

论 著

DCE-MRI影像组学联合临床特征鉴别luminal型与非luminal型乳腺癌的价值*

贾燕茹¹ 柴 军² 赵建华^{2,*}
刘 宇¹ 宋 丹¹ 薛瑞红¹
张煜杰³ 王晓越⁴

1.内蒙古科技大学包头医学院
(内蒙古 包头 014010)

2.内蒙古自治区人民医院影像医学科
(内蒙古 呼和浩特 010017)

3.内蒙古大学电子信息工程学院
(内蒙古 呼和浩特 010021)

4.燕山大学电气工程学院
(河北 秦皇岛 066004)

【摘要】目的 探讨基于DCE-MRI影像组学联合临床特征在术前鉴别诊断luminal型与非luminal型乳腺癌的价值。**方法** 回顾性纳入2014年1月~2023年8月内蒙古自治区人民医院行DCE-MRI检查并获得病理结果的212例乳腺癌患者的图像,根据病理分子分型,将患者分为luminal型乳腺癌114例,非luminal型98例。按7:3的比例148例为训练组,64例为验证组。采用3D-slicer软件手动勾画病灶体积兴趣区(VOI),经LASSO回归及T检验批量提取影像组学特征并进行筛选,筛选出有价值的影像组学特征及临床特征,分别构建2个预测模型:单一影像组学模型及影像组学联合临床特征模型。采用ROC曲线下面积、准确率、敏感度、特异度以及校准曲线评价训练集中影像组学联合临床特征鉴别luminal型与非luminal型乳腺癌的诊断效能。**结果** 单一影像组学模型的AUC值0.850、准确率0.790、敏感度0.820、特异度0.765;影像组学联合临床特征模型AUC值0.856、准确率0.783、敏感度0.791、特异度0.776。临床特征中,如绝经状态($P=0.009$)、淋巴结转移($P=0.012$)有统计学意义,年龄($P=0.165$)、病理类型($P=0.687$)无统计学意义。**结论** 基于DCE-MRI的影像组学联合临床特征在术前鉴别luminal型与非luminal型乳腺癌方面具有较大价值。

【关键词】 影像组学; 乳腺癌; 分子分型;
磁共振成像

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 内蒙古自治区上海交通大学科技合作专项“科技兴蒙”上海交通大学行动计划子项目(2022XYJG0001);内蒙古自治区人民医院院内基金项目(2020YN08);包头医学院研究生教育教学改革项目(B-YJSJG202303);内蒙古医科大学2023年度高等教育教学改革研究项目(NYJXGG2023139);内蒙古医科大学联合项目(YKD2023LH088)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.08.021

Value of DCE-MRI Imaging and Combined Clinical Features in Differentiating Luminal and Non-luminal Breast Cancer*

JIA Yan-ru¹, CHAI Jun², ZHAO Jian-hua^{2,*}, LIU Yu¹, SONG Dan¹, XUE Rui-hong¹, ZHANG Yu-jie³, WANG Xiao-yue⁴.

1.Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China

2.Department of Medical Imaging, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China

3.School of Electronic Information Engineering, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, Inner Mongolia Autonomous Region, China

4.School of Electrical Engineering, Yanshan University, Qinhuangdao 066004, Hebei Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the value of DCE-MRI radiomics combined with clinical features in the preoperative differential diagnosis of luminal and non-Luminal breast cancer. **Methods** The images of 212 patients with breast cancer who underwent DCE-MRI examination and obtained pathological results from Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital from January 2014 to August 2023 were retrospectively analyzed. According to the pathological molecular classification, 114 cases of luminal breast cancer and 98 cases of non-Luminal breast cancer were classified. According to the ratio of 7:3, 148 cases were training group and 64 cases were verification group. 3D-slicer software was used to manually delineate the focal volume area of interest (VOI), and the imaging omics features were extracted and screened in batches by LASSO regression and T test. Valuable imaging omics features and clinical features were screened out, and two prediction models were constructed: pure radiomics model and combined radiomics clinical feature model. The area under ROC curve, accuracy, sensitivity, specificity and calibration curve were used to evaluate the diagnostic efficiency of luminal and non-Luminal breast cancer by the imaging features and combined clinical features of the training set. **Results** AUC value of pure radiomics model was 0.850, accuracy 0.790, sensitivity 0.820 and specificity 0.765. The AUC value of radiomic features combined with clinical features was 0.856, the accuracy was 0.783, the sensitivity was 0.791, and the specificity was 0.776. Clinical features such as menopausal status ($P=0.009$) and lymph node metastasis ($P=0.012$) had statistical significance, while age ($P=0.165$) and pathological type ($P=0.687$) had no statistical significance. **Conclusion** The radiomic features and combined clinical features based on DCE-MRI are of great value in differentiating luminal and non-luminal breast cancer before surgery.

Keywords: Radiomics; Breast Cancer; Molecular Typing; MRI

乳腺癌是女性好发的一种恶性肿瘤,根据最新的全球癌症登记数据显示,乳腺癌已经成为女性恶性肿瘤中发病率和死亡率最高的疾病。不同治疗方案对乳腺癌患者的预后存在差异^[1],这凸显了临床治疗中的挑战。根据乳腺癌细胞受体因子ER、PR、HER 2和Ki-67的表达水平,我们可以将其分为四种分子亚型: luminal A型、luminal B型、HER 2过表达型和三阴性^[2]。通常情况下, luminal型占据了浸润性乳腺癌的大多数,约占总数的70%,并且对内分泌治疗表现出良好的反应^[3-4]。相比之下, HER 2过表达型则优先选择靶向抗体治疗^[5]。激素受体和HER 2均为阴性的三阴性乳腺癌则失去了使用内分泌药物和靶向治疗的机会,只能通过化疗和放疗进一步治疗,预后最差^[6-7]。总之,浸润性乳腺癌中的luminal型预后最好,其激素受体阳性使我们有机会使用对身体伤害最小的内分泌药物进行治疗,然而, DCE-MRI图像对浸润性乳腺癌患者的luminal型与非luminal型的预测能力有限,并且诊断准确性在很大程度上取决于放射科医生的主观经验^[8-10],因此,迫切需要一种有效的非侵入性方法来术前区分luminal型与非luminal型浸润性乳腺癌。影像组学是一种利用医学图像分析工具提取各种特征(如灰度等)并创建数字矩阵的技术,以揭示图像中体素之间的关联^[11-13],可帮助影像科医生准确有效地开展日常工作^[14-16]。本研究探讨DCE-MRI影像组学联合临床特征在术前非侵入性鉴别luminal型与非luminal型乳腺癌的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性纳入了2014年1月至2023年8月期间在内蒙古自治区人民医院进行MRI检查并获得病理结果的病例。

入组标准包括:确诊为原发性浸润性乳腺癌且在影像上呈现为肿块型的女性患者;在活检或穿刺术前2周内接受MRI检查,并且在图像摄片前未接受其他治疗;乳腺MRI图像完整,且图像质量清晰;临床资料完整。排除标准包括:患者无法提供完整的病理结果或免疫组化报告不完整;男性患者;图像质量不佳。

1.2 方法

【第一作者】 贾燕茹,女,住院医师,主要研究方向:胸部的影像诊断。E-mail: 1968868591@qq.com

【通讯作者】 赵建华,男,主任医师,主要研究方向:胸腹部的影像诊断。E-mail: zjh2822yyjh@163.com

1.2.1 MRI扫描 采用美国GE Discovery MR 750 3.0T超导型磁共振仪, 双乳自然悬垂于线圈内。动态增强(dynamic contrast-enhanced, DCE)扫描方案: 注药前平扫1次, 使用高压注射器经肘静脉快速团注Gd-DTPA, 剂量为0.2mmol/kg, 流速为2.5mL/s, TR 4.1 ms, TE 1.2 ms, 层厚2.6mm, 层间隔0mm。FOV为320 mm×320 mm。连续采集9个时相的造影图像, 每个时相的扫描时间为60 s。

1.2.2 影像组学分析 图像分割: 选取动态增强扫描第三期的原始图像, 以DICOM格式导入3D-slicer软件。由其中一名MRI诊断医师进行逐层勾画3D感兴趣区(volume of interest, VOI), 无需避开囊变及坏死区, 然后由另1名MRI主任医师(10年以上工作经验)进行再次勾画, 这两名MRI诊断医师均不知病灶的分子分型及相关临床数据。

特征提取和筛选: 采用Pyradiomics软件包批量提取特征, 将两组病例按照7:3的比例分为训练集和验证集, 并对数据进行标准化处理。利用T检验及LASSO回归分析对影像组学特征进行筛选降维^[17]。

建立组学模型: 本研究采用Logistic回归分析方法建立单一影像组学模型以及影像组学联合临床特征模型。利用十折交叉验证法对模型进行预测性能的评估。绘制各模型对应的ROC曲线, 计算AUC值, 并获取准确率、灵敏度、特异度等指标^[17]。

1.2.3 病理学检查 所有病灶均经术后病理证实, 并对标本进行免疫组织化学检测, 根据2015年StGallen会议提出的标准^[18]进行的

乳腺癌的分子分型: 分为luminal型和非luminal型。

1.2.4 统计学方法 所有统计学分析均使用SPSS 25.0软件和R软件进行, 两组独立样本T检验被用来筛选出在组间无统计学意义的组学特征。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价模型的效能, 以ROC曲线下面积(AUC)、准确率、灵敏度和特异度表示, 在统计学上, 当P值小于0.05时, 认为差异具有统计学意义^[17]。

2 结果

共计212例患者, 其中114例为luminal型乳腺癌, 98例为非luminal型乳腺癌, 典型病例图像如图1所示, 其临床资料详见表1。在两组患者中, 绝经状态和淋巴结情况有统计学差异($P<0.05$), 而年龄和病理类型则未显示出统计学差异($P>0.05$)。1409个影像组学特征首先经过T检验, 再经LASSO回归分析筛选, 采用十折交叉验证筛选最小lambda(λ)值, 筛选后最终组学特征为21个(如图2)。

影像组学模型诊断效能: 利用多元Logistic回归分析对上述筛选出的特征参数进行建模, 分别得到单一影像组学模型和联合临床特征模型的AUC值、灵敏度、特异度和准确率, 图3展示了各模型的ROC曲线图。同时表2清晰的展示了影像组学联合临床特征模型和单一影响组学模型的性能区别。校准曲线结果显示, 基于DCE-MRI的影像组学及联合临床特征对鉴别luminal型与非luminal型乳腺癌的效能在训练集和测试集上的拟合度良好, 校正曲线如图4所示。

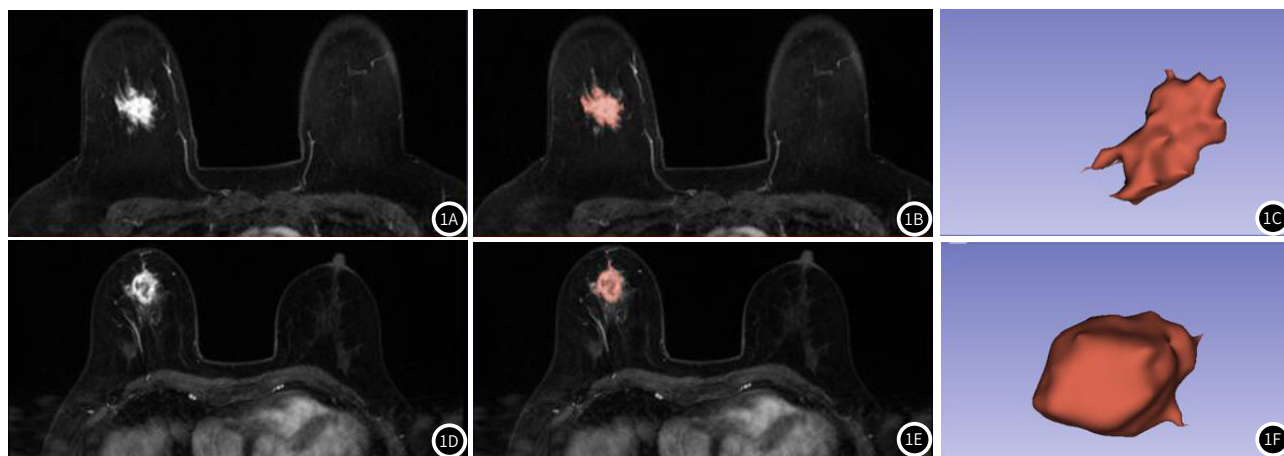


图1A-图1F 肿瘤的手动三维分割。(1A-1C): luminal型乳腺癌。(1D-1F): 非luminal型乳腺癌。

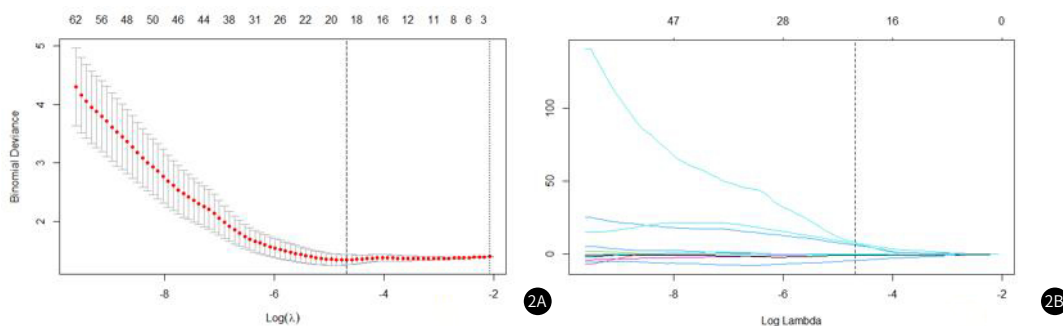


图2A-图2B 使用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归选择影像组学特征; 2A: LASSO模式中参数 λ 的选择; 2B: 影像组学特征的LASSO系数曲线。通过十折交叉验证生成与 λ 值对应的系数曲线。

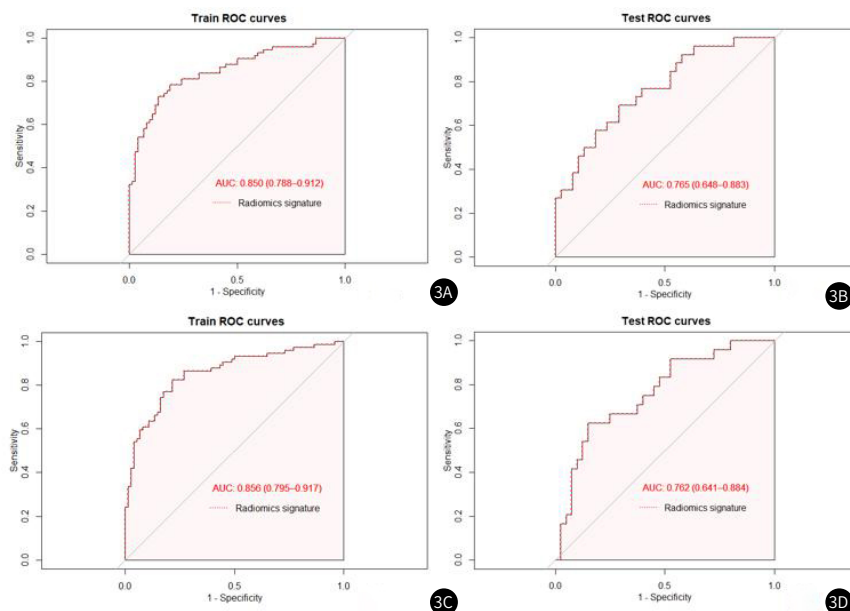


图3A-图3D 各模型的ROC曲线。3A: 单一影像组学模型训练集; 3B: 单一影像组学模型验证集;
3C: 影像组学联合临床特征模型的训练集; 3D: 影像组学联合临床特征模型的验证集。

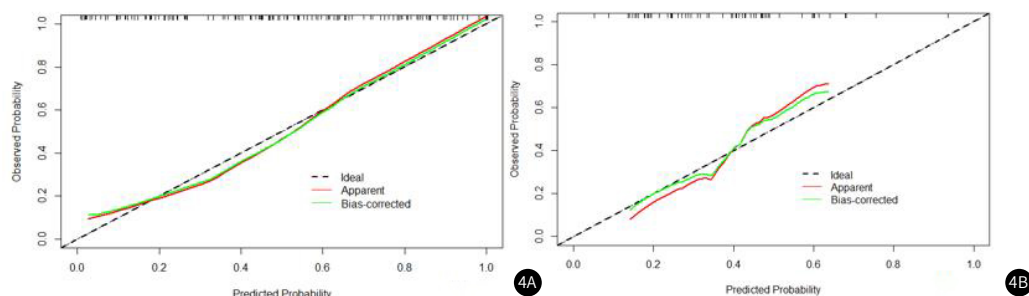


图4A-图4B 影像组学联合临床特征模型在训练集和测试集的校正曲线; 4A. 训练集; 4B. 测试集。

表1 luminal型与非luminal型乳腺癌的临床资料

临床参数	luminal型	非luminal型	P
年龄(岁)	51.35±10.35	53.43±11.33	0.165
绝经状态	绝经	38	0.009
	未绝经	76	
淋巴结转移	转移	55	0.012
	未转移	59	
病理类型	浸润性导管癌	108	0.687
	浸润性小叶癌	6	

表2 各诊断模型鉴别luminal型与非luminal型乳腺癌的效能

模型	组别	AUC	准确率	灵敏度	特异度
影像组学联合临床特征模型	训练组	0.856	0.783	0.791	0.776
	验证组	0.762	0.703	0.600	0.769
单一影像组学模型	训练组	0.850	0.790	0.820	0.765
	验证组	0.765	0.687	0.607	0.750

3 讨论

乳腺癌是世界上女性常见的癌症死亡原因之一, 其治疗方式因分子分型不同存在较大差异, 因此准确区分乳腺癌患者的luminal型和非luminal型分子亚型是选择合适的治疗方案的迫切需要, 现在普遍的鉴别方式依然是穿刺活检, 术前活检仅对病变的某一区域进行采样, 不能代表病变的全部特性, 可能会导致分子亚型鉴别的错误。此外不准确的分子亚型可能导致治疗不足, 并增加发病率。影像组学是近年来医学影像分析领域的一个研究热点, 优势在于应用大量的自动数据特征提取算法将图像数据转化为定量特征, 可提高肿瘤诊断、预后和预测的准确性, 在肿瘤

评估中发挥着越来越重要的作用。本研究中, 将乳腺癌的分子分型分为luminal型和非luminal型, 通过从DCE-MRI第三期相图像中提取影像组学特征建立的影像组学联合临床特征模型在鉴别luminal型与非luminal型方面显示出良好的性能, 具有令人满意的可重复性和可靠性。大量研究已经表明, 动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)能够通过评估肿瘤的形态和血流动力学来提供高时间分辨率、高空间分辨率和高信噪比的图像^[19], 选择第三期增强图像勾画靶区使得病灶边界更加清晰, 可以减少病灶勾画时出现的误差, 并且在最明显的增强相, 肿瘤的异质性和侵袭性会得

到明显的反映^[20]。本研究结果显示,基于逻辑回归建立的单一影像组学模型及联合临床特征模型均有良好的预测效能,AUC值均大于0.8。联合临床特征模型AUC值0.856,单一影像组学模型AUC值0.850,联合模型虽没有明显高于单一影像组学模型,但是也得到了理想效果,未来研究中会进一步扩展临床数据,使联合临床模型能够得到更好的预测效能^[21-22]。LEITHNER等^[23]研究了基于多参数MRI的影像组学与AI联合评价乳腺癌受体状态和分子亚型的价值。在准确性方面,基于影像组学鉴别luminalA型和三阴性乳腺癌产生了最佳结果,AUC值0.80。然而,所有肿瘤都选择在最大直径切片上分割,该方法可能无法完全捕获肿瘤的异质性。本研究中,我们避免了上述实验的局限性,使用三维纹理特征,得到了更好的结果,AUC值0.856。这一发现与Xu等人的研究结果^[24]一致,使用3D勾画影像组学特征相较于其他研究中采用的2D或最大切面勾画方法更为可靠。WANG^[25]等研究中,建立了42个模型,通过6种特征筛选方法和7种机器学习分类器的组合来预测乳腺癌的分子亚型。在独立测试集上进行外部验证的最终模型获得了很好的预测效率。关于特征降维算法,他们发现LASSO回归的整体性能在AUC和准确性方面优于其他降维方法。在我们的研究中,我们采用了LASSO算法的特征降维。在他们的研究中,预测模型是由七种不同的机器学习分类器建立的,其中支持向量机在内部和外部验证中都获得了最高的AUC值。相比之下,在我们的研究中,仅使用逻辑回归建立模型,因此,未来考虑采用其他机器学习分类器的进一步研究是有价值的。FANG^[26]等研究中,基于DWI、DCE-MRI图像提取的特征构建了影像组学模型去识别乳腺癌患者HER 2状态,该模型显示出良好的预测效果,在另一项研究中,T₂WI结合DCE-MRI提取的特征显示,预测乳腺癌患者HER 2状态的能力优于单参数MRI。这给我们很好的启示作用,关注更多的MRI序列是有价值的,并且期望多模态MRI图像的影像组学特征可以为我们提供更多有用的信息,以进一步提高模型的预测效率。

本研究存在以下不足:(1)本研究为单中心的回顾性分析,样本量偏少,尤其是非luminal型乳腺癌相对较少,对乳腺癌影像组学的主要特征没有充分揭示,且没有外部验证,可能对结果造成一定影响,因此未来的前瞻性研究需要进一步验证模型的预测性能;(2)该实验仅研究了肿块型乳腺癌患者,未包括非肿块型乳腺癌患者,而在临床实践中,非肿块乳腺癌患者占比较大,这使得实验结果的适用范围有限,具有一定的片面性。因此,未来的研究需要扩展研究对象,以验证实验结果的准确性;(3)本研究可选用的临床特征较少,导致联合模型诊断效能较低,没有很好显示出联合临床特征对整体鉴别诊断的优势;(4)本研究仅选择单一增强序列进行研究,且仅选择第三时相的图像,缺乏多参数成像序列的应用。因此未来的研究会着重于扩大样本量,增加外部验证的多模态模型区分乳腺癌的四种亚型。

总之,DCE-MRI影像组学联合临床特征能够无创地鉴别luminal型与非luminal型乳腺癌。目前的影像组学研究还处于起步阶段,在临床应用中存在着巨大的挑战^[27-28]。随着时间的推移,医工结合和大数据科技的发展,影像组学将在乳腺癌精准个体化诊疗中发挥重要作用。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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] Yu F, Quan F, Xu J, et al. Breast cancer prognosis signature: linking risk stratification to disease subtypes[J]. Briefings in Bioinformatics, 2019, 20(6): 2130-2140.
- [3] Pellegrino B, Hlavata Z, Migali C, et al. Luminal breast cancer: risk of recurrence and tumor-associated immune suppression[J]. Molecular Diagnosis & Therapy, 2021, 25(4): 409-424.
- [4] Goldner M, Pandolfi N, Maciel D, et al. Combined endocrine and targeted therapy in luminal breast cancer[J]. Expert Review of Anticancer Therapy, 2021, 21(11): 1237-1251.
- [5] Gandhi N, Das GM. Metabolic reprogramming in breast cancer and its therapeutic implications[J]. Cells, 2019, 8(2): 89.
- [6] Yin L, Duan JJ, Bian XW, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1): 61.

- [7] Bianchini G, De Angelis C, Licata L, et al. Treatment landscape of triple-negative breast cancer - expanded options, evolving needs[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(2): 91-113.
- [8] Zhang Y, Chen JH, Lin Y, et al. Prediction of breast cancer molecular subtypes on DCE-MRI using convolutional neural network with transfer learning between two centers[J]. EUROPEAN RADIOLOGY, 2020, (prepubli sh): 1-9.
- [9] Montemezzi S, Benetti G, Bisighin MV, et al. 3T DCE-MRI radiomics improves predictive models of complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 630780.
- [10] Jiang Y, Edwards AV, Newstead GM. Artificial intelligence applied to breast mri for improved diagnosis[J]. RADIOLOGY, 2020, 298(1): 200292.
- [11] van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, et al. Radiomics in medical imaging-"how-to" guide and critical reflection[J]. Insights Imaging, 2020, 11(1): 91.
- [12] Binczyk F, Prazuch W, Bozek P, et al. Radiomics and artificial intelligence in lung cancer screening[J]. Translational Lung Cancer Research, 2021, 10(2): 1186-1199.
- [13] Yang L, Gu D, Wei J, et al. A radiomics nomogram for preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2019, 8(5): 373-386.
- [14] Kulkarni S, Jha S. Artificial intelligence, radiology, and tuberculosis: a review[J]. Acad Radiol, 2020, 27(1): 71-75.
- [15] Duong MT, Rauschecker AM, Rudie JD, et al. Artificial intelligence for precision education in radiology[J]. Br J Radiol, 2019, 92(1103): 20190389.
- [16] Bizzo BC, Almeida RR, Alkasab TK. Artificial intelligence enabling radiology reporting[J]. Radiol Clin North Am, 2021, 59(6): 1045-1052.
- [17] 张晶, 李皖超, 折霞, 等. MRI影像组学鉴别三阴性与非三阴性乳腺癌的价值[J]. 影像诊断与介入放射学, 2021, 30(4): 266-270.
- [18] 吴克瑾, 陆云姝, Uwe K O'hler. 《2015年St. Gallen早期乳腺癌国际专家共识》手术治疗部分解读[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(7): 737-738, 769.
- [19] Liu Y, Li X, Zhu L, et al. Preoperative prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer based on intratumoral and peritumoral DCE-MRI radiomics nomogram[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 6729473.
- [20] Santucci D, Faiella E, Cordelli E, et al. 3T MRI-radiomic approach to predict for lymph node status in breast cancer patients[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(9): 2228-2228.
- [21] 陈贤飞, 李蕊蕊, 刘旭东, 等. 探讨DCE-MR影像组学预测模型鉴别HER2低表达与HER2阳性乳腺癌的应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(10): 87-90.
- [22] 朱婷婷, 李永姣, 冉强, 等. 多模态MR成像在评估乳腺癌新辅助化疗疗效中的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(4): 94-97.
- [23] Leithner D, Mayerhoefer ME, Martinez DF, et al. Non-invasive assessment of breast cancer molecular subtypes with multiparametric magnetic resonance imaging radiomics[J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(6): 1853.
- [24] Xu A, Chu X, Zhang S, et al. Prediction breast molecular typing of invasive ductal carcinoma based on dynamic contrast enhancement magnetic resonance imaging radiomics characteristics: a feasibility study[J]. Front Oncol, 2022, 12: 799232.
- [25] Wang F, Wang D, Xu Y, et al. Potential of the non-contrast-enhanced chest CT radiomics to distinguish molecular subtypes of breast cancer: a retrospective study[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 848726.
- [26] Fang C, Zhang J, Li J, et al. Clinical-radiomics nomogram for identifying HER2 status in patients with breast cancer: a multicenter study[J]. Front Oncol, 2022, 12: 922185.
- [27] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577.
- [28] 刘再毅, 石镇维. 医学影像人工智能: 进展和未来[J]. 国际医学放射学杂志, 2023, 46(1): 1-4.

(收稿日期: 2024-04-15)

(校对编辑: 翁佳鸿)