

乳腺癌 MRI 影像组学特征与分子标记物的相关性研究

蒋新华, 李姣, 蔡宏民, 彭艳霞, 李立

【摘要】 目的:探讨乳腺癌 MRI 动态增强扫描(DCE-MRI)影像组学特征与病理免疫组化分子标记物的相关性。方法:回顾性分析 140 例经手术病理证实、行 DCE-MRI 扫描的乳腺癌患者的病例资料,对所有患者提取乳腺癌病灶的 MRI 影像组学特征(包括 11 个形态学特征和 13 个纹理特征),并采用病理学免疫组化方法检测分子标记物,比较分子标记物表达阳性者与表达阴性者间的形态学特征及纹理特征的差异,对具有组间差异的影像组学特征进行受试者工作特征(ROC)曲线分析。结果:雌激素受体(ER)阳性者的和平均(290.28 ± 28.90)明显高于 ER 阴性者(266.26 ± 33.76),鉴别病灶是否表达 ER 时,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.701;孕激素受体(PR)阳性者的圆度(3.99 ± 2.75)明显低于 PR 阴性者(6.11 ± 4.18),联合圆度、紧致度、实体度这 3 个影像组学特征鉴别病灶是否表达 PR 时,AUC 为 0.678;增殖细胞核抗原(Ki-67)阳性者的和熵(7.76 ± 0.53)明显高于 Ki-67 阴性者(7.36 ± 0.50),联合和熵、毛刺度、面积、熵这 4 个影像组学特征鉴别病灶是否表达 Ki-67 时,AUC 为 0.767;P53 蛋白(P53)阳性者的紧致度(2.56 ± 1.33)明显低于 P53 阴性者(4.03 ± 2.79),联合紧致度、分形度、实体度、圆度这 4 个影像组学特征鉴别病灶是否表达 P53 时,AUC 为 0.669。结论:乳腺癌 MRI 影像组学特征与分子标记物的表达具有相关性,可作为临床术前无创性预测乳腺癌分子标记物表达的手段。

【关键词】 乳腺肿瘤;磁共振成像;影像组学;分子标记物;梯度矢量流;模糊 c 均值;精准医疗

【中图分类号】 R737.9;R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)02-0152-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.02.008

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Correlation between MRI radiomics features and molecular markers in breast cancer JIANG Xin-hua, LI Jiao, CAI Hong-min, et al. Department of Radiology, Sun Yat-sen University Cancer Center; State Key Laboratory of Oncology in South China; Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China

【Abstract】 Objective: To investigate the correlation between radiomics features of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) and pathological immunohistochemical molecular markers in breast cancer. **Methods:** A total of 140 patients with pathologically confirmed breast cancer were retrospective enrolled in the study. 24 radiomics features were extracted from all lesions, including 11 morphologic and 13 texture features. Pathological immunohistochemistry was used to define the molecular markers. The differences in morphological and textural characteristics between the groups with positive and negative expression of molecular markers were compared. The imaging traits with differences between groups were further analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Sum average of ER-positive group (290.28 ± 28.90) were significantly higher than that in ER-negative group (266.26 ± 33.76); the area under the ROC curve (AUC) was 0.701. Circularity of PR-positive group (3.99 ± 2.75) were significantly lower than that in PR-negative group (6.11 ± 4.18). The AUC was 0.678 when combining three imaging features of circularity, compactness and solidity for the classification of PR expression. Sum entropy of Ki-67-positive group (7.76 ± 0.53) were significantly higher than Ki-67-negative group (7.36 ± 0.50). The AUC was 0.767 when combining four imaging features of sum entropy, spiculation, area and entropy for the classification of Ki-67 ex-

作者单位:510060 广州,中山大学肿瘤防治中心/华南肿瘤学国家重点实验室/肿瘤医学协同创新中心影像科(蒋新华、李姣、李立);510006 广州,华南理工大学计算机科学与工程学院(蔡宏民);510630 广州,中山大学附属第三医院影像科(彭艳霞)

作者简介:蒋新华(1983-),男,湖南常德人,硕士,主治医师,主要从事乳腺癌影像组学工作。

通讯作者:李立, E-mail: lil@sysucc.org.cn

基金项目:广东省科技计划项目(2016B090918066);广州市科技计划项目(201704020060,201807010057);国家自然科学基金(61771007)

pression. Compactness of P53-positive group (2.56 ± 1.33) were significantly lower than P53-negative group (4.03 ± 2.79). The AUC was 0.669 when combining four imaging features of compactness, fractal, solidity and circularity for the classification of P53 expression. **Conclusion:** Radiomics features of breast cancer extracted from DCE-MRI are partly correlated with the expression of molecular markers, which may be useful to non-invasively predict the expression of molecular markers in breast cancer before surgery.

【Key words】 Breast neoplasm; Magnetic resonance imaging; Radiomics; Molecular markers; Gradient vector flow; Fuzzy c-means; Precision medicine

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,位居全球女性恶性肿瘤死亡率第二位^[1]。在精准医学时代的临床实践中,预测乳腺癌的治疗反应和预后是必不可少的。MRI是乳腺癌诊断、治疗及疗效评估最重要的检查手段,但人工判读MRI图像不能评估肿瘤的异质性。影像组学能从MRI图像中提取海量的影像定量特征,挖掘大量肉眼不能识别的信息,从而得到全面的肿瘤表征信息,达到精准医疗的目的。影像组学在乳腺癌中的应用价值主要在于乳腺良恶性病变、乳腺癌分子分型的鉴别,化疗疗效、复发风险、预后、前哨淋巴结转移、基因表达的预测等^[2,3]。乳腺癌常用的分子标记物包括雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(Her2)、增殖细胞核抗原(Ki-67)和P53蛋白(P53)等,目前常采用术后病理学免疫组化方法进行检测,亟需一种无创性方法在术前预测乳腺癌分子标记物的表达情况,以指导临床术前化疗方案的制定。本研究旨在探讨乳腺癌MRI影像组学特征与病理免疫组化分子标记物的相关性,为MRI影像组学预测乳腺癌分子分型提供依据。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性分析我院2008年—2011年行MRI动态增强扫描(DCE-MRI)、且经病理证实的140例乳腺癌患者的病例资料。患者年龄25~78岁,平均年龄(48.3 ± 10.7)岁。所有患者均行手术治疗,并通过免疫组化检测ER、PR、Ki-67和P53的表达情况。

2. 扫描参数

使用GE Signa HDx 1.5T MRI扫描仪。扫描参数:平扫采用横轴面FSE T₁WI (TR 700 ms, TE 10 ms)和脂肪抑制T₂WI (TR 4500 ms, TE 85 ms),层厚5.0 mm,层间隔0.5 mm,矩阵384×224,激励次数2。动态增强采用3D快速梯度回波(VIBRANT)序列,双侧乳腺矢状面同时成像技术,扫描参数:TR 5.5 ms, TE 2.6 ms,翻转角15°,矩阵288×192,层厚3 mm,扫描视野22 cm×22 cm,激励次数1。采用高压注射器静脉内以3.0 mL/s流率团注对比剂Gd-

DTPA (0.1 mmol/kg 体重)后,注射等量生理盐水。注射对比剂前扫描蒙片,注射对比剂后连续采集9个时相,单期扫描时间为59 s。

3. 影像组学特征的提取

使用MATLAB软件提取病灶的影像组学特征。手动识别乳腺癌病灶后,采用两步法对病灶轮廓进行精确分割:先采用模糊C均值(fuzzy c-means, FCM)算法进行初始分割^[4],再根据基于梯度矢量流(gradient vector flow, GVF)的snake算法^[5]对病灶进行精确分割(图1)。提取24个影像组学特征,其中形态学特征11个,包括:紧致度、毛刺度、矩形度、伸长率、实体度、圆度、径向分布熵、分形度、异质性、面积和偏心率;纹理特征13个,包括:能量、相关性、惯量、熵、逆差、和平均、和方差、和熵、差平均、差方差、差熵、相关信息度量1和相关信息度量2。

4. 免疫组化

所有免疫组化阳性均呈棕色显色,观察并分析整张切片中阳性染色细胞占所有肿瘤细胞的百分比。检测ER、PR时,肿瘤细胞≥1%阳性染色认为是阳性表达;检测Ki-67时,肿瘤细胞≥14%阳性染色认为是阳性表达;检测P53时,肿瘤细胞≥10%阳性染色认为是阳性表达。

5. 统计学分析

采用SPSS 24.0统计软件进行统计学分析。非参数检验分析各连续变量是否服从正态分布,服从正态分布的,采用独立样本t检验;不服从正态分布的,采用非参数检验。对有组间差异的变量进一步行受试者工作特征(ROC)曲线分析,计算曲线下面积(AUC),获得诊断效能最佳时的诊断敏感性和特异性。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

结果

140例乳腺癌中,浸润性导管癌108例,导管内癌26例,粘液腺癌5例,Paget's病1例。

MRI影像组学特征鉴别病灶是否表达ER时,和平均的诊断效能最佳,ER阳性者和平均(290.28 ± 28.90)明显高于ER阴性者(266.26 ± 33.76),AUC

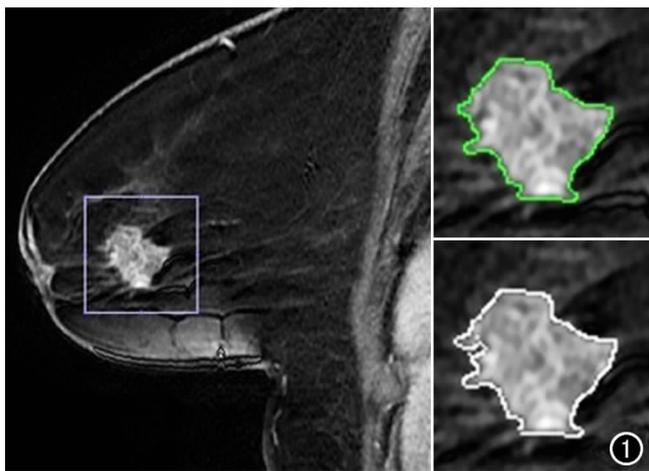


图1 手动识别乳腺癌病灶后,采用两步法对乳腺癌病灶轮廓进行精确分割。

为 0.701(95% CI:0.605~0.797), 敏感度为 79.6%, 特异度为 54.8%(图 2a)。PR 阳性者圆度(3.99±2.75)明显低于 PR 阴性者(6.11±4.18);PR 阳性者紧致度(2.54±1.35)明显低于 PR 阴性者(3.87±2.64);PR 阳性者实体度(0.85±0.07)明显高于 PR 阴性者(0.79±0.11);联合圆度、紧致度、实体度鉴别病灶是否表达 PR 时, AUC 为 0.678, 敏感度为 92.0%, 特异度为 42.3%(表 1, 图 2b)。Ki-67 阳性者和熵(7.76±0.53)明显高于 Ki-67 阴性者(7.36±0.50);Ki-67 阳性者毛刺度(2.52±1.35)明显高于 Ki-67 阴性者(1.75±0.57);Ki-67 阳性者面积(2033.07±1697.32)明显高于 Ki-67 阴性者(1085.64±871.89);Ki-67 阳性者熵(10.47±0.99)明显高于 Ki-67 阴性者(9.79±0.83);联合这 4 个影像组学特征鉴别病灶是否表达 Ki-67 时, AUC 为 0.767, 敏感度为 63.4%, 特异度为 79.5%(表 1, 图

2c)。P53 阳性者紧致度(2.56±1.33)明显低于 P53 阴性者(4.03±2.79);P53 阳性者分形度(1.20±0.13)明显低于 P53 阴性者(1.26±0.14);P53 阳性者实体度(0.84±0.07)明显高于 P53 阴性者(0.78±0.12);P53 阳性者圆度(4.21±2.83)明显低于 P53 阴性者(5.97±4.38);联合这 4 个影像组学特征鉴别病灶是否表达 P53 时, AUC 为 0.669, 敏感度为 67.4%, 特异度为 62.2%(表 1, 图 2d)。

讨论

乳腺癌的生物学行为、预后与分子标记物密切相关^[6]。基因检测能够准确区分乳腺癌分子分型,但是由于成本的限制,临床应用较少。目前主要使用病理免疫组化区分乳腺癌分子分型,但由于肿瘤的异质性,病理组织学无法全面、定量分析肿瘤的生物学行为,而且免疫组化仅能用于术后评估。近年来,由于影像组学的飞速发展,使术前应用 MRI 影像组学无创性评估乳腺癌病灶的分子标记物的表达情况成为可能。

Grimm 等^[7]提取 56 个 MRI 影像组学特征,包括形态学特征、纹理特征和血流动力学特征,发现部分影像组学特征能够鉴别乳腺癌 Luminal A、B 亚型。Agnner 等^[8]通过 MRI 影像组学特征鉴别三阴性乳腺癌与非三阴性(ER 和 Her2 阳性、ER 阳性、Her2 阳性)乳腺癌及纤维腺瘤,结果显示三阴性乳腺癌较非三阴性乳腺癌强化均匀且致密,较纤维腺瘤异质性高;同时其 ROC 下面积(AUC)为 0.73~0.97。Fan 等^[9]从 60 例乳腺癌的 DCE-MRI 提取 88 个影像组学特征,结果显示联合影像组学特征和临床信息能预测乳腺癌的分子分型。Mazurowski 等^[10]从 27 例 Luminal A 型、8 例 Luminal B 型、4 例 Her2 过表达型及 8 例基底样型乳腺癌的动态增强扫描序列中提取 23 个影像组学特

表1 鉴别乳腺癌是否表达 PR、Ki-67、P53 的 ROC 曲线分析

	P 值	敏感度	特异度	AUC
PR 阳性与 PR 阴性				
紧致度	0.001	0.365	0.943	0.649(0.551~0.747)
实体度	0.001	0.784	0.500	0.662(0.566~0.758)
圆度	0.002	0.577	0.784	0.664(0.564~0.764)
联合	<0.001	0.920	0.423	0.678(0.582~0.775)
Ki-67 阳性与 Ki-67 阴性				
毛刺度	<0.001	0.396	0.974	0.684(0.594~0.775)
面积	<0.001	0.475	0.872	0.695(0.605~0.785)
熵	<0.001	0.644	0.744	0.722(0.635~0.809)
和熵	<0.001	0.673	0.769	0.749(0.663~0.835)
联合	<0.001	0.634	0.795	0.767(0.686~0.847)
P53 阳性与 P53 阴性				
分形度	0.030	0.489	0.821	0.617(0.507~0.728)
紧致度	0.001	0.467	0.853	0.659(0.555~0.763)
实体度	0.003	0.821	0.511	0.650(0.544~0.755)
圆度	0.017	0.533	0.747	0.622(0.515~0.730)
联合	0.001	0.674	0.622	0.669(0.568~0.770)

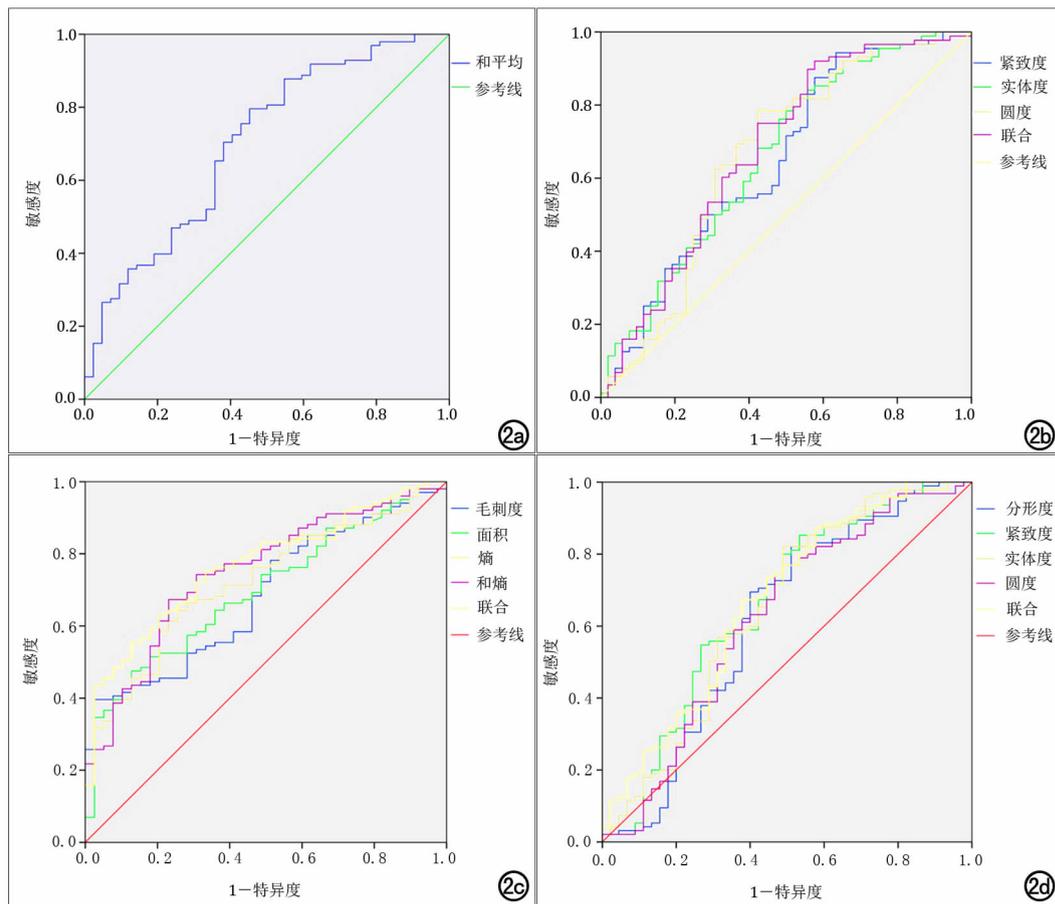


图2 组间具有统计学差异的影像组学特征的ROC曲线。a) 鉴别乳腺癌是否表达ER的ROC曲线；b) 鉴别乳腺癌是否表达PR的ROC曲线；c) 鉴别乳腺癌是否表达Ki-67的ROC曲线；d) 鉴别乳腺癌是否表达P53的ROC曲线。

征,结果显示 Luminal B 型乳腺癌与动态增强特征值相关,即病灶强化率与背景实质强化率比值越高, Luminal B 型的可能性越大。Wang 等^[11]从 84 例乳腺癌(共 88 个病灶)的 DCE-MRI 提取 85 个影像组学特征,结果显示影像组学特征鉴别三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌的 AUC 为 0.782,准确度和敏感度分别为 86.9% 和 33.0%;联合背景实质强化区影像组学特征时,AUC 提高至 0.878,准确度和敏感度分别提高至 90.0% 和 57.0%,说明联合背景实质强化可提高三阴性乳腺癌的鉴别诊断效能。

2016 年发表的一项回顾性研究探讨了 91 例乳腺癌的 MRI 影像组学特征与受体状态的相关性,结果显示 MRI 影像组学特征与 ER、PR 和 Her2 的表达明显相关,作者认为 MRI 影像组学特征能作为“虚拟组织活检”预测乳腺癌分子分型,推进精准医学的发展^[12]。本研究也显示 DCE-MRI 影像组学特征与 ER、PR 的表达具有明显的相关性。

Ki-67 可评估细胞增殖和治疗反应,是判断肿瘤细胞活跃程度的一个重要指标,通常作为乳腺癌患者的预后标志物。Ma 等^[13]回顾性收集 377 名浸润性乳

腺癌患者,提取了 56 个 MRI 影像组学特征(包括形态学特征、灰度统计学特征和纹理特征),结果显示 13 个影像组学特征与 Ki-67 表达相关,其中 3 种纹理特征(对比度、熵和线条相似度)与 Ki-67 的表达明显相关。本研究回顾性研究多种病理类型的乳腺癌患者,结果显示 Ki-67 阳性者的毛刺度、面积、熵、和熵较阴性者更大。熵主要反映病灶纹理的复杂程度,纹理越复杂熵值越高;毛刺度、面积、熵值大说明病灶生长速度较快,具有更大的异质性,与 Ki-67 阳性相吻合。

P53 突变率高的乳腺癌细胞增殖活力强、分化差、恶性度高、侵袭性强、淋巴结转移率高。李建灵等^[14]分析 39 例乳腺癌患者的 DCE-MRI 特征,结果显示乳腺癌达峰时间和 P53 阳性表达呈负相关。本研究结果显示, P53 阳性者紧致度明显低于 P53 阴性者。紧致度主要反映病灶的圆润程度,一般良性病灶的紧致度比恶性病灶大, P53 阳性者乳腺癌细胞增殖活力强,与紧致度小相吻合。

本研究结果显示,乳腺癌病灶的 DCE-MRI 影像组学特征与 ER、PR、Ki-67、P53 的表达存在相关性,具有无创性预测乳腺癌分子标记物表达的潜力,有助于临床制定个体化治疗计划,预测患者化疗疗效、复发风险及预后,为个体化精准治疗提供依据。

各种影像组学特征所代表的生物学含义尚未完全明确,仅少部分影像组学特征具有可解释性。目前仅用影像组学特征预测乳腺癌分子标记物的表达情况的研究结果并不理想,文献报道的病例数也不多。笔者初步探讨 140 例乳腺癌的 DCE-MRI 影像组学特征与分子标记物表达的相关性,结果显示部分影像组学特征与分子标记物的表达具有相关性,单个影像组学特

征的诊断效能较低,联合多个影像组学特征可提高诊断效能。今后的研究可增加病例数,结合其它有意义的临床特征,建立预测模型,提高影像组学特征预测乳腺癌分子标记物表达的准确性。

本研究具有一定的局限性。纳入研究的乳腺癌病例大部分为浸润性导管癌,其它类型的乳腺癌病例数较少,可能会造成数据偏倚;仅在病灶最大层面提取影像组学特征,没有对病灶进行三维分割,不能反映病灶的整体特征。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1):7-30.
- [2] 林帆,胡若凡,梁超,等. 磁共振纹理动态特征鉴别乳腺良恶性肿瘤[J]. 放射学实践, 2017, 32(10):1037-1040.
- [3] Crivelli P, Ledda RE, Parascandolo N, et al. A new challenge for radiologists: radiomics in breast cancer[J]. Biomed Res Int, 2018; 1-10.
- [4] Wu KL. Analysis of parameter selections for fuzzy c-means[J]. Patt Recog, 2012, 45(1):407-415.
- [5] Xu C, Prince JL. Snakes, shapes, and gradient vector flow[J]. IEEE Trans Image Process, 1998, 7(3):359-369.
- [6] Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10):1481-1491.
- [7] Grimm LJ, Zhang J, Mazurowski MA. Computational approach to radiogenomics of breast cancer; Luminal A and luminal B molecular subtypes are associated with imaging features on routine

breast MRI extracted using computer vision algorithms[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 42(4):902-907.

- [8] Agner SC, Rosen MA, Englander S, et al. Computerized image analysis for identifying triple-negative breast cancers and differentiating them from other molecular subtypes of breast cancer on dynamic contrast-enhanced MR images: a feasibility study[J]. Radiology, 2014, 272(1):91-99.
- [9] Fan M, Li H, Wang S, et al. Radiomic analysis reveals DCE-MRI features for prediction of molecular subtypes of breast cancer[J]. PLoS One, 2017, 12(2):1-15.
- [10] Mazurowski MA, Zhang J, Grimm LJ, et al. Radiogenomic analysis of breast cancer; Luminal B molecular subtype is associated with enhancement dynamics at MR imaging[J]. Radiology, 2014, 273(2):365-372.
- [11] Wang J, Kato F, Oyama-Manabe N, et al. Identifying triple-Negative breast cancer using background parenchymal enhancement heterogeneity on dynamic contrast-enhanced MRI: a pilot radiomics study[J]. PLoS One, 2015, 10(11):1-10.
- [12] Li H, Zhu Y, Burnside ES, 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. pii:16012. Epub 2016 May 11.
- [13] Ma W, Ji Y, Qi L, et al. Breast cancer Ki-67 expression prediction by DCE-MRI radiomics features[J]. Clin Radiol, 2018, 73(10):1-5.
- [14] 李建灵,殷洁,廖珍,等. 乳腺癌 MRI 表现与生物因子 ER、PR、c-erbB-2、p53 的相关性研究[J]. 实用放射学杂志, 2015, 31(7):1095-1099.

(收稿日期:2018-09-26 修回日期:2018-11-26)

下期要目

RSNA2018 聚焦

43 例松果体区实性肿瘤影像诊断分析

节细胞神经瘤 CT 及 MR 表现

MRI 对比剂对 IDEAL-IQ 定量影响的初步研究

囊性脑膜瘤的 MRI 诊断及分型

MR DWI 鉴别 I 型与 II 型子宫内膜癌价值

定量 MRI 评价肝泡型包虫病肝储备功能的初步探讨

MR IVIM-DWI 评价静脉水化对碘对比剂所致家兔肾损伤预防效果的实验研究

双能量 CT 联合金属伪影削减算法抑制股骨柄假体金属伪影的模型研究

低管电压联合高浓度碘对比剂对腹部 CT 增强图像质量及辐射剂量的影响

Lung-RADS 分级和 CT 征象诊断孤立性肺结节的价值研究