

超声影像组学结合生物学标志物在乳腺癌预后中的应用进展

隋琳¹, 欧笛², 陈晨³, 赖敏⁴, 徐栋^{1,2}

(1. 温州医科大学, 浙江 温州 325035; 2. 浙江省肿瘤医院, 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022; 3. 皖南医学院, 安徽 芜湖 241000; 4. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053)

摘要: 乳腺癌生物学标志物主要包括 ER、PR、HER2 和 Ki-67 等, 其表达与预后紧密相关。近年来, 随着影像组学的发展, 基于超声图像的影像组学研究在预测乳腺癌预后相关方面也取得了一定的成果。全文总结近几年超声影像组学结合生物学标志物在乳腺癌预后方面的研究进展。

关键词: 乳腺癌; 超声影像组学; 生物学标志物; 预后

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)03-0186-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.03.B003

Advances on Application of Ultrasound Radiomics and Biological Markers in the Prognosis of Breast Cancer

SUI Lin¹, OU Di², CHEN Chen³, LAI Min⁴, XU Dong^{1,2}

(1. Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 3. Wannan Medical College, Wuhu 241000, China; 4. Zhejiang Chinese Medical University The 2ND Clinical College, Hangzhou 310053, China)

Abstract: The expressions of breast cancer biological markers, including ER, PR, HER2 and Ki-67, are closely related to the prognosis of patients. Recent studies have shown that the radiomics based on ultrasound images can also predict the prognosis of breast cancer patients. This article reviews the recent research progress of ultrasound radiomics combined with biological markers in prognosis of breast cancer.

Subject words: breast cancer; ultrasound radiomics; biological markers; prognosis

据 2020 年全球癌症统计数据显示, 女性乳腺癌已经成为发病率第一的恶性肿瘤^[1]。美国临床肿瘤协会(ASCO)指南^[2]指出, 乳腺癌在分子特性方面表现出高度异质性, 其生物学标志物的表达水平可用于指导临床制定早期乳腺癌内分泌治疗及化疗方案。此外, 生物学标志物的表达也与乳腺癌的预后紧密相关^[3]。

超声检查具有便捷、无辐射、可重复性高等优点, 弥补了乳腺 X 线检查在致密型乳腺检查中的不足, 在乳腺癌早期诊疗及预后评估中发挥着至关重

要的作用。但是, 如何从超声图像中提取更多有价值的图像信息, 使诊断更可靠、准确是亟待解决的问题。影像组学能够识别医学影像图像上人眼无法判断的特征, 更有助于疾病诊断、病理分型及预后预测等^[4]。本文就超声影像组学结合生物学标志物在乳腺癌预后中的应用进行综述。

1 影像组学概念

2012 年, 影像组学由 Lambin 等^[5]正式提出, 是从医学影像图像中获取特定参数的一种新方法, 能将图像转换为可挖掘的数据进行分析。影像组学不仅可以与临床数据结合, 甚至可以与病理和生物学

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY661, 2022KY641, 2022KY669)

通信作者: 徐栋, E-mail: xudong@zjcc.org.cn

收稿日期: 2023-01-31; **修回日期:** 2023-03-13

标志物结合运用,使研究更接近临床现实,也更能揭示肿瘤的发展,为肿瘤的诊断和治疗决策提供了客观的支持^[6-7]。影像组学大多运用在磁共振成像(MRI)和计算机体层成像(CT)上。近些年,随着超声检查技术的不断提高,超声影像组学也逐渐运用于诊断疾病、评估疗效和预测预后中^[8-10]。影像组学大致步骤分5步:①数据采集:根据研究目的收集来自X线、超声、CT、MRI等检查方法并符合一定质量要求的影像图像。②对感兴趣区进行标注:勾画图像中存在的病灶,即感兴趣区域(ROI)。勾画的方法包括人工分割、半自动分割和全自动分割。③提取图像特征:整个流程的关键步骤。使用不同层数的卷积神经网络从勾画好的ROI中提取不同的影像组学特征。④特征工程:对提取的高通量影像组学特征进行数据清洗,去除数据中无用的噪声数据。⑤模型的构建和验证:通过分类器将特征的相关性进行分类,在此基础上建立模型,再纳入新数据用该模型进行分类并验证模型效能。

2 超声影像组学结合生物学标志物在乳腺癌预后中的应用

2.1 常规超声

常规超声又称为二维超声,利用超声波声束扫描人体组织器官,接收并处理反射的回波信号,从而组成对应的切面图像,并能清晰、实时和直观地显示各个结构。

生物学标志物中的孕激素受体(ER)、雌激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(HER2)和肿瘤细胞增殖指数(Ki-67)具有不同的表达状态,故可将乳腺癌分为:Luminal A型、Luminal B型、HER2过表达型和三阴性乳腺癌。不同分子亚型乳腺癌具有不同的临床病理特征及预后特征。班雪等^[11]研究共纳入263例年轻乳腺癌患者,中位随访127个月。Luminal A、Luminal B、HER2过表达型和三阴性乳腺癌分子亚型乳腺癌患者10年无病生存率(DFS)分别为87.7%、69.4%、84.2%和75.0%($\chi^2=6.404$, $P=0.006$);10年总生存率(OS)分别为96.3%、100.0%、87.1%和88.2%($\chi^2=4.116$, $P=0.026$)。

目前,已有学者们分析常规超声影像组学特征提取并结合生物学标志物预测乳腺癌预后的研究。

Xiong等^[12]基于超声影像组学评分分析影像组学评分与DFS的相关性,结果发现,影像组学评分能较好预测Luminal B型乳腺癌($P<0.01$)和三阴性乳腺癌($P<0.01$)患者的不同预后。此外,三阴性乳腺癌的ER、PR和HER2均为阴性,复发风险高,是一种预后较差的乳腺癌亚型。Wang等^[13]回顾性收集病理证实为三阴性乳腺癌患者的超声图像及临床信息,从每张超声图像中提取并量化了460个影像组学特征,包括纹理特征、形态特征、直方图特征和小波特征,再经多因素回归分析选择与DFS相关的影像组学特征和临床病理特征,将其纳入机器学习模型中进行训练,模型在验证集中的AUC达到0.90(95%CI:0.83~0.95)。该研究结果表明,将超声影像组学特征和临床特征共同纳入的机器学习模型在预测三阴性乳腺癌患者DFS方面具有潜在的应用价值。

术前新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)能够使部分乳腺癌的临床分期降低和肿块缩小,并可降低淋巴结转移率,从而改善乳腺癌患者的预后。病理完全缓解(pathological complete remission, pCR)是NAC疗效评估指标,与预后密切相关,并可作为预测NAC治疗后DFS和OS的早期替代终点^[14]。接受NAC治疗后,pCR比非pCR的乳腺癌患者具有更好的预后^[15]。乳腺癌NAC治疗疗程的时间较长,需要开发无创、重复率高的方法来进行评估及预测疗效。目前,超声影像组学在乳腺癌NAC疗效方面的研究取得了一定的进展。Yang等^[16]从治疗前和治疗早期(完成2个周期NAC后)的超声图像中提取和筛选超声影像组学特征进行多因素分析,筛选出的影像组学特征与Ki-67表达和乳腺癌NAC疗效独立相关。在此基础上建立诺模图,对乳腺癌NAC疗效的预测能力在验证集的AUC为0.866。因此,结合治疗前和治疗早期的Ki-67表达状态与超声影像组学特征在预测乳腺癌经NAC治疗后疗效方面表现良好。

2.2 超声造影

超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)是一种将造影剂通过静脉注入来实时、动态显示组织器官微细血管的成像技术,具有非侵入性、易于获取和对比剂安全的特点。作为传统超声的补充,CEUS对乳腺癌的诊断具有一定的价值。目前基于超声造影结合生物学标志物在乳腺癌预后方面的研究已有许多,如预测淋巴结转移、生存期以及治疗疗

效等^[17-20]。但基于超声造影的影像组学结合生物学标志物在乳腺癌预后方面的应用较少,值得进一步研究。

在乳腺癌中,HER2 阳性、Ki-67 高表达分别提示恶性程度和术后复发率较高,容易发生淋巴结转移,预后较差^[21-22]。一项研究^[23]从 CEUS 图像中提取影像组学特征来对乳腺癌患者的激素受体状态、HER2 状态、Ki-67 状态和肿瘤分级进行评估,建立的预测模型可以辅助临床区分 HER2 和 PR 状态,灵敏度分别为 76.92%、44.74%,特异度分别为 84.75%、88.24%。因此,CEUS 影像组学特征可以评估乳腺癌的生物学标志物的表达状态,进而辅助临床治疗方案的选择及预后的预测等。

2.3 超声弹性成像

超声弹性成像是根据组织具有不同的弹性系数的特性,对其外部或内部施加激励产生不同的应变,经过分析和处理转化为彩色编码成像反映组织的硬度大小。超声弹性成像为疾病诊断、治疗及预后提供了更多辅助临床的有效信息。根据施压方式的不同,可以分为两类,即静态弹性成像和声辐射力弹性成像。声辐射力弹性成像可进一步细分为脉冲声辐射力成像(acoustic radiation force impulse imaging,ARFI)和剪切波弹性成像(shear-wave elastography,SWE)。

淋巴结转移作为影响乳腺癌患者预后的重要预测指标之一,提示患者具有高复发率和低生存率^[24]。部分隐匿性淋巴结转移在初始未被发现,进一步检查后发现,发生淋巴结转移的乳腺癌患者的 DFS 和 OS 较差^[25]。有研究通过影像组学来预测淋巴结转移,提高淋巴结转移的检出率。Jiang 等^[26]从 SWE 图像上提取影像组学特征,并基于分子分型、影像组学特征和超声提示的腋窝淋巴结状态构建影像组学模型,该模型可以很好地区分淋巴结转移组和无淋巴结转移组(C 指数:训练集为 0.845,验证集为 0.817),在训练集和验证集上的诊断能力都明显优于临床模型。因此,影像组学模型对早期乳腺癌患者的腋窝淋巴结分期显示出良好的预测能力。

目前,超声弹性成像在乳腺癌预后方面的研究已取得了一定的成果,而基于超声弹性成像的影像组学结合生物学标志物在乳腺癌预后方面的研究尚未成熟,有待进一步研究探索。

2.4 深度学习

在科技快速发展的时代,人工智能(artificial in-

telligence, AI)已经广泛运用在医学影像领域中,机器学习是其主要的核心技术^[27]。深度学习(deep learning, DL)——机器学习的子集之一,是受人类大脑启发构建的神经网络结构,它可以从医学影像图像中自动学习特征,从而对图像进行更加准确和客观的描述^[28]。传统影像组学的应用很大程度上受到医师专业水平及临床经验的影响,传统图像算法往往也会耗费大量的人力和时间;而利用 DL 可以自动学习不同疾病影像特征,从而减少对医生主观性的依赖,从而提高诊断效能。

随着临床对个性化治疗需求的提高,DL 在乳腺癌预后方面的研究也获得了进一步的进展。Xu 等^[29]回顾性收集 144 例乳腺癌术前超声图像并开发了一种 DL 模型,通过提取术前超声图像特征来预测乳腺癌患者的 HER2 表达,DL 模型在训练集(准确率为 85.79%,AUC=0.87)和验证集(准确率为 80.56%,AUC=0.84)中均取得了良好的预测性能,远远超过临床模型和传统的影像组学模型($P<0.05$)。Zhang 等^[30]构建了基于超声图像的乳腺癌诊断和预测分子亚型的 DL 模型,该模型在预测乳腺癌分子亚型上具有良好效果,对三阴性亚型、HER2(+)亚型和激素受体(+)亚型预测的 AUC 分别为 0.864、0.811 和 0.837。DL 模型从超声图像中识别乳腺癌分子层面的特性较为准确,有助于临床实现精准化治疗。

此外,HER2 阳性乳腺癌对 NAC 较为敏感,经治疗后更容易获得 pCR。一项 Meta 分析^[15]表明,经 NAC 后获得 pCR 的乳腺癌具有更好的预后。一项研究^[31]开发了一种 DL 网络来预测 HER2 阳性乳腺癌患者经 NAC 后的治疗效果,该模型在训练集上 AUC 为 0.986(95%CI:0.977~0.995),两个外部验证集上分别为 0.902(95%CI:0.856~0.948)和 0.957(95%CI:0.924~0.990),显著性高于临床模型(AUC:0.524~0.588, P 均 <0.05),DL 未来有望成为预测经 NAC 治疗的 HER2 阳性乳腺癌疗效的有效方法。Jiang 等^[32]以 NAC 治疗前后超声为基础,建立并验证用于乳腺癌 NAC 术前 pCR 评估的 DL 影像组学诺模图模型,由治疗前提取影像组学特征、治疗后通过 DL 和手工制作提取影像组学特征,对提取并分析后的影像组学特征与临床 N 分期和 PR 表达状态结合构成,该模型在训练集中准确率、灵敏度和特异度分别为 85.39%、93.81%和 81.48%,在验证集中准确率、灵敏

度和特异度分别为 83.90%、89.33% 和 81.37%。此外,该模型在预测激素受体阳性/HER2 阴性、三阴性和 HER2 阳性亚型中,AUC 分别为 0.90、0.93 和 0.95。因此,该模型提供了一种较准确评估 pCR 的手段,为个体化治疗提供了有更多临床价值的信息。

3 总结与展望

ER、PR、HER2、Ki-67 等作为乳腺癌个体化诊疗及评估预后的重要生物学标志物在临床上越来越受到重视。在科技快速发展的精准化时代,超声影像组学作为一种无创、高效的方法,结合生物学标志物在乳腺癌预后预测方面展现出了巨大的潜力。在既往的研究中,影像组学特征的提取大多都是人工操作,除了费时费力外,还可能会导致肿瘤周围信息的丢失,同时超声图像的质量依赖于操作者,结果也会受到影响。因此,在该领域未来的研究中,AI 研究应进一步深入,此外可以使常规超声、自动乳腺容积超声成像、超声造影、弹性超声等多种超声成像技术联合,进行多模态超声影像组学研究,也可以联合其他放射影像组学方法,提取并分析更多的影像组学特征来结合生物学标志物进一步提高对乳腺癌预后的预测效能,以便更好地指导临床决策以及监测治疗过程中疾病演变。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Andre F, Ismaila N, Allison KH, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16):1816-1837.
- [3] Ronchi A, Pagliuca F, Zito Marino F, et al. Current and potential immunohistochemical biomarkers for prognosis and therapeutic stratification of breast carcinoma[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 72:114-122.
- [4] Tomaszewski MR, Gillies RJ. The biological meaning of radiomic features[J]. Radiology, 2021, 299(2):E256.
- [5] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4):441-446.
- [6] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12):749-762.
- [7] Peng Z, Wang Y, Wang Y, et al. Application of radiomics and machine learning in head and neck cancers[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(2):475-486.
- [8] Li Q, Jiang T, Zhang C, et al. A nomogram based on clinical information, conventional ultrasound and radiomics improves prediction of malignant parotid gland lesions[J]. Cancer Lett, 2022, 527:107-114.
- [9] Wen Q, Wang Z, Traverso A, et al. A radiomics nomogram for the ultrasound-based evaluation of central cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:1064434.
- [10] DiCenzo D, Quiaoit K, Fatima K, et al. Quantitative ultrasound radiomics in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer: results from multi-institutional study [J]. Cancer Med, 2020, 9(16):5798-5806.
- [11] 班雪, 王思源, 杨后圃, 等. 基于分子分型的年轻乳腺癌病人临床病理特征及长期预后研究[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(12):1397-1400.
Ban X, Wang SY, Yang HP, et al. Clinicopathological features and long-term prognosis analysis of different molecular subtypes of breast cancer in young women [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2022, 42(12):1397-1400.
- [12] Xiong L, Chen H, Tang X, et al. Ultrasound-based radiomics analysis for predicting disease-free survival of invasive breast cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11:621993.
- [13] Wang H, Li X, Yuan Y, et al. Association of machine learning ultrasound radiomics and disease outcome in triple negative breast cancer[J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(1):152-164.
- [14] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis[J]. Lancet, 2014, 384(9938):164-172.
- [15] Kong X, Moran MS, Zhang N, et al. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(14):2084-2090.
- [16] Yang M, Liu H, Dai Q, et al. Treatment response prediction using ultrasound-based pre-, post-early, and delta radiomics in neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12:748008.
- [17] 吴豪杰, 张伟, 刘浏, 等. 超声造影联合 HER-2、TPS 对乳腺癌新辅助化疗敏感性的预测价值[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(7):1211-1214.
Wu HJ, Zhang W, Liu L, et al. Predictive value of contrast-enhanced ultrasound combined with HER-2 and TPS detection for sensitivity to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2022, 37(7):1211-1214.

- [18] Szabó BK, Saracco A, Tónczos E, et al. Correlation of contrast-enhanced ultrasound kinetics with prognostic factors in invasive breast cancer [J]. Eur Radiol, 2013, 23 (12): 3228–3236.
- [19] 陈小琴, 翁细金, 孙海琴, 等. 结合免疫组化标记物分析超声造影对乳腺癌预后评估的价值 [J]. 温州医科大学学报, 2022, 52(4): 300–304.
Chen XQ, Weng XJ, Sun HQ, et al. The value of contrast-enhanced ultrasound combined with immunohistochemical markers in the prognostic evaluation of breast cancer [J]. Journal of Wenzhou Medical University, 2022, 52 (4): 300–304.
- [20] 王琰娟, 米成嵘, 王文. 乳腺癌前哨淋巴结的超声造影检查及与乳腺癌组织 ER、PR 和 HER-2 表达的相关性 [J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 35(5): 528–531, 605.
Wang YJ, Mi CR, Wang W. The correlation of contrast-enhanced ultrasound in sentinel lymph node of breast cancer and expression of ER, PR, HER-2 in breast cancer tissues [J]. Journal of Ningxia Medical University, 2013, 35 (5): 528–531, 605.
- [21] Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group [J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(7): 808–819.
- [22] Rakha EA, Pareja FG. New advances in molecular breast cancer pathology [J]. Semin Cancer Biol, 2021, 72: 102–113.
- [23] Bene I, Ciurea AI, Ciortea CA, et al. Radiomic signatures derived from hybrid contrast-enhanced ultrasound images (CEUS) for the assessment of histological characteristics of breast cancer: a pilot study [J]. Cancers (Basel), 2022, 14 (16): 3905.
- [24] Chang JM, Leung JWT, Moy L, et al. Axillary nodal evaluation in breast cancer: state of the art [J]. Radiology, 2020, 295(3): 500–515.
- [25] Wang G, Zhang S, Wang M, et al. Prognostic significance of occult lymph node metastases in breast cancer: a meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 875.
- [26] Jiang M, Li C-L, Luo X-M, et al. Radiomics model based on shear-wave elastography in the assessment of axillary lymph node status in early-stage breast cancer [J]. Eur Radiol, 2022, 32(4): 2313–2325.
- [27] Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: trends, perspectives, and prospects [J]. Science, 2015, 349 (6245): 255–260.
- [28] Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, et al. Artificial intelligence in radiology [J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(8): 500–510.
- [29] Xu Z, Yang Q, Li M, et al. Predicting HER2 status in breast cancer on ultrasound images using deep learning method [J]. Front Oncol, 2022, 12: 829041.
- [30] Zhang X, Li H, Wang C, et al. Evaluating the accuracy of breast cancer and molecular subtype diagnosis by ultrasound image deep learning model [J]. Front Oncol, 2021, 11: 623506.
- [31] Liu Y, Wang Y, Wang Y, et al. Early prediction of treatment response to neoadjuvant chemotherapy based on longitudinal ultrasound images of HER2-positive breast cancer patients by Siamese multi-task network: a multi-centre, retrospective cohort study [J]. Eclinical Medicine, 2022, 52: 101562.
- [32] Jiang M, Li C-L, Luo X-M, et al. Ultrasound-based deep learning radiomics in the assessment of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2021, 147: 95–105.

《肿瘤学杂志》关于论文中基金项目标注的要求

获得基金/课题、计划等资助的论文应在论文首页地脚以“基金项目:”作为标识,注明基金项目名称(标准的书面全称,避免使用不规范的口头缩略语),并在圆括号内注明其项目编号(基金项目批准文号)。

基金项目名称应按照国家有关部门规定的正式名称填写,多项基金应依据基金级别依次列出,其间以“;”隔开。同一基金涉及多个项目,其间以“,”隔开连排,句末不加标点。示例如下:

基金项目:国家自然科学基金(81774233, 81602088);“十一五”国家高技术研究发展计划(2006AA05Z102);浙江省教育科学规划课题(2020SCG307)

凡是标注基金项目的论文,在投稿时应同时邮寄体现基金项目名称及批准文号的相关通知复印件(全文),或扫描件其电子文档以附件形式上传至投审稿系统。