

• 腹部影像学 •

基于动态增强 MRI 纹理分析术前预测肝细胞癌 Ki-67 表达状态的价值

王海,连永伟,颜显杰,何伟荣,邓捷

【摘要】目的:初步探讨基于动态增强 MRI 纹理分析在预测肝细胞癌(HCC)Ki-67 表达状态中的应用价值。**方法:**回顾分析经手术病理证实的 67 例肝细胞癌患者的临床及术前 MRI 资料,共 72 个 HCC 病灶纳入研究。依据 Ki-67 免疫组化染色结果,25 个 HCC 为 Ki-67 高表达(阳性细胞比例 $\geqslant 10\%$),47 个病灶为 Ki-67 低表达(阳性细胞比例 $<10\%$)。选取病灶最大层面的轴面 T₁WI 动态增强(动脉期、门脉期、延迟期)图像,采用 Mazda4.6 软件手动绘制 ROI,提取病灶纹理特征。采用交互信息(MI)、Fisher 系数、分类错误概率联合平均相关系数(POE+ACC)联合的方法选择最佳纹理子集,采用 4 种纹理分类方法评估纹理特征预测肝细胞癌 Ki-67 表达状态的效能,包括原始数据分析(RDA)、主要成分分析(PCA)、线性分类分析(LDA)和非线性分类分析(NDA),ROC 曲线分析评价分类方法的预测效能。**结果:**基于动脉期、门脉期、延迟期图像纹理特征,4 种分类方法判别 Ki-67 表达状态的错判率分别为 6.94%~36.11%、18.06%~34.72%、9.72%~23.61%。4 种分类方法中 NDA 的错判率最低(6.94%~18.06%),其错判率低于 RDA(23.61%~36.11%)、PCA(25.00%~34.72%) 和 LAD(15.28%~25.00%)。基于动脉期图像纹理特征的 NDA 分类方法对于预测肝癌 Ki-67 表达具有最效能,其预测 Ki-67 高表达的 ROC 曲线下面积为 0.919,敏感度、特异度及准确度分别为 88.00%、95.74% 和 93.06%。**结论:**基于动态增强 MRI 纹理分析是术前无创预测肝细胞癌 Ki-67 表达状态的可靠方法,其中动脉期图像纹理分析的预测效能最优。

【关键词】磁共振成像;癌,肝细胞;Ki-67 抗原

【中图分类号】R445.2; R730.261; R392.11 **【文献标识码】**A

【文章编号】1000-0313(2022)06-0729-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.06.010

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of dynamic contrast-enhanced MRI texture analysis in preoperative prediction of the expression of Ki-67 in hepatocellular carcinoma WANG Hai, LIAN Yongwei, YAN Xian-jie, et al. Department of Medical Imaging, Meizhou Hospital of TCM, Guangdong 514000, China

【Abstract】 **Objective:** To investigate the application value of dynamic contrast-enhanced MRI texture analysis in predicting the expression of Ki-67 in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** The clinical and preoperative MRI data of 67 HCC patients confirmed by pathology were retrospectively analyzed, and a total of 72 HCC lesions were included in the study. Based on the results of Ki-67 immunohistochemical staining, 25 HCC lesions were classified as high expression group (positive cell proportion $\geqslant 10\%$), and 47 lesions classified as low expression group (positive cell proportion $<10\%$). Axial T₁WI dynamic enhanced images (arterial phase, portal phase and delay phase) at the largest layer of the lesions were selected, and the region of interest (ROI) was manually drawn using Mazda 4.6 software to extract the texture features. The subset of optimized texture parameters was chosen with the combination of mutual information measure (MI), Fisher coefficient, the probability of classification error and average correlation (POE+ACC). Raw data analysis (RDA), principal component analysis (PCA), linear classification analysis (LDA) and nonlinear classification analysis (NDA) were used for texture classification, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were used to

作者单位:514000 广东,梅州市中医院医学影像科

作者简介:王海(1985—),男,广东梅县人,主治医师,主要从事胸腹部影像诊断工作。

通讯作者:连永伟,E-mail:215792903@qq.com

evaluate the predictive efficacy of texture features in predicting the expression of Ki-67 in HCC. Results: Based on the image texture features of arterial phase, portal phase and delay phase, the misjudgment rates of the four classification methods were 6.94%~36.11%, 18.06%~34.72% and 9.72%~23.61%, respectively. Among the four classification methods, NDA had the lowest misjudgment rate (6.94%~18.06%), which was lower than RDA (23.61%~36.11%), PCA (25.00%~34.72%) and LAD (15.28%~25.00%). The NDA classification method based on the texture features of arterial phase images showed the best performance for predicting the expression of Ki-67 in HCC. The area under the ROC curve for predicting the high expression of Ki-67 was 0.919, and the sensitivity, specificity and accuracy were 88.00%, 95.74% and 93.06%, respectively. Conclusion: Dynamic enhanced MRI texture analysis could be used as a non-invasive and reliable method for preoperative prediction of the expression status of Ki-67 in HCC, and arterial phase image texture analysis showed the best prediction efficiency.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Carcinoma, hepatocellular; Ki-67 antigen

原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国最常见的恶性肿瘤之一,发病率位居第 4 位,病死率位居第 3^[1]。手术切除是 HCC 的主要治疗手段,但仍然存在较高的术后复发、转移风险;多项研究表明肿瘤 Ki-67 表达状态是影响肝癌侵袭性及术后复发、转移的重要标志物之一^[2,3]。目前病理免疫组化染色是评估肝癌 Ki-67 表达的主要手段,但存在有创及因取材等原因造成的客观性不足等缺陷。因此,亟需寻求一种无创的、客观性好的 Ki-67 表达状态评价方法。图像纹理分析定量反映图像灰阶分布特征、像素间关系和空间特征等,能提供大量的人肉眼无法识别的深层次信息,成为近年来肿瘤研究热点。近来国内外学者发现基于 MRI 图像纹理分析可用于宫颈癌、乳腺癌等肿瘤 Ki-67 表达状态的预测^[4,5]。多项研究表明基于动态增强 CT/MRI 纹理特征在肝癌的诊断、组织学分类预测等方面均展现出较高的应用价值^[6,7]。最近研究发现基于灰阶超声、增强 CT 的纹理特征与肝癌 Ki-67 表达相关,但其预测 Ki-67 表达状态的效能尚不足^[8,9]。MRI 可进行多序列成像,可望提高对肝癌 Ki-67 表达状态的预测效能。本研究初步探索基于动态增强 MRI 纹理分析用于预测肝癌 Ki-67 表达状态的价值。

材料与方法

1. 一般资料

回顾分析我院 2016 年 1 月—2020 年 12 月病理证实的肝细胞癌患者临床、病理及 MRI 资料,纳入标准如下:①有术前平扫及动态增强 MRI 资料;②经手术病理证实为肝细胞癌,且行 Ki-67 免疫组化染色;③病灶直径>1 cm, MRI 图像无明显伪影。共 67 例患者(男 42 例,女 25 例,平均年龄 43.14±14.45 岁),72 个病灶(直径 1.5~4.7 cm, 平均 2.89±1.32 cm)纳入

研究。依据免疫组化染色结果,阳性细胞比例<10% 定义为 Ki-67 低表达,阳性细胞比例≥10% 定位为高表达组^[9];72 个病灶 25 个病灶为 Ki-67 高表达,47 个病灶为 Ki-67 低表达。

2. MRI 扫描技术

所有患者 MRI 扫描均采用 1.5T 超导型磁共振成像仪(Philips Achieve, 荷兰),仰卧位,体部相控阵线圈。成像序列包括轴面 T₁WI、T₂WI、冠状面脂肪抑制 T₂WI 及轴面 T₁WI 3 期动态增强(动脉期、门脉期及延迟期)。T₁W 动态增强采用三维高分辨各向同性容积成像 (enhanced T₁W high resolution isotropic volume examination, e-thrive), TR 3.1 ms, TE 1.8 ms, 矩阵 512×512, 层厚 5 mm, 层间距 2.50 mm, 矩阵 256×256, 视野 40 cm×40 cm。采用 Gd-DTPA 对比剂高压静脉注射, 流率 2 mL/s, 剂量 0.1 mL/kg 体质量, 行动脉期(30 s)、静脉期(50~60 s)、延迟期(3 min)动态增强扫描。

3. MRI 纹理分析方法

在 PACS 工作站上将病灶显示最大层面的 T₁WI 动态增强图像以“.BMP”格式导入移动硬盘,采用 MaZda(Version4.6)软件进行图像纹理分析。纹理特征提取前将所有图像的灰阶水平标准化在 $\mu \pm 3\sigma$ (μ 为平均灰度值, σ 为标准差)区间。分别于动脉期、门脉期及延迟期图像上沿肿瘤边缘手动勾画感兴趣区 (region of interest, ROI), ROI 包埋全部肿瘤(图 1)。对每个 ROI 软件自动计算 279 个来源于 6 种统计方法的纹理特征(表 1)。

为筛选与肝细胞癌 Ki-67 表达状态高度相关的纹理特征,先对提取的纹理特征进行降维、去冗。参考既往研究^[8,10],本组采用联合交互信息(MI)、Fisher 系数、分类错误概率联合平均相关系数(POE+ACC)的方法对纹理特征进行降维,筛选出 30 个与 Ki-67 表达

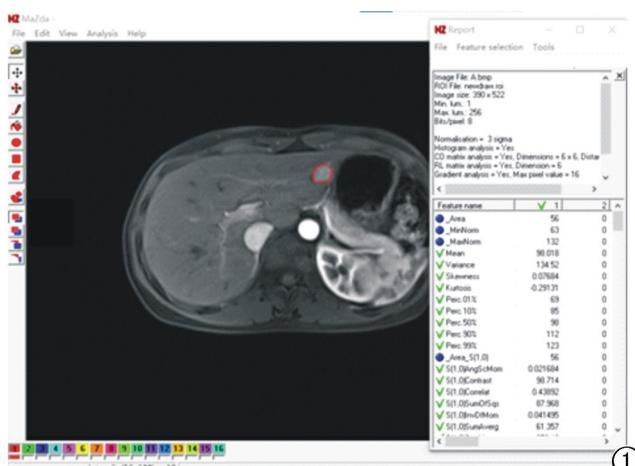


图 1 肝癌动脉期 ROI 绘制及纹理分析演示。

表 1 MaZda 软件计算的纹理特征

纹理统计方法	特征数目	特征名称
直方图	9	平均值、方差、偏度、峰度、百分位数比
灰度共生矩阵	220	能量、对比度、相关度、逆差矩、自相关、熵、熵和、平方和、方差和、熵差、方差
绝对梯度	5	梯度均数、方差、偏度、偏峰、非零位
游程检验	20	游程长度不均匀性、灰阶不均匀性、长游程权重、短游程权重、游程中的图像分数
小波转换	20	各波段中小波转换系数的能量
自回归模型	5	Teta 1~4、Sigma

状态高度关联的纹理特征,采用 B11 软件提供的 4 种常用纹理特征分类方法,包括原始数据分析(RDA)、主要成分分析(PCA)、线性分类分析(LDA)和非线性分类分析(NDA)。

4. 统计方法

采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计量参数以均数±标准差表示,计数资料以例数(%)表示。以免疫组化为金标

准,纹理特征分类方法对 Ki-67 表达状态预测结果以错判率表示,依据高表达组、低表达组 Ki-67 表达的判别情况,分别计算敏感度、特异度,采用受试者工作曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)评估纹理特征分类方法预测 Ki-67 表达状态效能。

结 果

72 个病灶中 25/72 的病灶归类为 Ki-67 高表达组,47/72 的病灶归类为 Ki-67 低表达组,3 种序列的纹理分析预测 Ki-67 高表达状态的判别结果如表 2。3 种序列中 T₁WI 增强动脉期图像纹理分析预测 Ki-67 表达状态的错判率为 6.94%~36.11%, 低于门脉期图像纹理分析(18.06%~34.72%)及延迟期图像纹理分析(9.72%~23.61%)。4 种纹理判别分类方法中 NDA 预测 Ki-67 高表达状态的错判率最低(6.94%~18.06%), 错判率低于 RDA(23.61%~36.11%)、PCA(25.00%~34.72%) 和 LAD(15.28%~25.00%)。ROC 曲线分析显示基于动脉期图像的 NDA 纹理分类方法预测肝细胞癌 Ki-67 表达状态的效能最佳,曲线下面积(AUC)为 0.919(95CI:0.837,1), 敏感度、特异度及准确度分别为 88.00%(22/25)、95.74%(45/47) 和 93.06%(67/72, 图 2)。联合动脉期、门脉期及延迟期 NDA 分类方法,(AUC)为 0.948(95CI:0.888, 1), 敏感度、特异度及准确度分别为 96.00%(24/25)、93.62%(44/47) 和 94.44%(68/72)。动脉期 NDA 分类方法与联合分类准确度比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.119, P=0.731$)。

讨 论

Ki-67 是一种反映细胞增殖程度的核蛋白,被广泛应用于肿瘤分化程度的判别,Ki-67 阳性表达率的高低与肿瘤分化程度、侵袭转移及预后生存密切相关。

表 2 3 种序列的纹理分析预测 Ki-67 高表达状态的判别结果

纹理分类方法	误判率	敏感度	特异度	准确度
T ₁ 增强动脉期				
RDA	36.11%(26/72)	44.00%(11/25)	74.47%(35/47)	63.89%(46/72)
PCA	33.33%(24/72)	52.00%(13/25)	74.47%(35/47)	66.67%(48/72)
LAD	15.28%(11/72)	80.00%(20/25)	87.23%(41/47)	84.72%(61/72)
NAD	6.94%(5/72)	88.00%(22/25)	95.74%(45/47)	93.06%(67/72)
T ₁ 增强门脉期				
RDA	33.33%(24/72)	44.00%(11/25)	78.72%(37/47)	66.67%(48/72)
PCA	34.72%(27/72)	72.00%(18/25)	57.45%(27/47)	62.50%(45/72)
LAD	25.00%(18/72)	72.00%(18/25)	76.59%(36/47)	75.00%(54/72)
NAD	18.06%(13/72)	92.00%(23/25)	76.59%(36/47)	81.94%(59/72)
T ₁ 增强延迟期				
RDA	23.61%(17/72)	56.00%(14/25)	87.23%(41/47)	76.39%(55/72)
PCA	25.00%(18/72)	56.00%(14/25)	85.11%(40/47)	61.11%(44/72)
LAD	19.44%(14/72)	72.00%(18/25)	85.11%(40/47)	80.56%(58/72)
NAD	9.72%(7/72)	88.00%(22/25)	91.49%(43/47)	90.28%(65/72)

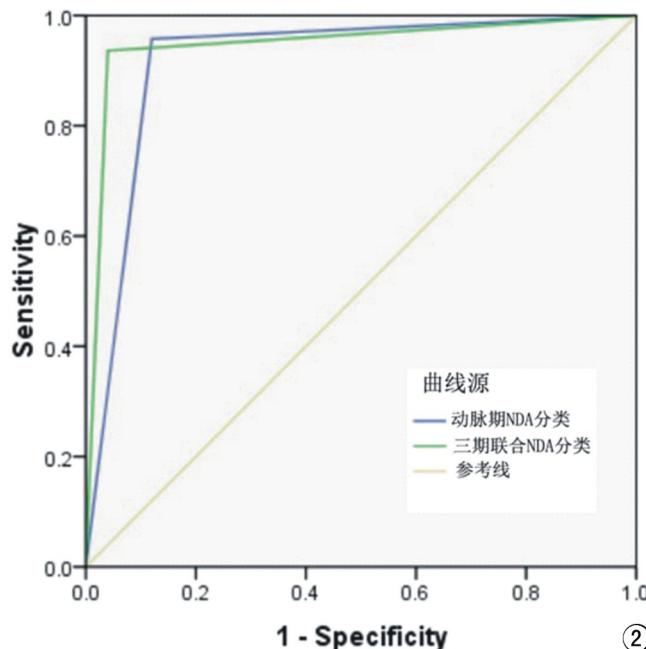


图 2 动脉期 NDA 及 3 期联合纹理分类方法预测肝细胞癌 Ki-67 表达状态 ROC 曲线分析。

研究证实 Ki-67 不仅是诊断肝癌的关键指标,也是肝癌术后预测复发及预后生存的重要指标,Ki-67 高表达的肝癌具有更高的术后复发风险及更低生存率^[2,3]。目前,临幊上通过术后组织病理的免疫组化染色评估肝癌 Ki-67 表达状态,存在有创及取材不足等客观缺陷。因此,寻找一种无创、定量的方法术前准确评估肝癌的 Ki-67 表达状态具有重要的临床意义。

纹理分析(texture analysis, TA),利用计算机软件从医学图像中提取海量的定量纹理特征,在协助肿瘤患者的诊断及治疗决策方面具有广阔的应用前景。定量纹理特征反映图像的灰阶分布、像素间关系和空间特征等,能提供大量视觉无法识别的组织微观信息。近年来,研究发基于动态增强 MRI 纹理特征可用于肝癌组织病理分化、微血管侵犯及术后复发风险的量化预测^[11,12]。本研究探讨动态增强 MRI 纹理分析预测肝癌 Ki-67 表达的价值,我们发现动态增强图像纹理特征与 Ki-67 表达状态相关,其中基于动脉期图像纹理特征的 NDA 分类方法预测肝癌 Ki-67 表达状态的效能最优,其 AUC 为 0.919, 敏感度、特异度及准确度 88.00%、95.74% 和 93.06%; 联合 3 期增强的 NDA 分类预测效能提高到 0.948, 但与单纯动脉期 NDA 分类效能差异无统计学意义。本组支持 Liu 等^[5]研究,他们发现多参数 MRI 纹理分析对乳腺癌 Ki-67 表达状态预测具有一定价值,其中动态增强动脉期图像纹理特征预测效能最佳,AUC 为 0.873, 敏感度 97.8%, 特异度 86.9%。方小婷等^[13]评估 CT 增强纹理分析在评估肝癌病理分化程度中的价值,发现 CT 增强动脉

期图像纹理分析具有最效能,其预测肝癌病理分化的敏感度、特异度及准确度分别 81%、66% 和 78%;与本组研究结果相似。

纹理选择方法中,研究已经证实采用 MI、Fisher 系数及(POE+ACC)联合的选择方法对纹理特征进行降维较采用单个选择方法具有更优的效能^[6,12,13],因此基于既往研究本组采用三者联合的纹理选择方法。纹理分类方法中本组比较了 RDA、PCA、LAD 及 NDA 4 种纹理分类方法用于判别肝癌 Ki-67 表达状态的效能,发现 NDA 判别肝癌 Ki-67 高表达与低表达的效能最佳,3 种增强 MRI 序列的误判率为 6.94%~18.06%,其次为 LAD 分类方法误判率 15.28%~25.00%。与既往研究相似,钟熹等^[14]采用上述 4 种纹理分类方法探讨了多序列 MRI 纹理分析用于鉴别诊断肝硬化背景小肝癌与增生结节,发现所有序列中 NDA 分类方法的判别效能最优,误判率为 8.3%~20.0%;陈鑫等^[15]研究也发现与其它 3 种方法相比,NDA 分类方法鉴别诊断脑胶质瘤与单发转移瘤的效能最优,误判率为 8.82%~11.76%。

目前,有学者通过对超声、CT 影像进行纹理分析,研究图像纹理特征与肝癌 Ki-67 表达状态的相关性。戴猛等^[14]研究发现超声影像纹理分析预测肝癌 Ki-67 表达状态具有一定价值,AUC 值为 0.75, 敏感度 67%, 特异度 75%;Wu 等^[15]研究显示增强 CT 纹理特征与肝癌 Ki-67 表达状态相关,基于 CT 纹理特征构建的预测模型分类 Ki-67 高表达与低表达的 AUC 为 0.836, 敏感度 96.3%, 75.0%。我们研究显示基于 MRI 纹理分析预测肝癌 Ki-67 表达状态的效能优于既往研究报道(AUC 为 0.922);本组研究的敏感度(88.0%)高于戴猛等研究,低于 Wu 等研究结果;特异度(95.74%)均高于这两项研究结果。这可能与本组采用的是 MRI 纹理分析,与超声及 CT 相比,MRI 成像软组织分辨率更高,能提供更有价值的纹理特征相关。

本研究尚存在不足之处:①本组为单中心回顾性研究,样本量尚偏少,可能存在一定的选择偏倚;②本研究为初步探索性研究,有待开展多中心、大样本的研究进一步验证 MRI 纹理分析用于肝癌 Ki-67 表达的效能。

综上所述,基于动态增强 MRI 纹理分析是术前无创预测肝细胞癌 Ki-67 表达状态的可靠方法,动脉期序列纹理分析具有最效能。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Zhao YF, Xiong X, Chen K, et al. Evaluation of the therapeutic

- effect of adjuvant transcatheter arterial chemoembolization based on Ki-67 after hepatocellular carcinoma surgery[J].Front Oncol, 2021,11:605234.DOI:10.3389/fonc.2021.605234.
- [3] Bai K,Cao Y,Huang Q,et al.Predictive value of Ki-67 expression for patients with surgically resected hepatocellular carcinoma: perspectives from a high incidence area[J].Clin Lab, 2017, 63(2): 355-364.
- [4] Li C,Zheng M,Zheng X,et al.Predictive Ki-67 proliferation index of cervical squamous cell carcinoma based on IVIM-DWI combined with texture features[J].Contrast Media Mol Imaging, 2021,2021:8873065.DOI:10.1155/2021/8873065
- [5] Liu W,Cheng Y,Liu Z,et al.Preoperative prediction of Ki-67 status in breast cancer with multiparametric MRI using transfer learning[J].Acad Radiol,2021,28(2):e44-e53.
- [6] 韩瑞,黄璐,董进,等.基于 DCE-CT 的 MaZda 纹理分析技术在鉴别肝脏良恶性病变中的价值及最佳效能分析[J].放射学实践, 2019,33(8):847-851.
- [7] 宋文龙,郭大静,陈倩羽,等.基于 MR 增强图像肝细胞癌直方图纹理分析[J].放射学实践,2019,33(12):1348-1353.
- [8] 戴猛,董怡,韩红,等.原发性肝细胞肝癌 Ki-67 表达的影像组学预测[J].肿瘤影像学,2018,27(1):7-11.
- [9] Wu H,Han X,Wang Z,et al.Prediction of the Ki-67 marker index in hepatocellular carcinoma based on CT radiomics features[J].Phys Med Biol,2020,65(23):235048.
- [10] Szczyplinski PM,Strzelecki M,Materka A,et al.MaZda——a software package for image texture analysis[J].Comput Methods Programs Biomed,2009,94(1):66-76.
- [11] Zhu Y,Weng S,Li Y,et al.A radiomics nomogram based on contrast-enhanced MRI for preoperative prediction of macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma[J].Abdom Radiol (NY), 2021,46(7):3139-3148.
- [12] Zhang Z,Jiang H,Chen J,et al.Hepatocellular carcinoma: radiomics nomogram on gadoxetic acid-enhanced MR imaging for early postoperative recurrence prediction[J].Cancer Imaging, 2019,19(1):22.
- [13] 万小婷,包晗,黎超,等.CT 纹理分析与肝癌病理分化程度的相关性研究[J].临床放射学杂志,2019,38(7):1239-1244.
- [14] 钟熹,汤日杰,李建生,等.MRI 纹理分析鉴别诊断肝硬化背景下小肝癌与增生结节[J].中国医学影像技术,2018,34(7):1041-1045.
- [15] 陈鑫,魏新华,杨蕊梦,等.常规 MRI 纹理分析鉴别脑胶质母细胞瘤和单发转移瘤的价值[J].中华放射学杂志,2016,50(3):186-190.

(收稿日期:2021-07-11 修回日期:2021-09-15)

《放射学实践》杂志严正声明——如何正确辨别本刊网站

近期收到个别作者反映,有不法分子以我刊名义,以交纳复审费等手段进行诈骗活动。《放射学实践》杂志特此声明:我刊前期只收取文章审稿费,会员费属非强制性交纳,无所谓的复审费,稿件审稿通过后,按版面收取版面费,缴费通知以我刊邮箱(fsxszjzz@163.com 或 fsxszjzz@vip.126.com)告知作者,不会以个人名义(某某编辑)通知;另外,我刊办公电话为 027—69378385/69378386(前者常用),其他电话极有可能属于诈骗电话,请注意甄别。另外本刊投稿网站为:www.fsxsj.net,微信公众号:RadiologicPractice,网站和微信公众号都仅此一个,其他皆为假冒,特此声明!

《放射学实践》杂志唯一的投稿网站为 www.fsxsj.net(注意网站后缀是 net),其他皆为假冒网站,请注意甄别.如果是通过搜索引擎查找本刊网站,请正确输入搜索词"放射学实践",本刊已通过百度官网认证,在搜索结果列表右上角会出现"官方"字样,并尽量使用百度进行搜索。

虚假假冒网站的甄别:①一是观察域名。观察域名时要仔细,并注意后缀。②可以通过网站网页所显示的内容去进行甄别。虚假网站的信息更新不及时,网页会有广告链接和提供帮助的对话框,联系方式大部分是 QQ 号或者微信号,很少是固定电话,即使是固定电话,也是打不通的空号。③核实备案信息。真正的学术期刊网站会在工信部网站上进行备案,如果能查询到该网站的备案信息并且这些信息与期刊信息一致,则该网站为真实网站。反之,则为虚假网站。四是辨别 ISSN 号。通过 ISSN 中国国家中心查询期刊的 ISSN 号进行辨别。