,使肿瘤细胞易于坏死^[12]。

本课题组间 α 差异无统计学意义,推测与纳入样本量较少有关。既往研究^[13]通过勾画肿瘤局部 ROI,在肿瘤最大层面或实性部分测量各参数,会丢失重要信息,使其结果不能代表全瘤异质性。本研究应用肿瘤全域直方图分析,可更好地反映整个肿瘤的异质性,且能减少因勾画局部 ROI 出现的选择性偏倚^[14-15]。

综上所述,拉伸指数模型 DWI 直方图分析有助于术前预测 HCC MVI,以 DDC 5th 的诊断效能最佳。本研究的局限性:①样本量小;②目前对于拉伸指数模型 DWI 肝脏扫描的 b 值大小和数量尚无统一标准,有待优化。

[参考文献]

- [1] RENZULLI M, BROCCHI S, CUCCHETTI A, et al. Can current preoperative imaging be used to detect microvascular invasion of hepatocellular carcinoma? [J]. Radiology, 2016, 279 (2):432-442.
- [2] 邱艺杰,董怡.影像学术前预测肝细胞肝癌微血管侵犯研究进展[J].中国医学影像技术,2020,36(5):762-766.
- [3] LEI Z, LI J, WU D, et al. Nomogram for preoperative estimation of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma within the Milan criteria [J]. JAMA Surg, 2016, 151(4):356-363.
- [4] WANG W T, YANG L, YANG Z X, et al. Assessment of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with diffusion kurtosis imaging [J]. Radiology, 2018, 286(2):571-580.
- [5] LEE S, KIM S H, LEE J E, et al. Preoperative gadoteric acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2017, 67(3): 526-534.
- [6] LI H, ZHANG J, ZHENG Z, et al. Preoperative histogram analysis of intravoxel incoherent motion (IVIM) for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma [J]. Eur J Radiol, 2018, 105:65-71.
- [7] LIU W, LIU X H, TANG W, et al. Histogram analysis of stretched-exponential and monoexponential diffusion-weighted imaging models for distinguishing low and intermediate/high gleason scores in prostate carcinoma [J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 48(2):491-498.
- [8] LIU C, WANG K, LI X, et al. Breast lesion characterization using whole-lesion histogram analysis with stretched-exponential diffusion model [J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47 (6): 1701-1710.
- [9] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中华医学会肝病学会肝癌学组,中国抗癌协会病理专业委员会,等.原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(6):833-839.
- [10] BAI Y, LIN Y, TIAN J, et al. Grading of gliomas by using monoexponential, biexponential, and stretched exponential diffusion-weighted MR imaging and diffusion kurtosis MR imaging [J]. Radiology, 2016, 278(2):496-504.
- [11] LI H, LIANG L, LI A, et al. Monoexponential, biexponential, and stretched exponential diffusion-weighted imaging models: Quantitative biomarkers for differentiating renal clear cell carcinoma and minimal fat angiomyolipoma [J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 46(1):240-247.
- [12] FENG S T, JIA Y, LIAO B, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular cancer: A radiomics model using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI [J]. Eur Radiol, 2019, 29(9):4648-4659.
- [13] NOUGARET S, VARGAS H A, LAKHMAN Y, et al. Intravoxel incoherent motion-derived histogram metrics for assessment of response after combined chemotherapy and radiation therapy in rectal cancer: Initial experience and comparison between single-section and volumetric analyses [J]. Radiology, 2016, 280(2):446-454.
- [14] ZHANG Y, CHEN J, LIU S, et al. Assessment of histological differentiation in gastric cancers using whole-volume histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps [J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(2):440-449.
- [15] WANG F, WANG Y, ZHOU Y, et al. Comparison between types I and II epithelial ovarian cancer using histogram analysis of monoexponential, biexponential, and stretched-exponential diffusion models [J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 46(6):1797-1809.