

✧胸部影像学

Nomogram based on automatic breast volume scanner radiomics combined with clinical and ultrasonic features for differentiating benign or malignant breast intraductal lesions

LIU Menghan^{1,2}, ZHOU Huiming¹, XIAO Jidong^{1*}

(1. Department of Ultrasound, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China; 2. Department of Ultrasound, Hunan Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Changsha 410029, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of nomogram based on automated breast volume scanner (ABVS) radiomics combined with clinical and ultrasonic features for differentiating benign or malignant breast intraductal lesions. **Methods** Clinical and ultrasonic data of 144 female patients with pathologically confirmed breast intraductal lesions were retrospectively analyzed. The patients were randomly divided into training set ($n=96$) or validation set ($n=48$) at the ratio of 2:1. The optimal radiomics features were extracted and screened based on ABVS images, then radiomics model was constructed, and Radscore was calculated. Univariate and multivariate logistic regression analysis of clinical, ultrasonic features and Radscores were performed to screen the independent impact factors of benign or malignant breast intraductal lesions, and clinic-ultrasound model was established. Nomogram model was constructed by combining the clinic-ultrasound model with radiomics. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficacy of each model for differentiating benign or malignant breast intraductal lesions. **Results** Patients' age ($OR[95\%CI]=1.104[1.045, 1.180]$, $P=0.001$), lesion's margin ($OR[95\%CI]=0.273[0.075, 0.917]$, $P=0.039$), microcalcification ($OR[95\%CI]=9.759[2.240, 60.730]$, $P=0.006$) and Radscore ($OR[95\%CI]=3.818[1.435, 11.994]$, $P=0.012$) were all independent impact factors for benign or malignant intraductal lesions. The area under the curve (AUC) of radiomics model, clinic-ultrasound model and nomogram model for differentiating benign or malignant breast intraductal lesions was 0.766, 0.866 and 0.901 in training set, while 0.770, 0.765 and 0.854 in validation set, respectively. **Conclusion** Nomogram based on ABVS radiomics combined with clinical and ultrasonic features had good efficacy for differentiating benign or malignant breast intraductal lesions.

[Keywords] breast neoplasms; ultrasonography; breast imaging reporting and data system; radiomics

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.03.010

自动乳腺全容积扫描影像组学联合临床和超声特征列线图鉴别良、恶性乳腺导管内病变

刘梦涵^{1,2}, 周汇明¹, 肖际东^{1*}

(1. 中南大学湘雅三医院超声科, 湖南 长沙 410013; 2. 湖南省妇幼保健院超声科, 湖南 长沙 410029)

[摘要] **目的** 观察自动乳腺全容积扫描(ABVS)影像组学联合临床及超声特征列线图鉴别良、恶性乳腺导管内病变

[基金项目] 湖南省自然科学基金(2019JJ40459)。

[第一作者] 刘梦涵(1997—), 女, 湖南长沙人, 硕士, 医师。研究方向: 乳腺肿瘤超声诊断。E-mail: 384449541@qq.com

[通信作者] 肖际东, 中南大学湘雅三医院超声科, 410013。E-mail: jidongxiao1975@126.com

[收稿日期] 2023-11-02 **[修回日期]** 2023-12-18

的价值。**方法** 回顾性分析 144 例经病理证实乳腺导管内病变女性患者的临床及超声资料;按照 2:1 比例将其随机分为训练集($n=96$)及验证集($n=48$)。基于 ABVS 图像提取并筛选最优影像组学特征,构建影像组学模型,计算影像组学评分(Radscore);将临床、超声特征及 Radscore 纳入单因素和多因素 logistic 回归分析,筛选鉴别良、恶性乳腺导管内病变的独立影响因素,构建临床-超声模型,并联合影像组学模型构建列线图模型;以受试者工作特征(ROC)曲线评估各模型鉴别良、恶性乳腺导管内病变的效能。**结果** 患者年龄[OR(95%CI)=1.104(1.045,1.180), $P=0.001$]、病变边缘[OR(95%CI)=0.273(0.075,0.917), $P=0.039$]、微小钙化灶[OR(95%CI)=9.759(2.240,60.730), $P=0.006$]及 Radscore[OR(95%CI)=3.818(1.435,11.994), $P=0.012$]均为良、恶性乳腺导管内病变的独立影响因素。影像组学模型、临床-超声模型及列线图模型鉴别良、恶性乳腺导管内病变的曲线下面积(AUC)在训练集分别为 0.766、0.866 及 0.901,在验证集分别为 0.770、0.765 及 0.854。**结论** ABVS 影像组学联合临床及超声特征列线图鉴别良、恶性乳腺导管内病变效能良好。

关键词 乳腺肿瘤;超声检查;乳腺影像报告和数据系统;影像组学

中图分类号 R655.8;R445 **文献标识码** A **文章编号** 1003-3289(2024)03-0366-06

乳腺癌为女性发病率最高的恶性肿瘤,每年新发约 230 万例,死亡率约 6.9%^[1]。超声为筛查、诊断乳腺癌的重要方法,但乳腺导管内病变病理类型较多、超声表现复杂,难以早期鉴别良、恶性病变^[2]。作为新兴三维容积成像技术,自动乳腺全容积扫描(automated breast volume scanner, ABVS)的标准化程度和成像质量均优于二维超声,用于预测良、恶性乳腺肿瘤具有巨大潜力^[3-5]。本研究观察 ABVS 影像组学联合临床及超声特征列线图鉴别良、恶性乳腺导管内病变的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2019 年 6 月—2022 年 6 月 144 例于中南大学湘雅三医院经病理证实的女性单发乳腺导管内病变患者,年龄 26~84 岁、平均(41.6±9.5)岁;其中 61 例良性病变均为导管内乳头状瘤,83 例恶性病变包括导管原位癌 46 例、导管原位癌伴微浸润 10 例、导管内乳头状瘤伴非典型增生^[6]19 例、导管内乳头状瘤并导管内原位癌 7 例及导管原位癌并小叶原位癌 1 例。纳入标准:①ABVS 检查前未接受放射或化学治疗;②临床、影像学及病理资料完整。排除标准:①妊娠或哺乳期;②图像质量不佳;③罹患其他恶性肿瘤。按照 2:1 比例将患者随机分为训练集($n=96$)及验证集($n=48$),训练集含 38 例良性及 58 例恶性病变,验证集含 25 例良性及 23 例恶性病变。本研究经院伦理委员会批准(快 23190)。检查前患者均知情同意。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Acuson S2000 ABVS 超声诊断仪,配备频率 5.0~12.0 MHz 的 14L5BV 探头。嘱患者仰卧,充分暴露双侧乳房;根据乳房大小适当选择预设条件,对双侧乳房行正中位、外侧位及内侧位扫查,每次扫查最大容积为 15.4 cm×16.8 cm×6.0 cm;之后将图像上传至数据处理系统并行三维重建,获得横切面、矢状面及冠状面图像。由分

别具有 8 年(医师 1)及 10 年(医师 2)超声诊断经验的主治医师各 1 名共同阅片,观察病变大小、类型(肿块型/非肿块型)、形态、边界、边缘、生长方向、内部回声、位置,以及有无微小钙化灶、高回声晕、后方回声、周围组织异常及导管扩张,意见不一致时经协商决定。

1.3 筛选特征与构建模型 采用 3D Slicer(5.0.3)软件及 Radiomics 扩展包。由医师 1 在不知晓病理结果的情况下于 ABVS 图像中沿病灶边缘手动勾画 ROI,提取其影像组学特征;1 个月后随机抽取 10 例重复勾画 ROI,将结果用于观察者内一致性检验。对训练集影像组学特征行两独立样本秩和检验,筛选 $P\leq 0.2$ 者;以最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)算法筛选非零系数特征;采用 10 折交叉验证筛选最优特征;以 logistic 回归算法构建影像组学模型,计算影像组学评分(Radscore)。见图 1。

1.4 统计学分析 采用 R 4.2.2 及 SPSS 22.0 统计分析软件。以 $\bar{x}\pm s$ 表示正态分布计量资料,行独立样本 t 检验;以频数表示计数资料,行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。将临床、超声特征及 Radscore 纳入单因素和多因素 logistic 回归分析,筛选良、恶性乳腺导管内病变的独立影响因素,构建临床-超声模型;联合影像组学模型构建列线图模型。采用 Hosmer-Lemeshow 检验评价列线图的拟合优度;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC),评估各模型鉴别良、恶性乳腺导管内病变的效能,并以 DeLong 检验进行比较;以决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估各模型临床净获益。以组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)行观察者内一致性检验,以 $ICC>0.75$ 为一致性良

好。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床及 ABVS 资料比较 训练集与验证集患者临床及 ABVS 资料差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 1。

2.2 影像组学模型 观察者内提取影像组学特征的一致性良好 (ICC 为 $0.837\sim0.949$)。共提取 107 个特征,最终筛选出 5 个非零系数特征,包括 2 个形态特征,以及直方图特征、灰度共生矩阵特征及游程矩阵特征各 1 个。见图 2。

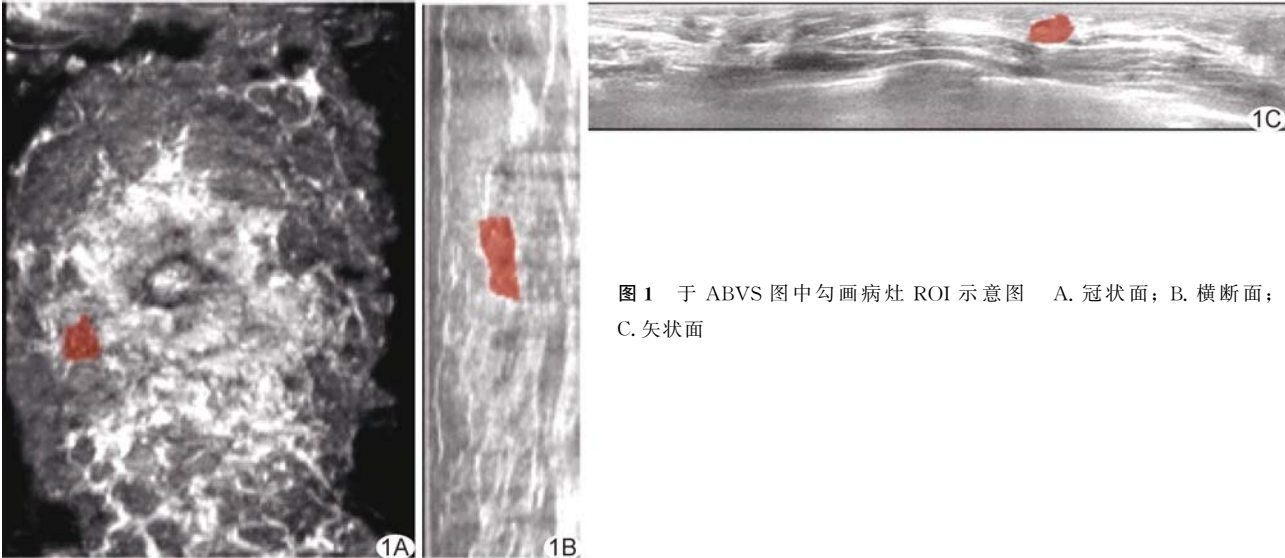


图1 于 ABVS 图中勾画病灶 ROI 示意图 A. 冠状面; B. 横断面; C. 矢状面

表 1 144 例女性乳腺导管内病变患者临床及 ABVS 资料比较

集别	年龄(岁)	乳头溢液(例)		绝经状态(例)		病理类型(例)				
		有	无	已绝经	未绝经	良性	恶性			
训练集(<i>n</i> =96)	47.7±12.4	42	54	46	50	38	58			
验证集(<i>n</i> =48)	47.0±10.9	26	22	29	19	23	25			
<i>t</i> / <i>χ</i> ² 值	0.292	1.393		2.003		0.910				
<i>P</i> 值	0.770	0.238		0.157		0.340				
集别	病变大小(例)		类型(例)		形态(例)		边界(例)			
	≥2 cm	<2 cm	非肿块型	肿块型	规则	不规则	清晰	模糊		
训练集(<i>n</i> =96)	35	61	84	12	31	65	74	22		
验证集(<i>n</i> =48)	13	35	46	2	16	32	35	13		
<i>t</i> / <i>χ</i> ² 值	1.266		—		0.016		0.302			
<i>P</i> 值	0.261		0.142 *		0.900		0.583			
集别	边缘(例)		生长方向(例)		内部回声(例)			病灶位置(例)		
	规整	不规整	平行	非平行	低	等	囊实性混合	距乳头≥2 cm	距乳头<2 cm	
训练集(<i>n</i> =96)	41	55	80	16	72	16	8	45	51	
验证集(<i>n</i> =48)	22	26	44	4	33	7	8	24	24	
<i>t</i> / <i>χ</i> ² 值	1.266		1.858		2.258			0.125		
<i>P</i> 值	0.261		0.173		0.323			0.723		
集别	微小钙化灶(例)		高回声晕(例)		后方回声(例)		周围组织异常(例)		导管扩张(例)	
	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
训练集(<i>n</i> =96)	32	64	91	5	5	91	17	79	43	53
验证集(<i>n</i> =48)	18	30	45	3	2	46	5	43	25	23
<i>t</i> / <i>χ</i> ² 值	0.245		—		—		1.314		0.683	
<i>P</i> 值	0.621		1.000 *		1.000 *		0.252		0.409	

注: *: 采用 Fisher 精确概率法

基于 LASSO 算法将最终选出特征与相应加权系数乘积相加,构建影像组学模型,计算个体 Radscore:

$$\begin{aligned} \text{Radscore} = & 1.655 \times \text{original_shape_Flatness} + 0.065 \times \\ & \text{original_shape_LeastAxisLength} + 0.243 \times \\ & \text{original_firstorder_Skewness} + \\ & 3.990 \times \text{original_glcm_MaximumProbability} - 0.016 \times \\ & \text{original_glrlm_LongRunLowGrayLevelEmphasis}. \end{aligned}$$

该影像组学模型鉴别良、恶性乳腺导管内病变的 AUC 在训练集为 0.766,在验证集为 0.770。

2.3 临床-超声模型

多因素 logistic 回归分析显示,患者年龄 [OR(95% CI) = 1.104(1.045, 1.180), $P = 0.001$]、病变边缘 [OR(95% CI) = 0.273(0.075, 0.917), $P = 0.039$]、微小钙化灶 [OR(95% CI) = 9.759(2.240, 60.730), $P = 0.006$]及 Radscore [OR(95% CI) = 3.818(1.435, 11.994), $P = 0.012$]均为良、恶性乳腺导管内病变的独立影响因素;基于此构建的临床-超声模型鉴别训练集良、恶性乳腺导管内病变的 AUC 为 0.866,在验证集为 0.765。

2.4 列线图模型

基于临床-超声模型与影像组学模型构建的列线图模型鉴别训练集良、恶性乳腺导管内病变的 AUC 为 0.901,在验证集为 0.854。Hosmer-Lemeshow 检验结果显示,列线图模型在训练集和验证集的校准曲线与理想曲线走行一致($P = 0.313, 0.868$),提示其拟合优度良好。DeLong 检验结果显示,列线图模型的诊断效能在训练集和验证集均优于影像组学模型和临床超声模型(P 均 < 0.05)。DCA 曲线显示,阈值概率为

0.10~0.40 及 0.65~0.85 时,列线图可获得临床净收益。见图 3~7。

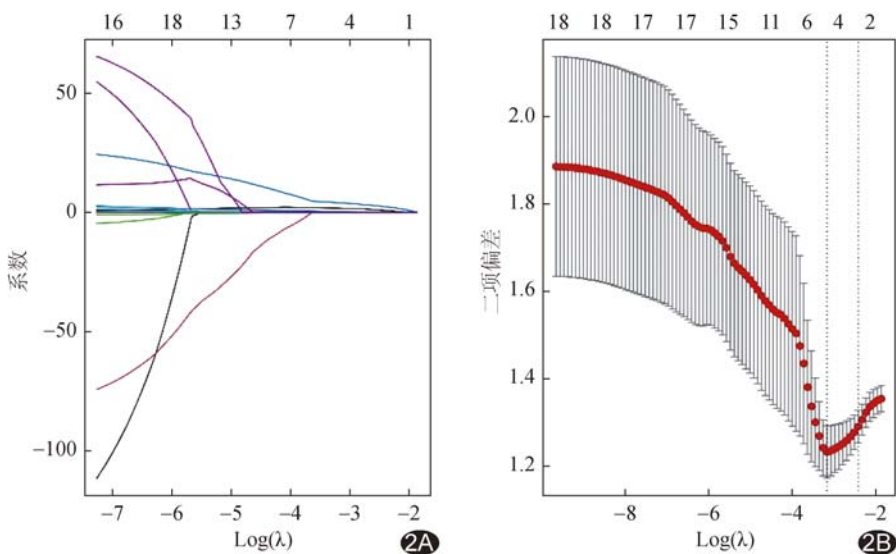


图 2 以 LASSO 算法筛选获得的影像组学特征 A. 系数变化图; B. λ 参数选值图,最佳 $\lambda = 0.042$

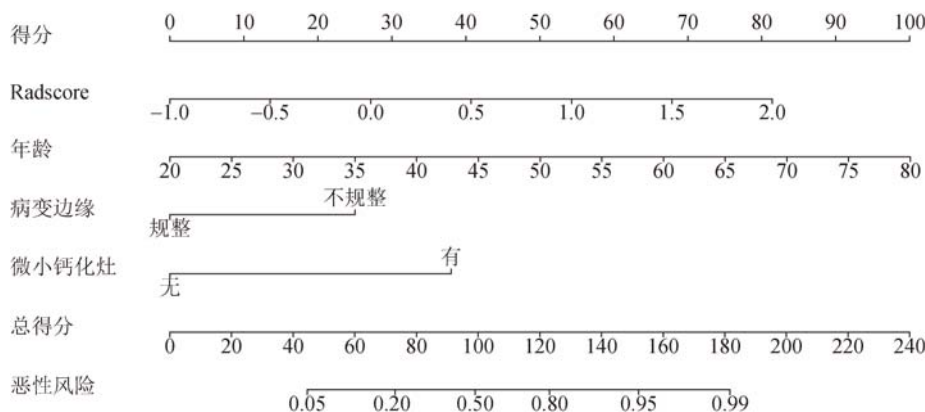


图 3 临床-超声模型及影像组学模型列线图

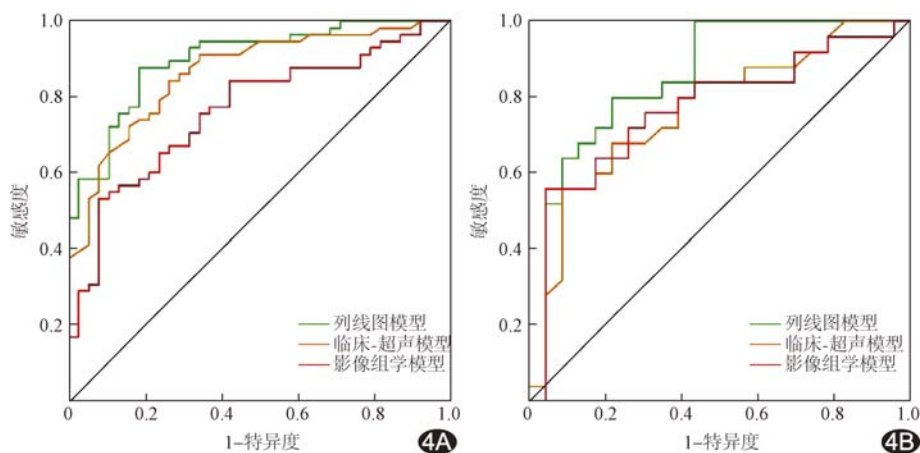


图 4 各模型预测良、恶性乳腺导管内病变的 ROC 曲线 A. 训练集; B. 验证集

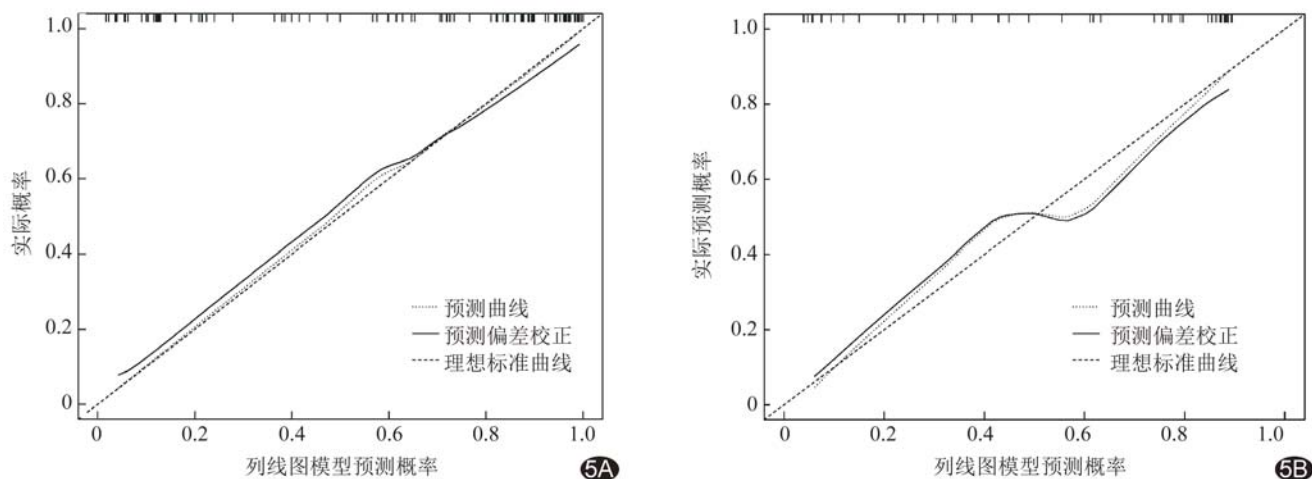


图 5 列线图预测良、恶性乳腺导管内病变的校准曲线 A. 训练集; B. 验证集

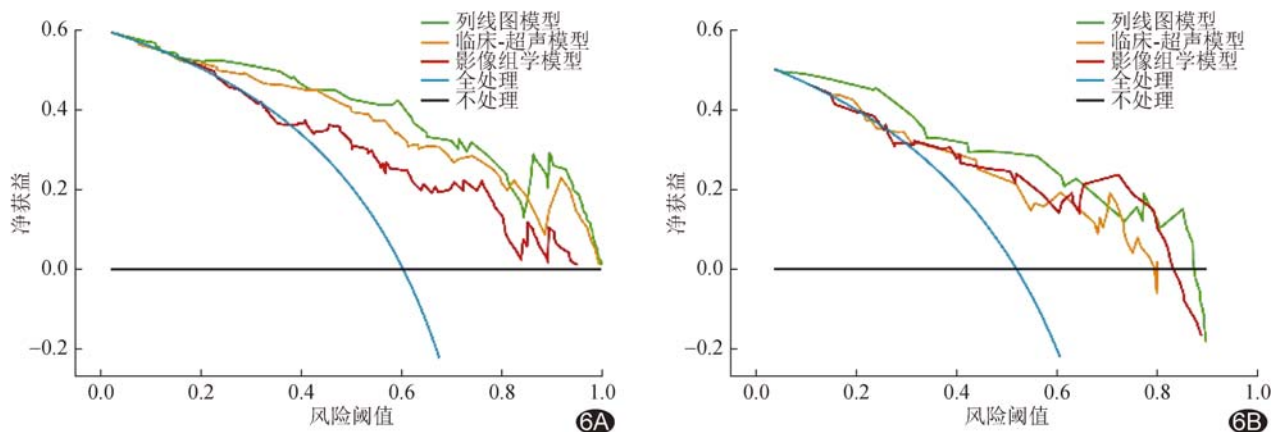


图 5 各模型预测良、恶性乳腺导管内病变的 DCA 图 A. 训练集; B. 验证集

3 讨论

传统影像学主要通过分析肿瘤形态、边缘及血流等特征诊断乳腺癌,具有主观性及其他局限性。影像组学可通过提取高通量图像特征获得定量信息,其在鉴别乳腺良、恶性病变、判断乳腺癌分子分型等方面的应用日益广泛^[7-8]。本研究基于 ABVS 图提取并最终筛选出 5 个影像组学特征,包括 2 个形态特征和直方图特征、灰度共生矩阵特征及游程矩阵特征各 1 个;其中的纹理特征主要代表肿瘤异质性的微观表现。

临床及常规超声特征对于诊断乳腺肿瘤十分重要。既往研究^[9]基于超声特征及人口学资料预测女性体检者乳腺结节的乳腺影像报告和数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)分类,发现结节数量、形态、回声、血流信号、年龄及体质量指数均为 BI-RADS ≥ 4 A 类的独立预测因子。本研究结果显示,患者年龄、病变边缘及有无微小钙化灶均为良、恶性乳腺导管内病变的独立影响因素;联合

RadScore 构建的临床-超声模型鉴别测试集良、恶性乳腺导管内病变的 AUC 高于影像组学模型(0.866 vs. 0.766),而在验证集则略低于后者(0.765 vs. 0.770),提示二者均有中等鉴别效能。

DU 等^[10]基于超声影像组学联合临床特征构建的列线图模型鉴别三阴性乳腺癌与乳腺纤维腺瘤的 AUC 为 0.953~1.000;许荣等^[11]基于超声图像构建的支持向量机模型预测训练集和测试集双阴性乳腺癌的 AUC 分别为 0.872 及 0.867;以上模型均对诊断乳腺良、恶性病变具有良好效能。本研究构建的临床、超声特征及影像组学联合列线图模型鉴别训练集和验证集良、恶性乳腺导管内病变的 AUC 分别为 0.901 及 0.854,优于单一影像组学模型和临床-超声模型,提示二者可能相互补充。本研究 1 例初次诊断为 BI-RADS 4A 类,但列线图模型评价该病变恶性风险 $> 95\%$,故升级为 BI-RADS 5 类,最终病理提示导管原位癌;1 例导管内乳头状瘤首次分类为 BI-RADS 4B

类,因列线图模型预测其恶性风险 $<20\%$ 而降为 BI-RADS 4A 类。以上结果提示,联合影像组学与临床、超声特征的列线图模型鉴别良、恶性乳腺导管内病变可能更为客观,可量化评估且重复性高。

综上所述,ABVS 影像组学联合临床和超声特征列线图鉴别良、恶性乳腺导管内病变效能良好。但本研究为单中心回顾性分析,样本量有限,提取特征均源自保存资料,可能存在信息遗漏,且缺乏外部数据验证,有待后续进一步完善。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:刘梦涵研究设计、研究实施、图像处理、数据分析、查阅文献、撰写文章、修改文章、统计分析;周汇明研究设计、图像处理、数据分析、查阅文献及统计分析;肖际东指导、研究设计、审阅文章及经费支持。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] ESMAYIL H, ABAYAZEED S, HAJAJ M. Audit on intraductal papilloma of the breast: Upgrade rate, management pitfalls, and updated guidelines in a tertiary health care center[J]. Cureus, 2021, 13(10):e18763.
- [3] 王光松,石大发,郭秋,等.基于乳腺 X 线影像组学辅助诊断 BI-RADS 4 和 5 类良性病变[J]. 中国医学影像技术, 2022, 38(4): 540-544.
- [4] WANG S J, LIU H Q, YANG T, et al. Automated breast volume scanner (ABVS)-based radiomic nomogram: A potential tool for reducing unnecessary biopsies of BI-RADS 4 lesions[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(1):172.
- [5] MA Q, WANG J, XU D, et al. Automatic breast volume scanner and B-ultrasound-based radiomics nomogram for clinician management of BI-RADS 4a lesions[J]. Acad Radiol, 2023, 30(8):1628-1637.
- [6] 孔繁奇,曹军英,高越,等.超声造影在乳腺导管内病变中的应用价值[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(9):1521-1524.
- [7] MAYERHOEFER M E, MATERKA A, LANGS G, et al. Introduction to radiomics[J]. J Nucl Med, 2020, 61(4):488-495.
- [8] 李蔓英,李彬,罗佳等.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[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(9):1331-1335.
- [9] 王鹏,王阳,吴华,等.基于声像图特点及人口学特征建立模型预测乳腺影像报告和数据系统分级[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(9):1341-1345.
- [10] DU Y, ZHA H L, WANG H, et al. Ultrasound-based radiomics nomogram for differentiation of triple-negative breast cancer from fibroadenoma [J]. Br J Radiol, 2022, 95(1133):20210598.
- [11] 许荣,欧阳秋芳,林晴,等.超声影像组学预测雌激素受体及孕激素受体双阴性乳腺癌[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(9): 1346-1349.