

综 述

乳腺癌磁共振成像的影像组学研究进展*

1. 中日友好医院放射科(北京协和医学院研究生院)(中国医学科学院) (北京 100005)

刘 璟 马国林

【关键词】乳腺癌; 磁共振成像; 动态增强成像; 影像组学

【中图分类号】R737.9

【文献标识码】A

【基金项目】国家重点研发计划项目(2016YFC0100105, 2016YFC1307001); 国家自然科学基金面上项目(81571641); 国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金项目(81628008)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2019.05.044

通讯作者: 马国林

1 乳腺癌现状

国家癌症中心发布的报告显示, 发达国家和发展中国家女性乳腺癌发病率均排名第1, 女性乳腺癌死亡率在发达国家排名第2, 在发展中国家排名第15^[1]。城市居民生活方式的不断西化, 肥胖率的增高、生育率的降低都是导致城市地区乳腺癌发病率不断增高的危险因素^[1]。由于早期诊断、风险因素的变化及人口老龄化, 乳腺癌的患病率正在增加^[1]。乳腺癌的早期诊断、预测对治疗的反应和预后是临床实践和研究的核

2 影像组学的发展

2.1 影像组学概述 放射成像是用于检测、分类和诊断不同组织特征功能强大的非侵入性工具, 包括X射线, 计算机断层扫描(CT), 磁共振成像(MRI)及正电子发射断层扫描(PET)等。每一种检测工具都基于正常或异常的组织产生不同的组织对比度, 提供不同组织独特的数据。放射科医师利用不同的组织对比度做出诊断, 然而每幅图像包含的信息内容丰富, 其中很多临床医生的眼睛是不可见的, 隐藏的信息产生了放射学纹理。

影像组学(radiomics)是在放射图像上使用纹理和其他分析技术获得, 将其包含的信息和特征转换为可量化的数据, 结合组织的基因型和表型特征进行挖掘以支持诊断^[2-3]。后缀“-omics”是一个起源于分子生物学的术语^[4], 背后的主要思想通过高级纹理和图形分析提取“隐藏”在放射图像内的信息, 从数据中创建一个高维空间。在医学成像研究中, 使用标准的图像(通常是CT或MRI)进行放射组学分析, 通常用于描述纹理的术语有粗糙度, 平滑度等, 但对于数字数据而言, 需要使用更好的分析方法描述其中的信息内容, 因此产生了纹理分析, 部分是基于Claude Shannon在1948年开发的信息理论, 并由Haralick, Galloway等人扩展, 其中包含了不同的统计方法, 在输入数据中包含灰度矩阵运算^[5-6]。历史上, 纹理分析首先应用于航空照片, 然后用于医疗和其他图像。影像组学基于图像的纹理、形状和灰度级统计信息来辨别不同的关系并与临床病理资料相比。将影像组学派生的数据组合其他相关数据, 产生的结果可以改善临床决策支持系统。影像组学的主要挑战是以定量方式最佳地收集和整合各种多模态数据源, 提供更准确且稳健的临床预测^[7]。

2.2 影像组学的流程 影像组学是定量绘图, 即提取、分析和建模与预测目标相关的医学图像特征, 例如临床终点和基因组特征。影像组学研究分为五个阶段: 数据选择、医学成像、特征提取、探索性分析和建模。首先, 根据诊断或治疗计划采集放射图像。其次根据研究目的获取图像中的感兴趣区域, 可以是病变组织也可以是正常组织。感兴趣区域的识别和分割由放射专家手动完成或自动分割软件自动完成。再次是从感兴趣区域提取放射特征, 并基于统计学、滤波和形态学分析产生大量的辐射特征, 创建高维特征空间^[8]。根据研究的标准选择“高度”信息功能。最后是研究的特征分类, 例如区分良恶性肿瘤或恶性肿瘤的生存率。

2.3 影像组学质量评分 影像组学作为一个领域发展迫切需要同质评估标准和报告指南。Lambin等人提出放射医学质量评分的概念^[9]以评估研究质量,引入该分数以帮助评估基于16个关键组分的放射学研究,每一个关键组分中对应相应重要的组成。数值以绝对值和百分比形式报告,其中36个点是最大值,代表100%。大量证据表明,预测模型研究报告的质量目前很差^[10]。预测模型的所有方面均需要全面和清晰的信息报告,以最大限度地减少偏差,增强预测模型的有用性。

3 MR影像组学在乳腺癌的应用

Sinha等人^[11]于1997年在乳腺MRI中首次应用了纹理分析,研究纳入43例乳腺癌患者(良性23例,恶性20例),采用8种纹理特征结合患者年龄和最大强化DCE-MRI参数获得93%的敏感性和95%的特异性。实际上它是放射组学,因为他们将结论与结果或临床变量进行比较。Wang等人^[12]使用形态学和灰度共生矩阵(GLCM)纹理特征结合从DCE-MRI获得的药代动力学参数来对良恶性乳腺肿瘤进行分类,发现GLCM熵、GLCM能量和致密度的纹理特征以及速率常数和血浆体积的药代动力学参数具有最大的区别性,灵敏度和特异性分别为91%和92%。Cai等人^[13]使用基于GLCM的DCE-MRI纹理特征结合表观弥散系数、动力学曲线特征和形态特征来区分234名患者的良性和恶性乳房肿瘤,获得85%的灵敏度和89%的特异性。

Li等人^[3]使用定量影像组学方法证明,计算机提取的基于MR图像的肿瘤表型可以预测侵入性

乳腺癌的分子分型。Guo等人^[14]报道来自癌症基因组图谱和癌症成像档案的91名乳腺癌患者的基因组和放射学数据的整合。放射学特征与临床数据相关,例如:病理分期,淋巴结转移,雌激素受体,孕激素受体和人表皮生长因子受体2的状态等。

Dong^[15]等人发现从解剖学和功能性MRI图像中提取的乳腺癌特异性纹理特征改善了影像组学在预测前哨淋巴结转移中的性能,提示了一种潜在的非侵入性方法用于淋巴结分期。Braman等人^[16]评估基于DCE-MRI的影像组学对肿瘤内和肿瘤周围区域结构分析的预处理能力,以预测117名乳腺癌患者对新辅助化疗的病理完全应答:肿瘤周围影像学显示有助于成功预测治疗前成像中的病理完全应答。Obeid等人^[17]研究发现,在早期乳腺癌的女性患者中,肿瘤周围脂肪与病理性腋窝淋巴结的比例呈正相关。

Whitney等人^[18]收集了508例乳腺肿瘤患者的DCE-MRI图像(212个良性,296个Luminal A乳腺癌),从磁共振图像中自动提取的38个影像组学特征显著地提高了区分的能力,相较于只采用最大径衡量不规则病变,影像组学特征似乎起着重要但不孤立的作用。Liang等人^[19]用分类器预测乳腺癌患者Ki-67状态,得出基于T2WI的影像组学特征的对Ki-67状态的预测优于基于DCE-MRI的结论。Ma等人^[20]回顾377例诊断为浸润性乳腺癌的中国女性,采取了三种不同的分类方法,均证明从乳腺肿瘤DCE-MRI提取的定量放射组学成像特征与乳腺癌Ki67表达有关。

对比增强MRI是乳腺肿瘤纹理分析中最常用的图像,这与临床上放射科医师使用对比增强后MRI

来辨别乳腺肿瘤相一致。由于一些原因,例如,使用不同的磁体强度(1.5或3T),不同的预处理步骤,存储方法和灰度标准化使得各种研究获得的熵、能量等定量纹理值可能难以比较。但可以观察到在区分良性和(或)正常组织时用定量数值,例如熵、能量(均匀性)和对比度的一个增加的趋势^[21]。这些指标可以提供对肿瘤组织异质性的洞察。根据目前的文献,可以推断恶性肿瘤组织比良性肿瘤组织更为异质(高熵,低均匀性和高对比度),并且在病理样品中可见。这种相关性是进一步研究影像组学在临床决策中无创性工具的发展原动力。

关于研究设计,本文参考文献中前瞻性研究很少,研究中的平均患者数为206例,在这些研究中的影像组学特征平均有100个。这些数据可能反映了该研究的新颖性,并强调了未来更大的前瞻性研究的必要性。由于不同回顾性研究所用软件的不同及使用的不同影像组学特征和数量,引起了对影像组学研究中可能缺乏可重复性的合理关注。

总之,影像组学在乳腺癌患者中的应用是一个新兴的转化研究课题,经常在实验设计中被期望可以改善诊断和表征,主要使用的检查技术是MRI。影像组学特征(例如强度、形状、纹理或小波等)提供了关于癌症表型以及肿瘤微环境的信息,与其他临床及治疗相关的数据或基因组数据等不同且互补。当影像组学派生的数据组合和其他相关数据结合,推断出结果数据时,产生准确的基于证据的稳定的临床决策支持系统。研究中存在广泛的方法学差异,因而有很大的改进空间,如使用标准化方法提高研究质量。正如需要先进的计算和统计科学

的人工智能,影像组学也需要高度协作的跨学科、跨机构和国际合作。目前,影像组学与机器学习之间几乎没有重叠,但在不久的将来可以逐步整合以研究肿瘤生物学,对肿瘤进行分类,预测对治疗的反应和预后。需更加仔细地评估与临床结果相关的量化成像特征的前瞻性,提高研究质量,进一步发掘乳腺癌有关影像组学的潜在价值。

参考文献

- [1]Fu Z T,Guo X L,Zhang S W et al.[Incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma in China, 2014] [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2018, 40(8): 566-571.
- [2]Lambin P,Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. European journal of cancer (Oxford, England: 1990), 2012, 48(4): 441-446.
- [3]Li H, Zhu Y, Burnside E S, 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, 2: 16012.
- [4]Aerts H J W L, Velazquez E R, Leijenaar R T H, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J]. Nature Communications, 2014, 5(1): 4006.
- [5]Shannon C E. A mathematical theory of communication[J]. Bell Systems Technical Journal, 1948, 27(4): 623-656.
- [6]Haralick R M, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification[J]. IEEE Transactions on Systems Man & Cybernetics, 1973, SMC3(6): 610-621.
- [7]Lambin P, Zindler J, Vanneste B G L, et al. Decision support systems for personalized and participative radiation oncology[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2017, 15(109): 131-153.
- [8]Gillies R J, Kinahan P E, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577.
- [9]Lambin P, Rth L, Deist T M, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2017, 14(12): 749-762.
- [10]Moons Karel G M, Altman Douglas G, Reitsma Johannes B et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration[J]. Ann. Intern. Med., 2015, 162: W1-73.
- [11]Sinha S, Lucas-Quesada F A, DeBruhl N D et al. Multifeature analysis of Gd-enhanced MR images of breast lesions[J]. J Magn Reson Imaging, 1997, 7(6): 1016-1026.
- [12]Wang Teh-Chen, Huang Yan-Hao, Huang Chiun-Sheng, et al. Computer-aided diagnosis of breast DCE-MRI using pharmacokinetic model and 3-D morphology analysis[J]. Magn Reson Imaging, 2014, 3(32): 197-205.
- [13]Cai Hongmin, Peng Yanxia, Ou Caiwen et al. Diagnosis of breast masses from dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR: a machine learning approach[J]. PLoS ONE, 2014, 9: e87387.
- [14]Guo Wentian, Li Hui, Zhu Yitan et al. Prediction of clinical phenotypes in invasive breast carcinomas from the integration of radiomics and genomics data[J]. J Med Imaging (Bellingham), 2015, 2(4): 041007.
- [15]Dong Yuhao, Feng Qianjin, Yang Wei, et al. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer based on radiomics of T2-weighted fat-suppression and diffusion-weighted MRI[J]. Eur Radiol, 2018, 28: 582-591.
- [16]Braman Nathaniel M, Etesami Maryam, Prasanna Prateek et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI[J]. Breast Cancer Res., 2017, 19: 57.
- [17]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: 211-218.
- [18]Whitney Heather M, Taylor Nathan S, Drukker Karen et al. Additive Benefit of Radiomics Over Size Alone in the Distinction Between Benign Lesions and Luminal A Cancers on a Large Clinical Breast MRI Dataset. [J]. Acad Radiol, 2019, 26: 202-209.
- [19]Liang Cuishan, Cheng Zixuan, Huang Yanqi et al. An MRI-based Radiomics Classifier for Preoperative Prediction of Ki-67 Status in Breast Cancer[J]. Acad Radiol, 2018, 25: 1111-1117.
- [20]Ma W, Ji Y, Qi L et al. Breast cancer Ki67 expression prediction by DCE-MRI radiomics features[J]. Clin Radiol, 2018, 73: 909. e1-909. e5.
- [21]Gatenby Robert A, Grove Olya, Gillies Robert J, Quantitative imaging in cancer evolution and ecology[J]. Radiology, 2013, 269: 8-15.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2018-01-19