

乳腺 MR 图像纹理分析在乳腺癌中的研究进展

汤卫霞, 盛美红, 龚沈初, 季娟, 张玉娇

【摘要】 乳腺癌是一种已知的异质性病变,但目前临床上缺乏特异性的肿瘤标志物,从而导致其误诊率较高。因此,纹理分析作为一项无创性提取特征的新技术应运而生,得到临床诊疗的广泛关注和研究。本文就纹理分析在乳腺病变诊断、乳腺肿瘤治疗后反应及预后、预测有无腋窝淋巴结转移中的研究进展进行阐述。

【关键词】 纹理分析; 乳腺病变; 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(2021)07-0930-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.07.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



近年来,随着全球女性乳腺癌发病率的逐年增高,早发现、早诊断、早治疗可明显提高乳腺癌患者的生存率并改善预后。磁共振对软组织的分辨率有着独特的优势,检测乳腺癌敏感度较高,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在临床应用较广,但传统 MRI 序列如表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、动态对比增强 MRI(dynamic contrast enhancement MRI, DCE-MRI)图像中隐含许多肉眼无法直接观测的信息,这些图像纹理信息与肿瘤组织的显微结构、生物学特性等可能存在一定的关系,所以纹理分析作为一种高通量提取特征的无创性新技术应运而生,通过提取图像纹理特征,为病变鉴别诊断提供肉眼无法观察到的肿瘤内部异质性信息,有助于明确病灶性质^[1]。本文就纹理分析在乳腺癌诊断、治疗后反应及预后、预测有无腋窝淋巴结转移评估中的应用进行综述,并分析基于纹理分析的无创性预测性标记物的临床应用价值。

常用的纹理特征提取方法

纹理分析的目的是提取兴趣区(region of interest, ROI)内所表征的图像纹理的高通量信息。图像分割是提取纹理特征的前提和关键,常用方法有手动、半自动和全自动三种,前两种方法应用较多,目前最常用的纹理分析平台有 MaZda 软件、GE Omni-Kinetics 软件及基于相关算法的自主研发软件等。病灶 ROI 的勾画方法包括面积法和体积法,面积法选择病灶最大截面勾画 ROI,体积法则是勾画病灶整体。另外有

研究表明瘤周组织的纹理特征也与疾病的总体特征相关联^[2]。

最常用的纹理特征可以通过图像中编码的体素信息的统计顺序来分层。具体的说,灰度级在图像中的像素分配通过影像图像的纹理特征的方式来定义,这些纹理特征使用一阶、二阶或更高阶的统计方法进行数学提取。一阶纹理特征基于灰度直方图导出的常见统计度量,例如平均值、中值和偏度。二阶纹理特征由灰度共生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM, 1973 年 Haralick 和 Shanmugam 研究定义)^[3]和灰度游程长度^[4]导出,而高阶纹理特征为编码结构和基于频率的纹理信息。

1. 一阶:灰度直方图特征

通过计算每个灰度强度值的体素数量的频率计数来生成灰度直方图,其中离散灰度的总数通常是用户选择的参数。从所得的直方图可以得出一阶统计特征,包括均值、中位数和方差。还可以从直方图中提取更高的矩特征,包括偏度,直方图分布对称性的度量、峰度、直方图分布形状的度量。虽然可以从直方图中提取许多描述符,但它们通常只是粗略洞察底层纹理,不考虑图像内的灰度级强度空间关系,并也取决于用户选择的参数。

2. 二阶:灰度共生矩阵和灰度游程长度

GLCM 最常提取的纹理特征,对两个特定灰度强度的体素在指定的图像方向上彼此隔开指定距离的频率进行编码^[3]。GLCM 纹理特征通常在 0°、45°、90°和 135°四个对角线方向上进行量化,然后可以从共现矩阵中提取二阶纹理特征。这样的特征示例包括对比度,由距离参数确定的像素与其相邻像素之间的强度对比度的描述符、相关性,线性灰度相关性的描述符以及同质性,像素中分布的紧密性的描述符,共现矩阵到矩阵对角线。还可以提取其他二阶特征,例如能量,确

作者单位: 226001 江苏,南通大学第二附属医院南通市第一人民医院影像科

作者简介: 汤卫霞(1989-),女,江苏海安人,硕士研究生,主治医师,主要从事乳腺 MRI 诊断工作。

通讯作者: 盛美红, E-mail: smh4127@163.com

基金项目: 江苏省青年医学重点人才依托课题(QNRC2016404);2018 年高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才科研资助项目(LGY2018036)

定灰度共生的描述符以及簇阴影(灰度值不对称的描述符)。另还有熵或 GLCM 的随机性,通常表示图像异质性。灰度游程长度特征是指定线性方向上图像的粗糙度^[4-6]。

3. 高阶:基于结构和变换

结构纹理特征捕获了中央体素与周围相邻体素之间的强度变化^[7]。基于纹理的扩展将纹理分析扩展到灰度强度值的空间方向之外,可以捕获在不同空间(例如频率空间)中编码的纹理信息。基于变换的方法包括傅里叶变换,Gabor 变换和小波变换。由于小波变换能够捕获不同图像比例和多个指定方向的 MR 图像频率内容^[8-10],所以较为常用。

纹理分析在乳腺癌中的应用

1. 鉴别乳腺病变良恶性

Gibbs 等^[11]是早期使用纹理分析来鉴别乳腺良恶性病变的研究者之一,分析了 79 名女性(其中 45 名被诊断为乳腺癌)患者 DCE-MR 图像,共提取 14 个 GLCM 纹理特征,通过 logistic 回归分析发现方差、熵、和熵的纹理特征在鉴别乳腺良恶性病变方面具有重要意义,说明量化图像纹理特征可以作为病变描述的有用工具。这一初步研究结论给随后的学者带来启发,他们利用更复杂的图像纹理测量方法来鉴别良恶性。张竹伟等^[12]回顾性分析了 69 例乳腺病变患者,在乳腺平扫 T₁WI、T₂WI 及延时增强 T₁WI 图像上选取病灶最大层面图像,在 MaZda 软件中手动勾画病灶 ROI,提取病变的纹理特征参数六类共 287 个纹理特征参数值,使用 MaZda 软件提供的纹理特征选择方法及分类分析统计方法分析,最后得出 T₂WI 序列的纹理特征在鉴别乳腺良恶性病变时的误判率最小,纹理特征参数选择方法中,使用 FPM[交互信息(MI)、Fisher 系数、分类错误概率联合平均相关系数(POE+ACC)三者联合]选择的纹理特征参数鉴别病变的误判率最低,纹理特征分类分析方法中,NDA(非线性分类分析)区分两种病变的误判率具有最优的鉴别诊断效能。邓义等^[13]同样使用 MaZda 软件,对早期 DCE-MR 图像进行纹理分析,提取整个病变的纹理参数,采用 NDA 的误判率最低,其中 POE+ACC 联合 NDA 的误判率最低,误判率为 5.88%。在乳腺病变的 30 个最优纹理参数中,有 10 个纹理参数在良恶性组间的差异具有统计学意义。Nagarajan 等^[14]发现基于 GLCM 的纹理特征量化可以显著提高小病灶的诊断效能。虽然这些研究中有不少在具有高度鉴别能力的特定纹理特征方面有相似的结论,但是缺乏文献对同一数据集进行比较研究,并为提取的特征定义参数。

Bhooshan^[15]提出了一种将 T₂WI 和 T₁WI 序列

组合多参数 DCE-MRI 计算机辅助诊断方法,采用基于模糊 c 均值聚类的方法对 DCE-MR 图像自动分割乳腺肿瘤,提取 GLCM 3D 纹理特征,从 DCE-MR 图像中提取血流动力学特征,建立多参数特征向量。研究发现,当区分良恶性病变时,多参数特征向量优于从单个成像序列中提取的特征,这表明纹理分析应用于 T₂WI 图像时,提供了除 T₁WI 图像外的其他肿瘤异质性信息。Yun 等^[16]在 IDL 平台上开发了一种用于逐像素获取 ADC 映射的自制软件包,在显示肿瘤最大径层面绘制 ROI,发现其纹理分析能更精确的提供关于肿瘤细胞增殖能力信息,并可以对肿瘤的异质性进行定量测量。据此可猜测 DWI 的纹理分析将成为非侵入性的检测乳腺恶性肿瘤治疗后异质性的方法。另外,传统的纹理分析在乳腺诊断中的应用主要集中在从图像中提取二维纹理特征。Chen 等^[17]扩展这一思想从 3D 乳腺病变分割中提取 3D-GLCM 纹理特征,发现在区分乳腺良恶性病变时,3D-GLCM 特征比从 2D-ROI 提取的 2D-GLCM 特征具有更高的诊断符合率。

2. 鉴别乳腺癌组织病理及分子分型

MRI 纹理分析有广泛的应用前景,利用纹理特征或许可以对乳腺良恶性病变的影像特征之间的结构性差异进行量化。近来不少学者提出假设,潜在的肿瘤生物学差异是否可以通过 MRI 和纹理分析来表征,并对这一设想进行了拓展研究。有学者^[18]在区分浸润性小叶癌和浸润性导管癌研究中提取了 277 个直方图、GLCM、游程和小波特征,研究发现乳腺癌与正常乳腺组织不同的纹理特征,使用减影后的图像进行分类效果最好,在鉴别导管癌和小叶浸润癌方面也取得了令人满意的结果。2016 年,Waugh 等^[19]的研究也得出相似的结论,在小叶性病变和导管性病变之间熵特征有显著差异,MR 增强图像的纹理差异可反映潜在的病变亚型。同样纹理分析有助于表征乳腺癌分子亚型。乳腺癌常用的生物学标记物有雌激素和孕激素受体(ER,PR)、人表皮生长因子受体 2 型(HER2)和 Ki67。基于这些标志物状态将乳腺癌分为不同亚型,激素受体阳性乳腺癌通常分为管腔 A 型和管腔 B 型(有或无 HER2 过表达,乳腺癌管腔 A 亚型表达激素受体水平高,预后好,管腔 B 亚型预后差),HER2 阴性型、HER2 阳性型、基底样型、三阴性型及其他特殊类型。Holli-Helenius 等^[20]对 27 例经病理证实的浸润性乳腺导管癌患者进行初步研究,在非压脂 T₁WI 增强前 MR 图像上,采用 MaZda 软件提取每个肿瘤基于共生矩阵的纹理特征,结果显示和熵、和方差纹理参数在区分 luminal A 和 luminal B 亚型中差异有统计学意义,和熵及和方差与 Ki-67 指数呈显著正相关,测

量随机性、异质性、平滑性和均匀性的纹理特征可以直接或间接反映乳腺肿瘤的潜在生长模式。近来, Fan 等^[2]采用 leave one-out 交叉验证(LOOCV)方法对随机森林模型进行训练和测试,以预测乳腺癌亚型,也得出相似结论,另外研究者们还发现在进行纹理分析研究时扩大范围,即扩增瘤周区域,这一方法可更准确的识别肿瘤动力学特征,从而提高乳腺癌亚型的预测水平。

3. 预测乳腺癌预后

最近不少学者在探索乳腺病灶纹理特征与有无复发风险之间的关系,试图把纹理特征作为无创性生物学标记物。Kim 等^[21]探讨了原发性乳腺癌患者基于 MR 图像纹理分析评价肿瘤异质性与生存率的关系,对 203 例诊断为原发性乳腺肿瘤患者进行回顾性分析,采用 T_2 WI 及增强后 T_1 WI 减影 MR 图,从这些序列图像中提取基于直方图的均匀性和熵,确定纹理参数与无复发生存率(relapse free survival, RFS)之间的关系,结果显示在 T_2 WI 图像较高熵值的乳腺癌患者的 RFS 较低,这项研究表明用纹理量化肿瘤的异质性可以作为一个独立的预后指标。Park 等^[22]也得出了类似的结论,他们基于形态学、直方图纹理和 GLCM 纹理特征生成了一个多变量特征向量,从中特别选择了 GLCM 聚类趋势、GLCM 方差和 GLCM 和方差组成模型,用于对有复发风险的患者进行分层。这些研究都已经证明了 MRI 提取的纹理特征有潜力成为无创性预测标记物。

4. 乳腺癌治疗疗效评估

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)是晚期乳腺癌患者的标准治疗方法,可以缩小肿瘤体积,降低临床分期,从而提高保乳手术的概率,在临床上得到广泛认可和应用。早期并且准确预测肿瘤对化疗的反应能够对临床提供帮助,有利于及时调整治疗方案。为了预测肿瘤患者对 NAC 治疗的反应,孙赛花等^[23]探讨了磁共振纹理分析早期预测 NAC 疗效的可行性,使用 GE Omni-Kinetics 软件,在增强第 3 期病灶强化明显图像上选择病灶最大层面,手动勾画 ROI,共收集 47 例患者,分别测量 NAC 前和 2 个化疗周期后的 MRI 纹理参数(能量、熵、惯量、相关和逆差距),比较两次 MRI 纹理参数的变化量之间的差异,结果表明这些参数的差异均具有统计学意义,其中熵值变化量的 AUC 最大,预测肿瘤治疗的 pCR 敏感度较高。另外还有不少类似的研究^[24-25],其中 Eun 等^[24]对 136 名乳腺癌患者分别在治疗前、中后(第 3 或第 4 周期)进行 MRI 检查,采用 T_2 WI、增强后 T_1 WI、DWI 及 ADC 图像进行纹理参数提取,应用随机森林法建立基于纹理参数的 pCR 分类预测模型,并与其他 6 种机器

学习分类器(自适应 boosting、决策树、k 近邻、线性支持向量机、朴素贝叶斯和线性判别分析)进行比较,最后得出治疗中期应用 MRI 增强图像随机森林模型提取的乳腺癌相关纹理参数较有价值,并与乳腺癌 pCR 相关联。因此定量 MRI 纹理特征有望成为基于图像特征评估癌症复发风险的方法,并能与基因组数据相结合改善生存预测指标。

5. 预测腋窝淋巴结状态

在乳腺癌患者中,腋窝淋巴结转移也是一个重要的预后因素,同时也是决定是否需要全身辅助化疗或术后放疗的关键^[26-28]。目前临床常用的是超声引导下细针穿刺活检淋巴结进行确诊,对于确诊的腋窝淋巴结转移患者进行腋窝淋巴结清扫,以上这两种有创方法不可避免带来一些潜在的并发症,如淋巴水肿、浆膜瘤、感染、血肿和手臂疼痛等^[29]。纹理分析将有助于确定术前腋窝淋巴结状态,减少不必要的淋巴结清扫,减轻患者痛苦。基于这一设想,Chai 等^[30]回顾性分析了 120 例乳腺癌患者(59 例腋窝淋巴结转移),从多个 MRI 序列中提取典型的肿瘤纹理学特征,这些特征的符合率均高于 74%,又将增强后第 2 期图像纹理特征与增强后动力学特征组合成新模型,它的诊断性能得到了进一步提高(符合率 86%, AUC 为 0.91),基于这一模型可以很好的预测腋窝淋巴结状态。同样, Tan 等^[31]研究发现基于脂肪抑制 T_2 WI 序列的纹理特征有助于准确预测腋窝淋巴结转移,这与前者研究结果相似。因此,将来有必要进行大样本的研究以进一步验证这一发现。

总结与展望

纹理分析通过对医学图像进行深度挖掘,揭示肿瘤异质性,反映潜在的分子生物学变化^[32],在肿瘤的早期诊断、精准治疗和预后评估等方面表现出巨大的潜力,目前的研究主要集中在乳腺癌分子分型、预测乳腺癌治疗后反应及预后、以及预测腋窝淋巴结状态等。但是其作为一个相对新兴的领域,仍处于起步阶段面临很多挑战,恰当的研究设计和统计评价、协调好表征转化纹理特征的量化和预测值的影响将成为未来人工智能领域进行研究的重要课题。将纹理分析与传统影像学指标以及其他临床特征相结合,将会在临床诊疗中发挥重要作用,不断提高乳腺疾病的诊断创新,推进整个医学界的精确性和个性化医疗。

参考文献:

- [1] Castellano G, Bonilha L, Li LM, et al. Texture analysis of medical images[J]. Clin Radiol, 2004, 59(12): 1061-1069.
- [2] Fan M, Zhang P, Wang Y, et al. Radiomic analysis of imaging heterogeneity in tumours and the surrounding parenchyma based on

- unsupervised decomposition of DCE-MRI for predicting molecular subtypes of breast cancer[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(8):4456-4467.
- [3] Haralick RM, Shanmugam K. Textural features for image classification[J]. *IEEE Trans Syst Man Cybern*, 1973;610-621.
- [4] Galloway MM. Texture analysis using grey level run lengths[EB/OL]. 1974, 75; 18555. <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1974STIN...7518555G/abstract>.
- [5] Tang X. Texture information in run-length matrices[J]. *IEEE Transactions on Image Processing*, 1998, 7(11):1602-1609.
- [6] Chu A, Sehgal CM, Greenleaf JF. Use of gray value distribution of run lengths for texture analysis[J]. *Pat Recogn Lett*, 1990, 11(6):415-419.
- [7] Ojala T, Pietikainen M, Maenpaa T. Multiresolution gray-scale and rotation invariant texture classification with local binary patterns[J]. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2002, 24(7):971-987.
- [8] Porter R, Canagarajah N. Robust rotation-invariant texture classification: wavelet, Gabor filter and GMRF based schemes[J]. *IEE Proceedings Vision Image and Signal Processing*, 1997, 144(3):180-188.
- [9] Srinivasan GN, Shobha G. Statistical texture analysis proceedings of world academy of science[J]. *Eng Technol*, 2008, 36:2070-3740.
- [10] Livens S, Scheunders P, Wouwer G. Wavelets for texture analysis, an overview[C]. *International Conference on Image Processing and Its Applications*, 1997.
- [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] 张竹伟, 华婷, 徐婷婷, 等. 常规 MRI 纹理分析鉴别乳腺良、恶性病变的价值初探[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(8):588-591.
- [13] 邓义, 杨璧然, 刘志强, 等. 磁共振增强图像三维纹理分析对乳腺良恶性病变的鉴别诊断价值[J]. *放射学实践*, 2019, 34(4):436-439.
- [14] Nagarajan MB, Huber MB, Schlossbauer T, et al. Classification of small lesions in breast MRI; evaluating the role of dynamically extracted texture features through feature selection[J]. *J Med Biol Eng*, 2013, 33(1):59-68.
- [15] Bhooshan N, Giger M, Giger M. Combined use of T₂-weighted MRI and T₁-weighted dynamic contrast-enhanced MRI in the automated analysis of breast lesions[J]. *Magn Reson Med*, 2011, 66(2):555-564.
- [16] Yun BL, Cho N, Li M, et al. Intratumoral heterogeneity of breast cancer xenograft models; texture analysis of diffusion-weighted MR imaging[J]. *Korean J Radiol*, 2014, 15(5):591-604.
- [17] Chen W, Giger ML, Li H, et al. Volumetric texture analysis of breast lesions on contrast-enhanced magnetic resonance images[J]. *Magn Reson Med*, 2007, 58(3):562-571.
- [18] Holli K, Lääperi AL, Harrison L, et al. Characterization of breast cancer types by texture analysis of magnetic resonance images[J]. *Acad Radiol*, 2010, 17(2):135-141.
- [19] 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.
- [20] Holli-Helenius K, Salminen A, Rinta-Kiikka I, et al. MRI texture analysis in differentiating luminal A and luminal B breast cancer molecular subtypes—a feasibility study[J]. *BMC Med Imaging*, 2017, 17(1):69.
- [21] Kim JH, Ko ES, Lim Y, et al. Breast cancer heterogeneity: MR imaging texture analysis and survival outcomes[J]. *Radiology*, 2017, 282(3):665-675.
- [22] Park H, Lim Y, Ko ES, et al. Radiomics signature on magnetic resonance imaging: association with disease-free survival in patients with invasive breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(19):4705-4714.
- [23] 孙赛花, 周纯武, 赵莉芸, 等. 动态增强磁共振成像纹理分析预测乳腺癌新辅助化疗疗效[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(5):344-349.
- [24] Eun NL, Kang D, Son EJ, et al. Texture analysis with 3.0T MRI for association of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Radiology*, 2020, 294(1):31-41.
- [25] 曹崑, 刘慧, 赵博, 等. 早期增强 MRI 纹理特征分析对乳腺癌新辅助化疗后病理完全缓解的判断能力[J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(7):523-527.
- [26] Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, et al. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8):2334-2340.
- [27] Lee MC, Joh JE, Chau A. Axillary staging prior to neoadjuvant chemotherapy; the roles of sentinel lymph node biopsy and axillary ultrasonography[J]. *Cancer Control*, 2012, 19(4):277-285.
- [28] van Roozendaal LM, Schipper RJ, Van de Vijver KK, et al. The impact of the pathological lymph node status on adjuvant systemic treatment recommendations in clinically node negative breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 143(3):469-476.
- [29] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis[J]. *JAMA*, 2017, 318(10):918.
- [30] Chai R, Ma H, Xu M, et al. Differentiating axillary lymph node metastasis in invasive breast cancer patients: A comparison of radiomic signatures from multiparametric breast MR sequences[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 50(4):1125-1132.
- [31] Tan H, Gan F, Wu Y, et al. Preoperative prediction of axillary lymph node metastasis in breast carcinoma using radiomics features based on the fat-suppressed T₂ sequence[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(9):1217-1225.
- [32] 谢元亮, 牡丹, 谢伟, 等. DCE-MRI 纹理分析鉴别宫颈鳞癌与腺癌及预测分级的价值[J]. *放射学实践*, 2019, 34(8):835-840.

(收稿日期:2020-03-07 修回日期:2020-06-02)