

论 著

联合ADC组学标签和激素受体预测乳腺癌新辅助化疗病理完全化解*

李小苑¹ 杨志企^{2,3} 陈湘光³
陈寿让² 温伟华¹ 杨宇扬¹
戴卓智⁴ 陈小凤^{2,3,*}

- 1.梅州市人民医院乳腺外科
(广东 梅州 514031)
2.广东省临床分子诊断与抗体药物工程技术研究中心 (广东 梅州 514031)
3.梅州市人民医院影像科 (广东 梅州 514031)
4.汕头市中心医院影像科 (广东 汕头 515031)

【摘要】目的 探讨使用联合ADC图组学标签和激素受体模型来预测乳腺癌新辅助化疗(NC)病理完全缓解的价值。方法 共收集了165例NC前行DWI检查女性乳腺癌患者资料,年龄在28-70岁之间。基于ADC共提取了396个组学特征并进行特征筛选。比较病理完全缓解和病理部分缓解组间临床特征的差异。将有差异临床特征和最优影像组学特征纳入logistic回归以建立模型。使用ROC曲线和决策曲线来评估模型的效能。结果 在训练集和测试集中,激素受体表达状态在病理完全缓解和病理部分缓解组间的差异均具有统计学意义(P<0.05)。基于ADC图组学标签模型在训练集和测试集中预测乳腺癌NC病理完全缓解的曲线下面积(AUC)分别为0.785和0.639。基于联合ADC图组学标签和激素受体建立的联合模型在训练集和测试集中预测乳腺癌NC病理完全缓解的AUC分别为0.904和0.789。联合模型的临床获益高于基于ADC图组学标签模型。结论 联合ADC图学标签和激素受体建立的联合模型对预测乳腺癌NC病理完全缓解具有较好的价值。

【关键词】乳腺癌;表观扩散系数;激素受体;影像组学;新辅助化疗
【中图分类号】R737.9;R445.2;R445
【文献标识码】A
【基金项目】梅州市人民医院培育项目(PY-C2020016, PY-C2020022);梅州市社会发展科技计划项目(2020B105, 2022B46);广东省医学科研基金项目(B2021280);国家自然科学基金(82101985)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.01.028

Combined Apparent Diffusion Coefficient Maps Radiomics Signature and Hormone Receptors Predict Pathological Complete Response of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer*

Li Xiao-yuan¹, YANG Zhi-qi^{2,3}, CHEN Xiang-guang³, CHEN Shou-rang³, WEN Wei-hua¹, YANG Yu-yang¹, DAI Zhuo-zhi⁴, CHEN Xiao-feng^{2,3,*}.
1.Department of Breast surgery, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514031, Guangdong Province, China
2.Guangdong Engineering Technological Research Center of Clinical Molecular Diagnosis and Antibody Drugs, Meizhou 514031, Guangdong Province, China
3.Department of Radiology, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514031, Guangdong Province, China
4.Department of Radiology, Shantou Central Hospital, Shantou 515031, Guangdong Province, China

ABSTRACT
Objective To investigate the value of a combined apparent diffusion coefficient (ADC) mapsbased radiomics signature and hormone receptors model in predicting pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy (NC) in breast cancer. **Methods** Data was collected from 165 female breast cancer patients, aged 28 to 70 years, who underwent NC prior to diffusion-weighted imaging examination. A total of 396 radiomics features were extracted from the ADC maps followed byfeature selection. The clinical features of the pathological complete response (PCR) group and pathological partial response (PPR) group were compared. Significant features and optimal radiomics features were then included in the logistic regression to establish the models. The performance of the model was evaluated using the ROC curve and decision analysis curve. **Results** There was significant difference in hormone receptors between the two groups both in the training and testing set. The performance of ADC maps maps-based radiomics model yield an AUC of 0.785 in the training set and an AUC of 0.639 in the testing set. The proposed model that combined (ADC) maps-based radiomics signature and hormone receptors yielded a maximum AUC of 0.904 in the training set and an AUC of 0.789 in the testing set. The decision curve showed that the benefit of the combined model was higher than that of the (ADC) maps-based radiomics model. **Conclusion** The combined model, which integrated with (ADC) maps-based radiomics signature and hormone receptors, may serve as a potential markers to successfully predict complete pathological response to NC.
Keywords: Breast Cancer; Apparent Diffusion Coefficient; Hormone Receptor; Radiomics; Neoadjuvant Chemotherapy

乳腺癌是女性罹患率最高的恶性肿瘤之一^[1-5]。目前,进展期乳腺癌的标准治疗方案是术前新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NC)^[2,6]。先前的研究表明NC疗效与预后相关^[7],但仍有少部分患者对NC反应不佳,因此,准确预测NC疗效有助于筛选合适患者进行NC治疗,并可为NC不敏感患者提供及时、准确治疗。近年来,影像组学在乳腺癌的诊断、鉴别诊断、疗效预判和预后预测方面发挥着重要的临床作用^[8-9],并在为临床筛选合适患者进行化疗及个体化治疗方案制定提供了参考依据^[10]。因此,本研究探讨联合ADC图组学标签和激素受体模型预测乳腺癌NC病理完全缓解的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾分析了2016年1月至2019年12月间接受乳腺癌NC治疗的女性患者资料,并仅选取经术后病理疗效评估者。

入组标准包含:行乳腺癌NC治疗并进行病理疗效评估;接受NC治疗前进行DWI检查。排除标准包括:乳腺癌复发;影像质量不佳;数据不齐。共有165例乳腺乳腺癌患者入选,年龄范围在28至70岁之间,平均(49.0±10.0)岁。按照3:1比例将上述患者随机划分为训练集123例和测试集42例。

临床病理资料包括患者年龄、激素受体、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)、肿瘤增殖细胞核抗原-67(Ki-67)、乳腺癌分型、临床分期及NC疗效病理Miller-Payne分级评估结果。V级标志着病理完全缓解(pathological complete response, pCR),而I~IV被定义为病理部分缓解(pathological partial response, pPR)^[2]。按照上述标准,在训练集中有36例患者获得pCR, 87例患者获得pPR。在测试集中有11例患者获得pCR, 31例患者获得pPR。Ki-67水平低于20%被定义为低表达, 20%及以上则被定义为高表达^[2]。HER-2阳性通过免疫组织化学检测(+++)或荧光原位杂交法检测确认^[2]。雌/孕激素受体阴性标准为核染色阳性细胞数小于1%。乳腺癌分型和临床分期采用2021年版中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范作为标准。

【第一作者】李小苑,女,副主任医师,主要研究方向:乳腺癌研究。E-mail: 594784269@qq.com
【通讯作者】陈小凤,女,主任医师,主要研究方向:乳腺癌研究。E-mail: 15766214509@163.com

1.2 检查方法 本研究使用了德国西门子Magnetom Skyra 3.0 T磁共振扫描仪及其专用乳腺线圈。患者在俯卧位下接受扫描，双乳房自然悬垂于乳腺线圈凹槽内。DWI序列使用了以下参数：TR 420ms，TE 62ms，b=0s/mm²、50s/mm²和800s/mm²，FOV 149mm×340mm，矩阵86×220，层厚4.0mm，层间距0.8mm。

1.3 影像组学分析 将ADC原始图像以DICOM格式从医院图像存档及通讯系统下载并导入ITK-SNAP软件，由一名副主任医师使用鼠标勾画肿瘤感兴趣区，同时由另外一名主任医师对上述感兴趣区进行核对，意见不同时通过协商达成一致。然后采用人工智能Analysis Kinetic软件对肿瘤原始图像和感兴趣区提取直方图形态学、纹理学、灰度共生矩阵、灰度大小区域矩阵和游程矩阵共396个组学特征。

1.4 数据分析 采用R语言软件进行统计分析，基于P<0.05的显著性水平筛选差异具有统计学意义的变量。采用t检验比较两组间年龄的差异，采用卡方检验比较两组间激素受体、Ki-67、HER2、乳腺癌分型、临床分期的差异，并将有意义的特征纳入logistic回归。(1)最优组学特征筛选：采用单因素方差分析满足正态分布且满足方差齐性)、非参数检验(不满足正态分布或不满足方差齐性)、Spearman分析、最小绝对收缩和选择算法进行特征筛选和降维。(2)采用logistic回归建立两个模型，分别为基于ADC图组学标签影像组学模型和基于联合ADC图组学标签和有意义临床指标构建的联合模型最终，基于ROC曲线和决策曲线评估模型效能。

2 结 果

2.1 病理完全缓解和病理部分缓解组间临床病理特征比较 在训练集和测试集中，雌激素受体、孕激素受体表达状态在pCR和pPR组间的差异均具有统计学意义(表1，P<0.05)。在训练集中乳腺癌分子分型在pCR和pPR组间的差异具有统计学意义(P<0.05)，但在测试集中未得到验证(P=0.05)。在训练集和测试集中，年龄、HER-2、Ki-67和临床分期在pCR和pPR组间的差异均无统计学意义(均P>0.05)。

2.2 ADC组学特征筛选 396个基于ADC图的影像组学特征采用单因素方差分析及非参数检验剔除335个特征筛选出61个特征，通过Spearman相关性分析(阈值0.9)减少55个重复变量筛选出6个特征，最后使用最小绝对收缩和选择算法除去系数为0的变量3个最终筛选出3个剩余特征包括一阶统计特征峰度(kurtosis)，两个高阶统计特征包括长游程低灰度补偿特征(Long Run High Grey Level Emphasis_All Direction_offset7)和高密度短域补偿特征(High Intensity Small Area Emphasis)，和一个截距(Intercept)。上述特征和截距在模型中的系数分别为2.64×10⁻⁶、6.75×10⁻⁷、0.990和-2.07，其中以高密度短域补偿特征系数最高。

2.3 模型诊断效能分析 在训练集中，联合ADC组学标签和雌/孕激素受体的联合模型预测NC病理完全缓解的曲线下面积高于基于ADC组学模型(AUC: 0.904 vs.0.785，Delong test P=0.04)，其准确率高亦于基于ADC图组学模型(0.841 vs.0.794)。在测试集中，联合ADC图组学标签和雌/孕激素受体的联合模型预测NC病理完全缓解的曲线下面积高于基于ADC图组学模型(AUC: 0.789 vs.0.639，P=0.06)，其准确率亦高于基于ADC图组学模型。详见表2。联合模型临床获益优于基于ADC图组学模型(图1)。

表1 病理完全缓解和病理部分缓解组间临床特征比较

特征	训练集		统计值	P	测试集		统计值	P
	pPR (n=87)	pCR (n=36)			pPR(n=31)	pCR(n=11)		
年龄	48.9±10.33	50.4±9.32	-0.754	0.452 [#]	49.0±10.2	45.9±10.6	0.841	0.406 [#]
雌激素受体			13.32	<0.001			-	0.043
阳性	60(69.0%)	12(33.3%)			20(64.5%)	3(27.3%)		
阴性	27(31.0%)	24(66.7%)			11(35.5%)	8(72.7%)		
孕激素受体			12.14	<0.001			-	0.001
阳性	44(50.6%)	6(16.7%)			18(58.1%)	0(0%)		
阴性	43(49.4%)	30(83.3%)			13(41.9%)	11(100%)		
HER2			0.002	0.969			0.028	0.867
阳性	39(44.8%)	16(44.4%)			15(48.4%)	5(45.5%)		
阴性	48(55.2%)	20(55.6%)			16(51.6%)	6(54.5%)		
Ki-67			0.709	0.400			-	0.554
高表达	75(86.2%)	33(91.7%)			28(90.3%)	11(100%)		
低表达	12(13.8%)	3(8.3%)			4(9.7%)	0(0.0%)		
分子分型			15.584	0.001			7.823	0.050
Luminal A	8(9.2%)	1(2.8%)			3(9.7%)	0(0.0%)		
Luminal B	51(58.6%)	11(30.6%)			17(54.8%)	3(27.3%)		
HER2过表达型	20(23.0%)	12(33.3%)			8(25.8%)	3(27.3%)		
三阴型	8(9.2%)	12(33.3%)			3(9.7%)	5(45.5%)		
临床分期			0.712	0.870			1.164	0.762
1	1(1.1%)	0(0.0%)			1(3.2%)	0(0.0%)		
2	16(18.4%)	6(16.7%)			1(3.2%)	1(9.1%)		
3	58(66.7%)	26(72.2%)			25(80.6%)	8(72.7%)		
4	12(13.8%)	4(11.1%)			4(12.9%)	2(18.2%)		

注：病理完全缓解(pCR)，病理部分缓解(pPR)，人表皮生长因子受体-2(HER2)，肿瘤增殖细胞核抗原-67(Ki-67)。P[#]:t检验，余为卡方检验

表2 模型诊断效能

诊断效能	ADC图组学模型		联合模型	
	训练集	测试集	训练集	测试集
曲线下面积	0.785	0.639	0.904	0.789
准确率	0.794	0.536	0.841	0.679
特异性	0.809	0.381	0.787	0.571
敏感性	0.750	1.000	1.000	1.000

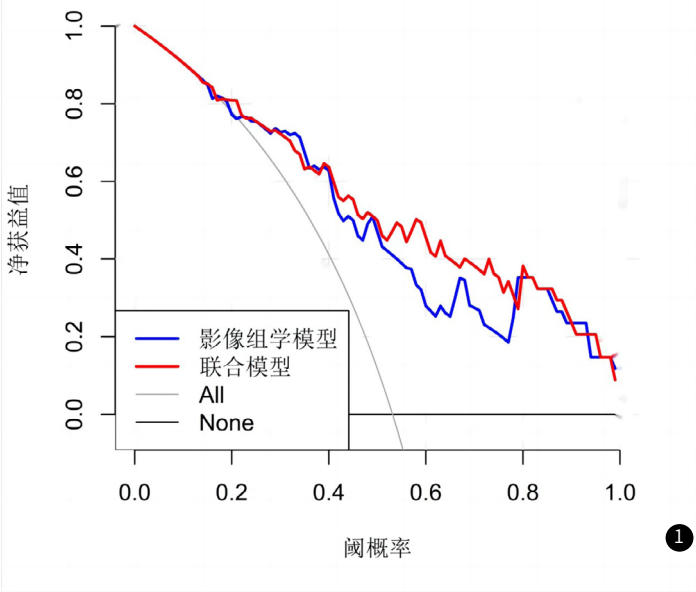


图1 模型决策曲线

3 讨论

乳腺MR已经被广泛应用于乳腺癌诊断、鉴别诊断及NC疗效评价^[8-9,11]，其中以ADC和DCE-MRI价值为著。本研究基于术前ADC图组学标签构建预测乳腺癌NC病理完全缓解模型，结果显示该模型具有较好的预测

效能(AUC=0.785)，且稍高于Liu zhenyu等^[8]基于ADC图组学模型预测乳腺癌NC病理完全缓解的诊断效能(AUC=0.690)。由于临床生物学标记物具有反映乳腺癌某一特征的性能，而联合生物学标记物、组学标签能够更好反映肿瘤全部特征。因此将有统计学意义的临床特征雌/孕激素受体纳入后，模型预测pCR的AUC值较前约提高了15%，这与Liu zhenyu等^[8]研究结果相符。决策分析曲线结果显示应用联合模型预测NC病理完全缓解的临床获益稍高于基于ADC图组学模型，这也再次表明联合多种潜在预测因子建立联合诊断模型将提高模型的预测效能及临床获益。

目前传统影像学评价NC疗效主要依据肿瘤大小、强化程度或ADC值变化^[12]。然而研究表明瘤内异质性与肿瘤疗效相关^[2]，因此了解瘤内异质性将提供传统影像学疗效评价所无法提供的额外信息。以前的研究表明峰度是乳腺癌异质性的预测因子之一，峰度低值与乳腺癌NC疗效敏感相关，而峰度高值与NC疗效不敏感有关^[13]。长病程低灰度补偿和高密度短域补偿反映了图像纹理特征，其值越大，瘤内的异质性就越明显。本研究中基于ADC图最终筛选的影像组学特征包括了两个纹理特征，即长病程低灰度补偿和高密度短域补偿，以及一个峰度直方图特征，而上述这些特征参数均反映了瘤内异质性，这进一步证实肿瘤异质性与其NC的疗效密切相关^[2]。

本研究存在以下不足：首先，样本量偏少，特别是pCR组的病人，需要扩大样本量研究。其次，本研究未考虑乳腺癌的具体病理类型、分化程度、治疗方案、疗程等因素，需要进一步细化研究。最后，本研究是单中心研究，缺乏多中心研究的进一步验证。

综上所述，通过联合ADC图组学标签和激素受体建立的联合模型对预测乳腺癌NC病理完全缓解具有较好的价值。

参考文献

[1] 陈小凤, 范伟雄, 陈湘光, 等. 定量DCE-MRI参数联合ADC值评估乳腺浸润性导管癌的组织分级[J]. 实用放射学杂志, 2019, 35 (7): 1058-1061.
[2] 杨志企, 陈小凤, 杨佳达, 等. 基于动态对比增强MRI的影像组学模型预测乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的价值[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53 (9): 733-736.

[3] 陈小凤, 范伟雄, 程凤燕, 等. 动态对比增强磁共振成像联合表观扩散系数值对三阴性乳腺癌的诊断价值[J]. 实用放射学杂志, 2019, 35 (8): 1258-1261.
[4] 丁芳芳, 王巍巍, 杨素君. DCE-MRI及DWI在乳腺癌诊断及化疗效果评估中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (7): 90-92.
[5] 贺松, 李娇娇, 张斌, 等. 分析NAC治疗乳腺癌的MRI成像变化及其参数对预测浸润性乳腺癌TILs水平的效能[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (7): 87-89, 92.
[6] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials[J]. Lancet Oncol, 2018, 19 (1): 27-39.
[7] 熊倩倩, 王坤. 影像基因组学预测乳腺癌新辅助化疗疗效[J]. 循证医学, 2017, 17 (3): 184-189, 192.
[8] LIU Z, LI Z, QU J, 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.
[9] GILLIES RJ, KINAHAN PE, HIRCAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278 (2): 563-577.
[10] DONG D, ZHANG F, ZHONG LZ, et al. Development and validation of a novel MR imaging predictor of response to induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal cancer: a randomized controlled trial substudy (NCT01245959) [J]. BMC Med, 2019, 17 (1): 190.
[11] FAN WX, CHEN XF, CHENG FY, et al. Retrospective analysis of the utility of multiparametric MRI for differentiating between benign and malignant breast lesions in women in China[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (4): e9666.
[12] PARIKH J, SELMI M, CHARLES-EDWARDS G, et al. Changes in primary breast cancer heterogeneity may augment midtreatment MR imaging assessment of response to neoadjuvant chemotherapy[J]. Radiology, 2014, 272 (1): 100-112.
[13] JUST N. Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms[J]. Br J Cancer, 2014, 111 (12): 2205-2213.

(收稿日期: 2023-10-19)
(校对编辑: 姚丽娜)