

论 著

影像组学在混合型肝癌与肝内胆管细胞癌鉴别诊断中的价值*

1.云南省曲靖市第一人民医院磁共振科

(云南 曲靖 655000)

2.四川大学华西医院放射科

(四川 成都 610041)

金玉梅^{1, #} 王叶武^{1, #} 张 军²
程彦达¹ 冯 敏¹ 宋 彬^{2, *}

【摘要】目的 探讨影像组学(radiomics)在鉴别诊断混合型肝癌与肝内胆管细胞癌中的价值。方法 回顾性分析混合型肝癌(58例)与肝内胆管细胞癌(117例)的资料。筛选临床危险因素并建立临床模型。从动脉期CT影像提取radiomics特征,建立radiomics模型。用多因素logistic回归方法,将radiomics特征与临床危险因素纳入综合模型。依据鉴别效能和临床有用性,选择最佳模型。结果 radiomics模型的曲线下面积(AUC)低于临床模型。包含radiomics特征与临床因素的综合模型鉴别效能最佳(训练组:AUC=0.925;验证组:AUC=0.901)。结论 radiomics可以提高临床危险因素在鉴别混合型肝癌与肝内胆管细胞癌中的效能。

【关键词】影像组学;混合型肝癌;肝内胆管细胞癌

【中图分类号】R445.2; R738.6

【文献标识码】A

【基金项目】中华国际医学交流基金会2019 SKY影像科研基金项目资助(Z-2014-07-1912)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.11.038

The Value of Radiomics in the Differentiation Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma from Intrahepatic Cholangiocarcinoma*

JIN Yu-mei^{1, #}, WANG Ye-wu^{1, #}, ZHANG Jun², CHENG Yan-da¹, FENG Min¹, SONG Bin^{2, *}.

1.Department of MRI, the First People's Hospital of Qujing City, Qujing 655000, Yunnan Province, China

2.Department of Radiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of radiomics in the differentiation combined hepatocellular and cholangiocarcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma. **Methods** The data of combined Hepatocellular and cholangiocarcinoma(n=58) and intrahepatic cholangiocarcinoma (n=117) were analyzed retrospectively. The clinical model was developed by clinical risk factors. Radiomics features extracted from CT images in the arterial phase were used to build radiomics model. The combined model incorporated radiomics features, and clinical risk factors were developed by multivariate logistic regression. The best model was selected based on the differential efficacy and clinical usefulness. **Results** The area under the curve (AUC) of the radiomics model was lower than that of the clinical model. The combined model showed the best performance (training cohort: AUC=0.925; validation cohort: AUC=0.901). **Conclusion** Radiomics can improve the efficacy of clinical risk factors in differentiating combined hepatocellular and cholangiocarcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma.

Keywords: Radiomics; Combined Hepatocellular and Cholangio Carcinoma; Intrahepatic Cholangiocarcinoma

肝内胆管细胞癌是仅次于肝细胞癌的第二常见肝脏恶性肿瘤^[1],而混合型肝癌的发病率只占原发性肝癌的4~14.2%^[2]。二者的发病率不仅有差异,治疗与预后也明显不同。Lee等^[3]报道,混合型肝癌患者的中位生存期短于肝内胆管细胞癌患者。手术治疗是延长肝内胆管细胞癌患者生存期的首选治疗方法^[3]。而药物靶向的治疗方法对混合型肝癌有较好的治疗效果^[4]。所以术前准确鉴别、诊断二者对于治疗方案的选择和预后的评估均具有重要临床意义。然而,肝内胆管细胞癌与混合型肝癌有相似的常规影像表现^[5-6],依靠常规影像鉴别诊断二者比较困难^[7]。

影像组学(radiomics)是从医学图像中高容量提取影像特征,并且基于这些影像特征的定量分析方法^[8]。近年来, radiomics在肿瘤的临床应用中扮演重要的角色^[9]。本研究旨在探讨radiomics在混合型肝癌与肝内胆管细胞癌鉴别诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2015年1月至2019年12月在我院进行手术,术后病理证实是肝内胆管细胞癌和混合型肝癌患者资料。纳入标准:手术后病理证实为肝内胆管细胞癌或混合型肝癌;术前在我院有完整的CT影像资料;CT检查前没有进行抗肿瘤治疗。排除标准:穿刺活检后证实为肝内胆管细胞癌或混合型肝癌;CT检查前进行其它治疗;CT影像资料不完整。最后,有117例肝内胆管细胞癌和58例混合型肝癌纳入研究,并按照2:1的比例随机分配到训练组(肝内胆管细胞癌78例,混合型肝癌39例)和验证组(肝内胆管细胞癌39例,混合型肝癌19例)。

1.2 CT检查技术 所有患者均使用Philips Brilliance64 CT进行扫描;患者取仰卧位,头先进,双手上举;扫描范围自膈顶至肝脏下缘,吸气末屏气扫描;扫描参数:管电压120kV,管电流200~250mAs,螺距1.375,采集层厚为5mm,层间距

#【第一作者】金玉梅,女,主治医师,主要研究方向:腹部影像诊断。E-mail: 454426641@qq.com

王叶武,男,副主任医师,主要研究方向:运动医学与关节。E-mail: 3610330113@qq.com

*【通讯作者】宋 彬,男,主任医师,主要研究方向:腹部影像诊断。E-mail: cjr.songbin@vip.163.com

为5mm, 准直器宽度0.625mm; 平扫完成后经肘前静脉注入非离子型造影剂碘普罗胺, 剂量为1.2mL/kg, 流率为3.0mL/s, 然后用生理盐水20mL冲洗。动脉期和门静脉期分别在注入造影剂25s和60s后扫描。

1.3 图像的预处理及肿瘤的勾画 动脉期及门静脉期的CT图像用AK软件(artificial intelligence kit, V3.2.0, GE healthcare)先进行预处理, 包括 $1 \times 1 \times 1$ 像素的重采样和使用经典高斯滤波器的降噪。为了得到肿瘤的兴趣区, 使用开源软件(ITK-SNAP, version 3.6.0)在预处理后图像上对肿瘤病灶进行逐层勾画, 直到完成整个肿瘤的分割。肿瘤病灶的勾画过程由两位高年资放射医生单独进行。他们分别在一周内完成病灶分割。感兴趣区域标注的一致性采用组内相关系数计算, 其值大于0.8的纳入进一步的后期研究。

1.4 radiomics特征的筛选 对每个感兴趣区初始提取396个特征, 然后采用零均值归一化方法对提取的特征进行标准化。在训练组中, 首选检验与混合型肝癌及肝内胆管细胞癌相关的特征, 用最小绝对收缩和选择算子方法(the least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)筛选出最有用的radiomics特征。

1.5 鉴别模型的建立与验证 根据所选择动脉期及门静脉期的特征分别建立logistic回归模型, 选择效能高的作为radiomics模型, 并通过该模型分别计算每个患者的radiomics评分(Rad score)。对于临床因素, 采用广义线性模型单变量分析进行预测因子的选择, 与上述相同的方法计算临床评分(C-score), 建立临床模型。结合Rad score、C-score进行多变量分析, 并使用后退式逐步回归分析, 以最小Akaike信息准则(AIC)为标准, 筛选出有意义的预测因子, 建立综合模型。选择上述最高鉴别能力和临床效益的模型作为最后鉴别模型。基于最终模型中每个预测因子的回归系数按比例转换为0~100分的范围并建立列线图。 β 系数最高的变量的影响(绝对值)分配100点。这些点被添加到独立变量中, 从而得到总点数, 并将其转换为预测概率。

1.6 统计学方法 连续性变量以 $(\bar{x} \pm s)$ 或中位数 $\pm$ 四分位间距表示, 用t检验或Mann-Whitney U检验。分类变量以数字和百分比表示, 用 χ^2 检验或Fisher确切概率法比较。通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)和曲线下面积(area under the curve, AUC)量化各预测模型的鉴别性能。Delong's检验用于比较任何两个AUCs之间的统计差异。应用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型的临床实用性和净效益。DCA将模型的净收益计算为真阳性率和假阳性率之间的差值, 并以选择的风险阈值概率的几率进行加权。对于列线图, 使用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验, 通过自举重采样法生成校准图以评估列线图。使用R软件(版本3.5.1, R project for statistical computing)进行统计处理。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征 训练组与验证组在临床病理特征之间差异无统计学意义($P > 0.05$, 见表1)。单因素分析显示, 肝内胆管

细胞癌与混合型肝癌在性别、年龄、AFP、肝硬化及乙肝之间的差异有统计学意义($P < 0.05$); 多因素分析显示, 性别、AFP、肝硬化及乙肝差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 模型的建立与验证 临床模型在训练组中包括性别(OR: 0.24; 95%CI: 0.07~0.8), AFP(OR: 0.06, 95%CI: 0.02~0.14), 肝硬化(OR: 0.44; 95%CI: 0.15~1.28)和乙肝(OR: 0.23; 95%CI: 0.07~0.72)。在鉴别混合型肝癌及肝内胆管细胞癌中, 动脉期及门静脉期radiomics特征的AUC分别为0.802和0.787; ROC分析显示差异无统计学意义($P > 0.05$)。鉴于动脉期radiomics特征的AUC高, 所以选择其建立radiomics模型。Rad score计算公式: $Y = 2.195 + 0.557 \times \text{skewness} - 0.158 \times \text{stdDeviation} + 0.873 \times \text{ClusterProminence_angle0_offset1} - 0.219 \times \text{ClusterShade_angle0_offset3} - 0.232 \times \text{GLCMEntropy_AllDirection_offset1_SD} + 6.874 \times \text{GLCMEntropy_AllDirection_offset3_SD} + 0.844 \times \text{HaralickCorrelation_AllDirection_offset1_SD} - 0.81 \times \text{Inertia_angle90_offset1}$ 。

结合radiomics特征和临床危险因素建立综合模型。上述模型均在验证组中得到进一步证实。模型在训练组及验证组中的AUC、准确性、敏感性及特异性见表2。

2.3 模型的效能 radiomics模型的AUC低于临床模型。鉴别诊断效能最高的是综合模型(表2)。Delong's检验显示, 综合模型与radiomics模型的差异有统计学意义($P < 0.05$, 图1)。综合模型的校准曲线显示, 无论是训练组, 还是验证组, 预测与观察的一致性都很好(图2)。DSA分析显示, 综合模型的净收益最好(图3)。所以, 选择综合模型作为鉴别诊断肝内胆管细胞癌与混合型肝癌的模型。

3 讨论

混合型肝癌的概念首先由Allen和Lisa在1949年提出^[10], 2010年, WHO将其分为经典型和干细胞特征型。鉴于混合型肝癌含有肝细胞癌和胆管细胞癌成分, 理论上认为其在常规影像上具有二者特征的混合表现, 既有动脉期强化, 门脉期廓清区域, 又有渐性延迟强化区域。然而, 这个典型影像特征只发生在少数病例^[11-12]。有研究报道, 即使组织病理学检查显示肿瘤内是肝细胞癌占主要成分, 但混合型肝癌的影像特征总体上更类似于肝内胆管细胞癌^[13-15]。所以, 术前准确鉴别诊断混合型肝癌与肝内胆管细胞癌具有挑战性^[11,16]。

radiomics是从医学影像中高容量提取影像组学特征, 采用定量分析方法, 深度挖掘医学影像中隐含的信息, 可以反映肿瘤的蛋白基因表达和异质性^[8]。近年来, radiomics在临床实践中起到越来越重要的作用。本研究采用radiomics结合临床危险因素构建量化模型来鉴别诊断混合型肝癌和肝内胆管细胞癌。该模型无论在训练组抑或验证组, 均表现出优秀的鉴别诊断能力和稳定性, 可为临床决策提供新的方法。

本研究发现, 乙肝与肝硬化是混合型肝癌的危险因子, 与Wang等^[17]的报道一致。然而, Fowler等^[12]的报道, 乙肝与混合型肝癌的相关性小。造成这种不一致的结果可能由于研究的人口特征不同。研究也显示, AFP是混合型肝癌的危险因子,

与Tian等^[18]报道一致。本研究中混合型肝癌更多地发生在男性，与以前报道一致^[16,19]。

本研究发现，无论是从动脉期，还是门静脉期CT图像上提取的radiomics特征均有较好的鉴别诊断能力，可反映混合型肝癌与肝内胆管细胞癌的内部异质性的差异。但是，动脉期与门静脉期的radiomics特征在鉴别二者之间差异没有统计学意义，总体上是动脉期的radiomics特征有更高的AUC。Ji等^[20]的研究认为，从动脉期CT图像提取的radiomics特征预测肝内胆管细胞癌的淋巴结转移的能力优于门静脉期radiomics特征。我们推测可能与动脉期CT radiomics特征含有更多的信息有关，真正的原因值得进一步研究。鉴于此，本研究采用

用从动脉期CT图像提取的radiomics特征来建立radiomics模型；模型不论在训练组，还是验证组均显示良好的鉴别诊断能力。

本研究发现，radiomics模型的AUC低于临床模型，与Banerjee等^[21]的报道一致。混合型肝癌与肝内胆管细胞癌病灶内均含有胆管细胞癌成分，radiomics特征可能存在一定程度的重叠，导致单独的radiomics模型的鉴别效能较低。然而，结合临床危险因素和radiomics特征的综合模型的AUC最高，DSA分析也显示，综合模型的净收益最好，说明radiomics特征可以提高临床危险因素鉴别混合型肝癌与肝内胆管细胞癌的能力。

表1 临床病理特征

项目		肝内胆管细胞癌		P值	混合型肝癌		P值
		训练组(n=78)	验证组(n=39)		训练组(n=39)	验证组(n=19)	
性别[n(%)]	男	37(47.4)	13(33.3)	0.3	34(87.2)	18(94.7)	0.8
	女	41(52.6)	26(66.7)		5(12.8)	1(5.3)	
年龄(岁)		56.8±9.3	55.9±9.6	0.5	50.8±9.2	51.8±8.6	0.7
肿瘤细胞分化[n(%)]	高	1(1.2)	1(2.5)	0.2	3(7.7)	1(5.3)	0.3
	中	58(74.4)	26(66.7)		27(69.2)	13(68.4)	
	低	19(24.4)	12(30.8)		9(23.1)	5(26.3)	
卫星病灶[n(%)]	无	62(79.5)	33(84.6)	0.5	31(79.5)	18(94.7)	0.1
	有	16(20.5)	6(15.4)		8(20.5)	1(5.3)	
淋巴结转移[n(%)]	无	62(79.5)	30(76.9)	0.7	32(82.1)	16(84.2)	0.4
	有	16(20.5)	9(23.1)		7(17.9)	3(15.8)	
邻近器官侵犯[n(%)]	无	71(91.0)	37(94.9)	0.8	36(92.3)	18(94.7)	0.4
	有	7(9.0)	2(5.1)		3(7.7)	1(5.3)	
肝硬化[n(%)]	无	66(84.6)	28(71.8)	0.6	30(76.9)	17(89.5)	0.7
	有	12(15.4)	11(28.2)		9(23.1)	2(10.5)	
乙肝[n(%)]	无	53(67.9)	26(66.7)	0.3	8(20.5)	4(21.1)	0.8
	有	25(32.1)	13(33.3)		31(79.5)	15(78.9)	
AST(IU/L)		22(11~329)	21(15~317)	0.6	31(18~169)	32(19~155)	0.8
GGT(IU/L)		83(19~778)	85(11~723)	0.5	70(16~479)	78(18~266)	0.2
CEA (ng/mL)	≥3.4	30(38.5)	10(25.6)	0.1	19(48.7)	8(42.1)	0.3
	<3.4	48(61.5)	29(74.4)		20(51.3)	11(57.9)	
CA-199(U/mL)	2	50(64.1)	27(69.2)	0.8	25(64.1)	12(63.2)	0.5
	<22	28(35.9)	12(30.8)		14(35.9)	7(36.8)	
AFP(ng/mL)	≥8	10(12.8)	9(23.1)	0.5	28(71.8)	15(78.9)	0.3
	<8	68(87.2)	30(76.9)		11(28.2)	4(21.1)	

注：数据为肿瘤数量或中位数，括号内为百分比或四分位间距；TB：总胆红素；ALT：丙氨酸转氨酶；AST：天冬氨酸转氨酶；GGT：γ-谷氨酰转肽；CEA：癌胚抗原；CA-199：糖类抗原199；AFP：甲胎蛋白。

表2 三个模型AUC、准确性、敏感性、特异性及分析

模型	训练组				验证组				界值
	AUC	准确性(%)	敏感性(%)	特异性(%)	AUC	准确性(%)	敏感性(%)	特异性(%)	
临床模型	0.863	82.8	80.1	84.2%	0.818	76.2	72.0	81.8	0.549
影像组学模型	0.802	78.8	79.9	80.4%	0.795	79.4	77.4	78.6	0.603
综合模型	0.925	89.8	85.8	91.3%	0.901	82.2	80.5	89.9	0.552

注：AUC：曲线下面积；临界值：区分肝内胆管细胞癌与混合型肝癌，小于临界值表示为混合型肝癌。综合模型：临床参数+影像组学特征。

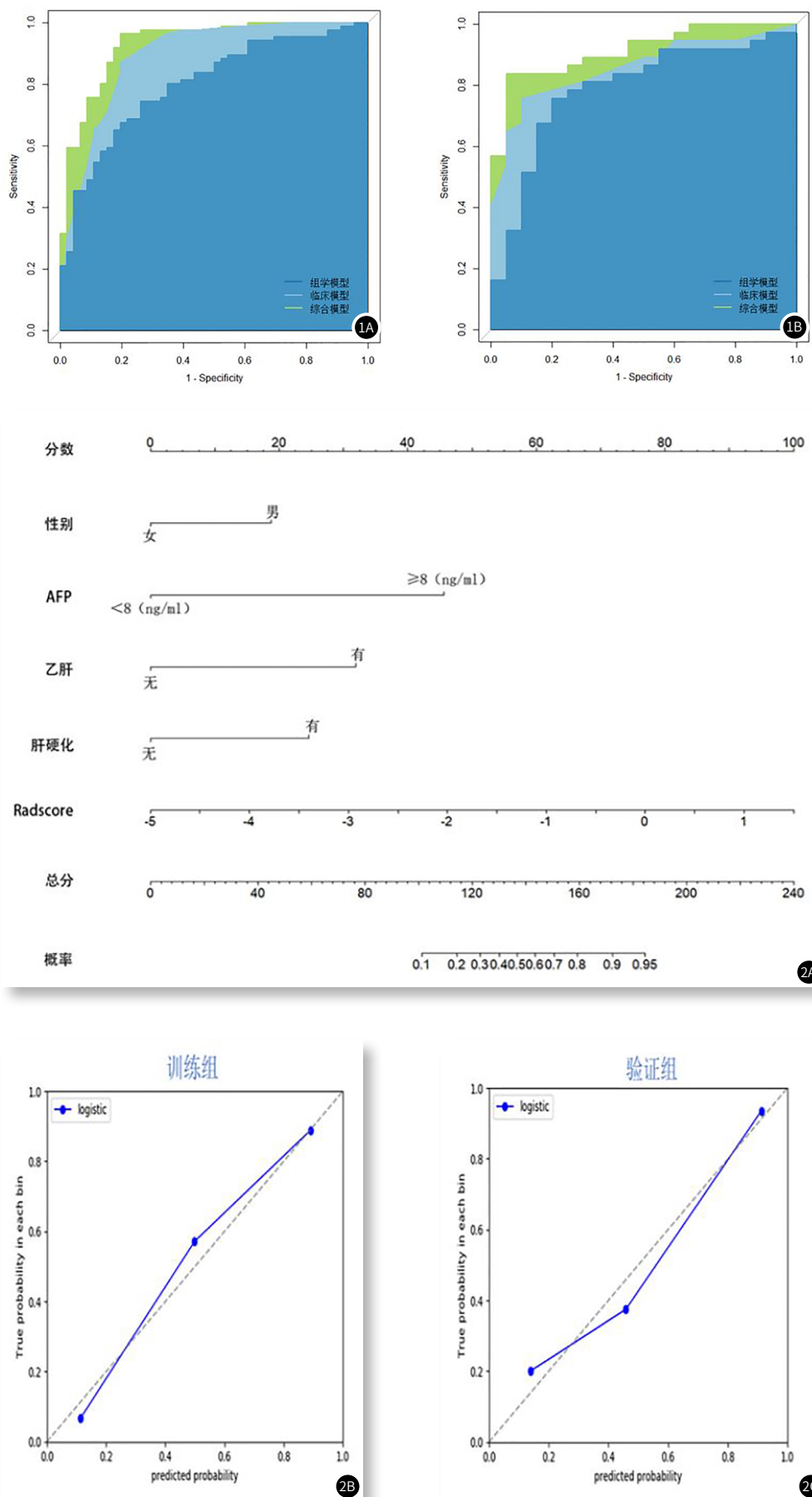


图1 三个模型的ROC分析。图1A: 训练组 (AUC: 临床模型0.863, 组学模型0.802, 综合模型0.925); 图1B: 验证组 (AUC: 临床模型0.818, 组学模型0.795, 综合模型0.901)。**图2** 混合型肝癌独立危险因子的列线图及其校准曲线。图2A: 列线图由各个危险因子的回归系数进行比例缩放, 概率是混合型肝癌患病概率; 图2B~图2C: 模型在训练组和验证组的校准曲线。

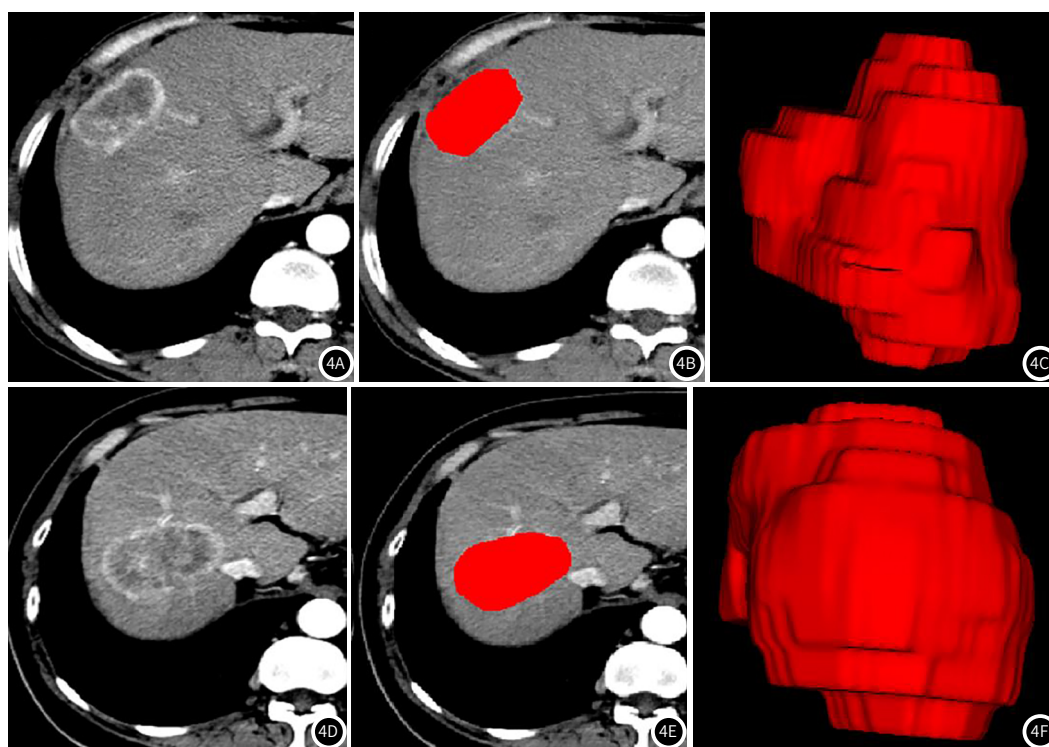
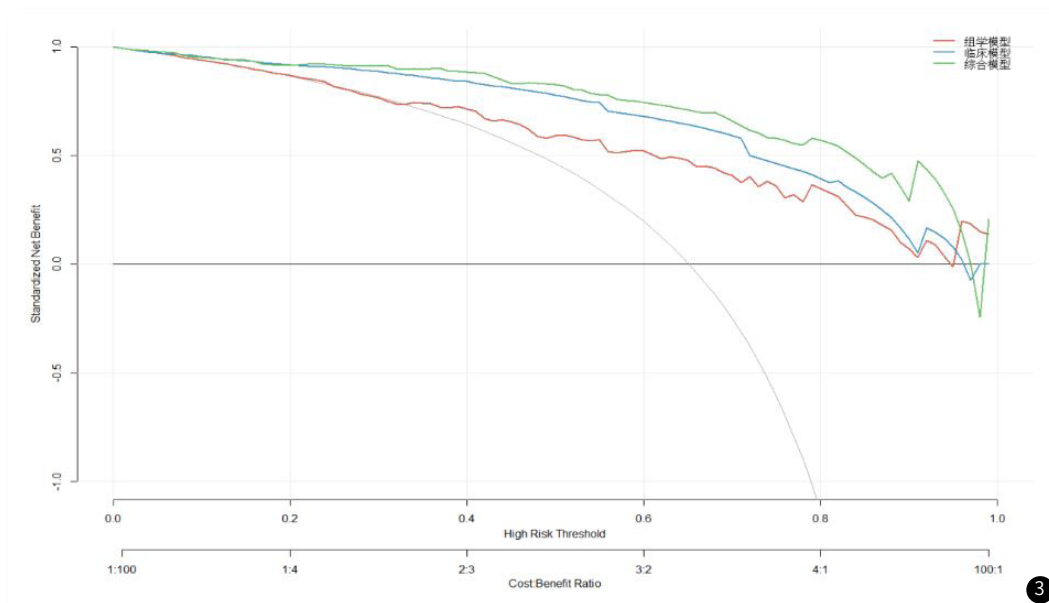


图3 决策曲线分析y轴表示净收益。灰色线代表所有患者都有肝内胆管细胞癌的假设。黑线代表所有患者都患有混合型肝癌的假设。结果表明，综合模型优于全部患者治疗方案。**图4** 典型病例。图4A~图4C: 男，58岁，低分化混合型肝癌。图4D~图4F: 男，61岁，中分化肝内胆管癌。4A、4D: 动脉期的增强CT影像；4B、4E: 肿瘤的分割；4C、4F: 肿瘤分割后的三维图像。

本研究有一些局限性：(1)本研究是回顾性研究，选择性偏见可能存在；(2)本研究是单一中心研究，需要其它中心进行验证。(3)鉴于混合型肝癌的稀少性，样本量较小。

综上所述，radiomics特征可以提高临床危险因素鉴别混合型肝癌与肝内胆管细胞癌的效能，为个性化的临床决策提供新的方法。

参考文献

[1] Petrick J L, Braunlin M, Laversanne M, et al. International trends in liver cancer incidence,

overall and by histologic subtype, 1978-2007 [J]. Int J Cancer, 2016, 139 (7): 1534-1545.

[2] Jung D H, Hwang S, Hong S M, et al. Post-resection prognosis of combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma according to the 2010 WHO classification [J]. World J Surg, 2017, 41 (5): 1347-1357.

[3] Lee J H, Chung G E, Yu S J, et al. Long-term prognosis of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma after curative resection comparison with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma [J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45 (1): 69-75.

(下转第 126 页)

- [4] Futsukaichi Y, Tajiri K, Kobayashi S, et al. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma successfully treated with sorafenib: case report and review of the literature[J]. Clin J Gastroenterol, 2019, 12 (2): 128-134.
- [5] Saboo S S, Krajewski K M, Jagannathan J P, et al. Rapid progression of combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma[J]. Cancer Imaging, 2011, 11 (1): 37-41.
- [6] Sagrini E, Iavarone M, Stefanini F, et al. Imaging of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in cirrhosis and risk of false diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7 (1): 69-77.
- [7] Gera S, Ettel M, Acosta-Gonzalez G, et al. Clinical features, histology, and histogenesis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma[J]. World J Hepatol, 2017, 9 (6): 300-309.
- [8] 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.
- [9] Huang Y, Liu Z, He L, et al. Radiomics signature: a potential biomarker for the prediction of disease-free survival in early-stage (I or II) non-small cell lung cancer[J]. Radiology 2016, 281 (3): 947-957.
- [10] Allen R A, Lisa J R. Combined liver cell and bile duct carcinoma[J]. Am J Pathol, 1949, 25 (4): 647-55.
- [11] Shetty A S, Fowler K J, Brunt E M, et al. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma: what the radiologist needs to know about biphenotypic liver carcinoma[J]. Abdom Imaging, 2014, 39 (2): 310-322.
- [12] Fowler K J, Sheybani A, Parker R A, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: Imaging features and diagnostic accuracy of contrast-enhanced CT and MRI[J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 201 (2): 332-339.
- [13] de Campos R O, Semelka R C, Azevedo R M, et al. Combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma: report of MR appearance in eleven patients[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36 (5): 1139-1147.
- [14] Hwang J, Kim Y K, Park M J, et al. Differentiating combined hepatocellular and cholangiocarcinoma from mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36 (4): 881-889.
- [15] Potretzke T A, Tan B R, Doyle M B, et al. Imaging features of biphenotypic primary liver carcinoma (Hepatocellular carcinoma) and the potential to mimic hepatocellular carcinoma: LI-RADS analysis of CT and MRI features in 61 cases[J]. AJR Am J Roentgenol, 2016, 207 (1): 25-31.
- [16] Li R, Yang D, Tang C L, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: Clinical characteristics, imaging features of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography[J]. BMC Cancer, 2016, 16 (1): 158-168.
- [17] Wang Y, Yang Q, Li S, et al. Imaging features of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma compared with those of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma in a Chinese population[J]. Clin Radiol, 2019, 74 (5): 407. e1-407. e10.
- [18] Tian M X, He W J, Liu W R, et al. A Novel Risk prediction model for patients with combined hepatocellular-cholangiocarcinoma[J]. J Cancer, 2018, 9 (6): 1025-1032.
- [19] Kim S H, Park Y N, Lim J H, et al. Characteristics of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma and comparison with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40 (8): 976-981.
- [20] Ji G W, Zhu F P, Zhang Y D, et al. A radiomics approach to predict lymph node metastasis and clinical outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Eur Radiol. 2019, 29 (7): 3725-3735.
- [21] Banerjee S, Wang D S, Kim H J, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2015, 62 (3): 792-800.