

❖ 胸部影像学

Ultrasound-based radiomics model in predicting efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

LI Manying¹, LI Bin², LUO Jia¹, LIANG Jinyu¹, PAN Fushun¹,
ZHENG Yanling^{1*}, XIE Xiaoyan¹

(1. Department of Medical Ultrasonics, 2. Clinical Trials Unit, the First Affiliated Hospital of
Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of ultrasound-based radiomics model in predicting clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in breast cancer. **Methods** Totally 53 breast cancer patients were divided into clinical response group and clinical non-response group according to clinical outcomes of NACT. Clinical data and grayscale ultrasound characteristics were compared between the two groups. Moreover, radiomic features of greyscale ultrasonic images of breast cancers were extracted and selected to build an influential prediction model using *Logistic* regression. ROC curve was used to evaluate the efficacy of the model for diagnostic clinical response after NACT. **Results** Totally 32 patients were enrolled in clinical response group, while 21 in clinical non response group. No significant difference was found in age, menopause ratio, cancer staging and molecular typing (all $P > 0.05$), nor in longest diameter of lesion, echo pattern, calcification, boundary, shadow, shape between the two groups (all $P > 0.05$). *Logistic* regression model was successfully performed with 6 adapted features, which predicted the clinical response after NACT with an AUC of 0.88 (95% CI [0.78, 0.99]), the sensitivity and specificity was 0.88 and 0.81, respectively. **Conclusion** Ultrasound-based radiomics model has certain value in predicting clinical efficacy of NACT in breast cancer.

[Keywords] breast neoplasms; ultrasonography; neoadjuvant chemotherapy; radiomics

DOI:10.13929/j.1003-3289.201903034

基于灰阶超声的影像组学模型预测乳腺癌新辅助化疗效果

李蔓英¹, 李彬², 罗佳¹, 梁瑾瑜¹, 潘福顺¹, 郑艳玲^{1*}, 谢晓燕¹

(1. 中山大学附属第一医院超声医学科, 2. 临床研究中心, 广东 广州 510080)

[摘要] **目的** 探讨基于灰阶超声的影像组学模型预测乳腺癌新辅助化疗(NACT)效果的应用价值。**方法** 选取 53 例乳腺癌患者, 根据 NACT 疗效分为临床应答与临床无应答组, 比较二组临床资料及灰阶超声特征。提取基于灰阶超声的乳腺癌影像组学特征, 采用 *Logistic* 回归分析建立基于上述特征的模型, 采用 ROC 曲线评价模型预测乳腺癌 NACT 后临床应答的效能。**结果** NACT 后临床应答组 32 例、临床无应答组 21 例, 2 组间年龄、绝经比例、分期及分子分型差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 声像图所示病灶最大径、内部回声、钙化、边缘、后方回声、形态差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。共 6 个影像学特征纳入 *Logistic* 回归模型, 该模型预测乳腺癌 NACT 后临床应答的 AUC 为 0.88 [95% CI (0.78, 0.99)], 敏感度 0.88, 特异度 0.81。**结论** 基于灰阶超声的影像组学模型对评价乳腺癌 NACT 效果有一定价值。

[关键词] 乳腺肿瘤; 超声检查; 新辅助化疗; 影像组学

[基金项目] 国家自然科学基金(81530055)。

[第一作者] 李蔓英(1989—), 女, 广东揭阳人, 博士, 医师。研究方向: 乳腺癌超声诊断。E-mail: limy87@mail.sysu.edu.cn

[通信作者] 郑艳玲, 中山大学附属第一医院超声医学科, 510080。E-mail: zhyanl@mail.sysu.edu.cn

[收稿日期] 2019-03-06 **[修回日期]** 2019-07-15

[中图分类号] R737.9; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2019)09-1331-05

乳腺癌发病率占女性恶性肿瘤的首位,且发病率逐年上升^[1]。Meta 分析^[2]结果表明,约 2/3 的接受新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)的乳腺癌治疗后有临床应答,保乳机会明显增加,但与传统辅助化疗相比较,远期复发风险和患者死亡率并无明显改善;约 1/3 乳腺癌 NACT 后临床无应答,导致肿瘤细胞耐药、病情进展或贻误手术时机。目前临床缺乏预测 NACT 效果的方法。影像组学可用于鉴别乳腺良恶性病灶、预测乳腺癌的分子分型等^[3-5]。本研究探讨基于灰阶超声的影像组学模型预测乳腺癌 NACT 疗效的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 1 月—2017 年 12 月于中山大学附属第一医院接受 NACT 的 53 例乳腺癌患者,均为女性,年龄 28~71 岁,平均(44.8±8.9)岁;病灶最大径 1.6~7.8 cm,平均(4.14±1.77)cm。纳入标准:①经粗针穿刺活检病理确诊为乳腺浸润性导管癌,并完成 6~8 个疗程 NACT;②NACT 前 2 周内接受乳腺常规超声检查。排除标准:①病灶过大,超出超声探头测量范围,灰阶超声图像未显示病灶边界(包括非肿块型乳腺癌);②入组前接受乳腺放疗等。

1.2 仪器与方法 采用 Philips iU22 或 Mindray DC8 超声诊断仪,探头频率 5~12 MHz、3~12 MHz 及 2~5 MHz。根据乳腺病灶特点选择适当频率、深度、焦点、增益及时间增益补偿曲线,以达到最佳灰阶超声成像质量。对每个乳腺病灶选取最大长轴切面的声像图,以 DICOM 格式存储。

1.3 化疗效果评价 于化疗前 2 周内及结束化疗 2 周内行影像学检查,包括 MRI、CT、PET/CT 等。由 2 名具有 3 年以上工作经验的放射科医师根据影像学资料对化疗前后乳腺病灶大小进行评价。依据影像学实体瘤疗效评估标准(response evaluation criteria in solid tumors,

RECIST)^[6],将目标病灶消失或最大径缩小≥30%定义为临床应答;目标病灶最大径增大或缩小未达 30%或出现新病灶定义为临床无应答。

1.4 影像组学特征提取与建模 由 2 名具有 5 年以上工作经验的超声科医师在不知晓临床资料的情况下分析声像图。采用 A. K. 软件勾画病灶 ROI,提取 1 044 个影像学特征(表 1),经分析处理得到各特征的定性或定量描述。对所得影像学特征进行均一化,获得每例患者的特征矩阵(图 1),采用 R 语言中 Lasso 分析进行特征降维,参数 Lambda 选择 1 倍标准差大小,筛选出 11 个特征变量(图 2);再根据赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)进行逐步 Logistic 回归分析,最终将 6 个特征(cluster shade_angle135_offset9、GLCM Entropy_All Direction_offset1_SD、Short Run Emphasis_All Direction_offset3_SD、Correlation_All Direction_offset1_SD、Inverse Difference Moment_angle90_offset1 及 Cluster Shade_All Direction_offset5_SD)纳入 Logistic 回归模型。依据模型计算得到每个病灶的影像学评分(图 3、4)。Logistic 回归得到预测模型的校

表 1 乳腺癌病灶基于灰阶超声的影像组学特征

特征分类	特征参数	总数(个)
直方图特征	平均值,方差,中位数,最小值,最大值,百分位数,分位数,期望值,偏度,峰度,能量,熵,均匀度	42
纹理特征	概率,能量,熵,平均值,期望值,方差	10
形状特征	球形度,表面积,体积	9
灰度共生矩阵	概率,能量,熵,平均值,期望值,方差	432
灰度游程长度矩阵	概率,能量,熵,平均值,期望值,方差	540
灰度级大小区域矩阵	概率,能量,熵,平均值,期望值,方差	11

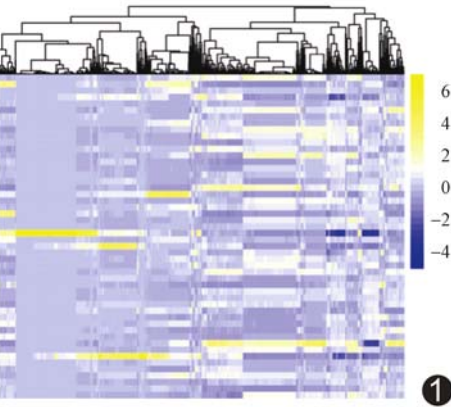


图 1 53 例患者 1 044 个特征的相关系数矩阵

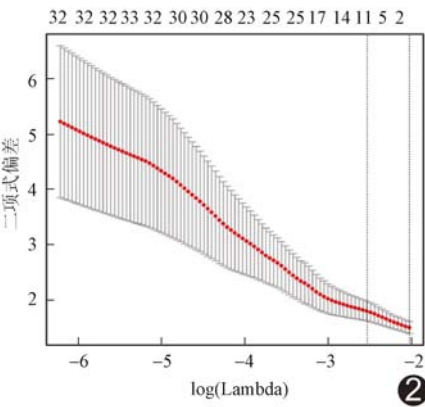


图 2 Lasso 筛选变量二项式偏差图

准曲线见图 5, AIC 为 55.40。

1.5 统计学分析 采用 R 语言 (3.3.1 版) 统计分析软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验。采用 Hosmer-Lemeshow 检验对模型的拟合度进行分析。以 ROC 曲线评价模型预测乳腺癌 NACT 效果的效能。以组间相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 评价医师间评价结果的一致性: ICC ≥ 0.80 为一致性高, $0.50 \leq \text{ICC} < 0.80$ 为一致性中等, ICC < 0.50 为一致性差。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

53 例乳腺癌中, NACT 后临床应答 32 例, 21 例临床无应答, 其间患者年龄、绝经比例、分期及分子分型差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); 声像图示病灶最大径、内部回声、钙化、边缘、后方回声及形态差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 2、3。一致性检验

结果显示, 观察者间 ICC 为 0.74~0.91。

Logistic 模型 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验示模型拟合效果良好 (P = 0.296)。该模型预测乳腺癌 NACT 后临床应答的 AUC 为 0.88 [95% CI (0.78, 0.99)], 敏感度 0.88, 特异度 0.81, 见图 6。

3 讨论

NACT 已成为治疗局部进展期乳腺癌的重要手段, 不仅可缩小病灶、获得手术或保乳机会, 同时可降低肿瘤分期, 评价肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 便于术后辅助治疗方案的决策等。目前多采用影像学检查手段评估乳腺癌 NACT 效果, 包括 PET/CT、MRI、CEUS 和弹性超声等^[7-10]。实际工作中, 如何在制定治疗决策前通过现有影像学资料预测 NACT 效果, 以尽早发现无临床应答乳腺癌, 是亟待解决的临床问题。超声检查具有成本低、可重复、操作便捷等优点, 可用于评价 NACT 效果。但本研究结果显示, NACT 后临床应答与无应答乳腺癌病灶声像图所示最大径、内部

表 2 NACT 后临床应答组与临床无应答组乳腺癌患者临床资料比较

组别	年龄 (岁)	绝经 (例)	分期 (例)			分子分型 (例)				
			II 期	III 期	IV 期	Luminal A	Luminal B/ HER2(+)	Luminal B/ HER2(-)	HER2(+)	TN
临床应答组 (n=32)	44.6 $\pm$ 8.2	6	9	20	3	1	8	12	3	8
临床无应答组 (n=21)	45.3 $\pm$ 9.9	15	10	9	2	3	4	5	4	5
t/ χ^2 值	0.31	0.69	2.24			3.94				
P 值	0.76	0.62	0.33			0.42				

注: 分期及分子分型均依照 2017 年美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南; HER2: 人表皮生长因子受体-2; TN: 三阴性

表 3 NACT 后临床应答组与临床无应答组乳腺癌灰阶声像图特征比较

组别	病灶最大径 (cm)	内部回声 (例)		钙化 (例)		边缘毛刺 (例)		后方回声衰减 (例)		形态 (例)	
		均匀	不均匀	有	无	有	无	有	无	规则	不规则
临床应答组 (n=32)	4.43 $\pm$ 2.81	28	4	11	21	32	0	3	29	0	32
临床无应答组 (n=21)	4.04 $\pm$ 1.63	18	3	9	12	20	1	2	19	0	31
t/ χ^2 值	0.61	0.04		0.39		1.55		0.20		—	
P 值	0.55	1.00		0.53		0.83		1.00		—	

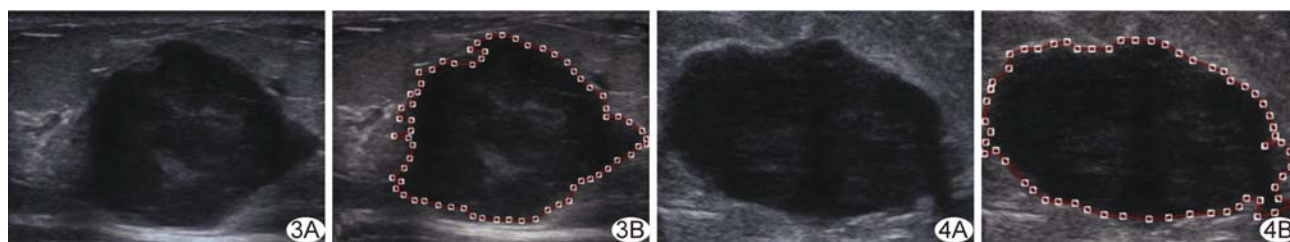


图 3 乳腺癌患者, 30 岁, NACT 后临床应答 病灶灰阶声像图 (A) 及 ROI 示意图 (B), 影像学评分为 4.217

图 4 乳腺癌患者, 31 岁, NACT 后临床无应答 病灶灰阶声像图 (A) 及 ROI 示意图 (B), 影像学评分为 -7.439

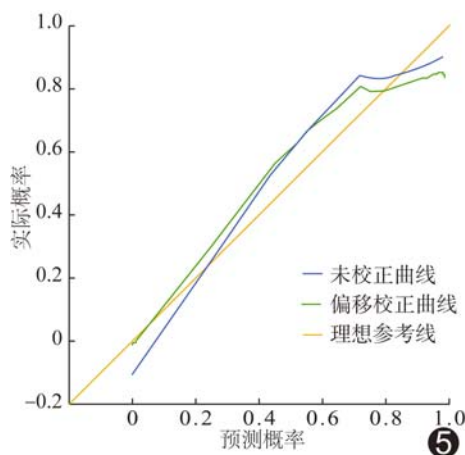


图5 预测模型的校准曲线

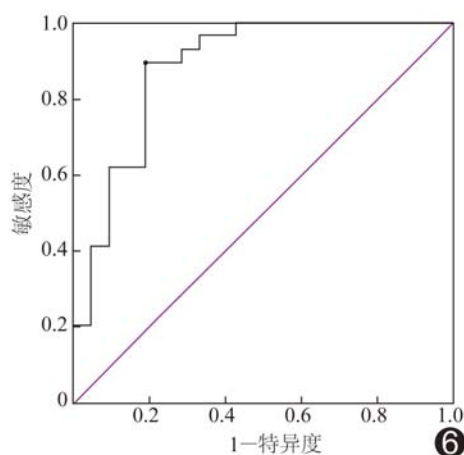


图6 模型预测乳腺癌 NACT 疗效的 ROC 曲线

回声、钙化、边缘、后方回声、形态差异均无统计学意义,提示二维超声所提供的可供肉眼识别的影像学特征对预测 NACT 效果的价值有限,且可能具有一定主观性。

影像组学可通过数据技术高通量提取图像中的大量定量特征,并与临床结局相结合,筛选出若干特征,建立可在实际应用中解答临床问题的预测模型,实现定性到定量的转变。Braman 等^[5]通过提取乳腺癌动态增强 MRI 纹理特征来预测乳腺癌 NACT 效果,采用多种机器学习分类器进行降维并建模,筛选出合适的模型,在训练组内最大 AUC 达 0.78 ± 0.03 。已有研究^[11-12]报道,A. K. 软件可用于预测肝细胞癌早期复发及鉴别甲状腺良恶性病灶。本研究选取 53 例接受 NACT 的乳腺癌患者,于化疗前行灰阶超声检查,采用 A. K. 软件勾画病灶 ROI 并提取影像组学特征,采用 Logistic 回归分析进行特征降维,最终筛选出 6 个声像图特征作为变量建立模型;ROC 曲线结果显示,该模型预测乳腺癌 NACT 后临床应答的 AUC 为 0.88,预测 NACT 效果不亚于 Braman 等^[5]的模型。用于建模的 6 个特征中,3 个 (GLCM Entropy_All Direction_offset1_SD、Correlation_All Direction_offset1_SD 和 Inverse Difference Moment_angle90_offset1) 属于灰度共生矩阵类别,灰度共生矩阵能够反映图像灰度分布在方向、变化幅度和局部领域的综合信息。既往研究^[13]表明 MRI 灰度共生矩阵可有效鉴别乳腺良恶性病变,而关于灰度共生矩阵对预测 NACT 效果方面的报道极少。本研究结果提示,影像组学特征分析可显示灰阶图像评估所不能观察到的微观差异,为解答临床问题提供有效信息。本研究的不

足在于样本量较小,无法将研究对象分为建模组和训练组进行分析。

综上所述,基于灰阶超声的影像组学模型对评价乳腺癌 NACT 效果有一定价值,该模型可为制定乳腺癌患者 NACT 决策提供有效帮助,对实现个体化治疗有一定临床价值。

[参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 2017,67(1):7-30.
- [2] Asselain B, Barlow W, Bartlett J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: Meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*, 2018,19(1):27-39.
- [3] Lee SE, Han K, Kwak JY, et al. Radiomics of US texture features in differential diagnosis between triple-negative breast cancer and fibroadenoma. *Sci Rep*, 2018,8(1):13546.
- [4] Guo Y, Hu Y, Qiao M, et al. Radiomics analysis on ultrasound for prediction of biologic behavior in breast invasive ductal carcinoma. *Clin Breast Cancer*, 2018,18(3):e335-e344.
- [5] Braman NM, Etesami M, Prasanna P, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI. *Breast Cancer Res*, 2017,19(1):57.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009,45(2):228-247.
- [7] 袁沙沙,程莹莹,杨春雪,等.剪切波弹性成像评价乳腺癌新辅助化疗的疗效. *中国医学影像技术*, 2016,32(1):71-74.
- [8] Amioka A, Masumoto N, Gouda N, et al. Ability of contrast-enhanced ultrasonography to determine clinical responses of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, 2016,46(4):303-309.
- [9] Evans A, Whelehan P, Thompson A, et al. Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer comparing interim ultrasound, shear wave elastography and MRI. *Ultraschall Med*, 2018,39(4):422-431.
- [10] 曹崑,赵博,李艳玲,等. MRI 增强早期及晚期全肿瘤直方图分析诊断肿块型乳腺癌新辅助化疗后残余癌. *中国医学影像技术*, 2019,35(4):484-487.
- [11] Shan QY, Hu HT, Feng ST, et al. CT-based peritumoral radiomics signatures to predict early recurrence in hepatocellular carcinoma after curative tumor resection or ablation. *Cancer Imaging*, 2019,19(1):11.

[12] Liang J, Huang X, Hu H, et al. Predicting malignancy in thyroid nodules: Radiomics score versus 2017 American College of Radiology Thyroid Imaging, Reporting and Data System. *Thyroid*, 2018, 28(8):1024-1033.

[13] Chitalia RD, Kontos D. Role of texture analysis in breast MRI as a cancer biomarker: A review. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(4):927-938.

Malignant peripheral nerve sheath tumor of vulva in child: Case report

儿童会阴恶性外周神经鞘膜瘤 1 例

邓雨杭¹, 刘秀梅¹, 徐丽娜², 谭贤愧¹

(1. 中南大学湘雅二医院超声诊断科, 2. 病理科, 湖南 长沙 410011)

[Keywords] nerve sheath neoplasms; vulvar neoplasms; ultrasonography

[关键词] 神经鞘肿瘤; 外阴肿瘤; 超声检查

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201812099

[中图分类号] R739.43; R445 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2019)09-1335-01

患儿女, 8 岁, 因“发现外阴包块 10 个月”入院。查体: 两侧大阴唇间见约 2 cm×2 cm 包块, 尿道口及阴道口位置正常。染色体核型: 46, XX; 性激素无异常。超声示会阴部隆起处软组织层内约 3.2 cm×1.9 cm 低回声结节, 形态规则, 边界清, 内回声欠均匀; CDFI 示结节内点状及条样血流信号(图 1A); 提示: 会阴处结节, 性质待定。盆腔 MR 平扫示会阴部约 2.1 cm×2.5 cm×2.8 cm 结节状隆起, 呈等 T1 长 T2 信号, 边缘清(图 1B)。行会阴包块切除术, 术中见灰白色肿

块, 质地较软, 可轻微活动, 与相邻组织轻度粘连。术后病理: 镜下见肿瘤细胞丰富、密集, 呈梭形、卵圆形, 核分裂 2~5 个/10 HPF, 未见坏死, 肿瘤无包膜, 累及表皮(图 1C); 免疫组化: CK(-), Vim(+), SMA(-), Demin(-), S100(弥漫+), CD56(-), Syn(+), CgA(-), SOX-10(+), CD34(-), Bcl-2(+), EMA(-), Inhibin-α(-), CD10(灶性+), CD99(+), HCAL(-), HMB45(-), Melan-A(-), HNF-35(-), TLE1(+), CD68(-), PLAP(-), Ki-67(约 10%+)。病理诊断: (会阴) 低度恶性外周神经鞘膜瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)。

讨论 MPNST 是由外周神经产生或在组织学上表现为神经鞘分化的软组织肿瘤, 发生于外阴者少见。女性 MPNST 少

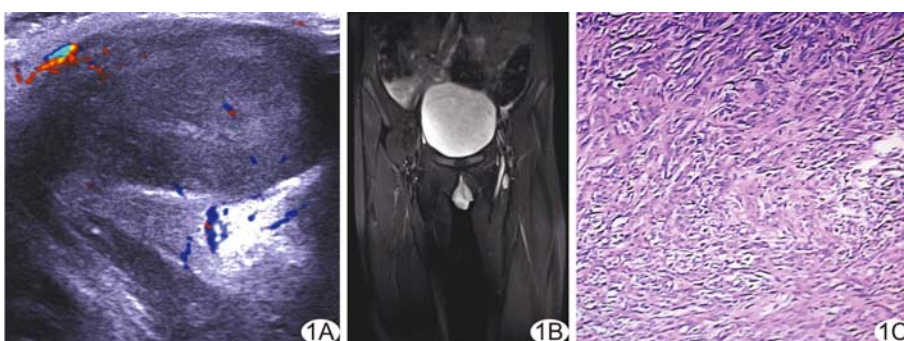


图 1 会阴 MPNST 影像学及病理表现 A. CDFI 示结节内点状及条样血流信号; B. MR 冠状位 T2WI; C. 病理图(HE, ×100)

见, 发生于女童者罕见。MPNST 多单发, 可生长为体积较大的不规则实性或囊实性包块, 超声表现为内部回声不均, 边界不清, 活动度较差, 血供较丰富。MPNST 的 CT 和 MRI 特征多为外周神经走行区域的实性为主不均匀肿块, 内见坏死灶及囊腔, 增强后呈不均匀强化, 肿块边界不清, 常迅速侵袭周围组织, 可致邻近骨组织溶骨性骨质破坏。常规 CT 和 MRI 可显示 MPNST 肿块大小、局部侵袭性及远处转移情况。¹⁸F-FDG PET 有助于鉴别良恶性周围神经鞘瘤:¹⁸F-FDG 较低摄取与良性外周神经鞘瘤相关,¹⁸F-FDG 较高摄取与 MPNST 相关。本病确诊仍需依赖于病理检查。本病需与外阴部脂肪瘤、皮肤纤维瘤、皮样囊肿及血管瘤等相鉴别; 发生于儿童的外阴肿块还需考虑阴蒂肥大及尿道下裂可能。

[第一作者] 邓雨杭(1993—), 女, 湖南永州人, 在读硕士。E-mail: dengyuhang@csu.edu.cn

[收稿日期] 2018-12-17 [修回日期] 2019-03-14