

乳腺肿瘤常规超声联合超声造影影像组学特征及其与乳腺癌分子分型相关性的研究进展

龚萱桐 王 勇

摘 要 影像组学是一种从医学影像中高通量地提取影像特征来深入挖掘内部数据信息的技术方法,通过肿瘤分割、特征提取与模型建立来辅助临床对肿瘤进行诊断与治疗。在精准医疗时代,乳腺癌的个体化早期诊治尤为重要。常规超声是诊断乳腺肿瘤的重要影像学方法;超声造影可以实时显示乳腺肿瘤微血管灌注的形态学及功能学变化,在此基础上产生的超声及超声造影影像组学在乳腺肿瘤良恶性鉴别诊断及判断乳腺癌分子分型中具有潜在的临床应用价值。本文就乳腺肿瘤常规超声联合超声造影影像组学特征及其与乳腺癌分子分型相关性方面的研究进行综述。

关键词 超声检查;造影剂;乳腺肿瘤,恶性;分子分型;影像组学

[中图法分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

Research progress of the correlation between conventional ultrasound combined with contrast-enhanced ultrasound radiomics features of breast tumors and molecular types of breast cancer

GONG Xuanton, WANG Yong

Department of Ultrasound, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

ABSTRACT Radiomics is a technique method of utilizing the high-throughput extraction of features from medical images to achieve tumor segmentation, feature extraction and model foundation. It could assist the clinical diagnosis and treatment of tumors by mining, analyzing and predicting a large amount of deep data information. In the era of precision medicine, the early individual diagnosis and treatment of breast cancer are especially important. Conventional ultrasound is an important imaging method for the diagnosis of breast tumors. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can reflect the morphological and functional changes of microvascular perfusion of breast tumors in real time. On the basis of conventional ultrasound and CEUS, the radiomics has potential of clinical application in the differential diagnosis of benign and malignant breast tumors and molecular classification of breast cancer. This paper reviews the correlation between conventional ultrasound combined with CEUS radiomics features of breast tumors and breast cancer molecular typing of breast cancer.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Breast tumor, malignant; Molecular types; Radiomics

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤,也是女性癌症相关死亡的首要因素^[1],因此,乳腺癌的早期诊断和治疗是临床持续关注的热点问题。常规超声是乳腺肿瘤良恶性鉴别诊断和预后评估的重要方法,超声造影可以实时反映肿瘤微血管灌注的形态学及功能学变化,有助于乳腺肿瘤良恶性的鉴别诊断^[2-3]。但由于传统影像学中大量深层次信息未被利用,导致肿瘤诊断准确率不高^[4],且乳腺癌具有明显的肿瘤异质性,不

同分子分型的乳腺癌治疗方式、放化疗敏感性及预后均不同^[5]。影像组学可以对大量影像数据进行深度特征提取,完成量化分析和预测模型构建,进一步将有特征性的医学影像信息与肿瘤基因表达、细胞分子信息等相关联以辅助诊断和治疗。本文就乳腺肿瘤常规超声联合超声造影影像组学特征及其与乳腺癌分子分型相关性的研究进展进行综述。

一、影像组学原理及作用

基金项目:中国博士后科学基金项目(184110);北京协和医学院“协和青年科研基金”项目(2017320015)

作者单位:100021 北京市,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院超声科

通讯作者:王勇,Email:drwangyong77@163.com

2012 年 Lambin 等^[6]首先提出了影像组学的概念,即利用计算机方法从医学影像(CT、MRI、PET-CT、超声等)中高通量地提取大量影像学特征,采用自动、半自动或手动的方法将感兴趣区的医学影像数据转化为可量化的数据信息,进一步探索这些信息与疾病诊断、预后及治疗等方面的关联性。影像组学通过深入挖掘及定量分析医学影像内部的数据信息来辅助临床医师对疾病进行诊断、治疗及预后评估。

二、影像组学技术流程

1. 图像采集与重建:目前影像组学主要是从 CT、MRI 等图像中提取特征,但是不同设备所完成的图像采集与重建有一定差异,在特征提取时会带来一些非肿瘤生物学效应所引起的变化^[7],进而影响结果的真实性。因此,影像组学的首要条件是获取高质量标准化的影像图像。

2. 感兴趣区识别与图像分割:这是影像组学中最关键的一步,同时也是存在很大争议和挑战的一步。在医学影像中,得到肿瘤及疑似肿瘤的区域即感兴趣区识别,采用手动、自动或半自动的方式进一步确定感兴趣区的轮廓即图像分割。但由于许多肿瘤的边界模糊,在实际操作过程中分割结果的重现性较差,且尚无验证分割结果准确性的统一标准,故目前仍无理想的分割方法,使用较多的分割方法是先由计算机辅助边缘检测,然后由有经验的影像医师精确化病灶边缘^[7]。

3. 图像特征提取与量化:通过计算机算法从所选择感兴趣区中提取形态学特征、统计学特征、区域特征及基于模型特征等 4 类特征^[8],实现将医学影像中肉眼观察不到但病变实际存在的隐藏信息转化为多种量化数据,在所提取的大量特征中进一步降维以去除冗余信息,构建可重复性高的影像组学模型。

4. 数据库建立与数据共享:理想情况下的影像组学数据库可以达到多中心、标准化数据共享,实现大数据时代下的疾病精准化诊治。

三、常规超声联合超声造影影像组学的应用

常规超声及彩色多普勒是超声医师诊断疾病最常用的方法。超声造影可以实时显示肿瘤内部微血管结构,具有较高的时空分辨率,能够可视化地显示肿瘤内部微循环特征^[9],在定性评估肿瘤内部灌注情况的同时,还可以对超声造影结果进行后处理分析,实现定量研究。但目前关于常规超声联合超声造影影像组学方面的研究甚少,急需检验其图像是否适用于影像组学分析,以及基于常规超声及超声造影图像提取的影像组学特征是否有助于疾病的诊断、分型及疗效评估。Valdora 等^[10]对 17 篇关于乳腺癌与影像组学方面的文献进行总结,结果显示仅 1 篇文献回顾性分析了浸润性导管癌的超声影像组学特征。Theek 等^[11]从一次超声造影图像中提取了一阶统计量(14 个特征)、纹理特征(30 个特征)、肿瘤血管系统参数(15 个特征)和小波特征(176 个特征)共 235 个特征,用来评估基于超声造影图像的影像组学分析是否能够区分三种异种移植小鼠肿瘤模型,结果显示模型采用四折交叉验证方案训练后,分类准确率为 82.1% (95% 可信区间 0.64~0.92),说明可以利用超声造影图像数据进行影像组学特征提取分析,有助于肿瘤的诊断。该研究表明超声造影影像组学特征分析在肿瘤诊断方面具有潜在的

发展前景。但是该研究不是基于人体的研究,存在一定局限性。Li 等^[12]纳入 10 篇关于超声造影及超声造影联合常规超声对乳腺病变诊断价值的 Meta 分析,结果显示超声造影或超声造影联合常规超声对乳腺良恶性病变的鉴别诊断均优于常规超声(超声造影 vs. 常规超声:特异性分别为 0.86 和 0.72,敏感性分别为 0.93 和 0.87;超声造影联合常规超声 vs. 常规超声:特异性分别为 0.86 和 0.80,敏感性分别为 0.94 和 0.87),该研究表明常规超声在乳腺病变良恶性鉴别诊断中具有较高价值,而超声造影有助于进一步鉴别诊断。影像组学可以进一步深入挖掘图像中隐藏的病变特征,并可降低医师诊断过程中的主观性,但是目前尚无关于乳腺良恶性肿瘤常规超声或超声造影影像组学特征分析的文献报道,且由于影像组学研究方法存在较大差异并缺少结果验证标准而面临挑战^[7]。因此,超声相关影像组学特征分析在乳腺肿瘤良恶性鉴别中的诊断价值需要进一步深入研究。

四、常规超声联合超声造影影像组学特征与乳腺癌分子分型的相关性研究

临床根据乳腺癌细胞是否表达雌激素受体、孕激素受体和人类表皮生长因子受体 2 将乳腺癌分为 luminal A 型、luminal B 型、Her2 过表达型、三阴型 4 种分子亚型,不同分子亚型的乳腺癌治疗方案、治疗效果和预后均存在差异^[13],因此术前对乳腺癌进行分子亚型评估具有重要意义。目前,乳腺癌术前最常用的诊断方法为穿刺活检,但由于肿瘤的异质性,穿刺肿瘤组织的病理结果具有局限性^[14],且穿刺活检为有创性诊断方法,故临床需要一种术前可无创评估乳腺癌分子分型的方法。近年来影像组学在肿瘤基因预测、疗效监测及预后评估方面已被证实有一定临床价值^[15],为乳腺癌的术前亚型诊断提供了新方法。

目前应用于乳腺癌分子分型最常用的影像组学方法是基于 MRI 图像进行研究,可在术前预测乳腺癌组织 Ki-67 的表达情况^[16],通过计算机提取乳腺癌影像表型有助于临床预测乳腺癌亚型^[17]。影像组学假设从肿瘤组织内提取的成像数据是发生在基因和分子水平上的机制产物,这些机制与肿瘤组织的基因特征和表型特征均有关^[18]。Guo 等^[19]基于 215 例乳腺浸润性导管癌提出了一种可以定量评估超声特征与乳腺癌生物学特征之间关系的自动影像组学方法,将 38 个超声影像组学特征与乳腺癌患者的临床表型及 144 个基因组信息结合进行分析,结果表明二者具有较强的相关性。李佳伟等^[20]从 204 例乳腺浸润性导管癌二维超声图像中筛选出 54 个定量影像组学特征,其预测乳腺癌激素受体表达的准确率达 67.7%。以上研究表明肿瘤特征可以通过超声影像在遗传和细胞水平上提取。Lowerison 等^[21]提出了一种分析肿瘤非线性增强超声图像一阶散斑统计量的方法,结果表明该方法可以量化肿瘤灌注情况,进而区分肿瘤治疗前后的不同,由于超声造影主要反映肿瘤内部微血管灌注情况,该方法可能有助于临床检测肿瘤治疗效果。以上研究表明常规超声及超声造影影像组学在判断乳腺癌预后中具有一定潜力。

五、总结

在个体化精准医疗与大数据的时代,应运而生的影像组学

技术发展迅速,常规超声及超声造影作为乳腺肿瘤诊断中的重要方法,其图像的影像组学特征在乳腺肿瘤良恶性鉴别及预测乳腺癌分子分型中具有一定的研究前景,但由于目前相关研究较少,且超声图像质量对操作者的依赖性强,限制了结果的重现性,本研究领域需要大样本量的研究及标准化操作流程来检验常规超声联合超声造影影像组学的临床应用价值。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Li X, Li Y, Zhu Y, et al. Association between enhancement patterns and parameters of contrast-enhanced ultrasound and microvessel distribution in breast cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 15(4): 5643-5649.
- [3] Li Q, Hu M, Chen Z, et al. Meta-analysis: contrast-enhanced ultrasound versus conventional ultrasound for differentiation of benign and malignant breast lesions[J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(5): 919-929.
- [4] Arnaout A, Catley C, Booth CM, et al. Use of preoperative magnetic resonance imaging for breast cancer: a Canadian population-based study[J]. JAMA oncol, 2015, 1(9): 1238-1250.
- [5] Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing[J]. N Engl J Med, 2012, 366(10): 883-892.
- [6] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Ca, 2012, 48(4): 441-446.
- [7] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2015, 278(2): 563-577.
- [8] Zhang L, Chen B, Liu X, et al. Quantitative biomarkers for prediction of epidermal growth factor receptor mutation in nonsmall cell lung cancer[J]. Transl Oncol, 2018, 11(1): 94-101.
- [9] Leng X, Huang G, Ma F, et al. Regional contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) characteristics of breast cancer and correlation with microvessel density (MVD)[J]. Med Sci Monit, 2017, 23(7): 3428-3436.
- [10] Valdora F, Houssami N, Rossi F, et al. Rapid review: radiomics and breast cancer[J]. Breast Ca Res Treat, 2018, 169(2): 217-229.
- [11] Theek B, Opacic T, Magnuska Z, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced ultrasound data[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11359.
- [12] Li Q, Hu M, Chen Z, et al. Meta-analysis: contrast-enhanced ultrasound versus conventional ultrasound for differentiation of benign and malignant breast lesions[J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(5): 919-929.
- [13] Huo D, Hu H, Rhie SK, et al. Comparison of breast cancer molecular features and survival by African and European ancestry in the cancer genome atlas[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(12): 1654-1662.
- [14] Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics[J]. Phy Med Biol, 2016, 61(13): 150-166.
- [15] Huang Y, Liu Z, He L, et al. Radiomics signature: a potential biomarker for the prediction of disease-free survival in early-stage (I or II) non-small cell lung cancer[J]. Radiology, 2016, 281(3): 947-957.
- [16] Liang C, Cheng Z, Huang Y, et al. An MRI-based radiomics classifier for preoperative prediction of Ki-67 status in breast cancer[J]. Acad Radiol, 2018, 25(9): 1111-1117.
- [17] Li H, Zhu Y, Burnside ES, 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, 11(5): 16012.
- [18] Limkin EJ, Sun R, Dercle L, et al. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology[J]. Ann Oncol, 2017, 28(6): 1191-1206.
- [19] 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 Ca, 2018, 18(3): 335-344.
- [20] 李佳伟, 时兆婷, 郭翌, 等. 超声影像组学对浸润性乳腺癌激素受体表达预测价值的探究性研究[J]. 肿瘤影像学, 2017, 26(2): 128-135.
- [21] Lowerison MR, Tse JJ, Hague MN, et al. Compound speckle model detects anti-angiogenic tumor response in preclinical nonlinear contrast-enhanced ultrasonography [J]. Med Phys, 2017, 44 (1) : 99-111.

(收稿日期: 2019-07-06)

《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行,月刊。为“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”、“中国科技论文统计源期刊”、“中国科技核心期刊”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、临床报道、病例报道、述评、专家讲座、工程技术及译文等栏目,以各级超声医学工作者、相关临床专业医师及医学院校师生为主要读者对象。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R;邮发代号 78-116。

每期定价:19元,全年228元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路74号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010

电话:023-63811304 023-63693117 Email:lcscq@vip.163.com