DOI:10.16016/j.2097-0927.202307131

基于机器学习的早期肝肿瘤超声造影诊断模型建立及应用价值

刘 丽[1,2],谭 鹰[1],唐春霖[1],郭燕丽[1] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学):第一附属医院超声科[1],生物医学工程与影像医学系数字医学教研室[2]

[摘要] **目的** 建立辅助超声造影(contrast-enhanced ultrasound,CEUS)诊断早期肝肿瘤的机器学习模型,并探索其临床诊断效能。**方法** 采用病例-对照研究设计方案,筛选2015年6月至2020年6月在陆军军医大学第一附属医院超声科行CEUS检查,有病理诊断结果且肝肿瘤直径≤30 mm患者的病例资料。最终490例患者共520个肿瘤[恶性肿瘤474个(91.15%),良性肿瘤46个(8.85%)]纳入研究,其中男性406例(82.86%),女性84例(17.14%);年龄22~82(51.98±0.46)岁。由4位超声科医师分析常规超声及CEUS影像特征,意见不一致时经讨论达成共识。将纳入病例资料按照近4∶1比例随机划分为训练集(n=400)和测试集(n=90)。采用支持向量机、随机森林、邻近算法和Logistic等4种模型分析患者常规超声及CEUS影像特征、慢性肝病史和肿瘤标志物。应用准确性、特异性、敏感性和受试者工作曲线下面积(area under the subject curve,AUC)等指标评价模型性能。**结果** 4种模型中,随机森林模型性能最优,在测试集中的准确性、敏感性、特异性和AUC分别为0.97、0.83、0.71、0.987(95%*CI*:0.934~1.000),其中AUC与其他3种模型差异无统计学意义(均P>0.05)。随机森林模型中按照特征贡献度排名,前5名分别是:肝硬化、年龄、CEUS和常规超声中直径、延迟期增强方式,与以往研究中得出的临床诊断肝脏恶性肿瘤的指标一致,表明本研究建立的模型具有较好的可解释性。**结论** 本研究建立了能联合分析患者CEUS特征、慢性肝病和肿瘤标志物的机器学习模型,在CEUS中诊断早期肝肿瘤的准确性较高。

[关键词] 超声造影;肝脏局灶性病变;肝细胞癌;机器学习
[中图法分类号] R319;R730.41;R735.7 [文献标志码] A

Establishment and application value of a diagnostic model for early hepatic tomors using contrast-enhanced ultrasound based on machine learning

LIU Li[1,2], TAN Ying[1], TANG Chunlin[1], GUO Yanli[1] [1]Department of Ultrasonography, First Affiliated Hospital; [2]Department of Digital Medicine, Faculty of Biomedical Engineering and Medical Imaging, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To establish a machine learning diagnosis model for early liver tumors based on contrast-enhanced ultrasound (CEUS) images and explore its clinical diagnostic efficacy. **Methods** A case-control trial was conducted on the clinical data of the patients with pathologically diagnosed hepatic tumors in a diameter ≤30 mm and undergoing CEUS examinations in the First Affiliated Hospital from June 2015 to June 2020. Finally, a total of 490 patients with 520 liver masses [474 malignant tumors (91.15%) and 46 benign tumors (8.85%)] were enrolled, including 406 males (82.86%) and 84 females (17.14%), with a mean age of 51.98±0.46 (22~82) years. Four sonographers were invited to analyze the

[基金项目] 国家国际科技部科技合作专项项目(2015DFA30920);陆军军医大学第一附属医院重大领域技术创新项目(SWH2016ZDCX4101);国家自然科学基金面上项目(82171956)

[通信作者] 郭燕丽,E-mail:guoyanli71@aliyun.com

2097-0927/Copyright © 2023, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

features of their conventional ultrasonographs and CEUS images, and a consensus needed to be reached through discussion when opinions differ. All enrolled patients were divided into a training set ($n=400$) and a testing set ($n=90$) in a ratio of 4∶1. Conventional ultrasonographs, CEUS images, history of chronic liver disease and clinical indicators were jointly analyzed using machine learning methods, such as, support vector machines, random forest, nearest neighbor algorithm, and logistic regression. Accuracy, specificity, sensitivity, and area under the receiver operating characteristic curve (AUC) were calculated to evaluate the performance of the models. **Results** Among the 4 models, the random forest performed best, with an accuracy, sensitivity, specificity, and AUC of 0.97, 0.83, 0.71, and 0.987(95%*CI*: 0.934~1.000), respectively, in the test set. There was no significant difference in the AUC values in the random forest with the other 3 models (all $P>0.05$). The top 5 contributing features in random forest model were cirrhosis, age, diameters in ultrasound and CEUS, and portal phase enhancement pattern, which were consistent with the clinical diagnostic indicators of malignant liver tumors reported in previous studies, indicating that our established model had a good interpretability. **Conclusion** Our machine learning model is established based on CEUS features, chronic liver disease and tumor markers, and shows high accuracy in diagnosis of liver tumors in diameter ≤30 mm in CEUS.

[**Key words**] contrast-enhanced ultrasound; focal liver lesion; hepatocellular carcinoma; machine learning

Supported by the International Cooperation and Exchange Program of National Natural Science Foundation of China (2015DFA30920), the Technical Innovation Project for Major Fields of the First Affiliated Hospital of Army Medical University (SWH2016ZDCX4101) and the General Program of National Natural Science Foundation of China (82171956). Corresponding author: GUO Yanli, E-mail: guoyanli71@aliyun.com

超声造影(contrasted-enhanced ultrasound,CEUS)是一种基于声学原理的影像学方法,通过向肝脏注入造影剂,能实时、动态地显示病灶及周围肝区的血流灌注情况,对于观察病灶内的血流动力学存在独特优势。较之CT、MRI具有更高的空间分辨率,因其安全、方便和经济故在亚洲众多国家广泛应用,成为诊断肝细胞癌的一线影像学方法[1-3]。然而,肝肿瘤类型多样,并且受到慢性肝病、直径、分化程度等原因影响,可能导致肝肿瘤的CEUS存在同病异像和异病同像的情况,使其临床诊断的准确性受到不同程度的影响,特别是对于直径≤30 mm的肝细胞癌的早期精确诊断[4-5]。相关研究显示,将CEUS、增强CT和增强MRI等影像学方式与患者慢性肝病史、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)等信息联合诊断,可有效提高肝细胞癌的诊断准确性[1-3]。但是由于部分≤30 mm的肝细胞癌的常规超声图像易与肝硬化结节表现重叠,特别是在不同慢性肝病背景下可能会出现其影像学表现多样,造成误诊和漏诊,从而降低临床诊断准确性[6-9]。因此,寻找一种直径≤30 mm的肝肿瘤的早期诊断方法有助于显著延长患者5年生存率,提高患者生存质量。

机器学习算法[如支持向量机(support vector machine,svm)、随机森林(random forest,RF)、邻近算法(K-Nearest Neighbor,KNN)和Logistic等]通过从数据中自动学习经验,从而进行智能预测和决策,已经广泛应用于临床,对于提高疾病的诊断准确性和预后预测发挥了重要作用[10-12]。在肝癌领域也有不少相关报道,然而机器学习联合分析CEUS影像特征和临床检查指标在早期肝肿瘤中的诊断性能还未知[13-18]。以往大多数研究仅分析肝肿瘤CEUS影像特征或者仅分析了肿瘤标志物,而没有联合分析影像学特征、患者肝病史和肿瘤标志物的机器学习模型。基于此,本研究拟借助机器学习中常用方法联合分析CEUS影像特征、患者慢性肝病史和AFP,以期实现肝肿瘤良恶性的鉴别诊断。

1 材料与方法

1.1 研究对象

采用病例-对照研究设计方案[19]。纳入2015年6月至2020年6月在陆军军医大学第一附属医院超声科行CEUS检查发现肝肿瘤并且有对应病理结果的患者。纳入标准:①年龄≥18岁;②普通B超发现肝肿瘤且最大直径≤30 mm;③具有慢性肝病史(乙肝、丙肝、甲肝、酒精肝、肝硬化或脂肪肝);④具有明确病理诊断信息(手术或者活检);⑤有术前1周的甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)值。排除标准:①CEUS影

像资料缺乏或者质量不佳;②发生 CEUS 不良反应;③肝脏多发结节(结节数量>3 个);④既往接受过手术或局部消融治疗的病灶。本研究经本院医学伦理委员会批准(KY2019129)。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 CEUS 检查共使用 4 台设备,分别为美国 IU22 超声诊断仪器,C5-1 型凸阵探头,探头频率:3.5~5 MHz,低机械指数:0.11~0.15;美国 LOGIQ E9 超声诊断仪器,CI-5 和 CI-6 型凸阵探头,探头频率 2.5~4.5 MHz,低机械指数 C1-5:0.11~0.17,C1-6:0.08~0.12;德国 Acuson 西门子 S2000 超声诊断仪,4C1 型凸阵探头,探头频率 4.5 MHz,低机械指数 0.1;德国 Sequaia 512 超声诊断仪,4C1 型凸阵探头,探头频率 4.5 MHz,低机械指数 0.20。

1.2.2 CEUS 检查方法 行 CEUS 检查时,患者取左侧卧位或平卧位,首先开启常规超声及彩色多普勒超声检查确定肿瘤位置、大小、内部回声、边界和血流信息。再开启造影双模式,通过肘静脉注射 2.4 mL 第二代造影剂声诺维(SonoVue),随后注射 5 mL 生理盐水冲洗。在推注完造影剂后开始计时,每个肿瘤观察 5 min。如果有多个肿瘤,且没有观察到其 CEUS 表现,可在 5 min 后行第二次 CEUS 检查。

1.3 CEUS 图像分析

由 4 位具有 8 年以上肝脏 CEUS 检查经验的超声科医师根据美国放射学会发布的肝脏超声造影影像学报告及数据系统(CEUS LI-RADS)对患者的常规超声及 CEUS 图像进行分析,当意见不一致时讨论达成共识[20]。常规超声图像特征包括病灶内部回声、回声是否均质、边界和大小;CEUS 图像特征包括动脉期、门静脉期和延迟期的增强方式与时间,以及 5 min 内是否存在明显消退。与周围肝实质相比较,增强方式包括高增强、等增强、低增强、结节状非连续环状增强和厚环状增强;根据消退时间,分为早期消退(消退时间<60 s)、晚期消退,无消退;根据消退程度,分为轻度消退和明显消退。增强时间记录为造影剂注入的时间,消退时间为造影剂均匀退出的时间。

1.4 数据预处理

模型中纳入的患者基线资料、常规超声及 CEUS 影像信息、慢性肝病史和 AFP 等变量均进行了预处理。AFP 阈值设为 20 ng/mL,当患者 AFP 值<20 ng/mL 时,为 AFP 阴性,否则为 AFP 阳性。将患者性别、疾病结果(良性肝肿瘤或恶性肝肿瘤)、AFP、5 种慢性肝病史(乙肝、丙肝、酒精肝、肝硬化和脂肪肝)、常规超声中肿瘤回声是否均质和边界是否清晰、CEUS 中是否有早期消退和 5 min 内是否存在明显消退等二分类变量采用 0 和 1 表示;常规超声中回声情况,CEUS 中动脉期、门静脉期和延迟期增强方式等多分类变量,采用 1,2,3…等整型数值表示;常规超声和 CEUS 中肿瘤直径及其之差等连续性变量在输入模型后对其进行最大最小归一化处理。

1.5 机器学习模型

将收集到的 490 例患者数据按照 4:1的比例划分为训练集和测试集。训练集用来训练和筛选最优模型,在训练过程中通过五折交叉验证来筛选诊断准确性最好的模型,然后将筛选出来的模型重新放入所有的训练集中进行训练。最后在测试集上评估模型最终性能。

本研究采用支持向量机(svm)、随机森林(RF)、邻近算法(KNN)和 Logistic 等方法联合分析上述常规超声及 CEUS 图像特征和临床指标,每种方法均采用网格搜索法筛选最优参数。此外,为了增加模型在临床的可用性,我们还建立了一个网站可视化计算器,辅助临床医师日常使用。

1.6 统计学分析

采用准确性、特异性、敏感性、受试者工作曲线下面积(the area under the receiver operating characteristic curve, AUC)、受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)和查准率和查全率曲线(precision-recall curve,PR)等指标评估不同机器学习模型的诊断性能,临床决策曲线(clinical decision curve analysis,DCA)用来评价模型的临床实用性。

采用 Microsoft Excel 2010 软件和 Python3.8 编程语言进行数据收集、模型构建和结果计算。计数资料以例数(%)表示,组间差异采用 χ^2 检验;计量数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异采用独立样本 t 检验或者 Mann-Whitney U 检验。双边德龙检验用于比较模型之间 AUC 值的差异性。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线数据

共有 490 例患者共 520 个肝肿瘤纳入研究,其中男性 406 例(82.86%),女性 84 例(17.14%);年龄 22~82(51.98±0.46)岁;包含恶性肿瘤 474 个(91.15%),良性肿瘤 46 个(8.85%);肿瘤直径 8~30(20.94±0.23) mm。将所有数据按照 4:1的比例划分为训练集和测试集后,得到训练集包含 400 例共 422 个肿瘤,测试集 90 例共 98 个肿瘤,训练集和测试集中患者基线数据差异无统计学意义(表 1)。

表 1 早期肝肿瘤患者临床基线数据[$\bar{x}\pm s$,例(%)]

基线资料	合计(n=490)	训练集(n=400)	测试集(n=90)	P 值
年龄/岁	51.98±0.46	52.05±0.51	51.72±1.09	0.786
US 肿瘤直径/mm	20.94±0.23	21.05±0.25	20.49±0.56	0.344
CEUS 肿瘤直径/mm	23.32±0.27	23.46±0.24	22.70±0.28	0.275
性别				0.284
男	406(82.86)	328(82.00)	78(86.87)	
女	84(17.14)	72(18.00)	12(13.13)	
肝肿瘤良恶性/个				0.510
恶性	474(91.15)	383(90.76)	91(92.86)	
良性	46(8.85)	39(9.24)	7(7.78)	
AFP/例				0.220
阴性	286(58.37)	241(60.25)	45(50.00)	
阳性	204(41.63)	159(39.75)	45(50.00)	
慢性肝病类型				
乙肝	449(91.63)	366(91.5)	83(92.22)	0.597
丙肝	8(1.63)	7(1.75)	1(1.11)	0.994
酒精肝	17(3.47)	13(3.25)	4(4.44)	0.852
脂肪肝	50(10.20)	40(10.00)	10(11.11)	0.826
肝硬化	325(66.33)	264(66.00)	61(67.78)	0.954

2.2 特征筛选

对训练集中的患者影像特征和临床数据采用 spearman 相关算法筛选低度相关及不相关特征(相关值<0.05),剩余特征包括:患者年龄、性别、慢性肝病史、二维超声回声、是否均质、边界,CEUS 中动脉期、门静脉期和延迟期增强方式、是否存在早期消退、5 min 内是否存在明显消退,术前 1 周的 AFP 值,常规超声和 CEUS 中分别测得的直径及其差值。

2.3 机器学习模型在肝肿瘤良恶预测性能

将上述筛选出来的特征放入 svm、RF、KNN 和 Logistic 等 4 种机器学习方法中对肝肿瘤良恶性进行诊断。最终结果显示,RF 模型(criterion = "entropy", n_estimators = 2000, max_depth = 4, max_features = "auto", class_weight = 'balanced')性能最好,在训练集中平均准确性、敏感性、特异性和 AUC 分别为 0.98、0.97、0.90 和 1.000(95%*CI*: 0.984~1.000),在测试集中平均准确性、敏感性、特异性和 AUC 分别达到 0.97、0.83、0.71 和 0.987(95%*CI*:0.934~1.000)。ROC 曲线和 PR 曲线显示,RF 在训练集和测试集中得分均最高,表明该模型具有更优的诊断能力,但是 RF 模型的 ROC 曲线与其他 3 种模型无显著性差异。同时,DCA 曲线也证明了该模型具有更好的临床实用性(图 1、表 2)。

测试集中共包含 98 个肿瘤,其中有 95 个被正确诊断,有 3 例被诊断错误。其中,恶性肿瘤 91 个,包含 87 个(95.6%)早期肝细胞癌,单类别诊断准确性为 100%。此外,该数据集中还包括 2 个混合型肝癌,1 个胆管细胞癌,均被正确诊断为恶性肿瘤,余下 1 个转移性肝癌被诊断错误;在测试集中良性肿瘤 7 个,包括 4 个血管瘤,1 个肝硬化结节,1 个炎性病变和 1 个局灶性结节性增生。其中,1 个血管瘤和 1 个炎性病变被诊断为恶性肿瘤(图 2、表 3)。

表 2 随机森林模型在训练集和测试集中肝肿瘤的 AUC、准确性、特异性和敏感性

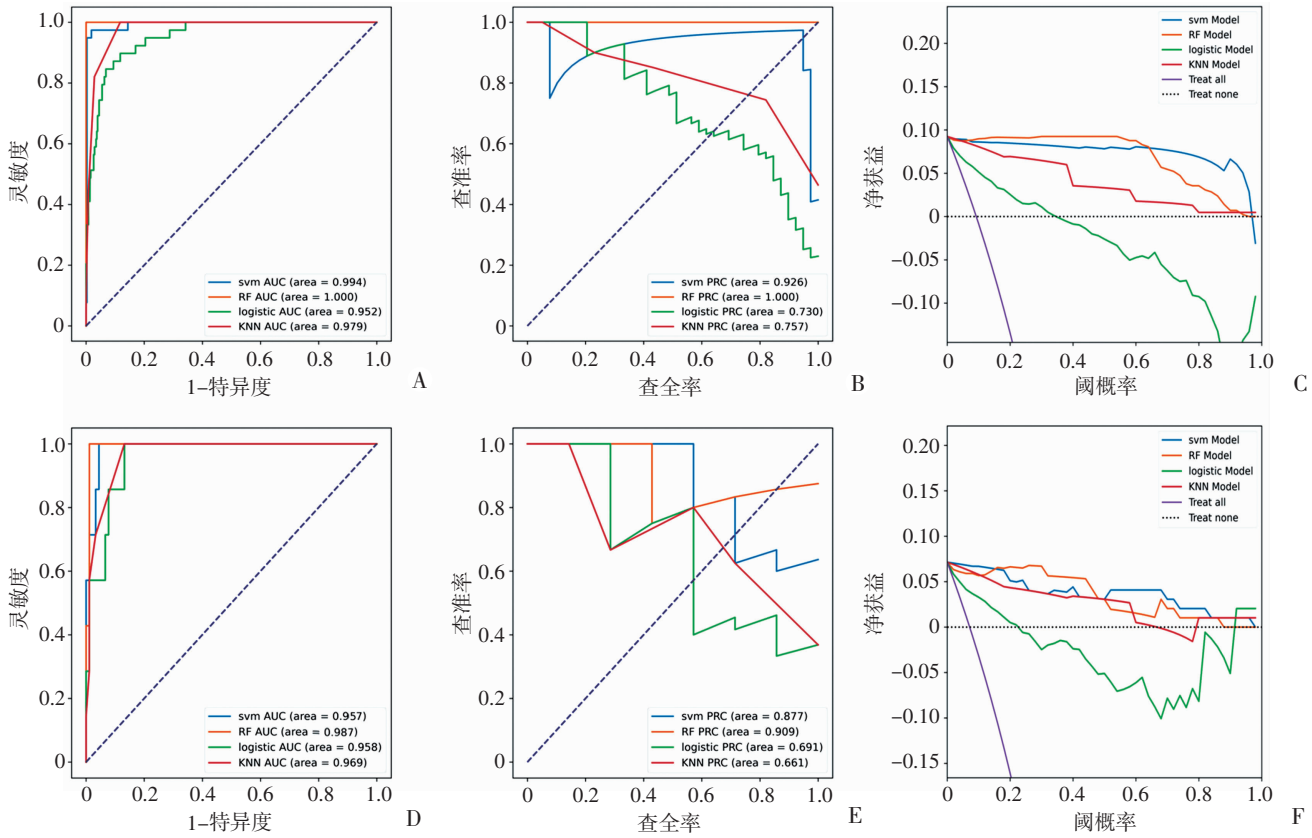
数据集	AUC(95%*CI*)	准确性	特异性	敏感性
训练集	1.000(0.984~1.000)	0.98	0.97	0.90
测试集	0.987(0.934~1.000)	0.97	0.83	0.71

表 3 随机森林模型在测试集中不同肝肿瘤类型的诊断性能(病灶数/个)

肝肿瘤性质	肝肿瘤类型	n	模型诊断结果		诊断准确性
			良性	恶性	
良性	血管瘤	4	3	1	0.75
	肝硬化结节	1	1		1.00
	炎性病变	1		1	<0.01
	局灶性结节性增生	1	1		1.00
恶性	肝细胞癌	87		87	1.00
	混合型肝癌	2		2	1.00
	胆管细胞癌	1		1	1.00
	转移性肝癌	1	1		<0.01

2.4 模型的可解释性

为了增加模型的可解释性,帮助医师理解模型的工作方式,将模型中纳入的特征及其重要性进行可视化显示(图 3)。结果显示,模型中特征贡献排名前十的分别是:肝硬化背景、患者年龄、CEUS 和常规超声中直径、延迟期和门脉期增强方式、是否早期消退、患者检查前 1 周内 AFP 值、性别以及动脉期增强方式。



A~C:分别为机器学习模型在训练集中的 ROC、PR 和 DCA 曲线;D~F:分别为机器学习模型在测试集中的 ROC、PR 和 DCA 曲线

图 1　4 种机器学习模型在训练集和测试集中的 ROC、PR 和 DCA 曲线

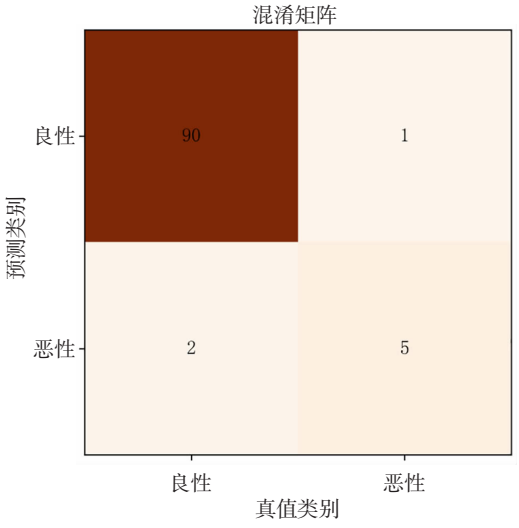


图 2　随机森林模型在测试集中肝肿瘤诊断结果的混淆矩阵图

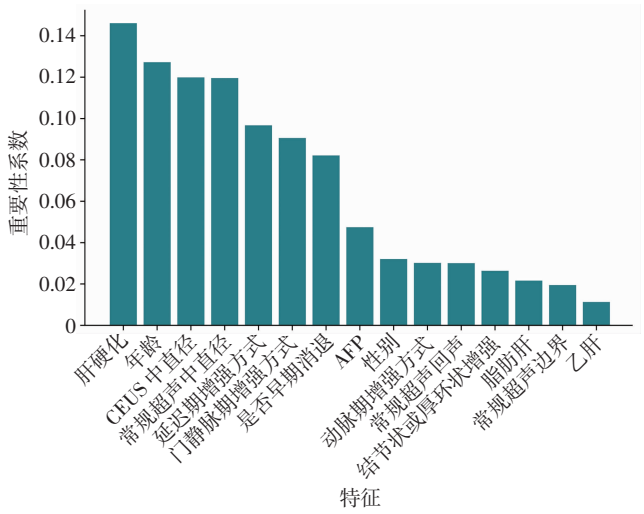


图 3　RF 模型中纳入的 CEUS 影像学特征和临床检查指标及其重要性排名

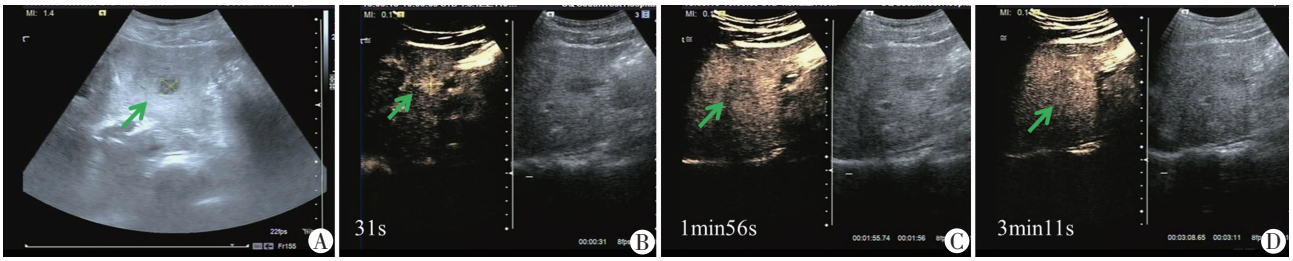
2.5　可视化界面展示

本研究建立了网站可视化计算器,供临床医师日常使用(图 4)。医师填写相关参数值,可自动生成肿瘤良恶性风险评估系数。图 5、6 示良恶性肿瘤患者的常规超声和 CEUS 图像。



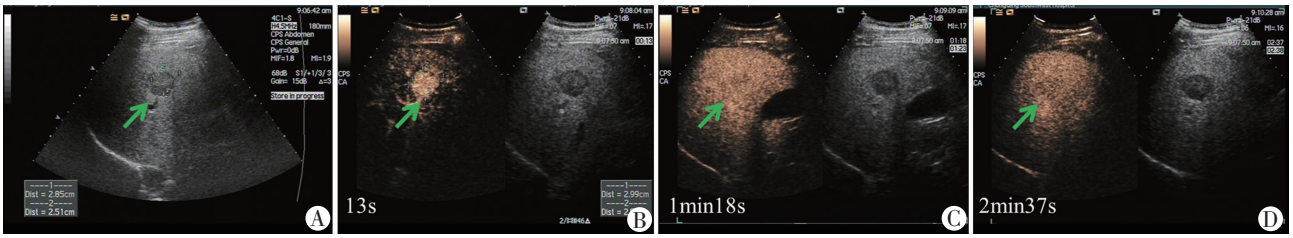
患者男性,47 岁,肝硬化,常规超声中可见大小为 28 mm×25 mm 的低回声,边界不清;超声造影动脉期呈高增强,门静脉期和延迟期为低增强,大小为 30 mm×26 mm。手术后病理诊断为肝细胞癌。模型诊断良恶性风险 0.67,模型阈值为 0.24,因此模型认定为恶性肿瘤

图 4　患者网站计算器界面



A:常规超声中可见大小为 14 mm×13 mm 的低回声,边界清晰;B:超声造影动脉期呈高增强(31 s),大小为 20 mm×15 mm;C:门静脉期呈低增强(1 min 56 s);D:延迟期呈低增强(3 min 11 s)　↑:示病灶所在位置

图 5　局灶性结节性增生超声造影图　(患者男性,33 岁,脂肪肝,超声可见肝左叶病灶)



A:常规超声中可见大小为 28 mm×25 mm 的低回声,边界不清;B:超声造影动脉期呈高增强(13 s),大小为 30 mm×26 mm;C:门静脉期呈低增强(1 min 18 s);D:延迟期呈低增强(2 min 37 s)　↑:示病灶所在位置

图 6　肝细胞癌超声造影图　(患者男性,47 岁,肝硬化,超声可见肝右叶病灶)

3 讨论

CEUS 具有实时、方便、安全等优点,已经被广泛应用于肝肿瘤的早期筛查、诊断和预后评估中[21-23]。肝肿瘤的早期精确诊断,可有助于早期肝癌的发现,对于提高肝癌患者 5 年生存率具有显著意义,是实现肝癌患者长期生存的唯一机会和关键环节[24-25]。一般而言,动脉期高增强伴随门静脉及延迟期的晚期/轻度消退是诊断肝细胞癌的关键,但是受到直径、分化程度的影响,其 CEUS 表现呈现多样性[6,26-27];同时,其他肝肿瘤在不同慢性肝病背景下,也容易表现出肝癌典型表现,例如脂肪肝背景下的良性病灶或者肝硬化背景下的胆管细胞癌可能表现出动脉期高增强伴随消退,容易与肝细胞癌误诊,从而降低临床诊断准确性。此外,CEUS 中肝肿瘤的诊断需要结合常规超声、CEUS 中动脉期、门静脉期和延迟期影像特征,以及患者其他临床检查指标进行综合评估,需要超声医师具有专业的知识和丰富的检查经验,特别是对于低年资的超声科医师,其精确诊断更具挑战性[1-5]。

3.1 机器学习在肝脏疾病诊断方面的应用优势

机器学习算法辅助疾病的智能诊断已经在临床中发挥了重要作用。通过自动、定量地分析数据,提取海量深度特征,从而构建医学模型,已被报道在临床表现出与临床医师相近或更好的水平[13-18]。有研究基于肿瘤标志物开发了基于机器学习的肝细胞癌多指标联合诊断模型,在测试集中 AUC 均超过 0.80[13-14];马凯等[15]通过肝血管瘤平扫 CT 图像提取影像组学特征并基于 svm 构建了肝血管瘤诊断模型,模型诊断 AUC 在测试集中达到 0.998。与临床的人工诊断相比,这种定量化诊断方法更具有客观性,可以避免因为医师经验的差异造成漏诊或误诊;同时,机器学习可以更加高效地处理大量数据,并发现不同变量间的潜在关系,从而提高诊断效率。

3.2 本研究建立的机器学习模型诊断性能较好

本研究利用机器学习方法分析常规超声、CEUS 影像学特征、患者慢性肝病史和肿瘤标志物 AFP,建立了一个针对直径≤30 mm 的早期肝肿瘤的智能诊断模型,在 490 例患者共 520 个肝肿瘤中进行训练和测试。结果显示,基于随机森林方法建立的模型性能最好,在测试集中的准确性、敏感性、特异性和 AUC 分别达到了 0.97、0.83、0.71 和 0.987(95%*CI*:0.934、1.000)。相比于先前研究[13-14],本研究建立的模型在诊断肝脏良恶病变方面性能更优;同时,其可视化网页计算器只需要将上述信息输入网页,即可得到良恶性总体评分,不需要将图像下载分析,具有便捷、高效的特点,可有效辅助超声科医师日常的 CEUS 诊断。

在测试集中,模型对于恶性肿瘤的诊断准确性达到了 98%,单纯早期肝细胞癌的诊断准确性高达 100%,这比前期研究报道的利用 CEUS LI-RADS 或者其他模型构建的诊断准确性都高[28-29]。测试集的恶性肿瘤中,仅 1 例转移性肝癌被诊断错误,主要是因为该病例常规超声表现为稍高回声,CEUS 动脉期、门静脉期和延迟期均呈现高增强,容易被误诊为良性肿瘤。在测试集的良性肿瘤中,包含 1 例炎性病变和 1 例血管瘤,CEUS 均表现不典型,因此被诊断错误;此外,1 例局灶性结节性增生,该患者有脂肪肝背景,常规超声表现为低回声,CEUS 表现为高增强伴随消退(图 5),按照 CEUS LI-RADS 诊断标准,应该被分为 LR-5 类,即明确的肝细胞癌,然而被本研究建立的模型正确诊断为良性肿瘤,这表明本研究建立的模型能深层次的联合分析患者影像学和血清学信息从而进行肝肿瘤良恶性诊断。尽管本研究数据集中良性肿瘤少,但这种具有争议性的病例仍然能被正确诊断,说明本研究建立的模型有较高的鉴别诊断能力。

3.3 本研究建立的机器学习模型的可解释性

模型特征可视化结果显示,模型纳入特征中包括患者是否存在肝硬化背景、年龄和性别,这表明在早期肝肿瘤患者中,具有肝硬化背景,且年龄偏大的男性患者更倾向于恶性肿瘤的发生,与以往研究结果一致[2]。模型纳入特征还包括 CEUS 中动脉期、门静脉期和延迟期的增强方式以及是否有明显消退,即门静脉期或者延迟期消退,或 5 min 内有明显消退更倾向于恶性肿瘤的发生,这与 CEUS 肝脏影像报告和数据系统(LI-RADS)中规定的 LR-5 和 LR-M 类别恶性肿瘤的影像学表现一致[19-20]。此外,模型纳入特征还包括了常规超声和 CEUS 中的直径,这与前期研究结果符合,即当恶性肿瘤直径较小时,更偏向被诊断为良性[9,21]。以上结果均表明模型学习到的特征与临床多年诊断经验是一致的,具有很强的可解释性。

本研究中通过机器学习方法联合 CEUS 影像特征、患者慢性肝病史和肿瘤标志物,实现了早期肝肿瘤良恶性智能精确诊断。但是也存在一些局限性:①本研究是一项单中心回顾性研究,可能会存在选择偏倚,影响模型的准确性;②纳入数据中良性肝肿瘤数量和类型、非肝细胞癌恶性肿瘤数量和类型较少,可能会对结果有影响,并且不能按照 CEUS LI-RDAS 标准实现良性、肝细胞癌和非肝细胞癌恶性肿瘤的鉴别诊断。在后续研究中,我们将继续增加相关数据收集,实现多

分类诊断;③医师进行图像分析会有读图者差异,因此在后期研究中,我们拟用深度学习直接分析影像学特征和临床检查指标,从而进行智能诊断。

综上所述,本研究使用机器学习成功构建了超声造影中早期肝肿瘤的智能诊断模型,实现了超声造影影像学特征、患者慢性肝病史和甲胎蛋白指标的联合分析,对于超声造影检查中早期肝肿瘤的精确诊断是一种有效的方式,可有效辅助临床精确诊断,提高准确效率。

参考文献:

[1] KOKUDO N, HASEGAWA K, AKAHANE M, *et al*. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC guidelines)[J]. Hepatol Res, 2015, 45(2): 123-127. DOI: 10.1111/hepr.12464.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022,21(2):143-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220124-00053.
Bureau of Medical Administration of National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2022 edition)[J]. Chin J Dig Surg, 2022, 21(2):143-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220124-00053.

[3] WILSON S R, FEINSTEIN S B. Introduction: 4th guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2020 WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM and FLAUS[J]. Ultrasound Med Biol, 2020, 46(12): 3483-3484. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.08.015.

[4] HEIMBACH J K, KULIK L M, FINN R S, *et al*. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 358-380. DOI: 10.1002/hep.29086.

[5] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 182-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.

[6] FAN P L, DING H, MAO F, *et al*. Enhancement patterns of small hepatocellular carcinoma (≤30 mm) on contrast-enhanced ultrasound: correlation with clinicopathologic characteristics[J]. Eur J Radiol, 2020, 132: 109341. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109341.

[7] JANG H J, KIM T K, BURNS P N, *et al*. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation[J]. Radiology, 2007, 244(3): 898-906. DOI: 10.1148/radiol.2443061520.

[8] HUANG J Y, LI J W, LU Q, *et al*. Diagnostic accuracy of CEUS LI-RADS for the characterization of liver nodules 20 mm or smaller in patients at risk for hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2020, 294(2): 329-339. DOI: 10.1148/radiol.2019191086.

[9] LING W W, WANG M N, MA X L, *et al*. The preliminary application of liver imaging reporting and data system (LI-RADS) with contrast-enhanced ultrasound (CEUS) on small hepatic nodules (≤2 cm)[J]. J Cancer, 2018, 9(16): 2946-2952. DOI: 10.7150/jca.25539.

[10] 刘巧, 曾燕, 王浩林, 等. 机器学习方法对新型冠状病毒肺炎的诊断价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(4): 293-299. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2021.04.002.
LIU Q, ZENG Y, WANG H L, *et al*. Diagnosis of machine learning methods for COVID-19[J]. Chin J Med Imaging, 2021, 29(4): 293-299. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2021.04.002.

[11] 庄锡伟, 黎志全, 刘建雷, 等. 5 种机器学习算法在肾结石筛查诊断中的应用及比较[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(12): 2045-2048. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.12.013.
ZHUANG X W, LI Z Q, LIU J L, *et al*. Application and comparison of five machine learning algorithms in screening and diagnosis of renal calculi[J]. J Mod Med Health, 2023, 39(12): 2045-2048. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.12.013.

[12] ALAIMO L, LIMA H A, MOAZZAM Z, *et al*. Development and validation of a machine-learning model to predict early recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(9): 5406-5415. DOI: 10.1245/s10434-023-13636-8.

[13] 黄媛, 崔悦, 王冠华, 等. 基于机器学习的肝细胞癌多指标联合诊断模型开发及验证[J]. 中国医学装备, 2023, 20(5): 50-53. DOI: 10.3969/J.ISSN.1672-8270.2023.05.009.
HUANG Y, CUI Y, WANG G H, *et al*. Development and validation of a model of the combined diagnosis with multiple indexes for HCC on the bases of machine learning[J]. China Med Equip, 2023, 20(5): 50-53. DOI: 10.3969/J.ISSN.1672-8270.2023.05.009.

[14] 韩冰, 谧亚楠, 王蓉, 等. 基于血清标志物的机器学习模型对肝癌诊断的价值评估[J]. 临床检验杂志, 2023, 41(3): 229-234. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2023.03.16.

HAN B, TI Y N, WANG R, *et al*. Evaluation of diagnosis value of machine learning model for hepatocellular carcinoma based on serological markers[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2023, 41(3): 229-234. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2023.03.16.

[15] 马凯, 王锦淼, 黄健, 等. 基于平扫CT影像组学模型预测肝血管瘤增强影像的研究[J]. 现代医用影像学, 2023, 32(5): 847-851. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7035.2023.05.012.
MA K, WANG J M, HUANG J, *et al*. Study on prediction of enhanced images of hepatic hemangioma based on the model of plain CT image omics[J]. Mod Med Imagel, 2023, 32(5): 847-851. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7035.2023.05.012.

[16] 任闪闪. 应用超声组学术前精准诊断原发性肝癌的多中心研究[D]. 开封: 河南大学, 2022.
REN S S. Multicenter study on accurate diagnosis of primary liver cancer by ultrasound group before academic study[D]. Kaifeng: Henan University, 2022.

[17] CHEN Y D, ZHANG L, ZHOU Z P, *et al*. Radiomics and nomogram of magnetic resonance imaging for preoperative prediction of microvascular invasion in small hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(31): 4399-4416. DOI: 10.3748/wjg.v28.i31.4399.

[18] SUN K, SHI L T, QIU J F, *et al*. Multi-phase contrast-enhanced magnetic resonance image-based radiomics-combined machine learning reveals microscopic ultra-early hepatocellular carcinoma lesions[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(8): 2917-2928. DOI: 10.1007/s00259-022-05742-8.

[19] GRIMES D A, SCHULZ K F. An overview of clinical research: the lay of the land[J]. Lancet, 2002, 359(9300): 57-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07283-5.

[20] American College of Radiology. ACR CEUS LI-RADS 2016[EB/OL]. [2023-07-01]. https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/CEUS-LI-RADS-v2016.

[21] KIM T K, NOH S Y, WILSON S R, *et al*. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) liver imaging reporting and data system (LI-RADS) 2017—a review of important differences compared to the CT/MRI system[J]. Clin Mol Hepatol, 2017, 23(4): 280-289. DOI: 10.3350/cmh.2017.0037.

[22] WILSON S R, LYSHCHIK A, PISCAGLIA F, *et al*. CEUS LI-RADS: algorithm, implementation, and key differences from CT/MRI[J]. Abdom Radiol, 2018, 43(1): 127-142. DOI: 10.1007/s00261-017-1250-0.

[23] SHIN J, LEE S, BAE H, *et al*. Contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system for diagnosing hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Liver Int, 2020, 40(10): 2345-2352. DOI: 10.1111/liv.14617.

[24] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.

[25] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391: 1301-1314. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.

[26] KUMAR K, KAUR S, KAUR R, *et al*. The role of contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of hepatobiliary lesions and its correlation with pathological findings[J]. Pjr, 2022, 87(1): 661-667. DOI: 10.5114/pjr.2022.123563.

[27] 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. DOI: 10.1055/s-0042-124369.

[28] ZHENG W, LI Q, ZOU X B, *et al*. Evaluation of contrast-enhanced US LI-RADS version 2017: application on 2020 liver nodules in patients with hepatitis B infection[J]. Radiology, 2020, 294(2): 299-307. DOI: 10.1148/radiol.2019190878.

[29] TERZI E, IAVARONE M, POMPILI M, *et al*. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter restropective study of 1,006 nodules[J]. J Hepatol, 2018, 68(3): 485-492. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.007.

(收稿:2023-07-27;修回:2023-08-30)
(编辑 栾 嘉)