

基于二维超声和ARFI图像特征的列线图模型鉴别诊断 肝脏肿瘤良恶性的临床价值

徐芬芬, 胡玉刚, 周燕翔, 邓倾, 姜楠, 王凤娟, 周青

摘要 **目的** 基于二维超声和声辐射力脉冲成像(ARFI)图像特征构建列线图模型,探讨其鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的临床价值。**方法** 选取我院经病理证实的肝脏肿瘤患者82例,其中良性肿瘤43例,恶性肿瘤39例,记录患者年龄、性别、病毒性肝炎病史及肿瘤最大径、数目、位置、回声、形态、边界、包膜、钙化、剪切波速度(SWV)最大值、SWV平均值、SWV最小值,采用最小绝对收缩与选择算子(LASSO)回归分析初步筛选鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的因素,将筛选出的变量纳入二元Logistic回归分析,筛选鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的独立影响因素,并构建列线图模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线和Hosmer-Lemeshow拟合优度检验、临床决策曲线分别评价模型的区分度、校准度及临床适用性。**结果** 基于LASSO回归分析筛选出7个非零系数特征,分别为年龄、病毒性肝炎病史及肿瘤回声、包膜、钙化、SWV最大值、SWV平均值。二元Logistic回归分析显示,病毒性肝炎病史、肿瘤回声、SWV最大值均为鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的独立危险因素($OR=14.64, 22.13, 14.27$, 均 $P<0.05$);基于此构建列线图模型,ROC曲线分析显示其鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的曲线下面积为0.98(95%可信区间:0.95~1.00),灵敏度和特异度分别为97.4%、97.7%。校准曲线分析显示列线图模型的预测概率与实际概率的一致性较高;Hosmer-Lemeshow拟合优度检验显示,列线图模型的拟合度良好($\chi^2=9.074, P=0.336$)。临床决策曲线分析显示当概率阈值 $>4\%$ 时,临床净获益大于全部按肝脏恶性肿瘤或者肝脏良性肿瘤处理。**结论** 基于二维超声和ARFI图像特征的列线图模型可以有效鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性,具有较好的临床应用价值。

关键词 超声检查;声辐射力脉冲成像;肝脏肿瘤,良恶性;列线图

[中图分类号]R445.1;R735.7

[文献标识码]A

Clinical value of a nomogram model based on image features of two-dimensional ultrasound and acoustic radiation force impulse in differentiating benign and malignant liver tumors

XU Fenfen, HU Yugang, ZHOU Yanxiang, DENG Qing, JIANG Nan, WANG Fengjuan, ZHOU Qing

Department of Ultrasound Imaging, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

ABSTRACT **Objective** To construct a nomogram model based on image features of two-dimensional ultrasound and acoustic radiation force impulse (ARFI), and to explore its clinical value in differentiating benign and malignant liver tumors. **Methods** A total of 82 liver tumor patients confirmed by pathology were selected from our hospital, including 43 cases of benign tumors and 39 cases of malignant tumors. The age, gender, history of viral hepatitis and tumor maximum diameter, number, location, echogenicity, morphology, margin, capsule, calcification, as well as the maximum, average, and minimum values of shear wave velocity (SWV) of the patients were recorded. LASSO regression analysis was used to initially screen factors for differentiating benign and malignant liver tumors. Binary Logistic regression analysis was used to screen the independent influencing factors for differentiating benign and malignant liver tumors, and a nomogram model was constructed. Receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve and clinical decision curve were drawn to evaluate the discrimination, calibration and Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, and clinical applicability of the model, respectively. **Results** Based on LASSO regression analysis, 7 non-zero coefficient features were selected, including age, history of viral hepatitis and tumor echogenicity, capsule, calcification, maximum SWV value, and average SWV value. Binary Logistic regression analysis showed

that the history of viral hepatitis, tumor echogenicity, and maximum SWV value were independent risk factors for differentiating benign and malignant liver tumors ($OR=14.64, 22.13, 14.27$, all $P<0.05$). A nomogram model was constructed based on the above factors. ROC curve analysis showed that the area under the curve of the nomogram model for differentiating benign and malignant liver tumors was 0.98 (95% confidence interval: 0.95~1.00), with sensitivity and specificity of 97.4% and 97.7%, respectively. Calibration curve analysis showed a high consistency between predicted and actual probabilities. The results of Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that the nomogram model fit well ($\chi^2=9.074, P=0.336$). Clinical decision curve analysis showed that when the threshold probability $>4\%$, the clinical net benefit was greater than treating all cases as either benign or malignant liver tumors. **Conclusion** The nomogram model based on image features of two-dimensional ultrasound and ARFI can effectively differentiate benign and malignant liver tumors, which has good clinical application value.

KEY WORDS Ultrasonography; Acoustic radiation force impulse; Liver tumor, benign and malignant; Nomogram

肝脏肿瘤是我国常见的消化系统肿瘤^[1],据世界卫生组织全球癌症统计数据^[2]显示,我国2020年肝癌新发病例41.0万例、死亡病例39.1万例,分别占全球总量的45.3%、47.1%。肝癌的预后与其分期密切相关。研究^[3]表明,巴塞罗那(BCLC)分期0期和A期的肝癌患者5年生存率分别达86.2%、69.0%,而我国60%以上的患者确诊肝癌时已经处于BCLC分期C、D期,5年生存率仅为11.7%~14.1%。早期发现并及时干预可显著改善肝脏肿瘤患者的预后。超声因其便携、无辐射、无创、价廉,且能实时动态观察及重复监测等优势,已成为肝脏肿瘤的首选检查方法^[4-5]。但超声诊断严重依赖操作者的经验及水平^[6],不同研究^[4-6]中肝脏恶性肿瘤的诊断灵敏度差异较大,约28%~89%。如何提升诊断准确性与结果同质性成为临床难点。声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)技术通过量化组织弹性特征,可补充二维超声缺失的力学信息。本研究基于二维超声与ARFI图像特征构建列线图模型,探讨其鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的临床价值,旨在为临床决策提供参考。

资料与方法

一、研究对象

选取2020年10月至2021年10月我院经病理确诊的肝脏肿瘤患者82例,其中男43例,女39例,年龄26~73岁,平均(53.45±11.01)岁;单发47例,多发35例;其中肝脏恶性肿瘤39例,包括肝细胞肝癌29例、胆管细胞癌10例;肝脏良性肿瘤43例,包括肝血管瘤41例、肝局部结节性增生2例。纳入标准:①均经穿刺或手术病理确诊;②术前均行常规超声及ARFI检查,且图像质量良好。排除标准:①临床及影像学资料不完整;②肿瘤最大径 <1 cm或肿瘤距体表深度 >8 cm或肿瘤靠近心脏或大血管。本研究经我院医学伦理委员会批准(批准

号:WDRY2022-K232),所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用西门子Acuson S 3000彩色多普勒超声诊断仪,4C1凸阵探头,频率2.0~4.0 MHz;配有ARFI系统。所有患者要求空腹8 h以上;若肿瘤位于肝脏右叶,取左侧卧位,双臂上举,行肋间探查;若肿瘤位于肝脏左叶,取平卧或者左侧卧位,行剑突下或肋缘下探查。二维超声记录肿瘤位置、内部回声、形态、大小、数目、边界及周围有无包膜、钙化等,肝脏多发肿瘤者选取最大病灶进行观察;启动ARFI软件,嘱患者屏气,避开肿瘤内液化坏死及钙化区域,测量深度距肝脏包膜2~8 cm,每个感兴趣区均重复测量10次,记录肿瘤SWV最大值、最小值及平均值。根据既往文献^[7]定义稳定的“XXX”为5.0 m/s。以上操作均由同一具有5年以上常规超声工作经验和1年ARFI工作经验的超声医师完成。

2. 临床资料收集:收集患者临床资料,包括性别、年龄、病毒性肝炎病史、病理结果。

三、统计学处理

应用R 3.3.3语言进行数据分析。采用最小绝对收缩与选择算子(LASSO)回归分析初步筛选鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的因素,将筛选出的变量纳入二元Logistic回归分析,筛选鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的独立影响因素,并构建列线图模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线和Hosmer-Lemeshow拟合优度检验、临床决策曲线分别评价列线图模型鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的区分度、校准度、临床适用性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、LASSO回归分析筛选鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的相关因素

共提取14个特征,包括3个临床特征和11个超声

特征,见表1和图1,2;共筛选出7个非零系数特征,分别为年龄、病毒性肝炎病史及肿瘤回声、包膜、钙化、SWV最大值、SWV平均值。见图3。

二、二元 Logistic 回归分析

对上述筛选出的变量进一步行二元 Logistic 回归分析,结果显示病毒性肝炎病史、肿瘤回声及SWV最

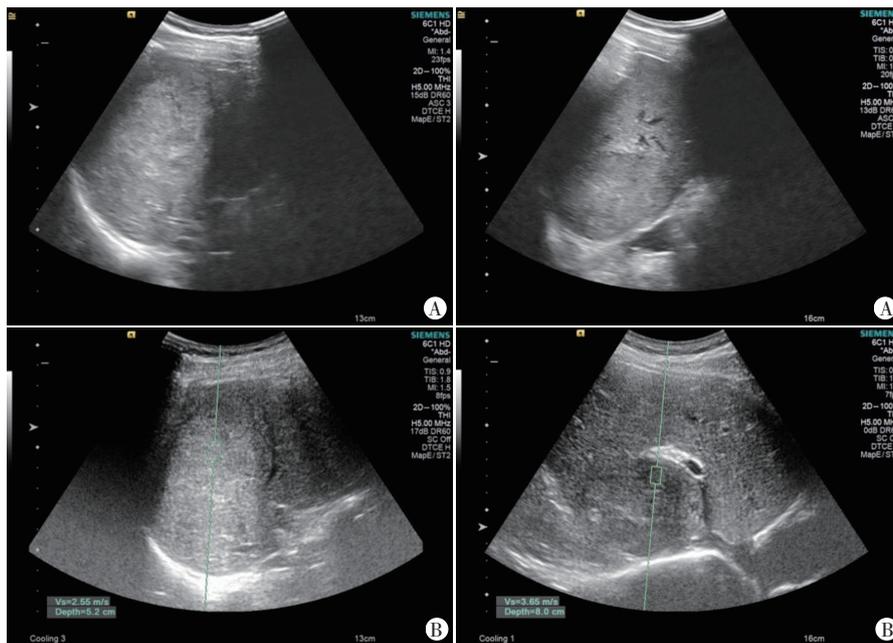
大值均为鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的独立危险因素($OR=14.64, 22.13, 14.27$,均 $P<0.05$)。见表2。

三、列线图模型的构建及验证

1. 列线图模型的构建:基于病毒性肝炎病史、肿瘤回声、SWV最大值构建鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的列线图模型,根据患者是否有病毒性肝炎病史、肿瘤是

表1 肝脏良恶性肿瘤患者临床和超声资料特征

病理	年龄(岁)	男/女(例)	病毒性肝炎病史(例)	最大径(cm)	数目(例)		位置(例)		回声(例)		形态(例)		边界(例)		包膜(例)	钙化(例)	SWV最大值(m/s)	SWV最小值(m/s)	SWV平均值(m/s)		
					单发	多发	左叶	右叶	低回声	其他	规则	不规则	清晰	不清晰							
良性(43)	49.28±10.60	17/26	3	4.81±3.32	29	14	22	21	8	35	41	2	41	2	38	5	1	42	2.32±0.71	1.32±0.62	1.81±0.52
恶性(39)	58.12±9.80	26/13	16	7.80±4.71	18	21	30	9	34	5	24	15	25	14	10	29	15	24	4.40±0.91	2.61±1.21	3.63±0.91



A: 二维超声示肿瘤呈稍高回声;B: ARFI测得肿瘤SWV最大值为2.55 m/s

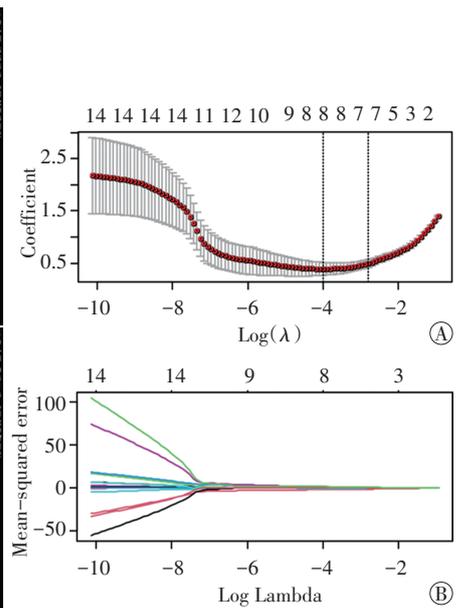
A: 二维超声示肿瘤呈低回声;B: ARFI测得肿瘤SWV最大值为3.65 m/s

图1 肝血管瘤患者(女,52岁)超声图像

图2 肝细胞肝癌患者(男,63岁)超声图像

表2 二元 Logistic 回归分析结果

变量	单因素 Logistic 回归分析			多因素 Logistic 回归分析		
	回归系数	OR值及其95%可信区间	P值	回归系数	OR值及其95%可信区间	P值
年龄	0.084	1.09(1.04~1.14)	<0.001	0.017	1.03(0.90~1.17)	0.715
病毒性肝炎病史						
有	2.227	9.28(2.44~35.27)	0.001	2.745	14.64(2.15~47.50)	0.001
无		1	-		1	-
回声						
低回声	3.393	29.75(8.85~100.06)	<0.001	3.097	22.13(2.06~138.26)	0.011
其他		1	-		1	-
包膜						
有	-2.658	0.05(0.01~0.15)	<0.001	-1.203	0.34(0.01~9.45)	0.528
无		1	-		1	-
钙化						
有	3.268	26.25(3.26~211.264)	0.002	2.505	13.35(0.12~439.38)	0.538
无		1	-		1	-
SWV最大值	2.392	10.93(4.06~29.48)	<0.001	2.658	14.27(3.39~60.04)	<0.001
SWV平均值	2.805	16.52(5.26~51.93)	<0.001	3.246	28.64(0.39~188.67)	0.125



A: 14个特征影响因素模型惩罚过程;B:LASSO回归模型中最佳惩罚系数λ变化过程

图3 LASSO回归筛选鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的相关变量

否为低回声及肝脏肿瘤SWV最大值(ROC曲线分析显示,SWV最大值的截断值为3.18 m/s)计算得分,然后根据各变量的得分计算总分以预测肝脏恶性肿瘤的发生风险。见图4。

2. 区分度:ROC曲线分析显示,列线图模型鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的曲线下面积为0.98(95%可信区间:0.95~1.00),灵敏度和特异度分别为97.4%、97.7%。

3. 校准度:校准曲线分析显示列线图模型的预测概率与实际概率的一致性较高;且 Hosmer-Lemeshow 拟合度检验显示,列线图模型的校准度良好($\chi^2=9.074, P=0.336$)。见图5。

4. 临床适用性:临床决策曲线分析显示当概率阈值>4%时,临床净获益大于全部按肝脏恶性肿瘤或者肝脏良性肿瘤处理。见图6。

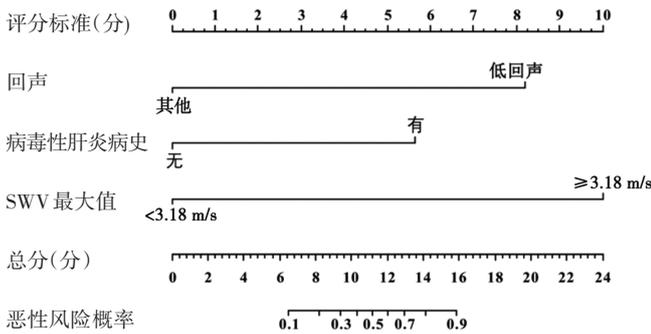


图4 鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的列线图

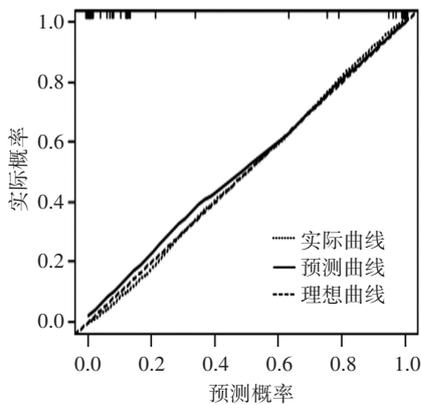


图5 列线图模型鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的校准曲线图

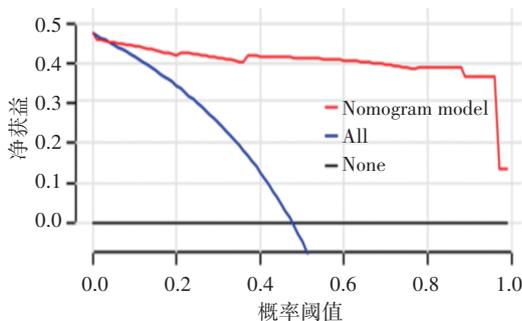


图6 列线图模型鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的临床决策曲线图

讨 论

肝脏肿瘤尤其是原发性肝癌在我国发病率较高,对患者的生命健康造成严重威胁。早期准确鉴别肝脏肿瘤良恶性,对于提高患者的生存率具有重要临床意义。超声作为肝脏肿瘤诊断的一线工具,已被多个国内和国际指南^[8-10]推荐。但传统二维超声鉴别肝脏肿瘤良恶性的能力有限。随着超声弹性成像技术的发展,ARFI在肿瘤诊断中发挥越来越重要的作用,该技术基于声辐射力原理,通过聚焦超声能量诱导局部组织产生微米级形变,激发剪切波传播,随后利用超高速成像技术实时追踪剪切波在生物介质中的传播速率,进而结合生物力学模型间接量化组织的弹性模量,为无创评估组织硬度提供客观参考。本研究基于二维超声及ARFI图像特征构建列线图模型,探讨其鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的临床价值,旨在为临床决策提供参考。

曹广文^[11]研究表明,我国原发性肝癌患者乙型肝炎病毒(HBV)感染率达84.4%,提示HBV仍是肝癌主要致病因素。此结论与陶文静^[12]研究结果相互印证,该研究证实慢性病毒性肝炎病史是预测恶性病变的独立危险因素,构建的病灶-肝背景-临床危险因素模型的曲线下面积为0.994(95%可信区间:0.998~1.000),特异度为97.2%,灵敏度为98.5%。本研究中39例肝脏恶性肿瘤患者中16例(41.0%)有病毒性肝炎病史,进一步验证了该病因的普遍性。本研究采用LASSO回归分析对82例患者临床特征进行降维分析,筛选出年龄及病毒性肝炎病史2个预测因子;进一步行二元Logistic回归分析校正混杂因素后显示,病毒性肝炎病史为鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的独立危险因素($OR=14.647, P<0.05$),其机制可能涉及:①慢性肝炎引发的持续炎症微环境促使肝星状细胞活化,导致纤维化及肝硬化;②HBV/丙型肝炎病毒直接整合宿主基因组,通过HBx蛋白干扰p53抑癌功能,同时激活RAS-MAPK等促癌通路;③再生肝细胞内的复制应激诱导了有利于转化和癌症进展的遗传病变,特别是在炎症和纤维化的背景下。值得注意的是,尽管单因素Logistic回归分析显示年龄具有预测价值,但鉴于本研究样本量有限,最终排除该变量。此处理方式与肝癌发病机制的多因素交互特性相符^[13],高龄往往作为其他生物学过程的代理指标而非独立致病因素。

本研究基于LASSO回归算法对82例患者的多模态超声图像特征进行降维分析,初始纳入11项变量

(肿瘤最大径、数目、位置、回声、形态、边界、包膜、钙化、SWV最大值、SWV平均值、SWV最小值)。通过交叉验证确定最优惩罚系数 $\lambda=0.032$ ($1-SE$ 准则),在此阈值下有6项特征的系数被压缩至0,最终保留5项非零系数特征,即肿瘤回声、包膜、钙化、SWV最大值及SWV平均值。进一步行二元 Logistic 回归分析校正混杂因素后,结果显示肿瘤回声和SWV最大值均为鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性的独立危险因素($OR=22.13$ 、 14.27 ,均 $P<0.05$)。表明肿瘤回声、肿瘤SWV最大值在鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性中有一定价值。以上独立危险因素在排除各因素之间的相互作用后仍能够独立预测肝脏肿瘤恶性风险,提示这些因素具有很强的临床实用性。肿瘤包膜和钙化因素被排除,分析可能是样本量较小所致。SWV平均值被排除,分析原因可能为本研究中肝细胞癌占比高(74.4%),多数肿瘤(71.4%)的最大径 >5 cm,这些肿瘤容易发生液化或钙化,导致肿瘤内部质地不均匀,从而增加测量误差,影响SWV平均值的诊断准确性^[14]。临床实践中,超声血流信号虽在诊断肝脏肿瘤良恶性中有一定价值,但易受多种因素干扰,如患者体型、腹腔气体干扰等,导致结果准确性不稳定^[15],故本研究未纳入血流指标。

本研究基于病毒性肝炎病史、肿瘤回声和SWV最大值3个独立危险因素构建列线图模型,结果显示其预测肝脏肿瘤良恶性的曲线下面积为0.98(95%可信区间:0.95~1.00),灵敏度和特异度分别为97.4%、97.7%。通过 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验及校准曲线对模型进行内部验证,临床决策曲线评价模型的临床适用性,结果显示模型有较好的校准度和临床适用性,可为临床制定个体化诊疗决策。本模型的创新性在于仅需整合病毒性肝炎病史和两项术前无创超声参数(肿瘤回声、SWV最大值)即可实现较高的诊断效能,不仅避免了传统穿刺活检的出血风险,在肝硬化群体中更展现出独特优势。

综上所述,基于二维超声联合 ARFI 图像特征的列线图模型可以有效鉴别诊断肝脏肿瘤良恶性,其无创、低成本的优势尤其适用于肝硬化高风险人群的早期筛查,具有良好的临床应用价值。但本研究为回顾性研究,且样本量偏小,仅进行了内部验证,后续将扩大样本量,增加外部验证进一步验证模型的有效性。

参考文献

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司.原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J].中华肝脏病杂志,2024,32(7):581-630.

- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3) : 209-249.
- [3] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3) : analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. Lancet, 2018, 391 (10125) : 1023-1075.
- [4] Erkanb B, Meier J, Clark TJ, et al. Non-invasive diagnostic criteria of hepatocellular carcinoma: comparison of diagnostic accuracy of updated LI-RADS with clinical practice guidelines of OPTN-UNOS, AASLD, NCCN, EASL-EORTC, and KLSCG-NCC [J]. PLoS One, 2019, 14 (12) : e0226291.
- [5] 赫捷,陈万青,沈洪兵,等.中国人群肝癌筛查指南(2022,北京)[J].临床肝胆病杂志,2022,38(8):1739-1758.
- [6] Harris PS, Hansen RM, Gray ME, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance: an evidence-based approach [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25 (13) : 1550-1559.
- [7] Galati G, De Vincentis A, Gallo P, et al. Diagnostic value of virtual touch quantification (VTQ®) for differentiation of hemangiomas from malignant focal liver lesions [J]. Med Ultrason, 2019, 21 (4) : 371-376.
- [8] Korean Liver Cancer Association, National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-national Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma [J]. Gut Liver, 2019, 13 (3) : 227-299.
- [9] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. Hepatology, 2018, 68 (2) : 723-750.
- [10] Teng W, Wang HW, Lin SM, et al. Management Consensus Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: 2023 Update on Surveillance, Diagnosis, Systemic Treatment, and Posttreatment Monitoring by the Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan [J]. Liver Cancer, 2024, 13 (5) : 468-486.
- [11] 曹广文.我国原发性肝癌的流行病学特征及精准防控[J].广西医科大学学报,2024,41(11):1455-1463.
- [12] 陶文静.基于超声深度学习模型对肝脏局灶性病变良恶性的预测价值[D].昆明:昆明医科大学,2023.
- [13] Kim BH, Park JW. Epidemiology of liver cancer in South Korea [J]. Clin Mol Hepatol, 2018, 24 (1) : 1-9.
- [14] Zhang HP, Gu JY, Bai M, et al. Value of shear wave elastography with maximal elasticity in differentiating benign and malignant solid focal liver lesions [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26 (46) : 7416-7424.
- [15] Kono Y, Lyschik 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]. Ultrason Med, 2017, 38 (1) : 85-86.

(收稿日期:2024-06-04)