

平扫最佳单能量 CT 值直方图分析对肾乏脂性错构瘤与透明细胞癌的鉴别价值

徐明哲, 刘爱连, 陈安良, 李焯, 郭妍

【摘要】 目的:探讨直方图分析及单源双能 CT 平扫最佳单能量 CT 值对鉴别肾乏脂性错构瘤与肾透明细胞癌的价值。**方法:**回顾性分析行单源双能 CT 平扫及三期增强扫描并经手术病理证实为肾乏脂性错构瘤(MFAML)与肾透明细胞癌(ccRCC)的 34 例患者共 42 个病灶(MFAML 23 个, ccRCC 19 个)。测量 MFAML 及 ccRCC 平扫 40~140 keV 各单能量 CT 值,采用 Mann-Whitney U 检验比较 MFAML 及 ccRCC 各单能量 CT 值,并采用 ROC 曲线分析差异有统计学意义的参数的诊断效能,诊断效能最大时所对应的单能量 CT 值即为鉴别两者的最佳单能量 CT 值。将 DICOM 格式的平扫最佳单能量 CT 图导入 Omni-Kinetics 软件行直方图分析,使用 Mann-Whitney U 检验对 CT 值直方图分析的主要参数比较,并对差异有统计学意义的参数进行 ROC 曲线分析其诊断效能、敏感度、特异度、阈值。**结果:**MFAML 及 ccRCC 在 50 keV、60 keV、80 keV 的 CT 值差异有统计学意义,其中,50 keV 的 CT 值鉴别两者的诊断效能最高(AUC=0.698),即最佳单能量 CT 值。平扫 50 keV CT 值的偏度、峰度在 MFAML 和 ccRCC 间的差异有统计学意义($P=0.000, 0.004$),而熵值差异无统计学意义。以偏度-0.12 为鉴别两者的阈值,其 ROC 曲线下面积(AUC)、敏感度和特异度分别为 0.854、94.7%、78.3%;以峰度 3.42 为鉴别两者的阈值,其 AUC、敏感度和特异度分别为 0.760、60.9%、100.0%。**结论:**单源双能 CT 平扫单能量 CT 值能有效鉴别 MFAML 及 ccRCC,结合直方图分析能进一步提高鉴别诊断效能。其中,50 keV CT 值的偏度具有很高的敏感度,峰度具有很高的特异度。

【关键词】 体层摄影术, X 线计算机; 单能量图像; 肾脏肿瘤

【中图分类号】 R814.42; R737.11 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)11-1173-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.11.012

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Non-enhanced optimal monochromatic imaging of dual-energy spectral CT in combination with histogram analysis in the differential diagnosis of renal minimal fat angiomyolipoma and clear cell renal cell carcinoma XU Ming-zhe, LIU Ai-lian, CHEN An-liang, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, China

【Abstract】 Objective: To investigate the application of histogram analysis in combination with nonenhanced optimal monochromatic CT value in the differential diagnosis of renal minimal fat angiomyolipoma (MFAML) and clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). **Methods:** Thirty-four patients with histopathology proven MFAML ($n=23$) and ccRCC ($n=19$), all had abdominal nonenhanced and 3-phase enhanced CT with gemstone spectral imaging (GSI) on dual-energy spectral CT, the CT images were retrospectively analyzed. The CT value of monochromatic 40~140keV imaging in MFAML and ccRCC were measured and compared by Mann-Whitney U test. The parameter shown significant statistical diagnostic efficacy on ROC curve analysis was used for the relative optimal monochromatic CT value to differentiate MFAML and ccRCC. The DICOM format nonenhanced optimal monochromatic CT images (thickness/gap=5mm) were imported into Omni-Kinetics software and optimal monochromatic CT values of the entire tumor were assessed with histogram algorithm. Using Mann-Whitney U test to analyze the main parameters on CT value histogram, and those parameters with statistic difference were used to analyze the diagnostic efficacy, sensitivity, specificity, threshold with ROC curve. **Re-**

作者单位:大连医科大学附属第一医院放射科(徐明哲、刘爱连、陈安良、李焯);通用电气药业(郭妍)

作者简介:徐明哲(1992-),女,河南平顶山人,硕士研究生,主要从事腹部影像诊断研究。

通讯作者:刘爱连, E-mail: cjr.liuailian@vip.163.com

sults: The CT value of MFAML and ccRCC on 50keV, 60keV and 80keV images showed statistically significant difference ($P < 0.05$). Among them, the 50keV image had the best differential efficacy ($AUC = 0.698$), that means the optimal monochromatic CT value. The skewness and kurtosis of non-enhanced CT value at 50keV showed statistic significance in differentiating MFAML and ccRCC ($P = 0.000, 0.004$), yet, there was no statistic significance in entropy. Taking skewness as -0.12 as the threshold for differentiation, the AUC, sensitivity and specificity was $0.854, 94.7\%$ and 78.3% respectively. Taking kurtosis as 3.42 as the threshold, the AUC, sensitivity and specificity was $0.760, 60.9\%$ and 100.0% respectively. **Conclusion:** The non-enhanced optimal monochromatic CT value could be used in the differential diagnosis of MFAML and ccRCC, the efficacy could be further improved when in combination with histogram analysis. Of these, the skewness of 50keV CT value showed a high sensitivity and the kurtosis shown a high specificity.

【Key words】 Tomography, X-ray computed; Mono image; Kidney neoplasms

肾血管平滑肌脂肪瘤 (renalangiomyolipoma, RAML) 是肾脏最常见的良性肿瘤之一, 由成熟脂肪组织、厚壁血管和平滑肌组成, 占肾脏肿瘤的 3.9% , 绝大部分肿瘤实质内含有肉眼可见的脂肪密度为其特异性 CT 表现, 然而, 当肿瘤内脂肪含量较少而血管、平滑肌成分较多时, 影像表现不典型, CT 及 MR 技术很难测定脂肪成分, 很容易误诊为肾癌^[1-3]。肾癌是肾脏最常见的恶性肿瘤, 其中又以肾透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 最为多见。在临床处理方案方面, RAML 一般无需手术, 仅当体积较大、合并出血、恶化者需手术切除, 手术方式尽量采用保留肾单位手术^[4-5]; 而 ccRCC 应及时发现、及时手术处理。鉴于 RAML 与 ccRCC 具有截然不同的处理方式, 提高术前对两者的鉴别诊断水平具有重要价值。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性搜集 2012 年 1 月—2016 年 12 月于本院行肾脏能谱 CT 平扫及动态增强扫描、手术病理证实为肾乏脂性错构瘤 (minimal fat angiomyolipoma, MFAML) 与 ccRCC 的 34 例患者的病例资料, 共 42 个病灶, MFAML 23 个, ccRCC 19 个, 其中男 19 例, 女 15 例, 年龄 $34 \sim 81$ 岁, 平均 (56.8 ± 14.5) 岁。纳入标准: ①肿瘤直径 $1 \sim 5$ cm; ②MFAML 内不含大片状脂肪密度 (肿瘤内脂肪密度区直径 < 0.5 cm); ③ccRCC 内无明显出血、坏死灶。排除标准: CT 三期增强图像显示肿瘤内见明显囊变、坏死、出血区 (直径 > 1 cm)。

2. CT 扫描方法及参数

采用 GE Discovery HD 750 单源双能 CT 机, 行上腹部平扫和三期动态增强。扫描参数: 能谱扫描成像模式 (gemstone spectral imaging, GSI), 螺距 1.375 , 转速 0.8 s/r, 探测器宽度 4 cm, 管电压为高、低能量

($140, 80$ kVp) 瞬时 (0.5 ms) 切换, 管电流 375 mA, 生成层厚、层间距为 5 mm 的 $40 \sim 140$ keV 单能量图像。

3. 图像分析与测量

利用 ADW4.6 工作站后处理获得 $40 \sim 140$ keV (以 10 keV 为间隔, 共 11 个单能量) 单能量图像, 由两位影像诊断医师 (CT 读片经验分别 3 年、10 年) 采用双盲法进行图像测量。于肿瘤的最大层面放置圆形或类圆形兴趣区 (region of interest, ROI), 避开血管、出血、坏死囊变区, 尽可能包含肿瘤实质成分, ROI 大小约为 $1/2 \sim 2/3$ 肿瘤面积 (肿瘤最大层面), 测量 MFAML 及 ccRCC 平扫 $40 \sim 140$ keV 各单能量 CT 值。经过统计得到平扫鉴别两种肿瘤的最佳单能量 CT 值后, 将 DICOM 格式的平扫鉴别最佳单能量 CT 图像导入 GE Omni-Kinetics 软件, 在肿瘤每个层面根据肿瘤轮廓放置 ROI, 经软件拟合数据后进行直方图分析 (图 1、2)。

4. 统计学分析

采用 SPSS 22.0 进行统计学分析。采用组内相关系数 (ICC) 分析两观察者测量结果一致性, 如一致性良好, 采用两者平均值进行比较。采用 Mann-Whitney U 检验比较 MFAML 及 ccRCC 各单能量 CT 值的差异, 根据差异有统计学意义所对应的单能量 CT 值绘制受试者操作特征曲线 (ROC), 计算曲线下面积 (AUC), AUC 最大时 CT 值即为鉴别两种肿瘤的最佳单能量 CT 值。使用 Mann-Whitney U 检验对 Omni-Kinetics 软件得出的直方图主要参数偏度、峰度、熵值进行比较, 并对有统计学意义的参数进行 ROC 曲线分析其诊断效能、敏感度、特异度、诊断阈值。

结果

1. 两名观察者数据一致性检验

两名观察者对各参数测量值的一致性均良好 (ICC 值均 > 0.75), 见表 1。采用两者数据均值行后

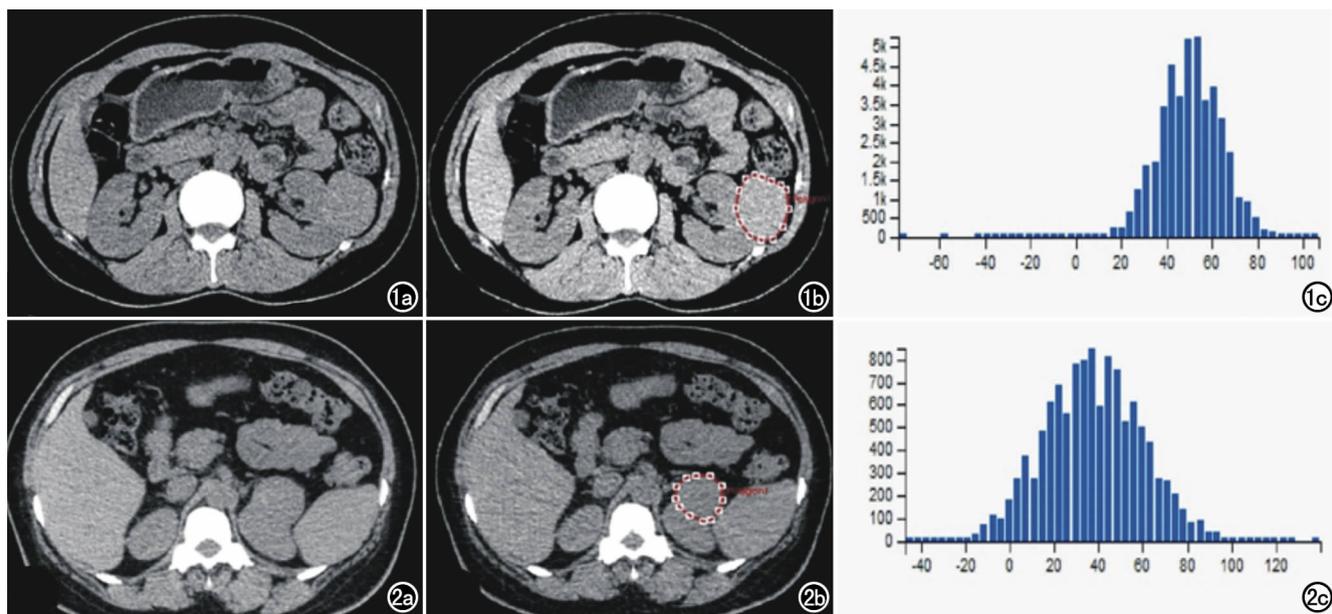


图1 女,56岁,左肾 MFAML。a) 50 keV 单能量 CT 值为 53.46 HU; b) 在 Omni-Kinetics 软件中根据 MFAML 肿瘤轮廓在各个层面划 ROI,通过拟合得到直方图各参数; c) MFAML 的直方图,偏度为-0.17,峰度为 3.9159,熵为 0.02。图2 男,67岁,左肾 ccRCC。a) 50 keV 单能量 CT 值为 44.38 HU; b) Omni-Kinetics 软件中根据 ccRCC 肿瘤轮廓在各个层面划 ROI,通过拟合得到直方图各参数; c) ccRCC 的直方图,偏度为 0.05,峰度为 3.02,熵为 0.50。

续统计学比较。

表1 两组平扫 40~140keV 各单能量 CT 值的 ICC 结果

CT 值	MFAML	ccRCC
40keV	0.915	0.990
50keV	0.910	0.989
60keV	0.880	0.989
70keV	0.865	0.986
80keV	0.841	0.973
90keV	0.847	0.966
100keV	0.840	0.966
110keV	0.837	0.965
120keV	0.834	0.964
130keV	0.833	0.964
140keV	0.833	0.965

2. MFAML 及 ccRCC 平扫各单能量 CT 值比较

MFAML 及 ccRCC 平扫 40~140 keV 各单能量 CT 值及其鉴别诊断效果见表 2。

表2 两组 40~140 keV 各单能量的 CT 值、Mann-Whitney U 检验

CT 值	MFAML	ccRCC	Z 值	P 值
40keV	66.68±19.97	56.86±11.32	-1.832	0.067
50keV	55.29±12.91	47.71±7.54	-2.186	0.029
60keV	46.58±9.09	41.88±6.50	-2.135	0.033
70keV	42.95±7.99	38.95±6.73	-1.782	0.075
80keV	42.01±7.73	37.18±7.16	-2.085	0.037
90keV	41.13±7.79	36.38±7.33	-1.933	0.053
100keV	39.93±7.84	35.41±7.57	-1.782	0.075
110keV	39.09±7.93	34.75±7.76	-1.807	0.071
120keV	38.50±8.03	34.28±7.90	-1.731	0.083
130keV	38.04±8.11	33.91±8.01	-1.832	0.067
140keV	37.68±8.19	33.61±8.12	-1.756	0.079

MFAML 及 ccRCC 在平扫 50 keV、60 keV、80 keV 的 CT 值的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), ROC 曲线下面积分别为 0.698、0.693、0.689。其中,当单能量为 50 keV 时,此时鉴别 MFAML 及 ccRCC 的 CT 值的诊断效能最大,其 AUC 为 0.698,因此,50 keV CT 值为两者鉴别的最佳单能量 CT 值。

3. MFAML 及 ccRCC 平扫 50 keV CT 值的直方图参数比较

MFAML 及 ccRCC 平扫 50 keV CT 值的直方图

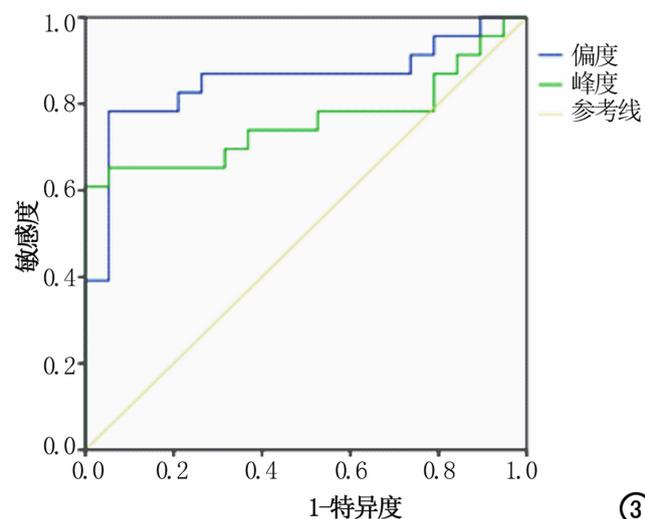


图3 偏度、峰度诊断 ccRCC 排除 MFAML 的 ROC 曲线。

参数比较结果见表 3。平扫 50 keV CT 值的偏度、峰度在 MFAML 和 ccRCC 间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), MFAML 和 ccRCC 的熵值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 MFAML 及 ccRCC 平扫 50 keV CT 值的直方图参数比较

参数	MFAML	ccRCC	Z 值	P 值
偏度	-0.36±0.39	-0.03±0.09	-3.904	0.000
峰度	3.87±1.25	3.14±0.15	-2.868	0.004
熵值	0.35±0.36	0.44±0.33	-1.162	0.245

4. 偏度和峰度鉴别 MFAML 及 ccRCC 的诊断效能

偏度和峰度鉴别 MFAML 及 ccRCC 的 ROC 曲线见图 3。以偏度鉴别 MFAML 和 ccRCC 的 AUC 大于以峰度鉴别两者。

5. 平扫 50 keV 的 CT 值及其偏度和峰度鉴别 MFAML 及 ccRCC 的诊断效能比较

表 4 鉴别 MFAML 及 ccRCC 的诊断效能

参数	AUC	敏感度	特异度	阈值
平扫 50keV CT 值 (HU)	0.698	56.5%	94.7%	60.05
偏度	0.854	94.7%	78.3%	-0.12
峰度	0.760	60.9%	100%	3.42

直方图分析技术所得参数偏度及峰度值较平扫 50 keV CT 值具有更高的诊断效能, 并且以偏度及峰度值鉴别两者的阈值分别为 -0.12 和 3.42。

讨论

目前, 多层螺旋 CT 动态增强扫描是检出和诊断肾脏肿瘤的最主要的方法之一, RAML 为肾脏最常见的良性肿瘤之一, 以中青年女性多见, 典型 RAML 因其内特征性低密度脂肪成分较容易检出和诊断, 而 MFAML 缺乏肉眼可见的脂肪成分, 在 CT 增强扫描图像中皮质期及髓质期有较明显的强化, 排泄期对比剂退出; ccRCC 是肾脏最常见的肾脏恶性原发性肿瘤, 约占肾脏恶性肿瘤的 85%~90%^[6], ccRCC 在 CT 增强扫描中呈对比剂“快进快出”表现; 因此, MFAML 与 ccRCC 在 CT 增强三期具有相似的影像学表现, 当肿瘤体积较小时, 两者的鉴别诊断更为困难^[7]。同时, 有关学者对 MFAML 和 ccRCC 的三期动态增强 CT 值变化进行量化分析, 研究结果显示 MFAML 与 ccRCC 的 CT 值在皮质期、延迟期、排泄期差异无统计学意义^[8-9]。综上, 利用常规 CT 平扫及三期增强扫描不能较有效地鉴别两者, 并且增强扫描可能带来对比剂所致的肾脏损害和过敏风险。MRI 能更清晰的显示囊变、坏死区, 使用正反相位序列可显示脂肪成分, 但检查昂贵、成像速度慢、有较多检查禁忌限制其在临床的广泛普及。因此, 寻找一种安全、简便、有效的方

法及时鉴别两者尤为重要。

单源双能 CT 能谱成像技术在 1 个旋转周期内通过高低两种能量 (140 kVp 和 80 kVp) 高速瞬时切换同时采样, 生成 40~140 keV 下任一 keV 的 101 个单能量图像^[10-11], 单能量图像是指处于某一能量水平的 X 线穿过物质后产生的衰减图像。低能量水平的 X 线穿透力低, 图像上组织的对比增强; 高能量水平的 X 线穿透力高, 但组织的对比减弱^[12], 因此选择合适的能量水平对提高单能量图像上病灶的显示很重要。由于不同物质对不同能量 X 线的吸收特征不同, 因此, 利用合适的单能量图像可以加大不同物质间的对比, 反映出不同病灶间的 CT 值差异, 从而解释了本研究中在平扫 50 keV、60 keV、80 keV 时 MFAML 及 ccRCC 的 CT 值差异有统计学意义。而本研究中于平扫 40 keV、70 keV、90 keV 时 MFAML 及 ccRCC 的 CT 值差异无统计学意义, 其原因可能是虽然 MFAML 及 ccRCC 在 40~140 keV 各单能量 CT 值呈递减趋势, 但递减的程度不同, 40 keV 时两者的 CT 值接近, 70 keV 时两者的能谱曲线出现交叉, 90 keV 时两者的能谱曲线均趋于平直且 CT 值接近。

由于物质在不同能量水平的衰减不同, 在某一能量水平两种病灶之间的衰减差异可以达到最大, 这一能量水平就是鉴别两病灶的最佳 keV 值^[13-14]。本研究使用能谱 CT 平扫最佳单能量成像, 可以获得单能量 CT 图像鉴别 FAML 与 ccRCC 两类肿瘤的诊断效能达到最大对应的 keV 值, 即 50 keV 的单能量图像能够最容易鉴别两者, AUC 为 0.698。

在肿瘤区区域性地放置 ROI, 通过分析此区域内的 CT 值来量化分析此肿瘤的影像学特征, 其实质为根据 ROI 区域内的平均单能量 CT 值来鉴别 MFAML 与 ccRCC, 这种区域性放置 ROI 的方法具有一定的局限性^[15-17]; 不同观察者对同一肿瘤测量放置 ROI 位置的交叠会导致观察者间的变异性, 不恰当地放置 ROI (例如 ROI 内含有出血、坏死、囊变组织) 可能无法准确反映肿瘤的真正特性, 并且不能反映 ROI 区域内 CT 值差异等更多的信息。为避免以上局限性, 直方图分析方法已被证明是一个很有前景、有效的工具, 它已应用于不同级别的脑肿瘤和不同亚型肾细胞癌的鉴别等^[18-19]。本研究旨在评估结合全肿瘤直方图分析及平扫最佳单能量 CT 值对鉴别 MFAML 与 ccRCC 的价值, 为两者的鉴别提供更准确的信息。

偏度值的正负反映直方图的不对称性, 当数据大部分集中在直方图的左侧时, 偏度值为正值; 当数据大部分集中在直方图的右侧时, 偏度值为负值^[20]。本研究结果显示, ccRCC 的平扫最佳单能量 (50 keV) CT 值的偏度高于 MFAML, 说明 ccRCC 的 CT 值更具有

不对称性。峰度反映参数值的分布集中情况,峰度值越高代表参数值分布越集中,反之,分布越分散^[21]。本研究结果示 MFAML 的平扫最佳单能量(50 keV) CT 值的峰度高于 ccRCC,说明 ccRCC 的 CT 值分布越分散,这意味着 ccRCC 的 CT 值可能在整个肿瘤体积内不同区域之间变化很大。偏度及峰度均为反映组织的异质性、复杂性的指标^[21-22],分析本研究结果的原因可能是 ccRCC 为恶性肿瘤,异质性为恶性肿瘤的重要特点之一^[23],细胞内存在核分裂现象,瘤内结构和癌组织各种成分的异质性更大;并且 ccRCC 瘤内常伴有出血、坏死、囊变等改变^[24]。

本研究分析偏度和峰度鉴别 FAML 与 ccRCC 的诊断效能较高(AUC 均大于 0.75),其中应用偏度值诊断 ccRCC 排除 MFAML 的诊断效能最高,且具有很高的敏感度(94.7%);应用峰度值诊断 MFAML 排除 ccRCC 的特异度达到 100%。

本研究的不足之处:本研究分析了 40~140 keV 间(以 10 keV 为间隔)共 11 个单能量 CT 值,未能分析 40~140 keV 间的共 101 个单能量 CT 值,因此,更准确的最佳单能量可能在 50 keV 左右。其次,本研究所得结果差异有统计学意义,但病例数尚较小,有待进一步较大样本的研究,以得出更为可信的评价结果。

综上所述,利用平扫最佳单能量图像使 MFAML 与 ccRCC 的 CT 值达到最大差异,而后结合直方图分析,利用偏度和峰度鉴别 MFAML 与 ccRCC 能进一步提高诊断效能,为鉴别两者提供了一种安全可行的量化方法,具有很好的研究及临床应用前景。

参考文献:

[1] Kim JK, Park SY, Shon JH. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT[J]. *Radiology*, 2004, 230: 677-684.

[2] 韩希年,彭令荣,刘光华,等.少脂肪肾血管平滑肌脂肪瘤多层螺旋 CT 表现[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2007, 28(12): 855.

[3] 刘凯,曾自三.肾乏脂肪血管平滑肌脂肪瘤与肾癌亚型 CT 鉴别诊断[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2015, (11): 74-78.

[4] 顾庆春,范亦辉,陈炜,等.肾透明细胞癌与乏脂性肾血管平滑肌脂肪瘤的 CT 鉴别诊断[J]. *临床放射学杂志*, 2012, 31(9): 1299-1301.

[5] 陈安良,刘爱连,刘静红,等.平扫 CT 能谱成像对乏脂肪肾血管平滑肌脂肪瘤与肾透明细胞癌的鉴别价值[J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35(2): 245-249.

[6] 吴阶平. *泌尿外科科学*[M]. 济南:科学技术出版社, 2004: 889-914.

[7] 康钦钦,马超,张火俊,等.肾脏乏脂肪血管平滑肌脂肪瘤与透明细胞癌的高分辨螺旋 CT 特征分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2013, 34(10): 732-737.

[8] 任悠悠,尤国庆,耿云平,等.乏脂肪型肾脏血管平滑肌脂肪瘤与肾脏透明细胞癌多排螺旋 CT 定量分析[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(13): 2151-2154.

[9] Rosenkrantz AB, Hecht EM, Taneja SS. Angiomyolipoma with epi-

thelial cysts: mimic of renal cell carcinoma[J]. *Clin Imaging*, 2010, 34(1): 65-68.

[10] 鞠烨,刘爱连,汪禾青,等.能谱曲线鉴别诊断良恶性浆膜腔积液[J]. *中国医学影像学技术*, 2012, 28(12): 2239-2242.

[11] Agrawal MD, Pinho DF, Kulkarni NM, et al. Oncologic applications of dual-energy CT in the abdomen[J]. *Radiographics*, 2014, 34(3): 589-612.

[12] 殷小平,王佳宁,田笑,等.能谱 CT 最佳单能量成像优化肝脏血管图像质量的研究[J]. *放射学实践*, 2017, 32(9): 942-946.

[13] 林晓珠,沈云,陈克敏. CT 能谱成像的基本原理与临床应用研究进展[J]. *中华放射学杂志*, 2011, 45(8): 798-800.

[14] 任庆国,滑炎卿,李剑颖. CT 能谱成像的基本原理及临床应用[J]. *国际医学放射学杂志*, 2011, 34(6): 559-563.

[15] Wang H, Cheng L, Zhang X, et al. Renal cell carcinoma: diffusion-weighted MR imaging for subtype differentiation at 3.0T[J]. *Radiology*, 2010, 257(1): 135.

[16] Zhang YD, Wu CJ, Wang Q, et al. Comparison of utility of histogram apparent diffusion coefficient and R2* for differentiation of low-grade from high-grade clear cell renal cell carcinoma[J]. *AJR*, 2015, 205(2): 193-201.

[17] Rosenkrantz AB, Niver BE, Fitzgerald EF, et al. Utility of the apparent diffusion coefficient for distinguishing clear cell renal cell carcinoma of low and high nuclear grade[J]. *AJR*, 2010, 195(5): W344-W351.

[18] Jung SC, Yeom JA, Kim JH, et al. Glioma: application of histogram analysis of pharmacokinetic parameters from T₁-weighted dynamic contrast-enhanced MR imaging to tumor grading[J]. *AJNR*, 2014, 35(6): 1103.

[19] Chandarana H, Rosenkrantz AB, Mussi TC, et al. Histogram analysis of whole-lesion enhancement in differentiating clear cell from papillary subtype of renal cell cancer[J]. *Radiology*, 2012, 265(3): 790-798.

[20] Woo S, Cho JY, Kim SY, et al. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient map of diffusion-weighted MRI in endometrial cancer: a preliminary correlation study with histological grade[J]. *Acta Radiologica*, 2014, 55(10): 1270-1277.

[21] Zhang YD, Wang Q, Wu CJ, et al. The histogram analysis of diffusion-weighted intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging for differentiating the gleason grade of prostate cancer[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(4): 994-1004.

[22] Suo ST, Chen XX, Fan Y, et al. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient at 3.0T in urinary bladder lesions: correlation with pathologic findings[J]. *Acad Radiol*, 2014, 21(8): 1027-1034.

[23] Marco G, Rowan AJ, Stuart H, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing[J]. *N Engl J Med*, 2015, 366(10): 883-892.

[24] Takahashi M, Kozawa E, Tanisaka M, et al. Utility of histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps obtained using 3.0T MRI for distinguishing uterine carcinosarcoma from endometrial carcinoma[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 43(6): 1301-1307.