论著

CT影像组学和机器学习预测胆囊息肉样病变性质的研究*

尹胜男 计一丁 丁 宁 李梦娟 迟 婧 刘 利 张亦弛 金 龙*

苏州大学附属苏州九院影像科 (江苏 苏州 215200)

【摘要】目的 探讨不同机器学习的影像组学模型预 测胆固醇性胆囊息肉和腺瘤性胆囊息肉的价值。**方** 法 回顾性分析2015年9月至2022年9月我院100例经 手术病理证实的胆固醇性息肉和腺瘤性息肉患者的 临床及影像资料。基于术前增强CT提取的影像组学 特征,训练集采用T检验和最小绝对收缩和选择算子 交叉验证法进行特征筛选。然后用3种机器学习方法 (人工神经网络、逻辑回归和支持向量机)构建预测模 型,利用ROC曲线下面积、准确率以及F1度量值评 估3种模型的预测能力,并通过验证集进行验证。**结** 果 人工神经网络算法在基于10个影像组学特征的息 肉病变性质鉴别模型中预测效果最好,具有最高的 曲线下面积(训练集为1;验证集为0.81)、准确率(训 练集为1;验证集为0.83)及F1度量值(训练集为1; 验证集为0.76)。10个影像组学特征中,基本特征1 个、小波特征9个。**结论** 基于增强CT的机器学习影 像组学模型有助于预测胆固醇性胆囊息肉和腺瘤性 胆囊息肉的病变性质,为两者的定性诊断及治疗方 式的选择提供依据。

【关键词】胆囊息肉样病变;增强CT成像; 影像组学;机器学习

【中图分类号】R575.6 【文献标识码】A

【基金项目】江苏省医学会伦琴影像科研专项资金项目[SYH-3201150-0018(2021013)] 苏州市"科教兴卫"青年科技项目(KJXW2022077)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.12.032

The Value of CT Radiomics and Machine Learning in Predicting the Nature of Gallbladder Polypoid Lesions*

YIN Sheng-nan, JI Yi-ding, DING Ning, LI Meng-juan, CHI Jing, LIU Li, ZHANG Yi-chi, JIN Long*. Department of Medical Imaging, Suzhou Ninth Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215200, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the value of different radiomics models based on machine learning in predicting cholesterol and adenomatous gallbladder polyps that were inaccurately diagnosed before surgery. Methods The clinical and imaging data of 100 patients with cholesterol polyps and adenomatous polyps confirmed by surgery and pathology in Suzhou Ninth People's Hospital from September 2015 to September 2022 were analyzed retrospectively. Based on the preoperative dynamic contrast-enhanced CT radiomics features. T test and least absolute shrinkage and selection operator cross validation were applied to select features. Then, three machine learning methods (artificial neural network, logistic regression and support vector machine) are used to build prediction models, and the area under the ROC curve, accuracy and F1 measure are used to evaluate the prediction ability of the three models, which are verified by the validation group. Results The prediction effect of artificial neural network algorithm was the best in the model of polyp pathological properties identification based on 10 radiomics features, with the highest area under the curve (1 in the training group; 0.81 in the validation group), accuracy (1 in the training group; 0.83 in the validation group), and F1 measure (1 in the training group; 0.76 in the validation group). Among the 10 radiomics features, there are 1 first-order feature and 9 wavelet features. Conclusion The machine learning radiomics model based on enhanced CT is helpful to predict the characteristics of cholesterol gallbladder polyps and adenomatous gallbladder polyps, and provides a more reliable basis for their preoperative diagnosis and treatment.

Keywords: Gallbladder Polypoid Lesions; Contrast-enhanced CT; Radiomics; Machine Learning

胆囊息肉样病变(PLG)是一种常见的超声发现,在东方国家的发病率约为7.4%-9.9%^[1],可大致分为肿瘤性病变和非肿瘤性病变^[2]。肿瘤性病变中最常见的腺瘤性息肉存在恶变倾向,与息肉样胆囊癌合并称为真性息肉^[3]。而非肿瘤性病变中最多见的胆固醇性息肉,以及炎性息肉、胆囊腺肌增生症等,没有明显的恶变倾向^[4]。恶性PLG在所有胆囊癌中占15%-20%,其早期表现与良性PLG类似,难以鉴别^[5]。而胆囊癌预后极差,5年总体生存率低于5%。由于不同类型的胆囊息肉样病变预后差异显著,因而准确鉴别息肉的性质对于患者选择合适的治疗方式至关重要。

近年来,CT扫描已越来越广泛地应用于临床及科研工作。影像组学(Radiomics)是一个新兴和快速发展的学科,其主要目标是挖掘现有的医学图像背后潜在的高维信息帮助临床决策。Radiomics已广泛应用于研究肺癌^[6],肝癌^[7],结直肠癌^[8]等。然而,目前为止,鲜少有CT扫描联合影像组学区分PLG性质的报道。在本研究中,我们尝试使用三期增强CT扫描及影像组学的方法为腺瘤性胆囊息肉和胆固醇性胆囊息肉的术前定性诊断提供更加可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2015年9月至2022年9月于我院行腹部增强CT及胆囊切除术且病理证实为胆固醇性胆囊息肉或腺瘤性胆囊息肉的150例患者的临床资料。

纳入标准:病灶直径8-20mm的PLG患者;术前2周内行上中腹部CT平扫及增强扫描;术后病理证实为胆固醇性胆囊息肉或腺瘤性胆囊息肉。排除标准:因伪影干扰较大(包括金属伪影、运动伪影、呼吸伪影等)或增强时相不准确等原因导致的图像质量欠佳;病灶直径大于20mm;病灶较小或与邻近组织分界欠清导致病灶显示不够清晰,难以勾画。最终150例患者中有100例纳入研究,分为胆固醇性息肉组58例和腺瘤性息肉组42例。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 CT扫描采用第二代双源多探测器计算机断层(MDCT)扫描仪(SOMATOM Defnition Flash; Siemens, Erlangen, Germany)。扫描参数如下:管电压120kVp;参考管电流300mAs;扫描厚度和层间距5mm;图像重建厚度和间隔1mm;螺距0.8;球管旋转时间0.5s/周;探测器宽度128mm×0.6mm。

1.2.2 方法 CT扫描前患者至少禁食4小时,行吸气训练,扫描时采用仰卧位,双手抱头。先做定位像与CT平扫,然后使用高压注射器(ulrich GmbH&Co.KG)以3.5mL/s的速率经肘前静脉注射80mL非离子型对比剂碘佛醇(恒瑞医疗;中国;67.8g/100mL),注射完毕后再以相同速度注射20mL生理盐水冲洗注射器。分别在注射对比剂后28-32s/55-65s/3-4min后行包括动脉期、门静脉期和延迟期在内的三期增强CT扫描。扫描范围自膈顶至肝脏下缘1cm左右。在增强扫描过程中,采用对比剂跟踪技术计时触发

动脉期,依次获得动脉期、门静脉期和延迟期图像。

1.3 病灶分割及提取

1.3.1 图像导出 增强CT薄层图像中病灶纹理特征及图像细节显 示清晰,且在门静脉期显示病灶轮廓较好。因此,将增强CT门 静脉期薄层图像从影像归档和通信系统(picture archiving and communication systems, PACS)以DICOM格式导入移动硬盘。 1.3.2 感兴趣区勾画 将数据导入3D Slicer软件(https://www. slicer.org),由主治医师1在主治医师2的指导下沿肿瘤最大层面 瘤体边缘内侧1mm处勾画感兴趣区(region of interest, ROI), 对于多发性病灶,通过讨论双方达成一致意见后再勾画ROI(图 1), 然后沿肿瘤边缘勾画感兴趣体积(volume of interest, VOI)(图2)。经过3D Slicer的PyRadiomics插件(https://www. radiomics.io/pyradiomics.html)提取影像组学特征,总共提取 了851个影像组学特征,包括18个一阶直方图特征,14个形状特 征,75个纹理特征及744个小波特征,75个纹理特征中包括16个 灰度游程矩阵、16个灰度尺寸区域矩阵、5个邻域灰度差矩阵、 14个灰度相关矩阵、24个灰度共生矩阵。数据导出为csv格式, 经过转置,将两组病例的特征分别合并汇总。

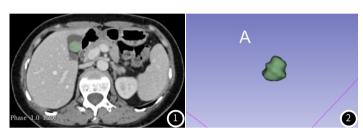
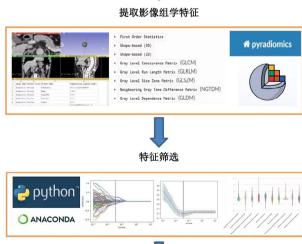


图1-图2 胆囊息肉(PLG)ROI勾画示意图。患者,女,45岁,腺瘤性胆囊息肉。 在增强CT门静脉期图像上逐层勾画息肉病灶ROI(图1),经分隔后得到 30模型图(图2).

安画病灶 提取影像组学特征





1.4 CT影像组学特征筛选与机器学习模型建立 使用anaconda 软件(https://www.anaconda.com)中Notebook工具进行进一 步数据分析。首先对导入的数据进行标准化、加标签、合并、 混序处理;采用T检验和最小绝对收缩选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)对组学特征进行筛 选、降维, 最终选取最有鉴别意义的组学特征进行建模。然后 将样本按照7:3的比例分为训练集,测试集;采用3种不同机器 学习算法[人工神经网络(artificial neural network, ANN)、支 持向量机(support vector machine, SVM)、逻辑回归(logistic regression, LR)]对上述筛选的影像组学特征构建模型。人工神 经网络模型训练时分别使用了2/3/4个隐藏层,神经元个数分别 取5/2,5/5/2,10/5/5/2,5/5/2/2,对应着4个不同准确率的模 型,在模型应用4个隐藏层,神经元个数为10/5/5/2时,获得的 准确率最好,所以应用此模型进行后续数据分析。同时将支持向 量机、逻辑回归模型分析结果同人工神经网络模型进行对比,包 括准确率,精准率、敏感度、特异度,F1度量值,AUC值。最 后,通过5次4折交叉验证评估模型,得到20个模型得分,取平均 值进行评价。特征提取及模型构建流程图见图3。

1.5 统计学分析 所有统计学检验均采用python3.9(https://www.python.org)进行数据分析。预测效能采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积 (area under curve, AUC)表示。LASSO算法、ROC曲线采用 "sklearn"包。T检验采用 "scipy"包。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料的组间比较 本研究共有100例患者纳入分组。其中腺瘤性息肉组42例:女30例(71.4%),男12例(28.6%),年龄29-79(54±6)岁;胆固醇性息肉组58例:女38例(65.5%),男20例(34.5%),年龄22-68(50±5)岁。患者随机分为训练集和测试集,训练集有70例,测试集有30例,训练集、测试集两组间患者性别和年龄不存在显著性差异(P>0.05)。

2.2 影像组学分析 在70例患者组成的训练集中,采用t 检验和LASSO算法进行筛选(图4),得到10个对鉴别胆固醇性息肉和腺瘤性息肉最具价值的特征,基本特征1个、小波特征9个,组成最优特征子集(图5),包括Original GlszmGray Level NonUniformity,Wavelet-LHLGldm DependenceEntropy,Wavelet-LHLGlszmGray Level NonUniformity Normalized,Wavelet-LHLGlszmGrayLevel Variance,Wavelet-LHHGlcmImc1,Wavelet-HLLGlcm Maximum Probability,Wavelet-HLHFirstorderMean,Wavelet-HHLGlszmSmallAreaLowGrayLevelEmphasis,Wavelet-LLLGlrlmShortRunEmphasis,Wavelet-LLLGlszmGrayLevelVariance。10个最优特征子集在不同层次上的分布见图6,其相关性热度图(图7)示10个最优特征的相关性不强,相对独立,可全部纳入机器学习。

2.3 模型建立 利用最优特征子集构建3种机器学习模型。人工神经网络模型训练时分别使用了2/3/4个隐藏层,取不同神经元个数,从而获得4个模型。

在训练集的表现为: hidden_layer_sizes=(5,2),准确率 0.59; hidden_layer_sizes=(5,5,2),准确率0.97; hidden_layer_sizes=(10,5,5,2),准确率为1; hidden_layer_sizes=(5,5,2,2),准确率0.97。

在测试集的表现为: hidden_layer_sizes=(5,2),准确率 0.6; hidden_layer_sizes=(5,5,2),准确率0.73; hidden_layer_sizes=(10,5,5,2),准确率0.83; hidden_layer_sizes=(5,5,2,2),准确率0.77。支持向量机模型,训练集准确率为0.79,测试集准确率为0.77;逻辑回归模型,训练集的准确率为0.83,测试集准确率为0.77。在人工神经网络模型应用4个隐藏层hidden_layer_sizes=(10,5,5,2)时获得的准确率最高。人工神经网络模型、支持向量机及逻辑回归模型预测两组PLG病变性质的AUC分别为0.81,0.72,0.74(图8),测试集AUC值,准确率,精准率,灵敏

度,特异度及F-1得分等各项数值人工神经网络模型均高于支持向量机及逻辑回归模型,在预测中效果最佳(表1、图9)。

以上各个模型分别经过5次4折交叉验证评估所得人工神经网

络模型得分平均值0.72,支持向量机模型得分平均值为0.76,逻辑回归模型得分平均值为0.72。

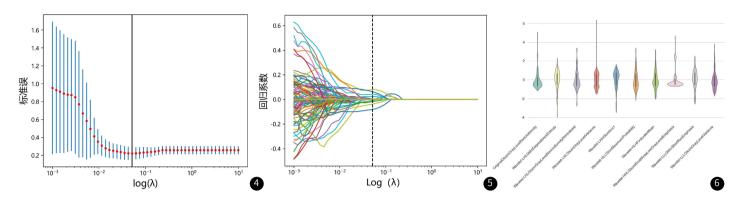
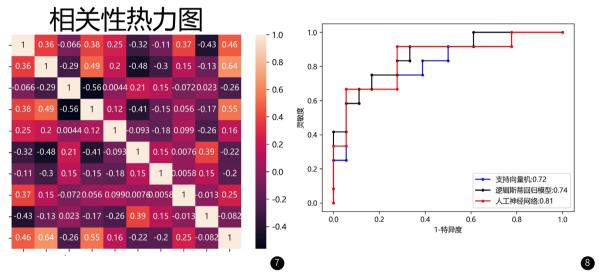


图4-图5 使用最小绝对收缩和选择算子 (LASSO) 回归对影像组学参数进行筛选。图4为通过10折交叉验证,调节不同参数1ambda选择最优的组学参数组合,垂线表示 二项式偏差最小时对应的参数1ambda取值。图5为LASSO回归中的组学特征收敛图,每条曲线代表每个特征系数的变化曲线,对应图1垂线时,共筛选出包含10个参数的最优组学特征组合。

图6 LASSO筛选保留的10个; 最优特征子集在不同层次上的分布。



- 图7 最优特征子集的相关性热度图。图中所示10个最优特征的相关性不强;
- **图8** 影像组学训练模型和测试模型鉴别腺瘤性胆囊息肉和胆固醇性胆囊息肉的ROC曲线。人工神经网络模型的曲线下面积最大,为0.81;

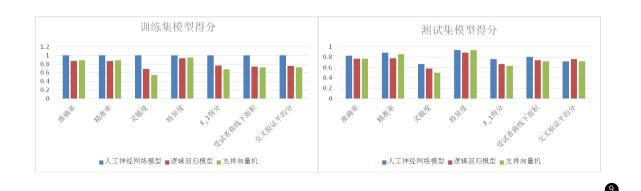


图9 基于门静脉期CT影像组学的机器学习模型预测胆固醇性胆囊息肉和腺瘤性胆囊息肉的效能

表1 基于门静脉期CT影像组学的机器学习模型预测阳周醇性阳囊息肉和腺瘤性阳影	复自内的效能
夜 苯丁 甲以别し 彭徽41千时机箭千人摆竿 他侧把问腔计距鼻尽风机胀催计距	

测试集	准确率	精准率	灵敏度	特异度	F_1得分 5	受试者曲线下面积	交叉验证平均分
人工神经网络模型	0.83	0.89	0.67	0.94	0.76	0.81	0.72
逻辑回归模型	0.77	0.78	0.58	0.89	0.67	0.74	0.76
支持向量机	0.77	0.86	0.5	0.94	0.63	0.72	0.72
续表1							
训练集	准确率	精准率	灵敏度	特异度	F_1得分	受试者曲线下面积	交叉验证平均分
人工神经网络模型	1	1	1	1	1	1	1
逻辑回归模型	0.87	0.87	0.69	0.93	0.77	0.74	0.76
支持向量机	0.89	0.89	0.55	0.95	0.68	0.72	0.72

3 讨 论

胆囊息肉样病变多无症状,85%为偶然发现。虽然大多数为非肿瘤性良性病变,但仍有部分为恶性或有恶性转化的可能,应引起重视^[9]。杨等^[10]报道了约13.4%的胆囊息肉经病理证实为肿瘤性息肉,腺瘤性息肉作为肿瘤性息肉中最常见的类型,可表现为不典型增生,有些病变逐渐变大,甚至癌变,即腺瘤-癌症途径^[11-12];而息肉样胆囊癌虽发病率较低,但预后极差^[13]。

依据2022欧洲胃肠道和腹部放射学会(ESGAR)/欧洲内镜外科协会(EAES)联合指南,对于PLG大小在10mm或以上的患者,推荐进行胆囊切除术^[14]。而2022年超声放射医师学会(SUR)发布的偶发胆囊息肉的管理共识建议指出大多数手术切除的胆囊息肉是良性的,以10mm作为手术切除的阈值导致无症状非肿瘤性息肉过度治疗。基于以上争议,目前的治疗指南正受到质疑^[15]。对良性PLG的积极干预可能会对患者造成伤害,包括不必要的手术切除、频繁且长时间的影像学随访以及患者的焦虑和不便;而对直径小于10mm的恶性PLG未及时切除将错过胆囊癌早期治疗的机会。因而如何在术前有效鉴别胆囊息肉样病变的性质尤为重要。

对PLG的检查,腹部超声可明确诊断,但进一步定性存在困难。随着计算机断层扫描(CT)、核磁共振(MRI)、超声内镜检查(EUS)、高分辨率超声检查(HRUS)等越来越多的影像学方法逐步应用于临床和科研工作^[16],PLG的术前诊断被提供了越来越多的信息,尽管许多研究结果出色,意义重大,但对于PLG的定性诊断仍存在很大的不确定性。影像组学作为不断深入发展的新兴学科,在有效规避观察者对影像特征解读主观偏向的同时,能深度挖掘医学图像背后潜在的高维信息帮助临床决策^[17-18]。

本研究回顾性选取肿瘤性胆囊息肉和非肿瘤性胆囊息肉中最常见的腺瘤性息肉和胆固醇性息肉作为研究对象,使用双源CT扫描患者,利用影像组学的方法对门脉期图像进行病灶的提取与分析,筛选出10个对鉴别两组最具价值的特征。然后采用三种机器学习(ANN、SVM、LR)算法构建预测模型,与其他算法相比,ANN算法表现出更高的稳定性和预测效能。ANN作为数据挖掘方式的一种,可以对医学信息进行较为精准的识别与分类。其中最重要的部分是"学习法则",即通过训练过程来调整网络中运算单元间连接的权重。随着训练次数的增加,ANN的连接权重被不断调整,其输出由训练前的凌乱状态转化为目标值与ANN输出值的误差逐渐减小直至为零,此时称ANN已收敛,训练完成。本研究中分别使用了2/3/4 个隐藏层,在应用4个隐藏层时获得的准确率最高,然后将ANN应用于辅助腺瘤性胆囊息肉与胆固醇性胆囊息肉的鉴别诊断,预测疾病发展,为患者提供个体化决策。

本研究结果显示基于机器学习的影像组学模型可以对腺瘤性胆囊息肉和胆固醇性胆囊息肉的病变性质进行预测。训练组和验证组的AUC可高达1和0.81。机器学习获取的影像组学模型,可更为方便、有效地预测PLG的性质,为PLG的术前定性诊断提供更加可靠的依据。

本研究的局限性: (1)本研究为单中心研究,样本量偏少,研究结果可能存在一定的偏倚。(2)仅研究了门脉期图像的影像组学特征,未与其他期相如平扫、动脉期等图像联合应用。

综上所述,基于增强CT门脉期图像的影像组学特征构建的机器学习模型可用于腺瘤性胆囊息肉和胆固醇性胆囊息肉术前病变性质的预测,其中ANN具有较高的预测效能和稳定性。

参考文献

- [1]Choi YS, Do JH, Seo SW, et al. Prevalence and risk factors of gallbladder polypoid lesions in a healthy population[J]. Yonsei Medical Journal, 2016, 18 (6): e523-e523.
- [2] Park KW, Kim SH, Choi SH, et al. Differentiation of nonneoplastic and neoplastic gallbladder polyps 1 cm or bigger with multi-detector row computed tomography [J]. J Comput Assist Tomogr, 2010, 34(1):135-139.
- [3] Corwin MT, Siewert B, Sheiman RG, et al. Incidentally detected gallbladder polyps: is follow-up necessary--Long-term clinical and US analysis of 346 patients [J]. Radiology, 2010, 258 (1): 277.
- [4] Lu D, Radin R, Yung E, et al. Malignant transformation of a 5-mm gallbladder polyp over 2 years: a case report and review of current literature[J]. Ultrasound Quarterly, 2015, 31(1): 66-68.
- [5] Singh T, Gupta P. Role of dual-energy computed tomography in gallbladder disease: a review[J]. Journal of Gastrointestinal and Abdominal Radiology. 2022.
- [6] van Timmeren JE, Leijenaar RTH, van Elmpt W, et al. Survival prediction of non-small cell lung cancer patients using radiomics analyses of conebeam CT images [J]. Radiotherapy and Oncology, 2017, 123 (3): 363-369.
- [7]Kim J,Choi S J,Lee S H,et al.Predicting survival using pretreatment CT for patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: comparison of models using radiomics[J].American Journal of Roentgenology, 2018, 211 (5): 1-9.
- [8] Yang L, Dong D, Fang M, et al. Can CT-based radiomics signature predict KRAS/NRAS/BRAF mutations in colorectal cancer[J]. European Radiology, 2018, 28 (5): 2058-2067.
- [9] Corwin M T, Siewert B, Sheiman R G, et al. Incidentally detected gallbladder polyps: is follow-up necessary-long-term clinical and US analysis of 346 patients [J]. Radiology, 2011, 258(1): 277.
- [10] Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery[J]. Br J Surg 2005, 79: 227-229.
- [11] Akatsu T, Aiura K, Shimazu M, et al. Can endoscopic ultrasonography differentiate nonneoplastic from neo-plastic gallbladder polyps [J]. Dig Dis Sci. 2006. 51: 416-421.
- [12] Roa I, Aretxabala XD, Araya JC, et al. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer [J]. J Surg Oncol, 2006, 93: 615-623.
- [13] 梁后杰, 秦叔遠, 沈锋, 等. CSCO胆道系统肿瘤诊断治疗专家共识 (2019年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, No. 213 (09): 65-75.
- [14] Foley K G, Lahaye M J, Thoeni R F, et al. Management and followup of gallbladder polyps: updated joint guidelines between the ESGAR, EAES, EFISDS and ESGE [J]. European Radiology, 2022, 32 (5): 3358-3368.
- [15] Wennmacker S Z, Lohman E, Hasami N A, et al. Overtreatment of nonneoplastic gallbladder polyps due to inadequate routine ultrasound assessment [J]. Digestive Surgery, 2020, 38 (1): 1-7.
- [16] Cho JH, Park JY, Kim YJ, et al. Hypoechoic foci on EUS are simple and strong predictive factors for neoplastic gallbladder polyps[J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2009, 69 (7): 1244-1250.
- [17] 高玉青, 王小雷, 徐鹤, 等. 基于增强CT影像组学术前预测胃癌淋巴结转移[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(11): 140-142.
- [18] 陈帅, 陈晓, 陈井亚, 等. 基于CT影像组学对胰腺浆液及黏液性囊性肿瘤鉴别诊断 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2022 (10): 020.

(收稿日期: 2023-05-12) (校对编辑: 韩敏求)