

论 著

基于增强CT影像组学鉴别小肝癌与肝不典型增生结节的应用研究

邢艳虎¹ 黄忠江² 侯跃宏^{1,*}

1.山西省心血管病医院影像科

(山西太原 030000)

2.山西省中医院影像科 (山西太原 030000)

【摘要】目的 利用增强CT影像组学特征构建影像组学模型并绘制诺莫图鉴别小肝癌与肝不典型增生结节。**方法** 收集经病理证实为小肝癌(n=60)与肝不典型增生结节(n=57)患者的临床资料及CT影像数据。于动脉期、门脉期、延迟期CT图像手动勾画肝脏病灶ROI,提取组学特征后行特征降维和筛选,于筛选出的特征中分别选取1-10个特征建立逻辑回归(LR)、支持向量机(SVM)、决策树(DT)模型,利用5倍交叉进行内部验证,以交叉验证集AUC值最高的模型作为最优模型。构建影像组学评分公式并绘制诺莫图。行拟合优度检验评估模型的拟合度,绘制决策曲线评价其净获益。**结果** 最优模型为LR模型,其内部交叉验证AUC值为0.795(95%CI 0.644-0.880),训练组AUC值为0.860(95%CI 0.772-0.936),测试组AUC值为0.807(95%CI 0.650-0.952),模型的校正曲线具有良好的一致性(p=0.970,P>0.05),决策曲线也具有较高的净获益。**结论** 利用肝脏增强CT组学特征构建的影像组学模型能够有效鉴别小肝癌和肝不典型增生结节。

【关键词】 小肝癌; 肝不典型增生结节;
计算机断层扫描; 影像组学

【中图分类号】R445.3

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.07.036

Application of Enhanced CT-based Radiomics in Differentiating Small Hepatocellular Carcinoma from Hepatic Dysplastic Nodules

XING Yan-hu¹, HUANG Zhong-jiang², HOU Yue-hong^{1,*}

1.Department of Imaging, Shanxi Cardiovascular Hospital, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China

2.Department of Imaging, Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China

ABSTRACT

Objective Constructing a radiomics model and nomogram using contrast-enhanced CT radiomics features to differentiate small hepatocellular carcinoma from hepatic dysplastic nodules. **Methods** The clinical data and CT imaging data of patients with pathologically confirmed s-HCC (n=60) and HDN (n=57) were collected. The ROI of liver lesions was manually sketched on the CT images of the arterial phase, portal phase, and delayed phase. Radiomics features were extracted, and then feature dimension reduction and screening were performed. Among the selected features, 1-10 features were selected respectively to establish logistic regression (LR), support vector machine (SVM) and decision tree (DT) models, and five-fold cross-validation was used for internal verification. The model with the highest AUC value in the cross-validation set was taken as the optimal model. Build a radiomics scoring formula and draw a nomogram. A goodness-of-fit test was performed to evaluate the fit degree of the model, and a decision curve was drawn to evaluate its net benefit. **Results** The optimal model is the LR model with the internal cross-validation AUC value of 0.795(95%CI 0.644-0.880), the training group AUC value of 0.860 (95%CI 0.772-0.936), and the test group AUC value of 0.807 (95%CI 0.650-0.952), the calibration curve of the model has good agreement (P=0.970,P>0.05), and the decision curve also has a high net benefit. **Conclusion** A radiomics model constructed using the radiomics features of liver-enhanced CT can be used as an effective tool for the identification of small hepatocellular carcinoma and hepatic dysplastic nodules.

Keywords: Small hepatocellular Carcinoma; Hepatic Dysplastic Nodule; Computed Tomography; Radiomics

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为全球致死率第二的原发性恶性肿瘤,中国HCC新发病例数占世界HCC新发病例总数的一半以上^[1-3],单个癌结节最大直径不超过3厘米或两个癌结节直径之和不超过3厘米的肝癌称为小肝癌(small-hepatocellular carcinoma, s-HCC)^[4]。肝不典型增生结节(hepatic dysplastic nodule, HDN)属于HCC的癌前病变,可由良性转变为恶性而发展为HCC,准确鉴别s-HCC与HDN对于HCC患者的早期治疗及预后都有着重要意义^[5]。但是s-HCC与HDN的影像表现相近,仅凭影像科医师个人的主观经验难以做出较为准确的诊断。影像组学作为新兴的影像分析技术,可高通量提取影像图像中的定量特征,能以非侵入性的方式反映s-HCC与HDN的异质性^[6],本研究的目的即基于增强CT影像组学特征构建影像组学模型并绘制诺莫图以鉴别s-HCC与HDN,为临床诊治工作提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2019年6月至2022年6月于我院经肝脏手术病理证实为s-HCC(n=60)与HDN(n=57)患者的临床资料及CT影像数据。

纳入标准:经病理证实为s-HCC或HDN的患者;术前1周内于我院行腹部增强CT的患者;肝内结节最大直径≤3cm的患者;临床病史资料完备及影像图像符合诊断标准的患者。排除标准:摄片前行介入治疗或行肝切除术者;肝内结节最大直径>3cm者;因运动伪影等因素而图像质量不佳者。

1.2 CT图像采集 采用GE Discovery 750HD CT扫描设备,宝石能谱成像(gemstone spectral imaging, GSI)模式,扫描范围自膈顶部至双肾下极。扫描参数:管电压为140 kVp和80 kVp瞬时(0.5ms)切换,自动mAs调制,螺距0.984。采用双筒高压注射器经外周静脉注射碘海醇(350mgI/mL)80~100ml,流率3.0~3.5mL/s。采用自动扫描激发软件(SmartPrep, GE Healthcare)确定扫描的肝动脉期,注射对比剂12s后,利用trigger技术检测腹主动脉内对比剂浓度变化,达到100HU时触发扫描,于动脉期30s后进行门静脉期扫描,门脉期60s后行延迟期扫描。

1.3 感兴趣区勾画及特征提取 将原始CT图像导入ITK-SNAP^[7](Version 3.8.0, www.itksnap.org)医学图像处理软件中,由2名有5年以上影像诊断经验的主治医师对动脉期、门脉期、延迟期肝脏内病灶进行勾画作为感兴趣区(region of interest, ROI),勾画时不能超出病灶边缘(±1mm),完成后储存为3D-ROI(图1)。使用Pyradiomics工具箱(Version 1.3.0, https://github.com/Radiomics/pyradiomics)对ROI进行分析,于原始图像及小波滤波衍生图像中提取形态特征、直方图特征、纹理特征和高阶特征,

【第一作者】邢艳虎,男,主治医师,主要研究方向:胸腹部影像诊断。E-mail: 629566050@qq.com

【通讯作者】侯跃宏,女,主任医师,主要研究方向:胸腹部影像诊断。E-mail: houyuehong0102@163.com

之后对两名医师勾画的ROI进行一致性分析, 计算组内相关系数(interclass correlation coefficient, ICC), ICC<0. 80认为一致性好; 0. 60<ICC≤0. 80, 一致性中等; 0. 40<ICC≤0. 60, 一致性一般; 0. 10<ICC≤0. 40, 一致性差; ICC<0. 1 则无一致性。

1.4 特征筛选及组学模型构建 将117例患者按7: 3的比例随机分成训练组(n=82)和测试组(n=35), 利用合成少数类过采样技术(synthetic minority oversampling technique, SMOTE)解决样本不平衡的问题, 使用平均归一化技术(mean normalization, MN)对特征进行标准化处理, 使用皮尔森相关系数(pearson correlation coefficient, PCC)法进行降维, 选择方差分析(Analysis of Variance, ANOVA)进行特征选择, 于筛选出的特征中分别选取权重最高的1-10个特征使用逻辑回归(logistic regression, LR)、决策树(Decision Tree, DT)及支持向量机(support vector machine, SVM)进行建模, 用5倍交叉验证法进行内部验证, 以交叉验证集受试者工作特性曲线(receiver operating curve, ROC)下面积(area under curve, AUC)最高的模型作为最优模型。

1.5 构建影像组学标签及诺莫图 对最优组学模型的特征进行LR回归建立影像组学评分公式, 计算每位患者的组学评分值, 根据影像组学评分值绘制诺莫图。用拟合优度检验测试模型拟合度, 并制作校正曲线。绘制决策曲线(decision curve analysis, DCA)分析模型鉴别s-HCC与HDN的最大净获益。

1.6 统计学分析 统计学分析使用SPSS(Version 25.0, IBM SPSS software)进行处理, 计数资料用独立样本t检验, 计量资料用X²检验或Fisher精确检验, P<0.05认为差异有统计学意义。使用FAE(Version 3.6.0, key laboratory of magnetic resonance)绘制ROC曲线, 使用R软件(Version 4.2.1, <https://www.r-project.org>)中的RMS库绘制诺莫图, 用Generalhoslem库进行拟合优度检验并绘制校正曲线, 使用dca.R库绘制DCA曲线。

2 结果

2.1 一般资料比较 将117例患者按7: 3的比例随机分成训练组和测试组, 训练组共82例, 其中s-HCC患者42例, HDN患者40例; 测试组共35例, 其中s-HCC患者18例, HDN患者17例, 比较训练组与测试组的一般临床资料(表1), 显示差异无统计学意义(P>0.05)。

2.2 特征提取及一致性分析 于原始图像及小波滤波衍生图像ROI中提取形态特征、直方图特征、纹理特征和高阶特征等共计1886个, 后对两名医师勾画的ROI行一致性分析, 最终两者ICC为0.855~0.916, 说明经此两名医师勾画的ROI提取的特征具有较好的稳定性和重复性, 符合研究需求。

2.3 组学模型构建及效能 经特征筛选后发现选取权重最高的前5个特征构建的LR模型其交叉验证AUC值最高(图2), 为0.795(95%CI 0.644-0.880), 以此模型作为最优模型, 5个特征有4个来自动脉期, 1个来源于门脉期(图3), 对该5个特征进行LR回归构建影像组学评分公式: $Rad_Score = -0.0203 - 0.3289 \times Venous_phase_wavelet_LLL_ngtdm_Strength - 0.9492 \times Arterial_phase_wavelet_LHL_glslzm_SmallAreaEmphasis - 1.9309 \times Arterial_phase_wavelet_LLH_firstorder_Skewness + 1.6566 \times Arterial_phase_wavelet_LLL_firstorder_InterquartileRange - 2.2637 \times Arterial_phase_gradient_glslzm_ZoneEntropy$ 。绘制该模型的ROC(图4)曲线并计算AUC值(表2)。

2.4 诺莫图绘制及评估 根据影像组学评分值绘制诺莫图(图5), 诺莫图显示了LR模型预测s-HCC的风险系数。拟合优度检验显示校正曲线(图6)所建模型的校正曲线具有较好的一致性(P=0.970, P>0.05), DCA分析(图7)示模型在0.071~0.793的范围内被认为全是s-HCC或全是HDN将获得更多的净收益。

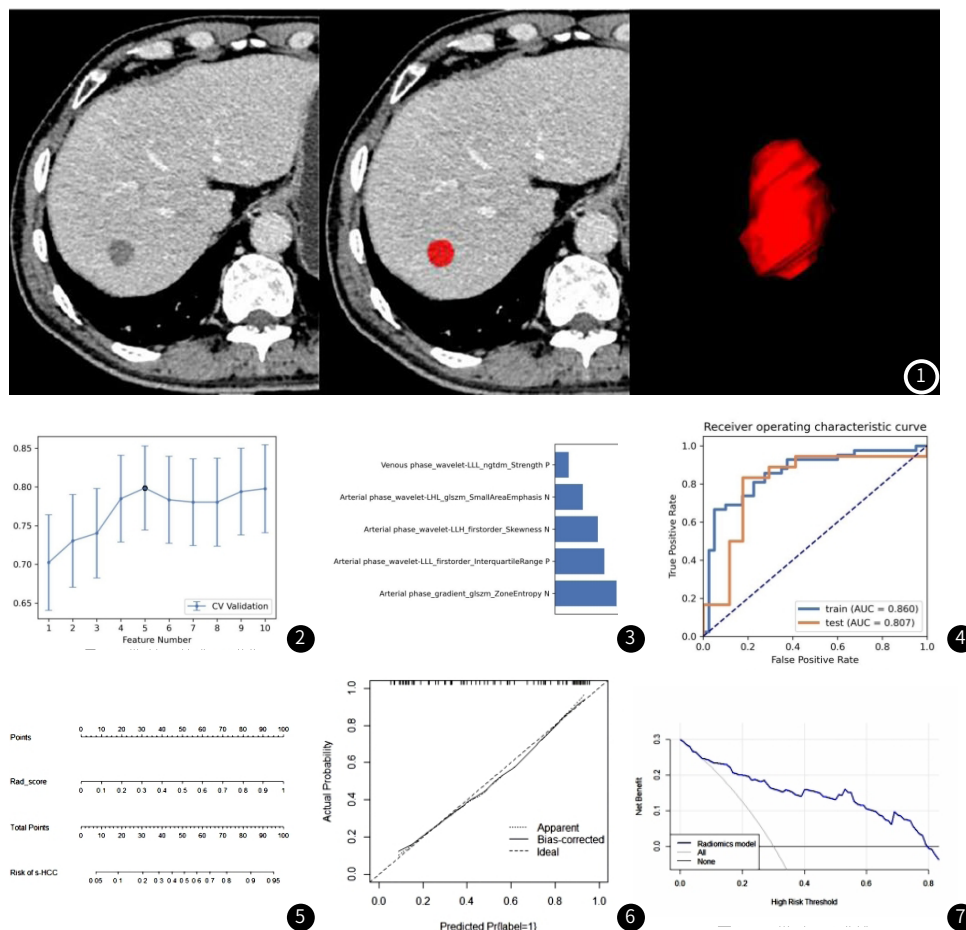


图1 ROI勾画及3D重建; 图2 LR模型交叉验证集AUC值; 图3 最优特征权重图; 图4 LR模型ROC曲线; 图5 LR模型诺莫图; 图6 LR模型校正曲线; 图7 LR模型DCA曲线

表1 临床特征分析

	男/女	年龄(岁)	s-HCC/HDN	病灶最大径(cm)
训练组(n=82)	47/35	55.646±11.785	42/40	2.379±0.394
测试组(n=35)	20/15	54.771±14.169	18/17	2.473±0.332
t/ x ²	<0.001	0.346	<0.001	-1.244
P	0.986	0.730	0.984	0.216

表2 LR模型诊断性能

	AUC	准确率	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
训练组	0.860(95%CI 0.772-0.936)	0.805	0.667	0.950	0.933	0.731
测试组	0.807(95%CI 0.650-0.952)	0.829	0.833	0.823	0.833	0.823

3 讨论

HCC是原发于肝脏的恶性肿瘤，预后差，致死率高。HDN为良性肝结节向HCC转变的临界状态，s-HCC为直径≤3cm的HCC，当HDN出现基质浸润或动脉供血时，s-HCC与HDN具有相似的影像表现，这对于影像医师而言是一种挑战^[8-10]。临床医师对于s-HCC与HDN有着截然不同的临床决策，且两者预后也大相径庭，故s-HCC与HDN的鉴别具有重要的临床意义^[11]。CT检查作为一种无创的手段是筛查肝脏疾病的重要工具，基于CT的影像组学目前也在评估肝脏形态和结构变化的方面表现出潜力，与传统的视觉评估不同，它可以基于定量指标对这些变化进行客观和全面的评估^[12-15]。

国内外学者研究发现肝脏影像组学在鉴别肝脏结节类型及评估预后方面具有显著特异性，如Mokrane等^[16]利用影像组学以EASL指南^[4]为金标准基于肝脏增强CT动脉期及门脉期组学特征构建评估不确定性肝硬化结节的风险预测模型，该模型能精准预测恶性肝结节，测试集AUC值可达0.66。Bakr等^[17]基于肝脏动脉期、门脉期影像组学特征构建预测HCC微血管浸润的风险模型，AUC值达0.76，证明肝动脉期、门脉期中的影像组学特征可以作为肝微血管瘤栓(microvascular invasion, MVI)潜在的生物标志物。Zheng等人^[18]开发了结合CT影像组学和临床变量的诺莫图模型预测孤立性HCC手术切除后的无复发和总生存结局，结果显示诺莫图模型较传统分期有更高的预测性能(C-index:Nomogram,0.714;AJCC,0.575;BCLC,0.574;JIS,0.601;HKLC,0.628)。

目前国内外少有基于增强CT影像组学鉴别s-HCC与HDN的研究^[19]。本研究利用影像组学技术提取肝脏增强CT动脉期、门脉期、延迟期肝结节内影像组学特征1886个，经降维和特征筛选后发现选取权重最高的前5个特征所构建模型最优，AUC值可达0.860。选取的5个特征中有4个是动脉期特征，1个是门脉期特征，未包含延迟期特征。本研究通过对5个特征进行逻辑回归构建出影像组学评分公式，影像组学评分可将人眼观察不到的高维影像特征转化为定量化的数值提供客观的预测信息。尽管Mokrane等^[16]也是利用影像组学以肝脏增强CT动脉期及门脉期组学特征构建不确定性肝硬化结节的风险预测模型并取得理想结果，但是他们并未细分高风险结节与低风险结节的具体分型，本研究的优势在于将研究重点聚焦于区分s-HCC与HDN，这将为临床诊疗提供更为精准、更有价值的参考信息。

本研究存在一些局限性，首先，本研究属于回顾性单中心研究，之后需行前瞻性研究并收集其他医疗中心数据对该模型进行验证，进一步检验其鲁棒性及适用性。其次本研究纳入样本数较少，此后需扩充数据进行模型训练，进一步提高模型的准确率及鉴别性能。小样本实验论证了影像组学技术应用于影像诊断的可行性，多中心、大样本是未来影像组学技术应用于临床的关键^[20]。

综上所述，本研究利用影像组学技术基于肝脏增强CT双期图像提取鉴别s-HCC与HDN的相关影像组学特征，构建影像组学评分公式并绘制诺莫图，所建模型具有较高的准确率、校准能力及临床净获益，可作为鉴别s-HCC与HDN的有效辅助工具，为临床医师术前制定诊疗方案提供可靠信息。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.

[2] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2018, 67 (1): 358-380.

[3] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (1): 7-33.

[4] Ronot M, Fouque O, Esvan M, et al. Comparison of the accuracy of AASLD and LI-RADS criteria for the non-invasive diagnosis of HCC smaller than 3 cm [J]. J Hepatol, 2018, 68 (4): 715-723.

[5] 郝敬军, 庄伟雄, 崔凌, 文海忠. 小肝细胞癌的不典型CT表现分析 [J]. 罕少疾病杂志, 2019, 26 (1): 63-65+2.

[6] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data [J]. Radiology, 2016, 278 (2): 563-77.

[7] Paul A Yushkevich, Joseph Piven, Heather Cody Hazlett, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability [J]. Neuroimage, 2006, 31 (3): 1116-28.

[8] Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Semin Diagn Pathol, 2017, 34 (2): 153-159.

[9] 刘文浩, 夏军. 肝血管平滑肌脂肪瘤与非肝硬化肝细胞癌: CT/MR鉴别诊断与病理对照研究 [J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28 (5): 59-62.

[10] 毛东伟, 余卫民, 柴丽娟. 多层螺旋CT和磁共振成像对肝细胞癌肿瘤结节的诊断价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (04): 96-99.

[11] Gazelakis K, Majeed A, Kemp W, et al. Liver disease severity predicts carcinogenesis of dysplastic liver nodules in cirrhosis [J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 20954.

[12] Li Y, Zhang Y, Fang, et al. Radiomics analysis of [18F]FDG PET/CT for microvascular invasion and prognosis prediction in very-early- and early-stage hepatocellular carcinoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48 (8): 2599-2614.

[13] Ji GW, Zhu FP, Xu Q, et al. Machine-learning analysis of contrast-enhanced CT radiomics predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after resection: A multi-institutional study [J]. EBioMedicine, 2019, 50: 156-165.

[14] Nie P, Wang N, Pang J, et al. CT-Based Radiomics Nomogram: A Potential Tool for Differentiating Hepatocellular Adenoma From Hepatocellular Carcinoma in the Noncirrhotic Liver [J]. Acad Radiol, 2021, 28 (6): 799-807.

[15] 金玉梅, 王叶武, 张军, 等. 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 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (11): 118-122+126.

[16] Mokrane FZ, Lu L, Vasseur 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.

[17] Bakr S, Echegaray S, Shah R, et al. Noninvasive radiomics signature based on quantitative analysis of computed tomography images as a surrogate for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a pilot study [J]. J Med Imaging (Bellingham), 2017, 4 (4): 041303.

[18] Zheng BH, Liu LZ, Zhang ZZ, et al. Radiomics score: a potential prognostic imaging feature for postoperative survival of solitary HCC patients [J]. BMC Cancer, 2018, 18: 1148.

[19] Kanata N, Yoshikawa T, Ohno Y, Kanda T, et al. HCC-to-liver contrast on arterial-dominant phase images of EOB-enhanced MRI: comparison with dynamic CT [J]. Magn Reson Imaging, 2013, 31 (1): 17-22.

[20] Rizzo S, Botta F, Raimondi S, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis [J]. Eur Radiol Exp, 2018, 2 (1): 36.

(收稿日期: 2022-09-09)
(校对编辑: 朱丹丹)