

· 专家述评 ·



周世崇，博士，硕士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院超声科副主任医师，美国Thomas Jefferson University Hospital访问学者。长期从事肿瘤的超声诊断及介入治疗。研究领域为超声影像人工智能开发及肿瘤基础转化研究。先后担任中华医学会超声医学分会青年委员会委员，中国医师协会超声医师分会青年委员会委员，上海市医学会超声医学专科分会青年委员会副主任委员，上海市抗癌协会肿瘤影像专业委员会超声学组副组长。现任《中华超声影像学杂志》《临床超声医学杂志》等杂志编委。累计发表论文30余篇，登记软件著作权2项。主持国家自然科学基金青年及面上项目、国际抗癌联盟（International Union Against Cancer, UICC）海外合作项目、上海市科学技术委员会引导及科技支撑专项等；作为主要研究者参与国家自然科学基金重点项目及重大科研仪器专项、上海市科学技术委员会科技创新行动重点项目等。转化成果2020年获第22届中国国际高新技术成果交易会优秀产品奖。

多模态超声组学在乳腺癌术前诊断中的研究进展

周瑾，常才，周世崇

复旦大学附属肿瘤医院超声科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

[摘要] 乳腺癌为女性最常见的恶性肿瘤。超声技术的发展提高了超声科医师的诊断水平。影像组学高通量地挖掘图像的微观特征，有望帮助超声科医师进一步提高乳腺癌诊断的准确度。本文对多种模态的超声组学在乳腺癌术前诊断中的研究进展进行了综述。

[关键词] 乳腺癌；超声；影像组学；深度学习

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.05.002

中图分类号: R737.9; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2021)05-0327-05

The progress of multimodal ultrasound-radiomics in the preoperative diagnosis of breast cancer ZHOU Jin, CHANG Cai, ZHOU Shichong (Department of Ultrasound, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHOU Shichong E-mail: zerglly@hotmail.com

[Abstract] Breast cancer is the most common malignant tumor in women. Advances in ultrasound technology have improved the diagnostic level of sonographers. Radiomics high-throughput mining of microscopic features of images is promising to help sonographers further improve the diagnostic accuracy of breast cancer. This article reviewed the progress of research on ultrasound-radiomics of multiple modalities in the preoperative diagnosis of breast cancer.

[Key words] Breast cancer; Ultrasound; Radiomics; Deep learning

乳腺癌为全球第一大癌症,也是女性最常见的恶性肿瘤^[1]。乳腺癌早期诊断为其治疗及预后的重要影响因素。由于中国人群致密型乳腺比例高,乳腺癌发病人群较年轻,超声成为中国乳腺检查的首选方式。随着超声技术的发展,乳腺检查有二维成像、彩色多普勒成像、弹性成像等多种手段。但超声检查具有很强的主观性和操作者依赖性。近年来,随着人工智能(artificial intelligence, AI)的发展,人们将AI应用到医学图像的处理当中,并称其为影像组学。影像组学能够挖掘并客观、定量地分析图像微观特征,弥补超声检查的缺点,将影像组学方法应用于超声图像中则为超声组学。目前超声组学的研究相对较少,本文对多种模态的超声组学在乳腺癌诊断中的研究进展进行了综述。

1 影像组学

影像组学是将数字医学图像转换为高维度、可挖掘数据的过程,它包含一阶、二阶和高阶统计,涉及高通量提取大量的定量成像特征,在肿瘤诊断、预后和治疗领域中日益发展壮大^[2-3]。影像组学分为传统影像组学(伴或不伴机器学习)和深度学习(deep learning, DL)影像组学^[4],目前所说的影像组学一般指传统影像组学。

传统影像组学的流程为图像获取—图像分割—特征提取—特征筛选—统计分类及模型建立(图1a)。图像分割分为手动、半自动和自动分割,该方法主要适用于分辨率高、轮廓清晰的计算机断层成像(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)图像。图像特征提取一般依赖于医师的经验、影像学知识来人为定义特征并按照特定的算法进行提取。模型建立采用统计学模型(如单因素、多因素分析)或机器学习方法(如随机森林、支持向量机等)。传统影像组学的特点是需要图像分割和人为定义特征。

DL影像组学的流程为将重建图像直接输入后,由多个神经网络层自动进行特征的提取、筛选和分类,然后将图像特征发送到标准监督机器学习获得所需预测模型(图1b)。卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)为最常用的方法。DL的特点是不需要人为预先定义和提取特征,该方法所提取的定量特征数要比人工定义特征的算法多几个数量级。虽然CNN具有显著的自动化程度和应用于多模态成像的灵活性,但整个过程处于“黑匣子”中,其透明度和可解释性仍有待研究。

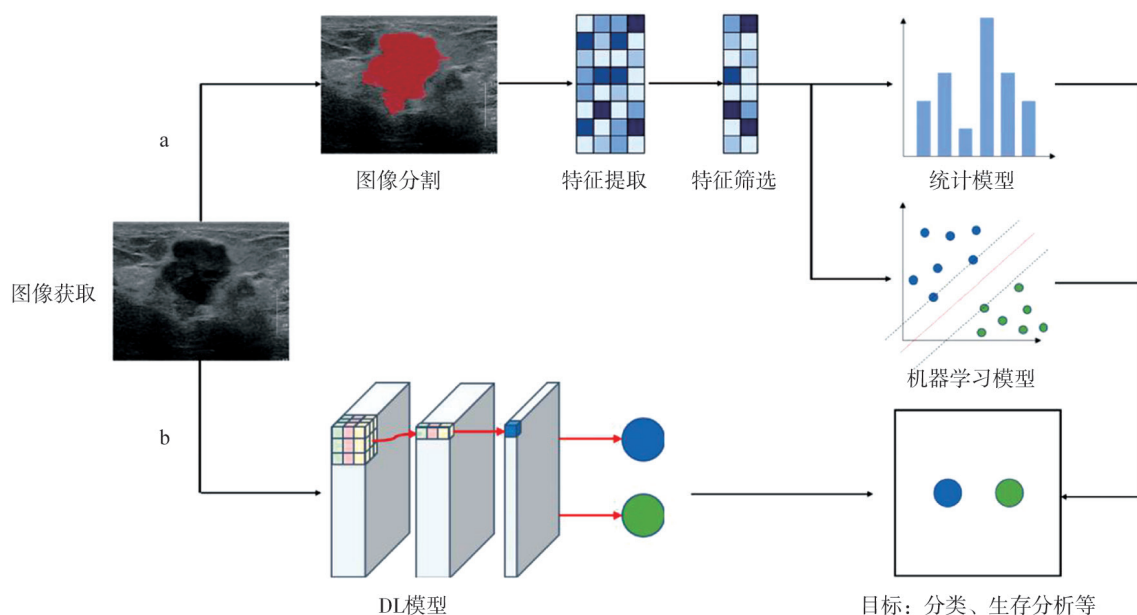


图1 影像组学工作流程图

2 乳腺癌诊断

目前超声组学关于乳腺肿瘤良恶性辨别的研究多集中在二维超声上,也有基于弹性超声等单一模型或基于多模态超声的模型,但较少与临床特征融合。

2.1 二维超声

既往研究^[5-10]显示,二维超声组学模型对乳腺肿瘤的鉴别能力良好,多认为其能力与专家组相当,其中DL模型表现更佳,曲线下面积(area under curve, AUC)一般大于0.9。一项前瞻性研究^[11]显示,将基于DL框架的计算机辅助诊断系统的结果添加到超声图像后再由医师阅片,显著改善了医师诊断乳腺肿瘤的特异度、准确度和阳性预测值。肖榕等^[5]采用传统影像组学方法选出15个组学特征,其对乳腺肿瘤的良恶性鉴别能力与年资10~12年的医师相当(AUC为0.840 vs 0.825)。Moon等^[7]的一项大数据回顾性研究利用CNN建立诊断乳腺肿瘤的计算机辅助系统,其AUC为0.971,并提示更多的图像信息可提高系统预测性能,且肿瘤形状特征可以提高诊断效果。Zhu等^[9]的研究中有一个DL模型的AUC略低(0.875),但该模型基于甲状腺癌和乳腺癌超声表现相似的特点,采用转移学习和相同的架构参数设置成功地建立了可以鉴别两种癌症的模型,且其乳腺癌诊断效能也优于超声科医师。

临床上乳腺影像报告和数据系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)评分4、5类结节为可疑恶性,需要通过穿刺活检或手术才能明确,所以此类结节的超声组学研究更具临床意义。既往研究^[12]采用传统影像组学方法筛选出9个相关特征建立组学评分,对BI-RADS 4类乳腺肿瘤具有良好的鉴别能力(AUC为0.810)。还有研究^[13-14]将超声组学特征和BI-RADS评分相结合,预测能力有所提高(AUC为0.87~0.928),Kim等^[14]的研究显示,基于DL的诺莫图可降低BI-RADS评分的假阳性率(97% vs 45%),却不影响灵敏度。

影像组学能挖掘人眼不能识别的特征,使二维超声不易识别的乳腺肿瘤的良恶性鉴别成为可能。张宇等^[15]的研究显示,骨髓样特征的乳腺

癌与纤维腺瘤相比有更大的纵横比和凹性率,更小的灰度均值、相关性和同质性。Lee等^[16]开发的影像组学评分对三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)和乳腺纤维腺瘤具有良好的鉴别能力,甚至对BI-RADS 3和4A类的结节也具有较好的鉴别能力。有研究^[17]显示,超声组学方法鉴别良恶性肿瘤的能力略高于BI-RADS评分(AUC为0.91 vs 0.84),还有研究^[18]显示,其对4A类乳腺肿瘤的鉴别能力略优于放射科医师(阳性预测值9.3% vs 5.7%),但差异均无统计学意义。

2.2 弹性超声

既往多项研究^[19-20]显示,基于DL的剪切波弹性超声(shear wave elastography, SWE)组学特征在乳腺肿瘤的诊断上优于SWE定量参数、超声科医师读片(采用5分视觉颜色评估和平均弹性值共识)和BI-RADS评分,且对比了多个CNN架构后,认为最好的为100个轮次的DenseNet169^[20]。有研究^[21]利用层次聚类和三特征选择指标筛选应变式弹性超声的高通量特征,筛选的7个组学特征鉴别乳腺肿瘤的AUC为0.917。Zhou等^[22]也采用CNN自动提取超声弹性影像组学特征,CNN相对于手动勾画的方法保留了肿瘤周边的特征,所建立的模型鉴别乳腺肿瘤良恶性的准确度达到95.8%;Zhang等^[23]认为用DL架构学习弹性图像的特征相对量化图像强度和纹理的统计特征具有更好的分类性能,均佐证了DL处理弹性图像的优越性。

2.3 自动乳腺超声(automated breast ultrasonography, ABUS)

ABUS的图像采集独立于操作者,可以提供整个乳房的三维视图,但ABUS图像阅片非常耗时,可能由于疏忽会出现错误。Wang等^[24]证明了DL网络可以用于ABUS阅片,在大大缩短阅片时间的同时还能达到95%的灵敏度,具有良好的乳腺肿瘤鉴别能力(AUC为0.947),且所有超声科医师的诊断效能在参考CNN的诊断结果后得到了提升^[25]。

2.4 多模态超声

部分研究^[19, 26-27]直接显示,基于二维超声

和弹性超声的DL特征建立的组合特征模型, 其诊断效果优于两种图像的单一组学模型(AUC为0.961~1.000)。Youk等^[28]经过特征筛选及统计分析发现, 3个二维超声和2个SWE的组学特征与乳腺癌独立相关, AUC为0.929和0.992。Li等^[29]的研究显示, 多模态超声图像(二维、SWE和超声造影)基于带属性包的特征筛选方法建立的乳腺肿瘤鉴别模型, 其AUC达0.902。一项多中心大数据的研究^[30]显示, 基于DL建立的二维-彩色多普勒模型对良性肿瘤、恶性肿瘤、炎性反应性肿块和腺病的分类AUC分别为0.90、0.91、0.90和0.89, 表现明显优于超声科医师。

3 总结与展望

目前研究显示超声组学对乳腺肿瘤的诊断效能可媲美超声专家, 多模态超声组学诊断效能优于单一模态, 未来有望作为第二阅片人应用于临床, 提高低年资超声科医师的诊断水平。然而目前超声组学仍具有限制性: ①目前多数为小样本量、回顾性研究, 外部验证较少, 而组学算法的可重复性需要大规模、高质量的前瞻性研究来验证。②研究图像未标准化, 如图像切面、数量及采集设备参数等。③各个机构甚至单个机构之间的算法未标准化。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA: A Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] GILLIES R J, KINAHAN P E, HRICAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data [J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577.
- [3] 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.
- [4] BODALAL Z, TREBESCHI S, NGUYEN-KIM T D L, et al. Radiogenomics: bridging imaging and genomics [J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44(6): 1960-1984.
- [5] 肖 榕, 周玮珺, 王 玲. 基于灰阶超声的影像组学预测乳腺肿瘤良恶性的价值 [J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(7): 610-613.
- [6] LI J M, BU Y Y, LU S Q, et al. Development of a deep learning-based model for diagnosing breast nodules with ultrasound [J]. J Ultrasound Med, 2021, 40(3): 513-520.
- [7] MOON W K, LEE Y W, KE H H, et al. Computer-aided diagnosis of breast ultrasound images using ensemble learning from convolutional neural networks [J]. Comput Methods Programs Biomed, 2020, 190: 105361.
- [8] FUJIOKA T, KUBOTA K, MORI M, et al. Distinction between benign and malignant breast masses at breast ultrasound using deep learning method with convolutional neural network [J]. Jpn J Radiol, 2019, 37(6): 466-472.
- [9] ZHU Y C, ALZOUBI A, JASSIM S, et al. A generic deep learning framework to classify thyroid and breast lesions in ultrasound images [J]. Ultrasonics, 2021, 110: 106300.
- [10] BECKER A S, MUELLER M, STOFFEL E, et al. Classification of breast cancer in ultrasound imaging using a generic deep learning analysis software: a pilot study [J]. Br J Radiol, 2018, 91(1083): 20170576.
- [11] CHOI J S, HAN B K, KO E S, et al. Effect of a deep learning framework-based computer-aided diagnosis system on the diagnostic performance of radiologists in differentiating between malignant and benign masses on breast ultrasonography [J]. Korean J Radiol, 2019, 20(5): 749-758.
- [12] 罗伟权, 黄晓文, 曾福强, 等. 超声组学对BI-RADS 4类乳腺良恶性病变的鉴别诊断价值 [J]. 临床超声医学杂志, 2020, 22(11): 820-823.
- [13] LUO W Q, HUANG Q X, HUANG X W, et al. Predicting breast cancer in breast imaging reporting and data system (BI-RADS) ultrasound category 4 or 5 lesions: a nomogram combining radiomics and BI-RADS [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 11921.
- [14] KIM S Y, CHOI Y, KIM E K, et al. Deep learning-based computer-aided diagnosis in screening breast ultrasound to reduce false-positive diagnoses [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 395.
- [15] 张 宇, 刘梁生, 马文娟, 等. 伴髓样特征乳腺癌与乳腺纤维腺瘤超声表现的影像组学对比研究 [J]. 天津医药, 2021, 49(2): 195-198.
- [16] 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.
- [17] 罗伟权, 黄晓文, 曾福强, 等. 影像组学和BI-RADS分类鉴别乳腺结节的效能比较 [J]. 现代医用影像学, 2021, 30(2): 210-214.
- [18] ZHANG N, LI X T, MA L, et al. Application of deep learning to establish a diagnostic model of breast lesions using two-dimensional grayscale ultrasound imaging [J]. Clin Imaging, 2021, 79: 56-63.
- [19] ZHANG X, LIANG M, YANG Z H, et al. Deep learning-based radiomics of B-mode ultrasonography and shear-wave elastography: improved performance in breast mass classification [J]. Front Oncol, 2020, 10: 1621.
- [20] FUJIOKA T, KATSUTA L, KUBOTA K, et al. Classification of breast masses on ultrasound shear wave elastography using convolutional neural networks [J]. Ultrason Imaging, 2020, 42(4-5): 213-220.
- [21] ZHANG Q, XIAO Y, SUO J F, et al. Sonoelastomics for breast

- tumor classification: a radiomics approach with clustering-based feature selection on sonoelastography [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(5): 1058–1069.
- [22] ZHOU Y J, XU J X, LIU Q G, et al. A radiomics approach with CNN for shear-wave elastography breast tumor classification [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2018, 65(9): 1935–1942.
- [23] ZHANG Q, XIAO Y, DAI W, et al. Deep learning based classification of breast tumors with shear-wave elastography [J]. *Ultrasonics*, 2016, 72: 150–157.
- [24] WANG Y, WANG N, XU M, et al. Deeply-supervised networks with threshold loss for cancer detection in automated breast ultrasound [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2020, 39(4): 866–876.
- [25] WANG Y, CHOI E J, CHOI Y, et al. Breast cancer classification in automated breast ultrasound using multiview convolutional neural network with transfer learning [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(5): 1119–1132.
- [26] LIAO W X, HE P, HAO J, et al. Automatic identification of breast ultrasound image based on supervised block-based region segmentation algorithm and features combination migration deep learning model [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2020, 24(4): 984–993.
- [27] ZHANG Q, SONG S, XIAO Y, et al. Dual-mode artificially-intelligent diagnosis of breast tumours in shear-wave elastography and B-mode ultrasound using deep polynomial networks [J]. *Med Eng Phys*, 2019, 64: 1–6.
- [28] YOUK J H, KWAK J Y, LEE E, et al. Grayscale ultrasound radiomic features and shear-wave elastography radiomic features in benign and malignant breast masses [J]. *Ultraschall Med*, 2020, 41(4): 390–396.
- [29] LI Y S, LIU Y, ZHANG M K, et al. Radiomics with attribute bagging for breast tumor classification using multimodal ultrasound images [J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39(2): 361–371.
- [30] YU T F, HE W, GAN C G, et al. Deep learning applied to two-dimensional color Doppler flow imaging ultrasound images significantly improves diagnostic performance in the classification of breast masses: a multicenter study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(4): 415–424.
- (收稿日期: 2021-07-30 修回日期: 2021-08-31)