网络出版时间:2022 - 1 - 20 14:37 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20220119.1137.029.html

灰阶超声影像组学在诊断乳腺结节良恶性中的应用价值

陈剑琼[1],肖 榕[2],周玮珺[2],吴芳芳[2],王 玲[2]

摘要 回顾分析258例女性患者经乳腺超声检查出的361例乳腺良、恶性结节灰阶超声图像并提取396个影像组学特征,采用最小冗余最大相关性特征选择法(mRMR)载入所有结节的全部特征并从中筛选有意义的非冗余特征,再使用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)从已经筛选的影像组学特征中选择最优特征子集构建影像组学模型。绘制受试者工作曲线(ROC)及训练队列和验证队列影像组学模型的校准曲线检测模型诊断性能。训练队列及验证队列模型ROC曲线下面积(AUC)、准确度、灵敏度、特异度及约登指数分别为0.84、0.761、0.840、0.715、0.603;0.84、0.716、0.823、0.654、0.536。训练队列及验证队列影像组学模型的校准曲线显示本模型拟合性好。灰阶超声影像组学能很好地区分乳腺良、恶性结节,有效避免了不同水平医师的主观性诊断,具有良好的临床应用价值。

关键词 影像组学;灰阶超声;乳腺结节
中图分类号 R 737.9;R 445.1;R 447
文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2022)02 - 0325 - 04
doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2022.02.031

乳腺癌在女性恶性肿瘤中的发病率最高,2020年全世界已诊断的女性乳腺癌患者达到226万人[1]。准确判断乳腺病灶的良恶性将有助于尽早确定有效治疗方案、延长乳腺癌患者生命以及避免不必要的过度治疗。影像组学是一种新兴的预测肿瘤良恶性的有效影像综合分析方法。通过使用数据最小化算法及统计工具分析人类视觉可能无法感知到的影像特征,用精选特征构建合适的影像组学模型诊断恶性肿瘤并帮助判断预后[2],可以有效规避不同水平医师诊断中的主观性,提高了诊断的规范性和效率。该研究以乳腺结节的灰阶超声图像为基础,构建乳腺良恶性病灶的影像组学诊断模型,探讨灰阶超声影像组学在乳腺良恶性结节鉴别诊断中的应用价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析2019年3月 - 2021年4月在本院超声门诊行乳腺超声检查并经手术或组织穿刺活检后病理学证实的258例女性患者的361例乳腺结节的灰阶超声图像。乳腺囊性结节,超声检查前进行过结节穿刺活检以及乳腺癌曾接受过新辅助化疗者均被排除。361例乳腺结节中包含228例良性结节及133例恶性结节。所有患者均于术前签署了知情同意书。

1.2 实验仪器 本研究所用仪器为德国西门子公司S3000彩色多普勒超声诊断仪,采用频率9 ~ 14 MHz的L14-9线阵探头。

1.3 方法 ① 所有患者乳腺灰阶超声图像均由同一名从事乳腺超声诊断10年的医师采集。该医师按固定程序对乳腺进行细致扫查,发现结节后仔细观察和记录病灶方位、大小、形态、边缘、内部及后方回声、有无钙化及钙化类型等,并将最清晰的乳腺结节灰阶图像以DICOM格式存于超声仪器中。② 从361例乳腺结节中随机选择2/3(乳腺良性结节152例,恶性结节87例)组成研究的训练队列,余下1/3(良性结节76例,恶性结节46例)作为研究的验证队列。③ 分别由工作4年和工作10年的超声医师在未知病理结果的前提下应用ITK-SNAP软件沿肿块边缘轮廓独立进行手动分割。

随机抽取20个结节,使用组内相关系数(intra-class correlation coefficient,ICC)评估这两位超声医师间结节分割和影像组学特征提取的可重复性。采用10年乳腺超声检查经验医师的分割结果用于进一步的数据分析。

1.4 统计学处理 采用R软件(version3.6.1)进行所有影像组学数据的统计分析,采用“glmnet”软件包进行最小绝对收缩和选择算子(the least absolute shrinkage and Selection operator,LASSO)回归分析。以乳腺结节的组织病理结果为金标准,$P < 0.05$为差异有统计学意义。ROC曲线、曲线下面积(area under the curve, AUC)、灵敏度、特异度等指

2021 - 11 - 10 接收
基金项目:安徽省公益性研究联动计划项目(编号:1501ld04039)
作者单位:安徽医科大学第一附属医院[1] 肿瘤内科、[2] 超声科,合肥 230022
作者简介:陈剑琼,女,副主任医师,博士;
王 玲,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:essiess@163.com

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

标用于评估影像组学模型的区分能力。利用 R 软件建立预测模型,使用“Calibration Curves”包绘制校准曲线。Hosmer-Lemeshow good of fit test 用于检测校准曲线的校准度。应用 ICC 进行重复性分析(观察者间的变异性):① 利用 Matlab 平台提取高维的影像组学特征,包括临床认知特征(主要描述结节表型,比如边缘、形状、体积等)、密度特征(描述图像中体积元素灰度直方图及分布图)、纹理特征(反映结节内部结构的同质性及异质性)和小波特征(通过小波分解进一步获得高阶的密度及质地特征)。② 先采用最小冗余最大相关性特征选择法(the minimum redundancy maximum relevance, mRMR)载入全部特征并从中筛选有意义的非冗余特征。再使用 LASSO 从已经筛选的影像组学特征中选择最优特征子集构建影像组学诊断模型。③ 评价影像组学模型的诊断性能采用了受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),计算影像组学模型的受试者工作特征曲线下面积、准确性、灵敏度、特异性及约登指数(youden's index, YI)。在独立的验证队列中进一步测试生成的诊断模型,同样绘制验证队列影像组学模型 ROC 曲线、校准曲线,并计算相关性能指标,评估验证队列影像组学模型的性能。

2 结果

2.1 影像组学特征 每个乳腺结节通过 Matlab 平台共提取所有乳腺结节超声原始灰阶图像影像组学特征,其中 9 个形态特征、42 个直方图特征、11 个灰度区域大小矩阵(gray-level size zone matrix, GLSZM)特征、10 个 haralick 特征、144 个灰度共生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)特征及 180 个灰度游程矩阵(gray-level run-length matrix, GLRLM)特征。

因图像特征数量大而队列规模相对较小,在训练队列中,先使用 mRMR 特征选择法保留 30 个与目标变量最具有相关性并且特征间冗余度最小的特征,然后利用 LASSO 逻辑回归方法从中精选出与病灶良恶性相关的 15 个系数非零的影像组学特征(2 个直方图特征、4 个纹理特征、9 个小波特征)作为诊断因子(表 1)。确定特征个数后,利用 LASSO 对特征数据进行 10 倍交叉验证。通过所选特征加权系数的线性组合计算得出每个患者的 Rad-score,然后利用 LASSO 回归分析构建基于 Rad-score 的最终诊断模型。根据工作 4 年和工作 10 年超声医师的分割图像结果提取的影像组学特征所计算的观察者间 ICC 介于 0.765 ~ 0.889 之间。因此,本组资料影像组学特征的提取在分割者间显示出优异的可重复性。

表 1 精选的影像组学特征及其系数

类别	特征	系数
直方图特征(n = 2)	log_sigma_5_0_mm_3D_firstorder_Skewness	-0.080
	original_firstorder_10Percentile	-0.085
纹理特征(n = 4)	log_sigma_5_0_mm_3D_gldm_Small Dependence Low Gray Level Emphasis	-0.054
	log_sigma_2_0_mm_3D_glrlm_Short Run Low Gray Level Emphasis	-0.168
	log_sigma_2_0_mm_3D_glszm_Small Area Low Gray Level Emphasis	-0.035
	log_sigma_3_0_mm_3D_glszm_Small Area Low Gray Level Emphasis	-0.057
小波特征(n = 9)	wavelet_HH_firstorder_Median	-0.088
	wavelet_HH_firstorder_Mean	0.086
	wavelet_LH_firstorder_Mean	-0.595
	wavelet_LH_firstorder_Kurtosis	0.176
	wavelet_HL_firstorder_Median	-0.005
	wavelet_LL_glcm_Correlation	0.395
	wavelet_HL_glcm_Idmn	0.056
	wavelet_LH_glcm_Imc2	-0.47
	wavelet_HH_glcm_Imc2	-0.25

2.2 ROC 曲线 基于影像组学评分绘制 ROC 曲线,训练队列影像组学模型 AUC 为 0.84(95% CI, 0.79 ~ 0.89)、验证队列影像组学模型 AUC 为 0.84(95% CI, 0.75 ~ 0.92)(图 1)。该模型的准确度、灵敏度、特异度、YI 分别为 0.761、0.840、0.715、0.603;0.716、0.823、0.654、0.536(表 2)。两队列模型的校准曲线显示模型诊断与理想状态及实际结果之间具有良好的一致性(图 2)。图中 Y 轴代表实际乳腺癌情况,X 轴代表影像组学模型对恶性乳腺肿瘤诊断结果,对角线(Ideal)表示理想模型的诊断结果,Apparent 为参考线,接近对角线的虚线(Bias-corrected)表示影像组学模型的诊断性能,显示该模型二者拟合好即影像组学模型的诊断结果与理想状态非常接近。Hosmer-Lemeshow good of fit test 差异无统计学意义,也表明影像组学模型诊断结果与理想拟合程度较好。

表 2 训练队列及验证队列影像组学模型性能参数

队列	准确度	灵敏度	特异度	AUC(95% *CI*)	约登指数
训练	0.761	0.840	0.715	0.84(0.79 ~ 0.89)	0.603
验证	0.716	0.823	0.654	0.84(0.75 ~ 0.92)	0.536

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

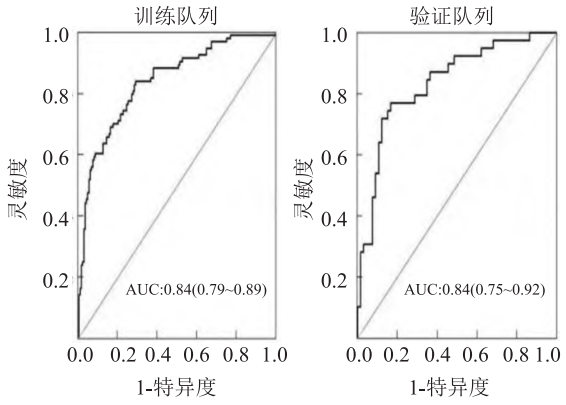

图 1　影像组学模型的 ROC 曲线

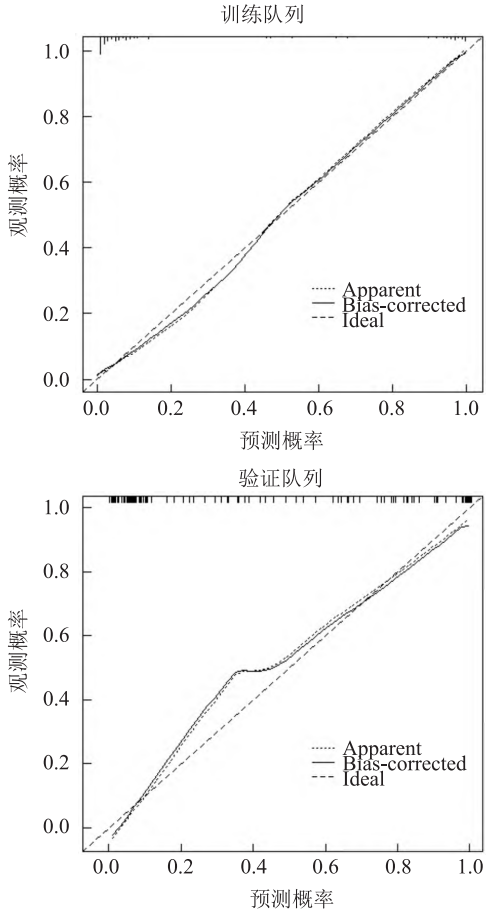

图 2　影像组学模型的校准曲线

3　讨论

受生活方式和生活环境的影响,各种乳腺疾病发病率逐年增高,乳腺癌的发病率也呈上升趋势。目前乳腺疾病的首选检查方法主要有超声和乳腺钼靶 X 线摄影,但是临床常用的乳腺影像报告和数据系统(breast imaging reporting and data system,BI-RADS)分类主要是基于医师的主观视觉判断,其诊断结果往往在不同水平医师中存在较大差异。随着计算机技术及人工智能(AI)的迅猛发展,AI 正广泛应用于大数据及医学图像的处理,这也催生了影像组学的高速发展。影像组学借助计算机算法,从医学影像中提取高通量定量特征,通过统计学分析和计算机算法构建影像组学模型,并探索其与疾病的相关性,为临床准确诊断和判断预后提供较客观的参考信息,成为近年发展起来的新兴热门方法学[3-6]。已有多项研究证明影像组学能够有效判断肿瘤的良恶性和预测预后。Qin et al[7]进行的一项总共纳入 254 例诊断为转移性肝癌患者的回顾性研究,根据原发肿瘤的来源将患者分为 3 组,提取了 5 936 个特征,用于分别建立 3 组的影像组学模型。其中 1、2、3 组的训练队列的 AUC 值分别为 0.938、0.974 和 0.768,测试队列的 AUC 值分别为 0.767、0.768 和 0.750。提示超声影像组学可能是鉴定肝转移性病变来源的有效补充手段。Zha et al[8]的一项回顾性研究纳入了 452 例在同一中心接受前哨淋巴结活检的浸润性乳腺癌患者,并将这些患者分为训练组(n=318)和验证组(n=134),以评估影像组学在预测前哨淋巴结转移中的价值。研究者在患者此前接受的淋巴结常规超声检查中,从肿瘤的感兴趣区域(ROI)提取了总共 1 216 个特征。使用 mRMR 和 LASSO 算法来构建模型对诊断性能进行评估和验证。结果显示其训练队列和验证队列的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.834 和 0.770,提示该模型对于判断前哨淋巴结是否存在转移有较好的预测作用。Li et al[9]对 178 例患者的 181 例肿瘤(67 例恶性和 114 例良性)进行了回顾性研究。研究显示多模态超声影像组学诊断的准确性、敏感性、特异性及 ROC 曲线下面积分别为 84.12%、92.86%、78.80% 和 0.919,认为影像组学在临床乳腺肿瘤的诊断中具有较大潜力。本研究通过分析经病理证实的 258 例患者 361 例乳腺结节灰阶超声图像并从中提取大量定量影像特征,采用 mRMR 特征选择法及 LASSO 算法筛选最优特征子集构建乳腺恶性肿瘤影像组学诊断模型,训练队列及验证队列 ROC 曲线下面积、准确度、灵敏度、特异度分别为 0.84、0.761、0.840、0.715;0.84、0.716、0.823、0.654,与文献报道的研究结果相近。由此认为影像组学可以通过评估大量肉眼无法获取的声学特征,产生更高效,更标准化的流程,极大程度减少对检查者的依赖性,从而客观、无创地判断乳腺结节的良恶性,提高诊断的准确性,可能在临床应用中获益,具有良好的临床应用价值。影像组学特征的稳定性及

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

影像组学预测模型的诊断性能很大程度上取决于对病灶的分割。分割的感兴趣区域可以是整个肿瘤病灶,也可以对肿瘤周围区域及对侧正常乳腺组织区域进行分割[10],手动分割方法是当前大多数影像组学研究较常使用的方法,适合于样本量较小的研究队列,但是该分割方法的缺点是可能会漏掉乳腺肿块周围区域的部分重要信息。因此,后续可通过扩大样本量,采用自动或半自动分割方法进行肿块及其周围区域的分割,比较不同分割方法对灰阶超声影像组学特征模型的稳定性及对乳腺良恶性结节诊断性能的影响。

参考文献

[1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview[J]. Int J Cancer, 2021, doi: 10.1002/ijc.33588.

[2] Zhang B, Tian J, Dong D, et al. Radiomics features of multiparametric MRI as novel prognostic factors in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4259 - 69.

[3] 付甜甜, 蒋卓韵, 丁 红, 等. 计算机辅助超声影像组学预测肝纤维化进程的实验研究[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 3(12): 1131 - 3.

[4] Wang K, Lu X, Zhou H, et al. Deep learning Radiomics of shear wave elastography significantly improved diagnostic performance for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: a prospective multicentre study[J]. Gut, 2019, 68(4): 729 - 41.

[5] Ning Z Y, Luo J X, Xiao Q, et al. Multi-modal magnetic resonance imaging-based grading analysis for gliomas by integrating radiomics and deep features[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(4): 298.

[6] 陈 晨, 孙鹏飞, 郭 君, 等. 人工智能在甲状腺结节良恶性中的诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(7): 585 - 8.

[7] Qin H, Wu Y Q, Lin P, et al. Ultrasound image-based radiomics: an innovative method to identify primary tumorous sources of liver metastases[J]. J Ultrasound Med, 2021, 40(6): 1229 - 44.

[8] Zha H L, Zong M, Liu X P, et al. Preoperative ultrasound-based radiomics score can improve the accuracy of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram for predicting sentinel lymph node metastasis in breast cancer[J]. Eur J Radiol, 2021, 135: 109512.

[9] Li Y, 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 - 71

[10] Obeid J P, Stoyanova R, Kwon D, et al. Multiparametric evaluation of preoperative MRI in early stage breast cancer: prognostic impact of peri-tumoral fat[J]. Clin Transl Oncol, 2017, 19(2): 211 - 8.

Ultrasound-based radiomics model in diagnosing benign and malignant breast nodules

Chen Jianqiong[1], Xiao Rong[2], Zhou Weijun[2], Wu Fangfang[2], Wang Ling[2]

([1]*Dept of Medical Oncology*, [2]*Dept of Ultrasound*, *The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University*, *Hefei* 230022)

Abstract This prospective observational study included 361 benign and malignant breast nodules from 258 women who had underwent breast grayscale ultrasound and had been confirmed pathologically. A total of 396 image features of lesion areas in ultrasonic images were extracted. The radiomic signature was developed using least absolute shrinkage and selection operator algorithms after feature selection using the minimum redundancy maximum relevance method. Receiver operating characteristic curve(ROC) and calibration curve were used to test the performance of the model. The area under the ROC curve (AUC), accuracy, sensitivity, specificity, Youden index for the training cohort were 0.84, 0.761, 0.840, 0.715, 0.603. And the AUC, accuracy, sensitivity, specificity, Youden index for the validation cohort were 0.84, 0.716, 0.823, 0.654, 0.536. The diagnostic results of data from the radiomics model were basically consistent with the actual situation. Radiomics based on grayscale ultrasound performs well in the differentiation of malignant from benign breast nodules which effectively avoids the subjective diagnosis, and has good clinical application value.

Key words radiomics; grayscale ultrasound; breast nodules

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net