

# 超声影像组学在肝细胞癌诊疗中的应用价值

王馨瑶<sup>1</sup>, 张建蕾<sup>2</sup>, 何光彬<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>延安大学医学院, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安市人民医院超声医学科, 陕西 延安

<sup>3</sup>西京医院超声医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年10月25日; 录用日期: 2023年11月19日; 发布日期: 2023年11月27日

## 摘要

随着人工智能(AI)的广泛应用和个性化医疗的兴起, 影像组学近年来受到了人们的关注, 具有极大的临床价值。超声作为肝脏肿瘤的首选检查方法在早期筛查和诊断中有重要作用, 本文主要探讨基于超声的影像组学在肝细胞癌中的应用, 并展望肝癌超声影像组学的发展前景。

## 关键词

肝细胞癌, 影像组学, 人工智能

# Application Value of Ultrasound-Based Radiomics in the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Xinyao Wang<sup>1</sup>, Jianlei Zhang<sup>2</sup>, Guangbin He<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Ultrasound Diagnosis, Yan'an People's Hospital, Yan'an Shaanxi

<sup>3</sup>Department of Ultrasound Diagnosis, Xijing Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

With the widespread application of Artificial Intelligence (AI) and the rise of personalized medicine, radiomics has gained significant attention in recent years due to its immense clinical value.

\*通讯作者。

文章引用: 王馨瑶, 张建蕾, 何光彬. 超声影像组学在肝细胞癌诊疗中的应用价值[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 18386-18391. DOI: 10.12677/acm.2023.13112582

**Ultrasonography, as the preferred imaging modality for liver tumor examination, plays a crucial role in early screening and diagnosis. This article primarily explores the application of ultrasound-based radiomics in hepatocellular carcinoma and prospects the future development of radiomics in liver cancer ultrasound imaging.**

## Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Radiomics, Artificial Intelligence

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

2020 年数据统计显示, 肝癌死亡率男性约占 6%, 女性占 4%, 均位列癌症死亡率的前五名[1]。其中原发性肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌中最为常见的一种病理类型, 占总发病率的 75%至 85%。因此, HCC 的诊断和治疗一直是临床工作的重点。

由于大多数 HCC 的发病基础是肝硬化, 主观性评估方式不能满足诊断精确性和客观性的需求, 误诊和漏诊的情况时有发生, 使得 HCC 在早期诊断方面充满挑战[2]。超声是 HCC 的首选检查方法, 但是传统的视觉评估方法存在局限性, 尤其对于一些早期结节。面临挑战, 影像组学这一新兴技术为 HCC 的早期诊断和治疗提供了新的应对之策。影像组学是通过计算机技术将医学图像转换为可以深入分析的数据, 并从中提炼出大量的特征用于临床研究[3]。该技术不仅提供了更多的影像信息层面, 而且还以更为客观性及定量性的方式对疾病做出影像诊断, 可有效弥补超声医师对早期 HCC 诊断的局限性[4] [5] [6] [7]。本综述将探讨超声影像组学在 HCC 中的应用进展, 以及对未来医学影像领域的潜在影响。

## 2. 超声影像组学在肝细胞癌早期检测和诊断中的应用

临床上部分 HCC 缺乏典型的临床特征和影像学特征, 传统灰阶超声很难与不典型结节病变鉴别。基于超声图像的影像组学分析可以提高肝脏病变的综合评估效能, 包括复杂疾病的诊断和鉴别诊断。

早在 1996 年, Sujana [8]等首次将人工神经网络(ANN)用于二维超声图像进行肝脏良恶性结节的分类, 其准确率达到 100%。随后, 研究者使用 ANN 提取肝良恶性肿瘤的超声图像特征进行分类, 准确率达到 75.3%到 90.3% [9] [10] [11], 证明了 ANN 在提取肝脏良恶性肿瘤特征和分类诊断中的准确性。近年来, 深度学习算法的应用进一步推动了超声影像组学的发展。Schmauch [12]等使用卷积神经网络(CNN)结构如 ResNet50、DenseNet121, 构建了自动化的肝脏病变检测和诊断模型, 取得了良好的临床结果(AUC 值 = 0.935), 可协助超声医师检出肝脏病变并进行初步诊断。Yang [13]等通过多中心研究, 构建的 DCNN-US 模型分类诊断肝脏局灶性病变(FLLs)的 AUC 高达 0.924 (95% CI = 0.889~0.959), 研究结果显示, 该模型的性能可与增强 CT 相媲美, 甚至超越了具有十多年临床诊断经验的超声医师。此后, 有研究团队使用多核学习(MKL)分类器进一步提高了诊断结果的准确性[14]。该研究介绍了一种用于肝脏肿瘤计算机辅助诊断的新型两阶段多视图学习框架, 它采用动脉期、门静脉期和延迟期的三种 CEUS 图像, 通过深度典型相关分析(DCCA), 生成六元特征。随后将这些多视图特征输入到基于多核学习(MKL)的分类器中。实验结果显示, 该 DCCA-MKL 框架在鉴别肝脏良性肿瘤和恶性肝癌方面表现出良好性能, 包括高分类准确率、敏感性和特异性。

在机器学习领域, Virmani [15]等对二维图像中选取感兴趣区(ROI)进行分割,并结合支持向量机(SVM)算法进行三分类诊断,对 HCC 诊断的准确性高达 86.6%。此团队的另一项研究使用 K-nearest neighbor (KNN)和 BP 神经网络(BPNN)等多种机器学习算法对肝脏局灶性病变 FLLs 进行分类诊断,准确性达 85%~87% [16] [17]。Hwang 等[18]对不同类型的肝病进行了分类,取得了高准确性的结果,如对肝囊肿与恶性肿瘤的分类准确性达 99.7%。Yao 等[19]通过对 177 例 FLLs 的多模态超声图像进行分析,包括 B 型超声(BMUS)、剪切波弹性成像(SWE)、剪切波黏度(SWV),基于稀疏表示理论(SRT)和 SVM 构建非对称数据的机器学习模型,指出多模态超声影像组学分析可以用于肝脏肿瘤的综合评估,包括诊断、鉴别诊断和临床预后。

此外,超声造影影像组学在 FLLs 的良恶性鉴别方面表现出极大潜能。Shiraishi [10]等 2008 年开发的计算机辅助诊断(CAD)方案,利用超声造影的微血流成像(MFI)对肝转移瘤、血管瘤和不同组织学分化类型的 HCC 进行分类,其结果显示分类准确率分别为 88.5% (转移瘤)、93.8% (血管瘤)和 86.9% (所有 HCC)。另一项研究开发了两种 CAD 方案,分别依赖医生的主观模式分类和计算机的定量分析,对 FLLs 的分类准确率分别为 84.8%~88.5% (转移瘤)、93.3%~93.8% (血管瘤)、98.6%~86.9% (所有 HCC) [20]。

### 3. 超声影像组学在评估肿瘤生物学特征方面的作用

HCC 的发展与多种生物学特征相关,包括细胞生长因子、血管生成因子、细胞增殖相关抗原等。影像组学通过分析超声图像的纹理特征与这些生物学特征的相关性,为 HCC 的诊断和治疗提供了全面的信息。

Oezdemir [21]等从 36 例 HCC 患者肝动脉栓塞化疗(TACE)治疗前的超声造影(CEUS)图像中提取了多个肿瘤结构的形态学特征,包括血管数目(NV)、分叉数目(NB)、血管与组织的比值(VR)、平均血管长度、迂曲度和直径。结果显示, NV、NB 和 VR 是预测长期 TACE 反应的主要特征。该模型的准确度为 86%,灵敏度和特异度分别为 89%和 82%。此外,微血管灌注和微血管结构等血流动力学特征还可以有效区分良恶性病变。Turco [22]等结合 CEUS 对 FLLs 的良恶性进行区分,结果表明,结合时空特征和纹理特征,可以获得更好的性能,达到了 0.84 的平衡准确性。

研究表明,超声影像组学可以用于预测 HCC 中 Ki-67 表达水平,对于评估肿瘤的增殖活性具有重要意义。通过利用二维超声图像与最大相关最小冗余以及稀疏表示法筛选出的 8 种特征,戴猛[23]等构建了一个基于 SVM 的模型对 Ki-67 表达做出预测,其 AUC 值为 0.75。同样,Yao [19]等人从 HCC 患者的 BMUS 和 SWE 图像特征出发,建立了一套模型以实现 Ki-67 在 HCC 中表达水平的预测。该模型的 AUC 值、准确性、敏感性和特异性分别为 0.94、93%、95%和 91%。表明它能有效评估 HCC 患者的风险状况并对未来治疗结局做出预测。

HCC 中微血管浸润(MVI)是影响术后无进展生存的关键因素,但通常需要依赖术后的组织病理学检查。Dong [24]等提取了 HCC 患者的 BMUS 图像的影像组学特征,构建了模型来预测 MVI。研究结果表明,该模型在预测 MVI 方面具有潜在的临床应用价值, AUC 值为 0.744, 准确性为 66.3%。Hu [25]等利用超声检查图像进行影像组学分析,构建了称为 Rad-Score 的影像组学评分独立预测肝细胞癌中微血管浸润。研究发现,与临床因素结合使用能够提高预测准确性, AUC 值为 0.731, 为预测 MVI 提供了一种新的方法。刘桐桐[26]等通过对 87 例原发性肝癌提取的 452 个高通量特征研究发现,肝脏二维图像与 MVI 及肿瘤分化之间存在相关性。通过留一法(LOOCV)与 SVM 进行预测其 ROC 分别为 0.76 (MVI)、0.89 (肿瘤分化)。

### 4. 超声影像组学在指导治疗方面的应用

超声影像组学在指导手术、放疗和靶向治疗方面具有潜在的广泛应用前景。一系列研究已经展示了

其在肿瘤治疗决策和临床疗效监测中的潜力,为各种癌症的个体化治疗提供了指导。对于早期 HCC,主要治疗策略包括手术切除(SR)和射频消融(RFA)。然而,SR 和 RFA 的选择仍然存在争议,超声影像组学的应用为个体患者选择最适合的治疗方案提供了可能性。Liu [27]等利用 CEUS 通过高通量提取动脉期、门脉期和延迟期的影像组学特征,并结合临床信息构建了基于深度学习的 Cox 比例风险回归算法模型(Cox-CNN)。该模型用于分层预测不同治疗组的无进展生存期(PFS)以及个体化的 2 年 PFS 预测。结果显示,影像组学模型与实际观察结果具有较好的一致性(C-index 分别为 0.789 和 0.719)。Zhang [28]等采用深度学习(DL)模型结合 CEUS 影像组学特征来预测 HCC 患者的早期复发。DL 模型在训练集和测试集中的 ROC 分别为 0.885 和 0.834,明显优于基于 CEUS 的单一模型。Ma [29]等的研究发现,基于动态 CEUS 的影像组学模型能够较好地预测 RFA 治疗后 2 年的 PFS,有助于识别患者的早期复发风险。

对于进展期 HCC 患者,TACE 是一线治疗选择。既往研究证实首次 TACE 治疗的局部肿瘤反应与后续治疗的反应以及患者的总生存期显著相关[30]。因此,准确预测首次 TACE 治疗的局部肿瘤反应对 HCC 患者的个体化治疗具有重要的意义。Liu [31]等通过对 130 例 HCC 患者进行超声增强造影图像的影像组学分析,建立了基于深度学习的超声增强造影图像的影像组学模型(R-DLCEUS)、基于超声增强造影时间强度曲线的模型(R-TIC)和基于超声 B 模式图像的模型(R-BMode),用于预测肝细胞癌首次经 TACE 治疗的个性化反应。研究结果显示,基于深度学习的影像组学方法可以有效地预测肝细胞癌 TACE 治疗的效果,为个体化治疗提供了有力的支持。

## 5. 挑战与展望

HCC 是一种常见的肿瘤类型,精准医学的发展为其诊断和治疗提出了全新的要求。超声影像组学作为一种前沿技术,在 HCC 的研究和诊疗中具有重要的应用前景。通过从超声图像中提取高频特征,超声影像组学能够为 HCC 的生物学特性、诊断、治疗及预后评估提供全面的数据。另一方面,超声影像组学是一种无创、相对客观的方法,有望解决传统超声技术的主观性和不同机器成像模式的差异性。除此之外,超声影像组学还能够帮助医生更好地选择治疗方式和监测临床疗效,有助于个体化的治疗决策。

然而,超声影像组学在 HCC 研究中仍然面临一些技术和临床挑战。① 标准化和可行性:超声波的传播特性和成像方式限制了二维超声图像的采集,使得操作者依赖性较强,图像无法标准化。此外,需要大规模的病例验证以证明其在不同超声设备中的可行性和有效性。② 大规模数据处理和存储:处理大规模的超声影像数据需要高效的算法和大规模的计算资源。同时,医学图像数据包含敏感信息,也需要强有力的数据安全措施来保护患者隐私。③ 算法复杂性:不同疾病和组织的复杂算法,与传统诊断方式的结合以及确定不同疾病下的诊断优势,都需要超声影像组学提取大量复杂的信息,需要进一步的深入研究和开发。

综上所述,超声影像组学已成为 HCC 早期检测和诊断的重要工具,为医师提供了更准确的诊断方法,提高了肝脏病变的早期诊断率。超声影像组学在肿瘤治疗决策中潜力巨大,超声影像组学的发展将推动医学影像领域向更深层次的分析 and 更个体化的医疗方向迈进,为患者提供更准确、更精细的诊疗服务。

## 参考文献

- [1] Vogel, A., Meyer, T., Sapisochin, G., et al. (2022) Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet (London, England)*, **400**, 1345-1362. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01200-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01200-4)
- [2] Robinson, P. (2008) Hepatocellular Carcinoma: Development and Early Detection. *Cancer Imaging: The Official Publication of the International Cancer Imaging Society*, **8**, S128-S131. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2008.9019>
- [3] Lambin, P., Rios-Velazquez, E., Leijenaar, R., et al. (2012) Radiomics: Extracting More Information from Medical Images Using Advanced Feature Analysis. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, **48**, 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>

- [4] Aerts, H.J.W.L., Velazquez, E.R., Leijenaar, R.T.H., *et al.* (2014) Decoding Tumour Phenotype by Noninvasive Imaging Using a Quantitative Radiomics Approach. *Nature Communications*, **5**, Article No. 4006. <https://doi.org/10.1038/ncomms5644>
- [5] Ahn, J.C., Qureshi, T.A., Singal, A.G., *et al.* (2021) Deep Learning in Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Perspectives. *World Journal of Hepatology*, **13**, 2039-2051. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.2039>
- [6] Nam, D., Chapiro, J., Paradis, V., *et al.* (2022) Artificial Intelligence in Liver Diseases: Improving Diagnostics, Prognostics and Response Prediction. *JHEP Reports: Innovation in Hepatology*, **4**, Article ID: 100443. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100443>
- [7] Liu, J.Q., Ren, J.Y., Xu, X.L., *et al.* (2022) Ultrasound-Based Artificial Intelligence in Gastroenterology and Hepatology. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 5530-5546. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i38.5530>
- [8] Sujana, H., Swarnamani, S. and Suresh, S. (1996) Application of Artificial Neural Networks for the Classification of Liver Lesions by Image Texture Parameters. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **22**, 1177-1181. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(96\)00144-5](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(96)00144-5)
- [9] Mittal, D., Kumar, V., Saxena, S.C., *et al.* (2011) Neural Network Based Focal Liver Lesion Diagnosis Using Ultrasound Images. *Computerized Medical Imaging and Graphics: The Official Journal of the Computerized Medical Imaging Society*, **35**, 315-323. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2011.01.007>
- [10] Shiraishi, J., Sugimoto, K., Moriyasu, F., *et al.* (2008) Computer-Aided Diagnosis for the Classification of Focal Liver Lesions by Use of Contrast-Enhanced Ultrasonography. *Medical Physics*, **35**, 1734-1746. <https://doi.org/10.1118/1.2900109>
- [11] Yoshida, H., Casalino, D.D., Keserci, B., *et al.* (2003) Wavelet-Packet-Based Texture Analysis for Differentiation between Benign and Malignant Liver Tumours in Ultrasound Images. *Physics in Medicine and Biology*, **48**, 3735-3753. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/48/22/008>
- [12] Schmauch, B., Herent, P., Jehanno, P., *et al.* (2019) Diagnosis of Focal Liver Lesions from Ultrasound Using Deep Learning. *Diagnostic and Interventional Imaging*, **100**, 227-233. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2019.02.009>
- [13] Yang, Q., Wei, J., Hao, X., *et al.* (2020) Improving B-Mode Ultrasound Diagnostic Performance for Focal Liver Lesions Using Deep Learning: A Multicentre Study. *EBioMedicine*, **56**, Article ID: 102777. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102777>
- [14] Guo, L.H., Wang, D., Qian, Y.Y., *et al.* (2018) A Two-Stage Multi-View Learning Framework Based Computer-Aided Diagnosis of Liver Tumors with Contrast Enhanced Ultrasound Images. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **69**, 343-354. <https://doi.org/10.3233/CH-170275>
- [15] Virmani, J., Kumar, V., Kalra, N., *et al.* (2013) SVM-Based Characterization of Liver Ultrasound Images Using Wavelet Packet Texture Descriptors. *Journal of Digital Imaging*, **26**, 530-543. <https://doi.org/10.1007/s10278-012-9537-8>
- [16] Virmani, J., Kumar, V., Kalra, N., *et al.* (2013) A Comparative Study of Computer-Aided Classification Systems for Focal Hepatic Lesions from B-Mode Ultrasound. *Journal of Medical Engineering & Technology*, **37**, 292-306. <https://doi.org/10.3109/03091902.2013.794869>
- [17] Virmani, J., Kumar, V., Kalra, N., *et al.* (2014) Neural Network Ensemble Based CAD System for Focal Liver Lesions from B-Mode Ultrasound. *Journal of Digital Imaging*, **27**, 520-537. <https://doi.org/10.1007/s10278-014-9685-0>
- [18] Hwang, Y.N., Lee, J.H., Kim, G.Y., *et al.* (2015) Classification of Focal Liver Lesions on Ultrasound Images by Extracting Hybrid Textural Features and Using an Artificial Neural Network. *Bio-Medical Materials and Engineering*, **26**, S1599-S1611. <https://doi.org/10.3233/BME-151459>
- [19] Yao, Z., Dong, Y., Wu, G., *et al.* (2018) Preoperative Diagnosis and Prediction of Hepatocellular Carcinoma: Radiomics Analysis Based on Multi-Modal Ultrasound Images. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 1089. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5003-4>
- [20] Sugimoto, K., Shiraishi, J., Moriyasu, F., *et al.* (2010) Computer-Aided Diagnosis for Contrast-Enhanced Ultrasound in the Liver. *World Journal of Radiology*, **2**, 215-223. <https://doi.org/10.4329/wjr.v2.i6.215>
- [21] Oezdemir, I., Wessner, C.E., Shaw, C., *et al.* (2020) Tumor Vascular Networks Depicted in Contrast-Enhanced Ultrasound Images as a Predictor for Transarterial Chemoembolization Treatment Response. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **46**, 2276-2286. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.05.010>
- [22] Turco, S., Tiyyarattanachai, T., Ebrahimkheil, K., *et al.* (2022) Interpretable Machine Learning for Characterization of Focal Liver Lesions by Contrast-Enhanced Ultrasound. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, **69**, 1670-1681. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2022.3161719>
- [23] 戴猛, 董怡, 韩红, 等. 原发性肝细胞肝癌 Ki-67 表达的影像组学预测[J]. 肿瘤影像学, 2018, 27(1): 7-11.
- [24] Dong, Y., Zhou, L., Xia, W., *et al.* (2020) Preoperative Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carci-

- noma: Initial Application of a Radiomic Algorithm Based on Grayscale Ultrasound Images. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 353. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00353>
- [25] Hu, H.T., Wang, Z., Huang, X.W., *et al.* (2019) Ultrasound-Based Radiomics Score: A Potential Biomarker for the Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *European Radiology*, **29**, 2890-2901. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5797-0>
- [26] 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. <https://doi.org/10.19627/j.cnki.cn31-1700/th.2018.01.018>
- [27] Liu, F., Liu, D., Wang, K., *et al.* (2020) Deep Learning Radiomics Based on Contrast-Enhanced Ultrasound Might Optimize Curative Treatments for Very-Early or Early-Stage Hepatocellular Carcinoma Patients. *Liver Cancer*, **9**, 397-413. <https://doi.org/10.1159/000505694>
- [28] Zhang, H. and Huo, F. (2022) Prediction of Early Recurrence of HCC after Hepatectomy by Contrast-Enhanced Ultrasound-Based Deep Learning Radiomics. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 930458. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.930458>
- [29] Ma, Q.P., He, X.L., Li, K., *et al.* (2021) Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound Radiomics for Hepatocellular Carcinoma Recurrence Prediction after Thermal Ablation. *Molecular Imaging and Biology*, **23**, 572-585. <https://doi.org/10.1007/s11307-021-01578-0>
- [30] Loosen, S.H., Schulze-Hagen, M., Leyh, C., *et al.* (2018) IL-6 and IL-8 Serum Levels Predict Tumor Response and Overall Survival after TACE for Primary and Secondary Hepatic Malignancies. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 1766. <https://doi.org/10.3390/ijms19061766>
- [31] Liu, D., Liu, F., Xie, X., *et al.* (2020) Accurate Prediction of Responses to Transarterial Chemoembolization for Patients with Hepatocellular Carcinoma by Using Artificial Intelligence in Contrast-Enhanced Ultrasound. *European Radiology*, **30**, 2365-2376. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06553-6>