

• 乳腺影像学 •

基于 CT 增强图像的影像组学模型评估乳腺癌腋窝淋巴结转移

聂悦, 舒健, 杨春梅, 郭庆喜

【摘要】 目的:探讨基于 CT 增强图像的影像组学在评估乳腺癌腋窝淋巴结转移方面的临床应用价值。**方法:**回顾性分析 402 例乳腺癌患者(共 825 枚短径 ≥ 5 mm 腋窝淋巴结)的 CT 增强图像。在每个淋巴结的最大层面勾画 ROI,使用 AK 软件提取淋巴结的纹理特征。对两位医师分别提取的 100 个淋巴结的纹理特征进行一致性分析。分别采用单因素方差分析、Spearman 相关性分析和最小绝对收缩选择算子(LASSO)对提取的纹理特征进行降维,获取最佳纹理特征。将所有淋巴结随机分为训练组(80%)及测试组(20%)。基于逻辑回归的(LR)机器学习方法建立腋窝淋巴结转移的预测模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估预测模型的诊断效能。**结果:**两位测试者分别提取的 100 个淋巴结的纹理特征之间一致性较好($ICC=0.258\sim 0.975$, P 值均 <0.05)。每个淋巴结共提取了 396 个纹理特征,经降维后获得 10 个最佳纹理特征。基于 LR 建立的预测模型在测试组中的 AUC 为 0.92,符合率为 0.87,敏感度为 0.82,特异度为 0.92。**结论:**基于 CT 增强图像的影像组学和机器学习方法能有效评估乳腺癌腋窝淋巴结转移情况。

【关键词】 乳腺癌; 影像组学; 机器学习; 体层摄影术, X 线计算机; 腋窝淋巴结; 淋巴结转移

【中图分类号】 R445.2; R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)04-0489-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.04.014

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Radiomics models based on contrast-enhanced CT images in prediction of axillary lymph node metastasis of breast cancer NIE Yue, SHU Jian, YANG Chun-mei, et al. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan 646000, China

【Abstract】 Objective: To explore the clinical application value of radiomics based on contrast-enhanced computed tomography (CECT) in evaluating axillary lymph node metastasis of breast cancer. **Methods:** CECT images of 402 patients with breast cancer (825 axillary lymph nodes with short diameter ≥ 5 mm) were retrospectively analyzed. Region of interest (ROI) was delineated at the maximum diameter of each lymph node, and the texture features were extracted by AK software. The texture features of 100 lymph nodes extracted by two radiologists were analyzed for consistency. One way ANOVA, Spearman correlation analysis and least absolute shrinkage selection operator (LASSO) were used to reduce the dimension of the texture features, and to obtain the best texture features. All lymph nodes were randomly divided into a training group (80%) and a test group (20%). Based on the logistic regression (LR) machine learning method, the prediction model for axillary lymph node metastasis was established, and the diagnostic efficacy of the model was assessed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The texture features of 100 lymph nodes extracted by the two radiologists were consistent ($ICC=0.258\sim 0.975$, all $P<0.05$). A total of 396 texture features were extracted from each lymph node, and 10 best texture features were obtained after dimensionality reduction. The area under the receiver characteristic curve (AUC) of the test group was 0.92, with accuracy of 0.87, sensitivity of 0.82 and specificity of 0.92. **Conclusion:** Based on CECT images, radiomics and machine learning methods can effectively prediction axillary lymph node metastasis in breast cancer.

【Key words】 Radiomics; Breast cancer; Tomography, X-ray computed; Axillary lymph node; Lymph node metastasis

作者单位: 646000 四川, 西南医科大学附属医院放射科
(聂悦, 舒健, 杨春梅), 病理科(郭庆喜)
作者简介: 聂悦(1989—), 女, 四川泸州人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事影像诊断工作。
通信作者: 舒健, E-mail: shujiannc@163.com

每年我国女性乳腺癌新发病例数约 16.90 万, 死亡人数约 4.50 万, 乳腺癌是女性人群中第二位最常见

的恶性肿瘤,第六位最常见的恶性肿瘤死亡原因^[1]。约 3/4 的乳房淋巴液由腋窝淋巴结引流,为乳腺癌患者最主要的淋巴结转移路径^[2],因此评估乳腺癌患者腋窝淋巴结是否发生转移对指导临床制订精准的治疗方案具有重要意义。目前已经有以乳腺癌的影像组学特征预测模型用于评估腋窝淋巴结转移的研究报道,但尚未见以淋巴结作为研究对象的文献报道。本研究旨在基于乳腺癌患者腋窝淋巴结的增强 CT 图像,建立一种客观、无创地评估乳腺癌腋窝淋巴结转移的新方法。

材料与方法

1. 研究对象

将 2016 年 2 月—2019 年 8 月经手术及病理证实的所有乳腺癌患者纳入观察。纳入标准:①术前 2 周内行胸部增强 CT 扫描,且图像上无明显影响纹理分析的伪影;②于乳腺外科行乳腺肿块手术切除及腋窝淋巴结清扫,术后行病理及免疫组化检查,且能随访的病例。排除标准:①CT 检查前进行过放化疗,或腋窝淋巴结及乳腺肿块术后无完整病理结果者;②CT 图像与淋巴结病理检查不能对应者。最终纳入 402 例女性患者,年龄 26~81 岁,平均 (51.5 ± 8.9) 岁。有腋窝淋巴结转移者 188 例,平均年龄 (51.0 ± 9.0) 岁;无腋窝淋巴结转移者 214 例,平均年龄 (52.0 ± 8.9) 岁。

2. CT 检查

常规行 CT 增强扫描,扫描设备及参数如下。① GE Lightspeed VCT 64 排 128 层 CT 机:120 kV, 400 mA,矩阵 512×512 ,层厚 5.0 mm;② Philips Brilliance iCT 256 排 CT 机:120 kV,136 mA,矩阵 512×512 ,层厚 5.0 mm。扫描前训练患者呼吸和屏气方法,患者取头先进、仰卧位,扫描范围自胸腔入口至肺底(包括完整的腋窝及双侧乳房结构)。使用高压注射器经肘静脉团注对比剂碘海醇(300 mg I/mL),剂量 1.5 mL/kg,注射流率 3.0 mL/s,采用对比剂智能跟踪技术,在主动脉弓内勾画 ROI,阈值达 200 HU 时触发扫描。

3. 图像分析

由两位影像科医师分析所有患者胸部增强 CT 图像,对腋窝淋巴结进行仔细识别及测量。记录淋巴结的长径和短径(于增强 CT 图像上腋窝淋巴结最大层面进行测量),如有异议经讨论达成一致意见。由一位经验丰富的病理专家评估每例乳腺癌患者腋窝淋巴结的病理切片,将每例患者的腋窝淋巴结从大到小进行编号,观察并记录每个编号的淋巴结是否发生转移,以及每例患者最终发现的腋窝淋巴结转移的数目。由影像科医师浏览患者的 CT 图像,选择腋窝淋巴结显示

最大的层面,筛选出最短径 ≥ 5 mm 的所有淋巴结,对同一患者有两个及两个以上淋巴结者,按从大到小逐一编号。然后,与病理专家一起将 CT 图像与进行病理检查的淋巴结一一对应。①若患者所有短径 ≥ 5 mm 的腋窝淋巴结均无转移或均有转移,CT 图像上的淋巴结数目与进行病理检查的淋巴结数目一致,则该例患者的所有淋巴结纳入研究;②如果患者所有短径 ≥ 5 mm 的腋窝淋巴结部分有转移,部分无转移,且多个淋巴结之间存在明显大小差异者,则将病理切片及影像图像上的淋巴结由大到小按顺序编号,并将两者的编号由大到小一一对应;如果这些淋巴结的大小能够明确区分,则纳入研究;若淋巴结的大小不能明确区分(比如相邻两个淋巴结的形态、大小均相似),则将这些淋巴结排除;如果同一患者的淋巴结均不能明确区分,则将此例患者排除。最终共纳入符合要求的腋窝淋巴结 825 个,其中转移淋巴结 400 个,无转移淋巴结 425 个。

4. 影像组学分析

所有 CT 图像数据采用 GE Artificial Intelligent Kit(AK)软件进行影像组学分析。首先对图像进行预处理,排除不同设备、不同扫描参数对图像的影响;将预处理后的图像分次导入图像处理软件 ITK-SNAP(<http://www.itksnap.org>)进行 ROI 的勾画;将所有图像的窗宽设为 400 HU、窗位为 40 HU,由一位影像专业医师对每个腋窝淋巴结勾画 ROI,尽量避免淋巴结内的脂肪组织区域,在每个淋巴结的最大层面沿其边界勾画 ROI,将整个勾画区域着色,得到每个淋巴结的二维分割图像;然后将此图像导入 AK 软件中,提取腋窝淋巴结的定量纹理特征。按 0.8 的比例将所有淋巴结随机分为训练组(80%)和测试组(20%),将特征信息标准化之后,依次使用软件自带的单因素方差分析、Spearman 相关性分析和最小绝对收缩选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)对提取的腋窝淋巴结的定量纹理特征进行降维处理,获取最佳纹理特征。然后使用软件自带的逻辑回归(logistic regression, LR)机器学习方法建立腋窝淋巴结转移的预测模型,获得训练组及测试组的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)及曲线下面积(area under the curve, AUC),同时计算模型在测试组中的预测准确性、敏感度和特异度。

5. 统计学方法

自总样本中随机抽取 100 个短径 ≥ 5 mm 的腋窝淋巴结,由两位影像科医师分别勾画 ROI 进行半自动二维分割并提取其纹理特征。采用组内相关系数(internal consistent coefficient, ICC)来评估不同测试者

提取的纹理特征之间的一致性。ICC≤0.2 为一致性程度较差;0.2<ICC≤0.4 为一致性程度一般;0.4<ICC≤0.6 为一致性中等;0.6<ICC≤0.8 为一致性程度较高;0.8<ICC≤1.0 为一致性程度很高。

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。利用 ROC 曲线评估腋窝淋巴结短径预测其是否转移的价值。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

两位影像科医师分别对 100 个淋巴结图像提取了 396 个纹理特征,这 396 个纹理特征值在两位测试者间的 ICC 为 0.258~0.975, P 值为 0.000~0.049 ($P<0.05$)。

825 个腋窝淋巴结的短径为 0.5~3.3 cm,平均 (0.89±0.37) cm;转移组淋巴结平均短径为 (1.03±0.43 cm),无转移组为 (0.76±0.25) cm。腋窝淋巴结短径预测淋巴结转移的 ROC 曲线图(图 1)显示 AUC 为 0.723(95% 置信区间:0.688~0.758, $P<0.001$)。约登指数最大值对应的临界值为 0.765 cm,相应的诊断敏感度为 0.735,特异度为 0.619。

使用 AK 软件,每个淋巴结提取了 6 大类共 396 个纹理特征;直方图参数(histogram parameter)、纹理参数(texture parameter)、形态学参数(form factor parameter)、共生矩阵(gray level co-occurrence ma-

trix,GLCM)和 Haralick 参数、游程矩阵(run length matrix,RLM)以及灰度连通区域矩阵(grey level size zone matrix, GLSZM)。经单因素方差分析、Spearman 相关性分析及 LASSO 方法(图 2)依次对 396 个特征进行降维处理后得到 10 个最佳纹理特征(表 1),经 LR 机器学习方法建立预测模型,此模型在训练组中 ROC 的 AUC 为 0.88,在测试组中为 0.92(图 3~4),相应的符合率为 0.87,敏感度为 0.82,特异度为 0.92。LR 机器学习方法建立的预测模型对样本的分类结果如图 5 所示。

表 1 降维后获得的 10 个最佳纹理特征

编号	具体特征
1	Max Intensity
2	Percentile10
3	Cluster Shade_All Direction_offset1
4	Cluster Shade_All Direction_offset4
5	Cluster Shade_angle45_offset4
6	GLCM Entropy_angle90_offset7
7	Haralick Correlation_AllDirection_offset4
8	Haralick Correlation_angle135_offset4
9	Inertia_angle90_offset1
10	Size Zone Variability

讨 论

目前,乳腺癌仍然是危害女性身心健康的最常见的恶性肿瘤之一,具有起病隐匿、病情进展迅速、侵袭力强和远处转移率高等特点,若未及时干预,肿瘤细胞

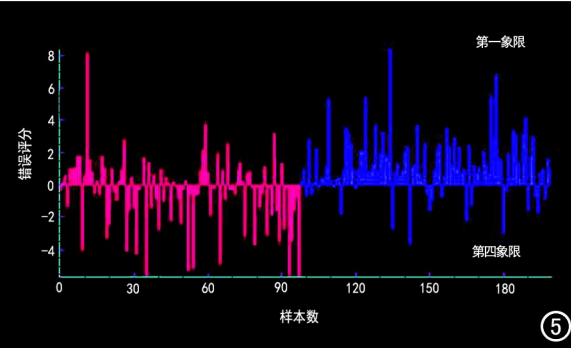
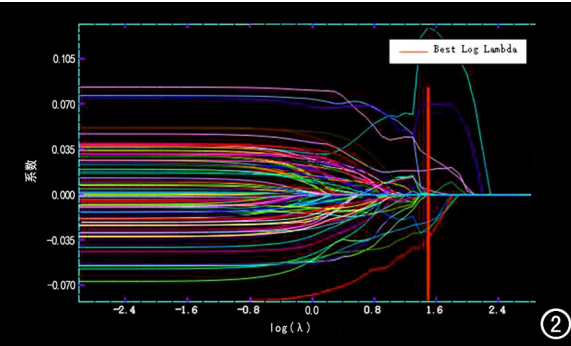
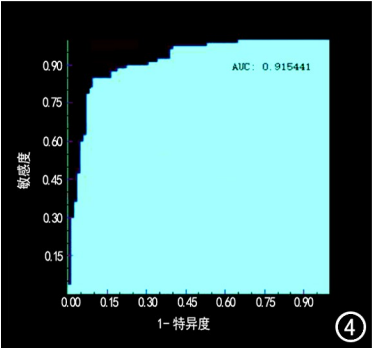
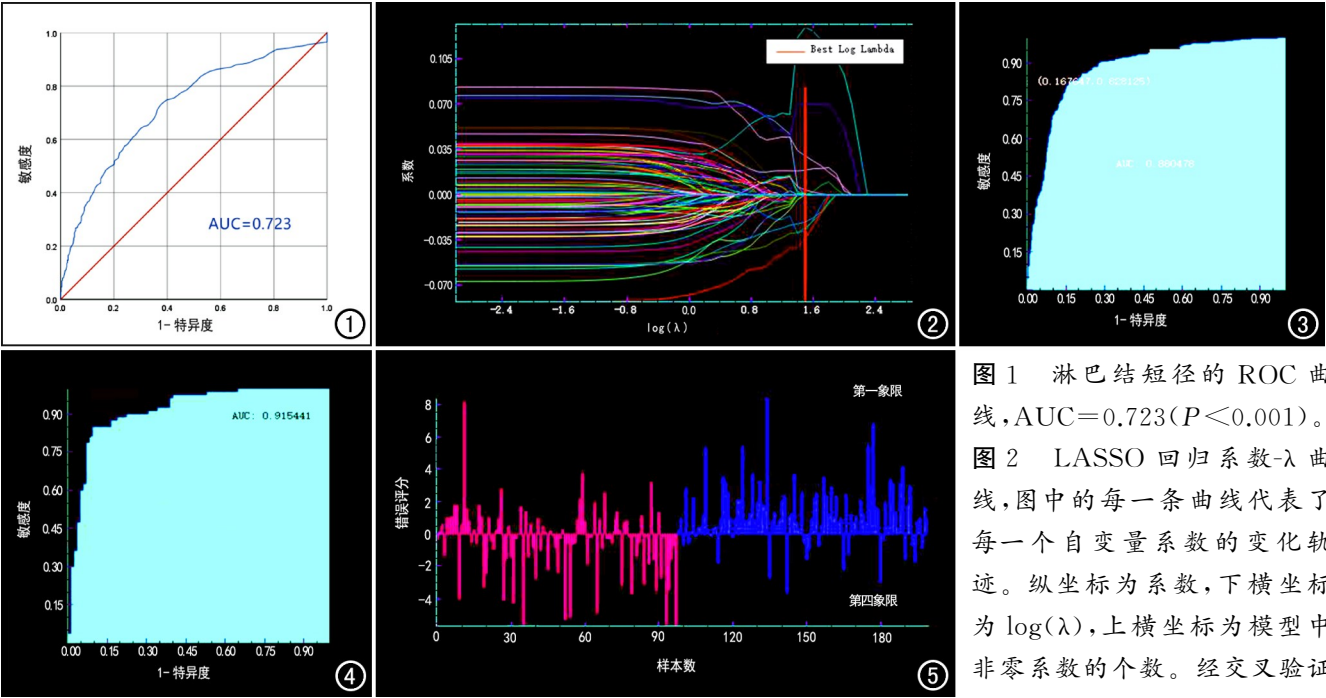


图 1 淋巴结短径的 ROC 曲线,AUC=0.723($P<0.001$)。图 2 LASSO 回归系数- λ 曲线,图中的每一条曲线代表了每一个自变量系数的变化轨迹。纵坐标为系数,下横坐标为 $\log(\lambda)$,上横坐标为模型中非零系数的个数。经交叉验证

得到最佳 $\log(\lambda)=1.5$ 。图 3 预测模型在训练组中的 ROC 曲线图,AUC=0.88。图 4 预测模型在测试组中的 ROC 曲线图,AUC=0.92。图 5 测试组的预测图。该图描述了逻辑回归对样本的分类情况。测试样本被完全正确分类则第一象限全部为蓝色,第四象限全部为红色;图中第一象限出现红色,说明相应红色的样本点被错分;第四象限出现蓝色,说明相应蓝色的样本点被错分。

发生转移,病死率明显增加。发生淋巴结转移的主要原因是癌细胞侵及淋巴结,癌组织在淋巴结髓质内继续分裂、增殖,导致淋巴结体积增大。在现有的检查方法中,钼靶、超声和 CT 检查技术均可通过乳腺癌腋窝淋巴结的大小和形态学特征等来评估其是否发生转移,具有一定的临床价值;DWI 和 ADC、MRS 及动态增强(dynamic contrast-enhanced, DCE)-MRI 等在判断乳腺癌腋窝淋巴结转移方面具有一定的优势^[3]。而临床上判断淋巴结有无转移的金标准是超声或钼靶引导下淋巴结活检或术中进行前哨淋巴结活检,但是这些方法却容易造成各种术后并发症,如淋巴水肿、肌力下降或某些感觉障碍等^[4]。本研究旨在探讨能否在术前使用无创性方法来评估腋窝淋巴结的转移情况,在一定程度上避免病理学活检可能导致的并发症,从而提高乳腺癌患者的生活质量。

自 2012 年荷兰学者 Lambin 提出影像组学概念之后,影像组学在医学领域得到广泛应用。所谓影像组学,即通过采用自动化、高通量的特征提取方法,将影像转化成可以挖掘、预测和分析的特征数据,建立预测疾病临床表现的模型,并辅助医师提高诊断准确性^[5]。也就是通过对影像的纹理分析,检测图像中每个像素的细微分布和联系,从而客观、定量地评估病灶的异质性^[6]。目前,关于乳腺癌影像组学研究的报道多集中在乳腺癌的诊断、良恶性和分子亚型的鉴别、疗效和预后的评估、复发评分及放射基因组学等方面^[7-10]。Gibbs 等^[11]应用乳腺 MRI 图像的纹理分析评估乳腺病变的良恶性,其诊断准确率达到 0.80;证明相对于传统临床磁共振常用的 DWI、ADC 和 DCE-MRI,纹理分析可以进一步了解肿瘤的组织结构、血管形成及周围组织结构。所以,与以前单纯从影像学特征分析,如形态、大小、边界、强化程度等相比,影像组学特征提供了关于癌症表型以及肿瘤内部异质性等更多的信息,可以进一步为临床诊断及治疗补充相关的数据。

关于腋窝淋巴结转移状态的描述,以前的报道主要集中在淋巴结大小、皮质厚度、淋巴实质消失、淋巴结强化方式以及淋巴结信号改变等,在本研究中,以腋窝淋巴结短径判断其是否发生转移,敏感度为 0.735,特异度为 0.619。显示单纯以淋巴结大小评估淋巴结状态有一定误差,这是因为小的淋巴结也可能已发生转移,但是形态学上无明显改变;另一方面,淋巴结炎性反应同样可以导致淋巴结肿大和边界模糊。故淋巴结径线的这些信息不足以准确预测腋窝淋巴结的转移情况。随着乳腺癌影像组学研究日益成熟,许多学者开始利用乳腺肿瘤组织的影像组学分析建立模型来预测腋窝淋巴结的转移状态。Han 等^[12]通过构建影像组学诺模图来术前预测乳腺癌腋窝淋巴结转移和淋巴

结转移数量,预测效能中等。Liu 等^[4]分析了 62 例乳腺癌患者的 DCE-MRI 资料,显示影像组学和 DCE-MRI 相结合能预测原发性乳腺癌前哨淋巴结转移,指导临床制订进一步的治疗计划,防止不必要的前哨淋巴结清扫。该方法对乳腺癌淋巴结是否有转移的判断意义较大,但是对于转移淋巴结的准确定位,具体是哪一个淋巴结有转移则无法准确判断。

与上述利用乳腺癌自身癌组织影像组学分析预测腋窝淋巴结转移不同的是,本研究直接以淋巴结本身作为研究对象,通过分析其影像组学特征与淋巴结转移的关系,所建立的预测模型在测试组中的 ROC 曲线的 AUC 值为 0.92,敏感度为 0.82,特异度为 0.92,与以腋窝淋巴结大小作为判断其是否转移的方法相比较,淋巴结影像组学分析能够更准确地判断影像学上观察到的腋窝淋巴结的转移状态。淋巴结转移与原发肿瘤有密切联系,淋巴结发生转移的原因往往是肿瘤组织的侵犯,所以在评估淋巴结是否发生转移时,不能只考虑淋巴结自身的特征。然而,近年来有研究证实利用双能 CT 纹理分析与机器学习相结合可以非常准确地区分不同病理状况及正常的颈部淋巴结,鉴别分为恶性(即转移性头颈部鳞状细胞癌或淋巴瘤)和良性淋巴结(炎性或增生)的符合率、敏感度和特异度分别为 0.92、0.91 和 0.93,且基于两位不同观察者勾画的 ROI 所建立的预测模型之间具有高度的一致性^[13]。本研究中基于 CT 增强扫描来提取乳腺癌患者腋窝淋巴结的影像组学特征,所建立的预测模型在测试组中对淋巴结转移的诊断符合率为 0.87,敏感度为 0.82,特异度为 0.92,与 Seidler 等^[13]对颈部淋巴结的研究结果基本一致。提示以淋巴结内部的异质性为研究对象进行影像组学分析,即使淋巴结没有发生形态学改变,也能很好地评估其转移状态,可指导临床进一步诊断及治疗。

本研究存在的不足之处:①对腋窝淋巴结图像仅进行半自动二维分割,可在今后的研究中对淋巴结进行三维分析,获取更多的有效特征;②仅纳入腋窝淋巴结本身的纹理特征来建立预测模型,未来可以纳入淋巴结的临床指标(如基因表型),帮助建立更准确的预测模型;③本研究为单中心、较小样本的回顾性研究,需展开多中心、大样本的前瞻性研究为临床应用提供更可靠的依据。

综上所述,以乳腺癌患者的腋窝淋巴结作为研究对象进行影像组学分析,建立预测模型,可以有效地评估腋窝淋巴结的转移状态,较常规影像学通过形态、大小等特征进行评估具有更高的诊断效能。

参考文献:

[1] 柏尚柱.乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J].世界最新医学

- 信息文摘, 2017, 17(41): 253-256.
- [2] 庄琰, 张进, 杜森, 等. MR 间质淋巴造影在诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移中的临床意义表达[J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(2): 78-79.
- [3] 牛微, 罗娅红. 乳腺癌腋窝淋巴结转移的磁共振成像研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(1): 69-71, 76.
- [4] Liu J, Sun D, Chen L, et al. Radiomics analysis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer[J/OL]. Front Oncol, 2019, 9: e980. Published 2019 Sep 30. DOI: 10.3389/fonc.2019.00980
- [5] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577.
- [6] 高先聪, 黄标有. 基于乳腺 X 线图像不同区域的纹理分析鉴别乳腺肿块良恶性[J]. 放射学实践, 2020, 35(8): 1037-1041.
- [7] 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, 28(3): 489-492.
- [8] Waugh SA, Purdie CA, Jordan LB, et al. Magnetic resonance imaging texture analysis classification of primary breast cancer[J]. Eur Radiol, 2016, 26(2): 322-330.
- [9] Tagliafico AS, Piana M, Schenone D, et al. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication[J/OL]. Breast, 2020, 49: e74-e80. DOI: 10.1016/j.breast.2019.10.018.
- [10] 薛珂, 李卓琳, 李振辉, 等. 多参数 MRI 影像组学特征识别 HERG-2 过表达型乳腺癌[J]. 放射学实践, 2020, 35(2): 186-189.
- [11] Gibbs P, Turnbull LW. Textural analysis of contrast-enhanced MR images of the breast[J]. Magn Reson Med, 2003, 50(1): 92-98.
- [12] Han L, Zhu Y, Liu Z, et al. Radiomic nomogram for prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer[J]. Eur Radiol, 2019, 29(7): 3820-3829.
- [13] Seidler M, Forghani B, Reinhold C, et al. Dual-energy CT texture analysis with machine learning for the evaluation and characterization of cervical lymphadenopathy[J/OL]. Comput Struct Biotechnol J, 2019, 17: e1009-e1015. Published 2019 Jul 16. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.07.004.

(收稿日期: 2020-07-01 修回日期: 2020-10-14)

欢迎订阅 2021 年《放射学实践》

《放射学实践》是由国家教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 与德国合办的全国性影像学学术期刊, 创刊至今已 36 周年。遵照同行评议、价值导向、等效应用原则, 国内各大学、协会、组织机构通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序, 《放射学实践》杂志入选中国科协发布 10 大领域《我国高质量科技期刊分级目录》业内认可的较高水平期刊。2018 年 8 月, 《放射学实践》杂志再次入选北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。这是继 1999 年之后的第 5 次入选临床医学/特种医学类核心期刊。

本刊坚持服务广大医学影像医务人员的办刊方向, 关注国内外影像医学的新进展、新动态, 全面介绍 X 线、CT、磁共振、介入放射及放射治疗、超声诊断、核医学、影像技术学等医学影像方面的新知识、新成果, 受到广大影像医师的普遍喜爱。

本刊为国家科技部中国科技论文核心期刊、中国科学引文数据库统计源期刊, 在首届《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》执行评优活动中, 被评为《CAJ—CD 规范》执行优秀期刊。

主要栏目: 论著、继续教育园地、专家荐稿、研究生展版、图文讲座、本刊特稿、实验研究、传染病影像学、影像技术学、外刊摘要、学术动态、请您诊断、病例报道、知名产品介绍、信息窗等。

本刊为月刊, 每册 25 元, 全年定价 300 元。

国内统一刊号: ISSN 1000-0313/CN 42-1208/R 邮政代号: 38-122

电话: (027) 69378385

E-mail: fsxsjzz@163.com 网址: http://www.fsxsj.net

编辑部地址: 430199 武汉市蔡甸区中法新城同济医院专家社区别墅 C 栋