



· 论 著 ·

# 基于影像组学对数字化乳腺断层摄影中肿块病变的鉴别诊断研究

尤 超<sup>1</sup>, 郑惠中<sup>2</sup>, 姜婷婷<sup>1</sup>, 简嘉豪<sup>2</sup>, 范 明<sup>2</sup>, 厉力华<sup>2</sup>, 吴 昊<sup>3</sup>, 顾雅佳<sup>1</sup>, 彭卫军<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
2. 杭州电子科技大学生物医学工程与仪器研究所, 浙江 杭州 310018 ;
3. 复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 背景与目的: 数字化乳腺断层摄影 (digital breast tomosynthesis, DBT) 可提高病灶的检出率, 目前已应用于乳腺癌筛查及人群诊断。针对DBT三维图像, 探讨应用影像组学对乳腺肿块病变的鉴别诊断价值。方法: 回顾并分析2019年4月—2020年8月于复旦大学附属肿瘤医院行DBT检查并经手术后病理学检查证实的患者资料, 选取DBT表现为肿块征象的143例女性患者入组。对所有患者基于肿块病灶的三维图像提取影像组学特征, 采用Lasso logistic回归模型进行特征降维及筛选以建立影像组学标签。采用逻辑回归 (logistic regression, LR)、支持向量机 (support vector machine, SVM) 以及梯度提升决策树 (gradient boosting decision tree, GBDT) 3种算法建立模型。以受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价影像组学标签对肿块良恶性的诊断效能。结果: 经病理学检查证实的144个病灶中, 良性病灶65个, 恶性病灶79个, 按8:2比例划分为训练集与测试集。基于不同数目特征的分类器算法, LR、SVM和GBDT的最佳特征数目分别为20、24和32。GBDT模型表现效果最佳, 在测试集上取得了0.91的AUC值。结论: 基于影像组学的GBDT模型由于其集成学习的优势, 可以有效鉴别DBT中肿块病变的良恶性。

**[关键词]** 数字化乳腺断层摄影; 肿块; 影像组学; 诊断

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.12.003

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)12-1162-06

**Differential diagnosis of mass lesions in digital breast tomosynthesis based on radiomics** YOU Chao<sup>1</sup>, ZHENG Huizhong<sup>2</sup>, JIANG Tingting<sup>1</sup>, JIAN Jiahao<sup>2</sup>, FAN Ming<sup>2</sup>, LI Lihua<sup>2</sup>, WU Jiong<sup>3</sup>, GU Yajia<sup>1</sup>, PENG Weijun<sup>1</sup> (1. Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Institute of Biomedical Engineering and Instrumentation, Hangzhou Dianzi University, Hangzhou 310018, Zhejiang Province, China; 3. Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: GU Yajia E-mail: cjr.guyajia@vip.163.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Digital breast tomosynthesis (DBT) has been applied to breast cancer screening and diagnosis population, which can improve the breast cancer detection. The purpose of this study was to evaluate the differential diagnosis of breast mass lesions based on DBT images. **Methods:** In the retrospective study, we analyzed the patients undergoing DBT examination in Fudan University Shanghai Cancer Center between April 2019 and August 2020, who were confirmed by surgery and pathology. Finally, a total of 143 female patients showing mass signs were enrolled in this study. Radiomics features were extracted from 3D images of DBT based on mass lesions, and Lasso logistic regression model was used for feature dimension reduction and screening to establish radiomics labels. The model was built by logistic regression (LR), support vector machine (SVM) and gradient boosting decision tree (GBDT) algorithms. Receiver operating characteristic (ROC) was used to evaluate the diagnostic efficacy of radiomic labels for benign and malignant breast tumors. **Results:** Among 144 lesions confirmed by pathology, 65 were

**基金项目:** 国家自然科学基金 (NSFC 82071878, 81901703); 上海肿瘤疾病人工智能工程技术研究中心 (19DZ2251800); 上海市医苑新星青年医学人才培养资助计划 [SHWRS (2020) 087]; 国家癌症中心攀登基金重点项目 (NCC201909B06), 促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划—重大临床研究项目 (SHDC2020CR2008A)。

通信作者: 顾雅佳 E-mail: cjr.guyajia@vip.163.com

benign and 79 were malignant. It was divided into training set and test set according to the ratio of 8 : 2. Based on the classifier algorithm with different number features, the optimal numbers of features of LR, SVM and GBDT were 20, 24 and 32 respectively. The GBDT model achieved an area under curve (AUC) value of 0.91 on the test set. **Conclusion:** Due to the advantages of integrated learning, GBDT model based on radiomics could effectively distinguish benign from malignant breast lesions in DBT.

[Key words] Digital breast tomosynthesis; Mass; Radiomics; Diagnosis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，发病率逐年上升<sup>[1]</sup>。数字化乳腺断层摄影（digital breast tomosynthesis, DBT）技术可减少病变和正常腺体组织的重叠，提高病灶检出率和诊断准确度，目前已逐步推广应用于乳腺癌的筛查及诊断体系<sup>[2-3]</sup>。

近年来，越来越多学者对DBT的诊断价值展开研究并取得一定进展，但研究大多数基于传统形态学特征<sup>[4]</sup>。随着影像组学和人工智能在医学影像领域的广泛应用，基于全数字化乳腺X线摄影（full-field digital mammography, FFDM）建立的乳腺癌诊断模型，相比于传统模型表现出更高的预测准确度<sup>[2, 5-6]</sup>。DBT多角度摄片成像，能为乳腺癌诊断模型提供更多的影像学特征，因而进一步探索DBT的临床应用价值亦成为研究的关注点<sup>[7-8]</sup>。本研究以乳腺肿块病变为研究主体，旨在探索DBT的影像组学在肿块病变鉴别诊断中的价值，为其提供更多的特征，使其在乳腺癌鉴别诊断中发挥更大作用。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

回顾并分析2019年4月—2020年8月复旦大学附属肿瘤医院符合以下标准的患者。纳入标准：

- ① 经临床检查乳腺发现可疑病灶；
  - ② 行DBT检查证实为肿块病变；
  - ③ 经手术后病理学检查证实。
- 排除标准：① 有单侧或双侧乳房植入物；② 有单侧或双侧乳房切除术病史或有乳腺切开手术史；③ DBT检查前行穿刺活检后确诊为乳腺癌。

143例患者符合上述标准纳入本研究，其中1例患者为双侧乳房各1个良性病灶，选用双侧乳房图像分析，其余均为单侧单发病变，选用单侧乳房图像分析。最终本研究数据集共计144个病灶，其中良性65个，恶性79个。

## 1.2 数字化乳腺X线断层摄影

### 1.2.1 图像采集

采用美国Dimensions公司的乳腺断层X线摄影系统。所有受检者均行头尾（cranio-caudal, CC）位和内外斜（medio-lateral oblique, MLO）位双体位投照。患者在每个体位的同一压迫条件下由设备自动同时完成FFDM和DBT扫描。DBT成像中，X线管在乳腺周围以15°扫描角度进行一系列低剂量曝光，以生成乳腺组织3D容积重组图像。重组DBT图像数据集包括厚层（1 cm）、薄层（1 mm间距切面）的图像。

### 1.2.2 病灶标注

使用开源软件VGG Image Annotator（VIA）图像标注工具（Visual Geometry Group），由1名从事乳腺影像诊断的放射科医师（工作年限为10年）独立阅片对肿块的轮廓进行勾画，标记如图1所示，包括起始层面，表示肿块的顶部（图1A）；中间层面，即肿块最大径所在层面图像（图1B），终止层面，表示肿块的底部（图1C）。肿块的具体位置坐标将由程序通过计算轮廓的外接矩取得，从而获得肿块的标注信息。

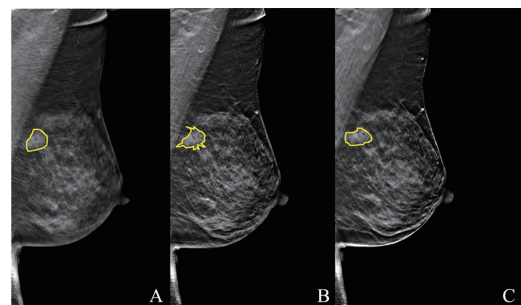


图1 肿块轮廓勾画

Fig. 1 Mass delineation

A: The starting level, which represented the top of the mass; B: The middle level, which was the level image where the maximum diameter of the mass located; C: The ending level, which represented the bottom of the mass

### 1.2.3 构建病灶三维掩膜（mask）矩阵

首先创建与原影像相同宽度、高度的全零矩

阵,将原影像数据按顺序叠加,构建三维原始影像数据矩阵。其次,从标注文件中提取病灶轮廓的坐标点数据,根据坐标数据,在三维原始影像矩阵中将轮廓内坐标数据置一,得到原影像的掩膜文件。最后,将掩膜信息同样按顺序叠加,根据标注文件病灶数据,构建病灶的三维掩膜数据矩阵,用于后续特征提取。

### 1.3 基于DBT影像组学模型的建立

影像组学分析主要包括3个部分,提取影像组学特征、构建算法模型及模型检验。

将预处理后的原始影像按顺序排列组合成三维矩阵,使用pyradiomics包在CC位、MLO位提取病灶影像特征,单个体位获得特征109个,包括病灶的形态学特征、统计特征以及纹理特征。其中形态学特征18个,统计特征16个,纹理特征75个。本研究融合不同体位提取的特征作为特征集合,进行良恶性鉴别的研究。按照8:2的比例划分数据集为训练集与测试集。训练集通过特征递归消除(recursive feature elimination, RFE)的特征选择方法,筛选获得特征数目从20~40的不同的特征集合。采用五折交叉验证的方式进行参数调整,采用逻辑回归(logistic regression, LR)、支持向量机(support vector machine, SVM)以及梯度提升决策树(gradient boosting decision tree, GBDT)3种算法建立良恶性诊断模型,比较并分析几种算法模型在测试集上的效果。

### 1.4 病理学检查

由1名病理科从事乳腺疾病诊断的主任医师对所有病理切片进行诊断,病理学诊断参照第5版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)乳腺肿瘤病理分类诊断标准<sup>[9]</sup>。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0及R 3.6.1进行统计学分析。采用 $\chi^2$ 检验比较训练集与测试集临床及病理学特征的差异。采用预测模型的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)及准确度作为主要的预测模型效能评价方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 临床病理学结果

经病理学检查证实的144例病灶中,良性病灶65个(纤维腺瘤26个、分叶状肿瘤5个、乳腺病16个、硬化性腺病3个、导管内乳头状瘤12个、炎性病变3个);恶性病灶79个(浸润性导管癌54个、浸润性导管癌伴导管原位癌成分11个、纯导管原位癌8个、浸润性小叶癌2个、乳头状癌4个)。按8:2比例划分为训练集112例与测试集32例(表1)。

其中所选取肿块数据集中,病例年龄分布在36~71岁之间。最大直径为113 mm,平均最大直径为30.77 mm,经年龄段分层、腺体密度、肿瘤最大径 $\chi^2$ 检验,计算得到 $P > 0.05$ ,表明随机划分的训练集与测试集数据分布差异无统计学意义。

表1 研究人群临床病理学基本资料

Tab. 1 clinical data of study population

Item	Training set (n=112)	Test set (n=32)	P value
Age/year			0.890
<40	20	7	
40-50	51	14	
51-60	23	7	
>60	18	4	
Fibroglandular density			0.777
Non-dense	15	5	
Dense	97	27	
Maximum diameter D/mm			0.246
<20	53	10	
20-30	31	9	
31-40	16	6	
>40	12	7	
Benign or malignant			0.671
Benign	49	16	
Malignant	63	16	

### 2.2 影像组学特征的筛选

在肿块良恶性分类上,使用特征递归消除得到不同特征数目的特征子集,在训练集上得到对应的平均AUC值见表2。基于不同数目特征的分类器算法,LR、SVM和GBDT的最佳特征数目分别为20、24和32(图2),相应的最佳特征子集分布见表3。

表 2 不同特征数量在训练集上准确率及AUC值

**Tab. 2 Accuracy and AUC values of different feature numbers**

Feature	LR		SVM		GBDT	
	Accuracy	AUC	Accuracy	AUC	Accuracy	AUC
20	0.84	0.91	0.81	0.90	0.78	0.84
22	0.85	0.91	0.81	0.91	0.76	0.81
24	0.83	0.91	0.84	0.92	0.76	0.85
26	0.83	0.91	0.83	0.90	0.75	0.84
28	0.84	0.91	0.83	0.91	0.77	0.85
30	0.82	0.90	0.83	0.90	0.76	0.86
32	0.84	0.90	0.85	0.91	0.79	0.88

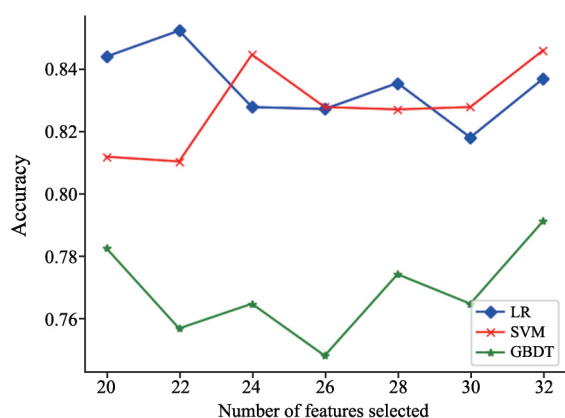


图 2 特征筛选依据图

Fig. 2 Feature selection basis diagram

表 3 不同分类器最佳子集特征数目分布

**Tab. 3 Distribution of optimal subset numbers in different classifiers**

Classifier	classifiers		
	LR	SVM	GBDT
Statistical features	5	6	10
Morphological features	3	4	8
Texture features	12	14	14
Total numbers	20	24	32

### 2.3 构建模型

结合网格搜索与交叉验证方法，得到LR、SVM与GBDT这三种分类器模型最佳参数。在相同的训练集上利用对应的超参数重新训练机器学习模型，并在测试集上对各个分类器进行测试，计算评价指标见表4。绘制其对应的ROC曲线。在3种分类器模型中，GBDT模型表现最佳，其准确度为0.81，AUC为0.91（图3）。图4、5为2例影像科医师诊断错误，影像组学模型诊断正确的病例。

表 4 不同分类器测试集评价指标

**Tab. 4 Test and evaluation indexes of different classifiers**

Item	Accuracy	AUC
LR	0.75	0.84
SVM	0.75	0.77
GBDT	0.81	0.91

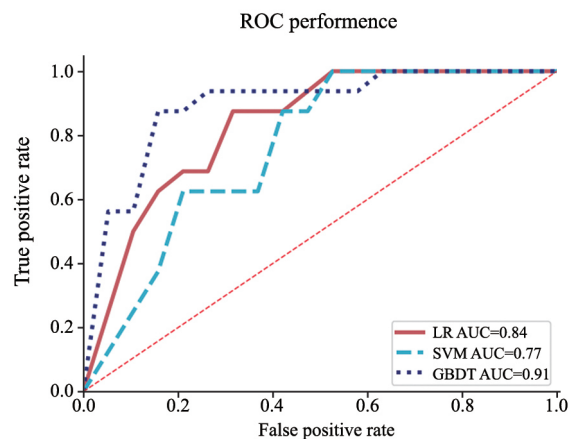


图 3 三种分类器在测试集的ROC曲线

Fig. 3 ROC curves of the three classifiers in the test set

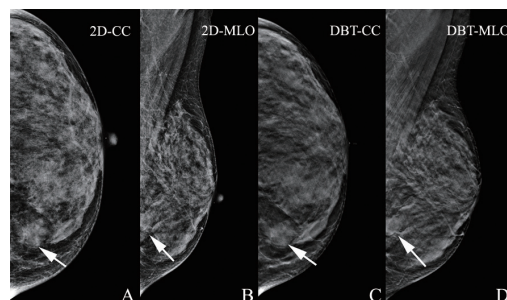


图 4 女性57岁，左乳浸润性导管癌

Fig. 4 A 57-year-old female patient with left breast IDC

A, B: Left breast CC and MLO position views, an equal density mass was found at inner lower quadrant with indistinct margin; C, D: The DBT views showed the same mass with obscured margin. The mass was probably benign, Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4A indicated by mammography. The radiomics suggested it was malignant

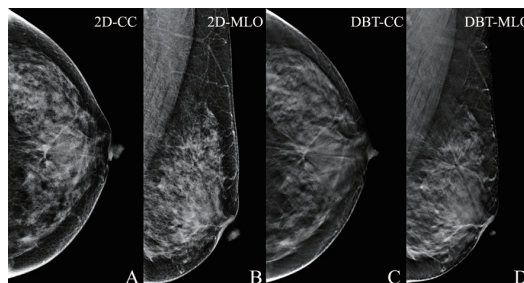


图 5 女性37岁，左乳腺腺病

Fig. 5 A 37-year old female patient with left breast adenosis

A, B: Left breast CC and MLO position views, architecture distortion was found at the upper quadrant, and not obvious at CC position view; C, D: The DBT views showed the architecture distortion at the upper quadrant (12 o'clock). The lesion was probably malignant, BI-RADS 4C indicated by mammography. The radiomics suggested it was benign

### 3 讨 论

DBT通过X线球管从不同角度对压迫乳腺组织进行多次低剂量快速曝光,重建获取与探测器平面平行的乳腺三维影像。这一技术突破了传统乳腺X线摄影的二维图像重叠的局限,提高了致密性乳腺中病灶的检出,尤其是表现为肿块或结构扭曲征象的病灶。影像组学通过高通量地提取病灶的定量信息,实现病灶分割、特征提取与模型建立,凭借对海量影像数据信息的挖掘、预测和分析,是对肿瘤内部特征进行深层次的剖析。目前,影像组学在乳腺磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、超声的研究中已有较多报道,针对乳腺X线的影像组学报道相对较少<sup>[3-4, 10-12]</sup>。

本研究基于影像组学针对DBT的三维图像对乳腺肿块病变的辅助诊断展开。在乳腺X线摄影的影像组学对乳腺癌的辅助诊断方面,早期学者<sup>[13]</sup>大多使用机器学习方法,针对二维影像进行诊断。由于DBT影像数量较大,且在各个断层上所呈现的病灶形状、大小存在一定差异。针对同一病灶,使用二维影像可能会在不同层面上得到不同的诊断信息。再者,DBT影像的特点是其从不同角度对乳房进行拍摄,所获影像除了包含断层内的信息,还具备断层间信息,对于肿块诊断具有一定价值。因此,理想的肿块分析方法应包括每一层存在的肿块区域,对肿块整体进行组学特征的提取及分析。Fan等<sup>[14]</sup>基于DBT影像病灶三维纹理特征,研究良恶性诊断,相比二维诊断AUC更高,因此研究DBT影像的三维特征有一定意义。Samala等<sup>[15]</sup>使用深度卷积神经网络(deep convolutional neural network, DCNN)结合迁移学习策略,DBT肿块诊断结果的AUC值达到0.81。然而,其研究仍然是针对DBT中的二维影像进行,未探究DBT三维影像信息在诊断方面的价值。Li等<sup>[16]</sup>比较三维DBT影像与二维FFDM影像在DCNN对乳腺肿块的良恶性分类效能,发现具有迁移学习DCNN在鉴别恶性、良性和正常组织上更优,且DBT上训练的DCNN精度优于FFDM。本研究在方法上,利用图像标准化

构建三维原始影像数据矩阵,再通过标准轮廓坐标得到原图像的掩膜文件,最终利用掩膜信息叠加获取病灶的三维掩膜数据矩阵。这种针对三维医学影像数据获取层间和层内信息,构建三维掩膜矩阵的方式,整合更多特征信息可能会对更加准确的检测提供帮助<sup>[17]</sup>。

本研究采用LR、SVM与GBDT 3种分类器研究基于影像组学对DBT三维肿块良恶性鉴别的诊断价值,发现在3种分类器模型中,GBDT模型表现最佳,在测试集中准确度为0.81,AUC值达到0.91。由于DBT三维肿块提取影像组学特征较多,属于线性模型的逻辑回归方法不容易处理。GBDT算法与SVM与LR算法相比较,具有以下三点优势<sup>[18]</sup>。第一,GBDT算法使用串行化的策略,继续学习上一个学习器拟合的残差,对数据的拟合能力大大增强,偏差减小,准确性提高。第二,GBDT能够较灵活地处理连续数据与离散数据,能从中筛选出为合适的特征子集。第三,在相对少的调参时间情况下,使用一些健壮的损失函数,对异常值的鲁棒性也很好。因此,与SVM及LR相比,GBDT能达到更好的准确度与AUC,模型更加稳定。

本研究存在若干方面的局限性,亟待后续研究的深入和改进。首先,本研究中共纳入乳腺肿块数据144个,数据量偏少,模型泛化能力较弱。今后将通过样本量扩充、纳入不同机型样本,以提高模型的泛化能力。同时在算法选择中纳入一些其他临床及病理学特性,以便判断结合ROC曲线能否更全面地反映模型效能。其次,本研究针对DBT影像肿块的良恶性诊断开展,可提供给医师的诊断信息仍显不足。后续在此基础上,拟基于DBT对分子亚型预测等临床问题进行探索。第三,在后续研究中,将考虑补充DBT数据中影像医师的诊断评估结果,并且进一步纳入人工智能的深度学习方法,将影像医师诊断、影像组学诊断、人工智能诊断三者进行比较。此外,本研究采用了提取DBT影像组学特征的研究方法,而基于DBT深度学习算法可以更好地消除诸如感兴趣区勾画等人为因素干扰,未来应通过深度学习路径进一步开展DBT的诊断价值研究。

综上所述,基于影像组学的DBT图像特征对乳腺肿块病变的鉴别诊断具有较好的临床价值。其中GBDT模型由于其集成学习的优势,表现效果最佳。

#### [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] GERAS K J, MANN R M, MOY L. Artificial intelligence for mammography and digital breast tomosynthesis: current concepts and future perspectives [J]. *Radiology*, 2019, 293(2): 246–259.
- [3] MANN R M, HOOLEY R, BARR R G, et al. Novel approaches to screening for breast cancer [J]. *Radiology*, 2020, 297(2): 266–285.
- [4] TAGLIAFICO A S, PIANA M, SCHENONE D, et al. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication [J]. *Breast*, 2020, 49: 74–80.
- [5] LEI C Q, WEI W, LIU Z Y, et al. Mammography-based radiomic analysis for predicting benign BI-RADS category 4 calcifications [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 121: 108711.
- [6] LI Z M, YU L, WANG X, et al. Diagnostic performance of mammographic texture analysis in the differential diagnosis of benign and malignant breast tumors [J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(4): e621–e627.
- [7] CHONG A, WEINSTEIN S P, MCDONALD E S, et al. Digital breast tomosynthesis: concepts and clinical practice [J]. *Radiology*, 2019, 292(1): 1–14.
- [8] IBRAHIM A, GAMBLE P, JAROENSRI R, et al. Artificial intelligence in digital breast pathology: techniques and applications [J]. *Breast*, 2020, 49: 267–273.
- [9] 杨文涛, 步宏. 第5版WHO乳腺肿瘤分类解读 [J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(5): 400–405.  
YANG W T, BU H. Interpretation of WHO classification of breast tumors (5th edition) [J]. *Chin J Pathol*, 2020, 49(5): 400–405.
- [10] LIU Z Y, WANG S, DONG D, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: opportunities and challenges [J]. *Theranostics*, 2019, 9(5): 1303–1322.
- [11] 高微波, 朱海涛, 孙应实. 乳腺癌影像基因组学研究现状与进展 [J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(12): 990–992.  
GAO W B, ZHU H T, SUN Y S. Current status and progress in imaging genomics of breast cancer [J]. *Chin J Radiol*, 2017, 51(12): 990–992.
- [12] LAMBIN P, LEIJENAAR R T H, DEIST T M, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749–762.
- [13] 姜文研, 牛淑娴, 张梦瑶, 等. 乳腺DBT影像组学对乳腺肿块良恶性的鉴别研究 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2020, 31(6): 398–402.  
JIANG W Y, NIU S X, ZHANG M Y, et al. DBT-based radiomics for differentiating benign and malignant breast lesions [J]. *J China Clin Med Imaging*, 2020, 31(6): 398–402.
- [14] FAN M, LI Y Z, ZHENG S, et al. Computer-aided detection of mass in digital breast tomosynthesis using a faster region-based convolutional neural network [J]. *Methods*, 2019, 166: 103–111.
- [15] SAMALA R K, CHAN H P, HADJIISKI L M, et al. Generalization error analysis for deep convolutional neural network with transfer learning in breast cancer diagnosis [J]. *Phys Med Biol*, 2020, 65(10): 105002.
- [16] LI X, QIN G G, HE Q, et al. Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: integration of image modalities enhances deep learning-based breast mass classification [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(2): 778–788.
- [17] FAN M, ZHENG H Z, ZHENG S, et al. Mass detection and segmentation in digital breast tomosynthesis using 3D-mask region-based convolutional neural network: a comparative analysis [J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 599333.
- [18] DOUPE P, FAGHMOUS J, BASU S. Machine learning for health services researchers [J]. *Value Health*, 2019, 22(7): 808–815.

(收稿日期: 2021-09-23 修回日期: 2021-10-10)