•腹部影像学 •

基于多序列 MRI 影像组学评分及临床参数预测肝细胞癌微血管 浸润的 nomogram 模型研究

刘小芳,汪清华,杨洪安,肖琼,廖建,高阳,谭永明

【摘要】 目的:基于肝细胞癌(HCC)患者的临床资料及多模态肝脏影像组学分析建立机器学习模 型,探讨此模型术前预测 HCC 微血管浸润(MVI)的价值。方法:回顾性分析 2020 年 3 月-2021 年 9 月在本院经病理证实为原发性 HCC 的 130 例患者的术前肝脏 MRI 及临床资料。基于病理检查结果, 将患者分为 MVI 阳性组及 MVI 阴性组。记录患者的各项术前临床资料。所有患者术前行 MRI 检查, 检查序列包括 T₂WI、DWI 和 ADC 以及 Gd-EOB-DTPA 对比增强动脉期、门脉期、延迟期和肝胆期 T_1WI 共7个序列。由放射科医师评估肿瘤的常规影像特征。自7个序列的图像上分别提取影像组学 特征并进行降维,然后采用线性支持向量机(SVM)方法构建预测 MVI 的预测模型。再将所有序列图 像提取的特征整合,经降维分析后最终筛选出6个最佳组学特征并采用线性 SVM 方法构建多序列联 合组学模型,然后基于此多序列联合组学模型计算每例患者的放射组学评分(Radscore)作为后续建模 特征。最后共采用了5种机器学习算法对上述三类资料(即临床资料、常规影像特征、组学特征)中筛选 出的特征进行综合模型的构建,包括线性的支持向量机(linear SVM)、带 rbf 核函数的支持向量机(rbf-SVM)、逻辑回归(LR)、随机森林(RF)和 XGBoost(XGB)。采用 ROC 曲线及概率校准曲线验证并评 估单一或联合模型预测 MVI 的效能,根据受试者工作特性(ROC)曲线下面积选择最优模型。结果:临 床指标及常规影像学特征中甲胎蛋白浓度、动脉期瘤周增强、肿瘤最大直径、肿瘤边缘、肿瘤生长模式、 瘤内出血以及静脉侵犯征象(RVI)是 MVI的独立预测因子。在7种单序列及多序列联合组学模型中, 以多序列联合模型的诊断效能为最佳(在训练集中的 AUC=0.913,95%CI:0.822~1.000)。建立的 5 个机器学习综合模型中 rbf-SVM 模型的预测效能最好。相较于 Radscore(测试集: AUC=0.879,95% CI=0.755~1.000)、临床病理(测试集:AUC=0.629,95%CI=0.453~0.805)和常规影像特征预测模 型(测试集:AUC=0.567,95%CI=0.384~0.751),Radscore 结合临床-病理参数及常规影像特征构建 的综合模型列线图(测试集:AUC=0.968,95%CI=0.920~1.000)表现出最优的预测效能。结论:联 合临床指标、常规 MRI 征象及组学特征构建的多参数机器学习模型在术前预测 HCC 微血管浸润方面 具有较高的效能,对于手术方案的制定及疾病预后的评估具有一定的指导意义。

【关键词】 影像组学; 磁共振成像; 肝细胞癌; 微血管浸润; 机器学习; 预测模型

【中图分类号】R445.2;R735.7 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2023)08-1018-08 DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.08.011 开放科学(资源服务)标识码(OSID):



A nomogram model for predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma based on multi-sequences MRI radiomics score and clinical-pathology-imaging parameters LIU Xiao-fang, WANG Qinghua, YANG Hong-an, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

(Abstract) Objective: Established a radiomics machine learning model based on multimodal MRI and clinical data, and to analyze the preoperative prediction value of this model for microvascular invasion (MVI) of hepatocellular carcinoma (HCC). Methods: The preoperative liver MRI data and clinical information of 130 patients with pathologically confirmed HCC were retrospectively studied. The patients were divided into MVI-positive (MVI+) group and MVI-negative (MVI-) group based on

作者单位:336500 江西新余,新余市人民医院影像中心(刘小芳、肖琼、廖建、高阳);330006 江西南昌,南昌大学第一附属医院影像科(汪清华、杨洪安、谭永明)

作者简介:刘小芳(1989一),男,江西吉安人,硕士研究生,主治医师,主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者:谭永明, E-mail: 627871378@qq. com

基金项目:江西省医学影像临床研究中心项目(20223BCG74001);江西省研究生创新专项资金项目(YC2023-B078)

postoperative pathology. The preoperative clinical indicators of patients were recorded, including AFP, ALB, ALP, ALT, AST, APTT, CA12-5, CA12-9, CB, CEA, FIB, GR, PT, TB and γ-GLU. All patients underwent preoperative MRI examination, 7 sequences were scanned, including T₂WI, DWI, ADC, and Gd-EOB-DTPA contrast-enhanced T_1 WI of four phases (arterial phase, portal phase, delayed phase, and hepatobiliary phase). The conventional imaging features of tumors on the 7 sequences were evaluated by a radiologist. After a series of dimensionality reduction analysis, six features were finally screened out after extracting image omics features from seven sets of images, and then a prediction model of preoperative microvascular invasion was established using linear support vector machine (linear-SVM), support vector machine with rbf kernel function (rbf-SVM), logistic regression (LR), Random forest (RF) and XGBoost (XGB) algorithms. Based on the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve, the model with the best performance was selected out, and the Radscore of each patients was calculated. Finally, establish Radscore, clinical pathology conventional imaging prediction models, and combined nomogram models, and draw column charts of combined nomogram models. Verify and evaluate the predictive MVI performance of single or joint models using ROC and probability calibration curves. Results: Among clinical indicators and conventional imaging features, Alpha-fetoprotein concentration, peritumor enhancement, maximum tumor diameter, smooth tumor margins, tumor growth pattern, presence of intratumor hemorrhage, and RVI were independent predictors of MVI. rbf-SVM performs best among the five machine learning models established. Compared to a single Radscore (validation set: AUC=0.879,95% CI=0.755~1.000), clinical pathology (validation set: AUC=0.629,95% CI=0.453~0.805), and conventional imaging prediction models (validation set: AUC = 0. 567, 95 % CI = 0. 384 \sim 0. 751), the combined nonogram model of Radscore combining clinical pathological parameters and conventional imaging features (test set: AUC = 0.968, 95% CI = $0.920 \sim 1.000$) showed the best predictive performance. Conclusion: The multi-parameter machine learning model constructed by combining clinical indicators, conventional MRI signs, and radiomics features has high efficiency in predicting HCC microvascular infiltration before surgery, and has certain guiding significance for the formulation of surgical plans and the evaluation of disease prognosis.

[Key words] Radiomics; Magnetic resonance imaging; Hepatocellular carcinoma; Microvascular invasion; Machine learning; Predictive model

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最 常见的原发性肝癌,其发病率有逐年增加的趋势^[1,2]。 目前手术治疗是其主要治疗方法^[3]。然而 HCC 患者 的 5 年总体生存率只有 18%,术后复发和转移仍然是 HCC 患者预后差的主要原因^[2,4,5]。

HCC 微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 的定义为在显微镜下发现肝脏微血管内有癌细胞 巢^[6]。大量研究表明, MVI 是 HCC 复发和患者总体 生存率低的独立预测因子^[7-9]。基于 HCC 患者的术 前 MVI 状态选择适合的治疗方案是降低 HCC 复发 的有效方法, 扩大切除范围以及辅助治疗或靶向治疗 可以通过根除微小癌灶的转移来显著提高 MVI 阳性 患者的生存率^[10-11]。因此, 术前准确预测 MVI 状态 对手术决策和选用其它辅助治疗策略以改善患者预后 具有重要的临床意义。然而, 肿瘤内部的异质性导致 术前活检对于 MVI 的诊断并不可靠, 准确评估目前只 能依赖于术后样本的组织病理学检查^[9,12]。近年来, 许多研究试图从临床资料及影像学表现中探寻术前预测 MVI 状态的生物标记物,研究的临床指标如肿瘤大 小、数量和甲胎蛋白等,但这些参数的预测效果欠佳, 影像学特征如不规则边缘、瘤周增强等相对优于临床 参数的预测效果,但整体效果亦欠佳^[12-15]。

放射组学(Radiomics)可定量提取图像的特征信息并应用于临床决策支持系统,能提高疾病鉴别诊断能力和预后预测的效能^[16-17]。放射组学已在恶性肿瘤亚型分类及预后预测中取得了较好的效果^[18-20]。已有研究者将放射组学应用于 HCC 患者 MVI 状态的预测,如刘畅等^[21]采用 CT 增强放射组学特征、临床参数结合影像学常规征象的方法来构建 MVI 预测模型,预测效能一般,但 CT 图像序列少、提供的信息相对单一。Chong 等^[22]基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 进行放射组学特征的提取和建模,但其构建模型时使用的算法单一,降低了模型的适用范围。我们的假设是,基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 及临床参数建立的多种

机器学习模型应该能够更加全面地对肝癌患者的 MVI 状态进行预测。基于此,本研究通过建立并验证 包含 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的多参数、多序列影 像组学机器学习模型,旨在探讨影像组学结合人工智 能技术在预测 HCC 患者术前 MVI 状态方面的临床 应用价值。

材料与方法

1. 研究对象

本项回顾性研究得到了本院机构审查委员会的批准,系回顾性研究,免除了需签署书面知情同意书的要求。

将 2020 年 3 月-2021 年 9 月在本院经手术病理 证实的 130 例 HCC 患者纳入此项研究。其中,男 112 例,女 18 例,平均年龄(53.96±10.02)岁。纳入标准: ①术前行 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查,影像资料 完善;②术前影像学检查显示患者无明确的肝内血管 侵犯、胆管或血管内癌栓形成及肝内外转移灶等表现; ③无其它肝脏疾病(肝切除术、肝脏移植、放化疗、射频 消融、经动脉化疗栓塞术、射频消融术和免疫抑制治疗 等)治疗史;④有完整的术前实验室检查及术后组织病 理学检查结果。研究对象筛选及分组流程如图 1 所示。

2. MRI 扫描方法

使用 Siemens Magnetom Trio Tim System 3.0T 磁共振扫描仪,扫描序列主要包括横轴面 FS-T₂WI、 DWI(b=0和800s/mm²)和三维容积T₁WI序列四期 DCE-MRI,各序列具体扫描参数详见表1。增强扫描 使用的对比剂为钆氧酸二钠,剂量0.025 mmol/kg,动 脉期(arterial phase, AP)、门脉期(Portal venous phase, PVP)、平衡期(transitional phase, TP)和肝胆 期(hepatobiliaryphase, HBP)的延迟时间分别为20~ 30 s、60~70 s、180 s 和 20 min。



3. 实验室检查及组织病理学检查

图1 研究对象流程图。

	表	1	主要	MRI	序	列	的	扫	描	参	数
--	---	---	----	-----	---	---	---	---	---	---	---

序列	TR/ms	TE/ms	视野/mm ²	矩阵	层厚/mm
$T_2 WI$	10000	85.44	360×288	320 imes 260	3
DWI	2000	48	360×288	268×216	5
DCE-MRI	4.56	2.05	360 imes 288	$320\! imes\!260$	3

本研究采集的术前常规实验室检查指标包括丙氨 酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、天门 冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清总胆红素(serum total bilirubin,TB)、结 合胆红素(conjugated bilirubin,CB)、血清白蛋白(serum albumin,ALB)、γ-谷氨酰转移酶(γ-glutamyltransferase,γ-GLU)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)、甲胎蛋白(serum alpha-fetoprotein,AFP)、癌胚 抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、糖类抗原 (carbohydrate antigen,CA)12-5、CA19-9、凝血酶原时 间 prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time,APTT)和纤 维蛋白原(fibrinogen,FIB)。

所有患者在 MRI 扫描及常规实验室检查后的两 周内行肝脏肿瘤切除术,所有标本采用 7 点基线采集 法进行采集^[9]。由一位病理科医师对标本特征进行评 估,并由另一位资深病理科医师进行审核,评估特征包 括肿瘤大小、数目和分化程度、MVI 有无及等级、肝纤 维化分级。MVI 阳性标准为高倍显微镜下发现微血 管内有癌细胞巢,其中每个高倍显微镜视野下在 1~5 个血管内看到癌栓或癌巢,定义为 M1 期,6 个及以上 血管内可见癌栓或癌巢为 M2 期。

4. 常规影像学评估

由两位放射科医师在各序列 MRI 图像上对 HCC 的常规影像学特征进行评估,意见不一致时由第三位 放射科医师加入讨论,最终达成一致意见。评估的特 征主要包括肿瘤最大直径、肿瘤边缘是否光滑、是否存 在假包膜、动脉期是否有瘤周增强、肿瘤的生长模式、 瘤内有无坏死、出血和静脉侵犯征象(radiological signs of venous invasion, RVI)。

借鉴 Banerjee 等^[23] 基于 CT 特征构建的预测 MVI 的 RVI 简易模型,我们定义基于 MRI 特征的 RVI 必须满足以下条件才可被判定为阳性:①静脉期 肿瘤内部可见持续强化的血管影;②可观察到部分或 完全包围肿瘤的瘤周低信号带;③在没有②中描述的 情况时,肿瘤与邻近肝实质之间有局灶性明显强化差 异。

5. 影像组学分析

将所有患者按照7:3的比例随机分为训练集 (n=91)和测试集(n=39)。放射组学工作流程如图2 所示,主要包括图像预处理、肿瘤分割、特征提取和筛



图2 影像组学分析流程图。

选、模型的构建和评价等步骤。除肿瘤分割外,所有放射组学分析均使用 python3.7.1 软件(https://www.python.org)来完成。

首先,对7个序列(T₂WI、DWI、ADC、AP、PVP、 TP和HBP)的肿瘤原始图像进行重采样、灰度值标准 化以及灰度离散化,使所有同序列的图像转化为层数 和分辨率相同的标准化图像格式,且灰度值在 $\mu\pm$ SD 范围内(其中 μ 为容积 ROI内的平均灰度值,SD 为灰 度值的标准差)。

随后,采用 3D-slicer 4.11 软件(https://www. slicer.org)对肿瘤进行分割。具体方法为分别在每个 MRI 序列的横轴面图像上,沿肿瘤的边界逐层勾画 ROI,软件即可重建出肿瘤的容积感兴趣区(volume ROI,VOI)。肿瘤的分割由两位经验丰富的放射科医 师独立完成,他们对患者除肿瘤位置外的临床病理信 息均不知情。

特征提取使用 python3.7.1 中的 pyradiomics 软件包(http://www.radiomics.io/pyradiomics.html), 从训练集中每个序列图像上每个病灶的 VOI 中共提 取 107 个影像组学特征,包括肿瘤形状、大小、纹理等 类型的特征,每个特征的具体介绍见于官网 https:// pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/index.html。 信度评价采用组内相关系数(ICC)。选择观察者内和 观察者间 ICC 值均大于 0.9(表明稳定性良好)的组学 特征进行后续研究。首先,对每个序列提取的各项特 征值进行标准化,标准化公式为:

$$\vec{x}_{n}$$
 normalzied = $\frac{\vec{x}_{n} - \vec{x}_{n}}{\sqrt{x_{1n}^{2} + x_{2n}^{2} + \dots + x_{nn}^{2}}}$ (1)

其中 是某特征 n 的值, 是所有特征的平均值。

然后,采用两独立样本 t 检验对所有组学特征在 MVI+组与 MVI-组之间的差异进行分析,筛选出在 两组间差异具有统计学意义(P < 0.05)的组学特征; 最后,使用最小绝对收缩和选择算法(least absolute shrinkage and selection operator,LASSO)进一步对组学 特征进行筛选(图 3),获得每个序列的最优组学特征。

6. 预测模型的构建、验证和效能分析

在训练集中,基于7个序列的最优影像组学特征, 使用核函数为 linear 的支持向量机(support vector machine,SVM)方法进行各序列影像组学建模,采用 五折交叉验证合并网格搜索技术对模型的参数"gamma"和"C"进行优化,选出在训练集中表现最佳的参数 组合,并在测试集中使用 AUC、敏感度和特异度等指 标验证每个序列组学模型的预测效能。为了综合每个 序列的优秀特征,我们将所有从单序列中提取出的用 于建模的最佳特征集合后再次采用 LASSO 进行特征 筛选,然后采用上述的 SVM 建模方法建立多序列联 合模型。用于构建各模型的最终特征见表 1。为了定 量分析 HCC 患者发生 MVI 的相对风险,SVM 模型 的输出结果被转换为概率分数,定义为 R 评分,其取 值范围为 0~1。

最终的综合模型为多类型变量共同构建的模型,包括基于组学模型的 R 评分以及上述步骤中筛选出的实验室指标和常规影像学特征,模型构建方法包括随机森林(RF)、支持向量机(rbf-SVM)、逻辑回归(LR)和 XGBoost 四种,建模过程中与计算 R 评分时相同,在训练集中使用五折交叉验证及网格搜索进行参数调优并挑选出表现最佳的模型,然后在测试集中对模型的效能进行评估,评估方法包括ROC曲线和



图 4 不同模型预测 MVI 的 ROC 曲线。a)训练集;b)测试集。 图 5 不同模型在测试集中的校准曲线及 Brier 分数。各模型的校准曲线与完美校准曲线(即 45°对角线)均较为贴合,从 Brier 分数来看,随机森林模 型得分最少,说明其概率预测更准确。

模型校准曲线。

7. 统计分析

分别采用 python4. 1. 2、R4. 1. 2 和 IBM SPSS Statistics 23.0 软件进行统计学分析。实验室检查指 标和常规影像学特征的比较和筛选在 SPSS 23.0 软件 中完成,若特征/指标为连续性变量且呈正态分布时采 用独立样本 t 检验,若呈非正态分布时则采用 Mann-Whitney U 检验,若特征/指标为非连续性变量时采用 卡方检验或费希尔精确检验,当变量的组间差异有统 计学意义(P<0.05)时做为建模特征。组学分析前, 通过 R4.1.2 软件(https://www.r-project.org/)中 的 irr 程序包计算组内相关系数(ICC)来判断特征/指 标的测量值的可重复性,仅保留观察者间 ICC 值大于 0.75 的影像组学特征进行后续的分析和处理。后续 建模及模型评估在 python4.1.2 软件中完成,包括模 型的效能评估主要通过在训练集和测试集中进行 ROC 曲线分析并计算 AUC 来量化,并在测试集中进 行内部验证;此外,还采用校准曲线来分析模型的准确 性,计算每个模型的布尔分数。以 P<0.05 为差异具 有统计学意义。

结 果

1. 临床资料及影像学特征的比较

130 例 HCC 患者均接受了 HCC 病灶切除术,经病理检查诊断为 MVI 阳性者共 64 例。MVI 阳性组

和阴性组的基本临床资料及实验室检查指标的差异性 分析结果详见表 2。其中, MVI-组的肿瘤细胞分化 程度明显好于 MVI+组,且 MVI-组的 AFP 水平显 著低于 MVI+组, 而年龄、性别及肝功能指标等实验 室指标在两组间的差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 2 MVI 阳性组和阴性组基本临床资料的比较

指标	MVI-组	MVI+组	P 值
年龄/岁	54.2 ± 9.11	53.9 \pm 3.9	0.883
性别比(男/女)	53/13	59/5	0.074
分化程度/例			0.001
良好	7(10.6%)	0(0.0%)	
中等	47(71.2%)	37(57.8%)	
差	12(18.2%)	27(42.2%)	
肝硬化/例	34(51.5%)	28(43.8%)	0.376
AFP/例			0.004
$\leqslant 400 ng/mL$	61(92.4%)	47(73.4%)	
>400ng/mL	5(7.6%)	17(26.6%)	
ALT/U/L	62.17 \pm 84.47	41.35 \pm 32.35	0.067
AST/U/L	68.56 ± 85.69	44.57 \pm 26.52	0.034
$TB/\mu mol/L$	16.68 ± 11.93	14.95 \pm 6.69	0.312
$CB/\mu mol/L$	4.91±6.92	4.65 \pm 2.68	0.776
ALB/g/L	38.07 \pm 8.16	38.56 \pm 5.32	0.687
γ -GLU/U/L	114.80 ± 366.60	70.72 \pm 59.89	0.344
ALP/U/L	107.38 ± 76.39	103.90 ± 53.95	0.766
GR/U/L	67.78 ± 15.28	71.29 ± 30.33	0.403
CEA/ng/mL	3.08 ± 3.69	2.87 ± 2.06	0.684
CA 12-5/U/mL	36.25±81.23	15.65 ± 18.97	0.050
CA 19-9/U/mL	21.91 ± 23.17	18.10 ± 15.59	0.274
PT/s	12.20 ± 1.39	12.66 \pm 1.51	0.075
APTT/g/L	29.22 \pm 6.15	30.67 \pm 8.54	0.270
FIB/g/L	3.23±2.01	3.30±3.14	0.893

两组患者常规影像学特征的单因素分析结果见表

3。结果表明, MVI+组的最大直径>5 cm、肝外生长 模式、瘤内出血、动脉期瘤周增强和 RVI 等征象的出 现率显著高于 MVI-组, 差异有统计学意义(P< 0.05); 但两组之间在结节数量、瘤周是否光滑、瘤内坏 死及是否存在假包膜等征象方面差异无统计学意义 (P>0.05)。故将 AFP、最大直径、肝外生长模式、瘤 内出血、动脉期瘤周增强和 RVI 纳入后续建模。

表 3 MVI+组与 MVI-组表观影像学特征的比较

征象	MVI-组	MVI+组	P 值
病灶数目/例			0.964
1	41(62.1%)	40(62.5%)	
$\geqslant 2$	25(37.9%)	24(37.5%)	
最大直径/例			0.020
≪5cm	35(53.0%)	21(32.8%)	
$>5 \mathrm{cm}$	31(47.0%)	43(67.2%)	
边缘/例			0.119
光滑	4(6.1%)	0(0.0%)	
不光滑	62(93.9%)	64(100.0%)	
生长方式/例			0.008
肝内生长	45(68.2%)	29(45.3%)	
突向肝外生长	21(31.8%)	35(54.7%)	
瘤内坏死/例			0.192
无	29(43.9%)	21(32.8%)	
有	37(56.1%)	43(67.2%)	
瘤内出血/例			0.023
无	41(62.1%)	27(42.2%)	
有	25(37.9%)	37(57.8%)	
假包膜/例			0.179
无	19(28.8%)	12(18.8%)	
有	47(71.2%)	52(81.3%)	
瘤周强化/例			0.013
无	7(10.6%)	0(0.0%)	
有	59(89.4%)	64(100%)	
RVI/例			0.023
无	29(43.9%)	16(25.0%)	
有	37(56.1%)7	48(75.0%)	

2. 单个和多序列影像组学模型的预测效能

基于 MRI 各序列的影像组学模型在训练集和测 试集中术前预测 MVI 的效能指标值详见表 4。根据 在训练集和测试集中的表现,我们发现单个和多序列 影像组学模型中,多序列联合组学模型(MS)的各项效 能指标(包括灵敏度、特异度及 AUC)均远远大于其他 单序列组学模型,故将每个患者的基于多序列联合组 学模型计算出的预测概率值作为概率得分(Radscore),并将 Radscore 用于后续综合模型的构建。

3. 综合模型的预测效能

基于上述各步骤的研究结果,最终将 R 评分、 AFP、肿瘤最大直径、肿瘤生长模式以及 RVI 作为预 测因子,分别采用 4 种机器学习算法(RF、rbf-SVM、 LR 及 XGB)构建综合模型,共构建了 4 个综合模型; 作为对照,本研究中还构建了一个 AFP 模型和一个常 规影像学模型(SVM 线性核)。6 个模型预测 MVI 的 效能指标至详见表 5。各模型在训练集中均表现优异 (图 4);在测试集中,rbf-SVM 综合模型的 AUC 最高 (0.939,95%CI:0.973~1.000),RF 模型的敏感度最高(AUC:0.968,95%CI:0.920~1.000),四个机器学 习模型的特异度相近。校准曲线评估表明,4 个机器 学习模型在预测与观察到的 MVI 之间均具有良好的 一致性(图 5),其中以 RF 模型的预测曲线与实际曲线 拟合最好(Brier 分数=0.040)。

表4 各序列影像组学模型在训练集和测试集中对 MVI 的预测效能

模型	训练集(n=91)			测试集(n=39)			
类型	敏感度	特异度	AUC	敏感度	特异度	AUC	
$T_2 WI$	0.698	0.667	0.759	0.762	0.667	0.775	
DWI	0.535	0.812	0.746	0.476	0.833	0.726	
ADC	0.565	0.812	0.831	0.683	0.820	0.758	
AP	0.894	0.955	0.973	0.588	0.864	0.848	
PVP	0.867	0.891	0.942	0.684	0.750	0.811	
TP	0.909	0.830	0.904	0.750	0.842	0.884	
HBP	0.881	0.837	0.936	0.773	0.765	0.848	
MS	0.977	0.917	0.995	0.905	0.778	0.913	

注: MS 代表多序列联合组学模型。

表5 各模型预测 MVI 阳性的效能

模型	训练集(n=91)			测试集(n=39)			
类型	敏感度	特异度	AUC	敏感度	特异度	AUC	
AFP	0.279	0.917	0.598	0.238	0.944	0.591	
常规征象	0.465	0.583	0.633	0.500	0.667	0.647	
R评分	0.977	0.917	0.995	0.905	0.778	0.913	
综合模型							
RF	1.000	1.000	1.000	0.905	0.778	0.935	
LR	0.953	0.917	0.985	0.857	0.778	0.915	
SVM	0.977	1.000	1.000	0.857	0.778	0.939	
XGB	0.977	1.000	0.999	0.810	0.778	0.921	

讨 论

本研究基于 Gd-EOB-DTPA MRI 及大量临床数 据,建立了多种用于预测 HCC 患者术前 MVI 状态的 影像组学模型,统计分析结果显示,AFP>400 ng/mL、 最大直径>5 cm、肝外生长模式、瘤内出血、动脉期瘤 周增强、RVI 及 R 评分较高是 MVI+的独立危险因 素,其中 R 评分的影响权重最大,构建 R 评分的特征 来自于 T₂WI、DWI、ADC、AP、PVP、TP、HBP 七个序 列的图像。我们基于不同的算法,将这些独立危险因 素构建了 RF、LR、SVM 和 XGB 四个多因素综合模 型,与单因素模型相比,每个综合模型均表现出优异的 预测效能,其中以 SVM 模型的 AUC 最高。

大量研究结果表明影像组学技术是多种疾病诊断 及分类的重要技术,但其是否能够真正运用于临床仍 需要大量的实验论证^[18,21,24]。以往的 MVI 影像组学 分析中多基于 CT 及超声的增强图像来进行特征的提 取^[21,25,26],而本研究中是基于动态增强等多序列 MRI 图像。根据 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)和 American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD)发布的最新诊疗指南,DCE-MRI 诊断 HCC 的敏感性、特异性及准确性均高于动 态增强 CT 及超声造影^[27,28]。此外,MRI 技术还具有 多序列、多种数据后处理方法的优势,可以反映肿瘤的 解剖和功能信息,理论上而言,可以提供较 CT 更多的 信息。

我们对每个序列构建了一个单独的线性 SVM 影像组学模型,然后采有相同方法结合各个序列的最佳 组学特征构建了多序列联合模型,统计分析结果显示, 多序列模型的预测效果明显优于任一单序列模型,这 与焦琳琳等^[21]的研究结果一致。

在疾病的诊断及预后评估中,概率估计通常结合 从个体中观察或测量到的多个预测因子的信息,来自 单个预测器的信息往往不足以提供可靠的诊断或预后 评估^[29,30]。所以为了给予模型足够全面的预测信息, 我们搜集了 HCC 患者的术前实验室检查指标,经统 计学分析发现 AFP 为 MVI 的独立预测因子,但其单 独的预测效能不佳,这与即往 Lee 等^[7]的研究结果基 本一致。另外,癌细胞的分化等级与 MVI 状态明显相 关,可能是由于分化程度低的癌细胞侵袭性相对大,容 易侵入微小血管,从而导致 MVI。与之前的研究结 果^[21,22]不同的是,本研究中发现年龄及AST并非 MVI的独立预测因子。笔者认为目前的研究中上述 结果的不一致可能与人群特征或成像和测量方法的差 异有关。除此之外,我们还发现肿瘤最大直径>5 cm、 肝外生长模式、瘤内出血、动脉期瘤周增强和 RVI 也 是 MVI 的独立预测因子,这与 Ni^[31]等的研究结果是 一致的。本研究中定义的 RVI 是根据 Banerjee 等^[23] 研究中基于动态增强 CT 构建的预测 MVI 的简易 RVI 模型而来,但其预测效果不及他们的模型(符合 率 0.886,敏感度 0.761,特异度 0.938),其原因可能 是相对于 MRI 而言, 动态增强 CT 更适合用来判断 RVI,具体原因需要进一步的实验分析和论证。

在以往的 MVI 放射组学研究中,在构建多因素模 型时往往仅采用一种或两种算法,如 Xu 等^[21]使用多 元逻辑回归模型,Chong 等^[22]使用逻辑回归和随机森 林模型, Jiang 等^[25]使用了一个 XGBoost 模型和一个 深度学习算法中的三维卷积神经网络算法。Ni 等[31] 研究发现,不同的降维方式和建模方法对放射组学模 型的效能有较大的影响,故本研究中采用了随机森林、 支持向量机、多元逻辑回归以及 XGBoost 四种机器学 习算法构建综合模型,旨在从中选出最适合预测 MVI 的模型。结果表明四种多因素综合模型的 MVI 预测 能力均高于任何一种单因素模型,且不同的模型的在 不同的效能特性上各有优势。RF 模型的敏感度最 高,有利于减少对 MVI+患者的漏诊率,而其 Brier 分 数最低,表明在判断患者的 MVI 状态时较其它模型的 可信度更高;SVM 模型的 AUC 最高,表明其预测的 综合能力强;在特异性上,所有模型的表现几乎一致。 多种模型的组合使用使得临床医师在判断 HCC 患者

的 MVI 状态时能够取长补短、综合分析,从而实现更 加精准的临床决策。

本研究存在几点局限性:首先,本研究中的数据 来自同一中心,因此需在后续研究中加入其它医疗中 心的图像资料,以更好地验证并提高模型的可靠性和 普适性;其次,本研究为回顾性研究,研究对象可能存 在潜在的选择性偏倚^[32];第三,本研究中并未如 Segal 等^[33]的研究中那样,将放射组学与基因组学结合起来 分析,这可能是进一步研究的方向;最后,由于各种条 件的限制,患者的随访资料没能搜集完整,故本研究中 并未能将患者的实际预后纳入分析,只停留在了 MVI 的诊断阶段。

综上所述,我们在 HCC 患者的术前多模态 MRI 及各种临床指标的基础上构建预测模型,用于预测 HCC 患者的 MVI 状态,结果表明每种模型具有良好 的准确性和较高的预测价值,通过联合临床指标、常规 MRI 征象及组学特征构建的多参数机器学习模型模 型,可以帮助临床医师制订个体化的治疗方案。

参考文献:

- [1] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States[J]. J Clin Oncol, 2008,26(18):3063-3072.
- [2] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(15):1450-1462.
- [3] Zhou J, Sun H, Wang Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 Edition)[J]. Liver Cancer, 2020,9(6):682-720.
- [4] Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2. 0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2018, 154(1):128-139.
- [5] Marshall AE, Rushbrook SM, Vowler SL, et al. Tumor recurrence following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: role of tumor proliferation status[J]. Liver Transpl, 2010, 16(3): 279-288.
- [6] Cong WM, Bu H, Chen J, et al. Guideline committee. Practice guidelines for the pathological diagnosis of primary liver cancer: 2015 update[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(42):9279-9287.
- [7] Roayaie S.Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2009, 137 (3):850-855.
- [8] Lee S, Kim SH, Lee JE, et al. Preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2017, 67(3): 526-534.
- [9] Sumie S,Kuromatsu R,Okuda K, et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors[J]. Ann Surg Oncol,2008,15(5):1375-1382.
- [10] Han J, Li ZL, Xing H, Wu H, et al. The impact of resection mar-

gin and microvascular invasion on long-term prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study[J]. HPB,2019,21(8):962-971.

- Wang L, Wang W, Rong W, et al. Postoperative adjuvant treatment strategy for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a non-randomized interventional clinical study[J/OL].
 BMC Cancer, 2020, 20 (1): e614. https://doi. org/10. 1186/s12885-020-07087-7.
- [12] Renzulli M, Brocchi S, Cucchetti A, et al. Can current preoperative imaging be used to detect microvascular invasion of hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2016, 279(2):432-442.
- [13] Wang WT, Yang L, Yang ZX, et al. Assessment of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with diffusion kurtosis imaging[J]. Radiology, 2018, 286(2):571-580.
- [14] Wang X, Wang W, Ma X, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma; which preoperative clinical data and conventional MRI characteristics have value for the prediction of microvascular invasion and clinical significance [J]. Eur Radiol, 2020, 30 (10):5337-5347.
- Hu H,Zheng Q,Huang Y,et al. A non-smooth tumor margin on preoperative imaging assesses microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J/ OL]. Sci Rep, 2017, 7 (1): e15375. https://doi. org/10. 1038/ s41598-017-15491-6.
- [16] Lambin P, Leijenaar R, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12):749-762.
- [17] Gatenby RA, Grove O, Gillies RJ. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology[J]. Radiology, 2013, 269(1):8-15.
- [18] Aerts HJ. Velazquez ER. Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J/OL]. Nature communications, 2014, 5: e4006. https://doi.org/10.1038/ncomms5006.
- [19] 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.
- [20] Ma M, Liu R, Wen C, et al. Predicting the molecular subtype of breast cancer and identifying interpretable imaging features using machine learning algorithms [J/OL]. Eur Radiol, 2021; e10. 1007/s00330-021-08271-4. [Advance online publication]. https://doi.org/10.1007/s00330-021-08271-4.
- [21] 刘畅,赵泓博,黄京城,等.基于 CT 增强影像组学的支持向量机 模型术前预测肝细胞癌微血管浸润的研究[J].临床放射学杂 志,2021,40(12):2390-2396.

- [22] Chong HH, Yang L, Sheng RF, et al. Multi-scale and multi-parametric radiomics of gadoxetate disodium-enhanced MRI predicts microvascular invasion and outcome in patients with solitary hepatocellular carcinoma ≤5cm[J]. Eur Radiol,2021,31(7):4824-4838.
- [23] Banerjee S, Wang DS, Kim HJ, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology (Baltimore), 2015, 62(3):792-800.
- [24] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577.
- [25] Jiang YQ, Cao SE, Cao S, et al. Preoperative identification of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma by XGBoost and deep learning[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147 (3): 821-833.
- [26] Zhang X, Ruan S, Xiao W, et al. Contrast-enhanced CT radiomics for preoperative evaluation of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma; a two-center study[J/OL]. Clin Transl Med, 2020,10(2);e111. https://doi.org/10.1002/ctm2.111.
- [27] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, Version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. JNCCN, 2021, 19(5):541-565.
- [28] 黄京城,刘金韵,胡景卉,等. 增强 MRI 影像组学对肝癌微血管 侵犯的预测价值[J]. 放射学实践,2022,37(10):1243-1248.
- Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research [J/OL].
 PLoS Med, 2013, 10 (2): e1001380. https://doi.org/10.1371/ journal. pmed. 1001380.
- [30] Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research [J/OL]. PLoS Med, 2013, 10 (2): e1001381. https://doi. org/ 10.1371/journal.pmed.1001381.
- [31] Ni M,Zhou X,Lv Q, et al. Radiomics models for diagnosing microvascular invasion in hepatocellular carcinoma.which model is the best model[J/OL]. Cancer Imaging, 2019, 19(1): e60. https://doi.org/10.1186/s40644-019-0249-x.
- [32] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines:management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2018,69(1):182-236.
- [33] Segal E, Sirlin CB, Ooi C, et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(6):675-680.

(收稿日期:2022-10-29 修回日期:2023-03-13)