

影像组学在乳腺癌诊断中的应用研究进展

周婷¹, 邹清艺¹, 黄必贵¹, 吴英宁²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

摘要: 影像组学可无创性地捕捉整个肿瘤的完整异质性, 更科学、更准确地评估肿瘤的生物行为。近年来, 影像组学在乳腺癌鉴别诊断、疗效评估、受体状态评估、分子分型和复发预测方面的研究取得了一定的成果。全文总结该领域乳腺 X 线摄影、MRI 影像组学相关研究进展。

关键词: 乳腺癌; 影像组学; 乳腺 X 线摄影; 磁共振成像

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)09-0754-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.09.B006

Research Progress on Breast Cancer Radiomics

ZHOU Ting¹, ZOU Qingyi¹, HUANG Bigui¹, WU Yingning²

(1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, China;

2. The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, China)

Abstract: Radiomics can non-invasively capture the complete heterogeneity of the entire tumor and evaluate the biological behavior of the tumor more rationally and accurately. In recent years, radiomics has achieved considerable results in research of differential diagnosis, efficacy evaluation, receptor status assessment, molecular typing and recurrence prediction of breast cancer. This review summarizes the research progress of mammography and MRI radiomics in clinical application of breast cancer.

Subject words: breast cancer; radiomics; mammography; magnetic resonance imaging

乳腺癌发病人数日益增长, 其预防及治疗至关重要^[1]。影像组学从医学影像中高通量提取定量参数, 是预测肿瘤异质性的可靠且非侵入性的方法。近年来, 影像基因组学是影像组学的一个研究焦点, 其使用人工智能结合临床图像和基因组数据库的信息, 实现了乳腺癌相关研究应用。Fan 等^[2]研究发现, 与 Oncotype DX 复发评分相关的影像基因组学特征能够较好地预测雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性乳腺癌患者的新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 效果及预后情况。转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学研究, 为完整的异质性肿瘤提供逐个体素的成像和遗传信息。不同研究可能存在的方法学不同, 虽然还没有普遍认可的指南, 但影像组学工作流程通常包括以下主要步骤: 临床数据和图像收集; 图像处理; 特征提取 (即获取有关组织的定量信息)、筛选和降维; 模型的建立和验证^[3]。本

文主要针对影像组学中乳腺 X 线摄影和乳腺 MRI 在乳腺癌鉴别诊断、疗效评估、受体状态评估、分子分型和复发预测方面的研究进展作一综述。

1 乳腺癌鉴别诊断

增强乳腺 X 线摄影 (contrast-enhanced spectral mammography, CESM) 通过使用对比剂和在高、低能量采集中创建减影图像, 提高病灶检出率, 特别是在致密型乳腺中^[4]; 磁共振动态增强检查 (dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI) 可清晰显示病灶内部结构特征、浸润范围等, 从而进一步增加病灶检出率, 基于 CESM 和 DCE-MRI 影像组学可无创地定量描述肿瘤的异质性, 增加乳腺癌的早期鉴别诊断的准确性。

Zhou 等^[5]开发一种无创方法来评估乳腺病变的恶性程度。该研究结果显示, 通过乳腺 X 线摄影双视图构建的影像组学-临床参数联合模型取得了良

通信作者: 吴英宁, E-mail: yb20020106@163.com

收稿日期: 2023-06-19; 修回日期: 2023-08-15

好的性能(AUC=0.804),优于单视图模型和无临床参数的模型。Mao等^[6]基于CESM图像,采用三种传统的卷积神经网络,即DenseNet 121、Xception和ResNet 50作为主干架构,并将卷积块注意力模块纳入其中进行分类,构建深度学习模型用于区分良性和恶性乳腺病变,在测试集中实现了AUC=0.970、灵敏度84.8%、特异度100%和准确率89.1%。Lyu等^[7]研究发现,超快速DCE-MRI的影像组学联合人工神经网络可用于BI-RADS 4级乳腺病变的鉴别诊断,构建的分类模型表现出良好的判别性能,AUC值在0.915~0.956之间。

瘤内细胞和瘤周元素之间的相互作用影响肿瘤的演变和进展。Wang等^[8]研究结果显示,基于CESM图像的环形病灶周围影像组学分析可用于鉴别乳腺良恶性病变,其中3 mm环形病灶周围区域可能提供最有价值的信息,在训练集和测试集中均达到最高的AUC,分别为0.990和0.930,与病灶内信息结合后测试集中AUC提升为0.940。Xu等^[9]利用源自DCE-MRI的瘤内和瘤周特征构建的4种影像组学模型,结合瘤内和瘤周特征的影像组学模型,在术前预测浸润性乳腺癌导管内成分AUC值最高。另一项研究认为,在鉴别乳腺原位癌与浸润性癌中,基于DCE-MRI瘤内、瘤周、瘤内联合瘤周的3种影像组学模型预测效能均较好,AUC分别为0.865、0.896和0.922^[10]。

2 乳腺癌新辅助治疗效果评估

绝大多数乳腺癌患者经过有效的NAC治疗进一步提高了生存率,但仍有约10%~35%患者可能对NAC不敏感,5%患者在NAC后疾病进展,患者延迟手术、导致预后不良,并增加治疗成本^[11]。因此,特别是对于短期幸存者,需要一种在NAC之前预测治疗有效性或评估NAC后病理完全缓解(pathological complete response,PCR)的准确方法。

Zhang等^[12]基于CESM图像开发了包含Rad-score和临床风险因素的影像组学列线图,用于局部晚期乳腺癌患者NAC前PCR的预测,结果显示,列线图在测试集中具有良好的预测效能(AUC=0.790)。Mao等^[13]从CESM图像提取10个最佳影像组学特征,并建立瘤内区域+5 mm瘤周区域影像组学模型用以

预测乳腺癌患者NAC效果,在测试集中最大AUC为0.850。姚纯等^[14]构建基于DCE-MRI影像组学模型的Rad-score结合ER、PR的列线图,该模型对预测NAC敏感性具有较好的价值。在训练集中,AUC值较单一影像组学模型提高了约3.8%。Guo等^[15]对比DCE-MRI早期、峰值和延迟相图像的Delta-radiomics模型对乳腺癌患者NAC后PCR的预测价值,结果显示,基于DCE-MRI早期阶段的Delta-radiomics模型显示出最高的AUC(训练集、验证集AUC分别为0.917、0.842),研究进一步添加临床特征,包括激素受体和人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor,HER2),发现Delta-radiomics模型仍然产生最高的AUC(训练集、验证集分别为0.934、0.864)。余雅丽等^[16]分析基于ADC图全容积ROI影像组学模型对乳腺癌患者NAC后PCR的预测能力,结果显示,训练集和验证集中预测PCR的AUC分别为0.870、0.850。该研究结果提示异质性更大、纹理特征越复杂及肿瘤三维形状更趋近于紧密球体的肿块样乳腺癌患者更不易获得PCR。

3 乳腺癌受体状态评估

根据ER、PR、HER2状态和肿瘤细胞的增殖标志物Ki-67的表达指数,乳腺癌可分为4种主要的分子亚型:Luminal A型、Luminal B型、HER2过表达型和三阴性乳腺癌,每一种类型都以特定的标记表达为特征,并且与不同预后和靶向治疗、化疗反应等相关。例如,HER2过表达型乳腺癌与预后不良有关,高Ki-67阳性指数是乳腺癌复发的独立危险因素。因此有必要开发一种无创性评估乳腺癌受体状态的有效方法,以积极改善患者预后。

帅鸽等^[17]从乳腺X线摄影图像提取影像组学特征参数,构建影像组学标签Rad-score,预测222例乳腺癌患者HER2表达情况,研究显示训练集和验证集均有较高的效能(AUC分别为0.927、0.889)。与单参数特征相比,通过多参数MRI建立的影像组学特征可以更好地预测乳腺癌中的HER2表达状态,添加临床危险因素(组织学分级和Ki-67)所开发的临床影像组学列线图,在区分HER2阳性和HER2阴性乳腺癌方面预测效能进一步提升,在训练集和验证集的AUC分别为0.945和0.868^[18]。Bian

等^[19]研究表明,基于多参数 MRI 瘤内和瘤周区域构建的影像组学模型能够识别 HER2 表达状态,且能够进一步区分 HER2 低表达和 HER2 阴性乳腺癌。一项多中心研究比较了临床影像组学模型、影像组学模型和临床模型在识别 HER2 状态方面的性能,在内部验证和外部验证队列中,临床影像组学模型的 AUC 分别为 0.810 和 0.840,识别能力优于单一影像组学模型和临床模型^[20]。研究表明,肿瘤周围区域可以为乳腺 X 线摄影和 MRI 中的瘤内区域提供补充信息,以预测 Ki-67 水平;MRI 在 AUC 和特异度方面表现优于乳腺 X 线摄影,但灵敏度较弱^[21]。

4 乳腺癌分子亚型

临床上,免疫组织化学常用于确定乳腺癌的分子类型,但其具有侵入性,获得的组织样本的分子特征可能无法代表整个肿瘤,有时穿刺标本与术后标本的分子类型不一致。不同分子亚型的生物学特性各不相同,对同一疗法的反应通常不同。例如,激素受体阳性/Luminal 乳腺癌亚型患者 5 年生存率最高,复发风险低,建议手术和内分泌治疗;对于 HER2 过表达型患者,强烈建议进行靶向治疗,以降低复发风险;考虑到三阴性乳腺癌亚型侵袭性强、生存期最差,因其 NAC 敏感性相对较高而被推荐使用^[22]。因此,早期无创性识别分子亚型,可以积极指导乳腺癌患者个性化治疗。

影像组学已被证明是一种可以有效地识别乳腺癌分子亚型的无创方法。Nicosia 等^[23]从 321 例患者中纳入了 205 个恶性乳腺病灶,提取 CESM 图像中影像组学特征用于预测分子亚型,研究发现 NGLDM_Contrast 是唯一与 ER 和 PR 表达均呈正相关的特征,NGLDM_Coarseness 与 Ki-67 表达呈负相关,5 个特征 SHAPE_Volume、SHAPE_Volume(vx)、GLRLM_RLNU、NGLDM_Busyness 和 GLZLM_GLNU 均与 HER2 阳性呈显著性正相关。Xu 等^[24]研究通过 3D 体积成像技术基于原始和小波传输的 DCE-MRI 图像提取影像组学特征,开发融合影像组学特征和临床病理危险因素的联合模型,该模型在区分乳腺癌分子亚型方面表现最优。DCE-MRI 影像组学 RF 模型可以预测浸润性导管乳腺癌分子亚型,且在区分 HER2 过表达类型方面具有最佳预测

性能,AUC 为 0.805;而 XGBoost 模型在区分 Luminal 和三阴性类型方面表现出最佳预测性能,AUC 分别为 0.828 和 0.903^[25]。Zhang 等^[26]提取基于早期 DCE-MRI 的瘤内和瘤周影像组学特征来预测浸润性导管乳腺癌分子亚型,研究发现单独模型和组合模型在多个亚型分类中均表现出合理的区分性能,与单独的临床-影像学模型或影像组学模型相比,具有优化的瘤周影像组学特征的联合模型对浸润性导管乳腺癌的分子亚型具有更高的预测价值。Niu 等^[27]发现乳腺 X 线摄影瘤内联合瘤周影像组学模型显示出对 Luminal A 和 Luminal B 乳腺癌亚型具有较好的预测效能;然而,在预测 HER2 过表达型方面,MRI 则更占优势。

5 预测乳腺癌复发和生存风险

乳腺癌患者发生早期复发转移患者的治疗方案更少、医疗费用更高、生存率更低。因此,监测乳腺癌患者复发转移及远期疗效是临床关注的重点。

近年来,多项研究发现影像组学分析技术具有预测乳腺癌患者术后复发和生存情况的潜能。Luo 等^[28]研究发现乳腺 X 线摄影轴位视图中的影像组学特征[S(1,-1)SumAverg、WavEnLL_s-6]可能通过涉及肿瘤组织中 DNA 复制、细胞周期进程和 DNA 损伤修复等生物学过程,能有效地预测乳腺癌无病生存期。Wang 等^[29]通过整合多组学数据以评估 NAC 和术后放疗后局部晚期乳腺癌患者的无病生存期,研究表明,影像组学可以反映肿瘤微环境中肿瘤细胞分化和细胞组成的差异。Chen 等^[30]研究结果表明临床特征和多参数 MRI (T2WI、ADC、DCE)的融合模型,在评估 ER 阳性/HER2 阴性乳腺癌患者的 Oncotype DX 21 基因复发评分方面,模型预测效能(训练集 AUC 为 0.920)优于其他单一参数模型和临床模型。Lee 等^[31]使用影像组学特征和临床病理学信息预测 40 岁以下女性的早期乳腺癌复发概率,研究发现基于影像组学预测复发的列线图显示出良好的预测能力,尤其是术后 2 年无病生存率。同时还观察到一些被认为是年轻乳腺癌特有的影像组学特征:肿瘤均匀性和肿瘤球形度(低表面积与容积比),ADC 图的肿瘤均匀性与较低的无病生存率有关;ADC 图的聚类趋势与疾病复发呈正相

关。由于这些影像组学特征是通过乳腺 MRI 的纹理分析提取的定量参数,可能更客观地反映肿瘤信息。

6 总结与展望

乳腺癌是一种异质性的疾病,具有独特的分子和形态学特征,紧邻肿瘤的瘤周区域可能具有一些重要的生物学信息(血管生成、淋巴管生成、淋巴管和血管的瘤周侵袭,以及外周乳腺组织内存在的免疫反应,如基质反应和瘤周淋巴细胞浸润)。目前,绝大部分结合瘤周区域的乳腺 X 线摄影和 MRI 相关乳腺癌影像组学研究的模型性能良好,但现有研究大部分为小样本量的单中心研究,影像组学模型缺乏外部数据集独立验证,因此需要一个开源数据库提供大量高标准乳腺癌数据,从而制定标准化影像组学研究过程,增加结果的可重复性。基于影像生物标志物的收集及其与临床信息、分子数据和基因组分析的相关性,该领域未来的研究需要整合多组学方法,进一步提高乳腺癌患者个体化诊疗水平,使患者获益。

参考文献:

- [1] Wu Y, Ma Q, Fan L, et al. An automated breast volume scanner-based intra- and peritumoral radiomics nomogram for the preoperative prediction of expression of Ki-67 in breast malignancy[J]. Acad Radiol, 2023, S1076-6332(23) 00352-5.
- [2] Fan M, Cui Y, You C, et al. Radiogenomic signatures of oncotype DX recurrence score enable prediction of survival in estrogen receptor-positive breast cancer: a multicohort study[J]. Radiology, 2022, 302(3):516-524.
- [3] Liu Q, Hu P. Radiogenomic association of deep MR imaging features with genomic profiles and clinical characteristics in breast cancer[J]. Biomark Res, 2023, 11(1):9.
- [4] Nicosia L, Bozzini AC, Palma S, et al. A score to predict the malignancy of a breast lesion based on different contrast enhancement patterns in contrast-enhanced spectral mammography[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(17):4337.
- [5] Zhou C, Xie H, Zhu F, et al. Improving the malignancy prediction of breast cancer based on the integration of radiomics features from dual-view mammography and clinical parameters[J]. Clin Exp Med, 2022, Nov 21. doi:10.1007/S10238-022-00944-8. [Online ahead of print]
- [6] Mao N, Zhang H, Dai Y, et al. Attention-based deep learning for breast lesions classification on contrast enhanced spectral mammography: a multicentre study[J]. Br J Cancer, 2023, 128(5):793-804.
- [7] Lyu Y, Chen Y, Meng L, et al. Combination of ultrafast dynamic contrast-enhanced MRI-based radiomics and artificial neural network in assessing BI-RADS 4 breast lesions: potential to avoid unnecessary biopsies[J]. Front Oncol, 2023, 13:1074060.
- [8] Wang S, Sun Y, Li R, et al. Diagnostic performance of perilesional radiomics analysis of contrast-enhanced mammography for the differentiation of benign and malignant breast lesions[J]. Eur Radiol, 2022, 32(1):639-649.
- [9] Xu H, Liu J, Chen Z, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics based on dynamic contrast-enhanced MRI for preoperative prediction of intraductal component in invasive breast cancer[J]. Eur Radiol, 2022, 32(7):4845-4856.
- [10] 姜原, 程元甲, 郭丽, 等. 瘤内及瘤周动态增强 MRI 影像组学特征鉴别乳腺原位癌与浸润性癌的可行性研究[J]. 中华放射学杂志, 2022, 56(9):976-981.
Jiang Y, Cheng YJ, Guo L, et al. A feasibility study of classification between breast carcinoma in situ and invasive carcinoma using intratumoral and peritumoral radiomics based on dynamic contrast-enhanced MRI[J]. Chinese Journal of Radiology, 2022, 56(9):976-981.
- [11] Li C, Lu N, He Z, et al. A noninvasive tool based on magnetic resonance imaging radiomics for the preoperative prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(12):7685-7693.
- [12] Zhang K, Lin J, Lin F, et al. Radiomics of contrast-enhanced spectral mammography for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. J Xray Sci Technol, 2023, 31(4):669-683.
- [13] Mao N, Shi Y, Lian C, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for preoperative prediction of neoadjuvant chemotherapy effect in breast cancer based on contrast-enhanced spectral mammography[J]. Eur Radiol, 2022, 32(5):3207-3219.
- [14] 姚纯, 杨志企, 杨佳达, 等. 基于动态增强 MRI 影像组学评分和激素受体的列线图预测乳腺癌新辅助化疗不敏感的价值[J]. 国际医学放射学杂志, 2022, 45(2):130-134.
Yao C, Yang ZQ, Yang JD, et al. A nomogram based on DCE-MRI radscore and hormone receptor status for predicting drug insensitive to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients [J]. International Journal of Medical

- Radiology, 2022, 45(02): 130–134.
- [15] Guo L, Du S, Gao S, et al. Delta-radiomics based on dynamic contrast-enhanced mri predicts pathologic complete response in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(14): 3515.
- [16] 余雅丽, 王晓, 查小明, 等. 基线 ADC 图全容积 ROI 影像组学模型预测肿块样乳腺癌新辅助化疗后获得病理完全缓解的价值[J]. *放射学实践*, 2022, 37(8): 987–994.
- Yu YL, Wang X, Zha XM, et al. Whole volume ROI radiomics analysis of mass-like breast cancer based on pre-treatment ADC images for the prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Radiol Practice*, 2022, 37(08): 987–994.
- [17] 帅鸽, 郁义星, 董佳, 等. 乳腺 X 线影像组学标签在预测乳腺癌 HER2 表达中的价值[J]. *放射学实践*, 2022, 37(1): 41–47.
- Shuai G, Yu YX, Dong J, et al. The value of mammography based radiomics signature for preoperative prediction of HER2 expression in breast carcinoma [J]. *Radiol Practice*, 2022, 37(1): 41–47.
- [18] Xu A, Chu X, Zhang S, et al. Development and validation of a clinicoradiomic nomogram to assess the HER2 status of patients with invasive ductal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 872.
- [19] Bian X, Du S, Yue Z, et al. Potential antihuman epidermal growth factor receptor 2 target therapy beneficiaries: the role of MRI-based radiomics in distinguishing human epidermal growth factor receptor 2-low status of breast cancer [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, Feb 10. doi:10.1002/jmri.28628. [Online ahead of print]
- [20] Fang C, Zhang J, Li J, et al. Clinical-radiomics nomogram for identifying HER2 status in patients with breast cancer: a multicenter study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 922185.
- [21] Jiang T, Song J, Wang X, et al. Intratumoral and peritumoral analysis of mammography, tomosynthesis, and multiparametric MRI for predicting Ki-67 level in breast cancer: a radiomics-based study[J]. *Mol Imaging Biol*, 2022, 24(4): 550–559.
- [22] Lafcı O, Celepli P, Seher Öztekin P, et al. DCE-MRI radiomics analysis in differentiating Luminal A and Luminal B breast cancer molecular subtypes[J]. *Acad Radiol*, 2023, 30(1): 22–29.
- [23] Nicosia L, Bozzini AC, Ballerini D, et al. Radiomic features applied to contrast enhancement spectral mammography: possibility to predict breast cancer molecular subtypes in a non-invasive manner[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15322.
- [24] Xu A, Chu X, Zhang S, et al. Prediction breast molecular typing of invasive ductal carcinoma based on dynamic contrast enhancement magnetic resonance imaging radiomics characteristics: a feasibility study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 799232.
- [25] Sheng W, Xia S, Wang Y, et al. Invasive ductal breast cancer molecular subtype prediction by MRI radiomic and clinical features based on machine learning [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 964605.
- [26] Zhang S, Wang X, Yang Z, et al. Intra- and peritumoral radiomics model based on early DCE-MRI for preoperative prediction of molecular subtypes in invasive ductal breast carcinoma: a multitask machine learning study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 905551.
- [27] Niu S, Jiang W, Zhao N, et al. Intra- and peritumoral radiomics on assessment of breast cancer molecular subtypes based on mammography and MRI [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(1): 97–106.
- [28] Luo C, Zhao S, Peng C, et al. Mammography radiomics features at diagnosis and progression-free survival among patients with breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(10): 1886–1892.
- [29] Wang X, Xie T, Luo J, et al. Radiomics predicts the prognosis of patients with locally advanced breast cancer by reflecting the heterogeneity of tumor cells and the tumor microenvironment[J]. *Breast Cancer Res*, 2022, 24(1): 20.
- [30] Chen Y, Tang W, Liu W, et al. Multiparametric MR imaging radiomics signatures for assessing the recurrence risk of ER+/HER2– breast cancer quantified with 21-gene recurrence score[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 58(2): 444–453.
- [31] Lee J, Kim SH, Kim Y, et al. Radiomics nomogram: prediction of 2-year disease-free survival in young age breast cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(18): 4461.