

本文引文格式:谢伶俐,陈基明,张成孟,等.基于MRI影像组学预测乳腺癌新辅助疗效的价值[J].右江民族医学院学报,2024,46(5):714-722.

【论著与临床报道】

## 基于MRI影像组学预测乳腺癌新辅助疗效的价值

谢伶俐,陈基明,张成孟,张爱娟,吴莉莉,李周丽,邵颖

(皖南医学院弋矶山医院放射科,安徽 芜湖 241001)

**摘要:**目的 探讨基于MRI影像组学预测乳腺癌新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)疗效的价值。方法 收集皖南医学院弋矶山医院124例乳腺癌患者影像及临床资料,其中39例患者NAT后病理完全缓解(pathological complete response, pCR),85例患者NAT后病理非完全缓解(non-pathological complete response, non-pCR)。将患者随机分为训练组(88例)和验证组(36例),手动勾画感兴趣区(ROI),用AK软件提取MRI纹理特征,对纹理特征使用最小冗余最大相关(mRMR)和最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归方法进行降维、筛选,建立影像组学模型;采用多因素Logistic回归分析建立包括临床资料、影像组学的个性化预测模型。使用受试者工作特征(ROC)曲线和决策曲线分析(DCA)评价模型的预测效能和临床净收益。结果 临床模型预测NAT疗效的曲线下面积(AUC)在训练组和试验组中分别为0.824、0.743,多参数MRI(mpMRI)影像组学模型的AUC分别为0.848、0.752,个性化预测模型的AUC分别为0.911、0.865。DCA显示个性化预测模型的临床净收益优于临床模型和多参数MRI影像组学模型。结论 个性化预测模型对NAT疗效的预测具有较高的诊断效能,明显好于临床模型,对早期预测NAT疗效具有一定的临床应用价值。

**关键词:**乳腺癌;新辅助治疗;磁共振成像;影像组学;预测模型

中图分类号:R737.9;R445.2

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)05-0714-09

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.05.011

### The value of predicting the efficacy of neoadjuvant therapy in breast cancer based on MRI radiomics

XIE Lingli, CHEN Jiming, ZHANG Chengmeng, ZHANG Aijuan,  
WU Lili, LI Zhouli, SHAO Ying

(Department of Radiology, Yijishan Hospital of Wannan  
Medical College, Wuhu 241001, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the value of MRI-based radiomics in predicting the efficacy of neoadjuvant therapy (NAT) for breast cancer. **Methods** The imaging and clinical data from 124 patients with breast cancer at Yijishan Hospital of Wannan Medical College were collected, including 39 patients with pathological complete response (pCR) after NAT and 85 patients with non-pathological complete response (non-pCR) after NAT. The patients were randomly divided into a training group (88 cases) and a validation group (36 cases), regions of interest (ROI) were manually outlined, and MRI texture features were extracted using AK software, Minimal Redundancy Maximal Relevance (mRMR) and Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) regression methods were applied to reduce dimensionality and screen texture features to establish a radiomics model. A personalized predictive model incorporating clinical data and radiomics was developed using multivariate Logistic regression analysis. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves and Decision Curve Analysis (DCA) were used to evaluate the predictive performance and clinical net benefit of the model.

**Results** The Area Under the Curve (AUC) of the clinical model for predicting NAT efficacy was 0.824 in the

第一作者:谢伶俐,硕士,研究方向:乳腺系统影像诊断,E-mail:2987747983@qq.com

通讯作者:陈基明,教授,主任医师,研究方向:骨肌系统影像诊断,E-mail:yjsyycjm@126.com

training group and 0.743 in the validation group. The AUC of the multi-parameter MRI (mpMRI) radiomics model were 0.848 and 0.752, respectively. The AUC of the personalized predictive model were 0.911 and 0.865, respectively. DCA demonstrated that the clinical net benefit of the personalized predictive model was superior to that of the clinical model and the mpMRI radiomics model. **Conclusion** The personalized prediction model has a high diagnostic efficiency in predicting the curative effect of NAT, which is obviously better than the clinical model, and has a certain clinical application value for early prediction of the curative effect of NAT.

**Key words:** breast neoplasms; neoadjuvant therapy; magnetic resonance imaging; radiomics; predictive model

新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)因具有降低临床分期、减少淋巴结转移、增加保乳机会等优势<sup>[1]</sup>,已成为局灶晚期乳腺癌的临床标准治疗方案。以往多项研究表明<sup>[1-3]</sup>,NAT 后达病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的患者预后良好,生存时间显著增加,但由于肿瘤异质性,部分患者对治疗不敏感,肿瘤退缩不明显甚至发生进展<sup>[4-5]</sup>。术后组织病理学检查作为评估乳腺癌患者 NAT 疗效的金标准具有滞后性,而 NAT 疗效的早期评估有助于对临床治疗策略的正确指导,但目前尚缺乏一种公认的早期无创性的预测 NAT 疗效的方法<sup>[6]</sup>。2021 年中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范建议采用 MR 检查作为评估 NAT 疗效的首选方法,但传统影像学方法难以充分反映医学图像本质特征。影像组学作为图像定量分析的创新性方法<sup>[7]</sup>,能高通量提取图像中的大量多维特征,实现肿瘤异质性的定量分析,拓展了传统影像学方法的使用范围,提高了乳腺癌 NAT 疗效评估预测的准确度<sup>[8-10]</sup>。国内外已有一些基于治疗前 MRI 影像组学特征建立模型预测 NAT 疗效的研究,然而研究方案和结果差异均较大<sup>[4,11-14]</sup>。本研究旨在探讨基于治疗前多参数 MRI 影像组学特征结合临床特征在预测乳腺癌 NAT 疗效中的价值,为临床提供一种早期、无创性预测 NAT 疗效的简便方法。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 6 月至 2022 年 11 月在皖南医学院弋矶山医院进行诊治的乳腺癌患者的临床及影像资料。纳入标准:①穿刺活检病理证明为浸润性癌;②患者于 NAT 前接受乳腺 MRI 检查;③术前经规范 NAT,术后可取得病理结果进行评估。排除标准:①MRI 图像质量差或图像不完整;②临床、病理资料不完整;③NAT 治疗结束与手术时间间隔超过 30 d;④NAT 接受其他治疗。最终共纳入 124 例浸润性乳腺癌患者,均为女性,年龄 26~78 岁,平均(51.06±8.98)岁。将 124 例患者按照 R 语言软件中设置的随机种子数以 7:3 的比例随机分为训练组(88 例)及测试组(36 例)。本研究遵守《赫尔辛基宣

言》,经皖南医学院弋矶山医院科研与新技术伦理委员会批准(批准文号:201964),免除受试者知情同意。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa HDxt 3.0T MR 扫描仪,8 通道双侧乳腺专用相控表面线圈。患者取俯卧位,双侧乳腺自然悬垂置于两侧线圈中央孔内,扫描范围为腋窝至乳腺下缘。采用轴位和矢状面扫描。①轴位短时间反转恢复序列(short TI inversion recovery, STIR)-T2WI 扫描参数如下:TR 11 000 ms, TI 240 ms, TE 60 ms,层厚 4.0 mm,层间距 0.4 mm, FOV 320 mm×320 mm,矩阵 320×192;②轴位弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)扫描参数如下:TR 6500 ms, TE 60 ms, b=800 s/mm<sup>2</sup>,层厚 4.0 mm,层间距 0.4 mm, FOV 340 mm×349 mm,矩阵 130×96;③轴位 T1 动态对比增强(dynamic contrast-enhanced, DCE)扫描参数如下:TR 5.6 ms, TI 16 ms, TE 2.2 ms,层厚 2.0 mm,层间距 0 mm, FOV 320 mm×320 mm,矩阵 348×348,平扫后静脉注射对比剂钆双胺(Gd-DTPA),注射流速 2.5 mL/s,剂量为 0.1 mmol/kg,再以相同流速注入 20 mL 生理盐水。每期扫描 60 s,扫描 8 期,共 480 s。

1.3 特征提取及建立影像组学标签 将所有患者的 STIR-T2WI、DWI 和 DCE-MRI 图像从 PACS 系统以 DICOM 格式导入 ITK-SNP(3.6.0 版本)软件。由 1 名具有 3 年影像诊断经验的医师(医师 1)在不知病理结果及患者预后的情况下观察 DCE-MRI 表现,于 DCE-MRI(病灶强化最明显时相)分别沿所有病灶边缘所有层面精确勾画 ROI、融合成 3D ROI,之后参考 DCE-MRI,观察 STIR-T2WI、DWI 表现,并勾画病灶 ROI 及融合,勾画完成后由另 1 名具有 8 年工作经验的医师(医师 2)核对,医师 1 完成病灶勾画 2 个月后再随机抽取 30 例患者的图像进行二次勾画,然后由一位具有 10 年工作经验的医师(医师 3)再对这 30 例患者的病灶勾画,如乳腺癌为多中心病灶,则以最大的病灶为靶病灶;ROI 应涵盖毛刺及液化坏死在内的所有病灶范围,同时注意剔除其周边的水肿、血管及纤维等结构。然后导入 AK 软件(Version 3.2, GE Health-

care Analysis Kit)提取病灶影像组学特征,每个序列各提取 1 318 个,包含一阶特征、二阶特征及高阶特征,3 个序列合计 3 954 个。通过组间相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)评价医师 1 和医师 3 分别提取的影像组学特征的一致性,并保留一致性较好(ICC>0.80)的特征。使用“caret”包、“DMwR”包平衡不同特征之间的权重及数据集的类别,然后依次使用最小冗余最大相关(minimum redundancy maximum relevance, mRMR)算法和最小绝对值收敛和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归方法对保留的特征进行降维、筛选,获取最佳特征子集,分别计算每个特征的权重系数,并构建影像组学模型,并得出每位患者的影像组学得分(Rad-score)。

1.4 NAT 方案及病理完全缓解的标准 本院根据美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南<sup>[15]</sup>建议对病理证实为乳腺癌的患者针对肿瘤的不同分期、分级等病理特点制定个性化的 NAT 治疗方案。治疗方案主要包括蒽环类(如多柔比星、表柔比星)、紫杉醇类(如紫杉醇、多西他赛)或蒽环联合紫杉醇类,在此基础上针对人类表皮生长因子受体 2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER-2)阳性患者添加靶向化疗药物(如帕妥珠单抗、低表达曲妥珠单抗),针对雌激素受体或/和孕激素受体阳性患者补充内分泌药物治疗。所有患者均接受 4~8 个周期的 NAT 疗程,每个化疗周期间隔 3 周,治疗有效的患者按照既定方案继续进行治疗,而治疗无效甚至出现病情进展的患者应重新制定规范化的治疗方案,完成 NAT 治疗的乳腺癌患者手术时机应该于 NAT 结束后的 4 周内完成。

以 Miller&Payne 分级系统为病理评估标准,取患者 NAT 结束后术后标本对 NAT 疗效进行评判。评判标准如下:1 级定为肿瘤细胞无减少;2 级定为肿瘤细胞减少比例 $\leq 30\%$ ;3 级定为肿瘤细胞减少比例 $>30\% \sim 90\%$ ;4 级定为肿瘤细胞减少比例 $>90\%$ ;5 级定为肿瘤细胞全部清除,或仅残余少量原位癌;将 1~4 级归为病理非完全缓解(non-pCR)组,5 级归为完全缓解(pCR)组。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 26.0 软件、R 软件(版本 4.2.2)进行统计分析。使用 Shapiro-Wilk 检验计量资料的正态性,正态分布者用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,偏态分布者用  $M(Q1, Q3)$  表示。符合正态分布且方差齐性的计量资料,采用独立样本  $t$  检验进行组间差异性比较,符合偏态分布或方差不齐的计量资料,则采用 Mann-Whitney  $U$  检验;分类变量组间比较使用  $\chi^2$  检验。运用多因素 Logistic 回归分析构建临床、影像组学及个

体化预测 NAT 疗效模型,利用方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)判断共线性问题,利用校准曲线及 Hosmer-Lemeshow 检验判断模型拟合效果,由受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)计算模型曲线下面积(area under the curve, AUC),以 DeLong 检验判断个性化预测模型与临床预测模型间 AUC 是否具有统计学差异,通过决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)判断预测模型对临床的受益程度。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 训练组和验证组临床及 MRI 影像学特征 124 例患者中 39 例患者 NAT 后达到 pCR(pCR 组),其中训练组 28 例、验证组 11 例,85 例患者 NAT 后为 non-pCR(non-pCR 组),其中训练组 60 例、验证组 25 例。训练组与验证组患者的年龄、月经状态、乳腺密度、乳腺背景强化、肿瘤组织类型、组织分级、肿瘤最大直径、肿瘤类型、肿瘤边界、T2WI 信号强度、瘤周水肿、强化方式、MRI 淋巴结状态、时间强化曲线(time intensify curve, TIC)类型、Emax、Tmax、Slopemax、ADC 组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。分子分型在训练组和验证组 pCR 与 non-pCR 间差异均有统计学意义;Ki-67 表达状态在训练组 pCR 与 non-pCR 间差异有统计学意义,在验证组 pCR 与 non-pCR 间无统计学意义(见表 1)。分子分型预测 NAT 疗效的 AUC 值在训练组、验证组分别为 0.792、0.743,构建包含 Ki-67 的临床预测模型提高了训练组预测能力,其在训练组和验证组中预测 NAT 疗效的 AUC 值分别为 0.824、0.743(见表 2、表 3);以乳腺癌分子分型、Ki-67 表达状态为自变量,NAT 后达 pCR 为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示分子分型( $OR = 16.431, P = 0.021$ ),Ki-67( $OR = 4.840, P = 0.018$ )表达状态均为预测是否达 pCR 的独立预测因子(见表 4),其中较 Luminal A 型乳腺癌,Her-2 过表达型乳腺癌与 pCR 具有较高相关性,据此构建模型。

2.2 影像组学特征的提取及影像组学模型的建立 组间 ICC 为 0.825(95% CI :0.641~0.912),证明纹理特征提取的一致性较高。通过 mRMR 及 LASSO 回归降维、筛选后确定最小二项式偏差一个标准误所对应的值为最优超参数  $\lambda$ (见图 1),同时筛选出  $\lambda$  不等于 0 时的纹理特征(见图 2),于 STIR-T2WI、DWI 和 DCE-MRI 及多参数联合序列中分别得到 11、11、11、13 个价值较大的纹理特征(见图 3),并构建影像组学预测模型。ROC 曲线分析表明多参数联合序列影像组学模型在训练组和验证组中诊断效果最好(训练组中 AUC=0.848,95% CI :0.756~0.940;验证组中 AUC=0.752,95% CI :0.525~0.979),见表 2、表 3。

表 1 训练组和验证组临床及 MRI 影像学特征

| 参数                                    | 训练组 (n=88)         |                    | $t/\chi^2/z$ | P      | 试验组 (n=36)         |                    | $t/\chi^2/z$ | P     |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|--------|--------------------|--------------------|--------------|-------|
|                                       | 无效 (n=60)          | 有效 (n=28)          |              |        | 无效 (n=25)          | 有效 (n=11)          |              |       |
| 年龄/岁                                  | 50.00(44.25,56.00) | 54.00(48.75,57.75) | -1.816       | 0.069  | 53.00(48.00,56.50) | 49.00(47.00,52.00) | -1.378       | 0.168 |
| 月经状态                                  |                    |                    | 3.352        | 0.067  |                    |                    | 0.749        | 0.387 |
| 绝经                                    | 26                 | 18                 |              |        | 13                 | 4                  |              |       |
| 未绝经                                   | 34                 | 10                 |              |        | 12                 | 7                  |              |       |
| 乳腺密度                                  |                    |                    | 0.120        | 0.726  |                    |                    | 1.980        | 0.159 |
| 多量腺体型                                 | 52                 | 25                 |              |        | 21                 | 11                 |              |       |
| 少量腺体型                                 | 8                  | 3                  |              |        | 4                  | 0                  |              |       |
| 乳腺背景强化                                |                    |                    | 2.950        | 0.399  |                    |                    | 3.310        | 0.346 |
| 极少                                    | 13                 | 5                  |              |        | 5                  | 0                  |              |       |
| 轻度                                    | 16                 | 6                  |              |        | 5                  | 4                  |              |       |
| 中度                                    | 15                 | 12                 |              |        | 9                  | 5                  |              |       |
| 重度                                    | 16                 | 5                  |              |        | 6                  | 2                  |              |       |
| 最大直径/cm                               | 3.20(2.53,4.73)    | 3.15(2.23,4.25)    | -0.641       | 0.522  | 3.40(2.55,5.20)    | 3.00(2.30,3.60)    | -0.773       | 0.439 |
| 肿瘤类型                                  |                    |                    | 1.838        | 0.175  |                    |                    | 0.377        | 0.539 |
| 肿块型                                   | 52                 | 21                 |              |        | 24                 | 10                 |              |       |
| 非肿块型                                  | 8                  | 7                  |              |        | 1                  | 1                  |              |       |
| 边界                                    |                    |                    | 0.120        | 0.729  |                    |                    | 0.377        | 0.539 |
| 清晰                                    | 8                  | 3                  |              |        | 1                  | 1                  |              |       |
| 不清晰                                   | 52                 | 25                 |              |        | 24                 | 10                 |              |       |
| T2WI 信号强度                             |                    |                    | 2.096        | 0.351  |                    |                    | 1.107        | 0.575 |
| 高信号                                   | 16                 | 11                 |              |        | 7                  | 5                  |              |       |
| 等信号                                   | 18                 | 9                  |              |        | 13                 | 4                  |              |       |
| 低信号                                   | 26                 | 8                  |              |        | 5                  | 2                  |              |       |
| 瘤周水肿                                  |                    |                    | 1.953        | 0.398  |                    |                    | 0.685        | 0.710 |
| 无                                     | 8                  | 3                  |              |        | 2                  | 1                  |              |       |
| 可疑                                    | 13                 | 10                 |              |        | 8                  | 5                  |              |       |
| 有                                     | 39                 | 15                 |              |        | 15                 | 5                  |              |       |
| MRI 淋巴结状态                             |                    |                    | 0.491        | 0.483  |                    |                    | 0.844        | 0.656 |
| 有                                     | 45                 | 19                 |              |        | 21                 | 8                  |              |       |
| 无                                     | 15                 | 9                  |              |        | 4                  | 3                  |              |       |
| 强化方式                                  |                    |                    | 0.001        | 0.971  |                    |                    | 3.905        | 0.142 |
| 均匀                                    | 6                  | 2                  |              |        | 3                  | 3                  |              |       |
| 不均匀                                   | 54                 | 26                 |              |        | 22                 | 8                  |              |       |
| TIC 类型                                |                    |                    | 0.041        | 0.839  |                    |                    | 0.262        | 0.609 |
| 流入型                                   | 0                  | 0                  |              |        | 0                  | 0                  |              |       |
| 平台型                                   | 18                 | 9                  |              |        | 9                  | 3                  |              |       |
| 流出型                                   | 42                 | 19                 |              |        | 16                 | 8                  |              |       |
| Slopemax(%/s)                         | 17.01(13.80,23.96) | 16.62(13.01,22.84) | -0.466       | 0.641  | 14.19(11.40,19.78) | 14.45(12.20,18.85) | -0.069       | 0.945 |
| Emax(%)                               | 27.99(18.59,35.93) | 20.95(15.84,45.05) | -1.227       | 0.220  | 20.96(15.28,29.22) | 19.68(14.59,34.10) | -0.120       | 0.904 |
| Tmax(s)                               | 1.57(1.01,2.02)    | 1.03(1.01,2.02)    | -0.579       | 0.563  | 2.02(1.01,2.02)    | 1.51(1.01,2.02)    | -0.054       | 0.957 |
| ADC 值( $10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ ) | $0.87 \pm 0.13$    | $0.92 \pm 0.14$    | 1.691        | 0.094  | $0.86 \pm 0.10$    | $0.89 \pm 0.19$    | 0.543        | 0.590 |
| 组织类型                                  |                    |                    | 1.450        | 0.484  |                    |                    | 0.012        | 0.913 |
| 非特异型浸润性癌                              | 55                 | 27                 |              |        | 23                 | 10                 |              |       |
| 浸润性小叶癌                                | 2                  | 1                  |              |        | 0                  | 0                  |              |       |
| 其他特殊亚型癌                               | 3                  | 0                  |              |        | 2                  | 1                  |              |       |
| 组织分级                                  |                    |                    | 0.497        | 0.780  |                    |                    | 0.932        | 0.628 |
| I 级                                   | 1                  | 0                  |              |        | 1                  | 0                  |              |       |
| II 级                                  | 52                 | 25                 |              |        | 24                 | 11                 |              |       |
| III 级                                 | 7                  | 3                  |              |        | 0                  | 0                  |              |       |
| Ki-67 表达状态                            |                    |                    | 15.801       | <0.001 |                    |                    | 0.065        | 0.798 |
| 高表达                                   | 22                 | 23                 |              |        | 22                 | 10                 |              |       |
| 低表达                                   | 38                 | 5                  |              |        | 3                  | 1                  |              |       |
| 分子分型                                  |                    |                    | 23.812       | <0.001 |                    |                    | 9.923        | 0.019 |
| Luminal A 型                           | 19                 | 1                  |              |        | 2                  | 0                  |              |       |
| Luminal B 型                           | 31                 | 9                  |              |        | 16                 | 4                  |              |       |
| 三阴型                                   | 4                  | 3                  |              |        | 6                  | 2                  |              |       |
| Her-2 过表达型                            | 6                  | 15                 |              |        | 1                  | 5                  |              |       |

表 2 不同模型在训练组中的 ROC 结果

| 模型            | AUC(95% CI)        | 准确度   | 特异度   | 敏感度   | 阴性预测性 | 阳性预测性 |
|---------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| T2WI 序列影像组学模型 | 0.710(0.602~0.818) | 0.659 | 0.583 | 0.821 | 0.875 | 0.479 |
| DWI 序列影像组学模型  | 0.788(0.684~0.891) | 0.727 | 0.683 | 0.821 | 0.891 | 0.547 |
| DCE 序列影像组学模型  | 0.800(0.692~0.912) | 0.761 | 0.700 | 0.892 | 0.933 | 0.581 |
| 多参数影像组学模型     | 0.848(0.756~0.940) | 0.806 | 0.750 | 0.928 | 0.957 | 0.634 |
| 临床模型          | 0.824(0.733~0.915) | 0.681 | 0.566 | 0.928 | 0.944 | 0.500 |
| 个性化模型         | 0.911(0.849~0.972) | 0.852 | 0.866 | 0.821 | 0.912 | 0.741 |

表 3 不同模型在验证组中的 ROC 结果

| 模型            | AUC(95% CI)        | 准确度   | 特异度   | 敏感度   | 阴性预测性 | 阳性预测性 |
|---------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| T2WI 序列影像组学模型 | 0.694(0.516~0.873) | 0.666 | 0.600 | 0.818 | 0.882 | 0.473 |
| DWI 序列影像组学模型  | 0.745(0.584~0.906) | 0.638 | 0.480 | 1.00  | 1.00  | 0.458 |
| DCE 序列影像组学模型  | 0.752(0.530~0.974) | 0.805 | 0.880 | 0.636 | 0.846 | 0.700 |
| 多参数影像组学模型     | 0.752(0.525~0.979) | 0.805 | 0.840 | 0.727 | 0.875 | 0.666 |
| 临床模型          | 0.743(0.558~0.928) | 0.833 | 0.960 | 0.545 | 0.827 | 0.857 |
| 个性化模型         | 0.865(0.734~0.996) | 0.861 | 0.920 | 0.727 | 0.884 | 0.800 |

表 4 训练组临床预测模型的多因素 Logistic 回归分析

| 自变量        | <i>b</i> | <i>SE</i> | <i>P</i> | <i>OR</i> | 95% <i>CI</i> |
|------------|----------|-----------|----------|-----------|---------------|
| Ki-67 表达状态 | 1.577    | 0.667     | 0.018    | 4.840     | 1.392~19.784  |
| 分子分型       | 2.799    | 1.218     | 0.021    | 16.431    | 1.968~360.894 |
| 常量         | -3.097   | 1.040     | 0.002    | 0.045     | 0.002~0.224   |

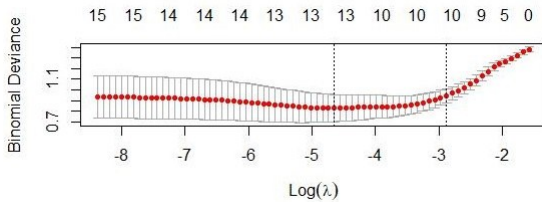


图 1 采用 LASSO 筛选影像组学特征

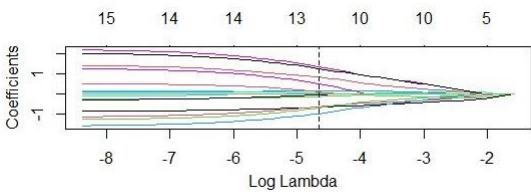


图 2 不同纹理特征的 LASSO 收敛图

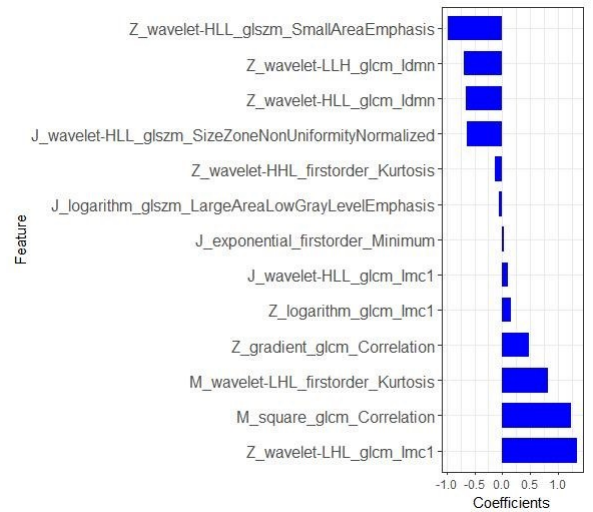
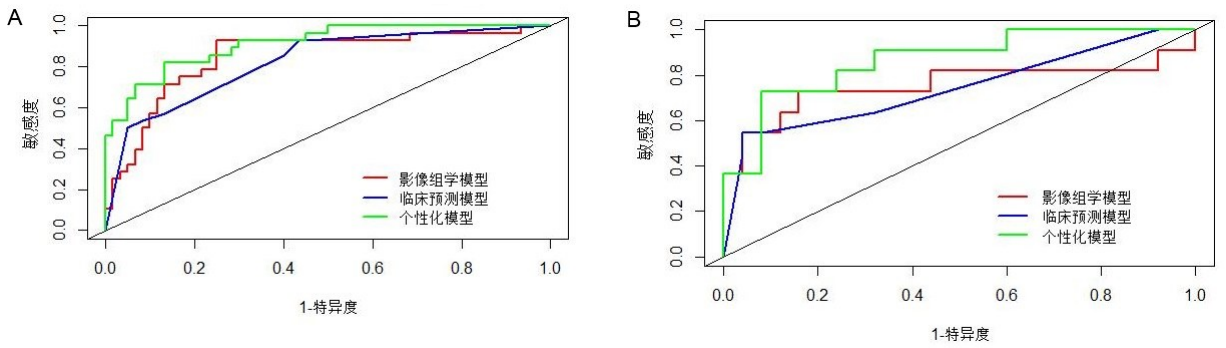


图 3 多参数联合序列影像组学模型的纹理特征及权重

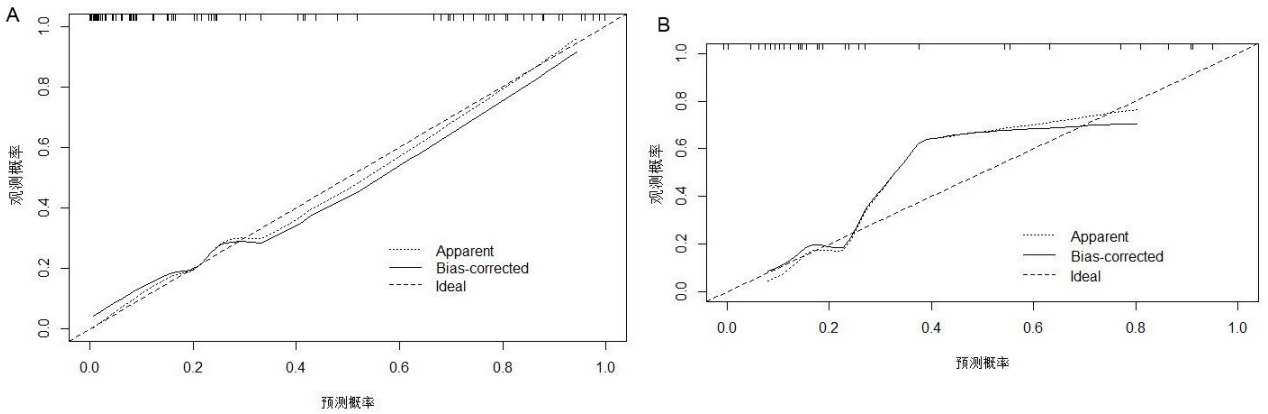
2.3 个性化预测模型的构建和诊断效能评估 基于临床、影像组学特征构建乳腺癌患者 NAT 后疗效的个性化预测模型,采用多因素 Logistic 回归分析分子分型、Ki-67 表达状态以及联合序列影像组学特征得到联合序列影像组学特征 ( $OR = 1.977, P < 0.001$ ) 和 Ki-67 表达状态 ( $OR = 6.474, P = 0.025$ ) 为独立预测

因子。个性化预测模型的 AUC 值在训练组和验证组中分别为 0.911 (95% *CI* : 0.849 ~ 0.972)、0.865 (95% *CI* : 0.734 ~ 0.996), 见图 4A、图 4B、表 2、表 3。经 DeLong 检验,个性化预测模型与临床预测模型之间存在统计学差异 ( $Z = -2.407, P = 0.016$ ), 这表明个性化预测模型优于临床模型预测效能。校正曲线表明个性化预测模型在训练组和验证组的预测值和实际值一致性较高 (见图 5A、图 5B), Hosmer-Lemeshow 检验得到  $P > 0.05$ , 说明该个性化预测模型拟合优度较高。对个性化预测模型绘制诺曼图 (见图 6), 实现了 NAT 疗效预测的可视化。决策曲线分析显示个性化预测模型的临床净收益大于临床模型 (见图 7)。



注:A. 训练组;B. 验证组。

图 4 多参数联合序列影像组学模型、临床预测模型及个性化模型的受试者操作特征曲线



注:A. 训练组;B. 验证组。

图 5 个性化模型的校正曲线

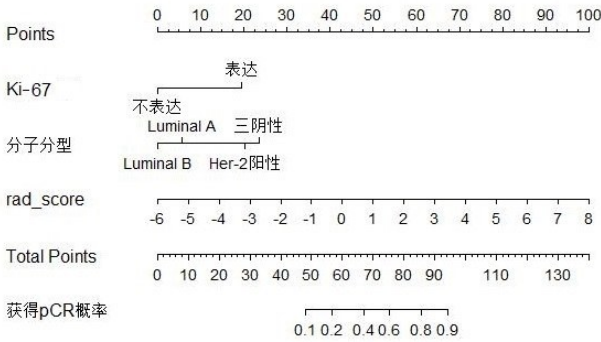
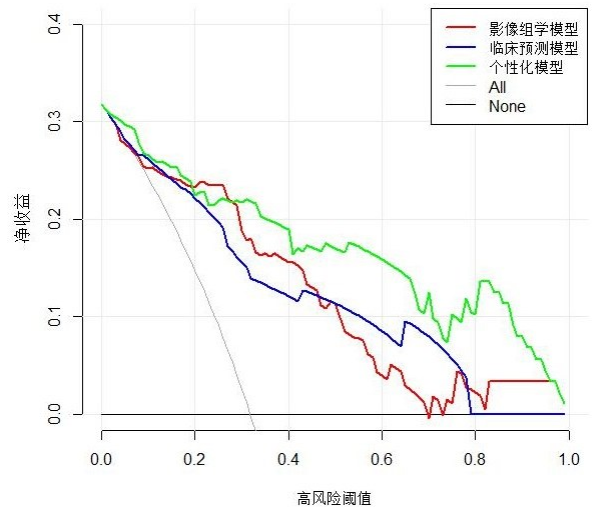


图 6 用于预测乳腺癌 NAT 后疗效的诺曼图

### 3 讨论

早期正确评估和预测乳腺癌 NAT 疗效,对指导临床治疗方案,改善患者疗效及预后十分关键。但目前尚未形成一种公认的可以早期无创性预测 pCR 的方法。本研究全面收集了患者的临床病理及 MRI 特征资料,分别探讨了临床、单及多序列联合影像组学以及临床特征与影像组学特征结合建立个性化影像组学模型预测乳腺癌 NAT 疗效的价值,结果显示个性化预测模型的效能高于联合序列影像组学及临床预测模型。



注:All 表示所有达 pCR 患者, None 表示所有未达 pCR 患者。

图 7 多参数联合序列影像组学模型、临床预测模型及个性化模型预测乳腺癌 NAT 后疗效的决策曲线

3.1 MRI 联合序列影像组学模型预测乳腺癌 NAT 疗效的价值 影像信息包含着高通量的定量数据,利用先进的纹理分析技术可以将其提取出来,从而指导临床做出准确的决策<sup>[9,16-22]</sup>。以往多项研究显示,MRI 纹理分析技术可实现乳腺癌 NAT 疗效的预测。

CHEN X 等<sup>[12]</sup>基于单独 DCE-MRI、ADC 图及两者联合构建预测乳腺癌 NAT 是否达 pCR 影像组学模型,结果显示 mpMRI 影像组学模型预测效能(AUC 为 0.848)较单一序列 MRI 影像组学模型更高(AUC 分别为 0.750、0.785)。BIAN T 等<sup>[13]</sup>分别构建基于 T2WI、DWI、DCE-MRI 及由三者结合的 mpMRI 影像组学模型预测乳腺癌 NAT 疗效,结果表明 mpMRI 影像组学模型预测效能更佳。本研究结果显示基于 3 个序列的 mpMRI 影像组学模型在训练组及试验组的预测效能均高于单独序列的影像组学模型的预测效能,与上述报道结果一致。这可能与由常规 T2WI 序列与 DCE-MRI、DWI 多种功能学成像结合可以从多个维度挖掘更多病灶隐藏的肿瘤特征及异质性的关键具体信息有关<sup>[23]</sup>,本研究从联合序列中最终筛选出的 13 个影像组学特征,DCE-MRI、DWI 功能成像作用较大,贡献了 9 个特征,且权重均较大,以小波变换后的二阶特征为主,HU S 等<sup>[24]</sup>、MAHROOGHY M 等<sup>[25]</sup>经研究也发现小波特征能进一步提高模型诊断准确性以及预后预测效能,经小波变换后得到的纹理特征已被广泛的用于构建影像组学模型。

3.2 临床模型预测乳腺癌 NAT 疗效的价值 患者 NAT 后是否达 pCR 可能与 NAT 前临床、MRI 特征等多种潜在因素有关。已有多项临床、MRI 特征与 NAT 疗效相关的研究<sup>[26-33]</sup>。相关研究表明<sup>[27-29]</sup>,针对乳腺癌基于激素受体的治疗可对 BPE 产生的影响,NAT 后 BPE 的降低与其疗效有关,是影响疗效达到 pCR 的独立因素。肿瘤周围水肿通常与恶性肿瘤的淋巴、血管侵犯等侵袭性有关,是影响疗效、预后的重要因素。CHEON H 等<sup>[34]</sup>研究发现肿瘤周围水肿是侵袭性乳腺癌复发的独立预测因子,能较好的预测预后。另研究表明<sup>[35]</sup>肿瘤周围水肿的发生与肿瘤分子分型相关,由于 ER 受体能抑制肿瘤血管生成,故 Luminal 型肿瘤出现瘤周水肿概率更小,而三阴性肿瘤具有更高的侵袭性,因此其发生瘤周水肿的概率更大,而不同的分子分型的乳腺癌,其疗效不同。DCE-MRI 是乳腺癌常规、重要的检查方法,半定量参数能有效客观地反映肿瘤血流动力学情况和对对比剂浓度的变化,研究表明<sup>[30-31]</sup>,通过 NAT 后半定量参数的早期变化可实现对 NAT 后疗效的早期预测。表观扩散系数可量化微观层面病灶内部水分子自由运动的活动度,目前,基于 NAT 前的 ADC 值对 NAT 疗效的预测价值尚未形成一致定论<sup>[36-37]</sup>,但有研究证实<sup>[32]</sup>,NAT 前后的 ADC 值的变化可反映 NAT 后疗效。然而,本研究结果显示在训练组与验证组患者的年龄、月经状态、乳腺密度、乳腺背景强化、肿瘤组织类型、组织分级、肿瘤最大直径、肿瘤类型、肿瘤边界、T2WI 信号强度、瘤周水

肿、强化方式、MRI 淋巴结状态、TIC 类型、Emax、Tmax、Slopemax、ADC 组间比较差异均无统计学意义,这可能与 NAT 治疗前的 MRI 影像特征可能无法捕捉到治疗过程中的动态变化,因而无法全面反映治疗后的疗效情况有关,也可能与本研究样本量偏小等有关。

研究表明<sup>[38-42]</sup>,三阴型和 Her-2 过表达型患者在 NAT 结束后 pCR 率更高,受益程度更大,本研究显示 Luminal A、Luminal B、Her-2 过表达型及三阴性患者 pCR 率分别为 4.55% (1/22)、21.67% (13/60)、74.07% (20/27)、33.33% (5/15),三阴型和 Her-2 过表达型较 Luminal A、Luminal B 型乳腺癌患者的疗效更好,在训练组及试验组中阴性组与阳性组间的分子分型比例具有统计学意义,与上述报道结论一致,其中 Her-2 过表达型患者的 pCR 占比最高,其原因可能是 Her-2 基因所具有的酪氨酸激酶活性加速了肿瘤细胞的生长分裂而导致其增殖能力更强,对化疗药物的敏感性更大,Her-2 过表达型乳腺癌患者在接受新辅助化疗联合曲妥珠单抗治疗后,在治疗效果和生存率方面都表现出显著优势。Ki-67 作为细胞增殖标志物,高 Ki-67 表达水平通常与更活跃的肿瘤细胞增殖活动相关。本研究显示 Ki-67 表达与 pCR 呈正相关,是临床及个性化预测模型中预测 NAT 疗效的独立危险因素,这与 ALBA E 等<sup>[43]</sup>、SUETA A 等<sup>[44]</sup>研究结果相一致。基于临床及 MRI 影像学特征建立的临床预测模型训练组和验证组中取得较好的预测效能(AUC 值分别为 0.824、0.743)。

3.3 个性化模型预测乳腺癌 NAT 疗效的价值 由于乳腺癌的异质性和复杂性,患者 NAT 后是否达 pCR 与 NAT 前临床、MRI 特征及影像组学特征等多种潜在因素有关。目前,国内外已有多项研究<sup>[4,11-13]</sup>表明,影像组学特征模型在加入临床特征后,对 NAT 疗效的预测效能进一步提高,临床信息可增加影像组学模型预测 NAT 疗效的可靠性。本研究结果表明结合临床及影像组学特征的个性化预测模型较临床预测模型、影像组学模型具有更高的诊断效能(AUC 值分别为 0.911、0.865),个性化预测模型能够更全面、更客观的反映肿瘤内部潜在特征。这或将成为 MRI 影像组学预测 NAT 疗效方面最常用的方式。

3.4 本研究的局限性和展望 本研究也有一定的局限性:①本研究为回顾性研究,数据有一定程度的选择偏倚;②单中心研究且样本量偏小,有望进一步扩大样本量、多中心研究进行外部验证;③感兴趣区由研究者手动勾画,难免受主观因素的影响且 T2WI、DWI、DCE 在空间上不能完全匹配。

## 4 结论

综上,基于临床及多参数影像组学特征建立的个性化预测模型较临床模型、多参数影像组学模型对乳腺癌 NAT 后疗效的预测效能更高,且临床净收益较高,可为临床预测 NAT 后疗效提供一种早期、无创、可靠的工具。

## 参考文献:

- [1] SPRING L M, FELL G, ARFE A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(12): 2838-2848.
- [2] HAYASHI N, TSUNODA H, NAMURA M, et al. Magnetic resonance imaging combined with second-look ultrasonography in predicting pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer patients[J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(1): 71-77.
- [3] APTE A, MARSH S, CHANDRASEKHARAN S, et al. Avoiding breast cancer surgery in a select cohort of complete responders to neoadjuvant chemotherapy: The long-term outcomes[J]. *Ann Med Surg*, 2021, 66: 102380.
- [4] XIONG Q Q, ZHOU X Z, LIU Z Y, et al. Multiparametric MRI-based radiomics analysis for prediction of breast cancers insensitive to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(1): 50-59.
- [5] LIU W F, CHEN W, ZHANG X X, et al. Higher efficacy and reduced adverse reactions in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by using pegylated liposomal doxorubicin compared with pirarubicin[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 199.
- [6] 《中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(年版)》专家组. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2022年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(1): 80-89.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10): 954-1040.
- [8] GUIOT J, VAIDYANATHAN A, DEPREZ L, et al. A review in radiomics: making personalized medicine a reality via routine imaging[J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(1): 426-440.
- [9] GILLIES R J, KINAHAN P E, HRICAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [10] 尤超, 周嘉音, 陶珂, 等. 基于影像组学评估乳腺癌新辅助治疗效果[J]. *中华放射学杂志*, 2021, 55(11): 1226-1229.
- [11] LIU Z Y, LI Z L, QU J R, et al. Radiomics of multiparametric MRI for pretreatment prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a multicenter study[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(12): 3538-3547.
- [12] CHEN X G, CHEN X F, YANG J D, et al. Combining dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and apparent diffusion coefficient maps for a radiomics nomogram to predict pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. *J Comput assist tomogr*, 2020, 44(2): 275-283.
- [13] BIAN T T, WU Z J, LIN Q, et al. Radiomic signatures derived from multiparametric MRI for the pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1115): 20200287.
- [14] 曾乔, 柯梦梦, 钟林花, 等. 基于乳腺动态增强 MRI 的 delta 影像组学预测乳腺癌新辅助治疗后病理完全缓解的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2023, 57(2): 157-165.
- [15] GRADISHAR W J, ANDERSON B O, ABRAHAM J, et al. Breast cancer, version 3. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Nat Compr Can Netw*, 2020, 18(4): 452-478.
- [16] PAREKH V, JACOBS M A. Radiomics: a new application from established techniques[J]. *Expert Rev Precis Med Drug*, 2016, 1(2): 207-226.
- [17] MARIN Z, BATCHELDER K A, TONER B C, et al. Mammographic evidence of microenvironment changes in tumorous breasts[J]. *Med phys*, 2017, 44(4): 1324-1336.
- [18] CHEN H M, ZHANG X, WANG X H, et al. MRI-based radiomics signature for pretreatment prediction of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma: a multicenter study[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(10): 7913-7924.
- [19] MASSAFRA R, BOVE S, LORUSSO V, et al. Radiomic feature reduction approach to predict breast cancer by contrast-enhanced spectral mammography images[J]. *Diagnostics*, 2021, 11(4): 684.
- [20] SHIMADA Y, KUDO Y, MAEHARA S, et al. Artificial intelligence-based radiomics for the prediction of nodal metastasis in early-stage lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 1028.
- [21] SONG D L, YANG F, ZHANG Y J, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI radiomics nomogram for predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer[J]. *Cancer Imaging*, 2022, 22(1): 1-13.
- [22] ZHANG X, YANG Z H, CUI W J, et al. Preoperative prediction of axillary sentinel lymph node burden with multiparametric MRI-based radiomics nomogram in early-stage breast cancer[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(8): 5924-5939.
- [23] MARINO M A, HELBICH T, BALTZER P, et al. Multiparametric MRI of the breast: a review[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 47(2): 301-315.

- [24] HU S, XU C, GUAN W Q, et al. Texture feature extraction based on wavelet transform and gray-level co-occurrence matrices applied to osteosarcoma diagnosis[J]. *Biomed Mater Eng*, 2014, 24(1):129-143.
- [25] MAHROOGHY M, ASHRAF A B, DAYE D, et al. Pharmacokinetic tumor heterogeneity as a prognostic biomarker for classifying breast cancer recurrence risk [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2015, 62(6):1585-1594.
- [26] 朱彦芳, 朱永琪, 纪华, 等. 治疗前 T2WI 水肿表现预测乳腺癌新辅助化疗疗效的价值[J]. *磁共振成像*, 2023, 14(4):76-81, 88.
- [27] CHEN J H, YU H J, HSU C, et al. Background parenchymal enhancement of the contralateral normal breast: association with tumor response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Transl Oncol*, 2015, 8(3):204-209.
- [28] VAN DER VELDEN B H, DMITRIEV I, LOO C E, et al. Association between parenchymal enhancement of the contralateral breast in dynamic contrast-enhanced MR imaging and outcome of patients with unilateral invasive breast cancer[J]. *Radiology*, 2015, 276(3):675-685.
- [29] ONISHI N, LI W, NEWITT D C, et al. Breast MRI during neoadjuvant chemotherapy: lack of background parenchymal enhancement suppression and inferior treatment response[J]. *Radiology*, 2021, 301(2):295-308.
- [30] TUDORICA A, OH K Y, CHUI S Y, et al. Early prediction and evaluation of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy using quantitative DCE-MRI [J]. *Transl Oncol*, 2016, 9(1):8-17.
- [31] KIM Y, KIM S H, SONG B J, et al. Early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using dynamic contrast-enhanced MRI and ultrasound in breast cancer [J]. *Korean J Radiol*, 2018, 19(4):682-691.
- [32] PARTRIDGE S C, ZHANG Z, NEWITT D C, et al. Diffusion-weighted MRI findings predict pathologic response in neoadjuvant treatment of breast cancer: the ACRI 6698 multicenter trial[J]. *Radiology*, 2018, 289(3):618-627.
- [33] 连欣, 郭东强, 钱丽霞. HER2 阳性乳腺癌患者 MRI 乳腺背景实质强化特征及其对新辅助化疗疗效的评估[J]. *放射学实践*, 2022, 37(6):723-728.
- [34] CHEON H, KIM H J, KIM T H, et al. Invasive breast cancer: prognostic value of peritumoral edema identified at preoperative MR imaging [J]. *Radiology*, 2018, 287(1):68-75.
- [35] PANZIRONI G, MOFFA G, GALATI F, et al. Peritumoral edema as a biomarker of the aggressiveness of breast cancer: results of a retrospective study on a 3 T scanner[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 181(1):53-60.
- [36] TAOUREL P, PAGES E, MILLET I, et al. Magnetic resonance imaging in breast cancer management in the context of neo-adjuvant chemotherapy[J]. *Crit Rev Oncol/Hematol*, 2018, 132:51-65.
- [37] SUROV A, WIENKE A, MEYER H J. Pretreatment apparent diffusion coefficient does not predict therapy response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Breast*, 2020, 53:59-67.
- [38] SANTAMARÍA G, BARGALLÓ X, FERNÁNDEZ P L, et al. Neoadjuvant systemic therapy in breast cancer: association of contrast-enhanced MR imaging findings, diffusion-weighted imaging findings, and tumor subtype with tumor response[J]. *Radiology*, 2017, 283(3):663-672.
- [39] SHIN H J, BAEK H M, AHN J H, et al. Prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using diffusion-weighted imaging and MRS[J]. *NMR in Biomed*, 2012, 25(12):1349-1359.
- [40] CHEN J H, FEIG B, AGRAWAL G, et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Cancer*, 2008, 112(1):17-26.
- [41] CORTAZAR P, ZHANG L, UNTCH M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis[J]. *Lancet*, 2014, 384(9938):164-172.
- [42] BONNEFOI H, LITIÈRE S, PICCART M, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(6):1128-1136.
- [43] ALBA E, LLUCH A, RIBELLES N, et al. High proliferation predicts pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in early breast cancer[J]. *Oncologist*, 2016, 21(6):778.
- [44] SUETA A, YAMAMOTO Y, HAYASHI M, et al. Clinical significance of pretherapeutic Ki67 as a predictive parameter for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: is it equally useful across tumor subtypes? [J]. *Surgery*, 2014, 155(5):927-935.

收稿日期:2024-02-25;修回日期:2024-04-11