

微钙化的计算机辅助检测对乳腺癌的诊断价值

王金花, 谭婉嫦, 刘立志, 李立, 伍尧洋

【摘要】 目的:探讨基于乳腺钼靶 X 线片中微钙化的多特征检测的计算机辅助诊断系统(CADS)对乳腺癌的诊断价值。**方法:**搜集钼靶摄影检查发现钙化并经病理证实的 574 例患者的影像资料,其中乳腺癌 321 例列入乳腺癌组,良性病变 253 例列入良性病变组,应用 CADS 获取微钙化点的特征参数:种群密度、沙粒样钙化率及线样分枝状钙化率,采用 ROC 曲线分别分析其独立和联合诊断效能。**结果:**乳腺癌组微钙化上述特征参数值均高于乳腺良性病变组(P 值均 <0.01)。种群密度、沙粒样及线样分枝状钙化率在乳腺癌组的 ROC 曲线下面积分别为 0.715、0.786、0.850,敏感度分别为 78.6%、83.8%、86.9%,特异度分别为 38.2%、50.8%、67.9%,其中线样分枝状钙化率的敏感度、特异度最高($P < 0.01$)。采用 CADS 联合检测 3 项特征参数,ROC 曲线下面积为 0.893,敏感度和特异度分别为 89.8%和 72.1%,均高于单项检测(P 值均 <0.01)。**结论:**检测微钙化的种群密度、沙粒样及线样分枝状钙化率对于乳腺癌的诊断有重要意义。线样分枝状钙化率对于乳腺癌的诊断效率高于其他两项参数。CADS 联合检测 3 项参数可进一步提高诊断效率,有助于提高乳腺癌的早期检出率。

【关键词】 乳腺肿瘤; 微钙化; 诊断; X 线

【中图分类号】 R814.41; R734.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2013)08-0857-04

Value of computer-aided detection for microcalcification for diagnosis of breast cancer WANG Jin-hua, TAN Wan-chang, LIU Li-zhi, et al. Department of Radiology, Nanhai Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangdong 528200, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the performance of the computer aided diagnosis system (CADS) for the detection of breast cancer, based on microcalcification appearance and histopathology. **Methods:** The image data of 574 patients who were found microcalcifications with mammography and proved breast carcinoma (321 cases) and benign lesions (253 cases) by pathology, was detected by CADS with characteristic parameters as follows: population density, rate of fine sand-like calcification and rate of linear branching calcification. The accuracy of microcalcification detection was assessed using areas under receiver operating characteristic curves (AUCs). **Results:** These parameters in malignant group were higher than the benign ($P < 0.01$). ROC areas under the curve were respectively as follows: 0.715, 0.786, 0.850, with sensitivity 78.6%, 83.8%, 86.9%, and specificity, 38.2%, 50.8%, 67.9%. Linear branching-like rate revealed the highest diagnostic efficiency ($P < 0.01$). ROC area under the curve of combined detection was 0.893, with sensitivity of 89.8% and specificity of 72.1%, the result was higher than that of any single parameter ($P < 0.01$). **Conclusion:** Combination of imaging features of microcalcification and CADS might contribute to the diagnosis of early breast cancer.

【Key words】 Breast neoplasms; Microcalcification; Diagnosis; X-rays

乳腺良、恶性病变的钙化各具有一定的特征性,准确认识和描述钙化可以提高乳腺癌的早期诊断率,基于钙化检测的计算机辅助诊断系统(computer aided diagnosis system, CADS)成为研究的热点,提取有意义的钙化点特征并进行良、恶性分类,作为 CADS 技术的核心,是开发和完善 CADS 的关键^[1-3]。笔者开展了系列研究,发现钙化点的种群密度、沙粒样钙化及线样分枝状钙化是反映恶性钙化的重要特征,这与许多文献报道一致^[3-4]。但国内外少见应用 CADS 量化检测这类特征并进行良恶性分类的研究。本文应用

CADS 处理经病理证实的 574 例患者的乳腺钼靶 X 线片资料,提取钙化点并进行上述特征参数检测,分析其独立和联合诊断效能,以研究基于钙化点多特征检测的 CADS 的特点和临床应用价值。

材料与方法

1. 一般资料

搜集经钼靶 X 线检查发现乳腺钙化并经术后病理证实的 574 例患者的影像资料,所有患者均为女性,其中 321 例乳腺癌(乳腺癌组),年龄 21~71 岁,平均 35.2 岁;253 例为乳腺良性病变(良性组),其中纤维腺瘤 133 例,乳腺纤维囊性增生病 94 例,错构瘤 16 例,年龄 21~76 岁,平均 41.4 岁。所有病例均行常规双侧乳腺轴位和斜位摄影。

2. 检查方法

作者单位: 528200 广东,南方医科大学附属南海医院放射科(王金花、谭婉嫦); 510060 广州,中山大学肿瘤防治中心影像介入中心(刘立志、李立、伍尧洋)

作者简介: 王金花(1986—),女,湖北荆门人,硕士研究生,住院医师,主要从事乳腺疾病影像学诊断工作。

通讯作者: 李立, E-mail: li2@mail.sysu.edu.cn

基金项目: 广东省科技计划基金资助项目(2009B030801010)

采用 GE 全数字化平板乳腺 X 线照相机,行常规轴位和平行于胸大肌的斜位摄像。设备电压 22~49 kV,电流:小焦点 40 mA,大焦点 100 mA,最大 500 mA。获得乳腺 X 线片经数字化处理后,再输入 CADs 进行钙化检测分析,计算钙化的种群密度、沙粒样钙化率及线样分枝状钙化率。本研究采用的 CADs 是基于软件 MATLAB7.1 平台开发,运行在 Windows XP 操作系统下,以图形界面为主,显示检测数据和良、恶性判别结果。

3. 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,各组测定结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用两独立样本非参数 Mann-Whitney 检验。对新变量及各单项特征参数进行受试者操作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析,对检测结果作图绘制成 ROC 曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)和标准误;通过 AUC 比较单项和联合检测各项特征参数的诊断价值,并找到最佳诊断临床临界点,以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

4. 判断标准

AUC < 0.5 为无诊断价值, $0.5 \leq \text{AUC} \leq 0.7$ 为诊断准确性较低, $0.7 < \text{AUC} \leq 0.9$ 为诊断准确性较好, AUC > 0.9 表示诊断准确性最高^[5], AUC 值越大,诊断结果越可靠。根据 ROC 曲线,结合各切点的敏感度和特异度结果,选择曲线上最靠近左上方最大的切点为最佳临床诊断界点值。

结 果

1. 两组钙化点特征参数独立检测结果及差异分析

乳腺良、恶性病变的钼靶摄影微钙化经 CADs 处理后更加清晰直观(图 1、2)。乳腺癌组和乳腺良性病变组钙化点的种群密度、沙粒样钙化率及线样分枝状钙化率间差异均具有统计学意义,乳腺癌组的钙化点特征参数值明显高于乳腺良性病变组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组钙化 3 项特征参数检测结果

组别	种群密度 (个/cm ²)	沙粒样钙化率 (%)	线样分枝状钙化率 (%)
恶性组	54 ± 38	53.1 ± 33.2	43.4 ± 29.7
良性组	21 ± 15	31.5 ± 25.8	10.7 ± 5.1

2. ROC 曲线分析特征参数对于乳腺癌钙化的诊断效能评价

乳腺癌微钙化特征参数的 ROC 曲线图显示, AUC(线样分支状钙化率) > AUC(沙粒样钙化率) > AUC(种群密度), 与 AUC = 0.5 比较, 差异具有统计学意义(P 均 < 0.01, 图 3, 表 2)。取敏感度与特异度之和的最大值所对应的分界点为临床诊断临界点, 即选择 ROC 曲线中最靠近左上方的点, 根据统计结果中可能切点的敏感度和特异度计算临界值, 从 SPSS 软件输出的表中查得乳腺癌组钙化点种群密度、沙粒样及线样分枝状钙化率的临界值分别为 32 个/cm²、75.1% 和 56.3%。

3. 钙化点特征参数对于乳腺癌的诊断价值评估

种群密度、沙粒样钙化率及线样分枝状钙化率对乳腺癌的诊断敏感度分别为 78.6%、80.8%、86.9%, 特异度分别为 48.2%、57.8%、69.9%, 诊断符合率分别为 50.1%、62.0%、76.7%, 最佳诊断临床临界点分别为 32 个/cm²、

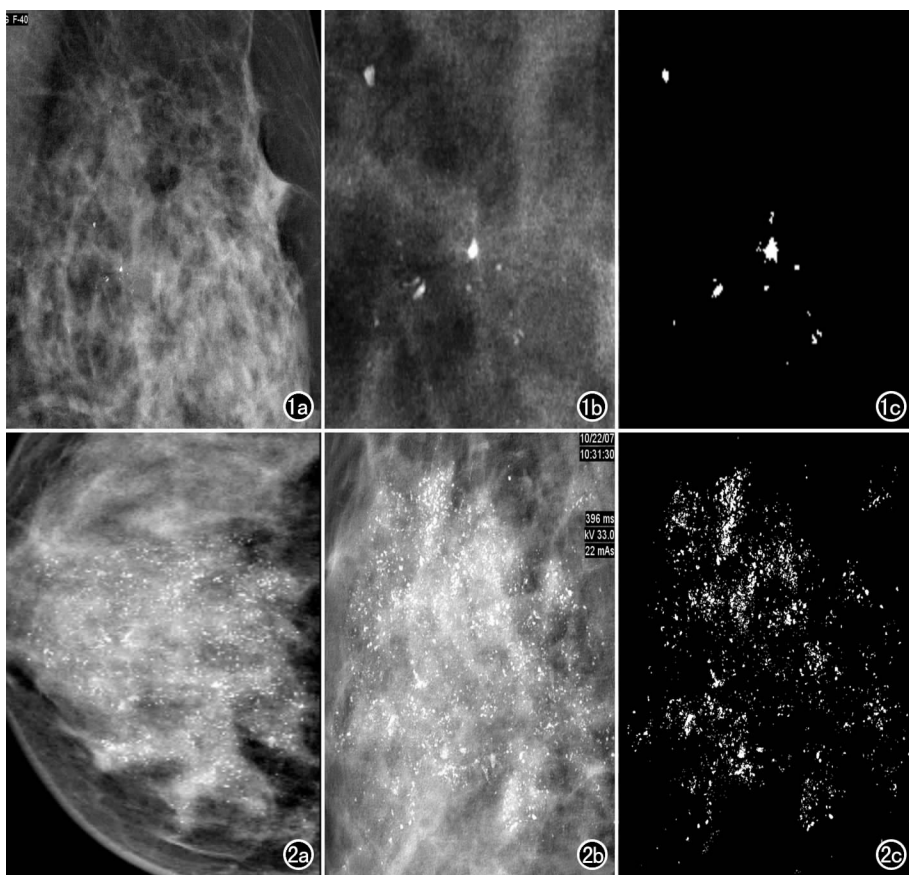


图 1 纤维囊性增生病。a) 乳腺良性病变的钼靶 X 线摄影示病变微钙化点效果图; b) 微钙化区域分割效果图; c) 微钙化点提取效果图显示单位面积微钙化数目少, 多为粗大钙化, 沙粒状钙化少, 无线样分支状钙化。图 2 浸润性导管癌, II 级。a) 钼靶 X 线摄影示恶性病变微钙化点效果图; b) 微钙化区域分割效果图; c) 微钙化点提取效果图显示单位面积钙化数目多, 以沙粒状钙化、线样分支状钙化为主。

表 2 3 种特征参数的 ROC 曲线下面积

参数	曲线下面积	标准误	P 值	面积的 95% 可信区间
种群密度	0.715	0.043	0.000	0.631~0.761
沙粒样钙化率	0.786	0.036	0.000	0.707~0.862
线样分枝状钙化率	0.850	0.049	0.000	0.788~0.911

75.1%和 56.3%。

4. CADS 联合检测钙化点特征参数的诊断效能评估

CADS 联合检测钙化点种群密度、沙粒样钙化率及线样分枝状钙化率 3 项特征参数对良恶性钙化判别的 ROC 曲线(图 4)显示, AUC 为 0.893, 其 95% 可信区间为 0.802~0.976, 敏感度为 89.8%, 特异度为 72.1%, 其诊断效能明显高于较单项检测方法 ($P < 0.01$), 并且敏感度、特异度均高于其他两项联合的检测方法(表 3)。

表 3 3 项特征参数单项检测的诊断价值评估(%)

参数	敏感度	特异度	准确率	临床界点
种群密度	78.6	48.2	50.1	32
沙粒样钙化率	80.8	57.8	62.0	75.1
线状钙化率	86.9	69.9	76.7	56.3

表 4 不同参数组合及联合检测的诊断价值评估(%)

参数	敏感度	特异度	准确率
种群密度+沙粒样钙化率	83.1	50.5	65.4
沙粒样+线样分枝状钙化率	88.7	62.6	70.6
线状钙化率+种群密度	87.9	55.2	66.3
CAD 联合检测	89.8	72.1	80.7

讨 论

目前钼靶 X 线检查为乳腺疾病筛查的首选方法, 特别是对钙化敏感, 对于非肿块型乳腺癌, X 线片中的微钙化常是唯一的恶性征象, 40%~50% 的乳腺癌可见微钙化^[6]。由于有些钙化与组织重叠或太小不易发现, 或医师的视觉疲劳和注意力下降等主观因素都会影响钼靶 X 线平片恶性钙化灶的检出率。CADS 用

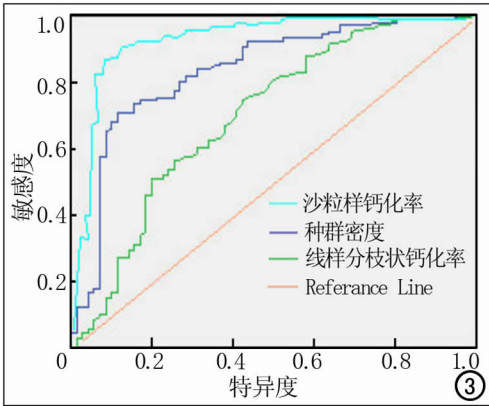


图 3 钙化点 3 项特征参数对钙化性质判别的 ROC 曲线。

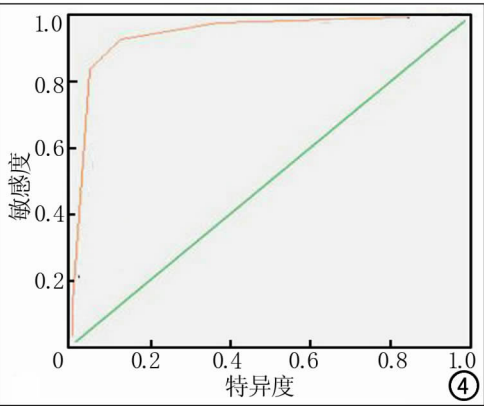


图 4 CAD 联合检测对钙化性质判别的 ROC 曲线。

于检测数字化乳腺 X 片上的病变和微钙化灶, 可以对检测出的钙化点客观量化描述其形态特征, 以此为基础进行良、恶性分类, 避免了对钙化点进行形态描述时受主观因素影响, 有报道称其敏感度可达到 93.2%^[2-3]。因此, 根据美国放射学会制定的“乳腺图像和报告数据库系统”(Breast imaging reporting and data system, BI-RADS) 第 4 版中对于钙化分类的描述, 数目多、泥沙样、线样分枝状是恶性钙化的重要特征^[7], 本研究中我们选取种群密度、沙粒样钙化率、线状钙化率 3 个特征参数量化描述此类特征, 通过 CADS 检测, 探讨基于此类特征开发的 CADS 的临床诊断价值。

影像上广泛认可关于恶性钙化数目的标准, 是 1972 年由 Wolfe 提出, 认为每平方厘米出现 15~20 个钙化点即可判断为恶性钙化^[8]。但随着研究深入, 有学者发现硬化性小叶增生或纤维性小叶增生等可形成弥漫性微粒钙化, 颗粒密度较低, 直径小, 如表现为单侧, 实际工作中常难以与恶性钙化分辨, 容易误诊^[9]。我们通过描述钙化点种群密度量化反映钙化点的数目, 检测结果提示其诊断效能较低, 敏感度为 78.6%, 特异度为 38.2%, 上述数据提示虽然种群密度为影像诊断工作中不容忽视的钙化特征, 但是并不能作为独立因素进行病变性质判断, 恶性钙化的判别受多因素影响呈现多样性, 这和 Murphy 等^[10]研究结论一致。本组研究结果通过 CADS 检测获得, 客观性、可靠性相对较高。

我们根据前期图像分析, 在 CADS 中首次引入沙粒样及线样分枝状钙化率两个特征参数并研究其诊断价值。①沙粒样钙化率: 国内外文献报道中关于泥沙样钙化点对于乳腺病变性质判别的作用存在争议, 有研究发现泥沙样钙化在乳腺癌中发生率约 73.9%^[9], 但也有学者认为泥沙样钙化在良恶性病变中有较大重叠性^[11], 我们的研究表明沙粒样钙化率对于恶性钙化

具有较高的敏感度和特异度, 从客观量化的角度肯定了沙粒样钙化对于乳腺病变性质判别的意义。②线样分枝状钙化率: 美国放射学会制定的“乳腺图像和报告数据库系统”(BI-RADS 系统) 把线状或分支状钙化归为高度怀疑恶性阶段中, Eliazabeth 等^[12] 对 115 例乳腺病变患者的钙化进行病理相关分析, 结果为恶性钙化占线状或分支状组的

53%。本组研究发现,线样分枝状钙化率的敏感度和特异度分别为 86.9%、67.9%,诊断效率优于种群密度和沙粒样钙化率,本研究病例量较大,并且采用 CADs 检测,有力支持了文献中对于线样分枝状钙化点诊断价值的报道^[9,12]。本组研究结果同时证实了沙粒样及线样分枝状钙化率可作为有意义的特征参数引入 CADs。

ROC 曲线分析显示沙粒样钙化率、线状钙化率的临床诊断界点分别为 75.1%、56.3%,一定程度上弥补了相关研究的空白,并且量化的结果提供了病变性质判别更好的参考。

Jiang 等^[13]提取钙化簇中钙化点的数目、单个钙化点的平均有效面积、钙化簇的面积、钙化簇的周长等 8 个参数并通过 CADs 检测,证明诊断效能从人工判别的 0.61 提高到使用计算机辅助识别的 0.75。本组研究表明 CADs 联合检测 3 种特征参数时可以达到敏感度升高、特异度下降不明显、准确率最高的结果,一方面提出了新的钙化点特征参数开发和完善 CADs,另一方面证实通过 CADs 联合检测提高了对恶性钙化判别的诊断效率,提示基于钙化灶特征提取的 CADs 可以作为一种较好的辅助检测和诊断方法应用于临床工作中。

综上所述,笔者认为:检测钙化点的种群密度、沙粒样及线样分枝状钙化率对于乳腺癌的诊断有重要意义。线样分枝状钙化率对于乳腺癌的诊断效率高于其他两种参数。CADs 联合检测上述 3 种参数可进一步提高诊断效率,有助于提高乳腺癌的早期检出率。

参考文献:

- [1] Venta LA, Wiley EL, Gabriel H, et al. Mammographic features of breast tumor[J]. AJR, 1999, 173(2): 309-316.
- [2] Malich A, Fischer DR, Battcher J. CAD for mammography: the technique, results, current role and further developments[J]. Eur Radiol, 2006, 16(7): 1449-1460.
- [3] Giger M, Huo Z, Kupinski M, et al. Computer-Aided diagnosis in mammography[M]. London: SPIE Press, 2000: 915-1004.
- [4] Kallergi M. Mammographic microcalcification clusters[J]. Medical Physics, 2004, 31(2): 314-326.
- [5] 王昌元, 谢晋东, 袁韦德. 受试者操作特征曲线解析特征参数的意义[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37(纪念特刊): 110-114.
- [6] Lawrence W, Bassett MD. Mammographic analysis of calcifications[J]. Radiology, 1992, 30(1): 93-105.
- [7] American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)[M]. Reston: Am College of Radiology, 2003: 101-145.
- [8] Wolfe S, Hermann KP, Grabbe E. Mammography[J]. Eur Radiol, 1972, 15(5): 1027-1036.
- [9] Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification[J]. Eur Radiol, 2005, 15(5): 1027-1036.
- [10] Murphy WA, DeSchryver-Kecskeni K. Isolated microcalcifications in the breast: radiologic pathologic correlation[J]. Radiology, 2008, 127(3): 335-341.
- [11] 孙春杰, 顾岳山, 王晓晶, 等. 乳腺泥沙样钙化病灶 53 例病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2009, 25(4): 364-370.
- [12] Burnside ES, Ochsner JE, Fowler KJ, et al. Use of microcalcification descriptions in BI-RADS 4th edition to stratify risk of malignancy[J]. Radiology, 2007, 242(2): 388-395.
- [13] Jiang Y, Nishikawa RM, Wolerton DE, et al. Malignant and benign clustered microcalcifications: automated feature analysis and classification[J]. Radiology, 1996, 198(3): 671-678.

(收稿日期: 2012-07-05 修回日期: 2013-03-18)

北京大学第三医院第二届全国综合影像诊断高级论坛通知

为促进影像专业医师之间的学术交流,提高疾病的诊断水平,推动影像学事业的发展,北京大学第三医院放射科将举办第二届“全国综合影像诊断高级论坛”。学习内容包括骨关节、腹盆腔、呼吸、心血管、头颈、中枢的影像诊断及新技术应用。届时将邀请多名业界资深专家进行精彩讲座。同时还将开设 CT 引导微创诊疗技术分会场,围绕其在各部位的临床应用、适应证选择、操作技巧等主题开展讲座。

学习结束后颁发国家级继续医学教育证书,学分 10 分。

时间: 2013 年 10 月 11 日至 10 月 13 日。

地点: 北京市北三环中路 57 号远望楼宾馆。

联系人: 郎宁 15611908942; 赵辉 13911626283; 刘颖 15611908504

E-mail: langning800129@126.com sepm@163.com llyulia@yahoo.com.cn

通讯地址: 100191 北京市海淀区花园北路 49 号 北京大学第三医院放射科