

• 专家述评 •



高歌，博士研究生。现在北京大学第一医院医学影像科进行科学研究学习，研究方向为腹部影像诊断。博士期间主要从事前列腺多参数MRI计算机辅助诊断研究，对计算机辅助诊断技术、图像特征提取分析及前列腺多参数磁共振诊断标准有较深入的研究。曾多次赴国际会议进行学术交流及展示。

前列腺癌多参数MRI计算机辅助诊断系统的构建

高歌¹，王成彦²，赵凯¹，徐康洁¹，王慧慧¹，胡娟¹，张珏²，王霄英¹

1. 北京大学第一医院医学影像科，北京 100034；

2. 北京大学工学院生物医学工程系，北京大学前沿交叉学科研究院，北京 100871

【摘要】 多参数磁共振成像(multiparametric MRI, mpMRI)已成为前列腺癌检出、分期、指导活检及治疗后随访最常用的影像学方法。由于MRI技术的复杂性，诊断具有较强的经验依赖性。计算机辅助诊断(computer-aided diagnosis, CAD)技术可进行多变量分析，提高疾病的临床诊断效能，近年来广泛应用于医学图像分析。基于mpMRI的前列腺癌CAD系统近几年取得了较大进展并显现出良好的应用前景，本文结合本单位实际经验，简要介绍CAD在前列腺癌mpMRI诊断中的进展。

【关键词】 计算机辅助诊断；磁共振成像；前列腺癌

中图分类号：R445.2 文献标志码：A 文章编号：1008-617X(2016)02-0117-06

Setup of computer-aided diagnosis system for prostate cancer on multiparametric MRI GAO Ge¹, WANG Chengyan², ZHAO Kai¹, XU Kangjie¹, WANG Huihui¹, HU Juan¹, ZHANG Jue², WANG Xiaoying¹ (1. Department of Medical Imaging, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 2. Department of Biomedical Engineering, College of Engineering; Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, China)

Correspondence to: WANG Xiaoying E-mail: cjr.wangxiaoying@vip.163.com

【Abstract】 Multiparametric MRI (mpMRI) has been considered as the method of choice for prostate cancer detection, staging, guidance for biopsy and treatment follow-up. However, effectiveness of mpMRI is usually affected by personal experience and expertise. Computer-aided diagnosis (CAD) system shows promise for improved prostate cancer diagnosis. This article aims to review the technique advance and effectiveness comparison of the state-of-the-art CADs for prostate cancer on mpMRI.

【Key words】 Computer-aided diagnosis; Magnetic resonance imaging; Prostate cancer

前列腺多参数磁共振成像(multiparametric MRI, mpMRI)已成为前列腺癌临床诊断的常规手段^[1-2]，包括T1WI、T2WI，以及功能MRI (functional MRI, fMRI)如扩散加权成像(diffusion-

weighted imaging, DWI)、动态增强MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)、磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)等。T1WI和T2WI具有较高的软组织分辨率，能提供前列

腺解剖信息。DWI和DCE-MRI可反映前列腺组织中水分子扩散和微血管灌注情况，为前列腺癌的检出提供更多诊断信息^[3]。但前列腺mpMRI诊断的准确性较多依赖影像科医师的个人经验^[4]，阅片者之间的一致性也欠佳。因此，计算机辅助诊断(computer-aided diagnosis, CAD)成为近年来前列腺mpMRI的研究热点之一。

1 前列腺癌CAD的发展过程

自1994年CAD首次应用于前列腺癌诊断以来^[5]，发展快速，广泛应用于前列腺癌诊断。20世纪90年代初，前列腺癌CAD主要基于临床数据，如直肠指诊(digital rectal examination,

DRE)、血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)等指标进行疾病预测。近年来，随着MRI在前列腺癌诊断中的重要性不断提高，基于mpMRI的前列腺癌CAD系统大量涌现。目前，基于mpMRI的前列腺癌CAD系统主要包括两大类，分别是计算机辅助检出(computer-aided detection, CAdE)和计算机辅助诊断(computer-aided diagnosis, CAdx)。前者主要用于前列腺可疑癌灶的检出，对病灶进行高亮标示，并输出病灶为癌的可能性；后者则用于鉴别前列腺癌灶与非癌灶^[6]。虽然上述两类CAD的输出结果形式不同，但CAD系统的结构大致相同(图1)。

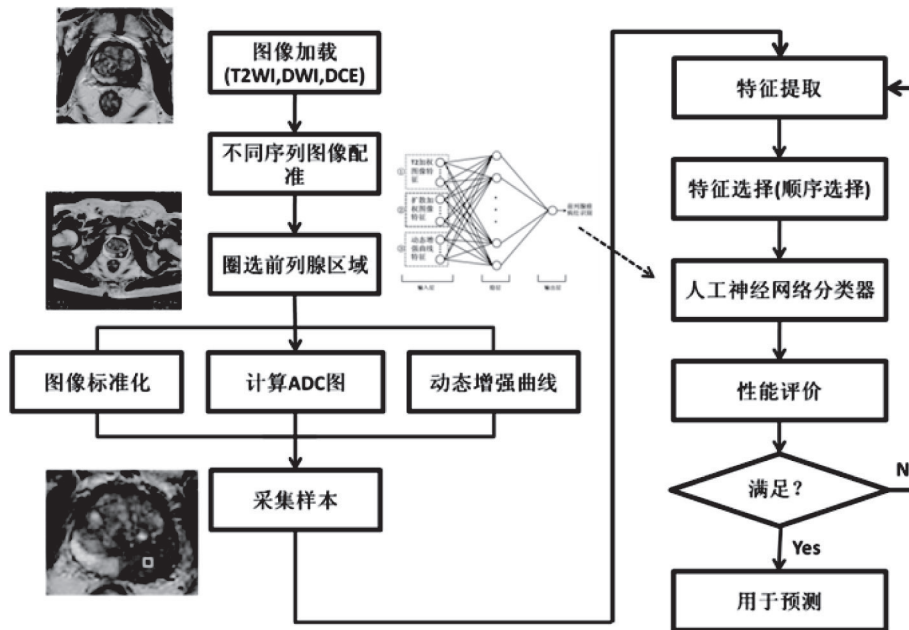


图1 前列腺癌CAD系统流程图

CAD能综合多个参数对图像进行多变量分析，有效避免医师基于单一指标的判断，或过度依赖个人经验的主观判断。不仅使诊断过程更客观，还能缩短诊断时间，提高诊断效能。符合临床需求的前列腺CAD系统需具备以下特征：在不依赖阅片医师的个人经验和缩短阅片时间的情况下，达到满足临床需求的诊断准确性。

2 前列腺癌mpMRI 的CAD构建

2.1 图像预处理

由于被检者或成像技术原因，前列腺在MRI中的位置和信号强度存在一定差异。因此，首先要对原始图像数据进行均匀性矫正和标准化处理，改善图像质量，提高CAD图像特征提取和分析的准确性。通过预处理，矫正成像过程中由于

脉冲序列和线圈(不均匀性、穿透性)、操作环境及MRI设备自身原因所致的腺体内不同区域及各序列之间图像信号灰度均值和方差的偏差^[6]，避免MRI图像灰度值的不均匀性对后期图像分割和病灶识别的影响。

2.2 图像分割

前列腺MRI图像分割获得的腺体轮廓可为后续临床处理提供参考，如前列腺靶向穿刺、近距离放射治疗及其他局部治疗等^[7]。前列腺分割还可在不同成像方法之间的图像融合中发挥作用，如MRI与超声图像融合^[8]，从而提高直肠超声引导下穿刺活检的阳性率。在CAD系统中，对前列腺MRI图像进行准确分割是下一步图像特征提取和识别的基础，其效能直接影响后续病灶识别的

准确性。T2WI可清楚显示解剖,因此是进行前列腺分割的主要序列,在图像配准后分割结果可自动扩展至其他序列。

传统手工分割一方面对软件使用者个人经验的依赖性较强,存在主观性、可重复性差、不易实现三维分割等缺陷;另一方面,手动分割过程繁琐,大大增加了CAD系统的分析时间。因此,有效的自动或半自动图像分割技术的实现,对提高系统的可操作性及诊断性能具有重要临床价值。受限于MRI的成像原理,传统的基于边缘^[9]或区域^[10]的图像分割方法效能有限。近年来,基于形变模型的分割方法研究成为前列腺分割研究领域的热点^[11]。但前列腺MRI自动分割仍处于初步研究阶段,其分割准确性尚未达到临床应用的要求,需对算法进行优化。

2.3 图像配准

mpMRI要求综合不同序列的图像信息进行判断,因此不同序列之间图像配准成为CAD系统的基本组成部分。基于mpMRI的前列腺癌CAD图像配准包括:消除被检者体位改变造成的前列腺位置变动;纠正不同成像序列的图像变形;解决不同序列之间显示野(field of view, FOV)不一致的问题。

图像配准的效能很大程度上取决于MRI扫描参数的设定。在MRI数据采集过程中,应保持各序列之间FOV一致,尽可能缩短扫描时间减少运动伪影,优化序列参数减少变形伪影,均可提高图像配准的准确性,减少配准步骤的耗时。

2.4 图像特征提取

图像特征的提取可基于体素提取^[12-14],也可基于感兴趣区(region of interest, ROI)^[15-16]。

基于体素的图像特征提取方法,通过不同体素之间信号强度的差别识别前列腺癌灶,因此信号强度相关统计量是基于体素图像特征提取的主要特征之一。边缘特征也常被用来检测体素之间信号强度的改变,提供更多图像信息^[17]。纹理特征主要为前列腺癌组织与非癌组织的辨别提供图像信息,最常用的纹理特征提取方法为灰度共生矩阵(gray level co-occurrence matrix, GLCM)及其相关统计量。另有研究表明,人类视觉系统对粗糙度和凹凸度的感知与分形维度(fractal

dimension, FD)具有密切联系,因此可利用图像区域的分形维度来描述特定图像区域的纹理特征^[18-19]。此外,不同体素在前列腺内的位置也可作为图像特征之一被提取。

基于ROI的图像特征提取,首先要构建整个图像每个体素的特征图谱,然后通过勾画ROI从体素图谱中提取某一区域的图像特征相关统计量,用于鉴别癌与非癌组织。常用的统计量为百分比及均数、标准差、峰度和偏度等统计矩^[20]。Litjens等^[15]提出图像对称相关特征也属于此类,由图像中呈镜像对称ROI的图像特征均数相比而获得。解剖相关图像特征,如体积、致密度和球形相关图像特征也可用于前列腺组织良恶性鉴别。灰度直方图是对图像所包含的全部像素的灰度进行统计获得的图像特征,包含两大类:一类与图像信号强度相关,另一类则为方向梯度直方图。前者的统计特征包括均数、标准差、偏度、峰度、能量和熵^[21],后者可通过梯度向量分布描述ROI的形状。此外,分形分析也可作为基于ROI的图像特征进行提取,主要通过反映组织成分复杂性的分形维度特征参数进行分析^[19]。

DCE作为前列腺mpMRI的常规序列,其图像特征提取在前列腺癌的检出中具有一定临床价值。目前,DCE序列常用的图像特征主要是基于时间-信号强度曲线的半定量参数,通过一系列幅值及其对应的时间特征来反映前列腺组织的微血管灌注情况^[22]。此外,基于不同药代动力学模型对浓度-时间曲线进行数学处理获得的定量模型参数,如对比剂容积转移常量(K_{trans})、渗漏空间(V_e)和速度常量(K_{ep})等也可作为特征参数进行提取^[23]。

图像特征的提取和选择直接影响CAD系统的诊断效能。虽然多数学者将研究重点集中于分类器的研发,但事实上作为分类器输入项的图像特征的提取和选择比分类器的选择更为重要。提取图像特征参数并非越多越好,若一味追求提取参数的数量而忽视有效参数的筛选,不仅无助于CAD效能的提高,反而会增加软件运行时间,降低效率。鉴于此,有效的图像特征选择对提高CAD诊断效能具有重要的临床价值。

前列腺的MRI技术繁多,第2版前列腺影

像报告和数据系统(Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS)推荐T2WI+DWI/ADC+DCE-MRI联合的mpMRI进行前列腺癌检出,因此基于上述MRI序列建立前列腺癌CAD系统。Peng等^[20]研究结果显示,联合T2WI灰度直方图特征、表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)均数、ADC十分位数及基于Tofts模型^[24]的Ktrans值建立的前列腺CAD系统进行前列腺癌检出,可获得受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的下面积(area under the curve, AUC)达 0.95 ± 0.02 的诊断效能,是目前所报道研究中效能最高的CAD系统。

2.5 分类器

近年来,随着机器学习理论的发展,出现了很多先进的学习方法。其中,以选择癌和非癌训练集间最大分类间隔的最优超平面的支持向量机(support vector machine, SVM)的效能最高,在解决小样本、非线性和高维的机器学习问题中表现出许多优势^[25]。Niaf等^[17]基于T2WI、DWI和DCE-MRI图像,比较SVM、线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)、朴素贝叶斯(Naïve Bayes, NB)分类器和K最邻近算法(K-nearest neighbor algorithm, KNN),对前列腺外周带癌灶检出的效能,结果显示SVM的效能最高。Vos等先后基于DCE序列^[26]和T2WI+DCE序

列^[27],将SVM应用于前列腺外周带病灶分析中,均获得了较高效能。

近年来,随机森林(random forest, RF)算法被逐步用于医学图像分析中,并在处理一些医学问题中获得了满意结果^[28]。RF是一个组合分类器,由多个决策树作为构成RF的基础分类器,能有效处理大数据集,且无需对输入变量进行过多处理,同样获得了较好的效能。Tiwari等^[29]将RF算法应用于T2WI+MRS的前列腺癌诊断中,结果显示对于不同属性数据,RF具有较高的整合能力。

虽然SVM和RF两种算法在解决前列腺癌mpMRI诊断中具有相对较高的效能,但两者仍存在局限和不足,尚需大样本研究对算法进行改进和优化。

本单位研发的前列腺CAD系统提取的图像特征包括T2WI和DWI/ADC的灰度统计、灰度直方图和灰度共生矩阵特征,以及DCE-MRI时间-信号强度曲线的半定量和定量参数。采用3层结构的前馈性神经网络作为分类器^[30],将进行了均匀化矫正和标准化处理的MRI图像中提取的特征和临床信息作为输入参数,输出为前列腺癌的预测结果(介于0~1之间的预测值)和预测图,具体CAD软件设计见图2。

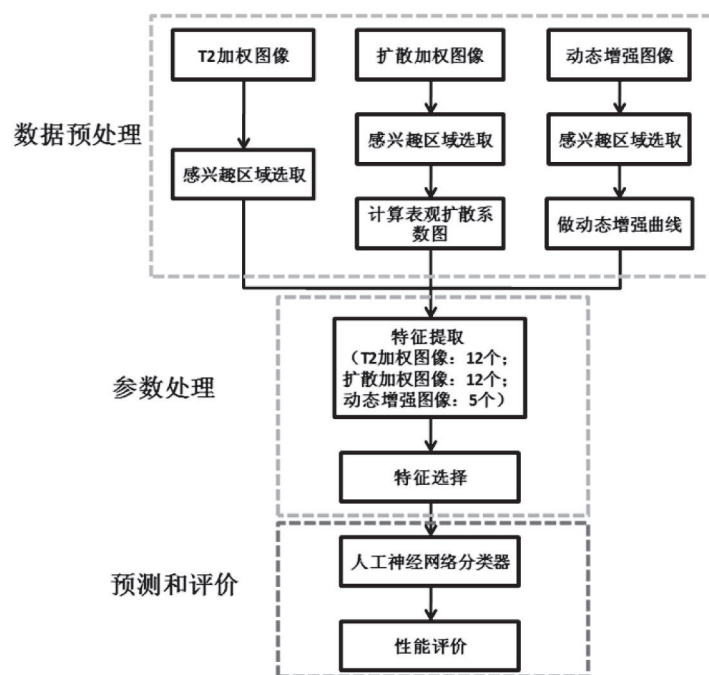


图2 本单位构建的前列腺癌CAD系统结构

3 前列腺癌mpMRI的CAD临床效能研究

CAD系统常用效能评价方法为ROC曲线,通过AUC反映系统的效能。目前,基于1.5T MRI的CAD系统AUC为0.71~0.97,而基于3.0T MRI的CAD系统效能稍有提高,AUC为0.77~0.95^[31]。此外,灵敏度、特异度能为CAD系统效能评价提供更多信息,1.5T MRI CAD系统的灵敏度和特异度为0.74~1.0、0.43~0.93,而3.0T MRI CAD系统的灵敏度和特异度为0.60~0.90、0.66~0.99。通常3.0T MRI CAD系统能获得较高效能,且不同版本软件之间效能差异较小。

尽管不同CAD系统之间测试数据集和效能评价方法不统一,妨碍了不同CAD系统之间的效能比较,但大量研究显示,基于mpMRI的CAD系统的效能相对于基于单一序列的CAD系统有一定程度的提高。Viswanath等^[32]将T2WI、DWI和DCE序列联合,CAD系统效能由基于单序列的0.62~0.65提高至0.77。Litjens等^[15]的研究得到相同结论,整合了T2WI、DWI和DCE序列的mpMRI CAD系统相对于各单一序列的CAD系统,诊断效能由0.71~0.76提升至0.89。另有研究显示,联合的MRI序列越多,CAD系统获得的效能越高^[14]。

4 前列腺癌mpMRI的CAD展望

随着信息技术的发展,基于mpMRI的前列腺癌CAD系统的诊断效能不断提高。CAD能显著提高缺乏前列腺癌MRI诊断经验影像科医师的诊断准确率,并获得与诊断经验丰富的影像科医师相当的诊断效能^[33]。但如何将CAD系统整合入前列腺癌影像学诊断流程尚需深入研究。

此外,软件运行模式的限制也是制约CAD临床推广的关键因素。近年来,随着信息通讯技术及移动互联网的不断发展,移动应用软件(application, App)已成为高效处理日常事务的主要手段,采用App进行疾病诊断、预防、监测及患者自我健康管理也逐渐被医师和患者接受^[34]。尝试通过App实现CAD指令和数据的输入、输出,将会成为未来CAD与日常临床工作实现无缝化链接的重要手段。

参考文献

- [1] PANEBIANCO V, BARCHETTI F, SCIARRA A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study [J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(1): e1-e7.
- [2] FÜTTERER J J, BRIGANTI A, D E VISSCHERE P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature [J]. *Eur Urol*, 2015, 68(6): 1045-1053.
- [3] WANG R, WANG H, ZHAO C, et al. Evaluation of multiparametric magnetic resonance imaging in detection and prediction of prostate cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130207.
- [4] RUPRECHT O, WEISSER P, BODELLE B, et al. MRI of the prostate: interobserver agreement compared with histopathologic outcome after radical prostatectomy [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(3): 456-460.
- [5] SNOW P B, SMITH D S, CATALONA W J. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study [J]. *J Urol*, 1994, 152(5 Pt 2): 1923-1926.
- [6] GIGER M L, CHAN H P, BOONE J. Anniversary paper: History and status of CAD and quantitative image analysis: the role of Medical Physics and AAPM [J]. *Med Phys*, 2008, 35(12): 5799-5820.
- [7] JOLESZ FA, NABAVI A, KIKINIS R. Integration of interventional MRI with computer-assisted surgery [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2001, 13(1): 69-77.
- [8] GHOSE S, OLIVER A, MARTI R, et al. A survey of prostate segmentation methodologies in ultrasound, magnetic resonance and computed tomography images [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2012, 108(1): 262-287.
- [9] VIKAL S, HAKER S, TEMPANY C, et al. Prostate contouring in MRI guided biopsy [J]. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 2009, 7259: 72594A.
- [10] KLEIN S, VAN DER HEIDE U A, LIPS I M, et al. Automatic segmentation of the prostate in 3D MR images by atlas matching using localized mutual information [J]. *Med Phys*, 2008, 35(4): 1407-1417.
- [11] TSAI A, YEZZI A JR, WELLS W, et al. A shape-based approach to the segmentation of medical imagery using level sets [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2003, 22(2): 137-154.
- [12] ARTAN Y, HAIDER M A, LANGER D L, et al. Prostate cancer localization with multispectral MRI using cost-sensitive support vector machines and conditional

- random fields [J]. *IEEE Trans Image Process*, 2010, 19(9): 2444–2455.
- [13] VISWANATH S, BLOCH B N, GENEGA E, et al. A comprehensive segmentation, registration, and cancer detection scheme on 3 Tesla in vivo prostate DCE-MRI [J]. *Med Image Comput Assist Interv*, 2008, 11(Pt 1): 662–669.
- [14] OZER S, LANGER D L, LIU X, et al. Supervised and unsupervised methods for prostate cancer segmentation with multispectral MRI [J]. *Med Phys*, 2010, 37(4): 1873–1883.
- [15] LITJENS G, DEBATS O, BARENTSZ J, et al. Computer-aided detection of prostate cancer in MRI [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2014, 33(5): 1083–1092.
- [16] VOS P C, BARENTSZ J O, KARSSMEIJER N, et al. Automatic computer-aided detection of prostate cancer based on multiparametric magnetic resonance image analysis [J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57(6): 1527–1542.
- [17] NIAF E, ROUVIERE O, MEGE-LECHEVALLIER F, et al. Computer-aided diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone using multiparametric MRI [J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57(12): 3833–3851.
- [18] LOPES R, AYACHE A, MAKNI N, et al. Prostate cancer characterization on MR images using fractal features [J]. *Med Phys*, 2011, 38(1): 83–95.
- [19] LV D, GUO X, WANG X, et al. Computerized characterization of prostate cancer by fractal analysis in MR images [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30(1): 161–168.
- [20] PENG Y, JIANG Y, YANG C, et al. Quantitative analysis of multiparametric prostate MR images: differentiation between prostate cancer and normal tissue and correlation with Gleason score—a computer-aided diagnosis development study [J]. *Radiology*, 2013, 267(3): 787–796.
- [21] ZHAO K, WANG C, HU J, et al. Prostate cancer identification: quantitative analysis of T2-weighted MR images based on a back propagation artificial neural network model [J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(7): 666–673.
- [22] PUECH P, BETROUNI N, MAKNI N, et al. Computer-assisted diagnosis of prostate cancer using DCE-MRI data: design, implementation and preliminary results [J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2009, 4(1): 1–10.
- [23] CAI W, LI F, WANG J, et al. A comparison of arterial spin labeling perfusion MRI and DCE-MRI in human prostate cancer [J]. *NMR Biomed*, 2014, 27(7): 817–825.
- [24] TOFTS P S. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging [J]. *J Magn Reson Imaging*, 1997, 7(1): 91–101.
- [25] BURGESS C J C. A tutorial on support vector machines for pattern recognition [J]. *Data Min Know Dis*, 1998, 2(2): 121–167.
- [26] VOS P C, HAMBROCK T, HULSBERGEN-VAN DE KAA C A, et al. Computerized analysis of prostate lesions in the peripheral zone using dynamic contrast enhanced MRI [J]. *Med Phys*, 2008, 35(3): 888–899.
- [27] VOS P C, HAMBROCK T, BARENSTZ J O, et al. Computer-assisted analysis of peripheral zone prostate lesions using T2-weighted and dynamic contrast enhanced T1-weighted MRI [J]. *Phys Med Biol*, 2010, 55(6): 1719–1734.
- [28] CRIMINISI A, SHOTTON J, KONUKOGLU E. Decision forests: A unified framework for classification, regression, density estimation, manifold learning and semi-supervised learning [J]. *Foun Trend Comput Graph Vis*, 2012, 7(2–3): 81–227.
- [29] TIWARI P, VISWANATH S, KURHANEWICZ J, et al. Multimodal wavelet embedding representation for data combination (MaWERiC): integrating magnetic resonance imaging and spectroscopy for prostate cancer detection [J]. *NMR Biomed*, 2012, 25(4): 607–619.
- [30] 吕冬姣, 张珏, 王霄英, 等. 人工神经网络在前列腺癌诊断中的应用 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2009, 41(4): 469–473.
- [31] LEMAITRE G, MARTI R, FREIXENET J, et al. Computer-aided detection and diagnosis for prostate cancer based on mono and multi-parametric MRI: a review [J]. *Comput Biol Med*, 2015, 60(5): 8–31.
- [32] VISWANATH S, BLOCH B N, CHAPPELOW J, et al. Enhanced multi-protocol analysis via intelligent supervised embedding (EMPrAvISE): Detecting prostate cancer on multi-parametric MRI [J]. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 2011, 7963: 79630U.
- [33] HAMBROCK T, VOS P C, HULSBERGEN-VAN DE KAA C A, et al. Prostate cancer: computer-aided diagnosis with multiparametric 3-T MR imaging—effect on observer performance [J]. *Radiology*, 2013, 266(2): 521–530.
- [34] SILVA B M, RODRIGUES J J, DE LA TORRE DIEZ I, et al. Mobile-health: A review of current state in 2015 [J]. *J Biomed Inform*, 2015, 56(8): 265–272.

(收稿日期: 2016-06-12)