



· 论 著 ·

不同浸润程度乳腺癌的鉴别：基于B型超声灰度图像直方图分析方法的定量研究

栾云¹, 朱建国², 吴意赞¹, 李宏波¹, 张芹¹

1. 江苏省中医院(南京中医药大学附属医院)超声医学科, 江苏南京 210029;
2. 南京医科大学第二附属医院放射科, 江苏南京 210011

[摘要] 目的: 评价基于B型超声灰度图像直方图分析(histogram analysis, HA)方法在鉴别不同浸润程度乳腺癌中的效能和价值。方法: 收集224例经手术后病理学检查证实的乳腺癌患者, 回顾并分析术前超声图像。采用美国GE公司的Omni-Kinetics软件对超声图像进行处理, 于肿瘤区和正常乳腺腺体区勾画感兴趣区, 分别生成18个HA定量参数。采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)对2名观测者测量参数的信度进行评价。为消除个体差异, 采用相对值(瘤区/对照区)的形式进行统计分析比较。3组间(无浸润、早期浸润、浸润)的比较采用非参数检验(Kruskal-Wallis H 检验), 将组间差异有统计学意义的参数纳入多元有序logistic回归模型进一步分析处理。结果: 所有18个直方图定量参数一致性良好, ICC为0.799~0.997。除最小值(Min intensity)和平均差(Mean deviation)之外, 其余16个参数的相对值差异均有统计学意义。多元有序logistic回归分析显示平均值(Mean intensity), 偏度(Skewness), 均质度(Uniformity), 5%(Quantile5)、10%(Quantile10)、75%(Quantile75)、90%(Quantile90)分位数的相对值有助于不同浸润程度乳腺癌的组间鉴别。结论: 从超声灰度图像中衍生的HA参数, 能够用于不同浸润程度乳腺癌的定量分析和鉴别诊断。

[关键词] 乳腺癌; 浸润程度; 超声; 灰度; 直方图分析

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.04.010

中图分类号: R737.9; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2021)04-0288-06

Using quantitative B-mode gray scale ultrasound histogram analysis to determine the infiltration degree in breast cancer LUAN Yun¹, ZHU Jianguo², WU Yiyun¹, Li Hongbo¹, ZHANG Qing¹ (1. Department of Ultrasound, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine (Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine), Nanjing 210029, Jiangsu Province, China; 2. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: WU Yiyun E-mail: 63483258@qq.com

[Abstract] **Objective:** To evaluate the diagnostic value of histogram analysis using B-mode gray-scale ultrasound histogram analysis (HA) to determine the infiltration degree in breast cancer. **Methods:** A total of 224 patients with surgically confirmed breast cancer were enrolled in this study. Ultrasound features of patients were reviewed retrospectively. Eighteen HA parameters were derived using Omni-Kinetics software (GE Healthcare). The reproducibility of those parameters was evaluated using two independent delineations conducted by two observers. In order to minimize the potential influence of individual differences, the relative value of each HA parameter was used for statistical analysis. These relative value of HA parameters were compared among the three different infiltration degree in breast cancer (non-invasive, early invasive and invasive breast cancer) using Kruskal-Wallis H test and multivariable ordered logistic regression analysis. **Results:** All the 18 parameters presented excellent reproducibility, with intraclass correlation coefficient (ICC) values from 0.799 to 0.997. Except for Min intensity and Mean deviation, there were statistically difference in the other 16 parameters relative values. Multivariate logistic regression showed that the relative values of Mean intensity, Skewness, Uniformity, Quantile5, Quantile10, Quantile75, and Quantile90 were helpful to determine the infiltration degree in breast cancer. **Conclusion:** HA parameters derived from ultrasound can be used as a reliable quantitative tool to determine the infiltration degree in breast cancer.

[Key words] Breast cancer; Infiltration degree; Ultrasound; Gray scale; Histogram analysis

通信作者: 吴意赞 E-mail: 63483258@qq.com

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，随着生活习惯、饮食结构的改变，以及受到人口老龄化、环境污染的影响，其发病率逐年升高^[1]。并且是45岁以下女性恶性肿瘤致死的主要原因^[2]。依据肿瘤细胞浸润程度，病理学上将乳腺癌分为无浸润、早期浸润和浸润这3种级别，其各自对应的治疗方案和预后也不尽相同^[3]。因此，治疗前对乳腺癌进行有效、精准的评估尤为重要。

超声检查操作简便、无辐射、检查费用低，被广泛应用于乳腺癌的筛查、诊断、随访及指导穿刺活检。常规超声检查依据病灶形态及内部成分、周围组织结构等声学特征作出乳腺癌的鉴别诊断，但受限于主观因素（操作者经验、手法等），诊断准确度变化较大；随着乳腺影像报告和数据库系统（Breast Imaging Report And Data System, BI-RADS）广泛应用，乳腺癌超声诊断的准确度得以提高^[4]。近年来，学者们在乳腺癌的超声功能成像方面进行了积极探索，新技术得到应用，基于定量参数从不同角度评价乳腺癌的病理学特征，如弹性成像评价组织弹性^[5]、增强造影观察血管密度和分布^[4]。

直方图分析（histogram analysis, HA）能够对图像上肉眼无法观察的像素灰度值和分布情况进行分析，借助定量参数可以表征组织的异质性和血管新生情况^[6]。有学者基于灰度超声图像，使用HA对甲状腺良性结节进行鉴别^[7]、判别腹腔积液的性质^[8]；Moon等^[9]对弹性超声图像进行HA，用于鉴别乳腺良恶性肿瘤。

本研究采用HA技术对乳腺癌患者B型超声灰度图像进行分析，目的在于：①评价HA参数的信度和一致性；②对比观察不同浸润程度乳腺癌HA定量参数的差异性；③讨论HA的临床应用价值，探讨与HA定量参数相关的病理学基础；④找出缺陷和不足，为今后的研究明确方向。

1 资料和方法

1.1 研究方案

本研究采用回顾性研究方法，收集经手术后病理学检查证实的乳腺癌患者，根据病理学浸润程度（无浸润、早期浸润、浸润）分为3组；将

患者术前超声图像导入计算机软件，分别勾画瘤区及正常腺体对照区，生成瘤区和对照区HA定量参数；采用统计学方法，评价不同测量者之间采集HA定量参数的一致性；为消除个体差异，取每例患者HA定量参数的相对值（瘤区/对照区）；采用统计学方法，观察不同分组间定量参数相对值的差异性。

1.2 一般资料

收集2018年1月—2020年12月江苏省中医院（南京中医药大学附属医院）乳腺外科收治的乳腺肿瘤患者。纳入标准：①乳腺肿瘤初诊患者，之前未接受相关治疗；②术前在我院接受超声检查，留存完整超声声像学资料；③术后病理学检查诊断为乳腺癌，并有明确的病理学浸润程度结果。排除标准：①非初诊患者，病灶内成分复杂；②超声图像质量差，不符合HA要求；③手术病理学诊断并非乳腺癌，或没有明确浸润程度。最终，共纳入患者224例（均为单发肿瘤）；年龄27~84岁，平均年龄（55.21 ± 11.34）岁；其中无浸润（I级）76例、早期浸润（II级）84例、浸润（III级）64例。本研究获医院伦理委员会批准。

1.3 仪器设备

采用荷兰Philips公司的iU 22超声诊断仪，探头频率9~12 MHz。患者取手臂外展体位，充分暴露检查部位，按顺时针方向、以乳头为中心向外行乳腺扫查；记录肿块的位置、最大径及超声声像图特征，并留存图像。

1.4 图像处理

超声灰度图像HA处理及定量参数获取采用美国GE公司Omni-Kinetics软件包（2.1.0版本），由2名从事乳腺诊断的高年资（工作10年以上）超声科医师采用双盲法完成。将每例患者瘤体最大断面图像（DICOM格式）导入软件，手动勾画瘤体轮廓，软件自动生成瘤体区超声灰度直方图及定量参数（图1）；拷贝瘤区感兴趣区（region of interest, ROI）并移至正常腺体区，同样生成对照区超声灰度直方图及定量参数；取每个HA定量参数的相对值（瘤区/对照区）；取2名超声医师测量数据的算数平均值，作为最终结果，用于后续统计学分析。

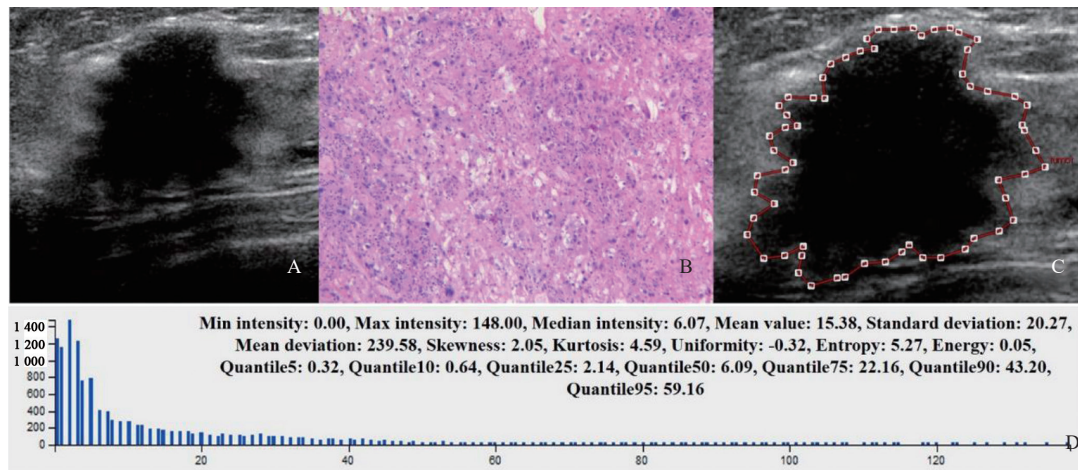


图1 典型病例(患者,55岁,右侧乳腺癌)超声图像、病理学表现及瘤区直方图

A: 常规超声显示病灶形态不规则,周围毛刺,病灶呈低回声,后方回声稍衰减。B: 术后病理学检查提示浸润性乳腺癌(Ⅲ级)。C: 沿瘤体轮廓勾画ROI。D: 瘤区直方图,定量参数为最小值(Min intensity)、最大值(Max intensity)、中位值(Median intensity)、平均值(Mean value)、标准差(Standard deviation)、平均差(Mean deviation)、偏度(Skewness)、峰度(Kurtosis)、均质度(Uniformity)、能量(Energy)、熵(Entropy)以及7个百分位点(Quantile)对应值。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。2名超声医师测量HA参数一致性,采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)进行评价,当 $ICC < 0.4$ 认为一致性较差, $0.4 \leq ICC \leq 0.75$ 认为一致性一般, $ICC > 0.75$ 认为一致性良好。采用Kolmogorov-Smirnov检验,观察定量数据是否符合正态分布,符合表示为 $\bar{x} \pm s$,否则表示为中位值(四分位距)。3组数据集方差齐性检验,采用Levene检验。符合正态分布且组间方差齐同时,组间定量数据比较采用方差分析,否则采用非参数检查(Kruskal-Wallis H 检验)。筛选出3组间差异有统计学意义的指标,采用多元有序logistic回归模型,评价多参数的组间差异性。

2 结果

软件处理后共生成18个HA定量参数,包括Min intensity、Max intensity、Median intensity、Mean value、Standard deviation、Mean deviation、Skewness、Kurtosis、Uniformity、Energy、Entropy以及7个Quantile对应值。2名医师测量瘤区HA参数的一致性检验结果显示,18个参数对应的ICC均 > 0.75 ,

其中最高的是Quantile75(ICC=0.997,95%CI=0.996~0.998)、最低的是Uniformity(ICC=0.799,95%CI=0.697~0.852,表1)。

表1 2名超声医师测量瘤区超声直方图参数的一致性检验

参数名称	ICC	95% CI
Min intensity	0.980	0.808~0.998
Max intensity	0.982	0.871~0.997
Median intensity	0.917	0.881~0.991
Mean value	0.922	0.900~0.954
Standard deviation	0.907	0.877~0.943
Mean deviation	0.995	0.993~0.997
Skewness	0.887	0.825~0.920
Kurtosis	0.832	0.768~0.893
Uniformity	0.799	0.697~0.852
Entropy	0.943	0.932~0.968
Energy	0.965	0.947~0.976
Quantile5	0.995	0.993~0.997
Quantile10	0.986	0.981~0.990
Quantile25	0.988	0.983~0.992
Quantile50	0.989	0.984~0.994
Quantile75	0.997	0.996~0.998
Quantile90	0.982	0.976~0.989
Quantile95	0.988	0.984~0.993

HA定量参数的相对值(瘤区/对照区)呈偏态分布,单参数相对值的3组间比较显示:除Min intensity和Mean deviation之外,其余16个参数的相对值差异均有统计学意义(表2)。随

乳腺癌浸润程度增加, Max intensity、Median intensity、Mean value、Standard deviation、Uniformity、Energy和各分位数的相对值逐步降低; Skewness、Kurtosis和Entropy的相对值则逐步升高, 在浸润组中呈现为最大值。

多元有序logistic回归分析显示Mean intensity、Skewness、Uniformity、Quantile5、Quantile10、Quantile75、Quantile90的相对值有助于不同浸润程度乳腺癌的组间鉴别(表3)。

表2 不同浸润程度乳腺癌超声直方图定量参数相对值的比较

参数名称	浸润程度			P值
	无浸润(I级)	早期浸润(II级)	浸润(III级)	
Min intensity	0.000 (0.00)	0.000 (0.00)	0.000 (0.00)	0.068
Max intensity	0.824 (0.35)	0.757 (0.36)	0.619 (0.36)	<0.001#
Median intensity	0.418 (0.36)	0.115 (0.27)	0.104 (0.29)	<0.001#
Mean value	0.403 (0.36)	0.175 (0.20)	0.146 (0.25)	<0.001#
Standard deviation	1.054 (0.43)	0.746 (0.52)	0.685 (0.68)	<0.001#
Mean deviation	1.592 (0.61)	1.599 (0.38)	1.577 (0.22)	0.388
Skewness	0.813 (4.92)	3.302 (8.61)	4.839 (7.36)	0.002
Kurtosis	-0.809 (2.77)	-0.953 (8.02)	3.812 (25.00)	<0.001#
Uniformity	0.530 (0.51)	0.028 (1.12)	-0.110 (1.54)	<0.001#
Entropy	1.285 (1.23)	4.013 (9.90)	4.612 (26.41)	<0.001#
Energy	0.966 (0.15)	0.850 (0.29)	0.751 (0.42)	<0.001#
Quantile5	0.069 (0.27)	0.005 (0.09)	0.002 (0.04)	<0.001#
Quantile10	0.117 (0.38)	0.012 (0.15)	0.003 (0.10)	<0.001#
Quantile25	0.305 (0.44)	0.048 (0.21)	0.011 (0.21)	<0.001#
Quantile50	0.420 (0.36)	0.116 (0.27)	0.105 (0.29)	<0.001#
Quantile75	0.497 (0.27)	0.271 (0.24)	0.193 (0.30)	<0.001#
Quantile90	0.529 (0.24)	0.388 (0.22)	0.280 (0.28)	<0.001#
Quantile95	0.550 (0.25)	0.441 (0.22)	0.323 (0.26)	<0.001#

表中所列各参数经Kolmogorov-Smirnov检验, 呈偏态分布, 以中位值(四分位距)表示。#: Kruskal-Wallis H检验。

表3 多参数相对值有序多分类logistic回归结果

参数	估算值	95% CI	P值
Median intensity	251.596	86.420~523.426	0.021
Skewness	-0.022	-0.037~-0.007	0.004
Uniformity	3.128	0.346~5.910	0.028
Quantile5	24.270	7.986~40.554	0.003
Quantile10	-30.145	-46.990~13.301	<0.001
Quantile75	-64.604	-98.590~-30.618	<0.001
Quantile90	50.447	4.977~95.918	0.030

3 讨 论

本研究结果肯定了基于超声灰度图HA方

法, 其采集定量参数的信度和一致性, HA生成的18个定量参数ICC均>0.75。Schneebeli等^[10]的临床研究中, 着重评估了HA参数的信度, 以健康受试者跟腱为研究对象, 评价超声灰度图HA参数(灰度值分布和共生矩阵参数)的一致性, ICC为0.72~0.94。本研究中, 为消除个体差异, 采用HA定量参数相对值(瘤区/对照区)进行组间比较和统计学分析, 与Çekiç等^[8]的研究方法相似。目前, 使用超声灰度图HA对乳腺癌进行研究的报道尚不多见, 本研究依据病理学检查结果进行回顾性分组, 采用组间非参数检验和多元有序logistic回归方法进行分析, 结果显示HA参数能够用于预测乳腺癌的浸润程度。

Acharya等^[11]采用剪切波超声图像进行HA研究,从中提取的特征能够对乳腺良恶性肿瘤进行鉴别诊断,灵敏度、特异度、准确度分别为98.63%、97.59%、98.08%。Wei等^[12]认为可以将常规超声特征和HA定量参数联合起来,用于乳腺良恶性肿瘤的鉴别诊断。Dasgupta等^[13]采用超声纹理特征分析方法,对100例局部浸润性乳腺癌进行临床研究,以临床和病理学诊断为金标准,结果显示参数特征能够有效地预测新辅助化疗的治疗效果(曲线下面积=0.86)。一项北美四个地区的多中心研究中,DiCenzo等^[14]收集82例接受新辅助化疗的乳腺癌患者,分析超声灰度共生矩阵参数,认为该方法可以有效地预测疗效(准确度87%)。Moon等^[15]回顾性对比观察乳腺癌腋窝淋巴结超声形态特征和HA定量参数对鉴别淋巴结是否转移的诊断效能,认为定量参数要优于常规超声形态观察。

本研究中共纳入18个HA定量参数:反映具体灰度值的参数(Min、Max、Median、Mean value及各Quantile);表征数据集离散程度的参数(Standard deviation及Mean deviation);描述直方图形态的参数(Kurtosis及Skewness);代表复杂程度和异质性的参数(Uniformity、Energy、Entropy)^[6, 16-17]。Chou等^[18]认为依据超声灰度值的变化,可以判定子宫腺肌症患者内分泌治疗的效果。Beyazal等^[19]研究发现,肝硬化患者与正常对照组之间,超声灰度均值、50%和90%位点灰度值均有显著差异。本研究中随着乳腺癌浸润程度增加,超声灰度相对值(Max、Median、Mean value及各Quantile)显著下降,相对于正常腺体,病变浸润程度越高、肿瘤细胞排列越紧密,透声性越低。数据集的离散程度借助差值(Standard deviation、Mean deviation)表征,Li等^[16]认为灰度差值(Standard deviation、Mean deviation)越大,离散程度越高,瘤体内成分越复杂、肿瘤分化越差/级别越高,本研究亦得到相似结论:浸润程度越低,越接近正常乳腺腺体离散程度(相对值接近1)。Kurtosis、Skewness描述直方图的峰值和对称性,Xu等^[20]认为宫颈癌患者接受放疗

后,其超声灰度直方图形态发生改变,接近正常正态对称性分布。本研究中,相对于正常腺体,浸润程度越高,直方图分布越呈偏态(Skewness越大)、越高尖(Kurtosis越大)。在对HA参数的描述中,Ganeshan等^[21]认为肿瘤细胞浸润、血管生成等因素可以导致瘤体均质度和复杂程度改变,从而显示为Uniformity、Energy、Entropy的变化。在一项对152个甲状腺乳头状癌的分级诊断的临床研究中,Kwon等^[22]发现浸润性癌的Energy显著降低($P=0.001$),本研究得到类似结论,浸润程度越高Uniformity/Energy相对值越低、Entropy越高($P<0.001$)。

本研究存在的问题及改进方法:①受限于单中心研究,不同超声仪器采集的图像是否能用于影像数据分析,需要在今后加以验证;②本研究中,对HA进行了初步探讨,二阶参数及高阶参数尚未纳入讨论,自动分割、深度学习、卷积神经网络等方法可以进一步探讨;③本研究中仅对不同浸润程度乳腺癌作对比观察,在今后研究中将纳入其他乳腺病变(如腺病、纤维瘤、淋巴瘤等)进一步对照,对乳腺癌疗效观察和评价也可以列入下阶段研究计划。

总之,本研究基于超声灰度图,采用HA对不同浸润程度乳腺癌进行对比。验证了HA方法采集参数的信度、一致性;结果显示HA定量参数可以用于预测乳腺癌浸润程度。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 谢天文, 彭卫军. MRI影像组学在乳腺癌评估中的应用 [J]. *肿瘤影像学*, 2021, 30(2): 135-139.
- [3] PIZZATO M, CARIOLI G, ROSSO S, et al. Mammographic breast density and characteristics of invasive breast cancer [J]. *Cancer Epidemiol*, 2021, 70: 101879.
- [4] GUO R R, LU G L, QIN B J, et al. Ultrasound imaging technologies for breast cancer detection and management: a review [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(1): 37-70.
- [5] SKERL K, VINNICOMBE S, THOMSON K, et al. Anisotropy of solid breast lesions in 2D shear wave elastography is an indicator of malignancy [J]. *Acad Radiol*, 2016, 23(1): 53-61.

- [6] LV M, ZHOU Z C, TANG Q K, et al. Differentiation of usual vertebral compression fractures using CT histogram analysis as quantitative biomarkers: a proof-of-principle study [J] . Eur J Radiol, 2020, 131: 109264.
- [7] KIM S Y, KIM E K, MOON H J, et al. Application of texture analysis in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules: comparison with gray-scale ultrasound and elastography [J] . AJR Am J Roentgenol, 2015, 205(3): W343-W351.
- [8] ÇEKİÇ B, TOSLAK I E, ŞAHINTÜRK Y, et al. Differentiating transudative from exudative ascites using quantitative B-mode gray-scale ultrasound histogram [J] . AJR Am J Roentgenol, 2017, 209(2): 313-319.
- [9] MOON W K, CHOI J W, CHO N, et al. Computer-aided analysis of ultrasound elasticity images for classification of benign and malignant breast masses [J] . AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(6): 1460-1465.
- [10] SCHNEEBELI A, DEL GRANDE F, VINCENZO G, et al. Test-retest reliability of echo intensity parameters in healthy Achilles tendons using a semi-automatic tracing procedure [J] . Skeletal Radiol, 2017, 46(11): 1553-1558.
- [11] ACHARYA U R, NG W L, RAHMAT K, et al. Shear wave elastography for characterization of breast lesions: shearlet transform and local binary pattern histogram techniques [J] . Comput Biol Med, 2017, 91: 13-20.
- [12] WEI M, DU Y, WU X, et al. A benign and malignant breast tumor classification method via efficiently combining texture and morphological features on ultrasound images [J] . Comput Math Methods Med, 2020, 2020: 5894010.
- [13] DASGUPTA A, BRADE S, SANNACHI L, et al. Quantitative ultrasound radiomics using texture derivatives in prediction of treatment response to neo-adjvant chemotherapy for locally advanced breast cancer [J] . Oncotarget, 2020, 11(42): 3782-3792.
- [14] DICENZO D, QUIAOIT K, FATIMA K, et al. Quantitative ultrasound radiomics in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer: Results from multi-institutional study [J] . Cancer Med, 2020, 9(16): 5798-5806.
- [15] MOON W K, CHEN I L, YI A, et al. Computer-aided prediction model for axillary lymph node metastasis in breast cancer using tumor morphological and textural features on ultrasound [J] . Comput Methods Programs Biomed, 2018, 162: 129-137.
- [16] LI X X, MIAO Y W, HAN L, et al. Meningioma grading using conventional MRI histogram analysis based on 3D tumor measurement [J] . Eur J Radiol, 2019, 110: 45-53.
- [17] LUBNER M G, SMITH A D, SANDRASEGARAN K, et al. CT texture analysis: definitions, applications, biologic correlates, and challenges [J] . Radiographics, 2017, 37(5): 1483-1503.
- [18] CHOU S Y, CHAN C, LEE Y C, et al. Evaluation of adenomyosis after gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy using ultrasound post-processing imaging: a pilot study [J] . J Int Med Res, 2020, 48(6): 300060520920056.
- [19] BEYAZAL M, BEYAZAL POLAT H, ERTÜRK A, et al. Noninvasive assessment of liver parenchyma using gray-scale ultrasound-based histogram analysis in patients with chronic hepatitis B infection [J] . Ultrasound Q, 2020, 36(1): 69-73.
- [20] XU Y, RU T, ZHU L J, et al. Ultrasonic histogram assessment of early response to concurrent chemo-radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer: a feasibility study [J] . Clin Imaging, 2018, 49: 144-149.
- [21] GANESHAN B, GOH V, MANDEVILLE H C, et al. Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT [J] . Radiology, 2013, 266(1): 326-336.
- [22] KWON M R, SHIN J H, HAHN S Y, et al. Histogram analysis of greyscale sonograms to differentiate between the subtypes of follicular variant of papillary thyroid cancer [J] . Clin Radiol, 2018, 73(6): 591.e1-591.e7.

(收稿日期: 2021-02-06 修回日期: 2021-04-06)