

超声组学对 BI-RADS 4 类乳腺良恶性病变的鉴别诊断价值

罗伟权 黄晓文 曾福强 陈 湘

摘要 目的 探讨超声组学对 BI-RADS 4 类乳腺良恶性病变的鉴别诊断价值。方法 前瞻性收集我院经穿刺活检病理证实的 BI-RADS 4 类乳腺病变患者 223 例,分为训练样本 114 例(良性 81 例,恶性 33 例)和验证样本 109 例(良性 70 例,恶性 39 例)。基于训练样本建立乳腺病变的超声组学评分指标。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,定量评估超声组学评分鉴别 BI-RADS 4 类乳腺病变良恶性的诊断效能,计算其敏感性和特异性;并于验证样本中验证其诊断效能。**结果** 纳入的 223 例病例中,恶性比例为 32.29%。训练样本和验证样本的恶性比例分别为 28.95%、35.78%。超声组学评分在训练样本和验证样本的曲线下面积及其 95% 可信区间分别为 0.826(0.743~0.909)和 0.810(0.723~0.898)。在训练样本中,超声组学评分鉴别 BI-RADS 4 类乳腺病变良恶性的敏感性和特异性分别为 78.79% 和 81.48%;在验证样本中,其对应的敏感性和特异性分别为 66.67% 和 82.86%。**结论** 超声组学评分在鉴别 BI-RADS 4 类乳腺良恶性病变中有一定诊断价值。

关键词 超声组学;乳腺肿瘤,良恶性;BI-RADS 4 类;鉴别诊断

[中图分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

Differential diagnostic value of ultrasonics in benign and malignant breast lesions of BI-RADS category 4

LUO Wei-quan, HUANG Xiao-wen, ZENG Fu-qiang, CHEN Xiang

Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong 528400, China

ABSTRACT **Objective** To explore the value of ultrasonics in differential diagnosis of benign and malignant breast lesions of BI-RADS category 4. **Methods** A total of 223 patients with breast lesions of BI-RADS category 4 confirmed by biopsy pathology in our hospital were collected prospectively, and they were divided into the training group ($n=114$, 81 benign cases and 33 malignant cases) and validation group ($n=109$, 70 benign cases and 39 malignant cases). The ultrasonics score of breast lesion was established based on the training group. Receiver operating characteristic (ROC) curve of the ultrasonics score was drawn to quantitatively assess the differential diagnostic efficacy of benign and malignant breast lesions of BI-RADS category 4, the sensitivity and specificity were calculated and verified in the validation group. **Results** Among the 223 cases, malignancy accounted for 32.29%. The malignant proportions in the training and validation groups were 28.95% and 35.78%, respectively. The AUC with 95% confidence interval of the ultrasonics score in the training and validation groups were 0.826 (0.743~0.909) and 0.810 (0.723~0.898), respectively. In the training group, the sensitivity and specificity of ultrasonics scores to distinguish benign and malignant breast lesions of BI-RADS category 4 lesions were 78.79% and 81.48%, respectively. In the validation group, the corresponding sensitivity and specificity were 66.67% and 82.86%, respectively. **Conclusion** The ultrasonics score has a certain value in differential diagnosis of breast lesions of BI-RADS category 4.

KEY WORDS Ultrasonics; Breast tumor, benign and malignant; BI-RADS category 4; Differential diagnosis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,而常规超声是乳腺病变的重要筛查和诊断方法。根据美国放射学会发布的乳腺影像报告和数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS),超声发现的BI-RADS 4类乳腺病变的恶性可能性为3%~94%^[1],跨度非常大。2013版BI-RADS分类标准中,针对BI-RADS 4类乳腺病变均建议穿刺活检以明确其病理性质,但研究^[2]表明,BI-RADS 4类乳腺病变的良性率高达61.2%。另一方面,虽然BI-RADS已系统介绍了乳腺病变的恶性超声征象及分类法,但实际工作中,对于病变超声特征的观察和评估,仍取决于超声医师的主观判断,可能导致较高的假阳性率,引发临床不必要的活检或治疗^[3]。因此,准确鉴别BI-RADS 4类乳腺病变的良恶性极为重要。超声组学是将超声图像转换为高维的可挖掘数据的过程,通过高通量提取大量定量组学特征,以增强诊断、预后或预测的准确性^[4-5]。超声组学特征是由计算机算法提取的微观图像特征,区别于肉眼识别的超声征象,能有效避免肉眼观察导致的主观差异,并能反映肿瘤内异质性和生物学行为^[6]。本研究旨在探讨超声组学对BI-RADS 4类乳腺病变良恶性的鉴别诊断价值。

资料与方法

一、研究对象

前瞻性收集2018年6月至2019年12月我院经穿刺活检病理证实的BI-RADS 4类乳腺病变患者223例,均为女性,年龄24~69岁;设置2018年6月至2019年3月接收的114例患者为训练样本,年龄25~69岁,平均(44.8±7.5)岁,其中良性病变81例,恶性病变33例;设置2019年4月至2019年12月接收的109例患者为验证样本,均为女性,年龄24~68岁,平均(44.4±8.5)岁,其中良性病变70例,恶性病变39例。纳入标准:①病灶活检前2周内行乳腺超声检查;②经活检获得明确病理结果的病灶。排除标准:①病理结果为交界性的病灶;②已接受放射治疗或化学治疗的患者;③超声图像上无法完全显示的病灶。对于存在多个病灶的病例,仅分析具有病理结果的最大病灶,以保证每个观察结果的统计独立性。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用东芝 Aplio 500 彩色多普勒超声诊断仪,PLT-1005BT线阵探头,频率14 MHz。患者取

仰卧位,常规扫查双侧乳腺,记录病灶的数目和位置,观察病灶的形状(卵圆形、圆形或不规则形)、方向(是否与皮肤平行)、边缘(是否光滑)、边界(是否清楚、有无高回声晕)、内部回声(低、等、高或混合)及后方回声(衰减、无变化或增强)等。根据第二版乳腺BI-RADS^[1]对病灶分类进行评估。其中,BI-RADS 4类标准为具有以下至少一个恶性倾向的特征:圆形或不规则形、与皮肤不平行、边缘不光滑、边界不清或有高回声晕、内部为混合回声、后方伴声影。所有病变均由两名具有10年以上乳腺超声检查经验的医师检查和评估。若BI-RADS分类存在争议,由上述两名医师协商决定。

2. 提取超声组学特征:将训练样本的病灶最大切面图像导入人工智能分析软件(Artificial Intelligent Kit, Version 2.2.0, GE公司),勾画病灶轮廓作为感兴趣区(ROI),见图1。由两名具有10年以上超声检查经验的超声医师分别描绘ROI。软件将自动从ROI中提取1044个组学特征。

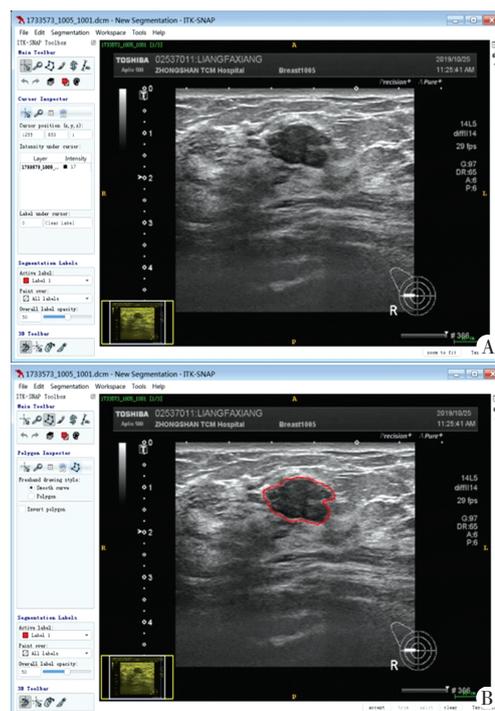


图1 病灶图像导入人工智能分析软件(A)并勾画病变轮廓作为感兴趣区(B)

三、统计学处理

应用R语言3.4.1(<http://www.Rproject.org>)及相应的统计包,“glmnet”包用于最小绝对压缩和选择(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归和Logistic回归分析。LASSO回归分析用于从提取的1044个组学特征中筛选出与恶性病灶相关的特征,通

过 Logistic 回归分析生成相应系数,据此建立超声组学评分公式:超声组学评分 = $\sum_{i=1}^n Xi$,其中 X 是组学特征, n 是特征的数量。据此公式可计算所有病灶的超声组学评分。应用“pROC”绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,以曲线下面积(area under the curve, AUC)定量评估超声组学评分鉴别 BI-RADS 4 类乳腺病变良恶性的诊断效能。基于训练样本,计算超声组学评分鉴别 BI-RADS 4 类乳腺病变良恶性的截断值,计算其敏感性和特异性,并以验证样本验证其鉴别诊断效能。应用“ggplot2”包绘制超声组学评分的条形图,直观显示其对 BI-RADS 4 类乳腺病变良恶性的鉴别诊断效能。

结 果

一、超声组学评分

纳入的 223 例病例中,恶性病变比例为 32.29% (72/223)。训练样本和验证样本的恶性病变比例分别为 28.95% (33/114)、35.78% (39/109)。基于训练样本, LASSO 回归最终获得 9 个有意义的组学特征,据此建立公式:超声组学评分 = $3.55 - 7.09 \times 10^{-6} \times \text{ClusterShade_AllDirection_offset1_SD} + 8.78 \times 10^{-7} \times \text{ClusterShade_angle45_offset3} + 5.74 \times 10^{-7} \times \text{ClusterShade_angle135_offset3} + 0.45 \times \text{GLCMEntropy_AllDirection_offset4_SD} + 6.12 \times 10^{-9} \times \text{HaralickCorrelation_AllDirection_offset7_SD} + 2.51 \times 10^{-4} \times \text{Inertia_angle45_offset8} - 5.08 \times 10^{-3} \times \text{ShortRunHighGreyLevelEmphasis_AllDirection_offset9_SD} - 18.01 \times \text{SurfaceVolumeRatio} + 7.16 \times 10^{-4} \times \text{IntensityVariability}$ 。使用此公式计算训练样本和验证样本中每个病灶的超声组学评分。

二、超声组学评分鉴别 BI-RADS 4 类乳腺病变良恶性的诊断效能

绘制超声组学评分鉴别 BI-RADS 4 类乳腺病变良恶性的 ROC 曲线(图 2)。训练样本和验证样本的 AUC 及其 95% 可信区间分别为 0.826 (0.743~0.909) 和 0.810 (0.723~0.898)。在训练样本中,超声组学评分鉴别 BI-RADS 4 类乳腺病变良恶性的最佳截断值为 -0.108,对应的敏感性和特异性分别为 78.79% 和 81.48%。在验证样本中,其对应的敏感性和特异性分别为 66.67% 和 82.86%。基于截断值绘制超声组学评分在训练样本和验证样本中的条形分布图(图 3),结果显示超声组学评分能够较好地地区分 BI-RADS 4 类乳腺病变良恶性。

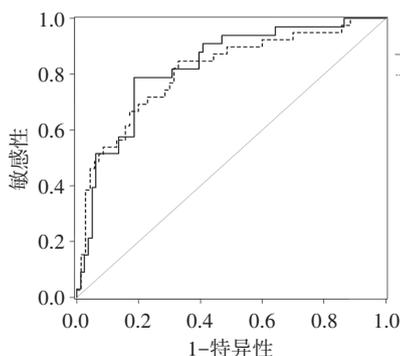


图 2 超声组学评分鉴别训练样本和验证样本中 BI-RADS 4 类乳腺病变良恶性的 ROC 曲线图

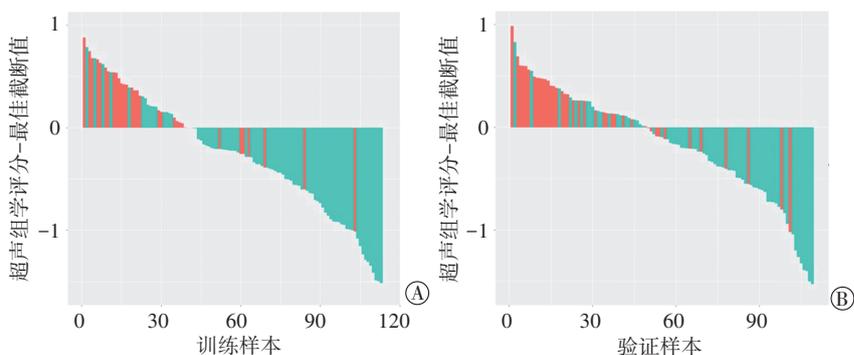


图 3 超声组学评分在训练样本(A)和验证样本(B)中的条形分布图

讨 论

超声图像数据可用于疾病的诊断或预后评估。Guo 等^[7]发现超声组学在监测肝细胞癌基因治疗反应中具有生物标志物的作用。Li 等^[5]研究表明,基于机器学习的多参数超声组学分析方法可帮助区分肝纤维化程度。Hu 等^[8]利用超声组学方法建立肝细胞癌的超声组学评分指标,可用于预测肝细胞癌微血管浸润。本研究中,基于超声图像上提取了 9 个有意义的乳腺病灶组学特征,建立了超声组学评分指标。结果

表明,超声组学评分对乳腺病变良恶性具有较好的鉴别效能,诊断价值属中等水平,并且在验证样本中得以验证(训练样本中 AUC 为 0.826,验证样本中 AUC 为 0.810)。在训练样本中,超声组学评分预测 BI-RADS 4 类乳腺病变的敏感性和特异性分别为 78.79% 和 81.48%;在验证样本中,对应的敏感性和特异性分别为 66.67% 和 82.86%。虽然敏感性有所降低,但特异性无明显变化,说明超声组学评分有助于识别恶性病变,降低误诊率,本研究误诊率低于 20%。研究^[2]表明, BI-RADS 4 类乳腺病变的良性率高达 61.2%。说

明,本研究的超声组学能提高BI-RADS分类法对乳腺病变良恶性的鉴别诊断效能。

本研究建立的超声组学评分指标由9个超声组学特征构成,除了2个形态学特征(Surface Volume Ratio、Intensity Variability)外,其余7个均为纹理特征。说明超声组学评分主要反映病灶图像的纹理特征,而纹理特征正是肿瘤异质性在图像上的微观表现。因此,本研究建立的超声组学评分指标能够反映BI-RADS 4类乳腺病变的异质性,有助于鉴别其良恶性。

目前尚无基于二维超声图像评估乳腺病变良恶性的研究。Shan等^[9]研发了一款基于超声特征的计算机辅助诊断系统,比较多种机器学习方法(包括神经网络、随机森林、决策树等)鉴别乳腺病变良恶性的效能,AUC最高为0.84,准确率最高为78.5%。本研究首次在二维超声图像上应用超声组学方法评估乳腺BI-RADS 4类乳腺病变良恶性,结果表明超声组学评分的诊断价值属中等水平,与Shan等^[9]使用计算机辅助诊断系统的诊断价值相仿。另有研究^[10]在超声弹性图像上应用超声组学方法评估乳腺病变良恶性的敏感性、特异性及AUC分别为85.7%、89.3%及0.917,诊断价值高于本研究的超声组学评分。后期本课题组将探索超声组学联合弹性成像能否进一步提高对BI-RADS 4类乳腺病变的诊断价值。

本研究局限性:①建立的超声组学评分指标是基于我院的数据所得,也仅在医院内部进行验证,后续研究需要进行更大样本量的外部验证以评估超声组学评分对BI-RADS 4类乳腺病变的鉴别诊断价值;②目前已有研究^[11]报道三维图像特征提取的方法,相比常规的二维图像,三维图像可能包含更多有意义的超声组学特征,后续研究将探讨三维超声组学分析对乳腺病变的诊断价值;③仅探讨超声组学在乳腺BI-RADS 4类乳腺病变中的鉴别诊断价值,因此所建立的超声组学评分指标仅适用于BI-RADS 4类乳腺病变,后续研究将更多地探讨超声组学对乳腺病变的诊断及预后的价值。

综上所述,通过超声组学方法建立的超声组学评分指标,对常规超声发现的BI-RADS 4类乳腺病变具有良好的鉴别诊断价值。超声组学有望成为鉴别乳腺病变良恶性的新方法。

参考文献

- [1] Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, et al. BI-RADS (R) fifth edition: a summary of changes [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2017, 98(3): 179-190.
- [2] Elverici E, Barca AN, Aktas H, et al. Nonpalpable BI-RADS 4 breast lesions: sonographic findings and pathology correlation [J]. *Diagn Interv Radiol*, 2015, 21(3): 189-194.
- [3] Gartlehner G, Thaler K, Chapman A, et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(4): CD009632.
- [4] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data [J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [5] Li W, Huang Y, Zhuang BW, et al. Multiparametric ultrasomics of significant liver fibrosis: a machine learning-based analysis [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(3): 1496-1506.
- [6] Lambin P, Leijenaar R, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749-762.
- [7] Guo HL, Chen LD, Li W, et al. Ultrasomics for early evaluation of the tumor response to MicroRNA-122 in a nude mouse hepatocellular carcinoma model [J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39(1): 61-71.
- [8] Hu HT, Wang Z, Huang XW, et al. Ultrasound-based radiomics score: a potential biomarker for the prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(6): 2890-2901.
- [9] Shan J, Alam SK, Garra B, et al. Computer-aided diagnosis for breast ultrasound using computerized BI-RADS features and machine learning methods [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(4): 980-988.
- [10] Zhang Q, Xiao Y, Suo J, 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.
- [11] Feng ST, Jia Y, Liao B, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular cancer: a radiomics model using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(9): 4648-4659.

(收稿日期: 2020-02-17)

免收稿件处理费的通知

为鼓励作者投稿,简便投稿手续,经我刊编委会讨论通过,本刊免收文章稿件处理费。

本刊编辑部