

基于术前超声影像组学特征的粗梁-团块型肝细胞癌 区分模型的构建及其应用

古今 张瑜 周泽芬 张文芳

摘要 **目的** 构建基于术前超声影像组学特征的粗梁-团块型肝细胞癌(MTM-HCC)区分模型,并对其性能进行评估。**方法** 回顾性收集我院经手术切除治疗的肝细胞癌患者 79 例,按 7:3 比例随机分为训练集 55 例,验证集 24 例;训练集中 MTM-HCC 13 例,验证集中 MTM-HCC 5 例。提取训练集术前超声影像组学特征并进行 χ^2 值排序法筛选。使用随机森林法建立 MTM-HCC 区分模型,并通过验证集验证其效能。**结果** 经人工评估获得 6 个超声影像特征,即病灶最大径、回声特征、形态特征、边界特征、血流信号特征、病灶数量,经影像组学分析自动提取获得 836 个超声影像组学特征。特征筛选算法选择高维纹理特征进行亚型预测,最终随机森林模型在验证集中预测 MTM-HCC 的曲线下面积为 0.895、准确率为 0.833、精密度为 0.833、敏感性为 60.0%、特异性为 89.5%。**结论** 基于术前超声影像组学特征构建了 MTM-HCC 区分模型,该模型具有影像资料获取简便、分析过程自动、模型特异性高等优点。

关键词 超声检查;肝细胞癌,粗梁团块型;模型

[中图分类号]R445.1;R735.7

[文献标识码]A

Construction and application of a discriminative model of macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma based on quantitative features of preoperative ultrasound radiomics

GU Jin, ZHANG Yu, ZHOU Zefen, ZHANG Wenfang

Department of Ultrasound, Chongqing Public Health Medical Treatment Center, Chongqing 400030, China

ABSTRACT **Objective** To construct a discriminative model of macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma (MTM-HCC) based on quantitative features of preoperative ultrasound images, and to evaluate the performance of the model. **Methods** A total of 79 patients with hepatocellular carcinoma who underwent surgical resection in our hospital were retrospectively collected. The study cohort was generated and randomly divided into 55 cases in the training set and 24 cases in the validation set according to the ratio of 7:3. There were 13 cases of MTM-HCC in the training set and 5 cases of MTM-HCC in the validation set. The quantitative features of preoperative ultrasound images were extracted from the training set and screened by χ^2 value ranking method. Random forest method was used to establish MTM-HCC discriminative model, and then the performance of the model was evaluated by the validation set. **Results** Six quantitative features of ultrasound images were obtained by manual evaluation, namely, the longest diameter of the lesion, echo waiting sign, morphological characteristics, boundary characteristics, blood flow signal characteristics and the number of lesions, and 836 quantitative features of ultrasound images were automatically extracted by radiomics analysis. The high-dimensional texture features for subtype prediction were selected by feature screening algorithm. The area under the curve of the final random forest model in the validation set was 0.895, the accuracy was 0.833, the precision was 0.833, the sensitivity was 60.0% and the specificity was 89.5%. **Conclusion** Based on the quantitative imaging characteristics of preoperative ultrasound radiomics, a model of discriminative MTM-HCC is constructed. The model has the advantages of simple image data acquisition, automatic analysis process and high model specificity.

KEY WORDS Ultrasonography; Hepatocellular carcinoma, macrotrabecular-massive; Model

基金项目:重庆市自然科学基金重点项目(cstc2019jcyj-zdxmX0019)

作者单位:400030 重庆市公共卫生医疗救治中心超声科(古今、周泽芬);重庆市红十字会医院 江北区人民医院病理科(张瑜);重庆医科大学附属第一医院超声科(张文芳)

通讯作者:张文芳, Email: 530015254@qq.com

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国高发癌症之一,总体预后较差。其中,HCC新亚型即粗梁-团块型肝细胞癌(macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma, MTM-HCC)已被证实预后更差,且存在独特的临床及遗传学特点^[1],故尽早识别MTM-HCC对其精准靶向治疗及改善预后具有重要临床意义。但目前常规病理学检查并未纳入MTM亚型鉴定,因此相关的影像学诊断方法仍处于起步探索阶段。既往研究^[2]提示,术前MRI征象如肿瘤实质坏死、动脉期少血管成分等对MTM亚型具有一定预测价值,但存在特异性低、诊断效能不理想、需要人工参与等问题。近年来,基于量化影像组学特征如纹理特征等的临床靶标预测已有一定发展,对现有临床诊断技术有一定补充作用。Zhu等^[3]通过提取术前增强MRI量化信息建立亚型预测模型,证实了应用量化信息如影像组学信息进行此类预测的可行性。本研究旨在构建基于术前超声影像组学特征的MTM-HCC区分模型,并对其性能进行评估,以提高MTM-HCC临床诊断准确率及改善患者预后。

资料与方法

一、研究对象

选取2017年10月至2020年7月我院经术后病理确诊的HCC患者79例,按7:3比例随机分为训练集和验证集,训练集55例,男36例,女19例,年龄41~60岁,平均(50.20±9.27)岁;其中MTM-HCC 13例,非MTM-HCC 42例;验证集24例,男15例,女9例,年龄40~62岁,平均(49.35±10.80)岁;其中MTM-HCC 5例,非MTM-HCC 19例。纳入标准:①患者有石蜡包埋切片且标本质量满意;②可获得患者术前超声检查原始资料;③乙型肝炎病毒(HBV)感染情况、术前甲胎蛋白(AFP)水平等临床资料齐全。排除标准:①未成年病例;②病历资料信息不完整;③术前超声检查前曾接受经动脉栓塞等治疗;④急诊入院病例。本研究均按照《赫尔辛基宣言》原则设计,已获得我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声影像人工量化评估及影像组学靶区勾勒:使用GE Logiq E 9彩色多普勒超声诊断仪,C1-5探头,频率3~5 MHz。成像清晰后取肿瘤最大径切面保存图像。使用癌症影像学表征工具箱(Cancer Imaging Phenomics Toolkit, CaPTk, 版本1.8.1)转换原始Dicom文件为NIFTI分析文件。由专科医师(具有16年工作

经验)对研究队列术前超声影像进行人工量化评估,项目包括病灶解剖位置、数量、最大径、回声类型及是否均匀、边界是否清晰、CDFI血流信号类型(血流不明显、呈枝状或呈篮状)。感兴趣区勾勒(图1)由该医师基于肿瘤最大径切面超声影像进行,勾勒过程中可参考其他模态影像如术前CT及MRI等,但不得参考术后信息如肿瘤切除范围或病理类型。勾勒使用软件为Slicer(版本4.11.20200930),模块为Segmentation Editor,平滑化方法采用Median,Kernel大小设定为1 mm。以上量化评估及靶区勾勒结果均经另一高年资医师(具有25年工作经验)复核。

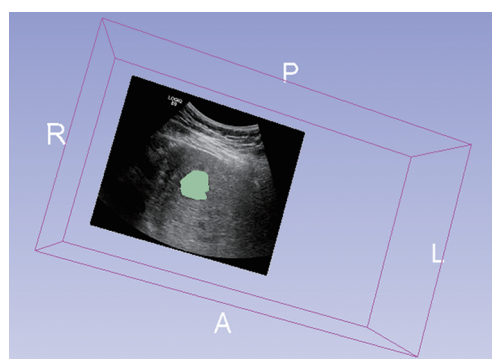


图1 利用软件勾勒感兴趣区(绿色部分示)

2. 超声影像组学特征自动提取及预处理:使用Pyradiomics软件包(版本3.0.1)对上述术前超声影像及靶区进行量化特征提取,量化特征包括首序、形态及纹理特征,提取过程使用PyWavelet软件包(版本1.1.1)进行包含LLH、LHL、LHH、HLL、HLH、HHL、HHH、LLL 8种子带的小波变换。所得量化特征经非零方差检验后用于后续建模。根据Pyradiomics软件包定义,首序特征为通过基本统计学方法(如平均值、中位数等)对图像像素信号的分布进行描述获得的特征;纹理特征为可反映图像在整个感兴趣区内纹理特性的特征;形态特征为肉眼无法直接解读的图像特征,即通过变换处理(如前述的小波变换)后的图像特征。

3. MTM特异性超声影像组学特征分析及整合区分模型训练:对训练集人工评估的超声影像组学特征及自动提取的影像组学特征使用 χ^2 值排序MTM-HCC区分度。采用随机森林法训练MTM-HCC术前区分模型,并通过验证集验证模型效能,建模参数为默认。模型性能评估指标包括曲线下面积(AUC)、准确率、精密度、敏感性、特异性。为解释模型区分原理并了解模型性质,采用毕达哥拉斯森林可视化随机森林学习器并选择决策树中分枝最短树进行重点分析。以上

模型训练、评估、可视化采用 Orange 软件(版本 3.27); 绘制决策树采用 Python(版本 3.8.5 软件)。

4. 病理切片阅片: 由高年资病理医师(具有 20 年肝脏病理阅片经验)对医院存档石蜡包埋切片进行再次阅片, 所有再阅病例均保持匿名。阅片内容包括: ①取样及制片质量; ②是否符合 WHO 2019 版 HCC 诊断标准; ③Edmondson-Steiner 分级系统下的肿瘤分化水平; ④是否符合 MTM 分型; ⑤是否存在微血管侵犯; ⑥是否存在卫星结节。MTM-HCC 判定标准^[1]: 粗梁状结构至少占肿瘤面积 50% 以上、梁宽度大于 6 个细胞。

三、统计学处理

应用 R 软件(版本 4.0.3)及 MedCalc 19.6.3 统计软件, 计数资料以频数或率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 不符合正态分布的计量资料以 *M(QR)* 表示, 组间比较采用非参数检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、MTM-HCC 与非 MTM-HCC 临床资料比较

MTM-HCC 与非 MTM-HCC 患者在年龄、性别、HBV 感染者占比方面比较差异均无统计学意义; 与非 MTM-HCC 患者比较, MTM-HCC 患者术前 AFP 水平更高, Edmondson-Steiner 分级更差, 卫星结节及微血管侵犯更常见, 差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。见表 1。

二、MTM-HCC 特异性人工评估及影像组学自动提取的超声影像组学特征

经人工评估获得 6 个超声影像组学特征, 即病灶最大径、回声特征、形态特征、边界特征、血流信号特征、病灶数量, 经影像组学分析自动提取获得 836 个超声影像组学特征。经 χ^2 值排序后的 MTM-HCC 特异性超声影像组学特征见表 2(以降序排列仅列出前 10 个特征)。

表 1 MTM-HCC 与非 MTM-HCC 临床资料比较

病理类型	年龄(岁)	男/女(例)	HBV 感染者(例)	术前 AFP 水平(ng/ml)	Edmondson-Steiner 分级(例)		卫星结节(例)	微血管侵犯(例)
					I~II 级	III~IV 级		
MTM-HCC(18)	62.0(60.5)	11/7	14	460.2±133.4	13	5	10	16
非 MTM-HCC(61)	60.0(58.5)	40/21	50	139.0±56.8*	56*	5*	17*	13*

与 MTM-HCC 比较, **P* < 0.05。HBV: 乙型肝炎病毒; AFP: 甲胎蛋白

表 2 MTM-HCC 特异性超声影像组学特征(以 χ^2 值降序排列)

序号	量化特征	小波变换	子带类型	特征类别	χ^2 值
1	firstorder-Minimum	是	LHL	首序特征	10.161
2	glem-ClusterShade	是	LHL	纹理特征	10.000
3	glem-Imcl	是	LLH	纹理特征	9.474
4	glrlm-LongRunLowGrayLevelEmphasis	否	-	纹理特征	9.474
5	glszm-SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	是	HLL	纹理特征	9.135
6	gldm-LowGrayLevelEmphasis	是	HLL	纹理特征	7.895
7	glszm-LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	是	LHH	纹理特征	7.895
8	glszm-GrayLevelNonUniformityNormalized	是	HLH	纹理特征	7.892
9	glrlm-GrayLevelNonUniformityNormalized	是	HLL	纹理特征	7.368
10	firstorder-Mean	是	HHH	首序特征	7.116

三、基于术前超声影像组学特征的 MTM-HCC 区分模型的建立及效能评估

通过毕达哥拉斯森林法(图 2)分析训练集, 按照参与模型投票的决策树整体长度较短、判明简洁, 从中选出层数最少、判别效果最好决策树, 经机器分析后可见小波变换后 LHL-firstorder-minimum、HLL-glszm-small area low gray level emphasis、HLH-glszm-gray level non uniformity normalized、HHH-firstorder-mean

4 个量化特征是最佳判别的依据。通过依次判断验证集超声影像的影像组学结果与该 4 个量化特征的数值关系, 即可获得对应的 MTM 分型预测数值(图 3); 其在训练集中预测 MTM-HCC 的 AUC、准确率、精准度、敏感性、特异性分别为 0.995、0.982、0.982、92.3%、100%; 在验证集中预测 MTM-HCC 的 AUC、准确率、精准度、敏感性、特异性分别为 0.895、0.833、0.833、60.0%、89.5%。

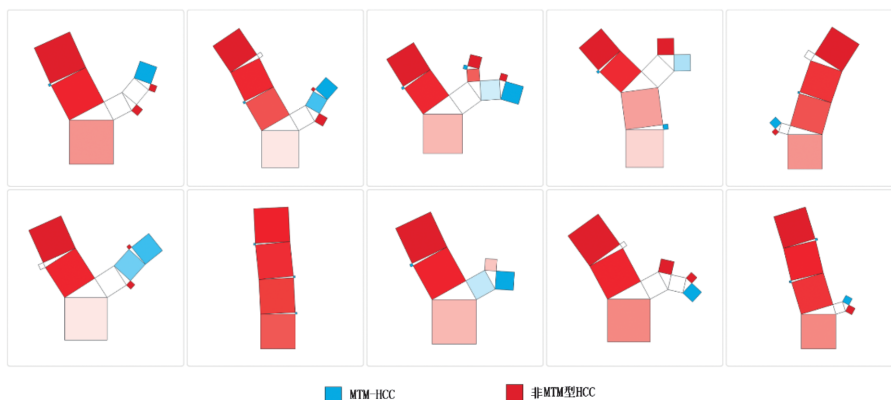


图2 应用毕达哥拉斯森林法建立区分MTM-HCC模型(内含决策树)

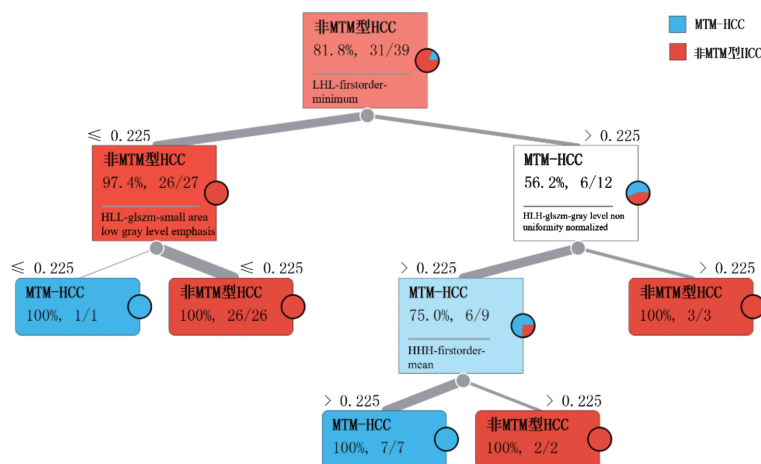


图3 模型内重点决策树示意图

讨论

根据组织学及遗传学分型进行精准治疗是改善肝癌患者预后的热点路径之一。Ziol等^[1]基于病理学角度总结了MTM-HCC特征,在评估治疗敏感性及其患者预后分层方面具有重要价值。为探讨术前MTM-HCC区分方法以辅助临床决策、实现精准治疗,本研究回顾性收集了79例MTM-HCC和非MTM-HCC并建立进行基于术前超声影像组学特征的区分模型,结果表明该模型在独立验证集上实现了高诊断效能(AUC=0.895)及高特异性(89.5%)。

MTM-HCC定义为手术标本中粗梁状结构至少占肿瘤面积50%以上、梁宽度大于6个细胞;活检标本中存在1处或更多粗梁团块灶^[1]。研究^[4]结果显示,MTM-HCC与术前高AFP水平、高HBV感染率、更大肿瘤体积、更差Edmondson-Steiner分级、多发卫星结节、多发微血管侵犯、早期型复发、高复发率、较差总体生存期相关。因此及时识别MTM-HCC对肝癌精准分层治疗具有重要意义。本研究也发现,与非MTM-HCC患者比较,MTM-HCC患者术前AFP水平更高、

Edmondson-Steiner分级更差,且多发卫星结节及微血管侵犯,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);但二者HBV感染者占比比较差异无统计学意义,可能与我国HBV感染率普遍较高有关^[5]。

在肿瘤生物学方面,MTM-HCC的主要特点为血管新生相关遗传学变异。Calderaro等^[6]曾报道MTM-HCC高表达血管生成素2及血管内皮生长因子A。但需要注意的是MTM-HCC中新血管并未完整发挥其生理学功能,MTM-HCC中常见可包裹肿瘤卒群的血管及内部坏死,并可致肿瘤密度较低^[7]。此外,TP53突变及FGF19扩增、ESM1高表达也常见于MTM-HCC并有望在未来作为治疗靶点^[6,8]。由于MTM-HCC存在血管新生等影像学方法可能捕捉的肿瘤生理学变化,近年来也有研究探索MTM-HCC的影像学术前区分方法。Mulé等^[9]基于152例MTM-HCC及非MTM-HCC病例使用LASSO回归及多因素分析发现,术前多相增强MRI影像特征(肿瘤实质坏死征)及术前高AFP水平、更差BCLC分期与MTM-HCC相关;其中,MRI影像中肿瘤实质坏死征(坏死面积需占肿瘤区域20%以上)是具有高特异性(93%)、相对满意敏感性(65%)的

MTM-HCC 征象,也与其早期复发、总复发率相关。但在 2018 版肝脏影像报告及数据系统(liver imaging reporting and data system, LI-RADS)标准中,肿瘤实质坏死征仅被列为 LR-M 分级影像特征,即可能或必然为恶性征象但非肝癌特征^[10]。因此该征象对 MTM-HCC 的识别作用仍有待临床进一步验证。Rhee 等^[11]也报道了基于多中心 HCC 队列(共 476 例患者,包括 1 个训练集及 2 个独立验证集)的两种 MTM-HCC 磁共振诊断标准(MRI criteria for MTM-HCC, MRIC),其中 MRIC-1(标准为肿瘤区域 $\geq 20\%$ 的动脉期少血管成分)具有高敏感性、高阴性预测值;MRIC-2[标准为肿瘤区域 $\geq 50\%$ 的动脉期少血管成分且伴随两项或更多指定偶然发现(瘤内动脉、动脉期瘤周增强、肿瘤边缘不规则)]具有高特异性,并与预后相关。可见 MRIC-1 的特异性具有一定局限,MRIC-2 的敏感性不佳,且在较小肿瘤(最大径 < 3 cm)中进一步下降,限制了上述标准的进一步应用。总之,既往研究^[12-13]对 MTM-HCC 术前影像组学特征探索局限于人工评估且所得标准仍不理想。考虑到近年来影像组学特征分析在肝癌中的应用逐渐增多,如 Hu 等^[14]使用术前超声影像组学特征预测微血管侵犯等预后相关指标,本研究也尝试应用影像组学方法构建 MTM-HCC 区分模型,结果显示该模型特异性较高,有望与上述方法结合使用提高综合预测效果,且自动提取的影像组学量化特征也较人工评估更为简易。但该模型敏感性较低(验证集中为 60.0%),提示纳入的超声影像组学特征可能在 MTM-HCC 病例中并非普遍存在,需进一步研究以提高临床检出率。

本研究的局限性:①由于受 MTM-HCC 发病率及纳入标准为手术治疗病例的影响,研究队列规模有限,生成的预测模型在更大规模队列上的效能仍需验证;②目前关于 MTM-HCC 分型的组织学定义仍存在一定争议,本研究采用的小梁宽度定义可能较为宽泛;③尽管本研究已通过手术前后影像对比、切片取材及质量评估进行了筛选,但超声仪器间的差异及病理医师再阅的主观性仍可能影响复现效果。待今后前瞻性、多中心设计的随机试验对该模型普适性进行考察及完善。

综上所述,本研究基于术前超声影像组学特征构建了 MTM-HCC 区分模型,该模型具有影像资料获取

简便、分析过程自动、模型特异性高等优点。

参考文献

- [1] Zioli M, Poté N, Amaddeo G, et al. Macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma: a distinctive histological subtype with clinical relevance[J]. *Hepatology*, 2018, 68(1):103-112.
- [2] 李晓明,蔡萍,程琳,等. 钆塞酸二钠增强磁共振成像检查术前诊断粗梁-团块型肝细胞肝癌的临床价值[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(11):1218-1226.
- [3] 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*, 2021, 46(7):3139-3148.
- [4] Calderaro J, Zioli M, Paradis V, et al. Molecular and histological correlations in liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(3):616-630.
- [5] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6):2099-2108.
- [6] Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4):727-738.
- [7] Renne SL, Woo HY, Allegra S, et al. Vessels encapsulating tumor clusters (VETC) is a powerful predictor of aggressive hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 71(1):183-195.
- [8] Calderaro J, Meunier L, Nguyen CT, et al. ESM1 as a marker of macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(19):5859-5865.
- [9] Mulé S, Galletto PA, Tenenhaus A, et al. Multiphase liver MRI for identifying the macrotrabecular-massive subtype of hepatocellular carcinoma[J]. *Radiology*, 2020, 295(3):562-571.
- [10] Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, et al. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients[J]. *Radiology*, 2018, 289(3):816-830.
- [11] Rhee H, Cho ES, Nahm JH, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI of macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma and its prognostic implications[J]. *J Hepatology*, 2021, 74(1):109-121.
- [12] Hectors SJ, Lewis S, Besa C, et al. MRI radiomics features predict immuno-oncological characteristics of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(7):3759-3769.
- [13] Mokrane FZ, Lu L, Vavasour A, et al. Radiomics machine-learning signature for diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with indeterminate liver nodules[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(1):558-570.
- [14] Hu HT, Wang Z, Huang XW, et al. Ultrasound-based radiomics score: a potential biomarker for the prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(6):2890-2901.

(收稿日期:2021-12-19)