

原发性肝细胞癌的CT影像组学分析

韩柱君¹, 巩贯忠², 路玉昆², 仇清涛², 尹勇², 全红¹

1. 武汉大学物理科学与技术学院, 湖北 武汉 430072; 2. 山东省肿瘤医院放射物理技术科, 山东 济南 250117

【摘要】目的:应用影像组学方法量化原发性肝细胞癌在CT增强扫描时“快进快出”的影像学表现。**方法:**在平扫期、动脉期、门脉期上勾画肿瘤靶区(GTV)和部分正常肝脏组织,提取所勾画靶区的特征值,量化GTV以及正常肝脏组织在不同时相上影像组学特征值的差异。**结果:**共提取55个特征,正常肝脏组织和GTV在平扫期与动脉期、平扫期与门脉期、动脉期与门脉期所提取的特征差异具有统计学意义的分别有7、8、22个和35、41、33个;GTV与正常肝脏组织在平扫期差异具有统计学意义的特征有49个,动脉期46个,门脉期38个;有6个特征与“快进快出”现象有关。**结论:**基于影像组学技术量化不同强化时机肝细胞癌和正常肝脏组织的特征,为追踪肝细胞癌肿瘤异质性及动态变化提供有效的手段。

【关键词】影像组学;肝细胞癌;正常肝脏组织;CT增强图像

【中图分类号】R318;R735.7

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)12-1426-04

CT radiomic features of primary hepatocellular carcinoma

HAN Zhujun¹, GONG Guanzhong², LU Yukun², QIU Qingtao², YIN Yong², QUAN Hong¹

1. School of Physics and Technology, Wuhan University, Wuhan 430072, China; 2. Department of Radiation Oncology Physical Technology, Shandong Cancer Hospital, Ji'nan 250117, China

Abstract: Objective To apply radiomics for the quantitative analysis of the "fast-in, fast-out" of primary hepatocellular carcinoma (HCC) in enhanced CT scan. **Methods** Gross tumor volume (GTV) and partial normal liver tissues were selected as regions of interest (ROI) in different contrast-enhanced CT phases, such as plain scan phase, arterial phase and portal venous phase. After the features of target areas were extracted, the differences in radiomic features of GTV and normal liver tissue between different CT contrast-enhanced phases were quantified. **Results** A total of 55 radiomic features were extracted from each ROI. The number of the radiomic features with statistical significance in comparison of the normal liver tissue and GTV of plain scan phase *versus* arterial phase, plain scan phase *versus* portal venous phase, and arterial phase *versus* portal venous phase was 7, 8, 22, and 35, 41, 33, respectively. There were 49, 46, 38 features changed significantly between GTV and normal liver tissue in the plain scan phase, arterial phase and portal venous phase, respectively. And 6 radiomic features of GTV are related to the "fast-in, fast-out" phenomenon. **Conclusion** The radiomics which can be used to quantitative analyze the features of HCC and normal liver in contrast-enhanced CT phases provides an efficient method for tracking the HCC heterogeneity and the dynamic changes of the tumor.

Keywords: radiomics; hepatocellular carcinoma; normal liver tissue; enhanced computed tomography image

前言

肝细胞癌是世界上死亡率最高的恶性肿瘤之一,发病率在全世界范围内逐渐增加^[1]。肝细胞癌发病一般较为隐匿,它的早期发现及定性分析对提高患者的

生存率具有重要的意义^[1-2]。CT增强扫描可以提供肝癌血供的信息,其“快进快出”的特点是诊断肝细胞癌重要的影像学表现,为肝细胞癌的诊断提供了有效手段^[3]。传统的影像学分析以定性或半定量分析为主,而影像组学技术是从医学图像中提取大量的定量影像特征,转化为可挖掘的高维数据信息^[4],主要用于鉴别诊断、预后分析和评估治疗反应^[5],成为精准医学重要的辅助工具之一^[6]。本研究旨在通过CT增强不同时相上的肿瘤靶区(Gross Tumor Volume, GTV)和部分正常肝脏组织的影像组学特征的提取,量化分析肝细胞癌肝脏多期CT扫描中“快进快出”的影像学表现。

【收稿日期】2018-06-11

【基金项目】国家自然科学基金(81472811, 81301936)

【作者简介】韩柱君,硕士研究生,研究方向:医学图像处理, E-mail: hzj2469722734@163.com

【通信作者】全红,副教授,博士生导师,研究方向:放射治疗、医学影像, E-mail: csp6606@sina.com

1 材料与方法

1.1 病例资料

回顾性收集2014年12月~2017年9月在山东省肿瘤医院确诊为原发性肝细胞癌患者53例,纳入标准:①CT增强扫描图像完整,包括平扫期(Plain Scan Phase)、动脉期(Arterial Phase)、门脉期(Portal Venous Phase)的CT图像;②未接受介入治疗;③手术后经病理学诊断为原发性肝细胞癌的患者。排除标准:①肝细胞癌病灶坏死严重,难以将病灶从坏死区域中勾画出来;②CT增强扫描过程中呼吸运动较大或患者不自主运动造成各时相肝脏差异大的CT图像。

1.2 图像采集与勾画

通过增强CT扫描得到层厚为3 mm的原始CT图像,在Eclipse13.5(Varian)系统上将平扫期分别与动脉期和门脉期图像进行配准,在平扫期图像上勾画肿瘤靶区(GTV)和部分正常肝脏组织的感兴趣区域。勾画时避开坏死区和钙化的部分,所有勾画由一名经验丰富的放疗科医师完成,并由另一名放疗科医师进行检查。然后将勾画后的轮廓映射到其它时相上,保证所勾画区域在每个时相上空间位置的一致性。

1.3 影像学特征提取

本研究采用IBEX(Imaging Biomarker Explore)软件进行特征提取,共提取包括灰度直方图(Intensity Histogram, IH)、灰度共生矩阵(Gray Level Co-occurrence Matrix, GLCM)、灰度游程矩阵(Gray Level Run Length Matrix, GLRLM)、邻域灰度差异矩阵(Neighbor Gray-Tone Difference Matrix, NGTDM)在内的4大类特征55个,其中IH特征17个,GLCM特征22个,GLRLM特征11个,NGTDM特征5个。提取IH一阶统计特征时,不进行图像预处理操作,在原始图像上进行提取;提取GLCM、GLRLM和NGTDM等纹理特征之前,为了减小噪声对纹理特征的影响并避免稀疏矩阵的产生,将感兴趣区域内体素强度值离散采样为 2^8 灰度级^[7-8]。

1.4 统计学方法

使用统计学方法比较以下3组数据之间Radiomics特征参数的差异,获取差异具有统计学意义的特征:(1)正常肝脏组织在不同CT时相(平扫期、动脉期、门脉期)之间;(2)GTV在不同CT时相之间;(3)在同一时相上GTV与正常肝脏组织之间。在IBM SPSS statistics 19.0软件上进行统计学分析,数据间的比较采用配对 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常肝脏组织在CT不同时相上影像组学特征的比较

正常肝脏组织在平扫期与动脉期、平扫期与门脉期、动脉期与门脉期之间差异具有统计学意义的特征分别有7、8、22个,其分布如表1所示。在平扫期、动脉期、门脉期两两比较中,差异均具有统计学意义的共有特征有2个。在平扫期与动脉期的比较中特有的差异具有统计学意义的有2个(Energy、GrayLevel Nonuniformity),平扫期与门脉期之间有1个(ShortRunHighGrayLevelEmpha),动脉期与门脉期之间有14个(2个在灰度直方图、10个在灰度共生矩阵、1个在灰度游程矩阵、1个在邻域灰度差异矩阵)。

表1 正常肝脏组织在不同时相上影像组学特征的差异

Tab.1 Differences in radiomic features of normal liver tissue in different phases

Item	IH	GLCM	GLRLM	NGTDM
Plain scan phase vs arterial phase	1	2	2	2
Plain scan phase vs portal venous phase	2	3	2	1
Arterial phase vs portal venous phase	4	13	3	2

IH: Intensity histogram; GLCM: Gray level co-occurrence matrix; GLRLM: Gray level run length matrix; NGTDM: Neighbor gray-tone difference matrix

2.2 GTV在CT不同时相上影像组学特征的比较

GTV在平扫期与动脉期、平扫期与门脉期、动脉期与门脉期之间差异具有统计学意义的特征各有35、41、33个,显著多于正常肝脏组织,如表2所示。在平扫期、动脉期、门脉期两两比较中,差异均具有统计学意义的有16个,其中GlobalEntropy、GlobalUniformity、Entropy、Homogeneity、Max-Probability、SumEntropy共6个影像组学特征与CT扫描在注射造影剂后产生的“快进快出”的影像学现象有关。在平扫期与动脉期的比较中特有的差异具有统计学意义的有1个(90Percentile),平扫期与门脉期有2个(Kurtosis、Skewness),动脉期与门脉期没有特有的具有统计学差异的特征。

2.3 GTV与正常肝脏组织影像组学特征的比较

GTV与部分正常肝脏组织在平扫期、动脉期、门脉期影像组学特征差异具有统计学意义的分别有49、46、38个,其分布如表3所示。两者在3个时相中差异均具有统计学意义的有35个。平扫期GTV与正常肝组织

表2 GTV在不同时相影像组学特征的差异
Tab.2 Differences in radiomic features of GTV in different phases

Item	IH	GLCM	GLRLM	NGTDM
Plain scan phase vs arterial phase	10	13	9	3
Plain scan phase vs portal venous phase	13	16	8	4
Arterial phase vs portal venous phase	11	16	3	3

两者特有的差异有6个(Energy、GlobalMax、InformationMeasureCorr2、InverseVariance、GrayLevel-Nonuniformity、LongRunEmphasis),动脉期有2个(Correlation、Busyness),门脉期有2个(LowGrayLevel-RunEmpha、RunLengthNonuniformity)。

表3 正常肝脏组织与GTV在同一时相上影像组学特征比较
Tab.3 Comparison of radiomic features between normal liver tissues
and GTV in the same phase

Item	IH	GLCM	GLRLM	NGTDM
Plain scan phase	16	20	9	4
Arterial phase	15	19	7	5
Portal venous phase	13	15	7	3

3 讨论

原发性肝癌致死率在世界范围的恶性肿瘤中居第3位,仅次于肺癌和胃癌^[9]。由于肝癌发病隐匿,大多数患者就诊时已经是中晚期而失去了手术切除的机会,因此肝癌的早期发现对提高患者的生存率十分重要^[10-11]。随着医学图像设备和图像分析技术的发展,各种影像学检查技术提高了肝癌的检出率^[4,12]。CT能较好地反映肝脏的病理形态表现,使用广泛,检查耗时少,成为诊断肝脏疾病的首选影像检查方法之一^[12-13]。但诊断医师从图像上获取的信息都是主观、定性的,对于小于2 cm的肝癌病灶容易漏诊^[2,13],CT图像还包括极其庞大的数字化信息可用于区分组织之间的差异^[5]。

影像组学将传统的医学图像转换为可使用的高维数据,从而客观定量地描述肿瘤表型、预测治疗反应和区分良恶性肿瘤,是医学图像与个性化治疗之间的桥梁^[5, 14-15]。影像组学技术可作为一种无创的检测方式,无需介入或手术便可用来反映肿瘤的时空异质性,在临床应用方面具有独特的优势^[14, 16-17]。其在肝脏应用方面已有部分报道,Li等^[18]探讨了CT影

像组学特征在肝癌患者分层中的应用,能够进一步选择最佳治疗方法如切除或者动脉化疗栓塞。Bakr等^[19]通过提取肝癌术前CT图像的影像组学特征,提高了诊断肝癌微血管的准确率。Cozzi等^[20]提取接受旋转调强放射治疗后的138名肝癌患者影像组学特征,用于预测肝癌患者的局部反应和总体生存率。

本研究提取GTV和正常肝脏组织CT图像的平扫期、动脉期、门脉期共55个影像组学特征。正常肝脏组织在动脉期与门脉期差异具有统计学意义的特征要多于平扫期与动脉期和平扫期与门脉期。其主要原因在于肝脏血液约70%~80%来自门静脉,仅20%~30%来自肝动脉,动脉期CT图像特征受肝脏特有血供特点的影响较大。动脉期相较于平扫期仅有20%~30%血液发生强化,强化不明显,而门脉期相较于平扫期有70%~80%的血液中充盈造影剂,造影剂在肝脏中分布比较均匀,对肝脏的影响较小,这与正常肝脏组织在平扫期与动脉期和门脉期的比较中差异具有统计学意义的影像组学特征数量较少相对应。动脉期与门脉期所独有的差异具有统计学意义的特征也要多于平扫期与动脉期和平扫期与门脉期,进一步验证了肝脏的血供特点。GTV在3个时相的两两比较中差异具有统计学意义的特征多于正常肝脏组织,认为GTV的血供大多数来自肝动脉,其内部血管丰富、形状不规则、迂回、分布不均匀,造影剂在进入血管时血流受阻减慢,造成动脉期病灶迅速强化,门脉期造影剂脱出,GTV相较于正常肝脏组织为低密度^[21]。GTV在3个时相的两两比较中,所特有的6个特征可用来描述肝癌在注射对比剂后所产生“快进快出”的现象。

GTV与正常肝脏组织在各个时相上其影像组学特征相比较都存在较多的差异,单一时相上的影像组学特征即可用于鉴别正常肝脏组织和GTV。这说明在现有CT空间及密度分辨率下,应用CT图像影像组学特征分析来评估肿瘤的异质性是可行的。其中在平扫期的影像组学特征差异意义较大,即用平扫期来鉴别正常肝脏组织和GTV,可缩短扫描时间,降低辐射受量。正常肝脏组织和GTV在3个时相的比较中共有的差异具有统计学意义的特征有35个,表明这些特征对GTV与正常肝脏在CT图像本底差异的比较中具有一定的相似性,而这些差异可以很好地被影像组学量化分析与追踪。

与之前研究^[22]相比,本研究通过在CT增强图像多个层面上进行靶区勾画来量化肝癌和正常肝脏组织在不同时相上的变化,数据信息更全面。但

还存在一定的局限性,研究是回顾性的,仅入组了53例患者,样本量较少;未考虑静脉期与延迟期,进一步量化完整的CT增强过程是我们下一步研究的目标。影像组学尚处于发展中,仍需要更多的研究去验证。

4 结论

本研究探究了肝细胞癌和正常肝脏组织在不同时相CT图像上提取的影像组学特征的差异,通过比较在不同时相下的GTV、正常肝组织和在相下正常肝组织与GTV之间的变化,量化分析肝细胞癌“快进快出”的影像学特征。追踪分析影像组学特征动态变化,有望为肝细胞癌精准诊疗提供一种更加精确的无创手段。

【参考文献】

- [1] ZHAO Y, GAO Q, PEI L, et al. Current status and future prospects of biomarkers in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Biol Markers*, 2017, 32(4): e361-e369.
- [2] HENNEDIGE T, VENKATES S K. Advances in computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(1): 205-220.
- [3] 买二辉, 户平安, 雷霆, 等. 螺旋CT三期动态扫描与平扫在肝癌诊断中的应用价值研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2017, 15(12): 69-71. MAI E H, HU P A, LEI T, et al. The value of spiral CT three-phase dynamic scan and plain scan in the diagnosis of liver cancer[J]. *Chinese Journal of CT and MRI*, 2017, 15(12): 69-71.
- [4] LAMBIN P, RIOSVELAZQUEZ E, LEIJENAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446.
- [5] GILLIES R J, KINAHAN P E, HIRCAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [6] 王敏, 宋彬, 黄子星, 等. 大数据时代的精准影像医学: 放射组学[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(6): 752-755. WANG M, SONG B, HUANG Z X, et al. Precision medical imaging in big data: radiomics[J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2016, 23(6): 752-755.
- [7] 仇清涛, 段敬豪, 巩贯忠, 等. 影像组学可重复性问题研究进展[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(3): 327-330. QIU Q T, DUAN J H, GONG G Z, et al. Research progress on radiomics reproducibility [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2018, 27(3): 327-330.
- [8] QIU Q, DUAN J, GONG G, et al. Reproducibility of radiomic features with GrowCut and GraphCut semiautomatic tumor segmentation in hepatocellular carcinoma[J]. *Transl Cancer Res*, 2017, 6(5): 940-948.
- [9] OZAKYOL A. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma (HCC epidemiology)[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2017, 48(3): 238-240.
- [10] 杨敏, 王延凤, 徐海燕, 等. 中晚期原发性肝癌住院患者死亡危险因素分析[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(6): 438-441. YANG M, WANG Y F, XU H Y, et al. An analysis of risk factors of fatal inpatients with advanced primary hepatic carcinoma[J]. *China Cancer*, 2016, 25(6): 438-441.
- [11] MA S, JIAO B, LIU X, et al. Approach to radiation therapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36(2): 157-163.
- [12] OLIVA M R, SAINI S. Liver cancer imaging: role of CT, MRI, US and PET[J]. *Cancer Imaging*, 2004, 4(1): S42-S46.
- [13] HAFEEZ S, ALAM M S, SAJJAD Z, et al. Triphasic computed tomography (CT) scan in focal tumoral liver lesions[J]. *J Pak Med Assoc*, 2011, 61(6): 571-575.
- [14] YIP S S, AERTS H J. Applications and limitations of radiomics[J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(13): R150-R166.
- [15] LAMBIN P, LEIJENAR R, DEIST T M, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749-762.
- [16] 夏凡, 胡盼盼, 王佳舟, 等. 影像组学应用于肝脏特征分析及其预测治疗反应的初步研究[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(6): 521-526. XIA F, HU P P, WANG J Z, et al. Application of radiomics approach for decoding normal liver features and predicting chemotherapy associated liver injury: a preliminary study[J]. *China Oncology*, 2016, 26(6): 521-526.
- [17] 贾田颖, 余雯, 傅小龙. 影像组学在非小细胞肺癌精准治疗中的应用进展[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2016, 36(12): 947-950. JIA T Y, YU W, FU X L. Progress on application of radiomics in precise treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2016, 36(12): 947-950.
- [18] LI M, FU S, ZHU Y, et al. Computed tomography texture analysis to facilitate therapeutic decision making in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 13248-13259.
- [19] 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*, 2017, 4(4): 041303.
- [20] COZZI L, DINAPOLI N, FOGLIATA A, et al. Radiomics based analysis to predict local control and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with volumetric modulated arc therapy[J]. *Bmc Cancer*, 2017, 17(1): 829-839.
- [21] 谭理连, 李杨彬, 李树欣, 等. 螺旋CT肝动脉期及三维重建对原发性肝癌供血血管及血供情况的评价[J]. *中国医学影像技术*, 2002, 18(2): 157-159. TAN L L, LI Y B, LI S X, et al. Evaluation of supply vessels and blood supply of primary liver cancer with hepatic helical artery-phase CT scanning and 3DCT [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2002, 18(2): 157-159.
- [22] 黄燕琪, 马泽兰, 何兰, 等. 基于CT图像的纹理分析鉴别肝脏实性局灶性病变[J]. *中国医学影像学杂志*, 2016, 24(4): 289-292. HUANG Y Q, MA Z L, HE L, et al. Differentiation of solid focal liver lesions: a CT-based texture analysis [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2016, 24(4): 289-292.

(编辑:陈丽霞)