

超声影像组学在预测乳腺癌分子分型中的研究进展

戴光远, 张盛敏

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.039

【中图分类号】 R445.1 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)12-1674-04

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,也是女性癌症相关死亡的第二大原因。其发病率随着年龄的增长而增加,早期发现和诊断对于提高生存率至关重要^[1]。乳腺癌是一组具有高度异质性的肿瘤,根据分子分型标志物分为Luminal型(Luminal A型和Luminal B型)、人表皮生长因子受体2(HER-2)阳性型及三阴性型。不同分型的乳腺癌疗效、预后及转移模式各异;因此,治疗前对乳腺癌进行准确分型,有助于制定个性化治疗方案,提高治疗效果,减少不必要的副作用。目前,术前核心针活检(CNB)获取的乳腺癌组织的免疫组化(IHC)染色是判断乳腺癌分子分型的常用方法。然而,CNB操作有创且耗时;此外,活检标本不能反映肿瘤内的高度异质性,这可能导致术前基于免疫组化的分子分型分类不准确^[2]。超声作为一种便捷、无电离辐射、非侵入性的高灵敏度成像方式,有助于检测乳腺病变,尤其对年轻患者和乳腺组织致密的患者具有很高的诊断价值。已有研究表明,某些灰阶超声特征,如边缘和后方声学特征,对预测乳腺癌的分子分型具有一定价值^[3-4]。

影像组学作为一种新兴技术,通过高通量数据分析揭示影像数据与患者临床信息、预后及治疗反应之间的潜在关联,在人工智能的支持下,部分基于超声图像的影像组学模型在预测某些特定分子分型或进行分型分类的任务中取得了良好的效果。本文

就基于人工智能的超声影像组学在术前预测乳腺癌分子分型中的研究作简要综述。

1 基于人工智能的影像组学概述

影像组学通过提取医学影像中的大量定量特征,帮助临床医生深入理解肿瘤的生物学特性。与传统影像学分析方法相比,影像组学不仅关注图像的视觉特征,还利用计算机算法进行高维特征的提取与分析,包括形状、纹理、强度及波动等信息,能够有效反映肿瘤的微观结构及组织异质性。通过这种方法,研究者可以获得更为全面的肿瘤特征,从而为个体化治疗和预后评估提供重要依据^[5]。

人工智能是计算机科学的一个分支,旨在模拟人类智能行为。它涵盖了机器学习、自然语言处理和计算机视觉等技术。深度学习作为机器学习的一个分支,随着图形处理单元(GPU)的发展和卷积神经网络(CNN)的突破应运而生。通过模拟人脑的分析过程,深度学习构建神经网络,能够自动提取特征并构建临床预测模型。目前,许多专家学者提出了大量基于深度学习的图像分析方法,深度学习影像组学也成为研究热点之一。与传统影像组学相比,深度学习影像组学通过直接分析原始图像像素,自动学习和量化特征,取得了更好、更快的结果,在图像分类任务中展现出优秀的性能^[6]。

近年来,深度学习影像组学模型已广泛应用在胸部CT的结节检测、感兴趣区域分割、良恶性分类等领域,并且在结节检测和定位任务方面呈现出赶超放射科医生的趋势^[7]。目前基于人工智能的影像组学也已逐步在乳腺癌诊疗方面展现出了巨大的潜力。

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LBY23H180003)

作者单位: 315010 宁波,宁波大学附属第一医院

通信作者: 张盛敏, Email: fyyzhangshengmin@nbu.edu.cn

2 对各类乳腺癌的预测

2.1 预测 Luminal 型乳腺癌 Luminal 型乳腺癌以雌激素受体和孕激素受体高表达为特征,预后较非 Luminal 型乳腺癌良好,通常可以通过激素治疗取得一定效果^[8]。

Wu 等^[9]基于两家医院 505 例乳腺癌患者的超声图像,从长轴和短轴超声平面中提取了 788 个超声影像组学特征。通过最小绝对收缩和选择算子回归分析,构建了针对长轴和短轴数据的不同模型。通过计算长轴和短轴影像组学评分并结合临床因素,制定了一个联合模型。在实验和验证队列中,该模型鉴别 Luminal 型与非 Luminal 型乳腺癌的 AUC 值分别为 0.788 和 0.822。

一项多中心的前瞻性研究^[10]基于 693 个乳腺癌病灶的多切面灰阶超声图像和病理学图像,采用基于 ImageNet 预训练的 Resnet18 模型和基于多实例学习的注意力模型分别提取超声和 HE 染色全切片图像,并引入超声引导的共注意力模块进行特征融合,构建了超声病理组学模型,在外部测试队列中鉴别 Luminal 型与非 Luminal 型乳腺癌的 AUC 值达到 0.90。

2.2 预测 HER-2 阳性型乳腺癌 根据现行指南,使用 IHC 或荧光原位杂交(FISH)来评估 HER-2 的表达。HER-2 阴性通过免疫组化 0、+或 IHC 2+与非扩增 FISH 检测,而 HER-2 阳性通过 IHC 3+或 IHC 2+与扩增 FISH 检测。HER-2 阳性乳腺癌预后较差,新辅助化疗为 HER-2 阳性乳腺癌的治疗提供了新的模式,显著改变了治疗方案和预后。目前,曲妥珠单抗与帕妥珠单抗靶向治疗联合非蒽环类化疗被认为是效果较好、预后较佳的新辅助治疗方案之一^[11-12]。

Quan 等^[13]将 445 例乳腺癌患者纳入研究,收集术前乳腺超声检查视频,构建了一个结合乳腺病灶超声视频时频域特征和临床特征的深度学习模型,用于预测 HER-2 表达状态。经过与不同分类器的比较,选择了性能最佳的模型。最终,基于极端梯度增强的时频域特征分类器与基于逻辑回归的临床参数分类器相结合的深度学习模型在测试队列中鉴别 HER-2 阳性与非 HER-2 阳性型乳腺癌的 AUC 为 0.810。

目前,三期试验 DESTINY-Breast04 和 DESTINY-Breast06 正在评估抗 HER-2 抗体药物偶联物的有效性。这些试验结果表明,针对 HER-2-低乳腺癌(即 HER-2 IHC 1+或 2+且非扩增 FISH)的新疗法展现出显著的疗效,有望显著提高 HER-2-低乳腺癌患者的无进展生存期和总生存期,因此治疗前区分 HER-2-0 与 HER-2-低的乳腺癌患者也具有重要的临床意义^[14-16]。

一项多中心的回顾性研究^[17]基于 765 例乳腺癌患者的二维超声图像提取了影像组学特征,利用最小冗余度和最大相关性以及最小绝对收缩和选择器操作算法生成了基于超声的影像组学评分。在训练集中,识别 HER-2 阳性病例的影像组学模型的 AUC 为 0.81,在验证集(AUC=0.84)和外部验证集(AUC 0.82)中表现良好。亚组分析显示,该影像组学模型在区分 HER-2-0 与 HER-2 1+、HER-2+和 HER-2 低肿瘤方面也表现出色(AUC=0.79 ~ 0.87)。

2.3 预测三阴性型乳腺癌(TNBC) TNBC 是乳腺癌中最具侵袭性的亚型,但一些化疗药物对治疗 TNBC 患者有效,在手术前检测 TNBC 对于制定相应的治疗方案至关重要,尤其是在识别可能从新辅助化疗中获益的患者。

Boulenger 等^[18]开发了一种深度学习模型,用于从超声图像中自动识别 TNBC。该研究回顾性纳入 145 例乳腺癌患者的 831 张图像,使用基于 VGG 架构的 CNN 来预测 TNBC。模型性能通过随机 k-fold 分层交叉验证进行评估,并采用 t-SNE 分析和显著性图进行模型可视化。该深度学习系统的预测效果良好,在验证集中识别 TNBC 的 AUC 值为 0.86。

Xu 等^[19]回顾性纳入 454 例乳腺癌患者,收集临床信息、常规超声特征和影像组学特征,并经过特征筛选后构建了影像组学模型。结果显示肿瘤形状、边缘和钙化是临床预测模型中的独立风险因素。此外,从总共 474 个提取的影像组学特征中,选择了 16 个特征来构建影像组学模型。结合肿瘤形状、边缘、钙化和影像组学评分的放射组学列线图模型在验证集中识别 TNBC 的 AUC 值为 0.813,表现优于单独使用影像组学评分或临床模型的预测性能。

虽然 TNBC 恶性程度高,但是 TNBC 的乳腺超声表现却倾向于良性,因此有时容易被误诊为纤维

腺瘤, Lee 等^[20]回顾性地纳入了 715 例纤维腺瘤和 186 例 TNBC 患者, 基于超声图像的纹理特征构建影像组学模型, 在验证集中识别 TNBC 的 AUC 达到 0.853。

3 乳腺癌分子亚型分类

一项多中心的回顾性研究采用 1 275 例乳腺癌患者的 4 828 幅超声图像作为训练样本, 构建了一个深度学习模型, 用于预测乳腺癌的四种分子分型^[21]。来自另外两个机构的超声图像被用作独立测试集, 以验证模型的性能。通过计算每类的精确度、阳性预测值和马修斯相关系数来评估模型。该模型在两个测试集中对四种乳腺癌分子分型的识别效果良好, 其准确率分别为 80.07%~97.02%和 87.94%~98.83%。

Liu 等^[22]收集了 198 例乳腺癌患者的 2 272 张多模态超声图像。使用 ResNet-18 网络对不同年龄患者的二维超声(B-US)、彩色血流多普勒超声(CDFI)和剪切波弹性(SE)图像进行四种分子分型的预测。通过平均准确率、精确度、召回率、F1 得分和混淆矩阵等指标评估测试数据集的预测性能。结果显示, 基于 B-US 成像的测试平均准确率为 74.50%, 精确度为 74.84%, 召回率为 72.48%, F1 得分为 0.73。B-US 与 CDFI 结合后的结果分别提高到 85.41%、85.03%、85.05%和 0.84。结合 B-US 和 SE 的结果分别为 75.64%、74.69%、73.86%和 0.74。

Zhang 等^[23]基于 3 360 例乳腺癌患者的乳腺 X 线和二维超声图像, 设计了一种多模态深度学习模型, 模型包含了模态内和模态间注意模块, 用于提取乳房 X 线与超声之间的重要关系。该模型在鉴别乳腺癌分子分型方面的马修斯相关系数为 0.837, 在鉴别 Luminal 型和非 Luminal 型乳腺癌的 AUC 值为 0.929, 显著优于临床医生基于超声图像的预测结果。

4 小结

基于人工智能的乳腺超声影像组学近年来取得了快速发展, 在治疗前预测分子分型方面表现出优异的效果。然而, 目前的模型仍存在许多局限性, 离真正的临床应用还有一定距离。例如, 超声影像的分辨率和图像质量在不同设备和操作者中存在差异, 这对人工智能模型的泛化能力构成挑战; 大多数

模型依赖于回顾性研究, 缺乏大规模的前瞻性研究数据; 此外, 深度学习的“黑箱”特性使超声影像组学特征难以解释, 如何使临床医生和患者理解并信任模型的预测结果仍需进一步研究。

未来, 需规范超声图像的采集和标注, 并建立跨中心、跨人群的大规模高质量数据库以训练模型; 随着超声技术的不断进步, 新技术如超声造影和定量超声等有望提高诊断水平, 可纳入研究以增加预测参数, 从而提升模型效能; 此外, 应将超声影像组学模型与其他数据源(乳腺磁共振、乳腺 X 线、病理组学等)结合, 形成综合评估体系, 实现更全面的治疗指导; 探索通过诸如构建预测热图等方式提升深度学习模型的可解释性, 为临床应用提供更坚实的基础。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] ZHOU Y J, XU J X, LIU Q G, et al. A radiomics approach with CNN for shear-wave elastography breast tumor classification[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2018, 65(9): 1935-1942.
- [2] PÖLCHER M, BRAUN M, TISCHITZ M, et al. Concordance of the molecular subtype classification between core needle biopsy and surgical specimen in primary breast cancer[J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 304(3): 783-790.
- [3] IRSHAD A, LEDDY R, PISANO E, et al. Assessing the role of ultrasound in predicting the biological behavior of breast cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 200(2): 284-290.
- [4] RASHMI S, KAMALA S, MURTHY S S, et al. Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings[J]. Indian J Radiol Imaging, 2018, 28(3): 354-361.
- [5] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENBAAR R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 441-446.
- [6] LECUN Y, BENGIO Y, HINTON G. Deep learning[J]. Nature, 2015, 521(7553): 436-444.
- [7] WU N, PHANG J, PARK J, et al. Deep neural networks improve radiologists' performance in breast cancer screening[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2020, 39(4): 1184-1194.
- [8] RUBIN I, YARDEN Y. The basic biology of HER2[J]. Ann Oncol, 2001, 12(Suppl 1): S3-S8.
- [9] WU J F, GE L F, GUO Y H, et al. Predicting hormone receptor status in invasive breast cancer through radiomics analysis of long-axis and short-axis ultrasound planes[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 16503.
- [10] HUANG Y N, YAO Z, LI L L, et al. Deep learning radiopathomics based on preoperative US images and biopsy whole slide images can distinguish between luminal and non-luminal tumors in early-stage breast cancers[J]. E Bio Medicine, 2023, 94: 104706.

- [11] CHOONG G M, CULLEN G D, O'SULLIVAN C C. Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(5): 355-374.
- [12] SLAMON D J, LEYLAND-JONES B, SHAK S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. N Engl J Med, 2001, 344(11): 783-792.
- [13] QUAN M Y, HUANG Y X, WANG C Y, et al. Deep learning radiomics model based on breast ultrasound video to predict HER2 expression status[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1144812.
- [14] TAMURA K, TSURUTANI J, TAKAHASHI S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: A dose-expansion, phase 1 study[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(6): 816-826.
- [15] MODI S, PARK H, MURTHY R K, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: Results from a phase Ib study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(17): 1887-1896.
- [16] MODI S N, JACOT W, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 387(1): 9-20.
- [17] DU Y, LI F, ZHANG M Q, et al. The emergence of the potential therapeutic targets: Ultrasound-based radiomics in the prediction of human epidermal growth factor receptor 2-low breast cancer[J]. Acad Radiol, 2024, 31(7): 2674-2683.
- [18] BOULENGER A, LUO Y W, ZHANG C H, et al. Deep learning-based system for automatic prediction of triple-negative breast cancer from ultrasound images[J]. Med Biol Eng Comput, 2023, 61(2): 567-578.
- [19] XU M L, ZENG S E, LI F, et al. Utilizing grayscale ultrasound-based radiomics nomogram for preoperative identification of triple negative breast cancer[J]. Radiol Med, 2024, 129(1): 29-37.
- [20] LEE S E, HAN K, KWAK J Y, et al. Radiomics of US texture features in differential diagnosis between triple-negative breast cancer and fibroadenoma[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13546.
- [21] JIANG M, ZHANG D, TANG S C, et al. Deep learning with convolutional neural network in the assessment of breast cancer molecular subtypes based on US images: A multicenter retrospective study[J]. Eur Radiol, 2021, 31(6): 3673-3682.
- [22] LIU W Y, WANG D Y, LIU L, et al. Assessing the influence of B-US, CDFI, SE, and patient age on predicting molecular subtypes in breast lesions using deep learning algorithms[J]. J Ultrasound Med, 2024, 43(8): 1375-1388.
- [23] ZHANG T Y, TAN T, HAN L Y, et al. Predicting breast cancer types on and beyond molecular level in a multi-modal fashion[J]. NPJ Breast Cancer, 2023, 9(1): 16.

收稿日期:2024-09-19

(本文编辑:方能)

宽视野 SS-OCTA 在糖尿病视网膜病变早期筛查的研究进展

叶清清, 龚维坤, 张江南, 余淑婷, 程富明, 戴盈

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.040

【中图分类号】 R714.13; R587.1 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)12-1677-04

近年来,糖尿病(diabetes mellitus, DM)的患病率在逐年升高,至 2045 年中国 DM 人数将升至 1.47 亿人^[1],糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是 DM 患者最严重的并发症之一,可发生不可逆的视力损害甚至失明。DR 约影响 1/3 的 DM 患者,全球约有 1.45 亿人患有 DR^[2],是工作年龄人群中失明的主要原因。DR 的大部分视力丧失可通过全身危

险因素控制、眼部疾病筛查等干预措施预防^[3-4]。DR 早期治疗效果较好,但自身难以发觉,因此早期筛查、及时发现 DR 尤为重要。光学相干断层扫描血管成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种新型的眼底检查手段,早期 OCTA 只能检测中央黄斑区域内的变化。而宽视野扫频源光学相干断层扫描血管成像(swept-source OCTA, SS-OCTA)可进行更大视野扫描,在测量微小细血管方面更为精确,较 OCTA 更具有优越性。本文将宽视野 SS-OCTA 在 DR 应用上的优越性和局限性作简要综述。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2024KY1600);宁波市眼科临床医学研究中心开放基金项目((2023-Y10))

作者单位: 315040 宁波,宁波大学附属人民医院

通信作者: 戴盈, Email: hopemmmz@163.com