



· 论著 ·

# 原发性肝细胞肝癌Ki-67表达的 影像组学预测

戴 猛<sup>1\*</sup>, 董 怡<sup>2\*</sup>, 韩 红<sup>2</sup>, 曹佳颖<sup>2</sup>, 余锦华<sup>1</sup>, 王文平<sup>2</sup>

1. 复旦大学电子工程系, 上海 200433 ;  
2. 复旦大学附属中山医院超声科, 上海 200032

**[摘要]** 目的: 基于影像组学方法, 分析超声医学影像信息, 评估影像组学方法预测原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中Ki-67表达的可行性。方法: 回顾性分析133例经术后病理证实的HCC患者的灰阶超声图像, 通过图像分割、提取图像中肿瘤病灶的小波、纹理、形态特征, 结合最大相关最小冗余 (minimum-redundancy-maximum-relevance, mRMR) 准则的遗传算法选出234个特征, 之后再用稀疏表示 (sparse representation coefficient, SRC) 方法进一步筛选, 得到最优特征子集并用于分类。结果: 利用支持向量机 (support vector machine, SVM) 和留一法 (leave-one-out cross validation, LOOCV) 的预测模型对临床HCC超声图像进行分类和评价。结果显示, 受试者操作特性曲线下面积 (area under the receiver operating characteristic curve, AUC) 达到了0.75。结论: 基于HCC超声灰阶图像的影像组学分析和Ki-67表达存在相关性, 可以为临床合理诊疗和预后预测提供有用的信息。

**[关键词]** 影像组学; 原发性肝细胞肝癌; Ki-67; 灰阶超声; 可行性

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X (2018) 01-0007-05

**Predicting the expression of Ki-67 in hepatocellular carcinoma based on radiomics approach** DAI Meng<sup>1</sup>, DONG Yi<sup>2</sup>, HAN Hong<sup>2</sup>, CAO Jiaying<sup>2</sup>, YU Jinhua<sup>1</sup>, WANG Wenping<sup>2</sup> (1. Department of Electronic Engineering, Fudan University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YU Jinhua E-mail: jhyu@fudan.edu.cn; WANG Wenping E-mail: puguang61@126.com

**[Abstract]** **Objective:** This retrospective study aims to evaluate the feasibility of gray scale ultrasound image based radiomics analysis in prediction of Ki-67 positive rate in histopathologically proved hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** Grayscale ultrasound images of 133 patients that underwent operation and histopathologically proved HCC lesions were analyzed. Ultrasound gray scale images (GS-US) were segmented to extract the wavelet, texture and morphological features of the tumor in the image. Afterwards, 234 features were selected by genetic algorithm with minimum-redundancy-maximum-relevance (mRMR), and were further screened by the sparse representation method. The best feature subsets were used for classification. **Results:** GS-US images of HCC lesions were classified and evaluated by the prediction model of support vector machine (SVM) with leave-one-of-cross validation (LOOCV). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) in the results reached 0.75. **Conclusion:** Imaging (based radiomics approach) analysis of GS-US images correlated to the Ki-67 expression positive rate in HCC lesions, which might be helpful in clinical management and prognosis prediction.

**[Key words]** Radiomics; Hepatocellular carcinoma; Ki-67; Gray scale ultrasound; Feasibility

原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是常见且易复发的恶性肿瘤, 多发生于肝硬化的人群, 具有很强的浸润性, 易导致肝

衰竭, 致死率极高<sup>[1-3]</sup>。由于HCC死亡率高, 提高诊断技术水平对HCC的早期诊断、治疗和预后评估有着重要意义。Ki-67最早由Gerdes

基金项目: 国家自然科学基金 (81571676; 81501471)。

并列通信作者: 余锦华 E-mail: jhyu@fudan.edu.cn; 王文平 E-mail: puguang61@126.com

\*: 并列第一作者

等<sup>[4]</sup>报道,是一种识别增殖期细胞核内相关抗原的单克隆抗体,目前被广泛应用于肿瘤分化程度的诊断。许多研究显示, Ki-67表达阳性率的高低与肿瘤分化程度、浸润、转移及预后密切相关<sup>[5-6]</sup>。

目前,临床上获取肿瘤的Ki-67阳性率都需要经过病理组织染色和免疫组织化学分析,对Ki-67阳性率的判读缺乏统一的判断标准,与医师的临床经验有关,存在一定的主观性<sup>[5]</sup>。医学影像中蕴含着大量与疾病相关的信息,近年来,随着影像诊断与大数据技术的结合产生了影像组学方法(radiomics),影像组学可利用特征提取算法从医学影像中高通量地提取影像特征,将影像中的信息进行量化、分析,已被广泛应用于医学影像辅助诊断<sup>[7-10]</sup>。其流程可归纳为:图像分割、特征提取、特征筛选、分类判别和评价。

本研究拟通过影像组学方法,回顾性分析经术后病理证实的HCC病灶的灰阶超声图像,判断分析结果与术后免疫组织化学检测到的Ki-67阳性率的相关性,衡量影像组学方法评价HCC患者术前预测Ki-67阳性率的可行性。

## 1 资料和方法

### 1.1 患者资料

本回顾性研究所用的133例经住院手术治疗且术后病理证实的HCC患者的腹部灰阶超声图像均由复旦大学附属中山医院超声科采集,所涉及到的所有实验均经过伦理委员会的批准。入组条件如下:① 经过术后病理证实的原发性HCC;② 最终的病理结果中具有Ki-67阳性率的情况;③ 患者术前灰阶超声图像切面规范,图像清晰。患者的详细资料见表1。

### 1.2 图像的采集和分割

肝脏病灶的超声检查及图像存储由2名具有至少10年临床腹部超声诊断资质的超声科医师完成,采用4台高端超声诊断仪器,包括法国声科公司(SuperSonic)、荷兰飞利浦公司EPIQ-7、德国西门子公司HELX 2000 OXANA、以及

美国通用电气公司LOGIC E9,腹部超声探头频率为3~5 MHz。所有的图像根据现有超声质控标准规范采集,并存储为DICOM格式。之后在MATLAB上对图像进行感兴趣区(region of interest, ROI)的勾画,勾画图像见图1,红色圈内是ROI。

表1 患者资料

患者资料	Ki-67 ≤ 20%	Ki-67 > 20%
性别 (n)		
男性	53	57
女性	14	9
合计	67	66
年龄/岁 ( $\bar{x} \pm s$ )		
男性	58.2 ± 11.8	53.7 ± 9.5
女性	58.5 ± 12.1	54.2 ± 11.4
均值	58.2 ± 11.9	53.8 ± 9.8

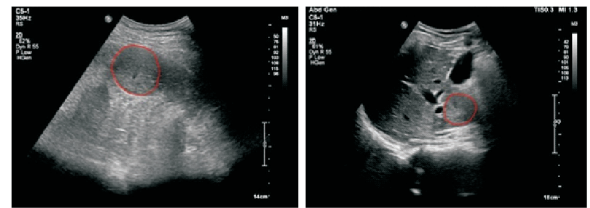


图1 2例HCC病灶灰阶超声图像的手动分割图

A: HCC病灶大小4.2 cm × 4.0 cm × 3.5 cm, Ki-67为40%阳性;  
B: HCC病灶大小3.0 cm × 3.0 cm × 2.7 cm, Ki-67为15%阳性

### 1.3 影像组学特征提取

特征提取是本研究的关键环节,我们将小波分解后的图像和原图像一起用于特征提取。小波变换可以将整个频域的信号分解成不同尺度的分量,降低所提取特征之间的相关性,有利于图像的特征提取。将图像经过二维离散小波变换后,得到了图像的近似分量、水平细节分量、垂直细节分量和对角细节分量。之后,通过计算灰度共生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度区域大小矩阵(gray-level size zone matrix, GLSZM)、灰度行程纹理矩阵(gray-level run-length matrix, GLRLM)和邻域灰调差矩阵(neighborhood gray-tone difference matrix, NGTDM)等方式对肿瘤区域进行特征提取。

所提取特征包括纹理特征、形态特征和小波特征。

#### 1.4 特征筛选

影像组学中的特征选择方法有多种，由于冗余特征不仅无法起到分类作用还会影响分类效果，需要对提取的特征进行选择。本研究选用结合最大相关最小冗余（minimum-redundancy-maximum-relevance, mRMR）准则的遗传算法和稀疏表示（sparse representation coefficient, SRC）方法来筛选出与分类目标高度关联的特征。

本研究利用mRMR遗传算法进行第一遍特征筛选，相比传统的遗传算法，我们采用了改进的适应度函数，以一种过滤式的特征选择模型，利用数据间具有内在依赖性的特点评价候选特征集，并对特征进行排序<sup>[11]</sup>。SRC是一种可以量化特征重要性的方法<sup>[12]</sup>，通过SRC的方法，可以依据特征的重要性先选出候选特征子集，再利用分类器与特征选择相结合的包裹法（wrapper）<sup>[13]</sup>将不同维度的特征视为一个包裹，将所有包裹都用于分类，对比每个包裹的分类效果来进行特征选择。

#### 1.5 分类和评价

本研究利用支持向量机（support vector machine, SVM）进行分类，采用留一法交叉验证（leave-one-out cross-validation, LOOCV）。SVM是一种常见的分类判别方法，可通过非线性映射把样本空间映射到高维特征空间中，使得在原来非线性可分的问题转化为线性可分的问题，简化了通常的分类和回归等问题，避免了“维数灾难”，具有较好的“鲁棒”性。

采用目前常用的评价体系对分类结果进行评价，其中包含的指标有受试者工作特征曲线下面积（area under the receiver operating characteristic curve, AUC）、准确度（accuracy, ACC）、灵敏度（sensitivity, SENS）、特异度（specificity, SPEC）、阳性预测值（positive predictive value, PPV）、阴性预测值（negative predictive value, NPV）和马修相关系数<sup>[7]</sup>（Matthew's correlation

coefficient, MCC），可用如下公式进行计算：

$$ACC = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \quad (1)$$

$$SEBS = \frac{TP}{TP+FN} \quad (2)$$

$$SEC = \frac{TP}{TP+FN} \quad (3)$$

$$PPV = \frac{TP}{TP+FP} \quad (4)$$

$$NPV = \frac{TN}{TN+FN} \quad (5)$$

$$MCC = \frac{TP \times TN - FP \times FN}{\sqrt{(TP+FP)(TP+FN)(TN+FP)(TN+FN)}} \quad (6)$$

## 2 结 果

本研究从灰阶超声图像ROI中进行特征提取，并采集相应的性别和年龄两项信息，共得到452个特征。之后利用利用mRMR遗传算法和SRC方法选出最优特征子集，并利用SVM和LOOCV进行分类和评价。本研究首先设定一个Ki-67阳性率阈值，将样本按照阈值分成两组，并分配标签。表2是将Ki-67阳性率的阈值根据设定在10%、20%和30%时进行分类实验所得到的结果，发现当阈值设定在20%时较为合理。将Ki-67阳性率的阈值设定在20%进行研究，此时的ROC曲线如图2所示，实线和虚线分别表示由8个特征组成的最优特征子集和SRC筛选前的234个特征组成的特征集的结果，此时最优特征集的评价指标AUC为0.75，ACC为0.71，SENS为0.67，SPEC为0.75，PPV为0.72，NPV为0.79，MCC为0.41。特征集中的特征个数与分类效果的关系见图3。最优特征集的箱线图见图4。

表2 不同阈值预测结果

阈值	AUC	ACC	SENS	SPEC	PPV	NPV	MCC
10%	0.69	0.66	0.70	0.56	0.80	0.44	0.25
20%	0.75	0.71	0.67	0.75	0.72	0.79	0.41
30%	0.71	0.66	0.70	0.65	0.43	0.85	0.31

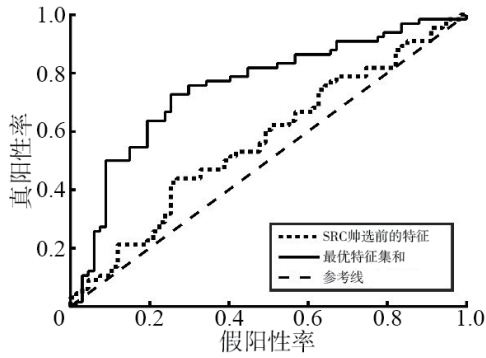


图2 ROC曲线

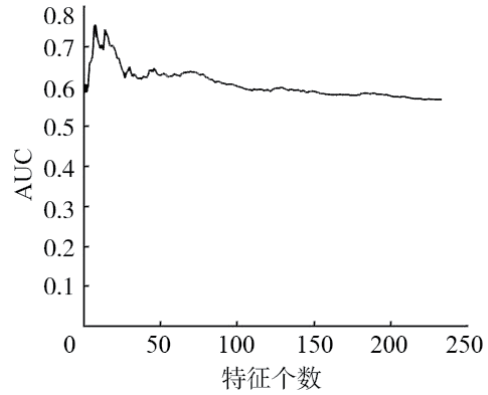


图3 不同特征个数的特征集AUC变化曲线

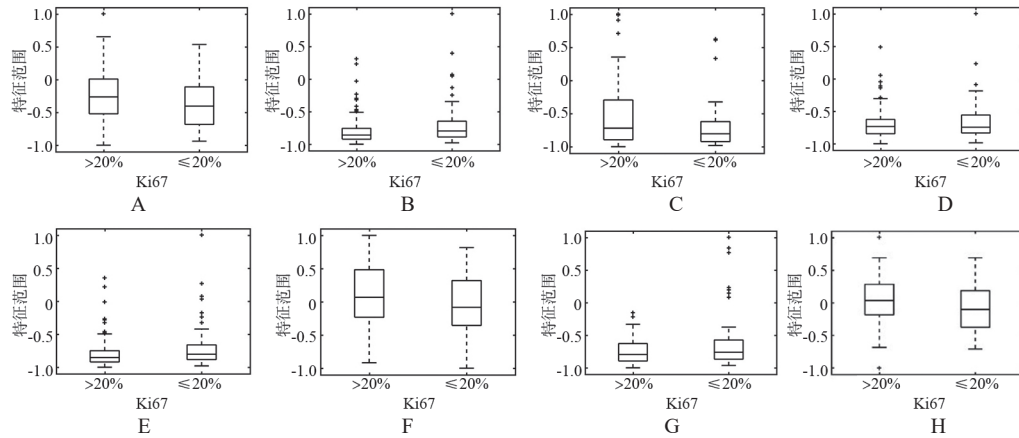


图4 最优特征子集中8个特征的箱线图

A: 是通过计算原图小区域的低灰度值的区块度量得到的纹理特征; B: 是通过计算垂直方向小波分解图的肿瘤直方图灰度偏度得到的小波特征; C: 是通过计算近似方向小波分解图与区域具有相同标准的二阶中心矩的椭圆的离心率得到的小波特征; D: 是通过计算对角方向小波分解图的局部窗均值得到的小波特征; E: 是通过计算水平方向小波分解图的与肿瘤直方图灰度标准差得到的小波特征; F: 是通过计算垂直方向小波分解图的边缘环形区的标准偏差得到的小波特征; G: 是通过计算水平方向小波分解图的GLCM得到的小波特征; H: 是通过计算原图局部窗均值得到的形状特征

### 3 讨 论

HCC是全球常见的恶性肿瘤之一，发病率和死亡率一直居高不下，严重威胁着人类生命健康<sup>[1]</sup>。我国HCC高发，且男性患者多于女性，2012年，HCC占我国癌症发病总数的12.9%<sup>[3]</sup>，其恶性程度及复发率较高<sup>[1]</sup>，目前临床尚无简便、有效的术前评估肿瘤分化及预后的敏感指标。

Ki-67作为与细胞增殖相关的标志物，对多种疾病的诊断和预后有着重要价值<sup>[4]</sup>。临床上常用的Ki-67检测方法是基于细胞染色比的免疫组织化学法。宋志忠等<sup>[14]</sup>经过研究发现，肿瘤Ki-67的表达情况与

乳腺癌临床分期有关。张晓雨等<sup>[15]</sup>采用免疫组织化学Powervision两步法研究发现，Ki-67在直肠癌中的阳性表达率明显高于周围正常组织。对于Ki-67在肝癌中的表达，也有许多研究证明了Ki-67对于预后的价值。刘平果等<sup>[6]</sup>的研究显示，肝癌组织Ki-67阳性与阴性对患者的预后有着明显的区别。范永卫<sup>[16]</sup>的研究结果显示，Ki-67在正常肝组织中不表达，而在肝癌的阳性率为97.28%。赵文龙等<sup>[17]</sup>通过化学方法研究了肝癌中Ki-67的表达并结合患者术后情况，也证实了Ki-67的检测对HCC具有很高的预测价值。庞旭峰等<sup>[18]</sup>的研究结果表明，肝癌组织Ki-67的阳性率更高，Ki-67的阳性率与HCC的预后高度相关。

影像组学方法最早由Lambin等<sup>[19]</sup>提出，

与组织检验相比,影像组学是一种无损预测方法,许多与疾病预后相关的影像组学方法研究都已展开;Kumar等<sup>[7]</sup>采用影像组学的方法预测脑胶质瘤;夏凡等<sup>[10]</sup>基于影像组学的方法预测化疗后肝功能的异常。

HCC的灰阶超声图像蕴含了很多病理信息,如呈浸润性生长的肝癌周围多呈现一种欠清晰的边界,通常情况下,小肝癌的灰阶超声图像呈现球形,肿块后方回声较强而内部回声较均匀,临床中常依据HCC组织不同的灰阶超声特征做出相应的诊断<sup>[20]</sup>。本研究基于患者术前的腹部二维超声灰阶图像,通过影像组学的方法提取图像中肿瘤的大小、形状、边缘、纹理等信息并进行分析,从中发现了影像信息与Ki-67阳性率存在一定的关联。此外,为了使模型尽可能准确地实现预测,在实验中我们设置了多个Ki-67阳性率阈值进行探索,发现当阈值设置在20%时对于预测结果较为合理。

本研究中相比传统的影像组学方法,采用mRMR准则的遗传算法进行第一步特征选择,利用SRC方法进行第二次选择,最终通过实验得到了由8个特征组成的特征子集,为最优特征筛选的结果。其中,由原图小区域的低灰度值的区块度量得到的纹理特征和由边缘环形区的标准偏差得到的小波特征与Ki-67阳性率的联系表明,HCC的生长方式和边缘形状可能与Ki-67表达情况有关联。特征子集中的其他基于图像纹理分析得到的6个特征表明肿瘤内部的成分可能与Ki-67表达有关。

本研究基于二维超声灰阶图像的分析,筛选了8个与Ki-67表达相关的影像组学特征,为影像组学应用于术前无创、简便、精准预测HCC的分化程度及预后评估提供了可行性依据。在未来的研究中,我们将采取更复杂的特征提取算法获取更高维的特征信息,力求实现更高层次的影像组学特征提取。

#### [参考文献]

- [1] 吴孟超,陈汉,沈锋.原发性肝癌的外科治疗——附5524例报告[J].中华外科杂志,2001,39(1):25-28.
- [2] 吕桂帅,陈磊,王红阳.我国肝癌研究的现状与前景[J].生命科学,2015,27(3):237-248.
- [3] 魏矿荣,彭侠彪,梁智恒,等.全球肝癌流行概况[J].中国肿瘤,2015,24(8):621-630.
- [4] GERDES J, SCHWAB U, LEMKE H, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation [J]. *Int J Cancer*, 1983, 31(1): 13-20.
- [5] 陈梦云,张翠翠,轩蕾,等. Ki-67在肿瘤中的表达及其临床指导意义[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(16): 3193-3196.
- [6] 刘平果,钟德珩,扬竹林. 原发性肝癌组织中C-myc癌基因、Ki-67抗原的表达与意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 1999, 5(1): 32-34.
- [7] KUMAR V, GU Y, BASU S, et al. Radiomics: the process and the challenges [J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(9): 1234-1248.
- [8] HUANG Y Q, LIANG C H, HE L, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2157-2164.
- [9] YU J, SHI Z, LIAN Y, et al. Noninvasive IDH1 mutation estimation based on a quantitative radiomics approach for grade II glioma [J]. *Euro Radiol*, 2016, 27: 3509-3522.
- [10] 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.
- [11] 蔡凌云. 乳腺超声图像的自动分割与特征分析研究[D]. 上海: 复旦大学, 2015.
- [12] AERTS H J, VELAZQUEZ E R, LEIJENAAR R T, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach [J]. *Nature Communications*, 2014, 5: 4006.
- [13] 张学工. 模式识别[M]. 北京: 清华大学出版社, 2010.
- [14] 宋志忠,郝庆英. Ki-67、CerbB2在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2007, 10(3): 284-285.
- [15] 张晓雨,周建农,张彤,等. survivin、VEGF及Ki-67在结直肠癌中的表达及其临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(1): 35-38.
- [16] 范永卫. hTERT、c-myc、Ki-67在肝癌组织中的表达及意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(4): 338-340.
- [17] 赵文龙,吕立志,齐兴峰,等. 肝细胞肝癌CD147和Ki-67表达的相关性及其临床意义[J]. 华南国防医学杂志, 2016(11): 700-704.
- [18] 庞旭峰,王祖森,吴力群. Ki-67在肝细胞肝癌患者根治性肝切除术后短期肿瘤复发预测中的价值[J]. 中华肝胆外科手术学电子杂志, 2012, 1(2): 53-58.
- [19] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446.
- [20] 张晶,董宝玮,梁萍,等. 原发性肝癌超声鉴别诊断的病理基础[J]. 中华超声影像学杂志, 2001, 10(7): 410-413.