



· 综述 ·

基于超声的影像组学在乳腺癌诊断中的研究进展

崔文举¹, 江庆², 刘兆邦¹, 彭云松¹, 孙浩天¹, 李铭¹, 郭建锋², 袁刚¹

1. 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所, 江苏 苏州 215163;

2. 南京医科大学附属苏州医院, 苏州市立医院, 江苏 苏州 215001

[摘要] 超声检查是乳腺癌早期诊断的主要方式, 传统超声对乳腺癌的诊断尚存一些不足之处, 影像组学是对传统超声的重要补充。影像组学通过提取超声图像的高通量特征, 可以挖掘超声图像中更多的信息, 帮助医师提高肿瘤良恶性鉴别诊断的准确率。在乳腺癌亚型的研究中, 影像组学也有着积极的诊断价值。在方法标准化和多中心研究方面, 影像组学也取得了一定的进展。本研究梳理了近几年影像组学在乳腺超声诊断方面的研究进展。

[关键词] 影像组学; 乳腺癌; 超声; 激素受体

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.04.012

中图分类号: R737.9; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2020)04-0406-04

The progress of ultrasound based radiomics in the diagnosis of breast cancer CUI Wenju¹, JIANG Qing², LIU Zhaobang¹, PENG Yunsong¹, SUN Haotian¹, LI Ming¹, GUO Jianfeng², YUAN Gang¹ (1. Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215163, Jiangsu Province, China; 2. The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215001, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: YUAN Gang E-mail: yuang@sibet.ac.cn

[Abstract] Ultrasound imaging is the main tool for early diagnosis of breast cancer. However, traditional ultrasound imaging still has some limits, and radiomics is the important supplement for the ultrasound imaging. It could capture more information from images by extracting high-throughput image features and help doctors increase the accuracy in differential diagnosis of tumors. In the research of breast cancer subtypes, radiomics also has the optimistic predictive value and exciting results. Moreover, in the research of standardization and multicenter verification, some efforts have been carried out continuously. This paper reviewed the recent advances of radiomics in breast ultrasound imaging.

[Key words] Radiomics; Breast cancer; Ultrasound imaging; Hormone receptor

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 也是女性中死亡率较高的恶性肿瘤^[1]。研究表明, 早期发现和诊断是控制乳腺癌的关键, 可以提高治疗的成功率, 挽救生命, 降低医疗费用。超声检查费用相对较低, 无电离辐射, 在乳腺癌早期筛查中被广泛应用^[2-3]。但超声检查也有其缺点, 固有的斑点噪声, 不同组织类型之间的低对比度, 以及较低的一致性和可重复性, 导致医师在诊断时, 有一定的难度^[4]。基于超声的影像组学有

助于提高医师诊断乳腺癌的效率^[4-5]。本研究主要总结了近几年影像组学在乳腺超声诊断方面的研究进展。

1 影像组学概述

2012年Lambin等^[6]提出, 不同亚型的癌症在临床表型上表现出很强的异质性, 而临床表型上的异质性在医学影像上也有相应表现。他们进而提出将肿瘤的影像学特征和病理学等特征联系起来, 通过从医学图像中提取高维度特征来推

基金项目: 国家自然科学基金(61701492); 江苏省卫计委六个一人才项目(LGY2017009); 苏州市科技局项目(SYG201825, SYS201767); 苏州医工所科技项目(Y753181305)

通信作者: 袁刚 E-mail: yuang@sibet.ac.cn

断蛋白质基因组和分子表型信息，进而得到分子水平上的预测和诊断，他们将这种方法称为影像组学。

在以往的乳腺超声成像研究中，影像组学方法主要被用来研究乳腺癌良恶性分级和乳腺癌亚型分类^[7]。2016年Qiao等^[8]使用影像组学的方法，通过提取高通量特征，对乳腺肿瘤图像进行良恶性分级研究，得到受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线的曲线下面积（area under curve, AUC）为0.956的分类结果。Jiang等^[9]对185例致密性乳腺筛查数据调查发现，在美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）认证的计算机辅助系统的帮助下，医师对致密性乳腺女性作出诊断的速度更快，并且结果更好。

2 超声影像组学在乳腺癌亚型方面的研究

乳腺癌可分为多种亚型，不同的亚型在形态学、基因和临床上都有着不同的特征^[10]。三阴性乳腺癌是这些亚型中非常棘手的一类，该类患者体内雌激素受体（estrogen receptor, ER）、孕激素受体和人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）都表达为阴性，在所有乳腺癌的10%~27%，在众多亚型中表现为最高的复发性和最差的治愈结果^[11]。

2012年，Irshad等^[3]探究了超声在乳腺癌分子生物学方面的诊断价值。该研究纳入160例乳腺癌患者，发现有后方声影的肿瘤出现ER阳性的概率是没有后方声影的肿瘤的9倍，前者为低级别肿瘤的可能性是后者的13倍。具有后方增强的肿瘤至少有一个受体为阴性的概率比没有后方增强的肿瘤要高8倍，而且前者为恶性肿瘤的概率是后者的24倍。

2017年，Guo等^[12]提出了一种全自动的方法来定量评估乳腺癌超声图像特征与生物学特性之间的关系。他们发现激素受体阳性、HER2阴性乳腺癌与三阴性乳腺癌的超声图像是不同的，并使用所建立的方法在215例患者超声数据中得出AUC为0.76。

刘桐桐等^[13]利用影像组学的方法预测乳

腺肿瘤ER的表达状态，提取了形态、纹理和小波共404个特征，并使用最大相关最小冗余算法（max-relevance and min-redundancy, mRMR）进行特征筛选，最终AUC为0.794。

李佳伟等^[14]探究了超声影像组学特征对乳腺肿瘤激素受体表达的预测价值，发现激素受体阳性肿瘤和阴性肿瘤在形态、边缘毛刺成角、内部回声阴影及后方回声增强等二维特征方面差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。并且筛选了54个特征，得到了较高的准确率（准确率为67.7%，AUC为0.732），其中，边缘、内部回声、后方回声及钙化等特征在两种肿瘤中差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

2018年，Lee等^[15]通过研究三阴性乳腺癌和乳腺纤维腺瘤超声图像的纹理特征，帮助医师对这两种肿瘤进行诊断，并以病理学检查结果作为金标准。他们的数据来自3个不同的超声设备，包括715例纤维腺瘤图像和186例三阴性乳腺癌图像，提取了14个灰度值特征，132个纹理特征和584个小波特征共730个特征，而且基于荷兰Philips iU22超声诊断仪进行了更加精细的分级，最终在诊断较为困难的3级和4A级的分类结果中，AUC达0.782。

3 乳腺超声影像组学方法的标准化及多中心研究

在影像组学中，高维度特征的提取和选择至关重要，最终的诊断结果很大程度上取决于所提取的特征的数量和质量^[16]，而且不同类型的影像往往具有不同的重要特征。一般来说，乳腺超声数字特征可以分为两类：基于医师知识、经验的特征和基于统计的特征。基于知识特征的方法的代表是乳腺影像报告和数据系统（Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS），它根据病灶的形状、边缘、方向、回声和声学特征来描述病变。另一类特征是通过统计学分析得到的，如自协方差系数和小波特征。数字特征表征图像像素间的相关性，比可观测特征要更加准确^[17]。

由于特征定义和计算方法的不同，多中心的数据在进行验证时难有统一的标准。2017年美

国哈佛大学医学院Van Griethuysen等^[18]在这方面做了一些工作,他们设计了一个专门应用于影像组学提取特征的python包——Pyradiomics,以此为基础在影像组学方面建立一个特征提取的标准。他们的特征包中包括常用的形态、灰度、纹理、小波特征,支持二维和三维图像特征的提取。

Lambin等^[19]和Park等^[20]也对影像组学进一步作了总结和阐述,从数据采集和预处理到特征和模型的选择再到临床价值的评判标准,提出了一系列的研究建议和标准,为之后的研究者提供了全面的参考。

2016年,Hu等^[21]使用同一种超声机型所拍摄的399例浸润性乳腺癌患者作为训练集,使用另外一种机型所拍摄的138例患者作为测试集来验证所选取特征的可重复性。在提取的特征中,他们发现143个特征在人工分割和自动分割中具有较高的可重复性,339个特征相对不同的机型比较稳定。他们总结图像分割的方式,超声机型和拍摄时设置的仪器参数是影响高通量BI-RADS特征可重复性的3个主要原因。最后,他们以3种参数为变量,选择了46个具有较高可重复性的特征,训练的模型对肿瘤的良恶性分类具有较好的分辨能力(AUC=0.915)。

4 影像组学在乳腺多模态超声方面的研究

超声成像有很多种模态,包括灰阶超声、彩色多普勒血流显像、超声造影以及新型的弹性超声等,多种模态超声图像相结合,利用各自的优势,可以显著提高诊断的准确率^[21]。

对于灰阶超声、剪切波弹性超声和彩色多普勒血流显像的多模态融合,Choi等^[22]在2015年利用116组数据(42例良性,74例恶性)进行了研究。他们发现平均弹性杨氏模量、最大弹性杨氏模量和血管分布3个特征在良恶性肿瘤分类中表现出较高的差异性。他们发现在良性肿瘤中,平均弹性和最大弹性杨氏模量较小,血管分布普遍较少。此研究表明,将剪切波弹性成像和彩色多普勒血流显像加入灰阶超声中可以提高乳腺癌良恶性的诊断效果。

2016年, Lee等^[23]针对致密性乳腺进行了

多模态超声成像诊断的多中心研究。研究结果显示,加入弹性成像和彩色多普勒血流显像的图像后,AUC从0.87提高到0.96,特异度从27.0%提高到76.4%,真阳性率从8.9%提高到23.2%。显著降低了假阳性率,可以避免67.7%不必要的活检。

2017年,索静峰等^[24]使用影像组学的方法探索了弹性超声和B超两种超声图像相结合对乳腺癌淋巴结转移的诊断价值。他们对161个腋窝淋巴结的两种图像进行了研究,提取了B超图像的形态学特征和双模态的灰度特征和灰度共生矩阵共428个特征,然后使用最小绝对压缩法筛选出35个特征,最终使用支持向量机分类器作出的诊断准确率为86.34%。

2019年,Kapetas等^[25]的研究结果显示,将灰阶超声、弹性超声、彩色多普勒血流显像和超声造影技术相结合后,不仅能将诊断结果的AUC从0.683提高到0.800。而且能将假阳性率降低至46.9%。

多模态超声图像的融合对于提高乳腺癌的诊断准确率具有很高的价值,相信在影像组学技术的辅助下,乳腺癌的诊断率可以得到显著的提高。

5 总结与展望

影像组学是一门新兴的研究方法,它已经在多种肿瘤的筛查、诊断和评估中取得了可喜的成果。相对于CT和磁共振成像等成像方式,超声图像噪声较多,可重复性偏低,特征提取较为困难,但相信随着图像数据的积累和方法的标准化,影像组学在乳腺癌超声筛查、诊断、治疗和预后方面一定会发挥更大的作用。

[参 考 文 献]

- [1] 马丹丹,刘 坤. 2018年全球癌症统计: 乳腺癌发病和死亡人数统计[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(6): 375.
- [2] SAINSBURY R. The breast: Comprehensive management of benign and malignant disorders [J]. Br J Cancer Suppl, 2004, 91: 1754.
- [3] IRSHAD A, LEDDY R, PISANO E, et al. Assessing the role of ultrasound in predicting the biological behavior of breast cancer [J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 200(2): 284-290.
- [4] 郭 翌,周世崇,余锦华,等. 影像组学的前沿研究与未来挑

- 战 [J]. 肿瘤影像学, 2017, 26(2): 81-90.
- [5] DROMAIN C, BOYER B, FERRÉ R, et al. Computed-aided diagnosis (CAD) in the detection of breast cancer [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(3): 417-423.
- [6] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446.
- [7] SHAN J, ALAM S K, GARRA B, et al. Computer-aided diagnosis for breast ultrasound using computerized BI-RADS features and machine learning methods [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(4): 980-988.
- [8] QIAO M, HU Y, GUO Y, et al. Breast tumor classification based on a computerized Breast Imaging Reporting and Data System feature system [J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(2): 403-415.
- [9] JIANG Y, INCIARDI M F, EDWARDS A V, et al. Interpretation time using a concurrent-read computer-aided detection system for automated breast ultrasound in breast cancer screening of women with dense breast tissue [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 211(2): 452-461.
- [10] JAFFE C C. Imaging and genomics: is there a synergy? [J]. *Radiology*, 2012, 264(2): 329-331.
- [11] 刘佳妮, 罗娅红. 三阴性乳腺癌的影像学特征分析 [J]. *肿瘤影像学*, 2018, 27(2): 75-81.
- [12] GUO Y, HU Y, QIAO M, et al. Radiomics analysis on ultrasound for prediction of biologic behavior in breast invasive ductal carcinoma [J]. *Clin Breast Cancer*, 2017, 18(3): e355-e344.
- [13] 刘桐桐, 李佳伟, 胡雨舟, 等. 基于影像组学预测乳腺癌雌激素受体表达情况的可行性分析 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2017, 34(4): 597-601.
- [14] 李佳伟, 时兆婷, 郭 翌, 等. 超声影像组学对浸润性乳腺癌雌激素受体表达预测价值的探索性研究 [J]. *肿瘤影像学*, 2017, 26(2): 128-135.
- [15] LEE S E, HAN K, KWAK J Y, et al. Radiomics of US texture features in differential diagnosis between triple-negative breast cancer and fibroadenoma [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13546.
- [16] ZWANENBURG A, VALLIÈRES M, ABDALAH M A, et al. The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping [J]. *Radiology*, 2020, 295(2): 328-338.
- [17] GILLIES R J, KINAHAN P E, HRICAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data [J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [18] VAN GRIETHUYSEN J J M, FEDOROV A, PARMAR C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e104-e107.
- [19] LAMBIN P, LEIJENAAR R T H, DEIST T M, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749-762.
- [20] PARK S H, HAN K. Methodologic guide for evaluating clinical performance and effect of artificial intelligence technology for medical diagnosis and prediction [J]. *Radiology*, 2018, 286(3): 800-809.
- [21] HU Y, QIAO M, GUO Y, et al. Reproducibility of quantitative high-throughput BI-RADS features extracted from ultrasound images of breast cancer [J]. *Med Phys*, 2017, 44(7): 3676-3685.
- [22] CHOI J S, HAN B K, KO E Y, et al. Additional diagnostic value of shear-wave elastography and color doppler US for evaluation of breast non-mass lesions detected at B-mode US [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(10): 3542-3549.
- [23] LEE S H, CHUNG J, CHOI H Y, et al. Evaluation of screening US-detected breast masses by combined use of elastography and color doppler US with B-mode US in women with dense breasts: a multicenter prospective study [J]. *Radiology*, 2017, 285(2): 660-669.
- [24] 索静峰, 张 麒, 常婉英, 等. 依托弹性与B型双模态超声影像组学的腋窝淋巴结转移评价 [J]. *中国医疗器械杂志*, 2017, 41(5): 313-316, 326.
- [25] KAPETAS P, CLAUSER P, WOITEK R, et al. Quantitative multiparametric breast ultrasound: application of contrast-enhanced ultrasound and elastography leads to an improved differentiation of benign and malignant lesions [J]. *Invest Radiol*, 2019, 54(5): 257-264.

(收稿日期: 2020-02-17 修回日期: 2020-03-09)