



· 论 著 ·

基于MRI纹理分析预测肝外胆管癌中VEGF的表达

陈 馨, 舒 健, 黄新莽, 杨春梅

西南医科大学附属医院放射科, 四川 泸州 646000

[摘要] 目的: 探讨基于磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 的纹理分析预测肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC) 组织中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达的价值。方法: 回顾并分析经病理学检查证实的ECC患者70例, 使用MaZda软件从MRI图像中提取纹理特征。筛选出最优纹理特征并将其纳入二元logistic回归模型进行分析。利用预测概率建立受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估预测效能。分析表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 与VEGF表达的相关性。结果: 最终有4个纹理特征符合标准并进行logistic回归分析, 得出每例患者VEGF表达的预测概率。预测概率的ROC曲线的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为0.708 ($P=0.003$)。其诊断VEGF阳性的灵敏度、特异度、准确度分别为65.6%、78.9%、72.8%。VEGF阴性组及阳性组的ADC值分别为 $1\ 368.2 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $1\ 292.2 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, 两组间差异无统计学意义 ($P=0.398$)。结论: 基于MRI的纹理分析有助于预测ECC的VEGF表达。

[关键词] 肝外胆管癌; 纹理分析; 血管内皮生长因子; 弥散加权成像

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.04.005

中图分类号: R735.7; R445.2 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2021)04-0257-06

Prediction of VEGF expression in extrahepatic cholangiocarcinoma based on MRI texture analysis CHEN Xin, SHU Jian, HUANG Xinqiao, YANG Chunmei (Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China)

Correspondence to: SHU Jian E-mail: shujiannc@163.com

[Abstract] **Objective:** To explore the value of magnetic resonance imaging (MRI) based texture analysis in predicting the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in extrahepatic cholangiocarcinoma (ECC). **Methods:** Seventy patients with ECC confirmed by pathology were retrospectively analyzed. The texture features were extracted from MRI images using Mazda software. After texture feature selection, binary logistic regression analysis was performed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was established to evaluate the prediction efficiency. The correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and VEGF expression was analyzed. **Results:** Four texture features met the standard, and logistic regression analysis was performed to obtain the prediction probability of VEGF expression in each patient. The area under curve (AUC) of prediction probability was 0.708 ($P=0.003$). The sensitivity, specificity and accuracy were 65.6%, 78.9% and 72.8%, respectively. The ADC values of VEGF negative group and VEGF positive group were $1\ 368.2 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $1\ 292.2 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively. There was no significant difference between the two groups ($P=0.398$). **Conclusion:** MRI based texture analysis is helpful to predict the expression of VEGF in ECC.

[Key words] Extrahepatic cholangiocarcinoma; Texture analysis; Vascular endothelial growth factor; Diffusion-weighted imaging

胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 起源于胆管上皮细胞, 是一种具有高度侵袭性的恶性肿瘤, 根据解剖位置分为肝内、肝门周围和远端CCA, 其中肝门周围和远端CCA又统称为

肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC) [1-2]。ECC恶性程度较高, 早期诊断困难, 患者预后差 [3]。研究 [4-5] 表明, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor,

VEGF)在肿瘤血管生成中具有重要的促进作用。而VEGF在ECC中呈高表达,其表达随着ECC的临床和病理学分期升高而增加。本研究的目的是基于磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)纹理分析来预测ECC组织中VEGF的表达。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集2011年1月—2018年12月于西南医科大学附属医院治疗的ECC患者。纳入标准:①经手术后病理学检查证实为ECC;②具有术前4周内的MRI图像。排除标准:①MRI检查前对ECC病灶行动脉栓塞手术或其他手术治疗的患者;②术前MRI图像中病灶短径 <5 mm或无法确定肿瘤病灶者。最终,纳入70例ECC患者,所有患者均行根治性ECC切除或胰十二指肠切除术。

1.2 病理学诊断及VEGF表达判定标准

采用双盲法对病理学标本进行观察,并由2名有5年以上工作经验的病理科医师进行诊断。细胞质染色主要呈棕黄色或棕褐色即可判定VEGF表达阳性。先用低倍镜($\times 100$)观察全片,再用高倍镜($\times 200$)观察3个阳性细胞分布密集的视野,计数阳性细胞数和总细胞数,计算阳性细胞百分数。无阳性细胞为未表达(-),阳性细胞数 $<25\%$ 为低表达(+),阳性细胞数 $25\% \sim 50\%$ 为中度表达(++),阳性细胞数 $>50\%$ 为高表达(+++)。未表达(-)和低表达(+)均被视为VEGF表达阴性,中度表达(++)和高表达(+++)均被视为VEGF表达阳性^[6]。

1.3 扫描设备及参数

患者术前检查均使用荷兰Philips Achieva 3.0 T双梯度超导型MRI扫描仪及16通道相控阵腹部线圈。患者在禁食4~8 h后屏气扫描,不能屏气者采用呼吸触发扫描。扫描序列主要包括横断位双回波化学位移(dual fast field echo, dual-FFE) T1加权成像(T1-weighted imaging, T1WI),横断位T1高分辨力各向同性容积激发(high resolution isotropic volume excitation,

THRIVE),横断位呼吸触发快速自旋回波(turbo spin echo, TSE)脂肪抑制T2加权成像(T2-weighted imaging, T2WI),横断位呼吸触发单脉冲TSE平面回波成像(echo-planar imaging, EPI),弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)。最终选择以下3个序列进行研究:①THRIVE序列,重复时间(repetition time, TR)为3.1 ms,回波时间(echo time, TE)为1.44 ms,层厚为3 mm,层间距1.5 mm,翻转角度 10° ,激励次数为1,矩阵 244×186 ,视野(field of view, FOV)为 $280 \text{ mm} \times 305 \text{ mm}$;②T2WI序列,TR为2 285 ms,TE为90 ms,层厚为7 mm,层间距为1 mm,翻转角度 90° ,激励次数为2,矩阵为 196×206 ,FOV为 $330 \text{ mm} \times 132 \text{ mm}$;③DWI序列TR为934 ms,TE为52 ms, b 值取0和 800 s/mm^2 ,翻转角度 90° ,激励次数为4,矩阵为 100×124 ,回波链长度为53,FOV为 $280 \text{ mm} \times 305 \text{ mm}$,层厚为7 mm,层间距为1 mm。所有序列均采用敏感性编码技术(sensitivity encoding, SENSE)。扫描范围为双侧膈面至十二指肠水平部。

1.4 图像处理

所有患者的MRI图像均传输到Philips后处理工作站进行处理,获取表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图像。在轴向THRIVE、T2WI、DWI及ADC图中选择显示病灶最大截面进行分析(图1),并以BMP格式保存图像。ADC值测量:在DWI图中选择病灶最大截面,尽量避开出血坏死区设定感兴趣区(region of interest, ROI),将ROI复制到ADC图中计算病灶的平均ADC值。

1.5 图像分割与特征提取

1名放射科医师通过MaZda软件(version 4.6, <http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/mazda/>)划定病灶的ROI。将受检者病灶最大截面的MRI图像以BMP格式导入MaZda软件,并勾画病灶的ROI,ROI尽可能以最大范围覆盖病灶,勾画过程中避开血管及坏死区域(图2)。每例患者分别获取4个ROI,包括DWI、THRIVE、T2WI、

ADC图中病灶最大截面的ROI,共描绘70例患者共280个ROI。使用标准化图像强度的方法执行图像标准化,以最大程度地减少对对比度和亮度变化的影响。

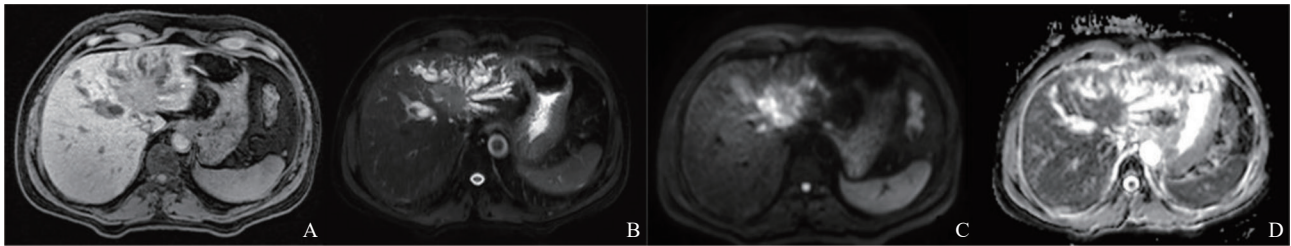


图1 肝门部CCA的MRI图像

A-D分别为THRIVE、T2WI、DWI及ADC图中肿瘤病灶的最大横截面图像。

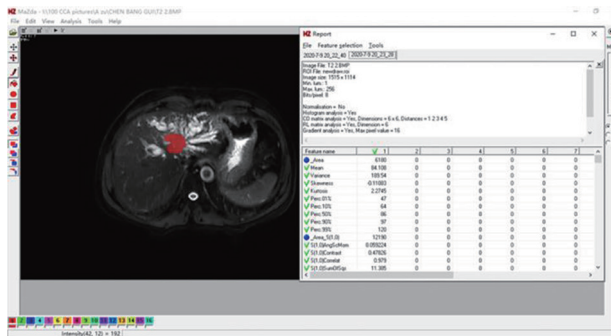


图2 MaZda软件勾画CCA肿瘤最大横截面的ROI并提取纹理特征的过程截图

1.6 统计学处理

采用SPSS 24.0进行统计学分析。采用两独立样本 t 检验筛选出VEGF表达阳性和阴性两组间差异有统计学意义的纹理特征,并进行Spearman相关分析以消除相关性显著的纹理特征,在相关系数(r_s) ≥ 0.9 的特征中保留 P 值最小的参数,最后将筛选出的纹理特征纳入二元logistic回归模型,采用Enter法建立预测模型,保存每例患者的预测概率,以每例患者的预测概率与实际VEGF表达情况绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,用于评估预测模型的性能。采用两独立样本 t 检验比较VEGF阴性组和阳性组间ADC值的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

最终提取了直方图、绝对梯度、灰度共生矩阵、游程长度矩阵、自回归模型和小波变换等6个常见特征组,每幅图像提取300个纹理特征,每例患者共有1 200个纹理特征。

2 结果

2.1 研究对象

共70例患者纳入本研究,其中VEGF阴性患者共38例,VEGF阳性患者共32例。VEGF阴性组男性18例,女性20例,年龄32~83岁;VEGF阳性组男性17例,女性15例,年龄39~69岁。两组间性别($\chi^2=0.230$, $P=0.631$)及年龄($t=0.429$, $P=0.669$)差异无统计学意义。患者肿瘤病灶在MRI图像上最大截面的最长径为0.6~7.5 cm,中位值为2.0 cm;最短径为0.5~5.0 cm,中位值为1.7 cm。

2.2 基于VEGF表达的最优纹理特征的选择及统计分析

由ADC图提取的纹理特征经 t 检验显示组间差异有统计学意义的共54个($P < 0.05$),然而DWI、THRIVE、T2WI图像中病灶的所有纹理特征组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);将差异有统计学意义的54个纹理特征进行Spearman相关分析,删除 $r_s \geq 0.9$ 的各类相关特征(仅保留 $r_s \geq 0.9$ 的所有变量中 P 值最小的一个纹理特征),最终保留了4个特征参数,包括2个灰度共生矩阵特征、1个游程长度矩阵特征及1个小波变换特征,详见表1。

以VEGF的表达为因变量,4个筛选后的特征参数为自变量,拟合非条件二分类logistic回归

模型建立预测模型,得到每例患者的预测概率;对每例患者的预测概率与该患者实际的VEGF表达情况进行ROC曲线分析(图3),曲线下面积(area under curve, AUC)为0.708(95% CI: 0.584~0.832; $P=0.003$),其预测VEGF表达阳性的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值分别为65.6%、78.9%、72.8%、72.4%、73.2%。

表1 CCA在ADC图中用以建立模型的最优纹理特征

特征参数	t 值	P 值
S(5, -5) Contrast	2.804	0.007
S(5, -5) Entropy	-2.201	0.031
45dgr_RLNonUni	-2.109	0.039
WavEnLH_s-2	2.165	0.034

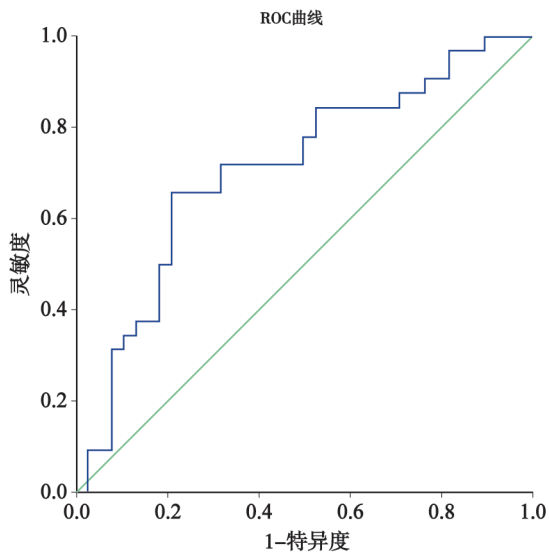


图3 MRI图像纹理特征预测VEGF阳性预测概率与实际VEGF表达情况的ROC曲线图

2.3 ADC值与VEGF表达的相关性

VEGF阴性组的ADC值为 $1\ 368.2 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$,阳性组为 $1\ 292.2 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, t 检验结果显示两组间差异无统计学意义($t=0.851$, $P=0.398$)。

3 讨论

CCA是发生于胆管上皮细胞的恶性肿瘤,

其中ECC约占90%^[2]。近40年来ECC的上升幅度趋于缓慢,但因其诊断及手术切除困难,淋巴结转移和局部肿瘤浸润往往导致高复发率和较差的预后^[7-8]。血管和淋巴管的生成是大多数恶性肿瘤生长、侵袭和转移的重要过程,而VEGF又在调控血管生成中起着最重要的作用^[9]。研究^[5, 10]表明,VEGF在ECC中高表达,且VEGF高表达与CCA的淋巴结转移、血管受侵密切相关。因此如能在术前评估CCA中VEGF的表达情况,对指导临床治疗及评估患者预后将具有重要意义。

影像组学(radiomics)从不同模态医学影像图像中提取大量特征数据并加以分析,利用机器学习算法或统计学途径建立分类或预测模型,从而对疾病进行诊疗^[11]。影像组学是对医学影像图像进行特征提取、分析和应用,在医学影像特征层面对肿瘤基因、蛋白和分子等变化进行解读,能够进一步认识肿瘤的异质性,可应用于判断肿瘤分子分型、协助诊断与治疗、评估疗效及预后等多个方面^[12]。目前,影像组学已在多种肿瘤的诊疗方案确定和预后预测方面取得了可靠的成果,例如预测头颈部鳞状细胞癌的病理学分化程度^[13]、预测浸润性乳腺癌患者Ki-67增殖指数^[14]、评估结直肠癌淋巴结转移状态等^[15]。

本研究建立了一个基于MRI的影像组学模型来预测ECC组织中VEGF的表达状态。选取了患者术前MRI的DWI、THRIVE、T2WI及ADC图像进行研究,并研究了组间平均ADC值之间的差异,结果发现DWI、THRIVE和T2WI图像中肿瘤病灶提取的纹理特征不能区分VEGF的表达状态($P>0.05$),同时,VEGF阴性组和阳性组间平均ADC值差异也无统计学意义($P>0.05$)。而基于ADC图像的纹理特征建立的影像组学模型具有分类意义(AUC=0.708, $P<0.05$)。

THRIVE、T2WI主要反映组织间T1值、T2值的差别,人体不同正常组织或病理状态下的组织具有不同的T1、T2值。VEGF促进血管内皮细胞生长,可能并没有明显改变肿瘤组织成分,故THRIVE、T2WI难以鉴别VEGF的表达状态。而DWI及ADC图深入到细胞分子水平,反映水分

子弥散运动受限制程度,可提示肿瘤细胞的存活情况和肿瘤组织的血液灌注变化^[16]。VEGF过表达促进肿瘤血管生成,增加血流灌注,促进肿瘤生长,故DWI及ADC图预测VEGF的表达有一定意义。但由于T2穿透效应使得DWI难以准确反映弥散受限的程度。以上可能是引起THRIVE、T2WI、DWI序列图像中肿瘤病灶提取的纹理特征不能预测VEGF的表达,而基于ADC图像的影像组学模型有预测意义的原因。

平均ADC值为病灶ROI内每个体素ADC值的平均值,是反映水分子弥散运动的常用参数。而纹理分析利用数学方法评估图像中像素的灰度强度和位置等信息,从而获取比平均值更多的人类肉眼无法识别的图像特征信息^[11]。本组数据发现病灶的平均ADC值在VEGF阴性组和阳性组间并无差异,而ADC图的纹理特征参数S(5,-5)对比度、S(5,-5)熵、45°方向游程长不均匀度和低高频小波转换系数s-2在两组间差异显著。对比度反映图像清晰度和纹理沟纹深浅,与沟纹的深浅程度成正比;熵值反映图像纹理的复杂性,与纹理信息量成正比^[17]。Lian等^[18]报道,相比低转移癌细胞,高转移癌细胞具有高度的无序性,使高转移癌细胞表现出较高的对比度和熵。Karahaliou等^[19]研究发现乳腺恶性微钙化簇周围组织较良性组的对比度和熵值较低,表明恶性组织减少局部变化量和减少随机性的特点。游程长不均匀度描述纹理粗细的相似性,该值越小说明图像纹理粗细越均匀^[20]。谢元亮等^[21]报道,游程长不均匀度与宫颈癌的国际妇产科联盟(Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分级呈正相关。低高频小波转换系数为图像经小波分解后得到的垂直高频细节分子量图像的高频系数,反映原图像的垂直细节特征,细节越丰富则图像越清晰^[22]。本研究通过比较ECC VEGF阴性组和阳性组纹理特征参数的差异,发现阳性组ADC图中病灶ROI的S(5,-5)对比度和低高频小波转换系数s-2较小,S(5,-5)熵、45°方向游程长不均匀度较大,说明阳性组图像模糊、纹理复杂且粗细不均。肿瘤血管的内皮细胞形态失常、间距增

大,血管基底膜缺损,血管结构紊乱且异常分支增多,而VEGF与肿瘤血管异常生长关系密切,可诱导血管内皮细胞的异常增殖,这有可能是VEGF阳性组图像纹理复杂不均的原因;并且肿瘤内血管在结构上的异常可导致组织缺氧、酸中毒等,影像学上可表现为信号不均匀,组织囊变、坏死等^[23]。

本研究最终基于ECC肿瘤组织ADC图的4个纹理特征,利于logistic回归分析建立了预测VEGF表达的模型,其灵敏度为65.6%,特异度为78.9%。

本研究不足:影像组学需要大数据研究及多中心验证,但本研究收集的样本量较小且为单中心数据,因此需要大样本、多中心研究来验证该模型的可重复性和可靠性。另外,此次仅选取病灶最大层面勾画ROI和提取纹理特征,未能全面反映肿瘤的整体情况。在将来的研究中,可以逐渐弥补这些不足。

综上所述,本研究分析了ECC的MRI纹理特征,发现基于病灶ADC图的部分纹理特征对预测癌组织中VEGF的表达具有一定意义,而基于病灶DWI、THRIVE、T2WI序列各图的纹理特征和病灶的平均ADC值在不同VEGF的表达中不具有预测意义。

[参 考 文 献]

- [1] RIZVI S, KHAN S A, HALLEMEIER C L, et al. Cholangiocarcinoma—evolving concepts and therapeutic strategies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2): 95–111.
- [2] RAZUMILAVA N, GORES G J. Cholangiocarcinoma [J]. *Lancet*, 2014, 383(9935): 2168–2179.
- [3] 李祥玉,王 芸,杨丽华. 肝外胆管癌的诊断研究进展 [J]. *中国当代医药*, 2018, 25(36): 28–31.
- [4] YOU Z, BEI L, CHENG L P, et al. Expression of COX-2 and VEGF-C in cholangiocarcinomas at different clinical and pathological stages [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 6239–6246.
- [5] 王鹤令,梁 博,刘 鹏,等. PEDF与VEGF在肝外胆管癌中的表达及意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(5): 1100–1103.
- [6] WEIDNER N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1995, 36(2): 169–180.
- [7] YOSHIKAWA D, OJIMA H, IWASAKI M, et al.

- Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(2): 418–425.
- [8] KHAN S A, TAVOLARI S, BRANDI G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors [J]. *Liver Int*, 2019, 39(Suppl 1): 19–31.
- [9] BERGQUIST A, VON SETH E. Epidemiology of cholangiocarcinoma [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29(2): 221–232.
- [10] HOEBEN A, LANDUYT B, HIGHLEY M S, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis [J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(4): 549–580.
- [11] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441–446.
- [12] 郭翌,周世崇,余锦华,等. 影像组学的前沿研究与未来挑战 [J]. *肿瘤影像学*, 2017, 26(2): 81–90.
- [13] YE J Y, LUO J, XU S S, et al. One-slice CT image based kernelized radiomics model for the prediction of low/mid-grade and high-grade HNSCC [J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2020, 80: 101675.
- [14] ZHANG Y, ZHU Y F, ZHANG K, et al. Invasive ductal breast cancer: preoperative predict Ki-67 index based on radiomics of ADC maps [J]. *La Radiol Med*, 2020, 125(2): 109–116.
- [15] HUANG Y Q, LIANG C H, HE L, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2157–2164.
- [16] 丁爽,贾文霄,许永华,等. DCE-MRI联合DWI评价肿瘤血管生成的实验研究 [J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2012, 18(6): 542–547.
- [17] 高程程,惠晓威. 基于灰度共生矩阵的纹理特征提取 [J]. *计算机系统应用*, 2010, 19(6): 195–198.
- [18] LIAN M J, HUANG C L. Texture feature extraction of gray-level co-occurrence matrix for metastatic cancer cells using scanned laser pico-projection images [J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(7): 1503–1508.
- [19] KARAHALIOU A N, BONIATIS I S, SKIADOPOULOS S G, et al. Breast cancer diagnosis: analyzing texture of tissue surrounding microcalcifications [J]. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 2008, 12(6): 731–738.
- [20] 孙中茹,田为中,俞骥. 扩散加权成像序列图像纹理分析鉴别诊断乳腺良恶性肿瘤的价值 [J]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2019, 9(6): 267–271.
- [21] 谢元亮,杜丹,谢伟,等. DCE-MRI纹理分析鉴别宫颈鳞癌与腺癌及预测分级的价值 [J]. *放射学实践*, 2019, 34(8): 835–840.
- [22] 徐圆,段钰,吴晶涛,等. 基于CT增强扫描的纹理分析技术鉴别肾脏透明细胞癌恶性程度的可行性研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38(9): 1693–1697.
- [23] 吴华英,向德兵. 血管内皮生长因子在肿瘤血管生成的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2012, 19(5): 470–471.
- (收稿日期: 2021-05-20 修回日期: 2021-06-23)