

影像组学在预测乳腺癌分子分型中的研究进展

张琦, 宋富桂, 吕哲昊, 陈颖

【摘要】 乳腺癌的分子分型对患者治疗方案的选择以及预后评估有着重要作用。目前临床主要依靠有创手段取得病理组织并进行免疫组化来确定乳腺癌的分子分型,但其取样和分析存在一定的局限性。影像组学能从影像图像中高通量地提取并分析大量高级且定量的影像学特征,并将其与肿瘤基因表达、细胞分子信息等相关联,以辅助临床进行诊断和治疗。本文对影像组学辅助诊断乳腺癌分子分型的研究进展进行综述。

【关键词】 影像组学; 乳腺肿瘤; 分子分型; 乳腺钼靶; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)11-1476-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.11.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



乳腺癌是全球女性检出率最高的癌症,也是女性癌症的第二大致死因素^[1]。在现阶段精准医疗环境下的临床实践中,乳腺癌患者治疗效果的预测和预后的评估是必不可少的,而治疗方案的选择以及预后的评估主要依靠乳腺癌的分子分型。临床工作中常用免疫组化的方法来确定分子分型,不仅有创且耗时较长。随着医学图像数据分析技术的不断进步,肿瘤学家和放射科医生将关注点放到定量成像的临床实用性上,由此衍生出了影像组学。影像组学通过高通量的计算从数字医学图像中提取无数的定量特征,包括肿瘤的大小、形状、强度和纹理等。再通过对这些特征的量化分析和模型构建,间接反应肿瘤的基因和生物学信息。因此,能否通过影像学方法对乳腺癌的分子分型早期定性成为近年来的研究热点^[2]。

乳腺癌的分子分型

2011 年 St.Gallen 国际乳腺癌早期诊治专家共识中提出了分子分型的概念,指出乳腺癌几种亚型的不同从根本上是由基因表达序列不同决定的。但由于基因表达序列检测可操作性差,因此将分子分型作为临床病理分类的简便估测替代方式^[3]。

乳腺癌常用的生物学标志物有雌激素受体(estradiol receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)及 Ki-67。根据标志物表达状态的不同,将乳腺癌分成几种不同的亚型,即:Luminal A 型、Luminal B 型(HER-2 阴性型、HER-2 阳性型)、HER-2 过表达型、基底样/三阴性及

其他特殊类型乳腺癌^[4]。因不同分子分型的乳腺癌预后差异有统计学意义,因此目前乳腺癌依靠分子分型进行的个体化治疗已经达成了广泛的共识:激素受体阳性的患者通常需接受术前及术后的辅助内分泌治疗,大多数 Luminal B 型、HER-2 过表达和三阴性的患者均需要化疗,部分 HER-2 阳性患者还需加入曲妥珠单抗等靶向药物治疗。

影像组学原理与操作

影像组学是一种定量映射,即提取、分析和建模与预测目标相关的医学图像特征,如评估临床治疗终点和基因组特征等。影像组学分为五个阶段:数据选择,医学成像,特征提取,探索性分析和建模。并使用影像组学质量评分(radiomics quality score, RQS)来评估影像组学研究的质量。

影像组学分析通常首先要选择成像方式,体积兴趣区(volume of interest, VOI)和预测目标。分析目标通常为整个原发肿瘤,并将可获得的数据与治疗结果(例如生存率)相关联。此外,影像组学分析还可应用于转移区域及正常组织中。VOI 可手动或(半)自动进行分割,以确定哪些体素需要被分析。VOI 特征值的提取主要取决于图像预处理(如过滤或强度离散)和重建(如过滤后反向的投影或迭代重建)等^[5]。再将多组高度相关的影像组学特征进行分类,并将其降维为单一原型特征。建模主要包括三个方面:特征选择,建模方法和验证。为了获得整体模型,还可结合影像组学以外的特征(如生物学、遗传学数据等)。采用多机器学习可提高模型的稳定性和准确性。此外,验证是也是影像组学模型建立不可或缺的一部分。Lambin 等^[6]提出影像组学质量评分的概念以评估研究质量,数值以绝对值和百分比形式报告,其中 36 个点是最大值,代表 100%。大量证据表明,预测模型研

作者单位: 150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院放射科

作者简介: 张琦(1994—),女,黑龙江哈尔滨人,硕士研究生,住院医师,主要从事乳腺疾病的影像诊断工作。

通讯作者: 陈颖, E-mail: 13039993666@163.com

究报告的质量目前很差^[7]。预测模型的所有方面均需要全面和清晰的信息报告,以最大限度地减少偏差,增强预测模型的有效性。

不同影像学检查影像组学预测乳腺癌分子分型的应用

1. 超声

常规超声因其可及性高、费用低等原因成为筛查及诊断乳腺疾病最常用的方法。超声造影能实时显示肿瘤内部的微血管结构,且具有较高的时间和空间分辨力,不仅能定性评估肿瘤内部灌注,还可以对结果进行后处理分析,实现定量研究^[8]。

Guo 等^[9]对 215 名乳腺浸润性导管癌患者的超声图像分析,并提取出 38 个影像组学特征,结果表明,低级别的激素受体阳性、HER-2 阴性乳腺癌患者图像特征与形状不规则、边界不清、高或混合回声及后方声影相关;而高级别的三阴性乳腺癌患者图像特征更趋近形状规则、边界清晰、低或混合回声及后方回声增强,其中兴趣区回声情况区分分子分型准确性最高。国内也有文献表明^[10],激素受体阳性组与阴性组在形态、边缘毛刺成角、内部回声及后方回声改变等二维特征方面差异具有统计学意义($P < 0.05$)。定量分析选出的特征,对激素受体表达具有较高符合率(67.7%),曲线下面积(area under the curve, AUC)为 73.2%。

2. 数字乳腺摄影

乳腺钼靶是目前筛查乳腺癌的主要方法,长期随访的随机试验结果证明,乳腺钼靶作为筛查手段可以降低乳腺癌死亡率。Ma 等^[11]的影像组学研究,通过手动分割提取并分析了 331 名浸润性乳腺癌患者的数字乳腺摄影图像,并从中提取了包括形态、灰度和纹理等 39 项特征,发现其中 4 个特征(即圆度、凹度、灰度均值和相关性)对区分分子分型差异具有统计学意义($P < 0.05$)。且结合分析头尾位(CC)和内外斜位(MLO)的准确性高于单一位置。三阴性对比非三阴性乳腺癌的 AUC 和符合率分别为 0.865 和 79.6%, HER2 过表达对比 HER2 低表达的 AUC 和符合率分别为 0.784 和 74.8%,管腔型对比非管腔型的 AUC 和符合率分别为 0.752 和 78.8%。Zhang 等^[12]也发现,对比三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌数据集,4 种影像组学特征(圆度、凹度、平均灰度和偏度)差异有统计学差异($P < 0.05$)。三阴性乳腺癌圆度更大、凹度更小、密度或灰度平均值较高,偏斜率较低,圆度和凹度的 AUC 均大于 0.70。

3. 磁共振成像

磁共振成像(MRI)因其多参数的特点在乳腺癌诊断中具有一定优势,动态对比增强 MRI(dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-

MRI)能提供有关肿瘤灌注、血管的形态学和部分功能信息,具有良好的特异度和敏感度。具有不同功能 MRI 多参数成像可将癌症发展进程的功能变化可视化、量化,并提供有关癌症标志的特定信息^[13]。

Li 等^[14]使用定量影像组学证明,基于计算机提取的 MRI 图像的肿瘤表型可以预测浸润性乳腺癌的分子分型。该研究将 91 名活检证实的浸润性乳腺癌纳入定量影像组学分析,并对 84 例患者,进行分子亚型分类。计算机提取的定量影像分析包括:三维病变分割,表型提取以及一站式交叉验证(逐步特征选择和线性判别分析),并使用受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线进行分析评估。在区分 ER+ 与 ER-, PR+ 与 PR-, HER2+ 与 HER2-, 三阴性和非三阴性病变中, AUC 分别为 0.89、0.69、0.65 和 0.67。说明肿瘤表型与受体状态之间有相关性。研究还发现侵袭性越大,肿块直径越大,其对比度增强的异质性也会更大。即使在限制肿瘤大小之后,在每个组别中也有显著差异($\leq 2\text{cm}$, $P = 0.04$; $2 \sim 5\text{cm}$, $P = 0.02$)。Kendall 检验表明, MRI 的影像组学表型增强纹理(熵)与分子亚型也呈正相关($P = 0.006$)。Guo 等^[15]对 91 例浸润性乳腺癌患者的 DCE-MRI 图像进行分析,从中提取了 38 个影像组学特征和 14 个基因组学特征,结果显示基因组学特征在预测 ER 和 PR 状态方面优于影像组学,交叉验证平均 AUC 分别为 0.916 和 0.750;影像组学在预测病理分期中更具优势,平均 AUC 为 0.87。Fan 等^[16]回顾性分析了 60 例行 DCE-MRI 检查的乳腺癌患者,并根据影像组学特征建立了乳腺癌分子亚型的预测模型,结果显示 Luminal A 型患者的 AUC 为 0.905,敏感度为 87.5%,特异度为 92.9%;Luminal B 型患者的 AUC 为 0.835,敏感度为 59.3%,特异度为 10.0%;HER2+ 患者的 AUC 值为 0.947,敏感度和特异度均为 8.9%;基底样型患者的 AUC 值为 0.802,敏感度为 8.9%,特异度为 63.0%。DCE-MRI 的影像组学特征对预测浸润性乳腺癌分子分型具有较好的诊断效能。

4. 其他影像学检查

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南已将胸部增强 CT 列入乳腺癌患者术前常规检查之一。一项纳入 481 例肿块型浸润性乳腺癌患者回顾性研究显示^[17],筛选出的 5 个影像组学特征构成的影像组学标签可将三阴性乳腺癌患者与非三阴性患者进行分层($P < 0.0001$)。体现了术前常规胸部增强 CT 扫描在辅助临床分期之外的附加价值,为临床治疗决策提供参考。由于¹⁸F-FDG 摄取分布与血管生成、灌注、肿瘤侵袭性、坏死和缺氧等潜在特征有关,因此临床上常应用¹⁸F-FDG-PET/

CT 进行乳腺癌的术前分级分期评估。也有研究表明^[18], 特定的纹理学特征 (certain texture features, TFs) 可以预测肿瘤的代谢异质性, 而这种代谢异质性可作为预测肿瘤预后和患者生存率的生物学标记。Ha 等^[19] 研究显示, 代谢影像组学模式在局部浸润性乳腺癌的 Ki-67 表达、新辅助化疗反应和复发风险方面具有独特的特征, 使利用¹⁸F-FDG PET/CT 的影像组学对乳腺癌进行个性化管理成为可能。Soussan 等^[20] 发现, SUV_{max} 和单一的影像组学特征 (即高灰度水平) 与三阴性乳腺癌独立相关; 表明除 SUV_{max} 之外, 单一影像组学特征对于评估浸润性乳腺癌侵袭性也具有潜在价值。Lidija 等^[21] 将 43 名确诊为乳腺癌的 PET/CT 图像进行分析, 并将标准参数 (SUV_{max}、代谢体积 (MTV)、病灶糖酵解总量 (TLG)) 和图像特点 (直方图、形状、大小等) 纳入评估范围, 也发现了类似的结果: 两个直方图的特征 (中间值和能量值) 与分子亚型也存在独立相关性, 但 PVC-SUV 和 TLG 均与分子亚型无关。表明除乳腺常规检查手段外, 其他影像学检查对于乳腺癌的生物学特征的分析也具有很好的补充作用。

小结与展望

乳腺影像组学不仅在对乳腺癌分子分型的预测中具有较好的诊断效能, 对乳腺肿块良恶性的鉴别诊断、新辅助化疗反应评估、预后因素分析、复发风险预测等方面也有较好的前景, 推动了个体化和精准化治疗的发展。但同时影像组学仍处于发展初期阶段, 其临床应用还面临诸多挑战, 整合先进成像技术与转录组学、蛋白质组学、代谢组学等组学技术仍有待研究和开发^[22-23]。

参考文献:

- [1] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer[J]. Lancet, 2017, 389(10074): 1134-1150.
- [2] 马晓雯, 罗娅红. 影像组学在乳腺癌应用中的研究进展[J]. 磁共振成像, 2018, 9(8): 637-640.
- [3] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2206-2223.
- [4] Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion[J]. Breast Care (Basel), 2013, 8(2): 102-109.
- [5] 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.
- [6] 刘璟, 马国林. 乳腺癌磁共振成像的影像组学研究进展[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2019, 17(5): 148-150.
- [7] Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration[J]. Ann Intern Med, 2015, 162: W1-73.
- [8] Leng X, Huang G, Ma F, et al. Regional contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) characteristics of breast cancer and correlation with microvessel density (MVD)[J]. Med Sci Monit, 2017, 23(7): 3428-3436.
- [9] Guo Y, Hu Y, Qiao M, et al. Radiomics analysis on ultrasound for prediction of biologic behavior in breast invasive ductal carcinoma[J]. Clin Breast Ca, 2018, 18(3): 335-344.
- [10] 李佳伟, 时兆婷, 郭翌, 等. 超声影像组学对浸润性乳腺癌激素受体表达预测价值的探究性研究[J]. 肿瘤影像学, 2017, 26(2): 128-135.
- [11] Ma W, Zhao Y, Ji Y, et al. Breast cancer molecular subtype prediction by mammographic radiomic features[J]. Acad Radiol, 2019, 26(2): 196-201.
- [12] Zhang HX, Sun ZQ, Cheng YG, et al. A pilot study of radiomics technology based on X-ray mammography in patients with triple-negative breast cancer[J]. J Xray Sci Technol, 2019, 27(3): 485-492.
- [13] Marino MA, Helbich T, Baltzer P, et al. Multiparametric MRI of the breast: a review[J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47(2): 301-315.
- [14] 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: 16012.
- [15] Guo W, Li H, Zhu Y, et al. Prediction of clinical phenotypes in invasive breast carcinomas from the integration of radiomics and genomics data[J]. J Med Imaging, 2015, 2(4): 04107.
- [16] 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): e0171683.
- [17] 张文, 何兰, 范志豪, 等. 基于术前分期 CT 的影像组学标签预测三阴性乳腺癌[J]. 放射学实践, 2019, 34(9): 947-951.
- [18] Cheng NM, Fang YH, Lee LY, et al. Zone-size nonuniformity of ¹⁸F-FDG PET regional textural features predicts survival in patients with oropharyngeal cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(3): 419-28.
- [19] Ha S, Park S, Bang J, et al. Metabolic radiomics for pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT to characterize locally advanced breast cancer: histopathologic characteristics, response to neoadjuvant chemotherapy, and prognosis[J]. Sci Rep, 2017, 7: 1556.
- [20] Soussan M, Orhac F, Boubaya M, et al. Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94017.
- [21] Antunovic L, Gallivanone F, Sollini M, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT features for the molecular characterization of primary breast tumors[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(12): 1545-154.
- [22] Francesca Valdora, Nehmat Houssami, Federica Rossi, et al. Rapid review: radiomics and breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 169(2): 217-29.
- [23] 周宏岩, 于韬. 影像组学在乳腺癌诊疗中的应用进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020(3): 489-492.