

## 基于超声影像组学的原发性肝细胞癌分级预测

周榴<sup>1</sup>, 董怡<sup>2</sup>, 夏威<sup>3</sup>, 赵星羽<sup>3</sup>, 张琪<sup>2</sup>, 王文平<sup>2</sup>, 高欣<sup>3</sup>, 杨军<sup>1</sup>

1. 中国医学科学院北京协和医学院生物医学工程研究所, 天津 300192; 2. 复旦大学附属中山医院超声科, 上海 200032; 3. 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所, 江苏 苏州 215163

**【摘要】目的:**针对原发性肝细胞癌(HCC)肿瘤分级预测难题,提出一种基于灰阶超声成像的影像组学预测模型。**方法:**首先,由超声医生对肿瘤区域进行手动分割,其次,采用影像组学方法对肿瘤区域提取形状、一阶统计、纹理特征,计算特征间Pearson相关系数剔除冗余特征,最后通过单变量分析筛选得到特征子集,采用LASSO构建HCC分级预测模型;利用留一法计算模型的受试者操作特性曲线下的面积(AUC)评估模型对HCC分级的预测能力。**结果:**利用43例经手术病理证实的HCC患者的灰阶超声图像构建HCC分级预测模型,所建模型由6个与分级高度相关的影像特征组成,模型具有较强的预测能力(AUC=0.76)。**结论:**基于灰阶超声成像的影像特征与HCC分级高度相关,所建影像组学模型能够较好地预测HCC分级。

**【关键词】**原发性肝细胞癌;影像组学;分化等级;相关特征

**【中图分类号】**R318;R735.7

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2020)01-0059-06

## Prediction of grade of hepatocellular carcinoma by radiomics based on ultrasound

ZHOU Liu<sup>1</sup>, DONG Yi<sup>2</sup>, XIA Wei<sup>3</sup>, ZHAO Xingyu<sup>3</sup>, ZHANG Qi<sup>2</sup>, WANG Wenping<sup>2</sup>, GAO Xin<sup>3</sup>, YANG Jun<sup>1</sup>

1. Institute of Biomedical Engineering, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China; 2. Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215163, China

**Abstract: Objective** To propose a radiomics model based on gray-scale ultrasound images for solving the problem of predicting the grade of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Firstly, the tumor areas were segmented by an ultrasound physician, and then various features of tumor areas, including shape, the first order statistical properties and texture features were extracted by radiomics. Pearson's correlation coefficient was used to eliminate the redundant features. Finally, univariate analysis was used for obtaining the optimal feature subset, and LASSO for constructing a model for predicting the grade of HCC. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of the model was calculated by leave-one-of-cross validation so as to evaluate the prediction ability of the model. **Results** The radiomics model for prediction of the grade of HCC was constructed using gray-scale ultrasound images of 43 cases of HCC confirmed by operation and pathology. The obtained model was composed of 6 image features which was highly correlated with grading, and the results showed that the proposed model had preferable predication performances (AUC=0.76). **Conclusion** The image features based on gray-scale ultrasound images are highly correlated with the grade of HCC. The established radiomics model can be used to better predict the grade of HCC.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma; radiomics; differentiation grade; related feature

### 前言

**【收稿日期】**2019-08-12

**【基金项目】**国家自然科学基金(81871439);江苏省重点研发计划(BE2017671)

**【作者简介】**周榴,硕士研究生,研究方向:基于组学大数据的肝癌精准诊断, E-mail: zhoulou\_96@163.com

**【通信作者】**杨军,研究员,研究方向:医学超声工程、医疗仪器与技术、生理信息检测、信号处理, E-mail: Yangj3210@hotmail.com

原发性肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是全球最常见的癌症之一,其恶性程度高、预后差,在中国的发病率和病死率分别位列第4位和第2位<sup>[1-3]</sup>。根据最新的WHO关于HCC的分级标准,临床将HCC的肿瘤分化程度情况分为I、II、III、IV级<sup>[4]</sup>,肿瘤分化程度越低代表肿瘤等级越高、恶性程度越高。相关研究表明,HCC患者术后早期复发与肝肿瘤分级具有一定相关性,例如,高级别HCC患者预后差,治疗效果不佳,术后复发率更高<sup>[5-6]</sup>。HCC患者肝

肿瘤分级的准确预测对于治疗方案的选择至关重要,例如,高级别的HCC患者进行术前肝动脉灌注化疗栓塞疗效较好。然而,目前临床上评估HCC肿瘤分级仅能依靠术后或者穿刺得到的肿瘤组织进行病理分析,无法在术前无创、准确地获得HCC分级结果,不利于最佳治疗方案的选择。

影像学检查是术前常用的临床诊断方法。随着医学影像大数据的发展,影像组学能够深入地挖掘肿瘤影像的生物特征、定量分析肿瘤异质性,可综合评价肿瘤表型。现有研究开展了基于影像组学的肿瘤病理分级预测,利用影响组学方法解析MRI影像以评估高低级别的脑胶质瘤<sup>[7]</sup>,采用CT影像组学评估肾透明细胞癌的病理分级<sup>[8]</sup>,上述研究表明肿瘤的病理分级与影像之间具有一定的相关性,然而CT检查具有辐射,且应用于肝脏检查中易受呼吸影响产生伪影进而影响诊断效果,核磁共振的检查时间长、费用高、不适用于有金属植入物或病情危重的患者,因此上述两种检查都具有一定的局限性。相比于CT、MRI等成像技术,超声具有无辐射、易操作、实时显像、多切面连续动态成像等优势,结合超声成像与影像组学分析方法有望解决HCC术前分级难题。

目前,仅少数研究者开展与HCC肿瘤分化程度及分级预测相关研究,如基于MRI成像构建HCC肿瘤分化程度预测模型<sup>[9]</sup>和基于超声造影成像构建HCC分级预测模型<sup>[10]</sup>。但MRI成像具有上文所述局限性,且超声造影成像需注射超声造影剂,不适用于大范围临床推广。因此,本研究提出一种基于灰阶

超声成像构建HCC分级预测模型的方法。

本研究回顾分析经过病理证实的HCC患者的常规灰阶超声成像,采用影像组学的建模流程,提取高通量影像特征,进行特征冗余性分析与单变量分析,利用LASSO(Least Absolute Shrinkage and Selection Operator)构建HCC分级的无创评估模型,最终采用留一法(LOOCV)评估模型的HCC分级预测能力。

## 1 方法

### 1.1 患者资料和图像采集

回顾性分析在复旦大学附属中山医院超声科2018年1月~8月接受术前肝肿瘤灰阶超声诊断患者的医疗数据,实验经过伦理委员会批准。入组条件:(1)经病理证实为HCC,病理报告中明确HCC分级;(2)患者术前进行肝脏超声检查,超声图像中肿瘤区域清晰可辨,且图像按肿瘤最大切面保存为DICOM格式。按上述条件整理收集43例数据,所有超声图像都由具有十年临床超声诊断经验的超声科医生根据现有的超声指控标准规范采集,超声扫描仪器为西门子(OXANA2)和东芝(Aplio i900),其探头频率分别为1~6 MHz和1~8 MHz。II级患者27例,其中男23例,女4例,平均年龄(57.93±8.71)岁;III级患者16例,其中男13例,女3例,平均年龄(56.00±11.53)岁。

肿瘤感兴趣区域(Region of Interest, ROI)由超声科医生用MITK[Medical Imaging Interaction Toolkit, software(version 2013.12; <http://www.mitk.org/>)]手工勾画,勾画后图像如图1所示,红色区域为肿瘤区域即ROI。

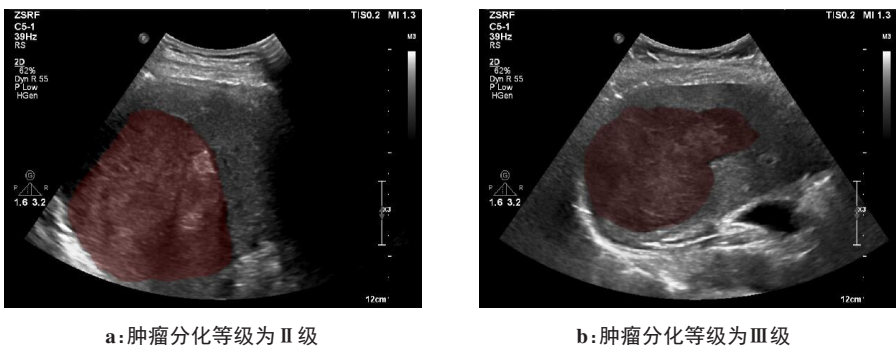


图1 两例HCC患者肝脏灰阶超声图像

Fig.1 Gray-scale ultrasound images of the liver in two patients with hepatocellular carcinoma (HCC)

### 1.2 影像组学特征提取

提取灰阶超声成像的影像组学特征是本研究的基础,我们使用开源影像组学工具箱PyRadiomics<sup>[11]</sup>对超声图像进行影像组学特征提取,包括形状特征、一阶统计特征和纹理特征。形状特征包括ROI的大小特征,如平直度、伸长率、体积、表面积、二维最大

直径(行、列、切片);ROI与球体的相似程度特征,如表面体积比、致密度、偏心度、球形度、最小轴长度、第二大轴长度。一阶统计特征包括均数、中位数、四分位数范围、灰度值范围、最小值、最大值、方差、均方根、偏度、峰度、均匀度、能量。纹理特征通过构建肿瘤区域的灰度矩阵得到,包含灰度共生矩阵、灰度

区域大小矩阵、灰度行程纹理矩阵、灰度依赖矩阵和邻域灰调差矩阵。

针对原始图像,提取 14 个形状特征、18 个一阶统计特征、132 个纹理特征。再应用 7 个图像滤波方法(小波、平方、平方根、对数、指数、梯度及局部二值)对原始图像进行滤波,对每个滤波后图像,提取与原始图像相同的一阶统计特征、纹理特征。综合原始图像特征与滤波后图像特征,总共得到 1 595 个特征,包括 14 个形状特征、306 个一阶统计特征和 1 275 个纹理特征。

1.3 特征筛选和模型建立

上述所提特征数远大于样本数,过多的特征会导致多重共线性、加大模型计算负担且易造成模型过拟合。为识别冗余特征,利用 Pearson 相关分析计算特征间相关性,剔除其中平均绝对相关性高于 0.9 的冗余特征。前期研究发现,对特征进行组间单变量分析能够反映数据的集中趋势和离散程度,对变量分布的特征和规律进行刻画和描述,有助于筛选出与因变量高度相关的自变量,从而加强模型的拟合度<sup>[12]</sup>。为了筛选出与 HCC 分级高度相关的特征,采用 Wilcoxon 秩和检验对筛选后的特征进行单变量分析,该方法的基本思想是若检验假设成立,则自变量与因变量的秩和不应有较大差异。该方法不受数据总体分布限制,适用面广且易计算。本研究将利用 Wilcoxon 秩和检验对每个特征进行组间单变量分析,随后筛选出与 HCC 分级显著相关特征( $P<0.05$ )组成特征子集。

采用 LASSO 回归算法对 HCC 分级预测进行模型构建。LASSO 又称为最小绝对收缩选择算子,该方法是一种压缩估计,其公式如下:

$$J(\omega)=\min_{\omega}\sum_{i=1}^m\left(y_i-\omega^T X_i\right)^2+\lambda\left\|\omega\right\|_1 \quad (1)$$

其中,  $\lambda>0$ 。  $\lambda$  选择的标准为最小化泛化误差,即最小预测误差,在  $\lambda$  的集合中选择  $\lambda_i$ ,得到其泛化误差,对集合中剩余  $\lambda$  进行交叉验证,得到总的预测误差,其中的最小值为最终  $\lambda$ 。LASSO 的基本思想是在回归系数的绝对值之和小于一个常数的约束条件下,使残差平方和最小化,从而能够产生某些严格等于 0 的回归系数,获得可解释模型。其特点和优点是在拟合广义线性模型的同时进行变量筛选和复杂度调整,所建模型即为筛选后变量的加权和,从而避免模型的过度拟合。

由于本研究中样本量较小,我们采用 LOOCV 评估所建模型的预测能力<sup>[13]</sup>。将 43 个数据当中的每一个数据单独用作测试集,剩下 42 个作为训练集,进行 43 次训练与测试,共得到 43 个模型。依据每次模型

测试输出的预测值,进行受试者工作特征(ROC)曲线分析,通过计算 ROC 曲线下面积(AUC)评估模型的预测能力,然后计算 ROC 曲线中的最佳截断点,作为 HCC 分级评判的最佳阈值,并计算模型的准确度(ACC)、灵敏度(Sensitivity)、特异度(Specificity)。

所有的特征筛选、模型建立以及统计分析工作都在 R version3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)上进行。本研究的工作流程概括如图 2 所示。

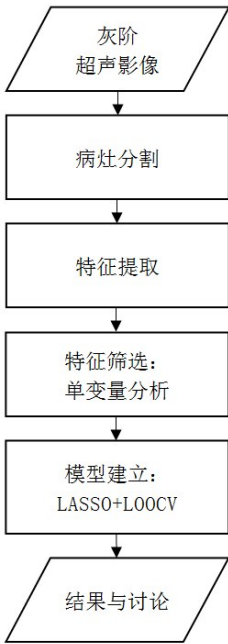


图2 工作流程图  
Fig.2 Workflow diagram

2 结果

本研究基于影像组学方法对肝脏灰阶超声成像中肿瘤区域提取出 1 595 个影像特征,剔除特征中的常量和缺失值,经过 Pearson 相关系数分析后保留 266 个特征,随后对保留的特征做单变量分析,筛选出最优特征子集并作为 LASSO 的输入以构建 HCC 分级预测模型。

采用单变量分析筛选得到与 HCC 分级高度相关的 6 个纹理特征,其中 5 个特征为原始图像经过小波变换后提取得到,分别为 wavelet.HLL\_glcm\_ClusterProminence(wavelet.HLL\_glcm\_CP)、wavelet.HLL\_glrIm\_LongRunLowGrayLevelEmphasis(wavelet.HLL\_glrIm-HLL\_glrIm\_LRLGLE)、wavelet.HLL\_ngtdm\_Busyness、wavelet.HLL\_ngtdm\_Strength、wavelet.HLH\_firstorder\_Minimum,其中 HLL、HLH 代表小波变换的 3 个方向,例如 HLL 表示在  $x$  方向作高通滤波,在  $y,z$  方向作低通滤波。另一个特征 logarithm\_glszm\_SmallAreaHigh-



GrayLevelEmphasis (logarithm\_glszm\_SAHGLE)是通过原始图像作对数变换提取得到,与HCC分级的相关性最高。上述6个特征经Wilcoxon秩和检验所得 $P$ 值及箱线图如图3所示。箱线图显示特征的最大值、最小值、中位数及上下四分位数,能分别体现6个特征在II级和III级间的分布差异。例如,特征wavelet.HLL\_glcm\_CP, wavelet.HLL\_ngtdm\_Strength及logarithm\_glszm\_SAHGLE在II级的分布值普遍高于III级,而剩余3个特征呈相反状态。为了更直观地体现差异性,计算II级和III级所对应6个特征的均值与

标准差,结果如表1所示。为了描述每个特征与HCC分级的正负相关性和依赖性,对特征作Spearman分析,得到其相应的 $P$ 值和 $r$ 系数如表2所示。其中 $r$ 系数的大小代表特征与HCC分级的相关程度强弱,从表2可得与HCC分级相关度最高的特征是logarithm\_glszm\_SAHGLE。所建影像组学预测模型对HCC分级的预测性能AUC为0.757(95%CI:0.612, 0.901),ACC为0.605,灵敏度为0.563,特异度为0.630。模型的ROC曲线如图4所示。

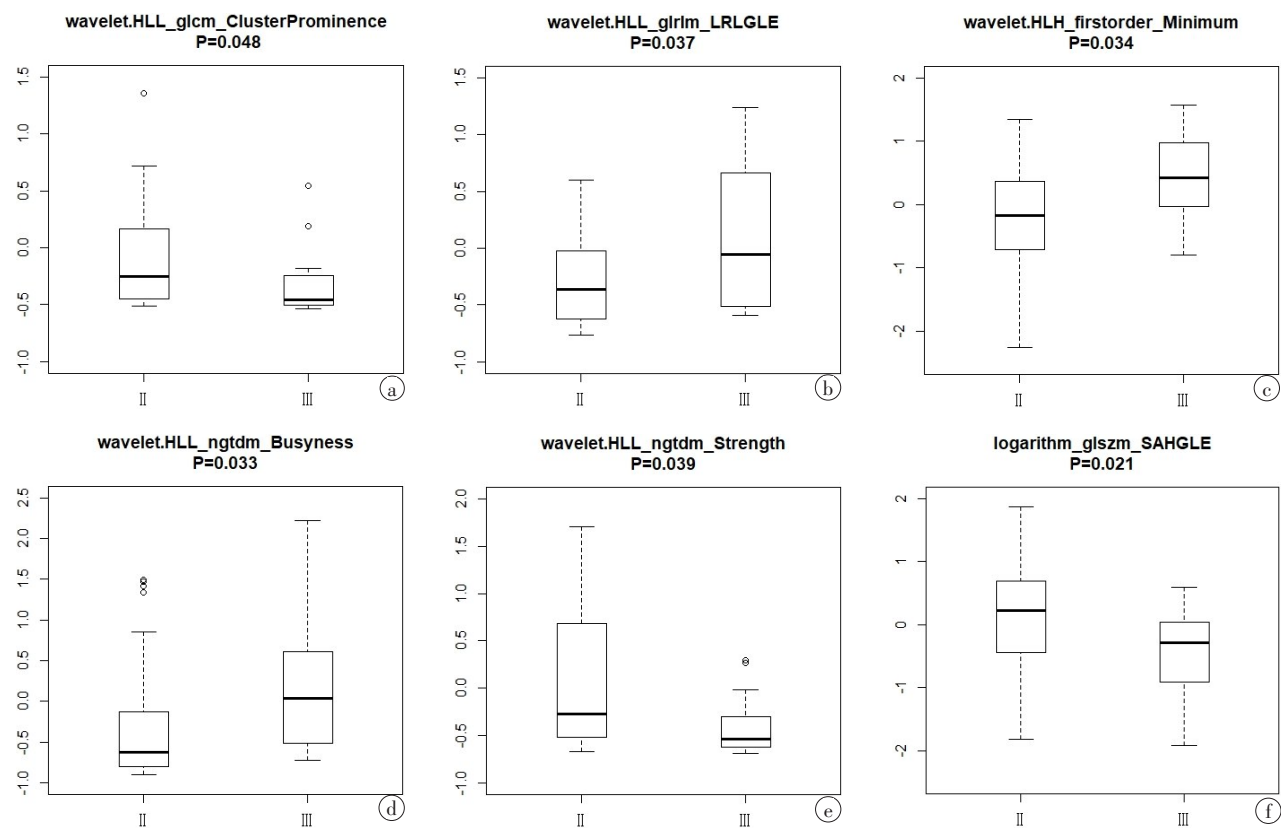


图3 6个高度相关特征箱线图

Fig.3 Boxplots of 6 highly-correlated features

a. wavelet. HLL\_glcm\_Cluster Prominence; b. wavelet. HLL\_glrIm\_Long Run Lo-w Gray Level Emphasis; c.wavelet. HLH\_firstorder\_Minimum; d. wavelet. HLL\_n-gtdm\_Busyness; e. wavelet. HLL\_ngtdm\_Strength; f. logarithm\_glszm\_SmallAre-aHigh Gray Level Emphasis

表1 特征的均值与标准差

Tab.1 Mean and standard deviation of features

特征	II级	III级
Wavelet.HLL_glcm_CP	2.824±3.721	1.310±0.911
Wavelet.HLL_glrIm_LRLGLE	1.307±0.984	2.880±3.260
Wavelet.HLL_ngtdm_Busyness	201.780±231.420	361.054±332.483
Wavelet.HLL_ngtdm_Strength	0.013±0.015	0.004±0.004
Wavelet.HLL_firstorder_Minimum	-1.250E-14±5.749E-15	-8.710E-15±3.489E-15
Logarithm_glszm_SAHGLE	975.286±471.391	665.153±307.448

表2 特征的P值和r系数

Tab.2 P-values and r-coefficients of features

特征	r值	P值
wavelet.HLL_glcm_CP	-0.306 2	0.045 8
wavelet.HLL_glrIm_LRLGLE	0.321 8	0.035 4
wavelet.HLL_ngtdm_Busyness	0.329 5	0.030 9
wavelet.HLL_ngtdm_Strength	-0.317 9	0.037 8
wavelet.HLL_firstorder_Minimum	0.329 7	0.030 9
logarithm_glszm_SAHGLE	-0.352 8	0.020 3

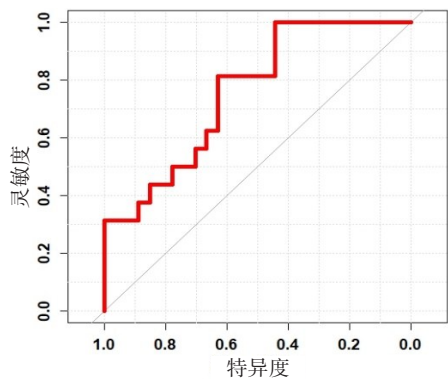


图4 ROC曲线

Fig.4 Receiver operating characteristic curve

3 讨论

HCC是我国最常见的恶性肿瘤之一,其恶性程度及复发率较高,目前临床上只能通过穿刺或手术取出肿瘤组织,通过病理检查和免疫组化分析得到HCC分级结果。在术前无创、敏感地预测HCC分级,有助于最佳治疗方案的制定。相比于CT、MRI等成像技术,超声因无辐射、易操作、价格低、成像速度快等优势,被各级医院广泛用于临床诊断,在易受呼吸等人体生理运动影响的腹部脏器检查中尤为重要,本研究利用影像组学方法提取灰阶超声成像中与肿瘤分级相关的影像特征构建HCC分级预测模型。

目前基于影像组学的HCC肿瘤分化程度预测研究较少,Wu等<sup>[9]</sup>基于MRI图像对HCC肿瘤分化诊断进行预测,取得的预测结果为AUC=0.742。本研究基于灰阶超声成像建立的预测模型效果(AUC=0.76)优于基于MRI的预测模型,意味着临床应用中基于超声的术前HCC肿瘤分化程度诊断更具优势。当上述基于MRI的预测模型中加入临床征象信息后模型预测效果有所提升,表明临床征象(AFP等)与HCC肿瘤分化程度紧密相关,提示我们在未来研究中可将临床征象加入所提模型以期进一步提升预测效果。但上述研究仅针对HCC肿瘤分化程度建立模

型,并未严格按照Edmons分级标准,临床推广价值有限。近年来,研究者们将超声成像应用于HCC的鉴别,Yao等<sup>[14]</sup>基于灰阶超声成像、弹性成像和粘性成像建立HCC鉴别模型,取得较好的鉴别结果,但此模型构建过程中输入影像并非DICOM原始数据,可能丢失大量细节信息,模型的临床推广及参考价值有限。Sugimoto等<sup>[10]</sup>利用超声造影成像构建神经网络模型对HCC分级进行预测,此研究表明通过神经网络构建的模型有较好的预测能力,但超声造影需注射造影剂,对医生经验和操作技巧有较高要求,难以大范围临床推广。本研究利用常规灰阶超声成像构建HCC分级影像组学预测模型,具有较强的临床推广和参考价值。

肝脏灰阶超声图像含有较多与病理信息相关影像特征,如浸润性肝癌的肿瘤周围呈欠清晰边界,HCC的肿瘤后方回声较强而内部回声较均匀,临床中常依据肝肿瘤不同的灰阶超声特征做出相应的诊断<sup>[15]</sup>。本研究通过影像组学方法提取灰阶超声成像中肿瘤的形状、一阶统计、纹理影像特征,利用单变量分析筛选得到6个与HCC分级高度相关的特征,其中5个特征为原始图像经过小波变换提取得到。相关研究显示小波特征具有很强的预测能力,是影像组学特征的重要组成部分<sup>[16]</sup>。小波变换特征可较好地反映肿瘤空间异质性,例如本研究最终模型中的Cluster Prominence,其值越大代表肿瘤异质性越强,此特征与脂质代谢和补体激活的预后基因模型相关,也具有预测生存期的能力,表明此特征有较大的潜力作为HCC的肿瘤影像标记物<sup>[17]</sup>。通过ngtdm矩阵计算所得纹理特征Strength与HCC分级紧密相关,相关研究表明,Strength与肿瘤局部区域复发具有一定相关性,可评估放射治疗结束后的肿瘤状态<sup>[18]</sup>。6个特征中相关度最高的特征logarithm\_glszm\_SAHGLE来源于对原始图像作对数变换得到,对数变换能够提升图像较暗区域的对比度,增强图像细节,有助于超声影像特征的深入挖掘。Feng等<sup>[19]</sup>利用对数变换特征建立模型预测糖皮质激素治疗肺间质疾病的有效性,并取得较好的预测效果。本研究及相关研究证明小波变换特征及对数变换特征在影像组学模型构建中具有重要作用。

本研究存在一定局限性。首先,本研究入组样本较少,同时HCC患者中I级、IV级发生率较低,因此未将上述两类患者纳入本研究。未来随着样本量增多,数据完备性增强,我们将充分验证所建模型泛化能力。最后,本研究利用的影像数据是灰阶超声成像,研究显示多参数超声成像(彩色多普勒、剪切波

弹性成像、超声造影等)与肿瘤亚型以及肿瘤分化程度有潜在相关性,综合考虑多参数超声图像有望进一步提高模型的预测能力<sup>[20]</sup>。

## 4 结 论

本研究提出一种基于超声影像组学的HCC分级预测模型构建方法,所提影像特征与HCC肿瘤分级显著相关,所建模型能较好地预测HCC分级,有望为临床进行术前无创快速诊断HCC分级提供新的解决方案。

## 【参考文献】

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] 吕桂帅, 陈磊, 王红阳. 我国肝癌研究的现状与前景[J]. 生命科学, 2015, 27(3): 237-248.  
LÜ G S, CHEN L, WANG H Y. Research progress and prospect of liver cancer in China[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2015, 27(3): 237-248.
- [4] EDMONDSON H A, STEINER P E. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48 900 necropsies[J]. Cancer, 1954, 7(3): 462-503.
- [5] 高良奎, 许佐明, 蒲润. 原发性肝细胞癌内科治疗的现状及进展[J]. 山东医药, 2018, 58(24): 98-101.  
GAO L K, XU Z M, PU J. Current status and progress of medical treatment for hepatocellular carcinoma[J]. Shandong Medicine, 2018, 58(24): 98-101.
- [6] 张梅, 徐雪房, 李艳明, 等. CT联合血清指标对不同组织分化程度肝细胞肝癌患者TACE术后的多元分析评价[J]. 滨州医学院学报, 2014, 37(5): 327-330.  
ZHANG M, XU X F, LI Y M, et al. The multivariate analysis and evaluation after surgery with conventional TACE to CT in combination with serum index of different tissue differentiation degree of hepatocellular carcinoma patients[J]. Journal of Binzhou Medical University, 2014, 37(5): 327-330.
- [7] 邓慧媛, 杨军, 柯腾飞, 等. 颅内胶质瘤MRI影像组学评估颅内高级别与低级别胶质瘤[J]. 放射学实践, 2017, 32(12): 1229-1233.  
DENG H Y, YANG J, KENG T F, et al. Diagnosis efficacy of MRI radiomics in grading of cerebral glioma before operation [J]. Radiologic Practice, 2017, 32(12): 1229-1233.
- [8] 李小虎, 裴子璐, 刘云鹏, 等. 肾脏CT容积纹理分析及机器学习相结合的影像组学评价肾透明细胞癌病理分级的价值初探[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(5): 344-348.  
LI X H, FEI Z L, LIU Y P, et al. Value renal CT volumetric texture analysis with machine learning radiomics in assessment of pathological grade of clear cell renal cell carcinoma [J]. Chinese Journal of Radiology, 2018, 52(5): 344-348.
- [9] WU M, TAN H, GAO F, et al. Predicting the grade of hepatocellular carcinoma based on non-contrast-enhanced MRI radiomics signature [J]. Eur Radiol, 2018, 26(6): 1-10.
- [10] SUGIMOTO K, SHIRAISHI J, TANAKA H, et al. Computer-aided diagnosis for estimating the malignancy grade of hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced ultrasound: an ROC observer study [J]. Liver Int, 2016, 36(7): 1026-1032.
- [11] VAN GRIETHUYSEN J J, FEDOROV A, PARMAR C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype [J]. Cancer Res, 2017, 77(21): 104-107.
- [12] 曾艳, 李桂花, 庄刘. 完全随机设计两样本的Wilcoxon检验与K-S检验功效比较[J]. 中国卫生统计, 2011, 28(4): 372-374.  
ZENG Y, LI G H, ZHUANG L. A comparison of the power of the Wilcoxon rank-sum test and K-S test on completely randomized design of independent samples[J]. Chinese Health Statistics, 2011, 28(4): 372-374.
- [13] 周志华. 机器学习 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2016.  
ZHOU Z H. Machine learning [M]. Beijing: Tsinghua University Publishing House, 2016.
- [14] YAO Z, DONG Y, WU G, et al. Preoperative diagnosis and prediction of hepatocellular carcinoma: radiomics analysis based on multi-modal ultrasound images[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1089.
- [15] 王文平. 肝脏肿瘤的超声诊断进展[J]. 现代实用医学, 2006, 18(1): 3-5.  
WANG W P. Progress in ultrasound diagnosis of liver tumors [J]. Modern Practical Medicine, 2006, 18(1): 3-5.
- [16] MENG X, XIA W, XIE P, et al. Preoperative radiomic signature based on multiparametric magnetic resonance imaging for noninvasive evaluation of biological characteristics in rectal cancer[J]. Eur Radiol, 2018: 1-10.
- [17] XIA W, CHEN Y, ZHANG R, et al. Radiogenomics of hepatocellular carcinoma: multiregion analysis-based identification of prognostic imaging biomarkers by integrating gene data-a preliminary study [J]. Phys Med Biol, 2018, 63(3): 35-44.
- [18] FAVE X, ZHANG L, YANG J, et al. Delta-radiomics features for the prediction of patient outcomes in non-small cell lung cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 588.
- [19] FENG D Y, ZHOU Y Q, XING Y F, et al. Selection of glucocorticoid-sensitive patients in interstitial lung disease secondary to connective tissue diseases population by radiomics[J]. Ther Clin Risk Manag, 2018, 14: 1975-1986.
- [20] 范培丽, 丁红, 郭家恺, 等. 肝细胞癌超声造影定量分析与肿瘤病理分级的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(12): 2243-2245.  
FAN P L, DING H, GUO J K, et al. Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasonography on hepatocellular carcinoma: correlation with tumor differentiated grades [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2009, 25(12): 2243-2245.

(编辑:陈丽霞)