

بررسی تکرارپذیری فیچرهای رادیومیکس استخراج شده از تصاویر اولتراسوند به عنوان بیومارکرهای تشخیصی در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول‌های کبدی

چکیده

دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۱۹ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۹/۲۷ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۱/۱۲/۰۱

یونس سلیمانی^۱، امیررضا جهانشاهی^۲،
حامد رضایی‌جم^۳، داود خضولو^{۴*}

زمینه و هدف: رادیومیکس پتانسیل بالایی در زمینه تشخیص و پیش‌آگهی ضایعات کبدی در تصاویر اولتراسوند نشان داده است. علیرغم این، تغییرات پارامترهای تصویربرداری بر تکرارپذیری نتایج رادیومیکس اولتراسوند تأثیر می‌گذارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تکرارپذیری فیچرهای رادیومیکس استخراج شده از تصاویر بیماران مبتلا به کارسینوم سلول‌های کبدی تحت تغییرات پارامترهای اسکن اولتراسوند می‌باشد.

روش بررسی: مطالعه از نوع مقطعی بود که از مرداد ۱۳۹۹ تا مرداد ۱۴۰۰ در گروه رادیولوژی دانشکده پیراپزشکی تبریز انجام شد. تصاویر مربوط به ۲۰ بیمار مبتلا به کارسینوم سلول‌های کبدی از پایگاه Cancer imaging archive به دست آمدند. این تصاویر تحت پارامترهای تصویربرداری مختلف اخذ شده بودند. مناطق ضایعه به شکل دستی ترسیم شدند. فیچرهای رادیومیکس شامل ۲۴ فیچر GLCM و ۱۶ فیچر GLRLM از تصاویر استخراج شدند. با استفاده از آزمون‌های آماری CV٪ و ICC تکرارپذیری فیچرهای رادیومیکس مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر $CV \leq 20\%$ و $ICC \geq 0.90$ در این مطالعه به عنوان سطح تکرارپذیری در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها: هشت مورد از فیچرها تکرارپذیری بالایی را در هر دو آزمون CV٪ و ICC از خود نشان دادند. این فیچرها Run entropy، Joint entropy، Jdmm، Jmc2، Correlation، MCC، Sum entropy، Gray level non uniformity normalized و Run entropy بودند. میانگین مقادیر ICC این فیچرها برابر با ۰/۹۷۷ به دست آمد.

نتیجه‌گیری: تغییرات پارامترهای تصویربرداری مستقیماً بر تکرارپذیری نتایج رادیومیکس اولتراسوند تأثیر می‌گذارد. برخی از فیچرهای رادیومیکس تحت تغییرات شرایط تصویربرداری، همچنان پایدار و تکرارپذیری بالایی از خود نشان می‌دهند.

کلمات کلیدی: کارسینوم سلول‌های کبدی، آنالیز کمی، تکرارپذیری، اولتراسوند.

- ۱- گروه علوم اعصاب و مطالعات اعتیاد، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۲- گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
- ۳- گروه تکنولوژی پرتوشناسی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
- ۴- گروه رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

* نویسنده مسئول: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده پیراپزشکی، گروه رادیولوژی.

تلفن: ۰۴۱-۳۳۵۶۹۱۱

E-mail: khezerlood@tbzmed.ac.ir

مقدمه

تجزیه و تحلیل کمی از ناهمگنی ضایعه، رادیومیکس می‌تواند بر چالش‌های تفسیر بصری ذهنی در رادیولوژی تشخیصی غلبه کند.^۱ اساس رادیومیکس بر این واقعیت استوار است که ناهمگنی در تصاویر پزشکی (که به سختی با چشم غیرمسلح قابل تشخیص هستند) ممکن است به دلیل فوتوتیپ مولکولی و یا ژنوتیپ باشد. در واقع تجزیه و تحلیل کمی تصاویر پزشکی به کمک رادیومیکس

رادیومیکس که در آن تعداد زیادی فیچر کمی از تصاویر پزشکی استخراج می‌شود به عرصه جذابی از تحقیقات پزشکی تبدیل شده است. این روش در واقع یک رویکرد داده‌کاوی در پیکسل‌های تصویر برای کمک به تشخیص پزشک و بهبود تصمیم‌گیری است.^۱ با

بررسی تکرارپذیری فیچرهای رادیومیکس استخراج شده از تصاویر اولتراسوند در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول‌های کبدی (Hepatocellular carcinoma, HCC) می‌باشد. در واقع ما در این مطالعه به دنبال یافتن فیچرهایی هستیم که به پارامترهای اسکن وابسته نبوده و پایداری بالایی در برابر تغییرات شرایط اسکن اولتراسوند از خود نشان می‌دهند.

روش بررسی

این طرح در دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز با کد اخلاق IR.TBZMED.VCR.REC.1399.109 مورد تایید گرفته است. مطالعه از نوع مقطعی بود که از مرداد ۱۳۹۹ تا مرداد ۱۴۰۰ در گروه رادیولوژی دانشکده پیراپزشکی تبریز انجام شد. تصاویر اولتراسوند مربوط به ۲۰ بیمار مبتلا به کارسینوم سلول‌های کبدی از پایگاه آنلاین Cancer Imaging Archive به آدرس <https://public.cancerimagingarchive.net/nbia-search> به دست آمدند.

این پایگاه داده حاوی تصاویر پزشکی معتبر از مراکز تصویربرداری مختلف در سراسر دنیا می‌باشد که جهت سهولت دسترسی پژوهشگران به داده‌های تصویربرداری معتبر ایجاد شده است. داده‌ها در قالب فرمت دایکام قابل ذخیره‌سازی در سیستم‌های کامپیوتری جهت پردازش‌های بعدی می‌باشند. در کنار داده‌های تصویری، اطلاعات بالینی بیماران نیز در دسترس می‌باشد. کلیه نکات اخلاقی از جمله عدم افشای اسامی و اطلاعات شخصی بیماران در این پایگاه داده رعایت شده است. همچنین این پایگاه مستقیماً تحت کنترل و نظارت کارشناسان سیستم‌های نظارتی ذریبط در امریکا می‌باشد. انتخاب بیماران به صورت رندوم و با توجه به تغییرات پارامترهای مختلف اسکن اولتراسوند از جمله فرکانس تصویربرداری، عمق اسکن، نوع ترانسدوسر، فوکوس، نرخ تصویرگیری (Frame rate) و غیره انجام پذیرفت.

نواحی موردنظر (Regions of interest, ROIs) در هر تصویر توسط پزشک متخصص (با بیش از ده سال تجربه) به شکل دایره‌ای به قطر ثابت ۳۳ mm درون ضایعه، با استفاده از ابزارهای موجود در (3D Slicer software, version 4.10.2, <https://slicer.org>) ترسیم

می‌تواند اطلاعاتی بسیار بیشتر از آنچه که به صورت بصری قابل رویت است در اختیار متخصصین قرار بدهد.^۴

در همین راستا رادیومیکس می‌تواند در پیش‌بینی، پیش‌آگهی، طبقه‌بندی تومورها (خوش‌خیم یا بدخیم)، تعیین وضعیت جهش و بررسی روند پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گیرد. در دهه اخیر ارتباط بین پیامدهای بالینی بیماری و داده‌های کمی که از رادیومیکس به دست می‌آید با تکنیک‌های مختلف تصویربرداری بالینی مانند توموگرافی کامپیوتری (CT)، تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)، توموگرافی گسیل پوزیترون (PET) و اولتراسوند (Ultrasound) به تفصیل مورد بررسی قرار گرفته است.^{۵-۸} مشخص شده است که فیچرهای کمی به دست آمده از تصاویر اولتراسوند در تشخیص بافت‌های طبیعی، بدخیم و خوش‌خیم مفید است.^۹

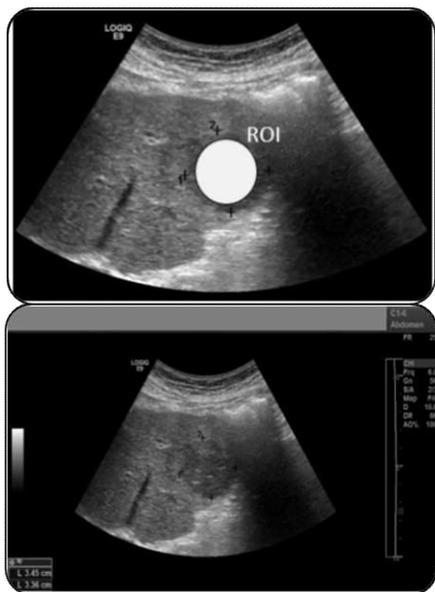
رادیومیکس اخیراً به‌طور گسترده در تشخیص و پیش‌آگهی ضایعات کبد به‌وسیله تصاویر اولتراسوند مورد استفاده قرار گرفته است.^{۱۰-۱۲} قدرت پیش‌بینی و پیش‌آگهی مدل‌سازی مبتنی بر رادیومیکس در تصویربرداری اولتراسوند ضایعات کبدی متوسط گزارش شده است (مقدار AUC متغیر مابین ۰/۶۵ و ۰/۸۰). در حالی که، زمانیکه نتایج رادیومیکس با داده‌های بالینی بیماران همراه می‌شود، حدود ۱۰٪ به نتایج پیش‌بینی اضافه می‌شود (مقدار AUC متغیر مابین ۰/۷۵ و ۰/۹۰).^{۱۳}

علیرغم دقت بالا و مزایای رادیومیکس، تغییر تنظیمات اسکن و پارامترهایی مانند فرکانس، عمق تصویربرداری، نوع پروب، Time gain compensation (TCG) و غیره ممکن است بر تکرارپذیری نتایج رادیومیکس در اولتراسوند تأثیر بگذارد.^{۱۴} در واقع، تحقیقات پیشین نشان داده‌اند که فیچرهای رادیومیکس به شدت به تغییر سطح نویز تصاویر حساس هستند.^{۱۵} بنابراین، هر پارامتری که بر نویز تأثیر می‌گذارد باید در نظر گرفته شود.

بنابراین، تکرارپذیری نتایج رادیومیکس یک چالش اساسی است که می‌تواند مانع همه تلاش‌ها برای استفاده از این روش کمی برای تصمیم‌گیری دقیق در کلینیک‌ها شود. پارامترهای اسکن در تصویربرداری اولتراسوند بسیار متنوع و تغییرپذیر هستند. برخی از این پارامترها تحت کنترل پزشک متخصص یا تکنسین تصویربرداری هستند. اما بسیاری از این پارامترها بسیار متغیر و کاملاً خارج از کنترل تکنسین یا پزشک می‌باشند.^{۱۶} بنابراین هدف از این مطالعه

یافته‌ها

شکل ۱ نشان‌دهنده یک نمونه از نتایج ترسیم ناحیه ROI بر روی تصاویر بیماران با استفاده از نرم‌افزار 3D Slicer می‌باشد. تصاویر مربوط به هر یک از بیماران از نظر پارامترهای اسکن کاملاً متفاوت و متغیر از هم بودند. جدول ۱ نشان‌دهنده جزئیات پارامترهای تصویربرداری در این مطالعه می‌باشد. نتایج آزمون آماری %CV نشان داد که از بین ۴۰ فیچر رادیومیکس استخراج شده در این مطالعه تنها هشت مورد تحت تغییرات پارامترهای اسکن تکرارپذیر بوده و پایداری خود را حفظ کردند. جدول ۲ نشان‌دهنده اسامی و مقادیر CV مربوط به هریک از این فیچرها می‌باشد. همچنین نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که ۸ فیچر به‌دست آمده از آزمون CV، در آزمون ICC نیز تکرارپذیری بالایی از خود نشان دادند. به‌طوری‌که میانگین مقادیر ICC آنها برابر با ۰/۹۷۷ و فاصله اطمینان ۰/۹۵/ برابر با



شکل ۱: نمونه ترسیم ROI درون ضایعه کارسینوم سلول‌های کبدی مربوط به یکی از بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه که با پارامترهای اسکن ترانس‌دوسر Convex، فرکانس ۶ مگاهرتز، عمق تصویرگیری ۱۲ cm، رنج دینامیکی ۶۶ و نرخ تصویرگیری ۲۰ هرتز به‌دست آمده است.

شدند. فیچرهای رادیومیکس بافتی (Textural) سازماندهی فضایی شدت و کسل (Voxel) و ناهمگنی درون ضایعه را اندازه‌گیری می‌کند. در این مطالعه از فیچرهای بافتی استفاده شد، زیرا فیچرهای بافتی مهمترین فیچرهای رادیومیکس در آنالیز کمی تصاویر سونوگرافی است.^{۱۷} در مجموع ۴۰ مورد از فیچرهای بافتی که در مطالعات اخیر استفاده شده‌اند، با استفاده از نرم‌افزار رادیومیکس منبع باز، (Py-Radiomics, computational imaging & bioinformatics lab - harvard medical school, USA) استخراج شدند.

فیچرهای رادیومیکس استخراج شده در این مطالعه به دو گروه gray-level co-occurrence matrix (GLCM) شامل ۲۴ فیچر و gray-level run-length matrix (GLRLM) شامل ۱۶ فیچر دسته‌بندی می‌شوند. در این مطالعه، فیچرهای GLCM و GLRLM با استفاده از یک هیستوگرام دو بعدی با ۶۴ سطح اندازه‌گیری شد.

در مجموع ۸ ماتریس مربوط به هشت جهت دوبعدی با Offset برابر با ۱ محاسبه شد و سپس برای تولید یک ماتریس یکتا، میانگین‌گیری شدند. ماتریس میانگین برای محاسبه فیچرهای GLCM و GLRLM استفاده شد.

با توجه به مطالعات گذشته، ضریب همبستگی درون طبقاتی (Intraclass correlation coefficient, ICC) برای ارزیابی تکرارپذیری فیچرهای بافتی انتخاب شد.^{۱۸} مقادیر ICC براساس یک مدل اندازه‌گیری دو طرفه، طبق تعریف زیر محاسبه شدند:

$$ICC = \frac{MS_R - MS_E}{MS_R + (k - 1)MS_E}$$

MSR «میانگین مربعات برای ردیف‌ها»، MSE «میانگین مربع خطاها» و k «تعداد مشاهدات درگیر» می‌باشد. مقدار ICC از ۰ تا ۱ متغیر است که عدد ۱ نشان‌دهنده بیشترین و عدد صفر نشان‌دهنده کمترین تکرارپذیری می‌باشد.

همچنین به‌منظور ارزیابی بیشتر تکرارپذیری، ضریب تغییرات (Coefficient of variation, %CV) نیز برای هر فیچر رادیومیکس استخراج شده از تصاویر اندازه‌گیری شد.

مقادیر $ICC \geq 0/90$ و $CV < 20\%$ در این مطالعه به‌عنوان سطح تکرارپذیری در نظر گرفته شدند. برای محاسبه ICC از فاصله اطمینان ۹۵٪ استفاده شد. تمامی تجزیه و تحلیل‌های آماری در SPSS software, version 26 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) انجام شدند.

بحث

رادیومیکس بر پایه تصاویر اولتراسوند پتانسیل بالایی در زمینه تشخیص و پیش‌آگهی ضایعات کبدی نشان داده است، اما هنوز نیاز به تقویت اعتبار آن و استانداردسازی برای دستیابی به نتایج قوی و قابل تعمیم وجود دارد.^{۱۱، ۱۲، ۱۹، ۲۰} مهمترین چالش در رادیومیکس وابستگی نتایج به شرایط اسکن می‌باشد.^{۱۸} در مطالعات پیشین به ندرت تاثیر پارامترهای اسکن اولتراسوند بر تکرارپذیری فیچرهای رادیومیکس مورد بررسی قرار گرفته است. از جمله مطالعه Vara و همکاران که در این مطالعه تاثیر پارامتر نرخ جبران زمانی (Time gain compensation) بر تکرارپذیری فیچرهای رادیومیکس ساختاری در تصاویر اولتراسوند شکمی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که بیشتر فیچرهای رادیومیکس با تغییرات نرخ جبران زمانی به شدت تغییر کرده و مقدار CV% بالایی نشان می‌دهند. به طوری که فیچر Entropy از گروه GLCM و فیچر Minimum از گروه هیستوگرام به ترتیب کمترین و بیشترین تاثیر را از تغییرات نرخ جبران زمانی پذیرفتند.^{۱۴} از طرفی بسیاری از پارامترهای تاثیرگذار در تکرارپذیری هنوز به درستی بررسی نشده‌اند یا به دلیل ضعف در متدولوژی نتایج حاصل اعتبار بالایی ندارند.

در مطالعه حاضر از تصاویر اولتراسوند شکمی مربوط به بیماران مبتلا به کارسینوم سلول‌های کبدی استفاده شد. ترسیم و جداسازی نواحی ROI به وسیله پزشک متخصص و به وسیله نرم‌افزارهای مربوط به این کار انجام شد. ترسیم ROI در همه تصاویر به شکل دایره و با قطر ثابت انجام شد تا خطا در محاسبات به حداقل برسد. همچنین تعداد ۴۰ فیچر رادیومیکس از هر کدام از نواحی جداسازی شده استخراج شدند. سپس با استفاده از آزمون‌های آماری تکرارپذیری این فیچرها تحت تغییرات پارامترهای مختلف اسکن اولتراسوند مورد آزمون قرار گرفت (جدول ۱). ۸۰٪ از فیچرهای رادیومیکس نتوانستند معیارهای تکرارپذیری ($ICC \geq 0.90$ و $CV < 20\%$) در این مطالعه را پاس کنند. تنها ۲۰٪ (۸ فیچر) به عنوان فیچرهای رادیومیکس تکرارپذیر در این مطالعه شناخته شدند که در برابر تغییرات پارامترهای اسکن پایداری بالایی از خود نشان دادند. این ۸ فیچر شامل Joint entropy، Idmn، Imc2، Correlation، MCC، Sum entropy، Gray level non uniformity normalized، Run entropy و

جدول ۱: جزئیات پارامترهای اسکن اولتراسوند

برند دستگاه	جنرال الکترونیک
نوع ترانسدویسر	Convex (CI-6)
فرکانس تصویرگیری	۶ تا ۸ مگاهرتز
عمق تصویرگیری	۱۰ تا ۱۶ cm
نرخ بهبود (Gain)	۵۱ تا ۵۶
رنج دینامیکی	۶۶ تا ۷۰
توان	۹۵، ۹۰ وات
نرخ تصویرگیری	۲۰، ۲۰، ۲۰
نرخ جبران زمانی (Time gain compensation)	متغیر به شکل رندوم
فوکوس	متغیر به شکل رندوم
زوم	متغیر به شکل رندوم

جدول ۲: فیچرهای رادیومیکس تکرارپذیر مستخرج از تصاویر اولتراسوند

فیچرهای رادیومیکس	CV% < 20
Joint entropy	۱۴/۲۵
Idmn	۰/۲۴
Imc2	۹/۰۲
Correlation	۱۰/۱۳
MCC	۱۰/۰۷
Sum Entropy	۱۴/۳۰
Gray-Level Non-Uniformity Normalized Run Entropy	۱۴/۹۰
	۴/۶۸

آزمون آماری: Coefficient of variation و $CV < 20\%$ معنادار در نظر گرفته شد.

CV: Coefficient of variation, Idmn: Inverse difference moment normalized, Imc2: Informational measure of correlation, MCC: Maximal correlation coefficient

۰/۹۶۶ تا ۰/۹۸۶ به دست آمد. در واقع نتایج آزمون‌های ICC و CV یک تایید دو مرحله‌ای بر پایداری و تکرارپذیری بودن این ۸ فیچر رادیومیکس تحت تغییرات شرایط اسکن اولتراسوند بود.

اولتراسوند ۲ بعدی B-mode در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفته بود، ما فقط فیچرهای رادیومیکس بافتی را از ROI های دو بعدی استخراج کردیم. به منظور تایید و تحکیم نتایج مطالعه حاضر، توصیه می شود مطالعات آینده بر روی تعداد بیشتر بیماران و با استخراج گروه های متنوع تری از فیچرهای رادیومیکس و همچنین ترسیم نواحی سه بعدی انجام پذیرند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از یک طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی تاثیر پارامترهای اسکن در تصویربرداری سونوگرافی بر روی الگوی تغییرات فیچرهای استخراج شده توسط رادیومیکس" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز در سال ۱۳۹۹ و با کد ۶۵۲۵۴ می باشد که با دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز انجام شده است.

بودند. مطابق جدول ۲، دو فیچر $Idmn$ و $Gray\ level\ non\ uniformity\ normalized$ به ترتیب بیشترین و کمترین پایداری را در برابر تغییرات پارامترهای اسکن اولتراسوند از خود نشان دادند (از میان ۸ فیچر پایدار). شناسایی چنین فیچرهای رادیومیکس پایدار و تکرارپذیر، به تعمیم پذیری نتایج مطالعات رادیومیکس در حوزه پیش بینی و پیش آگهی ضایعات کبدی کمک شایانی کرده و پتانسیل روش رادیومیکس را به عنوان یک متد کاملا غیرتهاجمی برای استفاده در بالین بیش از پیش تقویت خواهد کرد. این مطالعه دارای محدودیت هایی بود. مطالعه حاضر تنها بر روی تصاویر بیماران مبتلا به کارسینوم سلول های کبدی انجام شد. توصیه می شود در مطالعات آینده تکرارپذیری رادیومیکس در سایر اختلالات کبدی نیز مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد. افزون بر این، از آنجایی که تصویربرداری

References

- Duron L, Balvay D, Vande Perre S, Bouchouicha A, Savatovsky J, Sadik JC, Thomassin-Naggara I, Fournier L, Lecler A. Gray-level discretization impacts reproducible MRI radiomics texture features. *PLoS One* 2019;14(3):e0213459.
- Jang K, Russo C, Di Ieva A. Radiomics in gliomas: clinical implications of computational modeling and fractal-based analysis. *Neuroradiology* 2020;62:771-90.
- Larue RT, Defraene G, De Ruysscher D, Lambin P, Van Elmpt W. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures. *The British journal of radiology* 2017;90(1070):20160665.
- Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics. *Physics in Medicine & Biology* 2016;61(13):R150.
- Sim Y, Lee SE, Kim EK, Kim S. A radiomics approach for the classification of fibroepithelial lesions on breast ultrasonography. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2020;46(5):1133-41.
- Osapoetra LO, Dasgupta A, DiCenzo D, Fatima K, Quiaoit K, Saifuddin M, Karam I, Poon I, Husain Z, Tran WT, Sannachi L. Assessment of clinical radiosensitivity in patients with head-neck squamous cell carcinoma from pre-treatment quantitative ultrasound radiomics. *Scientific Reports* 2021;11(1):6117.
- Mi H, Yuan M, Suo S, Cheng J, Li S, Duan S, Lu Q. Impact of different scanners and acquisition parameters on robustness of MR radiomics features based on women's cervix. *Scientific reports* 2020;10(1):20407.
- Pfäehler E, Beukinga RJ, de Jong JR, Slart RH, Slump CH, Dierckx RA, Boellaard R. Repeatability of 18F-FDG PET radiomic features: A phantom study to explore sensitivity to image reconstruction settings, noise, and delineation method. *Medical physics* 2019;46(2):665-78.
- Duron L, Savatovsky J, Fournier L, Lecler A. Can we use radiomics in ultrasound imaging? Impact of preprocessing on feature repeatability. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2021;102(11):659-67.
- D'Souza JC, Sultan LR, Hunt SJ, Schultz SM, Brice AK, Wood AK, Sehgal CM. B-mode ultrasound for the assessment of hepatic fibrosis: A quantitative multiparametric analysis for a radiomics approach. *Scientific Reports* 2019;9(1):8708.
- Fiz F, Viganò L, Gennaro N, Costa G, La Bella L, Boichuk A, Cavinato L, Sollini M, Politi LS, Chiti A, Torzilli G. Radiomics of liver metastases: a systematic review. *Cancers* 2020;12(10):2881.
- Hu HT, Wang Z, Huang XW, Chen SL, Zheng X, Ruan SM, Xie XY, Lu MD, Yu J, Tian J, Liang P. Ultrasound-based radiomics score: a potential biomarker for the prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *European radiology* 2019;29:2890-901.
- Harding-Theobald E, Louissaint J, Maraj B, Cuaresma E, Townsend W, Mendiratta-Lala M, Singal AG, Su GL, Lok AS, Parikh ND. Systematic review: radiomics for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2021;54(7):890-901.
- Vara G, Rustici A, Sechi A, Mosconi C, Lucidi V, Golfieri R. Texture analysis on ultrasound: The effect of time gain compensation on histogram metrics and gray-level matrices. *Journal of medical physics* 2020;45(4):249.
- Jha AK, Mithun S, Jaiswar V, Sherkhane UB, Purandare NC, Prabhaskar K, Rangarajan V, Dekker A, Wee L, Traverso A. Repeatability and reproducibility study of radiomic features on a phantom and human cohort. *Scientific reports* 2021;11(1):1-2.
- Fabiszewska E, Pasicz K, Grabska I, Skrzyński W, Słusarczyk-Kacprzyk W, Bulski W. Evaluation of imaging parameters of ultrasound scanners: baseline for future testing. *Polish Journal of Radiology* 2017;82:773-82.
- Van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging—"how-to" guide and critical reflection. *Insights into imaging* 2020;11(1):1-6.
- Pfäehler E, Zhovannik I, Wei L, Boellaard R, Dekker A, Monshouwer R, El Naqa I, Bussink J, Gillies R, Wee L, Traverso A. A systematic review and quality of reporting checklist for repeatability and reproducibility of radiomic features. *Physics and imaging in radiation oncology* 2021;20:69-75.
- Avanzo M, Wei L, Stancanello J, Vallieres M, Rao A, Morin O, Mattonen SA, El Naqa I. Machine and deep learning methods for radiomics. *Medical physics* 2020;47(5):e185-202.
- Lewis S, Hectors S, Taouli B. Radiomics of hepatocellular carcinoma. *Abdominal Radiology* 2021;46:111-23.

Investigating the reproducibility of radiomics features extracted from ultrasound images as diagnostic biomarkers in patients with hepatocellular carcinoma

Yunus Soleymani Ph.D.¹
Amir Reza Jahanshahi M.D.²
Hamed Rezaeejam Ph.D.³
Davood Khezerloo Ph.D.^{4*}

1- Department of Neuroscience and Addiction Studies, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Radiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

3- Department of Radiology Technology, School of Paramedical Sciences, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

4- Department of Radiology, Faculty of Allied Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

* Corresponding author: Department of Radiology, Faculty of Allied Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
Tel: +98-41-33356911
E-mail: khezerlood@tbzmed.ac.ir

Abstract

Received: 10 Dec. 2022 Revised: 18 Dec. 2022 Accepted: 12 Feb. 2023 Available online: 20 Feb. 2023

Background: Radiomics is a noninvasive method that reveals information from medical images that are not recognizable by the naked eye. Radiomics has shown a high potential in the accurate diagnosis and prognosis of liver lesions in ultrasound images. Despite this high potential, changes in imaging parameters affect the reproducibility of ultrasound radiomics results. Therefore, the present study aims to investigate the reproducibility of the radiomics features extracted from the images of patients with hepatocellular carcinoma under changes in ultrasound scan parameters.

Methods: This was a cross-sectional study conducted from July 2020 to July 2021 in the radiology department of Tabriz Paramedical Faculty. The images of 20 patients with hepatocellular carcinoma were obtained from the Cancer Imaging Archive database. These images were taken under different imaging conditions and parameters. The areas related to the lesion were manually extracted from the images with software tools. Then, in order to radiomics analysis, different radiomics features, including 24 gray level co-occurrence matrix (GLCM) and 16 gray level run length matrix (GLRLM), were extracted from the images. Then, using the coefficient of variation (CV%) and intraclass correlation coefficient (ICC) statistical tests, the reproducibility of radiomics features under changes in scan parameters was investigated. The values of $ICC \geq 0.90$ and $CV < 20\%$ were considered reproducible in this study.

Results: Among the 40 features extracted from ultrasound images, eight showed high reproducibility in both CV% and ICC tests. These features were joint entropy, Idmn, Imc2, correlation, MCC, sum entropy, gray level non-uniformity normalized, and run entropy in which the two features, Idmn and gray level non-uniformity normalized, showed the highest ($CV\%=0.24$) and the lowest ($CV\%=14.90$) stability against the changes of ultrasound scan parameters, respectively. The average ICC value of these features was obtained at 0.977.

Conclusion: Despite the high potential of radiomics in diagnosing liver lesions, changes in imaging parameters directly affect the reproducibility of results. However, some radiomics features still show high stability and reproducibility under changes in imaging parameters.

Keywords: hepatocellular carcinoma, quantitative analysis, reproducibility, ultrasound.