

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.03.023
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211209.1838.006.html\(2021-12-13\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211209.1838.006.html(2021-12-13))

基于超声成像提取影像组学特征构建 Rad-score 评估 肝脏占位性病变良恶性的研究

杨 颖,胡小玲[△]
(重庆市急救医疗中心超声科 400010)

[摘要] **目的** 探讨基于超声影像组学方法构建影像组学标签(Rad-score)评估肝脏占位性病变良恶性的可行性。**方法** 纳入该院 2016 年 5 月至 2020 年 7 月肝脏占位性病变患者 79 例,所有患者均经穿刺活检或手术切除组织行病理检测确定患者病灶良恶性。患者均于穿刺活检或者手术前 1 周行超声成像,由该科室高年资医师基于超声影像对病灶进行感兴趣区域(ROI)勾画,提取影像组学特征,将入组患者按照随机原则以 7 : 3 比例分为训练集和验证集,以训练集患者是否为恶性肿瘤为研究目的进行影像组学特征去冗余杂,并构建 Rad-score,最后采用受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能评估。**结果** 共计提取了 943 个影像组学特征,基于训练组最小冗余最大相关(mRMR)特征去冗余杂,保留了 30 个特征,继而采用套索算法(LASSO)进行 Rad-score 构建,最终筛选出 6 个特征。训练集和测试集中良恶性患者 Rad-score 差异有统计学意义($P=0.000$ vs. 0.016)。基于 Rad-score 评估训练集和测试集中肝脏良恶性病变的曲线下面积分别为 0.854、0.841。**结论** 基于超声成像的影像组学可协助临床评估肝脏占位性病变的良恶性。

[关键词] 肝脏占位性病变;超声成像;影像组学;影像组学标签
[中图法分类号] R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)03-0468-04

Evaluation of the benign and malignant of liver space-occupying lesions based on the radiomics features extracted by ultrasound imaging to construct Rad-score

YANG Ying ,HU Xiaoling[△]

(Department of Ultrasonography,Chongqing Emergency Medical Center,Chongqing 400010,China)

[Abstract] **Objective** To explore the feasibility of constructing Rad-score based on the ultrasound radiomics to evaluate the benign and malignant liver space-occupying lesions. **Methods** A total of 79 patients with liver space-occupying lesions in the hospital from May 2016 to July 2020 were included. All patients were identified as benign or malignant by pathological examination of biopsy sampling or surgical resection of tissue. All patients underwent ultrasound imaging one week before puncture sampling or surgery. A senior physician in the department outlined the region of interest of the lesion based on the ultrasound images,and the radiomics software Artificial Intelligence Kit was used to extract the imaging radiomics. The enrolled patients were randomly divided into the training set and the validation set at a ratio of 7 : 3. For the purpose of the study,whether the patients in the training set had liver malignant tumor or not,the radiomics features were removed for the redundancy and impurity,and the Rad-score was constructed. Finally,the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic performance. **Results** A total of 943 radiomics features were extracted,and 30 features were retained based on the minimum redundancy maximum relevance (mRMR) features of the training set. Then,the LASSO algorithm was used to construct the radiomics label, and finally six features were selected. There were statistically significant differences in the Rad-score between the benign and malignant patients in the training set and the test set ($P=0.001$ vs. $P=0.016$). The AUC of the benign and malignant liver lesions in the training set and the test set based on Rad-score evaluation were 0.854 and 0.841. **Conclusion** The ultrasound radiomics based on the ultrasound imaging can assist in the clinical evaluation of benign and malignant liver space-occupying lesions.

[Key words] liver space-occupying lesions;ultrasound imaging;radiomics;rad-score

作者简介:杨颖(1988—),主治医师,本科,主要从事超声工作。 [△] 通信作者,E-mail:413617521@qq.com。

我国乙型肝炎病毒感染患者基数较大,由乙型肝炎患者继发肝硬化患者基数也不断提高,因此,肝脏占位性病变患者的发病率不断升高^[1]。临床上肝脏占位性病变患者的良恶性评估对于患者是否接受肝脏穿刺活检及患者接受何种治疗方案具有重要临床意义^[2]。目前临床上诊断肝脏占位性病变常用磁共振成像(MRI)、计算机断层扫描(CT)及超声成像。MRI具有高组织分辨率成像,然而成像时间较长,且成像过程中要求患者进行呼吸训练,患者依从性较差^[3]。CT成像时间较短,灵敏度较高,但具有辐射性等问题^[4]。超声作为目前肝脏占位性病变检测的首选影像方案,成像简易,图像对比度较好,可反映病灶部位的异质性^[5]。美国放射学会 2017 年提出肝脏超声影像报告和数据管理系统(LI-RADS for US)^[6],用于肝脏疾病的超声分类,然而对于病灶的良恶性鉴别无法提供定量评估。近年来广大学者尝试构建影像定量模型评估肿瘤异质性,其准确性和可重复性目前不断提升^[7-9]。本研究对 79 例肝脏占位性病变患者基于超声影像组学方法构建影像组学标签(Rad-score),以探讨其对评估肝脏占位性病变良恶性的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院 2016 年 5 月至 2020 年 7 月肝脏占位性病变患者,患者入组标准:(1)最大直径小于或等于 5.0 cm 的病灶;(2)Child-Pugh A 级功能良好;(3)患者接受穿刺活检或手术切组病理检测确定病例类型及是否良恶性。患者筛选标准:(1)典型含液性病变或囊肿;(2)患者病灶超声图像模糊,无法完整观测病灶位置及边界等特征信息;(3)患者病理结果无法确定良恶性^[10]。

1.2 方法

1.2.1 超声扫描与病灶分割方法

采用 PHILIPS EPIQ 5,探头频率 2.5~5.0 MHz。由本科室高年资医师对病灶进行感兴趣区域(ROI)勾画,将原始图像(DICOM 格式)导入 ITK-SNAP 软件,医师对肿瘤进行大概边界的勾画即可。分别用 ITK-SNAP(www.itksnap.org)的标记点勾画 ROI 的方法,标记肿瘤的顶部、底部、左侧和右侧的边界点,最后构建边界框,确保病灶位于该方框内^[11]。将 DICOM 图像和分割后的 ROI 导入影像组学软件 Artificial Intelligence Kit, version 3.6.3 (GE Healthcare),自动提取影像组学特征。

1.2.2 影像组学特征筛选

将入组患者按照随机原则以 7:3 比例分为训练集和验证集,以训练集患者是否肝脏恶性肿瘤为研究目的进行影像组学特征去冗余,采用最小冗余最大相关(mRMR)进行特征去冗余,并采用套索算法(LASSO)进行影像组学标签 Rad-score 构建,采用受

试者工作特征(ROC)曲线评估 Rad-score 对训练集和测试集中患者的良恶性的诊断效能^[11]。

1.3 统计学处理

本组研究采用 R studio 进行处理分析,并采用“xml2”“tidyverse”“caret”“pROC”“glmnet”“DMwR”“rmda”“ggpubr”“ModelGood”“rms”“mRMRe”“DescTools”“Publish”数据包。采用 Kolmogorov Smirnov 检验计量资料是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以中位数表示,采用独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验进行比较。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 ROC 曲线下面积(AUC)评估评分系统效能。

2 结果

2.1 患者一般资料

本研究共纳入 79 例肝脏肿瘤患者,其中男 57 例,女 22 例,年龄(58.0 ± 26.8)岁。其中 25 例患者通过手术穿刺获得病理结果,54 例患者通过手术肝脏组织切除获得病理结果。病理结果显示:40 例患者为恶性肿瘤(包括 23 例肝细胞癌,2 例胆管细胞癌,15 例转移癌);39 例患者为良性肿瘤(包括 1 例胆管错构瘤,2 例肉芽肿性炎,4 例血管平滑肌瘤,4 例非均匀性脂肪肝,28 例肝脓肿)。

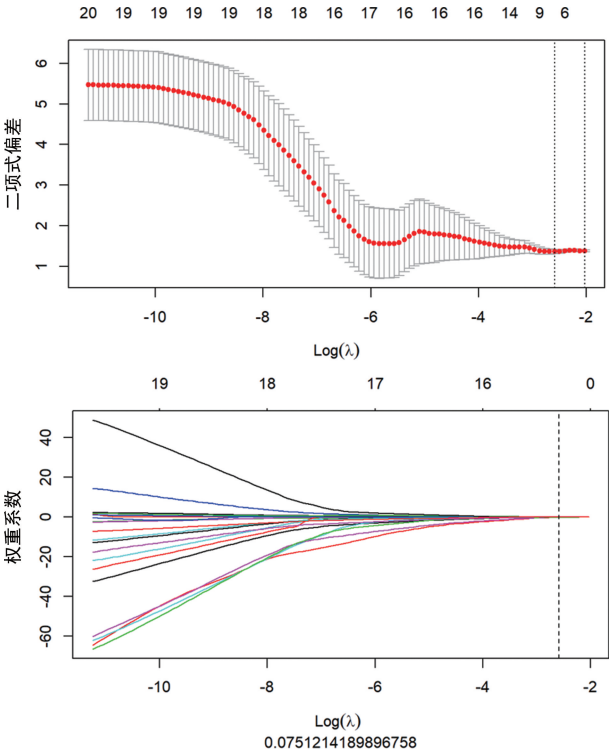
2.2 Rad-score 构建

共计提取 943 个影像组学特征基于训练集 mRMR 特征降维后,共计保留 30 个特征,继而采用 LASSO 进行 Rad-score 构建(图 1),最终获得 6 个特征分别为 ShortRunEmphasis_angle90_offset1, GLCMEntropy_AllDirection_offset7_SD, LowIntensitySmallAreaEmphasis, GLCMEntropy_angle135_offset1, ClusterShade_angle135_offset7, VoxelValueSum。基于这些特征和其相应的回归系数构建 Rad-score。

Rad-score 公式如下: $\text{Rad-score} = -0.181 \times \text{ShortRunEmphasis_angle90_offset1} - 0.207 \times \text{GLCMEntropy_AllDirection_offset7_SD} - 0.071 \times \text{LowIntensitySmallAreaEmphasis} - 0.072 \times \text{GLCMEntropy_angle135_offset1} - 0.204 \times \text{ClusterShade_angle135_offset7} - 0.209 \times \text{VoxelValueSum} + 0.002$ 。

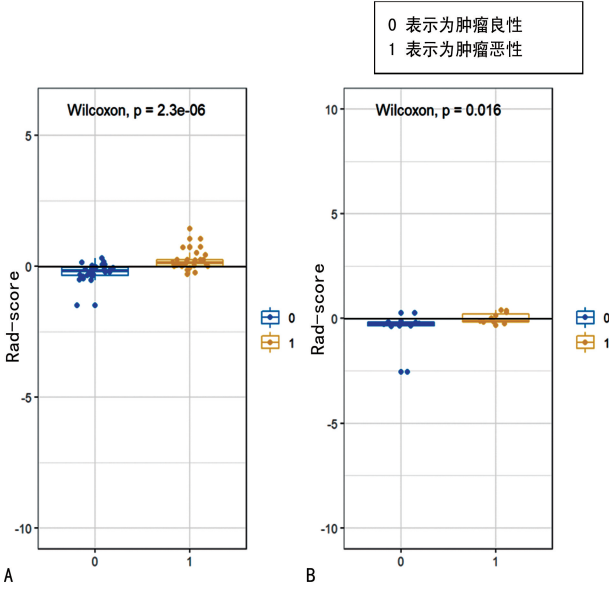
2.3 Rad-score 在肝脏良恶性患者间的差异

根据以上 Rad-score 公式计算训练集和验证集患者的 Rad-score 值,采用 Mann-Whitney 分析训练集和验证集患者的 Rad-score 的差异,结果显示训练集中良性肿瘤患者的 Rad-score 低于恶性肿瘤患者的 Rad-score ($P < 0.0001$, 图 2A),测试集良性肿瘤患者的 Rad-score 低于恶性肿瘤患者的 Rad-score ($P = 0.016$, 图 2B)。Rad-score 评估良恶性的截断值为 -0.11 。



上图 Y 轴为二项式偏差, X 下轴为惩罚系数值 λ , X 上轴为惩罚系数值对应的特征数; 下图 Y 轴为构建 Rad-score 时, 特征的权重系数值, X 下轴为惩罚系数值 λ , X 上轴为惩罚系数值对应的特征数。

图 1 LASSO 特征降维构建 Rad-score

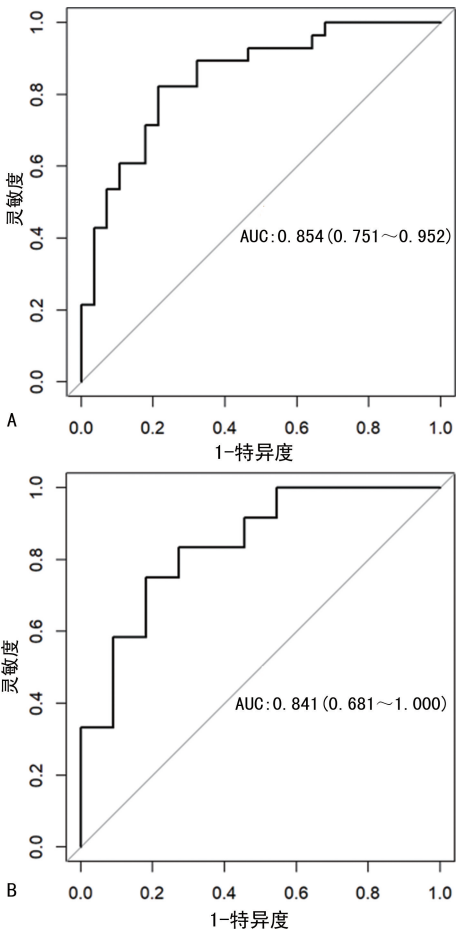


A: 训练集中良恶性患者的 Rad-score 值分布图; B: 测试集中良恶性患者的 Rad-score 值分布图。

图 2 训练集和测试集中良恶性患者的 Rad-score 值分布

2.4 Rad-score 鉴别肝脏良恶性的诊断效能

Rad-score 预测肝脏良恶性的 ROC 分析结果显示, Rad-score 在训练集中预测肝脏恶性肿瘤的 AUC 为 0.854, 灵敏度为 0.785, 特异度为 0.821, 95%CI 为 0.751~0.952; Rad-score 在测试集中预测肝脏恶性肿瘤的 AUC 为 0.841, 灵敏度为 0.818, 特异度为 0.750, 95%CI: 0.681~1.000, 见图 3。



A: 训练集; B: 测试集。
图 3 Rad-score 评估训练集和测试集患者肝脏是否为恶性的 ROC 曲线

3 讨 论

本组研究中基于超声影像提取了 943 个影像组学特征, 将患者随机按照 7 : 3 比例分为训练集和测试集, 以训练集患者是否为恶性肝占位性病变为研究目的, 对影像组学特征进行特征去冗除杂, 经 mRMR 及 LASSO 回归降维后获得 6 个影像组学特征, 分别为: ShortRunEmphasis_angle90_offset1, GLCMEntropy_AllDirection_offset7_SD, LowIntensitySmallAreaEmphasis, GLCMEntropy_angle135_offset1, ClusterShade_angle135_offset7, VoxelValueSum, 基于这些特征和其相应的回归系数构建 Rad-score, Rad-score 在评估训练集和测试集肝脏恶性病变具有较好的诊断效能 (AUC 分别为 0.854、0.841)。

肿瘤异质性指在肿瘤发展过程中, 由于病灶部位基因发生突变, 从而导致病灶部位的蛋白表达发生改变, 导致细胞排布发生改变, 从而引发肿瘤病灶不同位置的细胞生长速度、细胞迁徙能力及肿瘤细胞对于药物的耐药性、敏感性的差异^[12]。肿瘤异质性在超声成像中也具有丰富的表现, 例如肝血管瘤的超声造影成像表现为向心性增强^[13], 典型肝细胞癌 (HCC) 的超声造影表现为快进快出^[14], 这是由于 HCC 主要由肝动脉供血, 而肝实质 75% 由门脉供血, 造影剂动脉期迅速进入肿瘤微血管内, 使肿瘤呈“快进”表现, 在动脉期增强后, 由于肿瘤内存在动脉-静脉瘘, 血管迁

曲扩张,肿瘤周围及中心有大量异常增生的血管,使肿瘤内造影剂的循环时间较正常肝组织短,呈现“快出”表现。超声在造影成像的基础上可根据病灶的增强形状,增强时间提示临床肝脏占位性病变的良恶性。然而本组研究显示在基于常规超声图像构建 Rad-score 可用于无侵袭性预测肝脏占位性病变的良恶性。

本研究共提取 943 个影像组学特征,包括形态学特征、一阶灰度亮度特征、纹理特征、灰度共生矩阵特征、游程矩阵特征、小波变换特征。最终,基于 6 个影像组学特征构建 Rad-score,其预测能力在训练集中为 0.854,验证集中为 0.841,均具有较好的诊断效能。YAO 等^[15]基于超声提取影像组学特征构建模型评估良恶性的诊断效能 AUC 为 0.97,高于本研究结果。可能是由于本组研究中主要讨论了无临床信息下仅凭借影像组学构建 Rad-score 评估肝脏肿瘤良恶性,而 YAO 等^[15]的研究中纳入了多模态参数,从而极大地提高了模型的诊断效能。XUE 等^[16]基于灰度超声及弹性超声提取影像组学特征对肝纤维化进行分级。因此,基于超声提取影像组学有助于有效评估肝占位性病变的良恶性。

本研究中仍存在一定的局限性:(1)本研究中基于常规超声成像提取影像组学特征构建 Rad-score 进行肝脏占位性病变的良恶性评估,未联合临床参数,例如血清学参数,前期有研究联合临床参数和 Rad-score 构建联合模型评估肝细胞癌^[11]。(2)本研究中样本数量偏少,共计纳入 79 例,且均为本医院数据,后期应考虑扩大样本量,获取多中心数据。

综上所述,本研究基于超声成像提取影像组学特征构建影像组学标签 Rad-score 评估肝脏肿瘤良恶性,具有良好的诊断效能,可协助临床评估肝脏占位性病变的良恶性。

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 王黎君, 殷鹏, 刘韞宁, 等. 1990 年与 2013 年中国人群肝癌疾病负担研究[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(6): 758-762.
- [3] WITT J S, ROSENBERG S, BASSETTI M F. MRI-guided adaptive radiotherapy for liver tumours: visualising the future[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(2): e74-82.
- [4] KIM S H, KAMAYA A, WILLMANN J K. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology[J]. Radiology, 2014, 272(2): 322-344.
- [5] GUO B, WANG J H. Impact of contrast ultrasound diagnosis for patients with liver cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(19): e15445.
- [6] KONO Y, LYSHCHIK A, COSGROVE D, et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) liver imaging reporting and data system (LI-RADS®): the official version by the American college of radiology (ACR) [J]. Ultraschall Med, 2017, 38(1): 85-86.
- [7] WANG K, LU X, ZHOU H, et al. Deep learning Radiomics of shear wave elastography significantly improved diagnostic performance for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: a prospective multi-centre study[J]. Gut, 2019, 68(4): 729-741.
- [8] PEIKERT T, BARTHOLMAI B J, MALDONADO F. Radiomics-based Management of Indeterminate Lung Nodules? Are We There Yet? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(2): 165-167.
- [9] WEI J, JIANG H, GU D, et al. Radiomics in liver diseases: Current progress and future opportunities[J]. Liver Int, 2020, 40(9): 2050-2063.
- [10] GALLE P R, FORNER A, LLOVET J M, et al. European association for the study of the liver. electronic address: easloffice@easloffice.eu European association for the study of the liver management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 182-236.
- [11] LIU F, LIU D, WANG K, et al. Deep learning radiomics based on Contrast-Enhanced ultrasound might optimize curative treatments for Very-Early or Early-Stage hepatocellular carcinoma patients[J]. Liver Cancer, 2020, 9(4): 397-413.
- [12] MCGRANAHAN N, SWANTON C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future[J]. Cell, 2017, 168(4): 613-628.
- [13] 唐杰, 温朝阳. 腹部和外周血管彩色多普勒诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [14] ALBRECHT T, BLOMLEY M, BOLONDI L, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004 [J]. Ultraschall Med, 2004, 25(4): 249-256.
- [15] YAO Z, DONG Y, WU G Q, et al. Preoperative diagnosis and prediction of hepatocellular carcinoma: Radiomics analysis based on multi-modal ultrasound images [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1089.
- [16] XUE L Y, JIANG Z Y, FU T T, et al. Transfer learning radiomics based on multimodal ultrasound imaging for staging liver fibrosis[J]. Eur Radiol, 2020, 30(5): 2973-2983.