

微钙化的计算机辅助分析对乳腺导管原位癌及微浸润的诊断价值

张奕昭, 王金花, 谭婉嫦, 蔡洪明, 杨曦, 李立

【摘要】 目的:探讨在乳腺钼靶 X 线摄影检查中采用计算机辅助检测系统(CAD)对伴有微钙化的乳腺导管原位癌(DCIS)及其微浸润的诊断效能。**方法:**回顾性分析经本院乳腺钼靶 X 线摄影检查发现微钙化并经病理学证实的 654 例乳腺病变患者的病例资料,其中良性病变 451 例,DCIS(有/无微浸润)203 例,使用 CAD 系统进行微钙化特征的提取和分类,比较 14 个特征参数在两组病变的差异,分析 CAD 的诊断效能。**结果:**所有特征参数中线样分枝状钙化数、细颗粒状微钙化率、段样分布、种群密度在两组病变间的差异有统计学意义($P < 0.05$),原位癌及微浸润组的特征参数值较高;四个特征参数对判别两组病变的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.752、0.734、0.729 和 0.714,低于 CAD 系统综合检测法的判别效能(AUC=0.873),其诊断敏感度、特异度和符合率分别为 97.3%、75.8%和 85.1%。**结论:**乳腺导管原位癌及微浸润的微钙化特征具有相对特异性,基于多特征分析的 CAD 系统对该类病变可达到较高的诊断效能,可为乳腺癌早期病变的诊断和临床个性化治疗提供重要的参考依据。

【关键词】 乳腺 X 线摄影; 计算机辅助检测; 微钙化; 乳腺肿瘤; 导管原位癌

【中图分类号】 R737.9; R814.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)12-1196-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.12.020

Performance of computer-aided detection of microcalcifications for ductal carcinoma in situ with or without microinvasion

ZHANG Yi-zhao, WANG Jin-hua, TAN Wan-chang, et al. Department of Radiology, the Affiliated Nanhai Hospital of Southern Medical University, Guangdong 528200, China

【Abstract】 Objective: To explore the diagnostic performance of computer-aided detection (CAD) for breast ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion by detection and classification of microcalcifications on mammography. **Methods:** Data of 654 female patients with breast lesions accompanied with microcalcification on mammography confirmed by pathology were retrospectively studied, including benign lesions in 451 cases and DCIS or DCIS with microinvasion in 203 cases. After an automatic detection of microcalcification features by CAD, the differences of 14 features were compared between the two groups, and the diagnostic performance of CAD was analyzed. **Results:** In all 14 microcalcification features, only 4 (number of linear branching-like microcalcifications, ratio of granular microcalcifications, sample distribution and population density) had significant differences between the two groups ($P < 0.05$), the value of these features tended to be higher in DCIS and DCIS with microinvasion group. Area under the ROC curve (AUC) of the four features were 0.752, 0.734, 0.729 and 0.714, CAD comprehensive method using all features for analysis had the best diagnostic efficacy (AUC=0.873) with sensitivity of 97.3%, specificity of 75.8%, and accuracy of 85.1%. **Conclusion:** Microcalcifications of DCIS and DCIS with microinvasion have relatively characteristic features. Based on comprehensive method using multiple microinvasion features for analysis, the diagnostic performance of CAD can be highly improved, which may facilitate the early detection and personal management of DCIS and DCIS with microinvasion.

【Key words】 Mammography; Computer-aided detection; Microcalcification; Breast neoplasms; Ductal carcinoma in situ

随着乳腺癌筛查工作的广泛开展,作为早期乳腺癌的导管原位癌和原位癌伴微浸润的检出率已由原来的 1% 上升至目前的 15%~25%^[1-2]。导管原位癌是一种基底膜完整的早期肿瘤性导管内病变,原位癌伴

微浸润是原位癌向浸润性导管癌发展的过渡阶段,这类病变的早期诊断和治疗对于乳腺癌的防治具有重要意义^[3],因此,如何提高其早期检出率已成为当前国内外研究的热点。对微钙化敏感的乳腺钼靶 X 线摄影是目前公认的早期诊断此类病变的首选方法,但由于原位癌及原位癌伴微浸润病变常仅表现为微钙化,并且微钙化具有非常小、不规则、形态和分布各异的特点^[4],实际工作中对此类病变的早期识别难度较大,检出率尚不理想。CAD 技术作为近年来乳腺癌早期诊

作者单位: 528200 广东,南方医科大学附属南海医院放射科(张奕昭、王金花、谭婉嫦); 510060 广州,华南理工大学计算机科学与工程学院(蔡洪明、杨曦); 510060 广州,中山大学肿瘤防治中心影像介入中心(李立)

作者简介: 张奕昭(1982-),男,广东潮安人,主治医师,主要从事医学影像诊断工作。

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

基金项目: 广东省科技计划项目(2016B090918066); 佛山市医学类科技攻关项目(2013081750)。

断的研究热点,通过分析微钙化在钼靶 X 线片上形态学、纹理和分布特征等方面的信息,对乳腺癌可达到较高的检出率和较高的恶性判别效能^[5-7],但探讨此类特征对于导管原位癌及其微浸润的诊断价值的专门研究较少,对于此类病变的分类识别也是国内外研究的一个盲点。本研究应用 CAD 方法自动检测导管原位癌及其微浸润病变和良性病变的微钙化并提取其形态、纹理和分布等特征,比较所有特征参数在两组病变间的差异并分析 CAD 对于原位癌及其微浸润的诊断效能。

材料与方法

1. 一般资料

回顾性分析 2013 年 1 月—2016 年 3 月经本院乳腺钼靶 X 线摄影检查发现微钙化的 654 例患者的影像资料。所有患者经穿刺活检或手术病理明确诊断,其中良性病变组 451 例,原位癌及微浸润组 203 例(原位癌 98 例,原位癌伴微浸润 105 例)。所有患者为女性,年龄 20~76 岁,平均 48 岁。

2. 检查方法和计算机辅助检测方法

乳腺 X 线摄影检查采用 Siemens Nammomat 全数字化平板乳腺 X 线机,常规摄取标准头足位和侧斜位片,22~49 kV,小焦点 40 mA,大焦点 100 mA。获得乳腺 X 线片经数字化处理后,再输入计算机辅助检测(computer-aided detection, CAD)系统进行钙化检测分析。

本研究中提取的反映微钙化的形态学、纹理和分布的三类共 14 个特征参数(表 1),来自于前期对乳腺癌微钙化特征的 CAD 研究^[7]。圆度:近似光滑圆形的微钙化灶的个数;线样分支样钙化数:近似直线和/或有分叉的微钙化灶的数目;细颗粒状钙化率(即沙粒样钙化率):粗糙细颗粒状、直径<0.5 mm 的微钙化灶占全部钙化灶的比例;圆度比例:近似光滑圆形的微钙化灶占全部钙化灶的比例;轴比:微钙化的最大直径与最小直径的比值;容积率:微钙化灶的面积与微钙化感兴趣区矩形外接框面积的比值。平均直径:所有微钙化灶的平均直径;总数:提取的微钙化灶的总数目。平均灰度:微钙化灶的平均亮度。簇状分布率、段样分布率、散在分布率、区域型分布率分别表示微钙化灶各种分布类型占有所有类型的比例;种群密度指每平方厘米内微钙化点的个数。

本研究中采用的 CAD 系统是基于美国商业软件 MATLAB7.1 平台开发,可运行于 Windows XP/7/10 操作系统下,以图形界面为主,可显示微钙化特征检测数据和判别分类结果。

表 1 CAD 检测的四类微钙化特征参数

特征类别	特征参数
形态学特征	圆度、线样分支状钙化数、细颗粒状钙化率、圆度比例、轴比、容积率、平均直径、总数目
纹理特征	平均灰度
分布特征	簇状分布率、段样分布率、散在分布率、区域型分布率、种群密度

3. 病理学检查

由两位有经验的病理科医师独立审阅所有病理切片,根据肿瘤细胞核异形的程度、管腔内坏死、核分裂像等对病变进行描述和分级。意见不一致时经讨论达成一致意见。

4. 统计学分析

使用 SPSS 13.0 统计软件。计量资料组间比较采用独立样本非参数 Mann-Whitney T 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。进一步对有统计学差异的各项特征参数对于原位癌及微浸润的诊断价值及 CAD 系统对此类病变的判别效能进行分析,评价方法采用 ROC 曲线分析,计算曲线下面积(area under curve, AUC),检验水准 $\alpha=0.05$,同时计算诊断的符合率、敏感度和特异度。

结果

1. CAD 对两组病变的微钙化分析结果

良性病变组和原位癌及微浸润组的 14 个特征参数检测结果见表 2。统计分析结果显示,仅线样分枝样钙化数、细颗粒状微钙化率、段样分布和种群密度这四个特征在两组间的差异有统计学意义($P<0.05$)。这四个特征在原位癌及微浸润组中更容易出现较高的数值。

表 2 两组病变 14 个特征参数的测量值

微钙化特征	良性病变	原位癌及微浸润
总数目(个)	23	38
平均直径(mm)	0.6	0.4
圆度(个)	13	16
线样分枝状数(个)	2	23
细颗粒状钙化率(%)	55	75
平均灰度	171	154
圆度比例(%)	13	10
轴比	1.1	1.4
容积率(%)	44	66
簇状分布率(%)	37	43
段样分布率(%)	23	53
散在分布率(%)	11	11
区域型分布率(%)	24	23
种群密度(个/cm ²)	11	25

2. ROC 曲线分析

线样分枝状钙化数、细颗粒状微钙化率、段样分布和种群密度这四个特征参数及 CAD 系统综合诊断对判别两类病变的 ROC 曲线见图 2, AUC 值:CAD 系

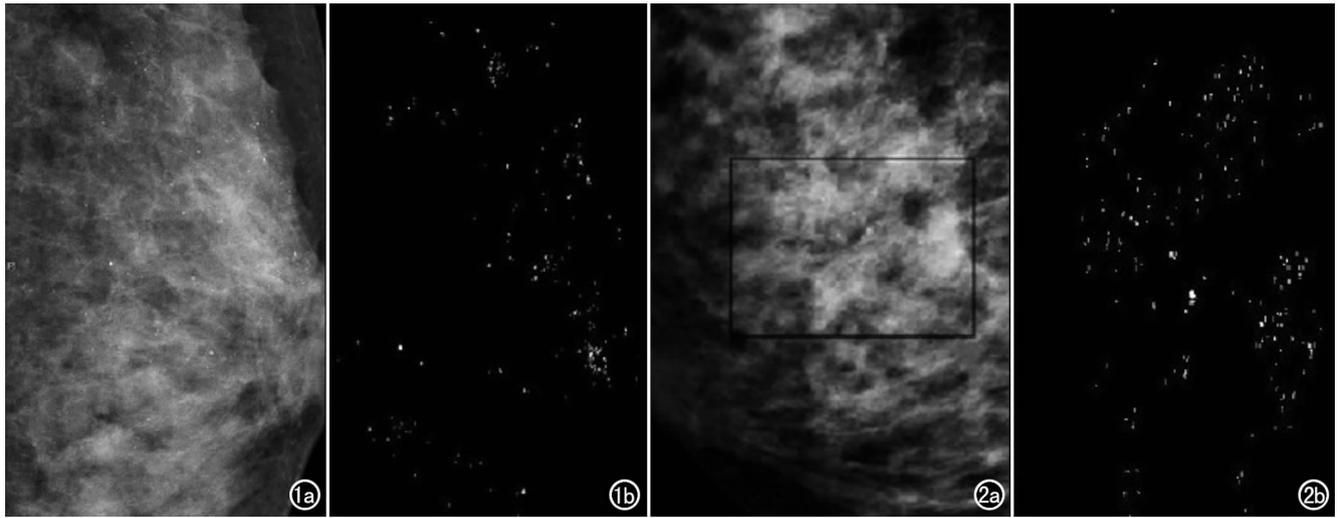


图 1 女,48 岁,纤维囊性乳腺增生。a) 左侧乳腺斜位片,示微钙化呈颗粒状、弥漫性分布; b) CAD 图,清晰直观地显示微钙化的形状和分布特征。图 2 女,59 岁,导管原位癌伴微浸润。a) 右侧乳腺斜位片,显示微钙化较细小,形态难以分辨,呈段样分布; b) CAD 图,清晰直观地显示微钙化的形状和分布特征。

统为 0.873,线样分枝状钙化数为 0.752,细颗粒状钙化率为 0.734,段样分布为 0.729,种群密度为 0.714; CAD 系统的 AUC 值高于各项特征参数。CAD 系统和四个特征参数的诊断效能见表 3。敏感度:CAD 系统>细颗粒状钙化率>线样分枝状钙化数>段样分布>种群密度;特异度:CAD 系统>线样分枝状钙化数>段样分布>细颗粒状钙化率>种群密度;符合率:CAD 系统>线样分枝状钙化数>细颗粒状钙化率>段样分布>种群密度。CAD 系统综合诊断的诊断效能明显高于各项特征参数,其中以敏感度提高较明显,特异度和符合率也有一定程度提升。

表 3 CAD 系统和四项特征参数对导管原位癌及其微浸润的诊断价值

征象	曲线下面积	敏感度 (%)	特异度 (%)	符合率 (%)
线样分枝状钙化数	0.752	83.6	69.1	75.5
细颗粒状钙化率	0.734	86.8	57.8	71.1
段样分布	0.729	75.9	62.9	69.0
种群密度	0.714	73.6	58.2	67.8
CAD 综合诊断	0.873	97.3	75.8	85.1

讨论

微钙化和肿块是乳腺癌最重要的两个影像学征象,而导管原位癌及微浸润作为早期乳腺癌,多以不合并明显肿块的微钙化为单一征象,所以对钙化敏感的乳腺 X 线检查在导管原位癌及微浸润的早期检查中有重要作用,是目前推荐的首选影像学检查手段^[8]。这类病变的微钙化形态和分布具有一定特征性,但是在分辨率较低的乳腺 X 线图像上常难以做出正确判断,CAD 通过自动化检测微钙化灶,对微钙化多维度特征进行较精准的提取和客观的量化分析,能较好地解决上述问题,是现阶段提高早期乳腺癌检出率的重

要辅助方法。本研究中共采用了形态学、纹理和分布三大类共 14 个微钙化特征,首次尝试引入文献报道和我们前期研究中泛化描述乳腺癌微钙化的特征参数^[7],专门应用于导管原位癌及微浸润的微钙化特征分析中,通过 CAD 方法对导管原位癌不同级别微钙化的特征进行了较全面地检测和描述,一定程度上填补了专门针对这类病变的微钙化计算机辅助检测研究领域的空白。

根据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)第四版中对于恶性钙化的描述,直径<0.5 mm、数目多、段样分布、泥沙样、线样分枝样等特征是相对于良性钙化的重要鉴别征象^[9],本研究首次将上述影像学特征全面量化并用 14 个特征参数进行全面描述,结果在原位癌及微浸润组和良性病变组间仅发现四个有统计学差异的特征:线样分枝样钙化数、细颗粒状微钙化率、段样分布和种群密度,

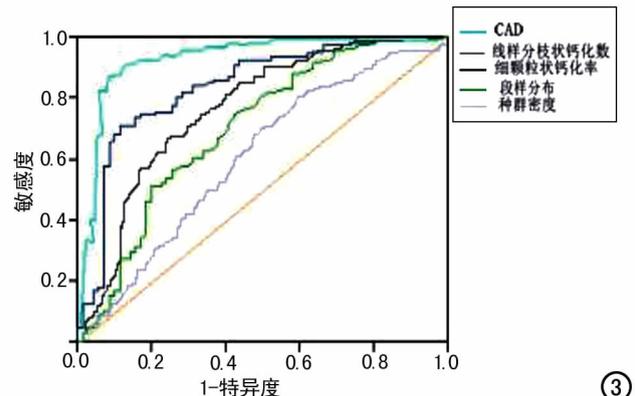


图 3 线样分枝状钙化数、细颗粒状微钙化率、段样分布、种群密度四个特征参数及 CAD 系统综合诊断对导管原位癌及微浸润的判别效能的 ROC 曲线图。

而其它微钙化征象则在两组病变间无明显差异。本研究结果提示,导管原位癌及微浸润病变更容易表现出恶性钙化一般特征中的密集和较细小甚至泥沙样颗粒状表现,分别对应较高的单位面积内较高的种群密度和细颗粒状微钙化率,同时这类病变微钙化特征又表现出其特殊性,即特定的分布类型和微钙化形状,分别对应较高的段样分布和线样分枝状钙化的数量,部分学者认为线样分枝状、导管样或段样分布是这类病变的典型表现^[10-12],我们的量化分析得到的结论与其存在一致性。

普遍认为恶性钙化的一个重要特征是每平方厘米内微钙化灶的总数目大于 15 个,本研究结果显示单位面积内微钙化灶的数目即种群密度在两组间的差异有统计学意义,而微钙化灶的总数目在两组间的差异并无统计学意义,进一步印证了上述观点,也提示实际工作中应该关注的重点是单位面积内微钙化灶的数目。由于本研究中为了更好地评价分析实际工作中易混淆的微钙化,将典型的良性钙化的特征——粗大钙化灶(直径 >0.5 mm)未纳入微钙化检测的研究范围,这在一定程度上导致普遍公认的钙化灶的平均直径在本研究中未体现出在良恶性病变组间的差异有统计学意义,也提示原位癌及微浸润病变的微钙化灶的平均直径并不具有特异性表现,与国内外研究中关于乳腺癌微钙化灶的形状、纹理特征分析的相关结论相反^[5-7]。本研究中导管原位癌及其微浸润病变相对于良性病变并未表现出明显的纹理特征差异,形态学特征也仅出现前述差异,提示适用于乳腺癌的形状、纹理特征等相关参数并不一定都适合于对导管原位癌及微浸润病变进行分析,我们推测这与微钙化的病理成因存在一定关联:导管原位癌及微浸润病变为导管内病变或累及导管外但浸润范围较小,病灶内变性、坏死的程度和范围不及浸润性乳腺癌,导致形成的微钙化局部纹理不均匀性、形状变异度等均并不如浸润性乳腺癌明显,具有一定的特殊性。微钙化特征参数的选择是 CAD 技术的基础,根据国内外研究报道,有意义的特征参数的引入会提高 CAD 的分类识别效能,而过多无意义的特征参数的引入则会造成特征冗余,并最终影响 CAD 的判别效能^[13],我们的结论可为针对导管原位癌及微浸润病变的微钙化特征参数的优化选择方面的研究提供参考。

本研究结果表明,线样分枝状钙化数、细颗粒状微钙化率、段样分布和种群密度这四个特征对于乳腺导管原位癌及其微浸润病变微钙化判别的曲线下面积均 <0.8 并且依此递减,对这类病变的微钙化仅表现出程度不等的中度判别效能,诊断符合率、特异度和敏感度均不够理想。这个发现一方面弥补了此类病变微钙

化特征诊断价值研究的空白,另一方面提示实际工作中在加深对上述四个特征的判别和认识的同时,更应认识到单个特征在判别导管原位癌及微浸润病变的局限性,需要综合多种有价值的影像学特征和临床资料才能提高对病变的诊断准确性。我们在前期对乳腺癌微钙化判别的 CAD 研究中^[7,14],发现线样分枝状钙化数、细颗粒状微钙化率、种群密度和段样分布这四个征象具有相对较高的诊断效能,其中线样分枝状钙化数对于乳腺癌判别的诊断效能相对较高,AUC 值达到 0.890,敏感度和特异度分别达到 89.0%和 70.0%。本研究中导管原位癌及微浸润病变在病理上亦属于早期乳腺癌,线样分枝状钙化数、细颗粒状微钙化率和种群密度对其具有一定程度的诊断价值,其中线样分枝状钙化数的诊断效能相对较高,代表形态特征的线样分枝状钙化数、细颗粒状微钙化率的诊断效能要高于分布特征,部分相同特征参数检测的结果与前期研究结论具有一致性。但在本研究中线样分枝状钙化数仅体现出中度诊断价值,AUC 值低于 0.8,敏感性和特异性也低于前期针对乳腺癌研究获得的结果,研究结论显示相同的特征参数在导管原位癌及微浸润病变和乳腺癌微钙化量化检测中也具有差异性,提示导管原位癌及微浸润病变作为一类独立病变,其微钙化的形态和分布特征具有一定的特殊性,CAD 需要检测更有意义的特征参数才能获得较理想的诊断效能。

本研究中新引进了分布特征这一征象进行分析,结果发现区别于乳腺癌微钙化最常见的簇状分布,导管原位癌及微浸润病变的分布特征表现出段样分布的特殊性。文献报道这类病变的微钙化主要由导管内坏死、钙盐沉积形成,容易形成沿导管走行分布的段样钙化^[12],段样分布也是这类病变在乳腺 X 线图像上的一个典型特征。我们推测,这就是段样分布在本研究中对这类病变表现出一定的诊断价值和相对较高特异性的重要原因。但是,本研究结果亦显示,该特征的诊断敏感性低于其它两个形态特征,提示段样分布的微钙化对于导管原位癌及微浸润病变的判别效能不及另外 2 个形态学特征,我们的结论对于微钙化分布特征量化研究具有重要参考意义。

本研究结果显示,联合检测微钙化 14 个特征参数的 CAD 综合诊断对导管原位癌及微浸润病变的诊断效能 >0.8 ,高于上述 4 个特征,并且诊断敏感度明显提高、诊断符合率最高,说明通过数学建模拟合不同特征权重的 CAD 智能诊断方法,不仅能弥补单项特征判别分析的局限性,还能克服人工阅片进行影像分析的主观性,可显著提高对导管原位癌及微浸润病变的诊断敏感性和准确性。但本研究的局限性在于 CAD 对原位癌及微浸润病变判别的特异性尚不高,由于

研究中用于 CAD 判别分类的 14 个特征参数中,有些参数在良恶性病变间的差异并无统计学意义,造成特征冗余,一定程度上影响了 CAD 的判别性能。因此,本研究结果提示我们在后期的研究中,需要在综合检测所有特征集合后,对特征参数进行进一步筛选,优化拟合有价值的特征参数来进行病变的分类判别,这也是提高 CAD 判别性能的关键。

综上所述,乳腺导管原位癌及微浸润的微钙化特征既具有乳腺癌的一般特征:较高的细颗粒状微钙化率和种群密度,又表现出相对特异性,即较高的线样分枝状钙化数和段样分布的特点,上述四个特征参数具有中度诊断价值,在实际工作中需要加强对此类特征的综合分析。CAD 系统综合分析多项特征参数的诊断效能要明显优于单项特征的分析,可提高对乳腺导管原位癌及微浸润病变的诊断效能,有望为 CAD 技术对乳腺癌早期病变识别的研究和临床个性化治疗提供重要的参考依据。

参考文献:

- [1] Emster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography[J]. Natl Cancer Inst, 2002, 94(20): 1546-1554.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] Viring BA, Tuttle TM, Shamliyan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment and outcomes[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(3): 170-178.
- [4] Bagnall MJ, Evans AJ, Wilson AR, et al. Predicting invasion in mammographically detected microcalcification[J]. Clin Radiol, 2001, 56(10): 828-832.

- [5] Jiang Y, Nishikawa RM, Wolverson DE, et al. Malignant and benign clustered microcalcifications: automated feature analysis and classification[J]. Radiology, 1996, 198(3): 671-678.
- [6] Muthu M, Krishnan R, Banerjee S, et al. Statistical analysis of mammographic features and its classification using support vector machine[J]. Expert Sys App, 2010, 37(1): 470-478.
- [7] Wang JH, Cai HM, Li L, et al. Discrimination of breast cancer with microcalcifications on mammography by deep learning. scientific reports[J/E]. 2016, 6: 27327. DOI: 10. 1038/srep 27327.
- [8] Maggio CD. State of the art of current modalities for the diagnosis of breast lesions[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(Suppl 1): S56-S69.
- [9] American College of Radiology (ACR). Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) 4th ed[D]. Meston, American College of Radiology, 2003: 2-10.
- [10] 顾雅佳, 王玖华, 涂小矛, 等. 乳腺导管原位癌的 X 线表现与病理对照研究[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(3): 240-244.
- [11] Burnside ES, Ochsner JE, Fowler KJ, et al. Use of microcalcification descriptors in BI-RADS 4th Edition to stratify risk of malignancy[J]. Radiology, 2007, 242(2): 388-395.
- [12] Muttarak M, Kongmebol P, Sukhamwang N. Breast calcifications: which are malignant[J]. Singapore Med J, 2009, 50(9): 907-914.
- [13] Isaac L, Richard L, Shalom B, et al. Optimizing parameters for computer-aided diagnosis of microcalcifications at mammography[J]. Acad Radiol, 2000, 7(4): 406-412.
- [14] 王金花, 谭婉嫦, 刘立志, 等. 微钙化的计算机辅助检测对乳腺癌的诊断价值[J]. 放射学实践, 2013, 28(8): 857-860.

(收稿日期: 2016-06-14 修回日期: 2016-09-07)

下期要目

RSNA2016 聚焦

肺癌低剂量 CT 筛查中结节的分类与处理
CCTA 双低扫描对冠脉支架显示影响的实验研究
双源 CTA 评价非 ST 段抬高型急性冠脉综合征
增强 CT 参数在肾癌术前病理分型中的价值
DWI 对直肠黏液腺癌与非黏液腺癌的鉴别诊断价值

fMRI 对 OSAHS 患者及 CPAP 治疗后的临床研究
非对比剂增强 MRA 在肾静脉血管成像中的应用价值
MSCT 联合肿瘤标志物对肝内肿块型胆管细胞癌的
诊断价值
2D 与 3D MR 快速自旋回波序列对膝关节交叉韧带及
半月板损伤的诊断价值比较