

论 著

基于深度学习技术对三阴性乳腺癌的多模态影像学研究

蔡振德^{1,2} 马捷² 罗慧^{3,*}

1.广东省汕头大学医学院

(广东 汕头 515000)

2.广东省深圳市人民医院放射科

(广东 深圳 518020)

3.广东省深圳市人民医院超声科

(广东 深圳 518020)

【摘要】目的 对比研究数字乳腺X线摄影(DM)在联合人工智能诊断系统(AI)后与超声(US)、动态增强MRI(DCE-MRI)等影像学检查对三阴性乳腺癌(TNBC)的诊断效能,并评估AI的作用。方法 收集TNBC 42例,乳腺良性病例68例,所有病例均有完整术前的DM、US和DCE-MRI检查资料。回顾乳腺DM、US与DCE-MRI影像资料,各得出一组诊断结果;另由AI、AI联合医师分别对DM图像进行诊断,得出两组结果。对比分析5种诊断方法的受试者工作特征曲线、曲线下面积(AUC)、特异度、敏感度、阳性预测值和阴性预测值,并对比各诊断方法的一致性。结果 各诊断方法的AUC值中DM(医师)组最低,而DM(AI+医师)组AUC值最高,为0.770,优于US、DCE-MRI;DCE-MRI与US检查的敏感度最高,但其特异度较差。结论 此研究中DM(医师)联合AI可以有效提高其对三阴性乳腺癌的诊断效能,其综合诊断效能略优于磁共振检查。

【关键词】三阴性乳腺癌;超声;乳腺X线摄影;MRI;人工智能

【中图分类号】R737.9

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.02.030

Multimodal Imaging Study of Triple Negative Breast Carcinoma Based on Deep Learning Technology

CAI Zhen-de^{1,2}, MA Jie², LUO Hui^{3,*}

1.Shantou University Medical College, Shantou 515000, Guangdong Province, China

2.Department of Radiology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

3.Department of Ultrasound, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To compare the diagnostic efficacy of digital mammography (DM) combined with artificial intelligence diagnostic system (AI) with ultrasound (US) and dynamic enhanced MRI (DCE-MRI) in the diagnosis of triple-negative breast neoplasms (TNBC), and evaluate the role of AI. **Methods** 42 cases of TNBC and 68 cases of benign breast cancer were collected. All cases had complete preoperative data of DM, US and DCE-MRI. The data of DM, US and DCE-MRI of breast were reviewed, and a set of diagnostic results were obtained respectively. In addition, the DM images were diagnosed by AI and AI joint radiologist respectively, and two sets of results were obtained. The subject operating characteristic curves, area under curve (AUC), specificity, sensitivity, positive predictive value and negative predictive value of the five diagnostic methods were compared and analyzed, and the consistency of each diagnostic method was compared. **Results** The AUC value of DM (radiologist) group was the lowest, while the AUC value of DM (AI+ radiologist) group was the highest, which was 0.770, better than US and DCE-MRI. The sensitivity of DCE-MRI and US examination was the highest, but its specificity was poor. **Conclusion** In the study, DM (radiologist) combined with AI can effectively improve its diagnostic efficacy in triple-negative breast cancer, and its comprehensive diagnostic efficacy is slightly better than that of MRI.

Keywords: Triple Negative Breast Neoplasms; Ultrasound; Mammography; MRI; Artificial Intelligence

乳腺癌是我国女性中发病率最高的恶性肿瘤^[1]。三阴性乳腺癌(triple-negative breast carcinoma, TNBC)是一种细胞表面雌激素受体、孕激素受体及表皮生长因子受体2表达均为阴性的特殊类型乳腺癌,在乳腺癌中约占15%-20%^[2]。它具有侵袭性强,远处转移发生较早,复发率较高等特点^[3-4];内分泌治疗和药物靶向治疗效果不佳,预后不良^[5-6]。但TNBC对新辅助化疗敏感性较好,早期诊断对治疗方案的选择有重要作用,有利于患者的预后康复^[7,8]。

数字乳腺X线摄影(data mammography, DM)、超声(Ultrasound, US)、动态增强MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)是早期诊断乳腺癌的几种常见检查方法^[9]。由于TNBC缺乏恶性肿瘤的典型影像表现^[5],传统影像学检查,尤其是DM检查,对TNBC诊断效能不高,导致漏诊,耽误患者治疗。

本研究旨在探讨人工智能(artificial intelligence, AI)辅助诊断系统(以下简称AI)在DM对TNBC诊断中的作用,并对比研究乳腺DM(AI)、DM(医师)、DM(AI+医师)、US及DCE-MRI诊断对TNBC的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾2014年4月至2022年1月在深圳市人民医院诊治乳腺疾病并接受手术治疗的患者中,收集TNBC 42例,年龄为51.5±9.2岁;乳腺良性病变68例,年龄44.3±8.9岁;所有病例合计110例,均为女性,共110个病灶。另收集术前完成乳腺DM、US和DCE-MRI检查的

纳入标准:所有病灶均在病灶穿刺术或切除术前完成乳腺DM、US和DCE-MRI检查;其中DM片拍摄体位包括乳腺头足位(cranio-caudal view, CC)、内外斜位(medio-lateral oblique, MLO);影像检查前无乳腺手术、放射治疗和化学治疗等病史。所有病灶均有组织病理结果。排除标准:良性病例中,术后半年内同侧乳腺新发现乳腺癌者;图像质量欠佳,影响诊断。

1.2 设备与检查方法

1.2.1 乳腺X射线检查 采用美国GE公司的DMRPLUS乳腺X射线机,常规拍摄CC位及MLO位。

1.2.2 超声检查 采用飞利浦IU22彩色超声诊断仪,高频线阵探头,频率5-12MHz,仰卧位,双手高举过头,以充分暴露双乳及腋窝。分别对乳腺4个象限、乳晕及腋窝进行多切面扫查。

1.2.3 增强磁共振扫描 采用西门子kyra3.0T超导核磁共振扫描仪,使用4通道乳腺专用测定线圈,取俯卧位。进行平扫及动态增强扫描。增强扫描,静脉注射对比剂钆喷酸葡

【第一作者】蔡振德,男,主治医师,主要研究方向:乳腺影像诊断。E-mail: endece@163.com

【通讯作者】罗慧,女,主任医师,主要研究方向:乳腺及浅表器官超声诊断。E-mail: luoh98@sina.com

胺0.2mmol/kg。

1.2.4 乳腺X射线人工智能辅助诊断系统(AI) 本研究采用由平安科技公司研发的乳腺X线摄影人工智能辅助诊断系统。将110例患者双侧乳腺DM图像以标准协议的Dicom格式作为输入工作站, AI通过系统中的Ipsilateral Branch(同侧双机位模型)、BiLateral Branch(双侧同机位模型), 结合乳腺的对称性, 找出图像上的可疑病灶区域, 并标记病变部位、范围; 同时提取该病灶特征, 根据该诊断模型在深度学习(deep learning, DL)训练时提取病变的病灶特征, 系统做出评分, 结合一定的阈值, 系统最终会输出一个影像报告及数据系统(breast imaging report and data system, BI-RADS)诊断分类, 见图1。

1.3 图像的诊断及分组 回顾性分析68例良性病例及42例TNBC共110个病例的影像资料, DM、MRI、US资料分别由1名高年资放射医师A或超声医师B(乳腺影像诊断工作5年以上, 中级以上职称)审阅, 参考美国放射学会(American college of radiology, ACR)2013年第5版BI-RADS标准出具诊断报告。同时所有病例乳腺CC位及MLO位DM图像上传至乳腺X射线影像辅助诊断系统(AI), AI软件独立作出诊断后, 在图像上标记病变部位及BI-RADS分级。四周后把脱敏的原始DM图像及AI诊断标记后的DM图像再次交给放射医师A审阅、诊断。所有医师在诊断前均不知组织病理结果。

共得出五组诊断结果。在影像诊断结果中, BI-RADS分类1-3类, 作为良性的诊断, 判定为阴性; BI-RADS分类4A-6类作为恶性的诊断(即TNBC), 判定为阳性。

所有病例以组织病理检查结果为“金标准”, 结果为TNBC者, 判定为阳性; 病理结果为良性病变者, 判定为阴性。

1.4 统计分析 采用SPSS 19.0软件, 以组织病理检查结果为金标准, 分析比较各种影像诊断方法(DM(AI)诊断、DM(医师)诊断、DM(AI+医师)、US医师诊断、DCE-MRI医师诊断)对TNBC诊断的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)和ROC曲线下的面积(area under ROC curve, AUC)、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值等; 比较各种诊断方法的诊断一致性采用Kappa检验及配对卡方检验。

Kappa检验的一致性判断: 1、 $\kappa \geq 0.75$, 可以认为一致性较好; 2、 $0.4 < \kappa < 0.75$, 说明一致性一般(中等); 3、 $\kappa \leq 0.4$, 则表明一致性较差。同时, $P < 0.05$, 说明kappa具有统计学意义。McNemar检验(配对卡方检验) $P < 0.05$, 说明两者检验结果有差异。

2 结果

2.1 病理结果110例患者110个病灶 所有病灶病理类型见表1。

2.2 诊断效能 乳腺DM(AI诊断组、医师诊断组、AI+医师诊断组)及US、DCE-MRI的影像诊断结果及病理诊断结果按照BI-RADS分级判定阳性与阴性后, 它们各自判定病例的阳性及阴性例数详见表2。此研究中各诊断方法在的灵敏度、特异度、阴性预测值和阳性预测值见表2。

五组影像学诊断方法的ROC曲线及曲线下面积见表3及图2; 五组影像学诊断方法的P值小于0.05, 说明这几种诊断方法都是有效的, 其中AUC值最高的是DM(AI+医师)诊断方法。病理结果为“金标准”, 五组诊断方法的诊断结果与病理一致性检验结果见表4。

表1 组织病理结果

序号	病理	例数
1	乳腺腺病	28例
2	纤维腺瘤	16例
3	纤维腺瘤样增生	5例
4	导管内乳头状瘤	12例
5	导管内乳头状瘤及纤维瘤	1例
6	炎症(含脓肿)	3例
7	干酪样坏死	1例
8	错构瘤	1例
9	导管轻度扩张, 局灶导管柱状细胞变	1例
10	三阴性乳腺癌	42例
合计		110例

表2 各种影像诊断方法的诊断结果

诊断方法		病理		灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
		阳性	阴性				
DM(AI)	阳性	32	17	76.19%	75.00%	65.31%	83.61%
	阴性	10	51				
DM(医师)	阳性	29	26	69.05%	61.76%	52.73%	76.36%
	阴性	13	42				
DM(AI+医师)	阳性	35	20	83.33%	70.59%	63.64%	87.27%
	阴性	7	48				
US	阳性	39	42	92.86%	38.24%	48.15%	89.66%
	阴性	3	26				
DCE-MRI	阳性	42	38	100.00%	44.12%	52.50%	100.00%
	阴性	0	30				

表3 ROC曲线下的面积

检验结果变量	面积	标准误 ^a	渐近 Sig. ^b	渐近 95% 置信区间	
				下限	上限
DM(AI)	0.756	0.049	0.000	0.660	0.852
DM(医师)	0.654	0.054	0.007	0.549	0.760
DM(医师+AI)	0.770	0.047	0.000	0.678	0.861
超声	0.655	0.052	0.006	0.554	0.757
DCE-MRI	0.721	0.047	0.000	0.628	0.813

注: 检验结果变量:DM(AI),DM(医师),DM(医师+AI),超声,MRI 在正的和负的实际状态组之间至少有一个结。统计量可能会出现偏差。a. 在非参数假设下b. 零假设: 实面积 = 0.5

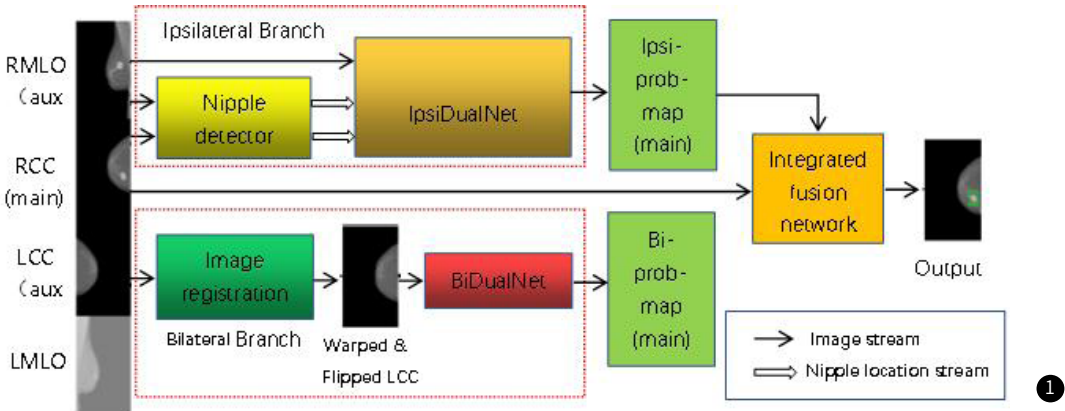


图1 乳腺X线摄影人工智能辅助诊断系统算法结构图

表4 以组织病理学为“金标准”，各种诊断方法的诊断效能评估

序号	诊断组	McNemar(P值)	Kappa值	Kappa((P值)	一致性判断	诊断效果
1	DM(AI)	0.248	0.496	0.000	一致性中等	中等
2	DM(医师)	0.053	0.291	0.002	一致性较差	较差
3	DM(AI+医师)	0.019	0.509	0.000	一致性中等	中等
4	US	0.000	0.264	0.000	一致性较差	较差
5	DCE-MRI	0.000	0.376	0.000	一致性较差	较差

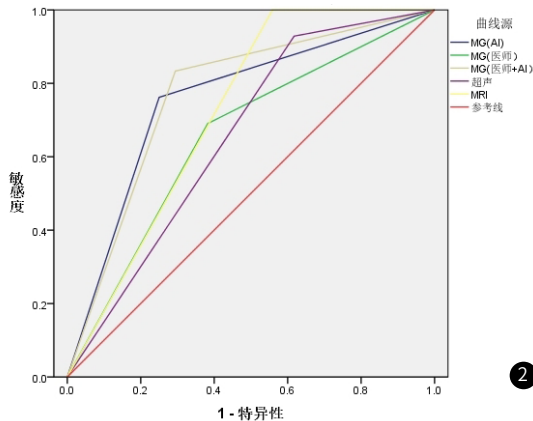


图2 ROC曲线

3 讨论

DM是乳腺癌筛查的最重要影像检查方法之一。本研究中，DM(医师)在TNBC诊断中的灵敏度、特异度都相对较低。由于本组病例为亚洲人种，以致密型乳腺为主^[10]，DM虽然对乳腺病灶微小钙化具有出色的检出能力，但由于DM检查受致密腺体影像较大，常因乳腺腺体重叠导致病灶漏诊，或把重叠的腺体或伪影误诊为阳性病灶，导致敏感度和特异度降低^[11]。然而腺体致密的乳腺患乳腺癌的风险更高^[12]，所以致密的乳腺更不容忽视。随着以DL为代表的AI技术在乳腺影像诊断中的发展，AI在DM图像识别的准确率得到了有效提升^[13]。有研究表明AI对于医师更关注的BI-RADS 3类及以上病灶具有较高敏感度^[14]，可以有效辅助影像科医师提升工作效率，并减少漏诊^[15]。在此研究中，DM(医师)联合AI后，其对TNBC诊断的灵敏度、特异度都有了明显的提升，其AUC值由0.654提高至0.770，甚至略高于磁共振AUC值0.721；这说明在此研究中，AI确实可以有效提升DM(医师)对TNBC的诊断效能。在研究中AI能较好地检测出DM图像中的可疑病灶，能够有效提高医师对病灶识别的稳定性^[9]，可以有效地提高医师诊断的灵敏度和特异度^[16]。

本组资料中DCE-MRI与US对TNBC诊断有很好的灵敏度，分别为100%、92.86%，这反映出它们对TNBC的漏诊比较少，对乳腺疾病诊断有较高的价值，这是由于它们能够不受乳腺密度的干扰，特别是MRI对软组织成像良好，更利于病变形态判断，可从组织成分、形态特点、血液动力学等方面对病灶进行多方面分析^[17]；然而在此研究中，它们的诊断特异度都比较低，假阳性的病例不少，导致其对TNBC综合诊断效能不高。笔者认为造成这个结果的原因有两个，一是US及DCE-MRI对于细微病变，特别是在致密型乳腺中，比乳腺DM诊断对病变的识别率更高，更容易发现非钙化病变中的良恶性难辨的细微异常，如导管异常、血流情况等(见图3)，这常会使医师出于谨慎而过高地评估病灶的分类，使其在良性病例中的误诊率高于DM组。二是本研究收集的所有病例均要求有病理结果，而这常需要至少一种影像检查提示恶性可能，才会进行有创的穿刺等操作获取病理结果，而敏感度更高US及DCE-MRI更容易出现假阳性，这导致所收集病例数据有所偏倚。

本研究显示，在良性病变与TNBC的病例组合中，几种诊断方法中DM(医师)检查是与病理一致性的Kappa值最低的，Kappa值仅0.291，诊断能力较差；而被认为对乳腺病变诊断效能较出色的US、DCE-MRI检查在本研究中的诊断效能都不高，Kappa值均小于0.4，与病理一致性的较差。原因在于其诊断敏感度较高，在良性病例中假阳性也较高。而DM(医师)在联合了AI之后，Kappa值提高至0.509，与病理的一致性提升至中等，对区分TNBC与良性病变有一定的诊断能力；其诊断效能明显高于其它几种方法。笔者认为，这得益于AI能够稳定、快速找到可疑病灶并输出初步评级。这一方面能够让医师减少漏诊病灶；另一方面，AI评级的高低，提醒医师更多关注高危病灶，从而提高医师的诊断准确度。

本研究中乳腺DM(医师)联合AI后，在良性病变与TNBC的病例组合中对TNBC的诊断效能得到有效提高，综合诊断效能甚至可以略优于高昂的磁共振检查。因此，在乳腺DM检查诊断中应用AI辅助诊断，有利于提高放射科医师对TNBC的诊断准确度，适合在临床中推广应用。

参考文献

- [1] 祝淑钗, 韩春. 从乳腺癌发病变化看我国恶性肿瘤的防控重点[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(11): 4.
- [2] 高志艳, 李文新. 三阴乳腺癌的研究及治疗进展[J]. 内蒙古医学院学报, 2016, 038(3): 259-263.
- [3] NAT R G, BALKO J M, MAYER I A, et al. Triple-negative breast cancer: Challenges and opportunities of a heterogeneous disease[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(11): 674-690.
- [4] 赵艳玲, 赵年, 陈涛, 等. 三阴性乳腺癌及非三阴性乳腺癌MRI影像学特点分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(12): 4.
- [5] 罗慧, 栗尤欢, 徐金锋, 等. 三阴性乳腺癌的多模态影像表现[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(31): 4.
- [6] Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. Archives of Gynecology[J], 2015, 293(2): 247-269.
- [7] 周晶, 刘泽华, 谭红娜, 等. 多参数MRI影像学特征术前预测三阴性和非三阴性乳腺癌的价值[J]. 中华放射学杂志2020年54卷12期, 1179-1184页, ISTIC PKU CSCD, 2021.
- [8] 张文, 何兰, 范志豪, 等. 基于术前分期CT的影像组学标签预测三阴性乳腺癌[J]. 放射学实践, 2019, 34(9): 5.
- [9] 龚敬, 郝雯, 彭卫军. 人工智能技术在乳腺影像学诊断中的应用现状与展望[J]. 肿瘤影像学, 2019, 28(3): 5.
- [10] 张兴梅, 张兴华, 张刚, 等. 基于深度学习的乳腺X线肿块自动检测系统诊断乳腺肿块[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(12): 5.
- [11] 陈双庆, 刘晨馨, 沈玉英, 等. MRI快速检查法对致密型乳腺中乳腺癌筛查的应用价值[J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(4): 4.
- [12] Jeffers A M, Sieh W, Lipson J A, et al. Breast cancer risk and mammographic density assessed with semiautomated and fully automated methods and BI-RADS[J]. Radiology, 2017, 282(2): 348-355.
- [13] Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton G E, et al. Image Net classification with deep convolutional neural networks commun ACM[J]. 2017, 60(6): 84-90.
- [14] 哈姆婷, 潘俊, 王洪光, 等. 基于深度学习的乳腺X线摄影病灶检出系统的临床价值[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(12): 5.
- [15] Liu K, Li Q, Ma J, et al. Evaluating a fully automated pulmonary nodule detection approach and its impact on radiologist performance[J]. Radiol Artif Intell, 2019, 1(3): e180084.
- [16] 李欣, 梁森, 黄正南, 等. 乳腺X线AI智能病灶检测[J]. 放射学实践, 2018, 33(10): 4.
- [17] 杨惠嘉, 任章霞, 李凡, 等. 3.0T MRI在诊断三阴性乳腺癌中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(6): 4.

(收稿日期: 2022-11-02)

(校对编辑: 何镇喜)