

# 基于超声影像组学模型对肝细胞癌肿瘤分化等级的评估价值

郭明珍, 王佩洁, 唐佳盈 (广元市第一人民医院 超声医学科, 四川 广元 628000)

**摘要:** **目的** 探究肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 不同分化等级患者的超声影像组学特征及其对肿瘤分化等级的诊断价值。 **方法** 选择2021年3月至2023年3月于广元市第一人民医院就诊并经穿刺活检或手术证实为HCC的212例患者为研究对象纳入训练集, 根据肿瘤分化等级将患者分为高分化组 (I、II级, 138例) 和低分化组 (III、IV级, 74例), 比较两组患者的临床资料, 包括性别、年龄、吸烟、饮酒、肝癌家族史、肿瘤直径、病变部位、临床分期、Child-Pugh分级、乙型肝炎、肝硬化、肿瘤包膜、淋巴结肿大、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素、白蛋白、血小板、Ki-67、甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP)。按照相同纳入与排除标准另选取本院同期收治的60例HCC患者纳入验证集, 用于模型的外部验证。采用多因素Logistic回归分析患者肿瘤低分化的影响因素; 采集患者的超声图像并提取影像组学特征, 采用LASSO回归算法筛选与肿瘤分化等级高度相关的超声影像组学特征 ( $F$ ), 并获得其系数 ( $\alpha$ ); 采用受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析临床参数模型、超声影像组学评分模型及联合模型的效能; 采用R软件构建预测HCC患者肿瘤低分化的列线图模型, 采用ROC曲线评价列线图模型的区分度, 分别采用校准曲线和临床决策曲线评价列线图模型的准确性和有效性。 **结果** Logistic回归分析表明肝硬化 ( $OR = 1.720$ , 95%CI: 1.183~2.311,  $P = 0.010$ )、血小板  $\geq 183.69 \times 10^9/L$  ( $OR = 1.418$ , 95%CI: 1.051~1.932,  $P = 0.025$ )、Ki-67阳性 ( $OR = 1.552$ , 95%CI: 1.363~1.770,  $P = 0.017$ )、AFP阳性 ( $OR = 2.021$ , 95%CI: 1.230~2.786,  $P < 0.001$ ) 是HCC患者肿瘤低分化的危险因素, AST  $\geq 55.14$  U/L为保护因素 ( $OR = 0.511$ , 95%CI: 0.119~0.878,  $P = 0.002$ )。经LASSO回归算法共筛选出9个超声影像组学特征, 超声影像组学评分  $= -1.071 + \sum_{i=1}^9 \alpha_i \times F_i$ 。训练集中临床参数模型、超声影像组学评分模型及联合模型的ROC曲线下面积分别为0.702 (95%CI: 0.638~0.775,  $P < 0.001$ )、0.805 (95%CI: 0.814~0.893,  $P < 0.001$ ) 和0.914 (95%CI: 0.846~0.972,  $P < 0.001$ ); 验证集中3种模型的ROC曲线下面积分别为0.712 (95%CI: 0.659~0.782,  $P < 0.001$ )、0.793 (95%CI: 0.745~0.839,  $P < 0.001$ ) 和0.895 (95%CI: 0.846~0.951,  $P < 0.001$ ); 训练集和验证集超声影像组学评分模型均优于临床参数模型 ( $z = 2.502$ 、2.475,  $P = 0.024$ 、0.031), 且联合模型的预测性能更优 ( $z = 2.782$ 、2.686,  $P = 0.011$ 、0.018)。训练集和验证集列线图模型的ROC曲线下面积分别为0.914 (95%CI: 0.873~0.955,  $P < 0.001$ ) 和0.905 (95%CI: 0.836~0.934,  $P < 0.001$ ), 敏感度分别为89.72%和85.43%, 特异度分别为87.24%和80.58%, 列线图模型的区分度较好; 训练集和验证集列线图模型预测HCC患者肿瘤低分化风险与实际观测值拟合良好 (Hosmer-Lemeshow检验  $\chi^2 = 2.502$ 、2.388,  $P = 0.112$ 、0.096), 模型预测的准确性较好; 训练集和验证集中, 高风险阈值在0.01~1.00内时列线图模型曲线的净获益值均  $> 0$ , 且远离肿瘤低分化参考线和肿瘤高分化参考线2条极端曲线, 表明列线图模型对HCC患者肿瘤分化等级鉴别的临床应用价值较高, 有效性较好, 实用性较强。 **结论** 超声影像组学特征与HCC肿瘤分化等级密切相关, 超声影像组学模型可用于预测HCC

患者肿瘤低分化状态。

**关键词：**肝细胞癌；肿瘤分化等级；超声影像组学；LASSO回归算法；列线图预测模型

### Evaluation value of differentiation grade of hepatocellular carcinoma based on ultrasound imaging omics model

Guo Mingzhen, Wang Lijie, Tang Jiaying (*Department of Ultrasound Medicine, Guangyuan First People's Hospital, Sichuan Guangyuan 628000, China*)

**Abstract: Objective** To explore the ultrasonographic features of hepatocellular carcinoma (HCC) patients with different differentiation grades and its diagnostic value on poor differentiation of tumors. **Methods** A total of 212 patients with HCC confirmed by biopsy or surgery in the First People's Hospital of Guangyuan from March 2021 to March 2023 were selected as the research objects and included in the training set. According to the tumor differentiation grade, the patients were divided into well-differentiated group (grade I and II, 138 cases) and poorly differentiated group (grade III and IV, 74 cases). The clinical data of patients in two groups were compared, including gender, age, smoking, drinking, family history of HCC, tumor diameter, lesion location, clinical stage, Child-Pugh classification, hepatitis B, liver cirrhosis, tumor capsule, lymph node enlargement, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, albumin, platelet, Ki-67 and alpha fetoprotein (AFP). According to the same inclusion and exclusion criteria, 60 HCC patients admitted to our hospital during the same period were selected into the validation set for external validation of the model. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor tumor differentiation. The ultrasound images of the patients were collected and the radiomics features were extracted. The LASSO regression algorithm was used to screen the ultrasound radiomics features ( $F$ ) which were highly related to the tumor differentiation grade, and its coefficient ( $\alpha$ ) was obtained. The receiver operator characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of the clinical parameter model, the ultrasound radiomics score model and the combined model. R software was used to construct a nomogram model for predicting poor differentiation of HCC patients. ROC curve was used to evaluate the discrimination of the nomogram model, and calibration curve and clinical decision curve were used to evaluate the accuracy and effectiveness of the nomogram model. **Results** Logistic regression analysis showed that liver cirrhosis ( $OR = 1.720$ , 95% $CI$ : 1.183~2.311,  $P = 0.010$ ), platelets  $\geq 183.69 \times 10^9/L$  ( $OR = 1.418$ , 95%  $CI$ : 1.051~1.932,  $P = 0.025$ ), Ki-67 positive ( $OR = 1.552$ , 95% $CI$ : 1.363~1.770,  $P = 0.017$ ) and AFP positive ( $OR = 2.021$ , 95% $CI$ : 1.230~2.786,  $P < 0.001$ ) were risk factors for poorly differentiated tumors, and AST  $\geq 55.14$  U/L ( $OR = 0.511$ , 95% $CI$ : 0.119~0.878,  $P = 0.002$ ) was a protective factor. A total of 9 ultrasound imaging characteristics were screened out through the LASSO regression algorithm, and the ultrasound imaging score  $= -1.071 + \sum_{i=1}^9 \alpha_i \times F_i$ . The areas under the ROC curve for the clinical parameter model, the ultrasound radiomics score model and the combined model in training set were 0.702 (95% $CI$ : 0.638~0.775,  $P < 0.001$ ), 0.805 (95% $CI$ : 0.814~0.893,  $P < 0.001$ ) and 0.914 (95% $CI$ : 0.846~0.972,  $P < 0.001$ ), respectively. The areas under the ROC curve for the three models in the validation set were 0.712 (95% $CI$ : 0.659~0.782,  $P < 0.001$ ), 0.793 (95% $CI$ : 0.745~0.839,  $P < 0.001$ ) and 0.895 (95% $CI$ : 0.846~0.951,  $P < 0.001$ ), respectively. The ultrasound imaging histological scoring models in the training set and verification set were better than the clinical parameter models ( $z = 2.502, 2.475$ ,  $P = 0.024, 0.031$ ), and the combined model had better predictive performance ( $z = 2.782, 2.686$ ,  $P = 0.011, 0.018$ ). The areas under the ROC curve of the

nomogram model for the training set and validation set were 0.914 (95%CI: 0.873~0.955,  $P < 0.001$ ) and 0.905 (95%CI: 0.836~0.934,  $P < 0.001$ ), respectively, the sensitivities were 89.72% and 85.43%, respectively, and the specificities were 87.24% and 80.58%, respectively. The nomogram model had good discrimination. The nomogram models of the training set and validation set on predicting the risk of tumor poor differentiation in HCC patients fit well with the actual observed values (Hosmer-Lemeshow test  $\chi^2 = 2.502, 2.388, P = 0.112, 0.096$ ), and the accuracy was good. In both the training set and the verification set, when the high-risk threshold was within the range of 0.01 to 1.00, the net benefit values of the nomogram model curves were all  $> 0$ , and were far away from the two extreme curves of the low differentiation reference line and the high differentiation reference line of the tumor. This showed that the nomogram model had high clinical application value, good effectiveness and strong practicality in identifying tumor differentiation levels in patients with HCC. **Conclusions** The characteristics of ultrasound imaging were closely related to the grade of tumor differentiation in HCC. Ultrasound imaging model can be used to predict the state of poor differentiation in patients with HCC.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma; Tumor differentiation grade; Ultrasonography; LASSO regression algorithm; Nomogram prediction model

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是主要的原发性肝癌病理类型,其发病率呈逐年上升趋势,目前居于全球恶性肿瘤的第5位,且患者死亡率较高,占癌症相关死亡的第2位<sup>[1,2]</sup>。靶向治疗、微波消融、外科切除手术等均是目前治疗HCC的常用方式,其中外科切除手术的疗效较为显著,但仍存在复发率高、预后较差等问题<sup>[3-5]</sup>。肿瘤病理分化等级是影响HCC患者术后复发及5年生存率的重要因素之一<sup>[6]</sup>。肿瘤分化良好的患者肝动脉供血不显著,且对周围组织的侵犯程度较轻,通过手术能够有效切除病灶,肿瘤低分化的HCC主要以肝动脉系统供血为主,且易发生肝内和肝外转移及微血管侵犯,手术治疗效果较差,可通过靶向药物治疗、介入治疗等提高疗效<sup>[7,8]</sup>。因此,明确HCC肿瘤分化等级对于临床治疗决策及改善患者预后具有重要意义。目前临床上主要通过穿刺活检判定HCC肿瘤分化等级,但其为有创检查,且存在转移、出血等风险。随着影像组学的发展,其越来越广泛地应用于肿瘤的诊断,可从影像学层面深入挖掘肿瘤的特征和异质性。古今等<sup>[9]</sup>研究发现,基于超声影像组学构建的模型能够有效区分粗梁-团块型HCC和非粗梁-团块型HCC。目前关于超声影像组学特征与HCC肿瘤分化等级关系的研究较少,且尚无统一结论。本研究基于超声影像组学特征构建预测HCC肿瘤分化等级的模型,为肿瘤分化程度的早期辨别及临床治疗决策提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象 选择2021年3月至2023年3月于广元市

第一人民医院就诊并经穿刺活检或手术证实为HCC的212例患者作为研究对象,纳入训练集,根据肿瘤分化等级标准<sup>[10]</sup>将患者分为高分化组(I级、II级,138例)和低分化组(III级、IV级,74例)。纳入标准:①符合HCC的诊断标准<sup>[11]</sup>,且经穿刺活检或手术证实;②肿瘤分化等级明确;③穿刺活检前行彩色多普勒超声检查,获得清晰且完整的超声图像;④入院前未接受新辅助化疗等治疗;⑤临床资料完整。排除标准:①非肿瘤性或多发病灶;②其他恶性肿瘤病史;③转移或复发肝脏肿瘤。按照相同纳入与排除标准另选取同期广元市第一人民医院收治的60例HCC患者纳入验证集,用于模型的外部验证。本研究经广元市第一人民医院伦理委员会审批通过(批件号:L0872X)。

### 1.2 方法

**1.2.1 超声图像采集与病灶分割** 采用GE Logiq E9型彩色多普勒超声诊断仪(美国GE公司)对HCC患者进行检查,设置C1-5探头频率为3~5 MHz,获得清晰的肿瘤超声图像。将患者的超声检查图像导入ITK-SNAP软件,在病灶超声图像的最大横截面上手动绘制感兴趣区域,实现病灶分割。超声图像采集及病灶分割均由1名具有10年超声诊断经验的超声科医师进行。

**1.2.2 超声影像组学特征的提取** 采用Pyradiomics软件提取超声影像组学特征,包括形状特征、一阶特征和纹理特征3类。其中,提取的形状特征有平直度、形状和体积等;一阶特征包括灰度值范围、均值、中位数等;纹理特征包括灰度共生矩阵、灰度

依赖矩阵、灰度区域大小矩阵等。

**1.2.3 临床参数的收集** 收集患者临床资料,包括性别、年龄、吸烟、饮酒、肝癌家族史、肿瘤直径、病变部位(左叶、右叶、双侧叶)、临床分期(I~IV期)、Child-Pugh分级(A级、B级)、乙型肝炎、肝硬化、肿瘤包膜、淋巴结肿大;采用AU5421全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)及配套试剂检测患者血清中天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素和白蛋白水平;采用XE2100型血细胞分析仪(日本SYSMEX公司)测定血小板水平;采用免疫组化检测肿瘤组织中Ki-67和甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)的表达。

**1.3 统计学处理** 数据分析采用SPSS 24.00软件。年龄、ALT、AST为正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;性别、吸烟史、饮酒史、肝硬化等为计数资料,以例数或百分数表示,两组间比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验或连续校正 $\chi^2$ 检验。采用多因素Logistic回归分析影响HCC患者肿瘤分化等级的影响因素;采用LASSO回归算法筛选超声影像组学特征( $F$ ),并获得各特征的系数 $\alpha$ ;采用R软件构建预测HCC患者肿瘤低分化的列线图模型;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价各模型预测的区分度;分别采用校准曲线和临床决策曲线评价列线图模型的准确性和有效性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床资料** 低分化组HCC患者饮酒、肝硬化占比,血小板水平、Ki-67阳性比例、AFP阳性比例均显著高于高分化组患者,肿瘤包膜占比和AST水平显著低于高分化组患者,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表1。

**2.2 HCC患者肿瘤分化等级的影响因素** 将表1中有统计学差异的指标作为自变量,将患者肿瘤分化等级(高分化=0,低分化=1)作为因变量进行多因素Logistic回归分析,结果表明肝硬化、血小板 $\geq 183.69 \times 10^9/L$ 、Ki-67阳性、AFP阳性是HCC患者肿瘤低分化的危险因素,AST $\geq 55.14 U/L$ 是保护因素,见表2。

**2.3 超声影像组学特征的筛选** 从肝脏肿瘤区域灰阶超声成像中共提取出1408个超声影像组学特征,经LASSO回归算法降维选择后,共筛选出9个超声影像组学特征并获得影像组学评分公式:超声影像组学评分 $= -1.071 + \sum_{i=1}^9 \alpha_i \times F_i$  (其中 $\alpha$ 为系数, $F$ 为特

征)。见图1、图2。

**2.4 临床参数模型、超声影像组学模型及联合模型诊断HCC肿瘤分化等级的效能** 比较临床参数模型、超声影像组学评分模型及联合模型对HCC患者肿瘤分化等级的预测效能,结果如图3所示,训练集中3种模型的ROC曲线下面积分别为0.702 (95%CI: 0.638~0.775,  $P < 0.001$ )、0.805 (95%CI: 0.814~0.893,  $P < 0.001$ )和0.914 (95%CI: 0.846~0.972,  $P < 0.001$ );验证集中3种模型的ROC曲线下面积分别为0.712 (95%CI: 0.659~0.782,  $P < 0.001$ )、0.793 (95%CI: 0.745~0.839,  $P < 0.001$ )和0.895 (95%CI: 0.846~0.951,  $P < 0.001$ )。训练集和验证集超声影像组学评分模型优于临床参数模型( $z = 2.502, 2.475, P = 0.024, 0.031$ ),且联合模型的预测性能更优( $z = 2.782, 2.686, P = 0.011, 0.018$ )。

**2.5 列线图预测模型的建立** 将影响患者肿瘤分化等级的临床指标及超声影像组学评分纳入,构建预测患者肿瘤低分化的列线图模型,结果如图4所示。例如某患者有肝硬化、AST $< 55.14 U/L$ 、血小板 $\geq 183.69 \times 10^9/L$ 、Ki-67阳性、AFP阳性,根据列线图上述各项赋分分别为27.12分、33.57分、17.46分、21.98分、35.18分,经计算超声影像组学评分为57.50分,因此总分为125.67分,对应肿瘤低分化风险值为0.779,即模型预测患者肿瘤低分化风险概率为77.90%。

### 2.6 模型的评价

**2.6.1 模型的区分度评价** 训练集和验证集ROC曲线下面积分别为0.914 (95%CI: 0.873~0.955,  $P < 0.001$ )和0.905 (95%CI: 0.836~0.934,  $P < 0.001$ ),敏感度分别为89.72%和85.43%,特异度分别为87.24%和80.58%,列线图模型的区分度较好。见图5。

**2.6.2 模型的准确性评价** 训练集和验证集列线图模型预测HCC患者肿瘤低分化风险与实际观测值拟合良好(Hosmer-Lemeshow检验 $\chi^2 = 2.502, 2.388, P = 0.112, 0.096$ ),模型预测的准确性较好。见图6。

**2.6.3 模型的有效性评价** 临床决策曲线评价结果显示,训练集和验证集中,高风险阈值在0.01~1.00范围内时列线图模型曲线的净获益值均 $> 0$ ,且远离肿瘤低分化参考线和肿瘤高分化参考线2条极端曲线,表明列线图模型对HCC患者肿瘤分化等级鉴别的临床应用价值较高,有效性较好,实用性较强。见图7。

表1 低分化组和高分化组 HCC 患者临床资料

指标	低分化组（74例）	高分化组（138例）	统计量值	P值
男/女（例）	51/23	107/31	$\chi^2 = 1.884$	0.170
年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	56.12 $\pm$ 6.58	57.26 $\pm$ 6.42	$t = 1.222$	0.223
吸烟[例（%）]				
否	36（48.65）	86（62.32）	$\chi^2 = 3.685$	0.055
是	38（51.35）	52（37.68）		
饮酒[例（%）]				
否	29（39.19）	81（58.70）	$\chi^2 = 7.342$	0.007
是	45（60.81）	57（41.30）		
肝癌家族史[例（%）]				
无	61（82.43）	121（87.68）	$\chi^2 = 1.092$	0.296
有	13（17.57）	17（12.32）		
肿瘤直径[例（%）]				
< 4 cm	35（47.30）	75（54.35）	$\chi^2 = 0.959$	0.327
$\geq$ 4 cm	39（52.70）	63（45.65）		
病变部位[例（%）]				
左叶	16（21.62）	37（26.81）	$\chi^2 = 1.737$	0.420
右叶	52（70.27）	95（68.84）		
双侧叶	6（8.11）	6（4.35）		
临床分期[例（%）]				
I ~ II期	60（81.08）	121（87.68）	$\chi^2 = 1.681$	0.195
III ~ IV期	14（18.92）	17（12.32）		
Child-Pugh分级[例（%）]				
A级	71（95.95）	135（97.83）	$\chi^2 = 0.124$	0.724
B级	3（4.05）	3（2.17）		
乙型肝炎[例（%）]				
否	5（6.76）	4（2.90）	$\chi^2 = 1.764$	0.184
是	69（93.24）	134（97.10）		
肝硬化[例（%）]				
无	27（36.49）	78（56.52）	$\chi^2 = 6.954$	0.008
有	47（63.51）	60（43.48）		
肿瘤包膜[例（%）]				
无	36（48.65）	23（16.67）	$\chi^2 = 24.531$	< 0.001
有	38（51.35）	115（83.33）		
淋巴结肿大[例（%）]				
否	64（86.49）	129（93.48）	$\chi^2 = 2.886$	0.089
是	10（13.51）	9（6.52）		
AST（ $\bar{x} \pm s$ ，U/L）	54.39 $\pm$ 20.46	61.73 $\pm$ 18.47	$t = 2.655$	0.009
ALT（ $\bar{x} \pm s$ ，U/L）	55.08 $\pm$ 22.42	56.31 $\pm$ 20.49	$t = 0.403$	0.687
总胆红素（ $\bar{x} \pm s$ ， $\mu\text{mol/L}$ ）	19.72 $\pm$ 3.47	19.65 $\pm$ 4.08	$t = 0.125$	0.900
白蛋白（ $\bar{x} \pm s$ ，g/L）	37.92 $\pm$ 5.13	37.28 $\pm$ 4.86	$t = 0.896$	0.371
血小板（ $\bar{x} \pm s$ ， $\times 10^9/\text{L}$ ）	192.49 $\pm$ 28.61	167.56 $\pm$ 30.93	$t = 9.497$	< 0.001
Ki-67[例（%）]				
阴性	7（9.46）	29（21.01）	$\chi^2 = 4.562$	0.033
阳性	67（90.54）	109（78.99）		
AFP[例（%）]				
阴性	23（31.08）	66（47.83）	$\chi^2 = 5.545$	0.019
阳性	51（68.92）	72（52.17）		

表 2 HCC 患者肿瘤分化等级影响因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
饮酒						
否					Ref	
是	0.386	0.336	1.112	0.089	1.471	0.852~2.021
肝硬化						
无					Ref	
有	0.542	0.452	1.440	0.010	1.720	1.183~2.311
肿瘤包膜						
无					Ref	
有	-0.457	0.527	0.753	0.074	0.633	0.290~1.121
AST*						
< 55.14 U/L					Ref	
≥ 55.14 U/L	-0.671	0.438	2.350	0.002	0.511	0.119~0.878
血小板*						
< 183.69 × 10 <sup>9</sup> /L					Ref	
≥ 183.69 × 10 <sup>9</sup> /L	0.349	0.379	0.849	0.025	1.418	1.051~1.932
Ki-67						
阴性					Ref	
阳性	0.440	0.512	0.737	0.017	1.522	1.136~1.770
AFP						
阴性					Ref	
阳性	0.704	0.406	3.003	< 0.001	2.021	1.230~2.786

注：\* 以中位数作为分组界值；Ref 为参考项。

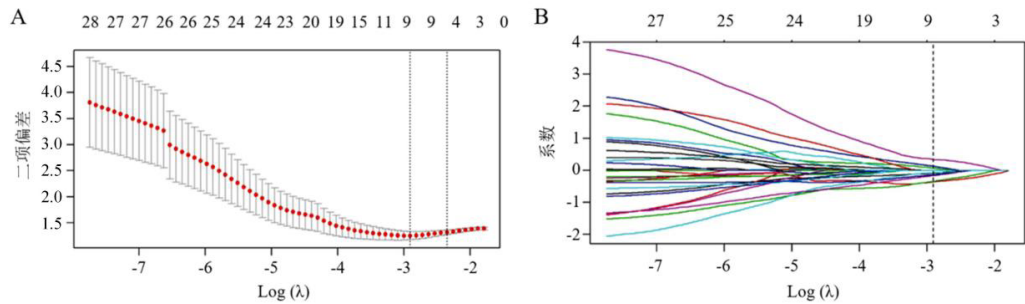


图 1 LASSO 回归算法筛选超声影像组学特征

注：A 为交叉验证法调节参数 λ，B 为特征系数收敛图。

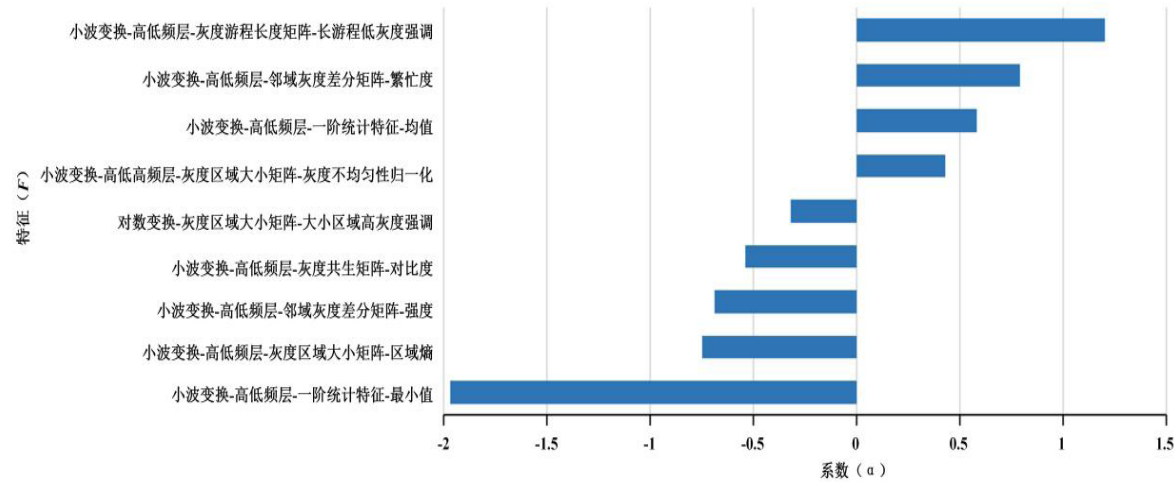


图 2 LASSO 回归算法筛选超声影像组学特征的系数

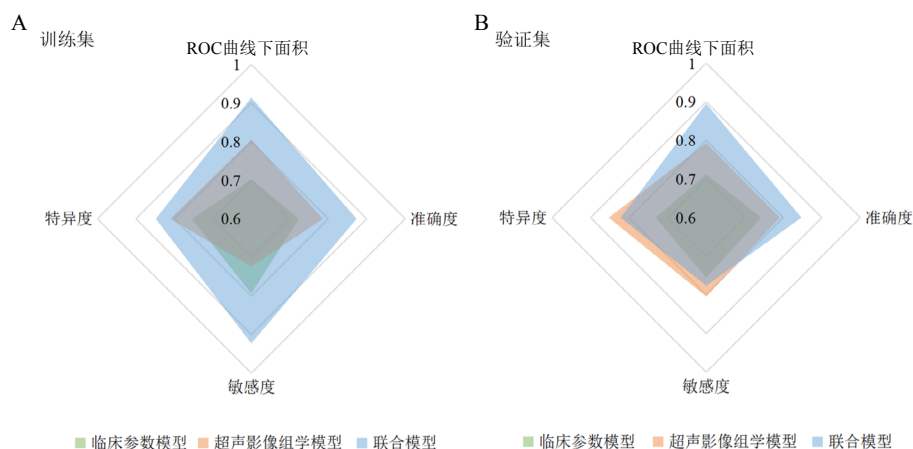


图3 训练集和验证集3种模型诊断效能比较的雷达图

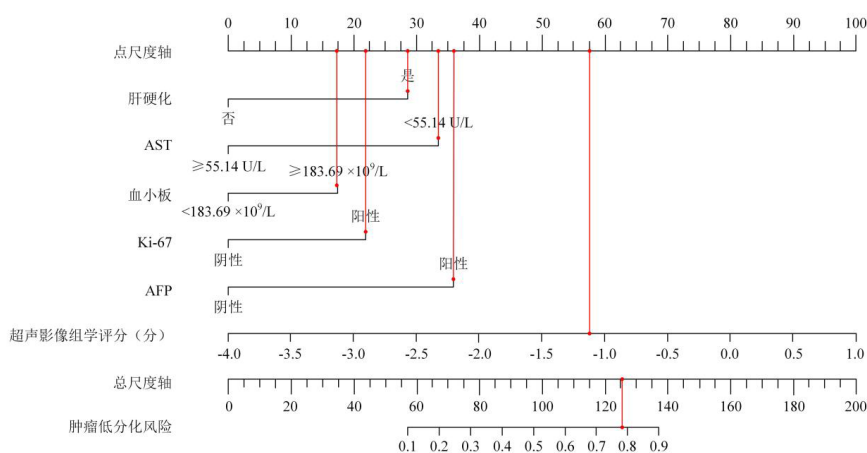


图4 预测HCC患者肿瘤分化等级的列线图模型

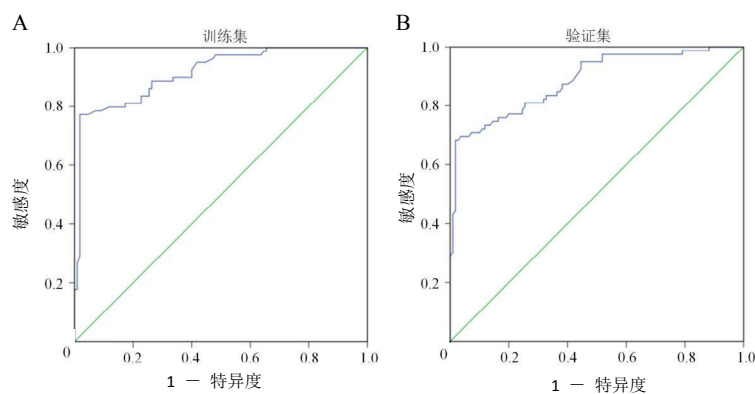


图5 模型区分度评价的ROC曲线

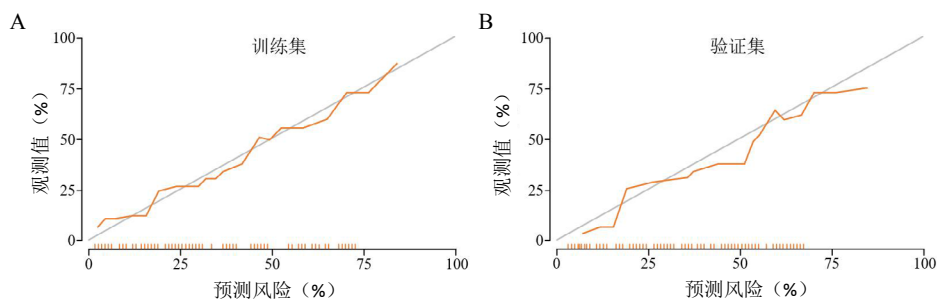


图6 模型准确性评价的校准曲线



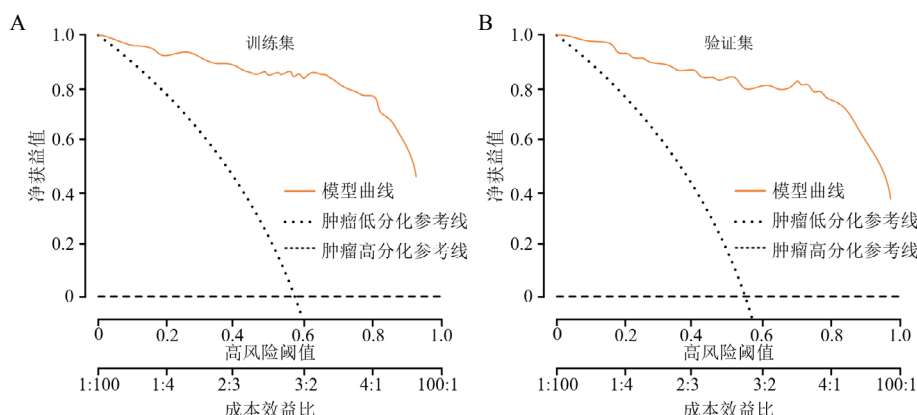


图7 模型有效性评价的临床决策曲线

### 3 讨论

HCC发病隐匿，病情进展迅速，多数患者确诊时已处于中晚期阶段，预后较差<sup>[12-15]</sup>。肿瘤分化程度与HCC患者治疗后复发转移有关，对于低分化患者，肿瘤恶性程度较高，术后往往需采取进一步治疗措施<sup>[16,17]</sup>。术前准确评估HCC肿瘤分化等级可指导临床个性化治疗方案的制定，降低术后复发转移风险，提高患者总体生存率。临床上以病理组织检查作为判断肿瘤分化等级的金标准，但可能出现取样误差，导致诊断假阴性，影响患者的早期治疗及最佳治疗方案的制定。影像组学是一种将医学信息转换为一系列数据的计算机辅助技术，有助于从高通量的定量图像中提取肉眼无法检测出的特征。近年来，许多学者越来越关注影像组学征象与肿瘤特征间的关系。既往研究表明，肿瘤的纹理信息、生物学行为、微观结构和肿瘤内异质性能通过影像组学特征反映<sup>[18-20]</sup>。部分学者基于影像组学探究其与HCC肿瘤分化等级间的关系<sup>[21,22]</sup>。Kim等<sup>[23]</sup>认为，基于CT和MRI检查提取影像组学特征中的边缘动脉强化与HCC患者肿瘤分化等级及肝动脉灌注化疗治疗后预后不良相关。Yang等<sup>[24]</sup>研究证实，基于MRI影像组学特征和临床参数构建的预测模型能够准确区分肿瘤低分化的HCC患者。目前，超声影像技术也广泛应用于HCC的术前诊断中，与MRI、CT等相比，具有易操作、无辐射、多切面连续动态成像、实时显像、成像速度快等特点。Guo等<sup>[25]</sup>发现，超声造影特征能够鉴别低分化HCC与肝内胆管细胞癌，敏感度较高。超声成像结合影像组学分析有望提高术前HCC肿瘤分化等级评估的准确度和灵敏度。本研究基于超声影像组学构建预测HCC肿瘤分化等级的模型，以期临床上提供更好的HCC肿瘤低分化的无创性评价工具。

目前关于超声影像组学特征与HCC肿瘤分化

等级关系的研究较少。李芳等<sup>[26]</sup>研究发现，超声造影影像特征与直径 $< 3\text{ cm}$ 原发性肝癌的肿瘤分化等级密切相关。周榴等<sup>[27]</sup>通过分析原发性HCC患者的超声图像，筛选出6个与肿瘤分化等级高度相关的超声影像组学纹理特征，在不同分化等级患者中的分布均存在明显差异，基于6个超声影像组学特征构建的模型预测肿瘤分化等级的ROC曲线下面积为0.757，预测性能较好。本研究中共筛选出9个与HCC肿瘤分化等级高度相关的超声影像组学特征，训练集和验证集中超声影像组学评分模型预测肿瘤低分化的ROC曲线下面积分别为0.805和0.793，与周榴等<sup>[27]</sup>研究结果存在差异，分析其原因可能与本研究样本量较少及肿瘤异质性有关，且本研究筛选出的超声影像组学特征较多，能够更全面地反映肿瘤的形态特征及血流灌注信息，从而对肿瘤分化等级进行准确的判断，这可能提高了模型的预测效能。

在影像组学模型中加入临床参数后，模型预测性能有所提升。曾凤霞等<sup>[28]</sup>研究结果显示，CT影像组学特征与临床参数联合构建的联合模型预测HCC肿瘤低分化的ROC曲线下面积、准确率、敏感度均高于单纯CT影像组学模型和临床参数模型，预测性能更优。Yang等<sup>[24]</sup>发现，MRI影像组学特征结合临床参数构建的模型在训练队列和验证队列中识别低分化HCC的ROC曲线下面积分别为0.721和0.681，较MRI影像组学模型（0.623和0.576）均明显增加，提高了模型的预测效能。本研究也对影响HCC肿瘤低分化的因素进行了筛选，结果显示，肝硬化是影响HCC肿瘤低分化的危险因素，与Choi等<sup>[29]</sup>研究结果相似，分析其原因可能是肝硬化为HCC发生发展的重要因素之一，大多数HCC发生于结节性肝硬化患者，且肝硬化增加了HCC患者病情恶化的风险，因此，肝硬化与HCC肿瘤分化等级有关。曾凤霞等<sup>[28]</sup>研究证实，不同分化等级HCC患者的血小



板、AFP、AST水平存在明显差异,基于此构建的临床参数模型对肿瘤分化等级的预测效能良好。本研究也进一步证实血小板水平升高、AFP阳性是HCC患者肿瘤低分化的危险因素,AST水平升高是保护因素。此外,本研究还发现,Ki-67阳性与HCC肿瘤低分化有关,原因可能是Ki-67在肿瘤增殖活跃区高表达,而肿瘤低分化也提示其恶性程度较高。本研究结果显示超声影像组学特征结合临床参数构建的联合模型较二者单独构建的模型预测患者肿瘤低分化的效能更优,与曾凤霞等<sup>[28]</sup>、Yang等<sup>[24]</sup>研究结果相似。

综上所述,超声影像组学特征与HCC肿瘤分化等级密切相关,超声影像组学模型可用于预测HCC患者肿瘤低分化状态,且与临床参数联合预测的效能更优。本研究仍存在一定局限性,首先,本研究样本量较少,可能会导致部分参数遗漏;其次,未对入选手术治疗和非手术治疗的肝癌患者肿瘤分化等级进行分别预测;最后,受到地域和医院级别的限制,未对不同地区和不同级别医院收治的HCC患者肿瘤分化等级进行预测。因此,在后续研究中还需扩大样本量对预测模型进行补充和完善,以提高模型的临床应用价值。

## 参考文献

- [1] KELLEY RK, GRETEN TF. Hepatocellular carcinoma - origins and outcomes[J]. *N Engl J Med*,2021,385(3):280-282.
- [2] 史婉婉,周子珍,谭康安,等. 肝细胞癌相关三级淋巴样结构免疫细胞组成[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2021,13(1):39-45.
- [3] 宋枚芳,马路园,赵倩,等. 肝癌分子靶向药物耐药机制及其应对策略研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*,2023,31(10):1108-1112.
- [4] 罗艳春,郎曼琳,蔡文佳,等. 经皮微波消融治疗肝细胞癌的生存疗效:一项15年的真实世界研究[J]. *中华肝脏病杂志*,2024,32(4):332-339.
- [5] TORIMURA T, IWAMOTO H. Treatment and the prognosis of hepatocellular carcinoma in Asia[J]. *Liver Int*,2022,42(9):2042-2054.
- [6] WANG J, LI Y, WANG R, et al. A fully automated and Integrated Microfluidic System for efficient CTC detection and its application in hepatocellular carcinoma screening and prognosis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*,2021,13(25):30174-30186.
- [7] SHINKAWA H, TANAKA S, KABATA D, et al. The prognostic impact of tumor differentiation on recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma is dependent on tumor size[J]. *Liver Cancer*,2021,10(5):461-472.
- [8] RENNE S L, SARCOGNATO S, SACCHI D, et al. Hepatocellular carcinoma: a clinical and pathological overview[J]. *Pathologica*, 2021,113(3):203-217.
- [9] 古今,张瑜,周泽芬,等. 基于术前超声影像组学特征的粗梁-团块型肝细胞癌区分模型的构建及其应用[J]. *临床超声医学杂志*,2022,24(8):578-582.
- [10] DONG Y, WANG WP, MAO F, et al. Imaging features of fibrolamellar hepatocellular carcinoma with contrast-enhanced ultrasound[J]. *Ultraschall Med*,2021,42(3):306-313.
- [11] PARK S J, YOON J H, LEE D H, et al. Tumor stiffness measurements on MR elastography for single nodular hepatocellular carcinomas can predict tumor recurrence after hepatic resection[J]. *J Magn Reson Imaging*,2021,53(2):587-596.
- [12] 倪志松,温钧涵,赵伟伟,等. 肝细胞癌新辅助治疗的现状与展望[J]. *临床肝胆病杂志*,2023,39(11):2697-2704.
- [13] SCHEINER B, POMEJ K, KIRSTEIN M M, et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with immunotherapy - development and validation of the CRAFTY score[J]. *J Hepatol*,2022,76(2):353-363.
- [14] 李鸿侠,孙一萌,张鸿涛,等. HBV DNA 聚合酶在介导 HBV 相关肝细胞癌肿瘤细胞免疫逃逸中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*,2023,39(12):2858-2866.
- [15] 李雅,唐奇远,赖长祥,等. 乙型肝炎病毒相关肝细胞癌患者并发上消化道出血的影响因素[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2021,13(3):56-61.
- [16] XUAN Z, WU N, LI C, et al. Application of contrast-enhanced ultrasound in the pathological grading and prognosis prediction of hepatocellular carcinoma[J]. *Transl Cancer Res*,2021,10(9):4106-4115.
- [17] VELLIU R I, MITROULIS I, CHATZIGEORGIOU A. Neutrophil extracellular traps contribute to the development of hepatocellular carcinoma in NASH by promoting Treg differentiation[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*,2022,11(3):415-418.
- [18] CANNELLA R, DIOGUARDI BURGIO M, BEAUFRÈRE A, et al. Imaging features of histological subtypes of hepatocellular carcinoma: Implication for LI-RADS[J]. *JHEP Rep*,2021,3(6):100380.
- [19] YOON J K, CHOI J Y, RHEE H, et al. MRI features of histologic subtypes of hepatocellular carcinoma: correlation with histologic, genetic, and molecular biologic classification[J]. *Eur Radiol*,2022,32(8):5119-5133.
- [20] BELLO H R, MAHDI Z K, LUI S K, et al. Hepatocellular carcinoma with atypical imaging features: review of the morphologic hepatocellular carcinoma subtypes with radiology-pathology correlation[J]. *J Magn Reson Imaging*,2022,55(3):681-697.
- [21] OESTMANN P M, WANG C J, SAVIC L J, et al. Deep learning-assisted differentiation of pathologically proven atypical and typical hepatocellular carcinoma (HCC) versus non-HCC on contrast-enhanced MRI of the liver[J]. *Eur Radiol*,2021,31(7):4981-4990.
- [22] SUROV A, PECH M, OMARI J, et al. Diffusion-weighted imaging reflects tumor grading and microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*,2021,10(1):10-24.
- [23] KIM B, WON J H, KIM J, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: radiologic and clinical factors predictive of survival[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021,216(6):1566-1573.
- [24] YANG X, YUAN C, ZHANG Y, et al. Magnetic resonance radiomics signatures for predicting poorly differentiated hepatocellular carcinoma: a SQUIRE-compliant study[J]. *Medicine (Baltimore)*,2021, 100(19):e25838.
- [25] GUO H L, ZHENG X, CHENG M Q, et al. Contrast-enhanced ultrasound for differentiation between poorly differentiated hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Ultrasound Med*,2022,41(5):1213-1225.
- [26] 李芳,程军涛,王衍森. 直径< 3 cm原发性肝癌的超声造影影像特征与肿瘤分化程度的关系[J]. *癌症进展*,2022,20(10):1065-1068.
- [27] 周榴,董怡,夏威夷,等. 基于超声影像组学的原发性肝细胞癌分级预测[J]. *中国医学物理学杂志*,2020,37(1):59-64.
- [28] 曾凤霞,刘仁懿,曾辉,等. 临床、CT影像组学及融合模型预测肝细胞癌分化程度[J]. *中国医学影像技术*,2021,37(7):1029-1033.
- [29] CHOI S H, LEE S S, KIM S Y, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis: differentiation from hepatocellular carcinoma by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging and dynamic CT[J]. *Radiology*,2017,282(3):771-781.

收稿日期: 2023-04-06

郭明珍,王佩洁,唐佳盈. 基于超声影像组学模型对肝细胞癌肿瘤分化等级的评估价值[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2024,16(3): 8-16.