

✧腹部影像学

Clinical, CT radiomics and combining models for predicting differentiation degrees of hepatocellular carcinoma

ZENG Fengxia, LIU Renyi, ZENG Hui, CHEN Weiguo, QIN Gengeng*

(Department of Radiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effectiveness of models established according to clinical data, CT imaging radiomics and combining both for predicting differentiation degrees of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 330 HCC patients were enrolled and divided into well-differentiated HCC group ($n=85$), moderately-differentiated HCC group ($n=161$) and poorly-differentiated HCC group ($n=84$). The clinical data and CT signatures were compared among groups. Then patients in each group were randomly divided into training set and test set according at the ratio of 3:1. CT radiomics features of HCCs were selected from training set, and clinical, radiomics and combining models were constructed, respectively. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn, and the areas under the curve (AUC) were calculated to evaluate the effectiveness of the models in identifying HCC with different differentiation degrees in the test set. **Results** A total of 352 radiomics features were selected, among which 109 features were selected from well- and moderately-differentiated groups, 84 from moderately- and poorly-differentiated groups, and 159 from well- and poorly-differentiated groups. AUC of the clinical model for differentiating well- and poorly-differentiated HCC was 0.85, of the radiomics model for differentiating well- differentiated and moderately- and poorly-differentiated HCC was 0.80 and 0.79, respectively. AUC of the combining model for differentiating well- and poorly-differentiated HCC was 0.88. **Conclusion** All of clinical, CT radiomics and combining models high efficacy for predicting well- and poorly-differentiated HCC, while CT radiomics model had good effectiveness for predicting well- and moderately-differentiated HCC.

[Keywords] carcinoma, hepatocellular; cell differentiation; tomography, X-ray computed; radiomics

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.07.015

临床、CT 影像组学及融合模型预测肝细胞癌分化程度

曾凤霞, 刘仁懿, 曾 辉, 陈卫国, 秦耿耿*

(南方医科大学南方医院放射科, 广东 广州 510515)

[摘要] **目的** 评价临床、CT 影像组学及融合模型预测肝细胞癌(HCC)分化程度的可行性。**方法** 纳入 330 例 HCC 患者, 根据病理所见分化程度分为高分化组($n=85$)、中分化组($n=161$)及低分化组($n=84$), 比较组间临床资料及 CT 征象差异。按 3:1 比例随机将各组分为训练集及测试集。提取训练集 CT 影像组学特征, 构建临床模型、影像组学模型及融合模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 计算曲线下面积(AUC), 评估各模型鉴别不同分化程度 HCC 的效能。**结果** 共纳入 352 个 CT 影像组学特征, 109 个来自高、中分化 HCC, 84 个来自中、低分化 HCC, 159 个来自高、低分化 HCC。临床模型鉴别高、低分化 HCC 的 AUC 为 0.85; CT 影像组学模型鉴别高分化与中、低分化 HCC 的 AUC 分别为 0.80 及 0.79; 融合模型鉴别高、低分化 HCC 的 AUC 为 0.88。**结论** 临床、CT 影像组学及融合模型预测高、低分化 HCC 的效能

[基金项目] 国家重点研发计划(2019YFC0121903, 2019YFC0117301)。

[第一作者] 曾凤霞(1995—), 女, 四川内江人, 硕士, 医师。研究方向: 人工智能与医学影像诊断学。E-mail: 3425262945@qq.com

[通信作者] 秦耿耿, 南方医科大学南方医院放射科, 510515。E-mail: zealotq@smu.edu.cn

[收稿日期] 2020-09-10 **[修回日期]** 2021-05-02

均较高。CT 影像组学模型可较好地预测高、中分化 HCC。

[关键词] 癌,肝细胞;细胞分化;体层摄影术,X线计算机;影像组学

[中图分类号] R735.7; R814.42 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2021)07-1029-05

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第二大癌症相关死亡疾病^[1], 占原发性肝癌的 90%, 术后复发率和转移率均较高^[2], 5 年复发率高达 45%~60%^[3-4]。分化程度是决定 HCC 侵袭性的重要因素, 低分化 HCC 易发生转移, 预后差, 准确预测分化程度有助于早期干预及评估预后^[5]。目前主要通过病理组织学检查评价 HCC 分化程度, 而穿刺活检存在并发症风险^[6]。作为新兴的医学图像处理方法, 影像组学已在肿瘤研究领域显示出巨大潜力^[7]。本研究观察临床、CT 影像组学及融合模型预测 HCC 分化程度的效能。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2014 年 1 月—2019 年 12 月 330 例于南方医科大学南方医院经病理证实的 HCC 患者, 男 284 例, 女 46 例, 年龄 18~87 岁, 平均 (52.5±12.0) 岁。纳入标准: ①年龄 ≥18 岁; ②病理学诊断为 HCC, 且分化程度明确; ③CT 检查前未经任何治疗, 且与穿刺或手术时间间隔 ≤3 个月; ④CT 图像质量符合诊断要求。根据 HCC 分化程度将患者分为高分化组 (n=85)、中分化组 (n=161) 及低分化组 (n=84)。检查前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Somatom Definition CT 机/Philips Brilliance 64 排 CT 扫描仪。嘱患者仰

卧, 行上腹部轴位 CT 平扫, 扫描参数: 管电压 120 kVp, 管电流 80 mAs, 旋转时间 0.5 s/0.8 s, 层间距 0/5 mm, 层厚 5 mm。之后经肘前静脉以 2.0~3.0 ml/s 流率注射优维显 370 对比剂 (1.0~1.5 ml/kg 体质量), 分别于开始注射后 30~35 s、60~65 s、120 s 采集动脉期、门静脉期、延迟期 CT 图像。见图 1。

1.3 图像分析 将 CT 图像输入至 ITK-SNAP 软件, 由 1 名具有 5 年工作经验的放射科医师在不知晓病理结果的情况下针对显示病灶最大层面平扫及增强 CT 图像勾画 ROI 并测量或评估病灶基本征象, 包括病灶直径、形态、密度、边界及包膜, 以及有无肝硬化、静脉内癌栓、胆管扩张、非环状动脉期高强化及非边缘廓清等, 并经另 1 名具有 10 年以上工作经验的放射科医师确认, 意见不一致时经协商达成共识。采用 Python 3.7/Pyradiomics 2.2.0/Sklearn 0.20.3 等开源软件提取 ROI 的影像组学特征, 并采用 *t* 检验、假阳性率检验、主成分分析等方法减少特征冗余。

1.4 临床资料 记录血清谷丙转氨酶 (glutamic-pyruvic transaminase, GPT)、谷草转氨酶 (glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)、甲胎蛋白 (alpha-fetal protein, AFP)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、白蛋白 (albumin, ALB) 及血小板 (platelet, PLT) 等。

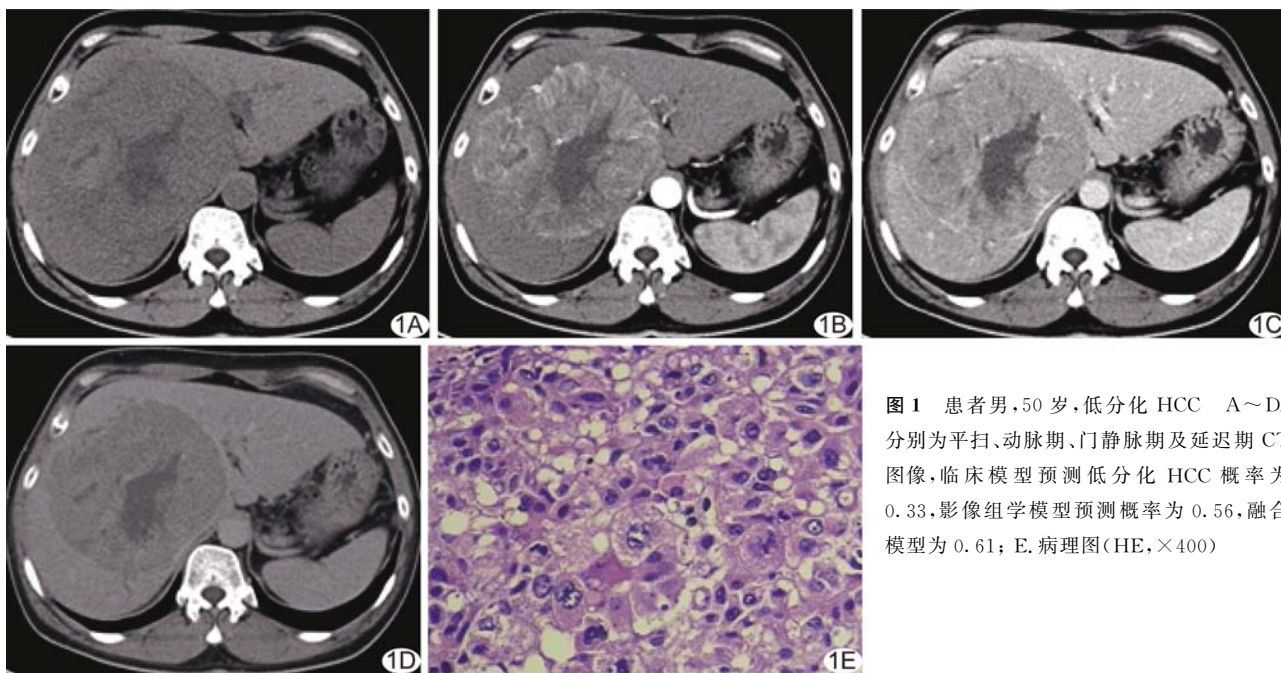


图 1 患者男, 50 岁, 低分化 HCC A~D. 分别为平扫、动脉期、门静脉期及延迟期 CT 图像, 临床模型预测低分化 HCC 概率为 0.33, 影像组学模型预测概率为 0.56, 融合模型为 0.61; E. 病理图 (HE, ×400)

1.5 模型构建与验证 将每组 HCC 患者按 3:1 比例随机纳入训练集和测试集。通过 10 倍交叉验证法训练训练集,并选择评估性能最佳模型,利用测试集数据评估模型预测效能。以局部可解释性技术 SHAP (shapley additive explanation) 计算每个特征的重要性,SHAP 值=原始预测值-删除 1 个特征后预测值,结果为正数表示该特征支持预测,即该特征与分化程度呈正相关,负数则表示预测不受支持,即该特征与分化程度呈负相关。将筛选得出的影像组学特征、临床资料及 CT 征象纳入支持向量机,分别构建临床模型(临床资料+CT 征象)、影像组学模型(组学特征)及融合模型(临床资料+CT 征象+影像组学特征)。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 22.0 及 Medcalc 软件进行统计学分析。以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组间比较采用 *t* 检验;以频数表示计数资料,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)评价各模型的预测效能,AUC>0.90 为诊断效能好,0.75<AUC≤0.90 为较好,0.50<AUC≤0.75 为一般,≤0.50 为差。采用 Delong 检验比较各预测模型效能差异。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 3 组间性别、年龄、GPT、TBIL 及

ALB 差异均无统计学意义(P 均>0.05)。中、低分化组间 GOT 存在显著差异(*t*=-2.27, P=0.02);高、低分化组间 PLT 存在显著差异(*t*=2.25, P=0.03);高分化组与中、低分化组 AFP 差异均具有统计学意义(P 均<0.05),见表 1。

2.2 CT 征象 3 组间病灶边界及形态差异均具有统计学意义(P 均<0.05);高分化组与中、低分化组间病灶直径、密度及静脉内癌栓情况差异均有统计学意义(P 均<0.05);高、中分化组间肝内胆管扩张情况差异显著($\chi^2=6.14, P=0.01$);高、低分化组间非动脉期高强化情况差异显著($\chi^2=4.98, P=0.03$),见表 2。

2.3 CT 影像组学特征 共于训练集中提取 428 个影像组学特征,其中形状特征 56 个、一阶特征 72 个、灰度特征 140 个、纹理特征 160 个。通过特征筛选及 10 倍交叉验证后调整模型参数,最终 CT 影像组学模型共纳入 109 个特征用于鉴别高、中分化 HCC,84 个鉴别中、低分化 HCC,159 个鉴别高、低分化 HCC。

2.4 模型效能 3 种模型鉴别中、低分化 HCC 的效能均一般,临床模型 AUC 为 0.58,影像组学模型及融合模型的 AUC 均为 0.64(P 均>0.05),见表 3 及图 2。其中 CT 影像组学模型鉴别高、中分化 HCC,融合模型鉴别高、低分化 HCC 的 AUC 最高,分别为 0.80、0.88,但与其他模型差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表 1 不同分化程度 HCC 患者临床资料比较

组别	男/女 (例)	年龄 (岁)	GPT (IU/L)	GOT (IU/L)	AFP (阳性/阴性,例)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALB (g/L)	PLT ($\times 10^9/\text{L}$)
高分化组(n=85)	73/12	55.0±12.2	61.00±97.09	63.18±116.49	27/58	15.01±9.01	37.40±4.73	167.8±81.73
中分化组(n=161)	142/19	51.9±11.6	72.63±91.15	79.75±98.48	111/50*	20.31±28.03	37.83±5.34	187.32±85.17
低分化组(n=84)	69/15	51.1±12.2	45.07±33.01	54.21±42.70#	60/24*	15.78±12.79	37.84±6.15	196.08±81.02*

注: *:与高分化组比较 P<0.05;#:与中分化组比较 P<0.05

表 2 不同分化程度 HCC 的 CT 征象比较

组别	直径(cm)	形态(例)		密度(例)		边界(例)		包膜(例)		
		圆、卵圆形/不规则形		均匀/不均匀		光滑/不光滑		有/无		
高分化组(n=85)	5.32±3.69	72/13		44/41		72/13		37/48		
中分化组(n=161)	6.58±3.82*	99/62*		124/37*		96/65*		53/108		
低分化组(n=84)	7.59±3.87*	37/47*#		69/15*		32/52*#		27/57		
组别	肝硬化(例)		静脉内癌栓(例)		胆管扩张(例)		非环状动脉期高强化(例)		非边缘廓清(例)	
	有/无		有/无		有/无		有/无		有/无	
高分化组(n=85)	29/56		9/76		7/78		53/32		34/51	
中分化组(n=161)	55/106		34/127*		33/128*		81/80		68/93	
低分化组(n=84)	34/50		23/61*		9/75		38/46*		38/46	

注: *:与高分化组比较 P<0.05;#:与中分化组比较 P<0.05

表 3 各模型鉴别不同分化程度 HCC 的效能

鉴别项	AUC			准确率		
	临床模型	影像组学模型	融合模型	临床模型	影像组学模型	融合模型
高、中分化 HCC	0.69	0.80	0.74	0.68	0.72	0.64
中、低分化 HCC	0.58	0.64	0.64	0.54	0.55	0.63
高、低分化 HCC	0.85	0.79	0.88	0.79	0.76	0.79

分组	敏感度			特异度		
	临床模型	影像组学模型	融合模型	临床模型	影像组学模型	融合模型
高、中分化组	0.71	0.71	0.71	0.67	0.72	0.61
中、低分化组	0.54	0.62	0.62	0.50	0.33	0.67
高、低分化组	0.73	0.60	0.73	0.84	0.89	0.84

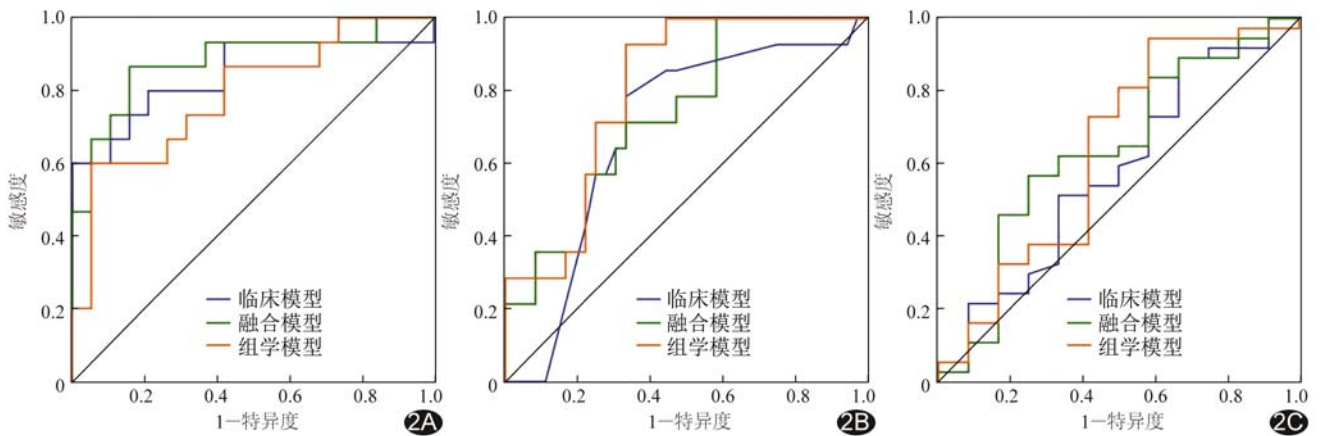


图 2 各模型鉴别不同分化程度 HCC 的 ROC 曲线 A. 高、低分化 HCC; B. 高、中分化 HCC; C. 中、低分化 HCC

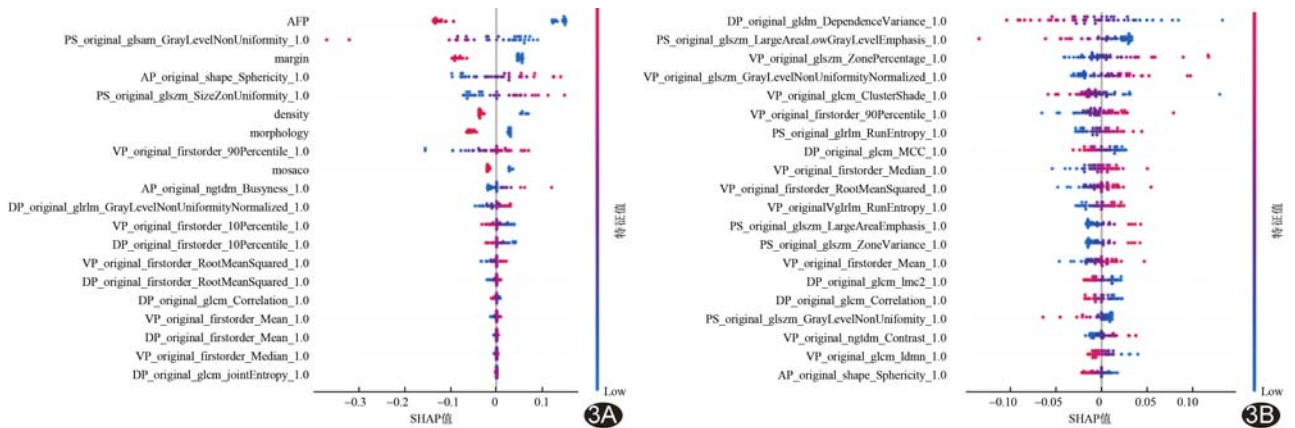


图 3 鉴别高、低分化 HCC(A)与高、中分化 HCC(B)效能最优模型的特征 SHAP 图(接近红色表示特征值高,接近蓝色表示特征值低)

2.5 筛选特征 根据 SHAP 图(图 3),鉴别高、中分化 HCC 的前 10 个重要特征中,6 个来自门静脉期组学特征,来自平扫和延迟期各 2 个;鉴别高、低分化 HCC 的前 10 个重要特征中,临床及影像征象各 5 个。CT 影像组学特征中,与分化程度相关性较高者包括灰度区域大小矩阵(gray-level size zone matrix, GLSZM)、灰度共生矩阵(gray-level cooccurrence matrix, GLCM)、灰度依赖矩阵及一阶特征等。AFP

水平、边界、密度、形态及表征纹理一致性的 GLSZM 及表征灰度空间分布特征的 GLCM 等与分化程度呈正相关,门静脉期病灶灰度值的 90%百分位数及中位数等与分化程度呈负相关。

3 讨论

既往 HCC 影像组学研究多集中于评价不同类型医学影像学征象与 HCC 分化程度的关系。YOON 等^[8]认为 HCC 强化模式与其分化程度相关,但本研

究所见非环状动脉期高强化仅在高、低分化组间具有显著差异,非边缘廓清在各组间均无显著统计学差异,可能与肿瘤异质性及样本差异有关。多项研究^[9-10]表明,病灶大小是预测 HCC 分化程度的重要因素,中分化 HCC 直径大于高分化 HCC;本研究结果与之相符。本研究临床模型对于鉴别高、低分化 HCC 具有较好效能,但鉴别高、中分化及中、低分化 HCC 的效能均一般,提示根据肉眼所见影像学征象区分分化程度差异较小的 HCC 存在局限性。

组学特征可有效评估 HCC 的生物学特性及预后^[11-12]。本研究中,CT 影像组学模型鉴别高分化与中、低分化 HCC 的 AUC 较高,提示其具有较高效能;融合模型鉴别高、低分化 HCC 效能较高,但鉴别高、中分化 HCC 的 AUC 略低于 CT 影像组学模型,可能由于纳入了冗余特征,而筛选特征时删去了部分有用特征,导致模型效能降低。本研究 3 种模型鉴别中、低分化 HCC 的效能均一般,可能与中分化与低分化 HCC 恶性程度均较高,其影像学表现差异较小以及样本量有关。

目前支持向量机、随机森林和人工神经网络等机器学习方法均不具有可解释性,导致相应影像组学模型亦缺乏可解释性^[13]。本研究采用 SHAP 技术计算模型纳入特征的重要性,增加了模型的可解释性;AFP 水平、病灶边界、密度、形态等在鉴别高、低分化 HCC 时重要性较高,与既往文献^[14]报道相符。CT 影像组学特征中,表征纹理一致性的 GLSZM、表征灰度空间分布特征的 GLCM、反映 ROI 内像素强度分布的一阶特征与 HCC 分化程度相关性较高;其中平扫图像中灰度不均匀性与模型输出值呈负相关,即病灶灰度越不均匀,HCC 为低分化的可能性越大。本研究 SHAP 图示门静脉期一阶特征中的灰度第 90 百分位数值与模型输出值呈负相关,表明对比剂清除越慢,越倾向于高分化 HCC。根据影像组学特征可较好地评估肿瘤的异质性,捕捉肉眼不可见的重要信息,为评估 HCC 分化程度及精准治疗提供理论依据。

综上,本研究构建 3 种术前预测 HCC 分化程度模型,在不增加额外扫描时间及费用的前提下获得了较好预测效能,其中临床模型评估高、低分化 HCC 的效能较高,影像组学模型评估高分化与中、低分化 HCC 的效能较高,融合模型评估高、低分化 HCC 的效能较高,提示其有望成为术前评估 HCC 分化程度提供有效的辅助手段。但本研究样本构成均一性有所欠缺,以中分化 HCC 居多;仅于病灶最大径层面勾画

ROI,缺乏三维影像组学特征信息;且单一模态成像对病灶细节显示不足,有待进一步深入观察。

[参考文献]

- [1] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: Good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1):22.
- [2] JANEVSKA D, CHALOSKA-IVANOVA V, JANEVSKI V. Hepatocellular carcinoma: Risk factors, diagnosis and treatment [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2015, 3(4):732-736.
- [3] AKAMATSU N, CILLO U, CUCCHETTI A, et al. Surgery and hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Cancer*, 2017, 6(1): 44-50.
- [4] IPPOLITO D, INCHINGOLO R, GRAZIOLI L, et al. Recent advances in non-invasive magnetic resonance imaging assessment of hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(23):2413-2426.
- [5] XU X, CHEN J, WANG F, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after laparoscopic hepatectomy: Risk factors and treatment strategies [J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*, 2017, 27(7):676-684.
- [6] STIGLIANO R, BURROUGHS A K. Should we biopsy each liver mass suspicious for HCC before liver transplantation?--no, please don't [J]. *J Hepatol*, 2005, 43(4):563-568.
- [7] 刘再毅, 梁长虹. 促进影像组学的转化研究 [J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(12):1765-1767.
- [8] YOON S H, LEE J M, SO Y H, et al. Multiphasic MDCT enhancement pattern of hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm in diameter: Tumor size and cellular differentiation [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(6):W482-W489.
- [9] LEE J H, LEE J M, KIM S J, et al. Enhancement patterns of hepatocellular carcinomas on multiphasic multidetector row CT: Comparison with pathological differentiation [J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1017):e573-e583.
- [10] HUANG K, DONG Z, CAI H, et al. Imaging biomarkers for well and moderate hepatocellular carcinoma: Preoperative magnetic resonance image and histopathological correlation [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):364.
- [11] DONG Y, ZHOU L, XIA W, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: Initial application of a radiomic algorithm based on grayscale ultrasound images [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:353.
- [12] SHAN Q Y, HU H T, FENG S T, et al. CT-based peritumoral radiomics signatures to predict early recurrence in hepatocellular carcinoma after curative tumor resection or ablation [J]. *Cancer Imaging*, 2019, 19(1):11.
- [13] PEREIRA S, MEIER R, MCKINLEY R, et al. Enhancing interpretability of automatically extracted machine learning features: Application to a RBM-Random Forest system on brain lesion segmentation [J]. *Med Image Anal*, 2018, 44:228-244.
- [14] 江婷, 邹燕, 许杰华, 等. MRI 评价肝细胞癌组织学分化程度的价值 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2016, 37(6):903-911.