

摘要

目的：本研究旨在评估治疗前 MRI 瘤内和瘤周影像组学对乳腺癌新辅助化疗 (Neoadjuvant chemotherapy, NAC) 后病理完全缓解 (Pathological complete response, pCR) 的预测价值。

方法：本研究回顾性收集 2016 年 1 月至 2021 年 12 月在我院通过手术或穿刺活检病理被诊断为乳腺癌，且行 NAC 前乳腺 MRI 检查的患者共 94 例。根据新辅助化疗后手术标本的病理结果，将所有患者分为 pCR 组和非 pCR 组。由放射科医生通过 3Dslicer 软件手动勾画肿瘤内、肿瘤周围的感兴趣区，并分别于每位患者的 ADC 图像、动态增强磁共振 (Dynamic contrast-enhancement MRI, DCE-MRI) 第一期图像上提取影像组学特征。由于本研究中 pCR 组病例较少，使用一种合成少数类过采样技术 (Synthetic minority oversampling technique, SMOTE) 对数据进行平衡处理，后按 7: 3 的比例随机分成训练组和测试组。在训练组经过方差分析、Spearman 相关性分析、曼-惠特尼秩和检验、最小绝对收缩和选择算子 (Least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 进行特征筛选，随后用逻辑回归建立模型，包括单独 DCE、ADC 序列的瘤内、瘤周、瘤内联合瘤周模型以及 (ADC+DCE) 联合序列的瘤内、瘤周、瘤内联合瘤周模型，计算每位患者的影像组学积分 (Radiomics score, Rad-score)；此外通过采用受试者工作特性曲线 (Receiver operating characteristic curve, ROC) 来衡量每个模型对乳腺癌 pCR 的预测性能，选取最佳影像组学模型。然后进行单因素、多因素 Logistic 回归分析筛选训练组中全部病人的临床特征，并将筛选出临床独立预测因素，与最佳影像组学模型 Rad-score 结合构建用于预测乳腺癌 pCR 的临床-影像组学模型列线图。用校准曲线及决策曲线分析 (Decision curve analysis, DCA) 对列线图进行模型性能评估与验证。

结果：单独 DCE 序列的瘤内、瘤周模型产生了相似的预测性能，在训练组中 AUC 分别为 0.789、0.767；单独 ADC 序列的瘤内模型优于瘤周模型，在训练组中 AUC 分别为 0.866、0.745；对于 (ADC+DCE) 联合序列，瘤内、瘤周模型也产生了相似的预测性能，在训练组中的 AUC 分别为 0.892、0.843。基于所有模型，无论是单独序列还是组合序列，与瘤内、瘤周模型相比，瘤内+瘤周模型总是产生更高的预测效能，其中 (ADC+DCE) 联合序列的瘤内+瘤周模型性能最佳，在训练组和测试组中 AUC 值分别为 0.934、0.906。

根据临床特征的单因素 Logistic 回归分析，发现年龄、淋巴结转移状态、ER、PR、HER2 与乳腺癌 NAC 后 pCR 具有相关性 ($P<0.05$)，然后将这些指标纳入多因素 Logistic 回归分析仅有淋巴结转移状态、HER2 为独立的预测因子 ($P<0.05$)，将其纳入构建临床模型；并将 HER2、淋巴结转移状态与最佳影像组学模型 Rad-score 联合构建临床-影像组学模型列线图，在训练组和测试组 AUC 达 0.963、0.955，其模型性能最佳。经 DeLong 检验，临床模型与临床-影像组学列线图模型、影像组学模型 AUC 值之间在训练组中差异具有统计学意义 ($P<0.05$ ， P 值分别为 0.0002、0.014)。校准曲线展示了列线图能够非常好的对 pCR 的概率进行预测，并且与实际结果之间一致性较好；DCA 表明该列线图模型的临床获益较大。

结论：淋巴结转移状态、HER2 可作为乳腺癌 NAC 后 pCR 的临床独立预测因素，将其与最佳影像组学模型 Rad-score（ADC+DCE 联合序列的瘤内+瘤周模型）结合构建临床-影像组学列线图，对乳腺癌新辅助化疗后病理完全缓解具有更好的预测效能，并可指导临床治疗决策。

关键词：， 磁共振成像， 影像组学， 乳腺癌， 新辅助化疗， 病理完全缓解

中英文缩略词表

缩写	英文全称	中文全称
ADC	Apparent diffusion coefficient	表观扩散系数
AUC	Area under the curve	曲线下面积
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System	乳腺影像报告与数据系统
BPE	Background parenchymal enhancement	背景实质强化
DCA	Decision curve analysis	决策曲线分析
DCE-MRI	Dynamic contrast-enhancement MRI	动态增强磁共振
DWI	Diffusion-weighted imaging	弥散加权成像
ER	Estrogen receptor	雌激素受体
FISH	Fluorescence in situ hybridization	荧光原位杂交技术
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2	人类表皮生长因子受体 2
IHC	Immunohistochemistry	免疫组织化学
LASSO	Least absolute shrinkage and selection operator	最小绝对收缩和选择算子
MRI	Magnetic resonance imaging	磁共振成像
NAC	Neoadjuvant chemotherapy	新辅助化疗
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	国家综合癌症网路
NME	Non-mass enhancement	非肿块样强化
PACS	Picture Archiving and Communication Systems	影像归档与通信系统
pCR	Pathological complete response	病理完全缓解
PR	Progesterone eceptor	孕激素受体
Rad-score	Radiomics score	影像组学积分
ROC	Receiver operating characteristic curve	受试者工作特性曲线
SMOTE	Synthetic minority oversampling technique	合成少数类过采样技术
TIC	Time signal intensity curve	时间-信号强度曲线
VOI	Volume of interest	感兴趣体积

目 录

摘 要.....	I
ABSTRACT.....	III
中英文缩略词表.....	V
前 言.....	1
材料与方 法.....	5
1 研究对象.....	5
2 MRI 检查方法、图像采集与获取.....	5
3 临床特征及组织学评价.....	6
4 NAC 治疗方案及病理评估.....	6
5 MRI 图像常规分析.....	7
6 影像组学分析.....	7
6.1 图像分割.....	7
6.2 影像组学特征提取.....	8
6.3 特征筛选.....	8
6.4 模型的构建与评估.....	9
7 统计学分析.....	9
结 果.....	11
1 患者的基线特征.....	11
2 临床特征筛选与模型建立.....	12
3 影像组学的特征筛选.....	12
4 影像组学模型建立与评价.....	17
5 临床-影像组学列线图的构建与模型评估.....	20
6 不同模型性能的比较.....	22
讨 论.....	25
1 影像组学对乳腺癌 NAC 疗效的预测价值.....	25
2 瘤内、瘤周影像组学对乳腺癌 NAC 疗效预测价值.....	26

3 临床-影像组学列线图模型对乳腺癌 NAC 疗效的预测价值.....	27
4 本研究的不足与展望	27
结 论.....	29
本研究创新性的自我评价.....	31
参考文献.....	33
综 述.....	37
参考文献.....	43
致 谢.....	47

前言

乳腺癌是全世界女性整体上诊断最多的恶性肿瘤，到 2020 年大约有 230 万新诊断的病例，历史上首次超过肺癌^[1]。乳腺癌的发病率与地区的发展水平非常密切。目前世界上正在经历经济转型的地区预计病例数量将大幅增加，并且欠发达地区的生存情况相对较差。影响乳腺癌全球生存率差异的背后存在着许多因素，包括诊断延误和缺乏有效治疗等。据研究表明，超过 770 万女性在诊断乳腺癌后存活 5 年^[2]；在高收入国家，乳腺癌 5 年的生存率超过 90%，但在许多低收入和中等收入国家要低得多^[3]。乳腺癌对女性的健康构成越来越大的威胁，因此健康促进、较早的检出病变、综合及姑息治疗、生存护理是癌症预后的主要决定因素。

新辅助化疗对患有乳腺癌的病人来说有着很好的治疗能力，在术前通过新辅助化疗，能够降低病灶的大小，检验治疗药物的敏感性；对于临床医生来说，能够增加他们对患者手术方式的选择，还能减少转移的风险^[4,5]。目前，NAC 更多被广泛的用于可手术的乳腺肿瘤和局部晚期乳腺癌。在患者完成标准 NAC 方案后，并且在术后达到 pCR 是很好的预后因素。然而，NAC 后是否可以达到 pCR 和乳腺癌不同的分子分型有着紧密的相关性^[6-8]。大约有 30% 的乳腺癌患者在接受新辅助化疗后并没有产生有利的效果，甚至有一些患者的病情发生了进展^[9]。所以，研究一种在治疗前能够评估 NAC 疗效的无创方法，从而可以促进对患者治疗方式的指导并预防化疗引起的毒性尤为必要。

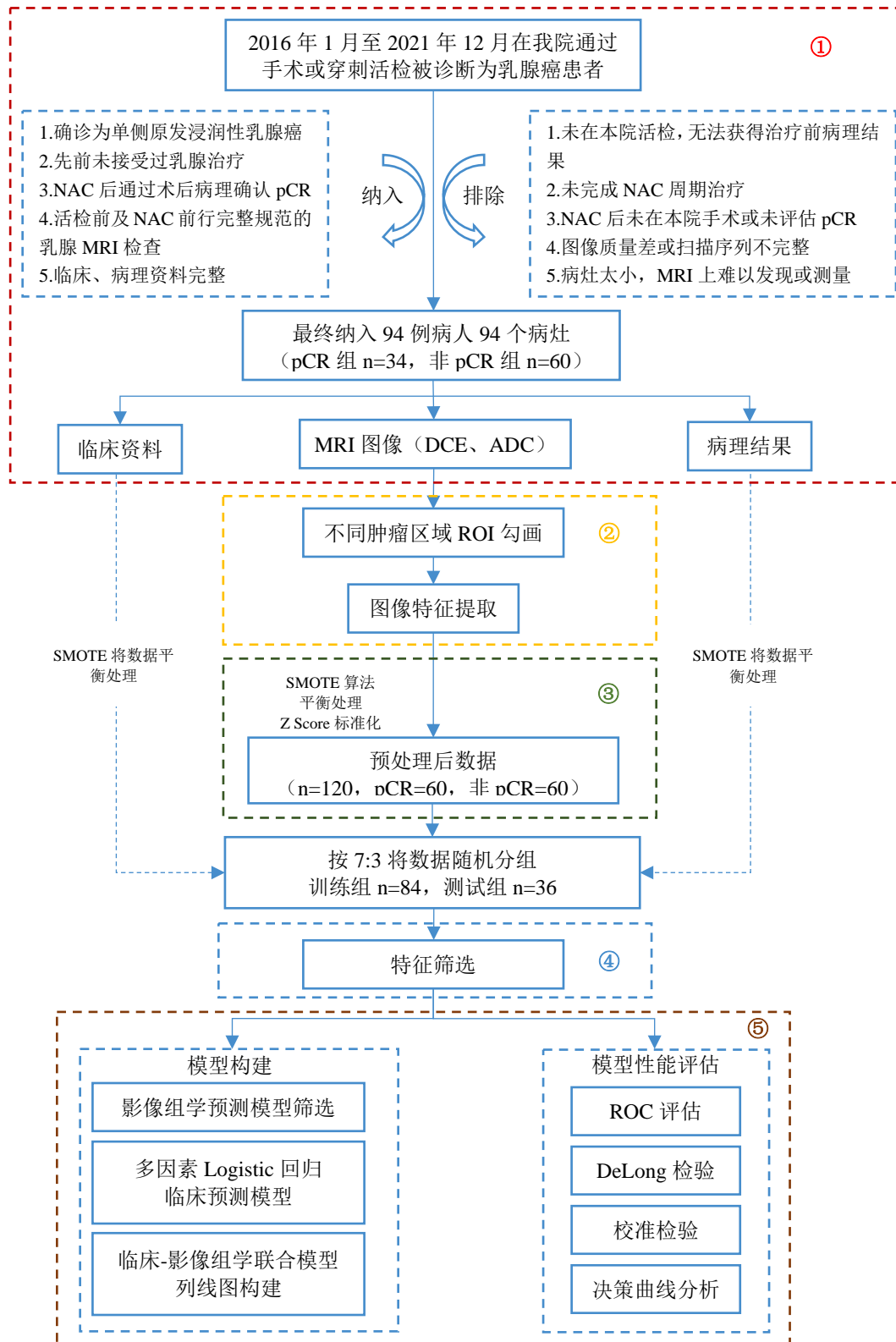
目前已有多种影像学检查来预测乳腺癌患者对 NAC 的反应，包括乳房 X 线、乳房超声，乳房磁共振 (Magnetic resonance imaging, MRI) 及 PET-CT 等^[4,10-14]。在评估原发性肿瘤范围和对 NAC 的反应方面，MRI 已被证明是比乳房 X 线或超声更准确的方法^[15]。DCE-MRI 目前被认为是评估 NAC 反应最可靠的技术，因为它对组织微血管灌注和通透性的测量以及对血管生成变化较为敏感。弥散加权成像 (Diffusion-weighted imaging, DWI) 定量测量表观扩散系数 (Apparent diffusion coefficient, ADC)，反映水的扩散率，对化疗诱导的肿瘤内变化比较敏感。Chen 等^[16]将 DCE-MRI 和 ADC 联合影像组学对乳腺癌 NAC 后的 pCR 预测展现了良好的性能，其在训练组中 AUC 值 0.848。

影像组学是一个发展非常迅猛的应用领域，它可以在生物医学影像中提出大量量化的指标^[17]，有时是非直观的数学分析来增强临床医生可用的现有数据，还可以识别生

物医学图像中人眼无法察觉的疾病特异性过程的信息，因此在肿瘤学领域中得到了较广泛的研究及应用^[18-20]。乳腺癌的治疗由肿瘤生物学驱动，有 LuminalA、LuminalB、HER2 过表达和三阴性。在临床实践中，对分子分型的评估主要通过侵入性组织取样的免疫组织化学替代物进行。然而，这种方法可能存在缺陷，因为活检只能递送少量的组织成分。此外，肿瘤内的生物学特征可能会随着时间的推移和治疗的干预而发生改变。快速发展的影像组学领域基于这样的假设，即肿瘤生物学反映在医学成像中的微观结构模式中，其中一些特征是人眼无法感知的。生物医学图像采集、高通量分析方法改善了这些放射学特征的量化，使这些特征可以非侵入性地提供肿瘤整体的信息，并且有可能改善患者分层、治疗计划和治疗监测，还可与临床和基因组数据相结合，以实现精准医疗的总体目标。近年来，由于影像组学在肿瘤学方面的应用中取得了优异的表现，已被用于乳腺癌的诊断和治疗中，例如病变良恶性的鉴别、癌症分子亚型的预测、NAC 疗效预测以及前哨淋巴结转移的预测等，在临床环境中表现出巨大的优势。Kotaro 等^[21]发现结合临床信息的 MRI 组学模型对 pCR 预测效能最佳，AUC 为 0.77。Jiang 等人^[14]基于超声的深度学习放射线图发现其能较精准的预测乳腺癌 pCR，在验证队列中 AUC 值可达 0.94，并且校准良好；此外，对于 HR 阳性/HER2 阴性、HER2 阳性和三阴性亚组内的预测也取得了良好的区分效果，外部验证队列的 AUC 分别为 0.90、0.95 和 0.93。

以往乳腺影像组学领域的研究主要集中在 DCE-MRI 的特征上，也有研究调查了 DCE-MRI 和 ADC 图预测乳腺癌 NAC 反应的价值。结合 DCE 和 DWI 的多参数乳腺 MRI 也越来越多地用于临床常规实践中，并推荐用于对肿瘤特征和治疗反应的评估。此外，以前研究的 pCR 预测模型主要集中在肿瘤内区域，新出现的证据表明，肿瘤微环境的异质性可能有助于发现癌症的进展和转移^[4]。然而，使用从肿瘤周围区域提取的特征预测 NAC 效应的价值仍未得到准确的探索。

本研究的主要目的是基于 MRI 不同肿瘤区域的影像组学来预测乳腺癌的 pCR。根据 DCE、ADC 序列构建瘤内及瘤周影像组学模型，经过比较选出诊断效能最高的组学模型，并计算其 Rad-score。将筛选出的临床独立预测因素与最佳影像组学模型 Rad-score 组合，绘制临床-影像组学模型列线图。本研究的技术路线见图 1。



① 乳腺数据的搜集; ② 病灶勾画及影像组学特征提取;
 ③ 图像数据预处理; ④ 特征筛选;
 ⑤ 临床模型、影像组学模型及临床-影像组学联合模型建立及评估

图 1 技术路线图

材料与方法

1 研究对象

本研究已经过医院伦理委员会批准（编号 2022022），由于本研究为回顾性研究，因此免除了患者知情同意的要求。收集 2016 年 1 月至 2021 年 12 月在我院通过手术或穿刺活检诊断为乳腺癌，并完成 NAC 前乳腺 MRI 检查的患者，最终纳入 94 名女性患者及 94 个病灶。

纳入标准如下：（1）确诊为单侧原发浸润性乳腺癌；（2）患者在先前未接受过乳腺治疗，如外科手术、辅助放疗、化疗等；（3）在 NAC 完成后进行手术，之后通过术后病理检查确认 pCR；（4）活检前及 NAC 前行完整规范的乳腺 MRI 检查；（5）患者临床资料、病理资料完整。

排除标准如下：（1）患者未在本院活检，无法获得治疗前病理结果；（2）患者未完成 NAC 周期治疗；（3）NAC 结束后患者未在本院手术，或未评估 pCR；（4）由于运动伪影等图像质量差或扫描序列不完整；（5）病灶太小，MRI 上难以发现或测量。

2 MRI 检查方法、图像采集与获取

所有患者均行西门子公司 Verio 3.0T MR 检查，采用 8 通道双侧乳腺专用接收线圈。

检查体位：让患者俯卧位、头先进，双侧乳房自然悬垂于乳腺线圈中央，摆位时需保证全乳位于线圈内，周围皮肤与乳腺不要有褶皱，乳头与地面垂直，胸骨中线位于线圈中央。对于绝经前患者最好在月经周期的早期检查。

扫描序列及参数：定位扫描后，行双乳平扫即 T1WI、T2WI、ADC 常规序列，平扫后进行动态增强序列扫描，在蒙片扫描结束后，静脉团注钆喷酸葡胺对比剂，剂量 0.2mmol/Kg、速率 3.0ml/s，后用 20mL 生理盐水冲管，以每期 59s 行六期动态增强扫描，并进行数字减影，扫描参数见表 1。所有图像均从本院影像归档与通信系统 (Picture Archiving and Communication Systems, PACS) 中以 DICOM 格式导出。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/657166022064010003>