

· 临床研究 ·

灰阶超声影像组学与超声造影鉴别诊断肝脏局灶性病变良恶性的对比研究

王欣然

摘要 **目的** 对比分析灰阶超声影像组学与超声造影对肝脏局灶性病变(FLLs)良恶性的鉴别诊断价值。**方法** 选取我院经手术病理证实的 162 例 FLLs 患者,其中恶性 86 例,良性 76 例,均行灰阶超声及超声造影检查,比较两者声像图表现的差异。162 例 FLLs 患者随机按照 7:3 比例分为训练组 113 例和验证组 49 例,比较两组灰阶超声影像组学参数,包括形态学特征、直方图特征、灰度区域大小矩阵特征、Haralick 特征、灰度共生矩阵特征、灰度游程矩阵特征,筛选有意义的非冗余特征,选择最优特征子集构建灰阶超声影像组学模型,绘制受试者工作特征曲线分析其鉴别诊断 FLLs 良恶性的效能。**结果** 恶性病灶超声造影多表现为动脉相病灶呈高增强,门脉相病灶呈低增强,且两者间存在明显分界(67 例);良性病灶超声造影均表现为动脉相病灶呈等增强或稍高增强,造影剂从病灶周边缓慢向中心灌注,门脉相及延迟相病灶均呈等增强或高增强,未见明显的造影剂消退现象。训练组和验证组良恶性病灶直方图特征、灰度共生矩阵特征、灰度游程矩阵特征比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);最终纳入 1 个直方图特征、1 个灰度共生矩阵特征、1 个灰阶游程矩阵特征构建灰阶超声影像组学模型,其鉴别诊断训练组和验证组 FLLs 良恶性的曲线下面积、灵敏度、特异度分别为 0.872、83.33%、80.00% 和 0.812、76.67%、79.24%,均高于超声造影的曲线下面积(0.764),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 灰阶超声影像组学可有效鉴别 FLLs 的良恶性,其诊断效能高于超声造影,可为临床提供客观依据。

关键词 超声检查;造影剂;影像组学;肝脏局灶性病变,良恶性

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

A comparative study of gray-scale ultrasound-based radiomics and contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant focal liver lesions

WANG Xinran

Department of Ultrasound Medicine, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Jiangsu 214000, China

ABSTRACT **Objective** To compare the value of gray-scale ultrasound-based radiomics and contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant focal liver lesions (FLLs). **Methods** A total of 162 patients with FLLs confirmed by surgery and pathology in our hospital were selected, including 86 cases of malignant and 76 cases of benign. All cases were examined by contrast-enhanced ultrasound and gray-scale ultrasound. 162 FLLs patients were randomly divided into the training group (113 cases) and the verification group (49 cases) on a 7:3 scale. The gray-scale ultrasound-based radiomics parameters of two groups were compared, including morphological features, histogram features, gray region size matrix features, Haralick features, gray co-occurrence matrix features, gray run matrix features, and meaningful non-redundant features were screened. The optimal feature subset was selected to construct the gray-scale ultrasound-based radiomics model. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the efficacy of the value in the differential diagnosis of benign and malignant FLLs. **Results** Features of the contrast-enhanced ultrasound for malignant lesions were as follows: the enhancement intensity of hepatic arterial lesions was higher, and the enhancement intensity of portal pulse lesions was lower, and there was an obvious boundary between them (67 cases). Features of contrast-enhanced ultrasound for benign lesions were as follows: the lesions of hepatic artery phase presented equal or slightly higher enhancement, the periphery of the lesion to the center, the

lesions of portal pulse phase and delayed phase presented equal or high enhancement, and no obvious regression of contrast agent was observed. There were statistically significant differences in the histogram features, gray co-occurrence matrix features and gray run matrix features of benign and malignant lesions between the training group and the verification group (all $P < 0.05$). 1 histogram feature, 1 gray co-occurrence matrix features and 1 gray run matrix features were selected to construct the gray-scale ultrasound-based radiomics model. The area under the curve, sensitivity and specificity of the training group and the verification group in the differential diagnosis of benign and malignant FLLs were 0.872, 83.33%, 80.00% and 0.812, 76.67%, 79.24%, respectively, which were higher than the area under the curve of CEUS (0.764), and the differences were statistically significant (both $P < 0.05$). **Conclusion** Gray-scale ultrasound-based radiomics is effective in the differential diagnosis of benign and malignant FLLs, and can achieve better performance than CEUS, providing an objective basis for clinical practice.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Radiomics; Focal liver lesions, benign and malignant

肝脏良恶性肿瘤在疾病进展、治疗方法及预后评估方面均有较大差异,故准确诊断肝脏局灶性病变(focal liver lesions, FLLs)良恶性对临床治疗具有重要意义^[1]。超声具有简便、经济、无辐射等优点,在肝脏疾病诊断中已广泛应用^[2]。随着超声造影技术的发展,其对肝脏肿瘤的诊断准确率达 91%^[3]。近年来图像分析算法、数据深度挖掘及人工智能技术快速发展,影像组学应运而生,其是将医学影像中的病理信息转化为客观的影像组学特征数据,使诊断结果更为科学、合理^[4]。灰阶超声影像组学是采用最小冗余最大相关性特征选择法(mRMR)载入结节全部特征,并筛选出有意义的非冗余特征,配合使用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)算法从中筛选出最优特征子集,构建影像组学模型,可连续、实时、敏感地观察微循环造影剂灌注情况,为肿瘤定性诊断提供了新思路,目前已在肺癌^[5]、结直肠癌^[6]的临床诊断和预后评估中广泛应用,但关于 FLLs 的研究尚少。本研究旨在对比分析灰阶超声影像组学与超声造影对 FLLs 良恶性的鉴别诊断价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2017 年 2 月至 2021 年 11 月我院收治的 162 例 FLLs 患者,男 95 例,女 67 例,年龄 29~83 岁,平均(52.46±4.83)岁;均为单发。均经手术病理证实,恶性 86 例,其中原发性肝癌(HCC)69 例,转移性肝癌 17 例;良性 76 例,其中血管瘤 10 例,肝细胞变性及其肝脏局灶性结节增生 58 例,肝囊肿 8 例。162 例 FLLs 患者按照 7:3 比例随机分为训练组 113 例和验证组 49 例,训练组中男 67 例,女 46 例,年龄 29~82 岁,平均(52.34±4.61)岁,恶性病灶 60 例,病灶直径 2.11~4.65 cm,平均(3.05±0.65)cm,良性病灶 53 例,病灶直径 1.28~

3.69 cm,平均(2.97±0.61)cm;验证组中男 28 例,女 21 例,年龄 30~83 岁,平均(52.73±5.12)岁,恶性病灶 26 例,病灶直径 2.16~4.71 cm,平均(3.22±0.73)cm,良性病灶 23 例,病灶直径 1.33~3.71 cm,平均(3.04±0.66)cm。两组性别、年龄、病灶直径比较差异均无统计学意义。纳入标准:①均经手术或穿刺活检证实;②均在我院接受超声造影及灰阶超声检查;③检查前未接受任何肝脏疾病的相关治疗;④临床资料完整。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②肝功能严重损伤者;③存在手术或穿刺禁忌症者;④精神疾病者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声造影检查:使用迈瑞 Resona 7 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 3.5~5.0 MHz。造影剂使用 SonoVue(意大利博莱科公司),使用前加入 5.0 ml 生理盐水振荡均匀备用。患者取仰卧位,先行常规超声先观察肝脏内病灶位置,于病灶扫查切面最大时切换为造影模式,于外周静脉注射造影剂混悬液 1.5 ml,随即 5.0 ml 生理盐水冲管,实时观察病灶及其周围组织增强情况。病灶良恶性判断标准^[7]:动脉相高增强,门脉相或延迟相消退为低增强,呈快进快出模式判为恶性;动脉相高或等增强,门脉相或延迟相不变或等增强,或各时相均无增强判为良性。

2. 灰阶超声影像组学模型建立:使用凯信推车式黑白超机 KX2800+全数字 B 型超声诊断仪(济南欧莱博技术有限公司生产),线阵探头,频率 2~5 MHz。患者取仰卧位,先常规扫描肝脏区域,采集目标病灶的灰阶超声图像,选取可以显示病灶最大切面的图像并导入 ITK-SNAP 软件中,手动勾画肿瘤感兴趣区域,软件自动提取影像组学特征,包括形态学特征、直方图特征、灰度区域大小矩阵特征、Haralick 特征、灰度共生矩阵特征、灰度游程矩阵特征,应用 mRMR 载入全

部特征,筛选有意义的非冗余特征,应用LASSO算法从已筛选的影像组学特征中选择最优特征子集,构建灰阶超声影像组学模型。以上操作均由同一经验丰富的超声医师完成。

三、统计学处理

应用SPSS 20.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估灰阶超声影像组学模型及超声造影鉴别诊断FLLs良恶性的效能,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

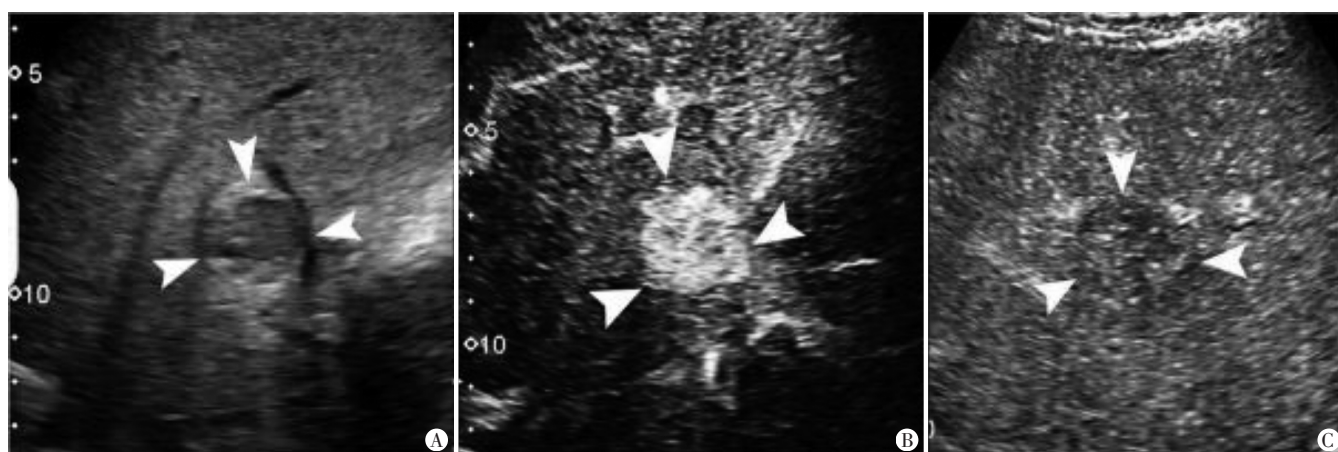
一、良恶性病灶超声造影检查结果比较

1. 恶性病灶检查结果:53例HCC和14例转移性肝

癌均表现为动脉相病灶呈高增强,门脉相病灶呈低增强,且两者间存在明显分界,延迟相病灶内造影剂基本廓清,呈低增强或无增强;9例HCC和2例转移性肝癌均表现为动脉相病灶呈高增强,门脉相呈等增强或低增强,延迟相病灶呈稍低增强;7例HCC和1例转移性肝癌均表现为动脉相病灶呈偏高增强或等增强,门脉相和延迟相病灶呈等增强,未见明显的造影剂消退现象。见图1。

2. 良性病灶检查结果:76例患者均表现为动脉相病灶呈等增强或稍高增强,造影剂从病灶周边缓慢向中心灌注,门脉相及延迟相病灶均呈等增强或高增强,未见明显的造影剂消退现象。见图2。

二、训练组和验证组良恶性病灶灰阶超声影像组学特征比较



A: 常规超声显示病灶为低回声(箭头示),直径2.9 cm;B: 超声造影32 s病灶呈高增强(箭头示);C: 超声造影139 s病灶呈低增强(箭头示)

图1 恶性FLLs患者(男,74岁,病理结果为HCC)常规超声和超声造影图



A: 常规超声显示病灶为低回声(箭头示),直径5.4 cm;B: 超声造影12 s病灶处见辐轮动脉(箭头示);C: 超声造影69 s病灶呈低增强(箭头示)

图2 良性FLLs患者(男,29岁,病理结果为肝脏局灶性结节增生)常规超声和超声造影图

1. 训练组灰阶超声影像组学特征比较:平台共挖掘191个影像组学特征,包含4个形态学特征、20个直方图特征、5个灰度区域大小矩阵特征、5个Haralick特征、69个灰度共生矩阵特征及88个灰度游程矩阵

特征。良恶性病灶直方图特征、灰度共生矩阵特征、灰度游程矩阵特征比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表1。

2. 验证组灰阶超声影像组学特征比较:平台共挖

掘 83 个影像组学特征, 包含 2 个形态学特征、9 个直方图特征、3 个灰度区域大小矩阵特征、2 个 Haralick 特征、30 个灰度共生矩阵特征及 37 个灰度游程矩阵特

征。良恶性病灶直方图特征、灰度共生矩阵特征、灰度游程矩阵特征比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 1 训练组良恶性病灶灰阶超声影像组学特征比较($\bar{x}\pm s$)

病理结果	形态学特征	直方图特征	灰度区域大小矩阵特征	Haralick 特征	灰度共生矩阵特征	灰度游程矩阵特征
恶性	-0.09±0.02	-0.12±0.02	-0.17±0.02	-0.45±0.05	0.15±0.02	0.33±0.04
良性	-0.08±0.02	-0.08±0.01	-0.18±0.03	-0.47±0.06	0.27±0.03	0.47±0.05
<i>t</i> 值	1.747	8.673	1.387	1.272	16.648	10.878
<i>P</i> 值	0.087	<0.001	0.172	0.210	<0.001	<0.001

表 2 验证组良恶性病灶灰阶超声影像组学特征比较($\bar{x}\pm s$)

病理结果	形态学特征	直方图特征	灰度区域大小矩阵特征	Haralick 特征	灰度共生矩阵特征	灰度游程矩阵特征
恶性	-0.09±0.02	-0.13±0.02	-0.16±0.02	-0.47±0.05	0.16±0.02	0.31±0.04
良性	-0.10±0.02	-0.06±0.01	-0.17±0.02	-0.46±0.06	0.28±0.03	0.41±0.05
<i>t</i> 值	1.747	15.178	1.747	0.636	16.648	7.770
<i>P</i> 值	0.087	<0.001	0.087	0.528	<0.001	<0.001

三、灰阶超声影像组学模型的建立

采用 mRMR 及 LASSO 算法选择 1 个直方图特征(特征 log-sigma-5-0 mm 3D firstorder_Skewness, 系数为 -0.083)、1 个灰度共生矩阵特征(特征 log sigma-2-0_mm_3D glszm_Small Area Low Gray Level Emphasis, 系数为 -0.037)及 1 个灰阶游程矩阵特征(特征 wavelet HH firstorder Median, 系数为 -0.085)作为预测因子, 建立灰阶超声影像组学模型。

四、灰阶超声影像组学模型与超声造影鉴别 FLLs 良恶性的诊断效能

灰阶超声影像组学模型鉴别诊断训练组和验证组 FLLs 良恶性的 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.872、83.33%、80.00% 和 0.812、76.67%、79.24%; 超声造影鉴别诊断 FLLs 良恶性的 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.764、78.79%、74.07%; 超声造影的 AUC 与训练组和验证组比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见图 3。

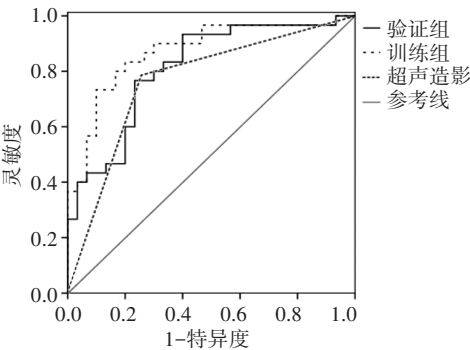


图 3 灰阶超声影像组学模型和超声造影鉴别诊断 FLLs 良恶性的 ROC 曲线图

讨 论

超声在肝癌的早期发现及准确诊断中起着重要作用, 目前已成为 FLLs 的首选检查方法。超声造影能清晰显示组织、病灶的微循环^[8], 其对 FLLs 的诊断准确率与增强 CT 及 MRI 相近^[9], 但该方法主要依赖于临床医师的主观判断, 对于部分无典型恶性征象的病灶可能存在漏诊现象。因此, 需探索一种更为客观、科学的诊断方法。影像组学始于高质量图像采集, 通过将视觉影像信息转化为更深层次的特征, 依据特征信息构建预测模型, 从而进行量化研究, 目前多数影像组学研究以 CT 和 MRI 为主^[10-11], 关于灰阶超声图像的研究较少见。本研究旨在对比分析灰阶超声影像组学与超声造影对 FLLs 良恶性的鉴别诊断价值。

本研究超声造影检查结果显示恶性病灶多表现为动脉相病灶呈高增强, 门脉相病灶呈低增强, 且两者间存在明显的分界, 延迟相病灶内造影剂基本廓清, 呈低增强或无增强; 良性病灶均表现为动脉相病灶呈等增强或稍高增强, 造影剂从病灶周边缓慢向中心灌注, 门脉相及延迟相病灶均呈等增强或高增强, 未见明显的造影剂消退现象。分析原因可能为随着病灶恶性程度的增加, 门静脉供血逐渐减少, 动脉供血逐渐增多。

影像组学中直方图特征、灰度共生矩阵特征、灰度游程矩阵特征均是研究灰度空间特征的有效指标, 可反映图像的灰度变化幅度、相邻间隔、方向等综合信息, 为图像局部模式分析及排列规则的评估提供依据, 较大程度上减少了对超声诊断医师的依赖^[12]。本

研究结果显示训练组和验证组良恶性病灶直方图特征、灰度共生矩阵特征、灰度游程矩阵特征比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),分析原因为FLLs组织细胞存在明显异常、间质纤维化、坏死、异常血管等,导致病灶成分表现为异质性,在影像组学中表现为灰度异常改变。金华等^[13]研究也表明肿瘤的纹理特征对于淋巴结转移具有较高的预测效能。

早期影像组学研究分析的图像多来自不同医院或数据中心,获取图像的仪器、测量参数及方法均存在一定差异,可能影响影像组学特征的再现性及模型构建。本研究以FLLs灰阶超声图像为基础,所获得的超声图像均来自同一超声医师和同一超声仪器,减少了因外界因素带来的试验结果差异。本研究结果发现,在高通量影像特征中筛选出1个直方图特征、1个灰度共生矩阵特征及1个灰度游程矩阵特征构建灰阶超声影像组学模型,其鉴别诊断训练组和验证组FLLs良恶性的AUC、灵敏度、特异度分别为0.872、83.33%、80.00%和0.812、76.67%、79.24%,对FLLs有较好的诊断价值。分析原因为采用灰阶超声影像组学分析图像可获取病灶内部特征,在获取高质量病灶图像后勾画感兴趣区分割病灶图像,并进行相关参数计算,对FLLs病灶的评估更为客观。为准确评估灰阶超声影像组学模型的诊断效能,本研究将其与超声造影进行比较,发现灰阶超声影像组学模型鉴别诊断训练组和验证组FLLs良恶性的AUC均高于超声造影(均 $P<0.05$),表明灰阶超声影像组学模型在FLLs良恶性的鉴别诊断中具有更好的诊断价值。分析原因可能为相较于超声造影,灰阶超声影像组学深入挖掘病灶医学影像信息后可获得大量肉眼无法发现的纹理特征,能减少检查者的主观影响^[14-15]。

综上所述,灰阶超声影像组学可有效鉴别诊断FLLs良恶性,其诊断效能高于超声造影,可为临床提供客观依据。但本研究样本量较小,训练组和验证组均来自同一医院,限制了研究结果的普适性;且仅以灰阶超声图像进行探究,未结合其他模式的图像信息,今后需扩大样本量,通过多种组学结合为疾病的诊断提出最佳的解决方案。

参考文献

- [1] Shi JF, Cao M, Wang Y, et al. Is it possible to halve the incidence of liver cancer in China by 2050? [J]. Int J Cancer, 2021, 148 (5): 1051-1065.
- [2] 中华医学会超声医学分会, 中国研究型医院学会肿瘤介入专业委员会, 国家卫生健康委员会能力建设和继续教育中心超声医学专家委员会, 等. 肝病超声诊断指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(8): 1770-1785.
- [3] 姜艳, 梁蕾, 房敬阳, 等. 应用新造影剂的超声造影与彩色多普勒超声对肝实质性肿块诊断效果对比[J]. 肝脏, 2018, 23(11): 1013-1015.
- [4] 魏伟, 刘振宇, 王硕, 等. 影像组学技术研究进展及其在结直肠癌中的临床应用[J]. 中国生物医学工程学报, 2018, 37(5): 513-520.
- [5] 吴晓璐, 徐秋贞, 陈文达, 等. 基于影像组学的肺亚实性结节侵袭性预测模型建立及分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(3): 209-215.
- [6] 李梦蕾, 张敬, 淡一波, 等. 术前预测结直肠癌淋巴结转移的临床-影像组学列线图的建立和验证[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(1): 49-56.
- [7] 郑斌, 高峰. 超声造影与多期增强 MSCT 对肝脏局灶性病变诊断效能比较[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(11): 115-117.
- [8] Eisenbrey JR, Gabriel H, Savsani E, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in HCC diagnosis and assessment of tumor response to locoregional therapies [J]. Abdom Radiol (NY), 2021, 46(8): 3579-3595.
- [9] 沈以松, 罗鑫. 超声造影对肝脏局灶性病变诊断的价值分析[J]. 肿瘤影像学, 2020, 29(6): 565-569.
- [10] Bogowicz M, Vuong D, Huellner MW, et al. CT radiomics and PET radiomics: ready for clinical implementation? [J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 63(4): 355-370.
- [11] 任继亮, 宋庆博, 袁瑛, 等. MRI 影像组学对早期口腔舌鳞状细胞癌隐匿性颈淋巴结转移的预测价值[J]. 中华放射学杂志, 2022, 56(1): 30-35.
- [12] 肖榕, 周玮璐, 王玲. 基于灰阶超声的影像组学预测乳腺肿瘤良恶性的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(7): 610-613.
- [13] 金华, 罗伟权, 纪宗萍, 等. 乳腺癌超声影像组学图像特征 Logistic 回归方程预测腋窝淋巴结转移风险[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(2): 139-142.
- [14] 林莹, 冯湛, 蒋国平. 灰阶超声影像组学鉴别肝细胞肝癌与肿块型肝内胆管细胞癌的价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2020, 28(4): 269-272.
- [15] 刘桐桐, 董怡, 韩红, 等. 基于影像组学方法的原发性肝细胞癌微血管侵犯和肿瘤分化等级预测[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2018, 24(1): 83-87.

(收稿日期: 2022-07-03)