



· 论 著 ·

基于动态增强MRI影像组学参数的观察者一致性研究

张丹丹, 尤超, 顾雅佳

复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 目的: 基于动态增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI), 探讨不同观察者人工勾画三维感兴趣区(region of interest, ROI)所获影像组学参数的一致性。方法: 选取复旦大学附属肿瘤医院收治的确诊为乳腺癌的患者62例。应用ITK-SNAP图像勾画软件对肿瘤进行三维ROI病灶勾画。提取ROI内肿瘤的形态学特征参数和一阶参数, 而后对其进行一致性检验。结果: 在整体肿瘤中, 观察者间与观察者内均具有较高的一致性($\alpha > 0.75$), 且观察者内一致性(α 均 > 0.9)高于观察者间(α 均 > 0.8)。按照肿瘤强化形态将其分为肿块样和非肿块样强化, 发现形态学特征参数一致性较好, 而一阶参数峰值、最小值的一致性检验结果 < 0.75 。在不同T分期肿瘤中, T_1+T_2 期肿瘤一阶参数峰值、偏度的一致性检验结果 < 0.75 , 并且 T_1+T_2 期肿瘤的 α 值普遍低于 T_3 期。结论: 不同观察者间影像组学参数一致性较高, 这是对既往相关研究结果可靠性的进一步证实; 部分一阶参数的一致性在不同T分期、不同强化形态肿瘤间仍较不可观, 需扩大样本量进一步分层分析。

[关键词] 乳腺癌; 影像组学; 磁共振成像; 一致性分析

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.04.004

中图分类号: R445.2 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2021)04-0252-05

Observer consistency study based on dynamic enhanced MRI radiomics parameters ZHANG Dandan, YOU Chao, GU Yajia (Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YOU Chao E-mail: youchao8888@aliyun.com

[Abstract] **Objective:** Based on dynamic enhanced magnetic resonance imaging (MRI), to explore the consistency of radiomics parameters obtained by different observers manually delineating region of interest (ROI). **Methods:** A total of 62 patients with breast cancer diagnosed in Fudan University Shanghai Cancer Center were selected. The ITK-SNAP software was used to the three-dimensional lesion delineation. The morphological characteristic and first-order parameters in the ROI were extracted, and then the consistency test was carried out. **Results:** In the overall tumors, there were a higher inter-observer and intra-observer agreement ($\alpha > 0.75$), and the intra-observer agreement (all $\alpha > 0.9$) was higher than inter-observer's (all $\alpha > 0.8$). When we divided tumors into mass-like and nonmass-like enhancement according to the tumor enhancement morphology, we found that the consistency of the morphological parameters was well (all $\alpha > 0.75$), but the consistency of peak and minimum values of the first-order parameter were less than 0.75. Among tumors of different T stages, the consistency of the first-order parameter peak and skewness of T_1+T_2 tumors are less than 0.75, and the α value of T_1+T_2 tumors was generally lower than that of T_3 tumors. **Conclusion:** The consistency of the radiomics parameters between different observers is relatively high, which is a further confirmation of the reliability of the results of previous related studies. The consistency is still not appreciable among tumors with different T stages and different enhancement forms among some first-order parameters. Therefore, the sample size should be expanded for further stratified analysis.

[Key words] Breast cancer; Radiomics; Magnetic resonance Imaging; Consistency analysis

基金项目: 国家自然科学基金(81901703); 上海市卫生和计划生育委员会青年项目(20184Y0010); 上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划(SHDC2020CR2008A)

通信作者: 尤超 E-mail: youchao8888@aliyun.com

乳腺癌是影响中国女性身心健康的首位恶性肿瘤^[1]。全世界每年约有130万例女性确诊乳腺癌，占女性所有癌症的15%^[2-3]。影像组学作为一个转化研究领域，能够通过高通量图像定量特征数据挖掘技术，获得丰富的深层次病灶特征^[4]。近年来磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）影像组学在乳腺癌研究领域飞速发展，它通过建立疾病的诊断、预测及预后模型，为乳腺癌的精准医疗带来了重要的影像学依据。在影像组学研究中，图像的精确分割是获得准确分析结果的保证，目前多数研究采用的分割方法仍是人工分割，相比于半自动和自动分割方式，它虽然精度最高，但是耗时长、可重复性较差。这就要求研究者在分析提取的特征前首先对其进行一致性检验，查阅相关研究成果，发现部分研究^[5-7]忽略了特征数据的一致性分析，部分研究^[8-10]虽有涉及，但方法或结果一笔带过，没有进行细致呈列，鲜见影像组学参数单独、较为细致的一致性研究的报道。鉴于乳腺癌是一种多分期、强化形态多样化、外部异质性较强的恶性肿瘤，本文旨在探讨不同观察者、不同分期及强化形态下影像组学人工分割所得参数的一致性。

1 资料和方法

1.1 研究资料

选取2017年6月—2019年12月复旦大学附属肿瘤医院收治并经穿刺病理学检查确诊为乳腺癌的患者。纳入标准：①女性；②穿刺前行MRI检查；③图像质量优。排除标准：①男性；②图像质量不佳，数据无法测量。最终，62例患者纳入研究，共62个病灶，其中包含肿块样强化51例，非肿块样强化11例；T₃期肿块20例，T₁+T₂期肿瘤42例。

1.2 扫描仪器

采用美国GE公司的Signal 3.0 T、德国Siemens公司的MAGNETOM Skyra 3.0 T超导型MRI仪，分别采用8和16通道乳腺专用线圈。患者取俯卧位，双侧乳房自然悬垂于线圈洞穴中。使用Signal 3.0 T MRI仪行动态增强MRI扫描，采

用脂肪抑制T1加权成像（T1-weighted imaging, T1WI）快速梯度回波序列，扫描参数：重复时间（repetition time, TR）/回波时间（echo time, TE）为4.2 ms/2.1 ms，反转角80°，层厚为5 mm，层间距为1 mm，视野为32 cm×32 cm，矩阵为230×160，层数为80，激励次数为1。使用MAGNETOM Skyra 3.0 T超导型MRI仪行动态增强MRI扫描，采用脂肪抑制T1WI快速梯度回波序列，扫描参数：TR/TE为4.5 ms/1.6 ms，视野为34 cm×34 cm，反转角10°，矩阵为384×384，层厚为1.5 mm，层数为80，激励次数为1。检查前用12 G静脉留置针建立静脉通道，注射对比剂钆喷替酸葡甲胺（Gd-DTPA），用量为0.1~0.2 mg/kg，流率2~3 mL/s，于10 s内快速团注，然后快速推注10~20 mL生理盐水。对比剂团注同时开始扫描，分别于注药前、后连续采集4~8次。

1.3 图像勾画与特征获取

三维感兴趣区（region of interest, ROI）的选择由2名分别从事乳腺影像学诊断2年和7年的放射科医师（观察者）应用ITK-SNAP勾画软件在增强MRI第2期图像上对肿瘤进行手动勾画。勾画时需注意避开肿块出血、坏死及囊变区，尽可能地将肿块边缘毛刺勾画完全。勾画非肿块样强化病灶时，对每一层图像的病灶进行点、片式填涂。其中1名观察者2个月后复测1次。在德国Siemens公司后处理平台上进行影像组学参数测量。本次研究我们提取了既往文献中常用的肿瘤形态学特征参数（网格体积、球形度、表面积、表面积与体积比、伸长率、最大3D直径、最小轴长度）和一阶参数（体素、熵、峰度、偏度、最大值、最小值、平均值、方差）^[11-13]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行数据分析，使用组内相关系数（intraclass correlation coefficient, ICC）分析观察者所测参数的一致性，<0.4表示一致性较差，>0.75表示一致性较好。数据分析分为3个部分：①将所有患者作为一个数据集，探讨2名观察者之间及同一观察者不同时间所得参数的一致性；②按照强化形态，将肿瘤分为肿

块样强化和非肿块样强化, 计算2名观察者所测参数在不同强化形态肿块间是否一致。③按照肿瘤大小将其分为T₃期肿瘤和小于T₃期(T₁+T₂期)肿瘤, 分析2名观察者所测参数在不同分期肿瘤中是否存在差异。

2 结 果

2.1 整体患者影像组学参数的一致性分析

在整体患者影像组学参数的一致性分析中, 观察者1和2之间具有较高的一致性, ICC所得参数 α 均>0.8, 可信度较高; 在观察者2的2次(相隔2个月)数据一致性分析中, ICC所得参数 α 均>0.9, 且大多数 α 值高于观察者1和2的一致性结果(表1)。

表1 整体患者影像组学参数的观察者内及观察者间一致性分析

组学指标	观察者内ICC	95% CI	观察者间ICC	95% CI
形态学特征参数				
伸长率	0.946	0.910~0.976	0.902	0.937~0.941
最小轴长度	0.997	0.996~0.998	0.995	0.992~0.997
最大3D直径	0.985	0.975~0.991	0.948	0.914~0.969
网格体积	0.999	0.998~0.999	0.998	0.997~0.999
球形度	0.959	0.933~0.976	0.953	0.992~0.972
表面积	0.996	0.994~0.998	0.994	0.989~0.996
表面积与体积比	0.972	0.954~0.983	0.963	0.938~0.978
一阶参数				
体素	1.000	1.000~1.000	0.999	0.998~0.999
熵	0.986	0.977~0.992	0.978	0.978~0.964
峰值	0.948	0.913~0.969	0.851	0.752~0.910
最大值	0.992	0.986~0.995	0.989	0.981~0.993
平均值	0.996	0.994~0.998	0.994	0.990~0.996
最小值	0.938	0.897~0.963	0.864	0.775~0.918
偏度	0.911	0.852~0.946	0.776	0.628~0.865
方差	0.990	0.983~0.994	0.924	0.874~0.954

2.2 不同强化形态肿块影像组学参数的一致性分析

按照肿瘤强化形态分为肿块样强化和非肿块样强化。发现即使非肿块强化肿瘤的形态不规则、边界难以勾画准确, 但是在观察者1和2之间, 两种强化形态肿块一致性分析的 α 值仍较可观。形态学参数一致性检验结果的 α 均>0.85, 可信度较高。在一阶参数的一致性检验中, 大部分 α >0.75; 但是在非肿块样强化肿块中参数峰

值、最小值的 α 为0.678、0.746(表2)。

表2 不同强化形态肿块的一致性分析

组学指标	肿块样ICC	95% CI	非肿块样ICC	95% CI
形态学特征参数				
伸长率	0.918	0.856~0.953	0.992	0.970~0.998
最小轴长度	0.995	0.991~0.997	0.997	0.965~0.998
最大3D直径	0.984	0.971~0.991	0.984	0.940~0.996
网格体积	0.998	0.997~0.999	0.995	0.981~0.999
球形度	0.862	0.758~0.921	0.951	0.818~0.987
表面积	0.994	0.990~0.997	0.992	0.970~0.998
表面积与体积比	0.961	0.932~0.978	0.973	0.900~0.993
一阶参数				
体素	0.997	0.995~0.998	0.999	0.998~1.000
熵	0.975	0.956~0.986	0.994	0.933~0.995
峰值	0.857	0.749~0.918	0.678	-0.197~0.913
最大值	0.988	0.979~0.993	0.993	0.973~0.998
平均值	0.993	0.988~0.996	0.998	0.992~0.999
最小值	0.857	0.752~0.917	0.746	0.657~0.932
偏度	0.771	0.603~0.868	0.910	0.666~0.976
方差	0.919	0.859~0.953	0.916	0.688~0.977

2.3 不同T分期肿块影像组学参数的一致性分析

按照肿块大小将其分为T₃期和小于T₃期。我们发现, 虽然绝大多数参数的一致性较好, 但是小于T₃期肿瘤的多数一致性检验性结果 α 值低于T₃期的肿瘤, 特别是一阶参数峰值、偏度的 α <0.75(表3)。2名观察者对不同强化形态及T分期肿块的勾画示意图见图1。

表3 不同T分期肿块的一致性分析

组学指标	<T ₃ 期ICC	95% CI	T ₃ 期ICC	95% CI
形态学特征参数				
伸长率	0.902	0.813~0.949	0.985	0.948~0.996
最小轴长度	0.969	0.942~0.984	0.992	0.974~0.998
最大3D直径	0.901	0.812~0.948	0.973	0.905~0.992
网格体积	0.989	0.978~0.994	0.999	0.995~1.000
球形度	0.844	0.703~0.918	0.907	0.677~0.973
表面积	0.962	0.928~0.980	0.993	0.977~0.998
表面积与体积比	0.926	0.859~0.961	0.975	0.913~0.993
一阶参数				
体素	0.998	0.997~0.999	0.996	0.987~0.999
熵	0.979	0.960~0.989	0.986	0.888~0.991
峰值	0.716	0.459~0.851	0.820	0.373~0.948
最大值	0.999	0.997~0.999	0.979	0.928~0.994
平均值	0.993	0.986~0.996	0.980	0.930~0.994
最小值	0.823	0.663~0.907	0.844	0.457~0.955
偏度	0.538	0.119~0.758	0.876	0.568~0.964
方差	0.895	0.800~0.945	0.990	0.966~0.997

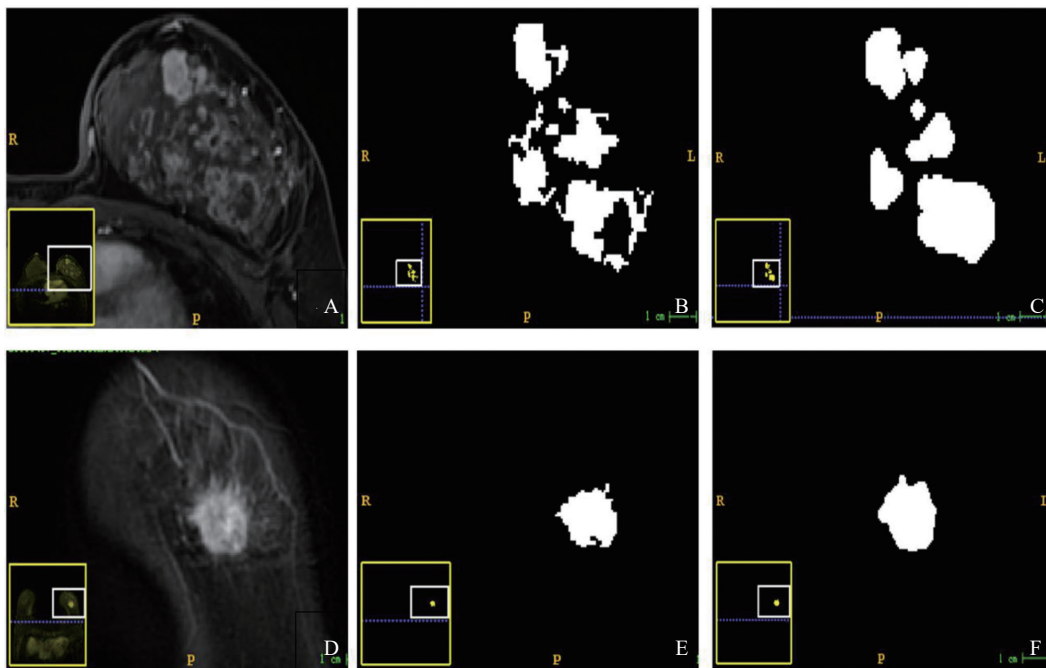


图1 2名观察者对不同强化形态及T分期肿块勾画示意图

A: 非肿块样强化病灶, 病灶三维最长径为10.1 cm; B、C: 2名观察者在层面A的手动勾画; D: 肿块样强化病灶, 病灶三维最长径为4.6 cm; E~F: 2名观察者在层面D的手动勾画。

3 讨 论

Lambin等^[14]于2012年首次提出影像组学的概念。随着影像组学不断发展,更多研究把影像组学与患者的临床、免疫组织化学甚至基因信息结合起来,进一步提高了疾病诊断、分析及预测的准确性。图像分割是影像组学分析的关键步骤,目前常用的分割方法有自动分割、半自动分割和人工分割,其中人工分割因重复性差,导致我们或多或少对其研究结果存在一定质疑,特别是当不同研究^[15-17]的结果存在差异时。本研究通过先总体、后分层的分析方法,旨在探讨影像组学人工分割所得参数的一致性,为以后影像组学相关研究提供一些方法学建议。

把所有患者作为一个整体进行分析时,发现形态学特征参数及一阶参数指标在2名观察者间均具有较高的一致性,并且观察者内一致性普遍高于观察者间一致性,这与既往研究^[9, 12]结果类似。该部分研究结果表明,2名观察者在工作流程中仔细认真,尽量避免了测量方法、软

件应用、特征数据获取等过程中产生的偏倚及误差,也是后续分层研究结果准确性的保证。当我们按照肿瘤强化形态分为肿块样强化和非肿块样强化时,发现形态学特征参数在2名观察者之间一致性均较高;但是非肿块样强化病灶一阶参数峰值和最小值的一致性 <0.75 。一阶参数特征即灰度直方图特征,用来描述ROI内体素强度分布情况,其中峰值代表肿瘤异质性和肿瘤微环境的特征,最小值反映肿瘤内部最具侵袭性的成分^[11, 18]。对于非肿块样强化的病灶,肿瘤周围的毛刺、瘤周组织的水肿、肿块内部坏死都会影响观察者对边界的识别和勾画的准确性。特别是肿瘤的毛刺,它是胶原纤维组织不同程度的增生,与癌灶大小、组织学分级、肿瘤侵袭性等多个影响预后的因素存在相关性,是肿瘤异质性的一个重要形态学特征^[19-20]。另外,在对病灶进行逐层勾画时,发现多数非肿块样强化病灶的体积大、肿瘤的部分层面有正常组织穿插其中,相对于勾画肿块样强化的病灶,更容易产生视觉疲劳,从而导致误差的产生。当我们按照肿瘤大小将其分

为T₃期、T₁+T₂期肿块时,发现形态学特征在2名观察者间的一致性亦较为可观,但是T₁+T₂期肿块一阶参数峰值和偏度的一致性<0.75。偏度也代表肿瘤异质性和肿瘤微环境的特征,之所以这两个参数一致性较差,可能是因为:①肿块体积较小而周围毛刺较多,毛刺多则勾画误差发生的可能性更大;②体积较小的肿块整体像素值较低,勾画误差体积较大的肿块占比更明显。

样本量较少是本研究的不足之处,但对以后影像组学的精准研究仍可提供一个方法学建议。总而言之,在影像组学研究中,不同观察者间图像ROI获取一致性较高,这是既往影像组学研究结果可靠性的进一步证实;虽然整体病灶的一致性较高,但是部分一阶参数的一致性在不同T分期和不同强化形态肿瘤间仍较不可观。鉴于乳腺癌是异质性较强的恶性肿瘤,研究结论的可靠性仍需进一步扩大样本量分层分析验证。

[参 考 文 献]

- [1] SONG S E, BAE M S, CHANG J M, et al. MR and mammographic imaging features of HER2-positive breast cancers according to hormone receptor status: a retrospective comparative study [J]. *Acta Radiol*, 2017, 58(7): 792-799.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A, et al. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [3] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] 吴佩琪. 影像组学在乳腺癌淋巴结转移中的研究进展 [J]. *分子影像学杂志*, 2020, 43(1): 31-35.
- [5] HORVAT J V, IYER A, MORRIS E A, et al. Histogram analysis and visual heterogeneity of diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping in the prediction of molecular subtypes of invasive breast cancers [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2019, 2019: 2972189.
- [6] XIE T W, ZHAO Q F, FU C X, et al. Differentiation of triple-negative breast cancer from other subtypes through whole-tumor histogram analysis on multiparametric MR imaging [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(5): 2535-2544.
- [7] 曹 崑, 赵 博, 李艳玲, 等. MRI增强早期及晚期全肿瘤直方图分析诊断肿块型乳腺癌新辅助化疗后残余癌 [J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(4): 484-487.
- [8] LIU Z Y, LI Z L, QU J R, et al. Radiomics of multiparametric MRI for pretreatment prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a multicenter study [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(12): 3538-3547.
- [9] YOU C, LI J W, ZHI W X, et al. The volumetric-tumour histogram-based analysis of intravoxel incoherent motion and non-Gaussian diffusion MRI: association with prognostic factors in HER2-positive breast cancer [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 182.
- [10] DIJKSTRA H, DORRIUS M D, WIELEMA M, et al. Semi-automated quantitative intravoxel incoherent motion analysis and its implementation in breast diffusion-weighted imaging [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 43(5): 1122-1131.
- [11] SUO S T, ZHANG K B, CAO M Q, et al. Characterization of breast masses as benign or malignant at 3.0 T MRI with whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 43(4): 894-902.
- [12] 耿小川, 华 佳, 庄治国, 等. 表观扩散系数直方图在新辅助化疗前预测luminal型乳腺癌疗效的价值 [J]. *肿瘤影像学*, 2019, 28(6): 377-383.
- [13] KIM Y J, KIM S H, LEE A W, et al. Histogram analysis of apparent diffusion coefficients after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Jpn J Radiol*, 2016, 34(10): 657-666.
- [14] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENNAAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446.
- [15] WU J, SUN X L, WANG J, et al. Identifying relations between imaging phenotypes and molecular subtypes of breast cancer: model discovery and external validation [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(4): 1017-1027.
- [16] 王世健, 范 明, 张 娟, 等. 乳腺癌DCE-MRI影像特征与分子分型的关联性研究 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2016, 35(5): 533-540.
- [17] LI H, ZHU Y T, BURNSIDE E S, et al. Quantitative MRI radiomics in the prediction of molecular classifications of breast cancer subtypes in the TCGA/TCIA data set [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2016, 2: 16012.
- [18] CHO G Y, GENNARO L, SUTTON E J, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) histogram biomarkers for prediction of neoadjuvant treatment response in breast cancer patients [J]. *Eur J Radiol Open*, 2017, 4: 101-107.
- [19] XU J, LI F, CHANG F L. Correlation of the ultrasound imaging of breast cancer and the expression of molecular biological indexes [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(Suppl 4): 1425-1430.
- [20] 张 毅, 袁 梅, 周 静, 等. 三阴性乳腺癌的超声征象与病理生物学特性的多因素分析 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(14): 6305-6312.

(收稿日期: 2021-02-21 修回日期: 2021-04-02)