

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

预测 DEB-TACE 治疗肝细胞肝癌术后生存率的放射组学列线图

于翔, 谢坪, 李金泽, 曹磊, 顾露, 尚兰

【摘要】目的 探讨 CT 放射组学列线图模型预测 CalliSpheres 药物洗脱微球-经导管动脉栓塞术(DEB-TACE)治疗肝细胞癌(HCC)生存期的价值。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 12 月经穿刺病理或临床诊断为 HCC,且巴塞罗那临床肝癌 B 期(BCLC-B)行 DEB-TACE 的 100 例患者(训练组 60 例,测试组 40 例)。利用 A.K.软件进行术前 CT 影像组学特征提取,并将选定的特征与相应的非零系数相乘的线性组合来计算每个患者的放射组学评分(Rad-score)。Cox 回归分析与术后生存相关的独立危险因素。根据独立危险因素,共建立 5 个预测模型,并进行模型间 AUC 比较,选出最佳预测模型。以最佳预测模型生成影像组学列线图,并用校准图形法直观表示其预测符合度。**结果** 100 例患者中,存活 52 例,死亡 48 例。肿瘤数目、GGT、Rad-score 值是影响 DEB-TACE 治疗 HCC 术后生存期的独立危险因素,临床-静脉期影像组学联合模型在训练组和验证组中的 AUC 及准确率最高(训练组 AUC=0.921,准确率 84.4%;验证组 AUC=0.904,准确率 81.5%),为最佳模型。该模型在训练组和验证组中都显示出良好的校正能力。**结论** 术前 CT 影像组学列线图模型对预测 DEB-TACE 治疗 BCLC-B 期 HCC 生存期具有价值。

【关键词】 肝癌; 药物洗脱微球; 化疗栓塞; 影像组学评分; 列线图

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-01-0039-06

Application of CT radiomics nomogram model in predicting the survival time of patients with hepatocellular carcinoma after receiving drug-eluting beads transarterial chemoembolization YU Xiang, XIE Ping, LI Jinze, CAO Lei, GU Lu, SHANG Lan. Department of Radiology, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences, Chengdu, Sichuan Province 610041, China

Corresponding author: SHANG Lan, E-mail:190724356@qq.com

【Abstract】Objective To discuss the clinical value of CT radiomics nomogram model in predicting the survival time of patients with hepatocellular carcinoma(HCC) after receiving drug-eluting beads transarterial chemoembolization(DEB-TACE). **Methods** The clinical data of a total of 100 patients with pathologically or clinically-proved HCC of Barcelona Clinic Liver Cancer(BCLC) stage B, who received DEB-TACE between January 2016 and December 2018, were retrospectively analyzed. The patients were divided into the training group($n=60$) and the validation group($n=40$). Through follow-up checking, the overall survival conditions of patients after discharge were recorded, which showed that 52 patients were alive and 48 patients died. A.K. software was used to extract the preoperative CT radiomics features of HCC, and the selected features were multiplied by the corresponding non-zero coefficients to calculate the radiomics score(Rad-score) of each patient. Cox regression analysis was used to obtain the independent risk factors related to postoperative survival. Based on the independent risk factors, five prediction models were established, and the optimal prediction model was selected by comparing AUC among these models. Finally, the radiomics nomogram was generated by the optimal prediction model, and the prediction coincidence was directly expressed by calibration graph method. **Results** The number of HCC lesions, GGT and Rad-score were independent risk factors for survival after

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.01.008

基金项目:四川省卫生计生委科研课题项目(130220)

作者单位:610041 成都 四川省医学科学院·四川省人民医院放射科

通信作者:尚兰 E-mail:190724356@qq.com

DEB-TACE in HCC patients. The AUC and accuracy of clinical-venous phase radiomics combination model were the highest in both training group (AUC=0.921 and accuracy=84.4%) and validation group (AUC=0.904 and accuracy=81.5%). This combination model was the best model and it showed excellent correction ability in both training group and validation group. **Conclusion** Preoperative CT radiomics nomogram model has certain value in predicting the survival time of patients with BCLC stage B HCC after receiving DEB-TACE. (J Intervent Radiol, 2021, 31: 39-44)

[Key words] hepatocellular carcinoma; drug-eluting bead; chemoembolization; radiomics score; nomogram

在原发性肝癌中,肝细胞癌(HCC)是主要的病理类型。目前肝癌治疗方式有外科手术,局部区域治疗如 TACE、消融、靶向治疗、免疫治疗等,其中 TACE 治疗是肝癌中期(巴塞罗那肝癌临床分期 B 期, BCLC-B)的推荐治疗方法,在我国已成为目前治疗肝癌的主要方式,随着材料学发展,药物洗脱微球-经导管动脉栓塞(DEB-TACE)已在临床广泛使用。近年来,虽然医学影像技术和治疗手段不断提高,肝癌的总体生存率仍然较低,患者的预后除与年龄、病灶大小、血管侵犯、治疗手段、病灶数目等相关,还与病灶内部特征密切相关^[1]。放射组学是采用无创的方法从医学图像中提取定量特征,这在肿瘤学实践中显示出巨大的潜力,包括鉴别诊断、肝外转移、治疗反应和预后等,有作为新的影像生物标志的潜能^[2]。本研究分析了 HCC 临床危险因素和影像组学特征(包括动脉期和静脉期),并建立一个列线图模型,用于预测 DEB-TACE 治疗 BCLC-B 期 HCC 生存期的价值。

1 材料与方法

1.1 临床资料收集

本研究纳入 100 例 HCC 患者,所有患者均于 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在四川省人民医院行 CalliSpheres 药物洗脱微球-经导管动脉栓塞术。纳入标准:①巴塞罗那肝癌临床分期为 B 期;②TACE 治疗使用 CalliSpheres 药物洗脱微球;③有完整的临床及实验室检查资料、影像资料以及随访资料;④DEB-TACE 治疗前 2 周内行 CT 平扫及增强扫描;⑤TACE 治疗前无外科手术、消融、靶向、免疫治疗史。排除标准:①严重肝、肾功能障碍;②凝血功能严重障碍且无法纠正;③门静脉癌栓形成、肝外转移;④资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 分组 100 例 BCLC-B 期 HCC 患者按 3:2 的比例随机分配,60 例作为训练组,40 例作为验证组。

1.2.2 DEB-TACE 治疗 造影确定肿瘤血管后,使用 2.5 F 微导管(Cook,美国)超选,利用 100~300 μm CalliSpheres 药物洗脱微球加载表柔比星 80 mg 行肿瘤栓塞,用明胶海绵颗粒与对比剂混合栓塞供血动脉主干,直至血供完全阻断。利用 mRECIST 标准评估病灶变化情况,若无活性病灶,则每 3 个月复查 1 次增强 CT,如有活性病灶,继续行 TACE 治疗。本研究中 TACE 治疗次数为 1~5 次。

1.2.3 图像采集 所有患者在 DEB-TACE 前 2 周均行肝脏动态 CT 检查,包括平扫期、动脉期、门静脉期和 2 分钟延迟期。采用 Sensation 64 CT 扫描仪(德国 Siemens 公司)进行 CT 检查,成像参数如下:管电压 120 kV,管电流 200 mAs,重建间隔 3 mm,平扫后,经肘静脉以 3 mL/s 的速度注入对比剂 100 mL(碘海醇 350 mgI/mL),分别在延迟 15 s 和 40~50 s 时获得动脉期和门静脉期图像。对比剂注射后 120 s 获得 2 分钟延迟相图像。

将增强 CT 图像导入 A.K.分析软件(美国 GE 公司),分别对术前 CT 动脉期及门静脉期图像逐层勾画靶病灶(最大病灶)边缘,并融合成三维感兴趣区(region of interest, ROI)。

1.2.4 数据分析 采用 SPSS17.0 进行统计学分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

利用 A.K.分析软件,使用 LASSO 回归对影像组学特征进行筛选,共计获得动脉期及静脉期共 7 个影像组学特征(动脉期 2 个,静脉期 5 个)。通过将选定的特征与相应的非零系数相乘的线性组合来计算每例患者的 Rad-score。通过 KM 曲线风险分层,分别得出动脉期及静脉期的 Rad-score 最佳截止值。采用 Cox 回归对可能影响 OS 的变量进行单因素分析,对单因素分析结果有差异的变量进行多因素分析。利用 A.K. 分析软件共建立 5 个预测模型,包括 1 个临床模型(肿瘤数目-GGT)、2 个影像组学模型(动脉期影像组学模型和静脉期影像组学

模型)及 2 个组合模型(临床-动脉期影像组学模型、临床-静脉期影像组学模型。采用曲线下面积(area under curve,AUC)进行量化并进行模型间比较,选出最佳预测模型,以最优模型生成影像组学列线图,用校准图形法直观表示其预测符合度。

2 结果

2.1 患者一般资料比较

2020 年 6 月随访结束时,共存活 52 例,死亡 48 例。至随访截止日期,训练组中位生存期为 19.3 个月,验证组中位生存期为 19.8 个月。

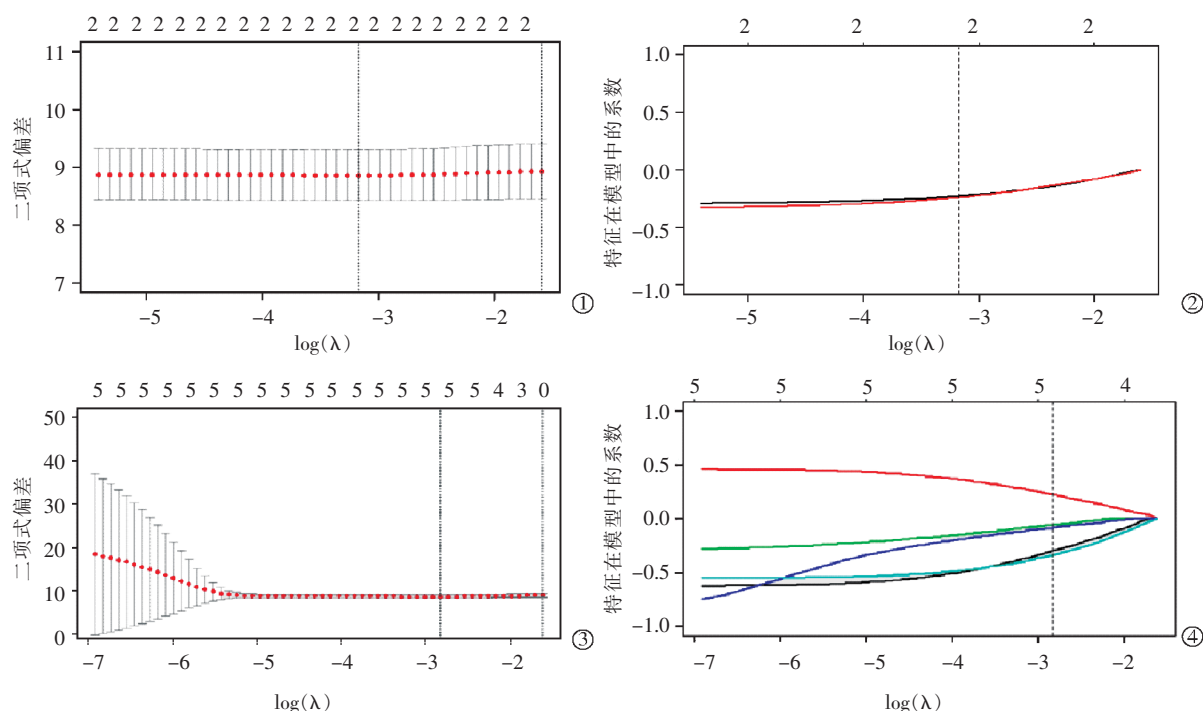
在存活组和死亡组及训练组和验证组中,患者的年龄、性别、病因、肿瘤大小、肿瘤数目、Child 分级、总胆红素、白蛋白、甲胎蛋白、AST、ALT、GGT 的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。

2.2 影像特征参数筛选

应用 A.K. 软件于动脉期和门静脉期 CT 图像上提取定量影像特征参数,再应用 LASSO 回归分别对训练组 60 例患者动脉期及门静脉期 CT 图像进行特征参数的选择。LASSO 回归在动脉期选择了 2 个纹理参数(图 1①②),门静脉期选择了 5 个纹理参数(图 1③④),具体特征参数及其对应的相应系数值见表 2。

表 1 患者临床资料比较

变量	生存组(n=52)	死亡组(n=48)	P 值	训练组(n=60)	验证组(n=40)	P 值
性别(男/女)/n	43/9	40/8	0.86	50/10	33/7	0.79
年龄/岁	62.2±9.6	60.5±11.3	0.35	60.4±11.4	61.3±10.5	0.31
病因(病毒/非病毒)/n	47/5	42/6	0.36	54/6	35/5	0.32
肿瘤大小/cm	11.9±2.9	12.4±3.8	0.50	10.8±3.5	12.2±4.2	0.44
Child 分级(A/B)/n	45/7	41/7	0.48	52/8	34/6	0.39
肿瘤数目/个	1.4±0.8	1.3±0.8	0.29	1.2±0.7	1.4±0.9	0.19
总胆红素/($\mu\text{mol/L}$)	14.8±14.6	15.04±19.3	0.94	16.7±12.5	15.2±16.3	0.88
白蛋白/(g/L)	40.7±6.9	39.7±3.7	0.07	39.9±5.7	41.1±4.9	0.06
甲胎蛋白/(ng/mL)	4 455±13.1	3 850±12.6	0.61	4 370±20.2	4 120±17.5	0.55
AST/ (U/L)	38.7±26.3	45.5±66.6	0.69	40.5±29.4	44.7±46.3	0.62
ALT/ (U/L)	40.1±31.3	46.1±69.2	0.91	42.7±40.4	48.8±47.2	0.88
GGT/ (U/L)	84.4±97.8	80.8±84.5	0.39	88.6±92.7	81.3±88.8	0.33



①③为 LASSO 回归中使用留一交叉验证(LOOCV)方法,通过调节不同参数 λ 以实现模型的二项式偏差最小,从而筛选出效能最好的特征集合。垂直虚线表示最佳 λ 取值对应的 $\log(\lambda)$ 值,选择标准为最小化标准;②④为 LASSO 回归模型中使用 LOOCV 验证方法筛选特征的特征系数收敛图。图中的每条曲线代表了个自变量系数的变化轨迹,垂直线对应使用 LOOCV 交叉验证后所筛选出的非零特征,共选出动脉期 2 个特征,门静脉期 5 个特征

图 1 动脉期和静脉期纹理参数

表 2 动脉期及静脉期特征参数及对应系数

特征类型	特征名称	系数
动脉期	Correlation_angle90_offset7	-0.2277521
	RunLengthNonuniformity_AllDirection_offset7_SD	-0.2383371
门静脉期	ClusterProminence_angle45_offset7	-0.29497981
	ClusterShade_angle135_offset7	0.22166801
	GLCMEntropy_AllDirection_offset4_SD	-0.05729041
	GLCMEntropy_AllDirection_offset7_SD	-0.08248651
	LongRunEmphasis_angle90_offset1	-0.33469631

2.3 放射组学评分

利用训练组中 60 例患者的 LASSO 回归筛选的动脉期 2 个特征,门静脉期 5 个特征,将选定的特征与相应的非零系数相乘的线性组合来计算每例患者的 Rad-score 值。通过 KM 曲线风险分层,分别得出动脉期 Rad-score 的最佳截止值为 1.39,静脉期 Rad-score 的最佳截止值为-0.53。动脉期 Rad-score 值敏感度为 79.2%,特异度为 68.6%;静脉期 Rad-score 值敏感度为 80.9%,特异度为 71.6%。

2.4 DEB-TACE 术后 OS 相关风险的单因素与多因素分析

单因素分析训练组肿瘤大小、数目、AST、ALT、GGT、AFP、Rad-score 等指标,结果显示肿瘤数目、GGT、Rad-score 与术后总生存率(OS)密切相关($P<0.05$)。将单因素分析结果中 $P<0.05$ 的因素在训练组及验证组进行多因素分析,显示 GGT、肿瘤数目及 Rad-score 是影响生存的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 DEB-TACE 术后 OS 相关风险的单因素与多因素分析

变量	训练组		验证组
	单因素分析 P 值	多因素分析 P 值	多因素分析 P 值
肿瘤大小	0.83	-	-
肿瘤数目	0.04	<0.05	<0.05
ALT	0.56	-	-
AST	0.95	-	-
GGT	<0.01	<0.05	<0.05
AFP	0.18	-	-
放射组学评分	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 预测模型建立及比较

根据多因素分析结果,共建立 5 个预测模型,

包括 1 个临床模型(肿瘤数目-GGT)、2 个影像组学模型(动脉期影像组学模型和静脉期影像组学模型)及 2 个组合模型(临床-动脉期影像组学模型、临床-静脉期影像组学模型)。通过对 5 个模型进行比较,发现临床-静脉期影像组学模型无论在训练组还是验证组均具有最高 AUC(训练组 AUC=0.921;验证组 AUC=0.904)和最高准确率(训练组准确率=0.844,验证组准确率=0.815),因此被确定为最佳预测模型,提示临床-门静脉期所建立预测模型更加能够反映肝癌患者病灶内部的异质性。见表 4。

2.6 列线图建立

依据最佳模型生成列线图实现模型可视化(图 2),图中每一个预测指标刻度线上的数值与分数刻度线(points)对应得分,所有指标的分数相加获得总得分(total points),总得分对应风险预测值。通过该列线图可以实现 DEB-TACE 术后肝细胞肝癌患者个体化预测,计算得出的总得分越高,患者术后生存概率越低。

至随访截止日期,总体中位生存期为 19.5 个月,训练组中位生存期为 19.3 个月,验证组中位生存期为 19.8 个月。故本文只对术后 18 个月生存率的列线图利用校准图形法对其预测符合度进行验证。训练组及验证组校正图形中标准曲线与校准预测曲线贴合良好(图 3),表示根据该模型得出的术后 18 个月生存期的预测值与观察值符合度良好。

3 讨论

对于多结节且无大血管侵犯及远处转移的 BCLC-B 期 HCC 患者,优先考虑行肝动脉化疗栓塞术。纹理分析是定量图像处理的一种形式,用于评估像素强度的空间相关性^[3],放射组学是由纹理分析构成的一类更大的定量成像分析,它包含了更多有价值的信息,被认为是医学成像和个性化医疗之间的潜在桥梁^[4-5]。放射组学采用先进的计算方法深入挖掘医学影像数据,并将这些数据转换为定量参数,可用于癌症诊断、分期、预后、治疗反应预测和

表 4 5 种预测模型比较

变量	训练组 OS			验证组 OS		
	AUC	95%CI	Accuracy	AUC	95%CI	Accuracy
临床模型	0.764	0.716~0.811	0.672	0.756	0.690~0.830	0.610
动脉期影像组学模型	0.827	0.748~0.846	0.745	0.782	0.707~0.857	0.665
静脉期影像组学模型	0.838	0.777~0.902	0.753	0.825	0.830~0.921	0.715
临床-动脉期影像组学模型	0.909	0.871~0.938	0.813	0.891	0.842~0.925	0.798
临床-静脉期影像组学模型	0.921	0.884~0.945	0.844	0.904	0.860~0.935	0.815

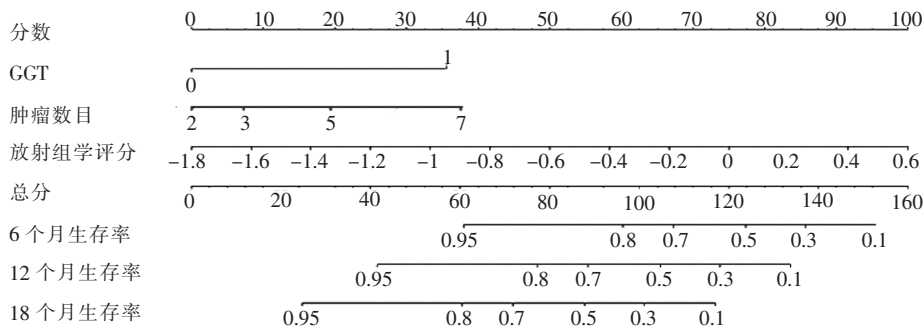
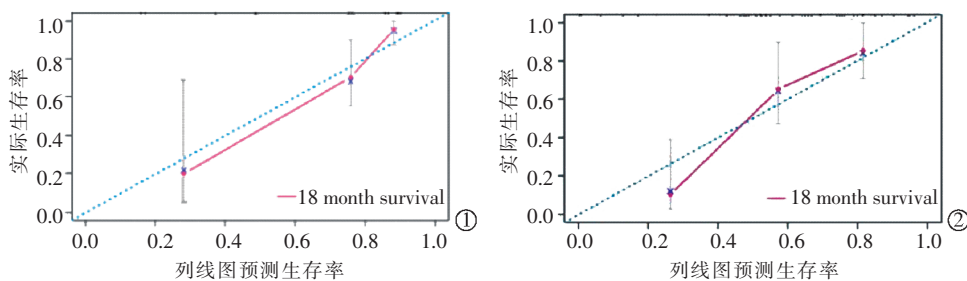


图2 临床-静脉期影像组学模型建立的列线图



①训练组校正图;②验证组校正图

图3 两组生存期标准曲线与校准预测曲线贴合良好

监测^[6-7]。随着 DEB-TACE 临床应用广泛且肝癌放射组学研究不断深入,本研究构建了预测 DEB-TACE 治疗 BCLC-B 期 HCC 生存期的 CT 影像组学列线图模型。

单因素及多因素回归分析显示,影响 DEB-TACE 术后生存期的主要因素为术前肿瘤数目、GGT、Rad-score。分析原因如下:术前肿瘤数目已被广泛认为是 TACE 治疗后肿瘤反应的主要预测因素。肝癌主要由肝动脉供血,肿瘤数目越多血液供应越丰富,生长越快,更容易渗透到周围肝组织,也更容易引起门静脉的侵犯^[8],增加 TACE 术后肝内复发及转移的可能性。由于肿瘤数目较多,TACE 治疗后肿瘤残留率较高,在治疗中常需要较大剂量的化疗栓塞药物,术后会加重肝功能的损伤,进而影响患者的远期生存率。有研究认为肝脏多发性肿瘤大多由于肝内转移引起,肿瘤数目的增加通常意味着转移更快,复发风险更高,对于这些患者即使术中可见肿瘤完全栓塞,肝脏也可能存在小转移,预后较差^[9]。GGT 主要是由肝脏产生,当人体受到癌组织或者炎症等刺激时,肝细胞膜通透性增加,GGT 分泌增加,进而使肝脏合成功能受损,严重影响患者生存^[10]。有文献证实 GGT 是影响患者生存的因素,血清 GGT 水平与肝硬化、Child-Pugh 分级和肿瘤大小等因素有关^[11]。因肝癌患者多数存在病毒性肝炎且肝癌细胞自身也可产生 GGT^[12],从而导致血清中的

GGT 明显升高,患者预后较差。

为了建立 Rad-score 系统,采用 LASSO 回归,因为它是连续模型的有效选择策略,特别是对于预测因子数量远远超过观察值数量的模型。在 LASSO 回归后,7 个选定的特征(包括动脉期 2 个特征,静脉期 5 个特征)被合并到 Rad-score 中作为预测因子,多个预后因素的组合可以显示出比单一因素更好的预测性能^[13]。本研究得到动脉期及静脉期 Rad-score 后,根据 KM 风险分层获得最佳截止值,将放射组学特征及术前临床检查资料进行单因素及多因素回归分析,结果显示 GGT、肿瘤数目、动脉期及静脉期 Rad-score 是影响 DEB-TACE 术后 OS 的独立危险因素。

根据多因素分析结果,共建立了 5 个预测模型,包括 1 个临床模型、2 个影像组学模型及 2 个组合模型。模型进行比较后发现临床-静脉期影像组学模型无论在训练组还是验证组均具有最高 AUC 和最高准确率,因此被确定为最佳预测模型并建立列线图。在列线图的组成部分中,Rad-score 是决定 HCC 患者 OS 的重要参考指标。患者 GGT 数值越高,肿瘤数目越多,Rad-score 值越高,列线图中计算得出的总得分越高,患者术后生存期越短,此结论在训练和验证队列中也显示出良好的校准和辨别能力。

本研究存在以下局限性:①是回顾性分析,样

本量有限。②由于样本量和患者选择标准的不同,不同研究的 Rad-Score 值存在差异,导致其值存在偏倚。

综上所述 CT 影像组学列线图模型对预测 DEB-TACE 治疗 BCLC-B 期 HCC 生存期具有价值。

[参考文献]

- [1] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 39:1301-1314.
- [2] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics[J]. Cancer, 2019, 69:363-385.
- [3] Fang C, Zhang P, Qi X. Digital and intelligent liver surgery in the new era: prospects and dilemmas[J]. EBioMedicine, 2019, 41: 693-701.
- [4] Vilarinho S, Calvisi DF. New advances in precision medicine for hepatocellular carcinoma recurrence prediction and treatment[J]. Hepatology, 2014, 60: 1812-1814.
- [5] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380:1450-1462.
- [6] 李 炜,倪才方. 影像组学及其在肝细胞癌中的作用[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:104-108.
- [7] 朱海云,程永德,申宝忠. 介入分子影像学研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25:1-6.
- [8] Lam A, Bui K, Hernandez Rangel E, et al. Radiogenomics and IR[J]. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29: 706-713.
- [9] Katayama K, Imai T, Abe Y, et al. Number of nodules but not size of hepatocellular carcinoma can predict refractoriness to transarterial chemoembolization and poor prognosis[J]. Clin Med Res, 2018, 10: 765-771.
- [10] Alessandrino F, Shinagare AB, Bosse D, et al. Radiogenomics in renal cell carcinoma[J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44: 1990-1998.
- [11] Seow P, Wong JHD, Ahmad - Annur A, et al. Quantitative magnetic resonance imaging and radiogenomic biomarkers for glioma characterisation: a systematic review[J]. Br J Radiol, 2018, 91: 20170930.
- [12] Liu Z, Zhang XY, Shi YJ, et al. Radiomics analysis for evaluation of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23: 7253-7262.
- [13] Schmitz J, Schwab J, Schwenck J, et al. Decoding intratumoral heterogeneity of breast cancer by multiparametric in vivo imaging: a translational study[J]. Cancer Res, 2016, 76: 5512-5522.

(收稿日期:2021-02-18)

(本文编辑:俞瑞纲)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告

《Journal of Interventional Medicine》

网址: www.keaipublishing.com/JIM

邮箱: j_intervent_med.@163.com