

论 著

基于多序列MRI影像组学及临床病理术前预测三阴性乳腺癌淋巴结转移*

麦尔哈巴·努尔麦麦提 徐 慧*
管亚男 李玉增 张石峰
新疆医科大学附属肿瘤医院影像中心
(新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】目的 探讨基于多序列MRI影像组学及临床病理的诺莫图术前预测三阴性乳腺癌(TNBC)腋窝淋巴结转移的可行性。**方法** 回顾性分析120例TNBC患者的临床病理及MRI资料,按7:3比例将其随机分为训练集及验证集,在DCE-MRI第一期和DWI图像上勾画ROI并提取影像组学特征。依次采用一致性相关系数及最小绝对收缩和选择算法进行特征降维并构建影像组学标签。①采用多因素逻辑回归分析探寻临床病理特征中的独立影响因素;②采用多因素逻辑回归分析分别建立基于DCE-MRI、DWI及多序列(DCE-MRI联合DWI)的影像组学预测模型;③采用最优影像组学模型的组学特征构建组学评分,并联合临床病理独立影响因素构建诺莫图模型。统计分析:采用受试者工作特征曲线评价其诊断效能,使用Delong检验评价不同模型间曲线下面积(AUC)的差异,应用校准曲线及决策曲线分析(DCA)评估模型的效能及临床效益。**结果** ①最大肿瘤直径和血管浸润状态为临床病理独立影响因素;②相比单序列模型,基于多序列的影像组学模型效能更优(AUC为0.79);③联合影像组学和临床病理独立影响因素进一步提高了诊断效能,诺莫图模型的AUC达0.89,且DCA显示其具有更高的临床价值。**结论** 联合多序列MRI影像组学及临床病理特征构建的诺莫图可准确术前预测TNBC腋窝淋巴结转移状态,具有较高的临床应用价值。

【关键词】 三阴性乳腺癌; 磁共振成像; 腋窝淋巴结转移; 影像组学; 诺莫图
【中图分类号】 R445.2; R737.9
【文献标识码】 A
【基金项目】 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C394)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.10.026

Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Triple-negative Breast Cancer Based on Multi-sequence MRI Radiomics and Clinicopathology*

Maierhaba-NUERMAIMAITI, XU Hui*, GUAN Ya-nan, LI Yu-zeng, ZHANG Shi-feng.
Department of Medical Imaging, the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

ABSTRACT

Objective To investigate the feasibility of preoperative prediction of axillary lymph node metastasis in triple-negative breast cancer (TNBC) based on nomogram constructed by multi-sequence radiomics and clinicopathology. **Methods** The clinicopathological and MRI data of 120 TNBC patients were retrospectively collected and randomly divided into training and validation sets in a 7:3 ratio. Regions of interest were sketched on the first phase of DCE-MRI and DWI images and the corresponding radiomic features were extracted. The dimensionality of radiomic features was reduced by sequentially applying the consistent correlation coefficient and minimum absolute shrinkage and selection algorithms. (1) Independent factors of the clinicopathological features were also identified by multivariate logistic regression analysis. (2) Multivariate logistic regression analysis was used to build radiomics prediction models with DCE-MRI, DWI, and multi-sequence (DCE-MRI combined with DWI), respectively. (3) A radiomics score was constructed with the radiomic feature of the optimal radiomics model, and then a nomogram model was constructed by combining the radiomics score and the independent clinicopathological factors. **Statistical analysis:** The diagnostic efficacy was evaluated using the receiver operating characteristic curve, and the differences of the area under the curve (AUC) between the models were evaluated using the Delong's test. Clinical benefits were evaluated by calibration curve and the decision curve analysis (DCA). **Results** (1) Maximum tumor diameter and vascular invasion status were clinicopathologically independent factors; (2) Compared with the radiomics model based on DCE-MRI or DWI, the multi-sequence model was more accurate (AUC of 0.79); (3) The AUC of the nomogram model was 0.89, and the DCA showed a higher clinical value, demonstrating that the combination of radiomics and independent clinicopathological factors further improved diagnostic efficacy. **Conclusion** The nomogram model constructed by the combination of multi-sequence MRI radiomics and clinicopathological feature can accurately predict the status of axillary lymph node metastasis in TNBC, and is of high clinical value.

Keywords: Triple-negative Breast Cancer; Magnetic Resonance Imaging; Axillary Lymph Node Metastasis; radiomics; Nomogram

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体2均为阴性表达的乳腺癌,发病率约占乳腺癌分子分型的15%^[1]。与乳腺癌其它亚型相比, TNBC具有肿块更大、侵袭性更强、腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN)更易转移、生存期短等特点^[2]。研究表明,淋巴结状态对TNBC的预后评估及治疗决策至关重要^[3]。目前,前哨淋巴结活检及腋窝淋巴结清扫术是评估TNBC淋巴结状态的常用方法。腋窝淋巴结清扫术可有效降低TNBC转移的风险,但可能引起肢体麻木、淋巴水肿等并发症,而前哨淋巴结活检的假阴性率为5-10%,此外,两者均属于有创检查,对于早期乳腺癌患者有过度治疗的风险^[4]。MRI影像组学是近几年乳腺癌淋巴结转移的研究热点,部分研究利用临床特征及MRI影像组学特征开发的诺莫图模型在预测乳腺癌淋巴结转移方面已表现出良好的性能, TNBC在乳腺癌中的比例相对较小,因此涉及TNBC淋巴结转移的影像组学研究也较少。本研究旨在探讨基于多序列MRI影像组学及临床病理构建的诺莫图术前预测TNBC腋窝淋巴结转移的可行性,为患者的预后评估提供新的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2013年1月至2021年12月在新疆医科大学附属肿瘤医院经手术或活检病理证实的120例TNBC患者的临床病理及MRI资料,临床病理资料包括年龄、肿瘤最大径、组织学分级、Ki-67、组织学病理类型、脉管受侵及绝经情况等。患者均为女性,年龄28~84岁,平均年龄47.78 ± 10.28岁。其中48例ALN转移、72例无ALN转移;按7:3的比例将其随机分为训练集86例和验证集34例。

纳入标准: 符合TNBC定义,即雌激素受体、孕激素受体的肿瘤细胞核染色<1%;人表皮生长因子受体2的无细胞染色,或弱染色(<10%);MRI显示为肿块型,且检查后2周内经活检或切除标本组织病理学证实为TNBC;接受前哨淋巴结活检或腋窝淋巴结清扫,有腋窝淋巴结病理结果;MRI检查前未行穿刺、放/化疗或其他抗肿瘤治疗;多灶性病变均行病理检查且病理结果完整。**排除标准:** 感兴趣区域(region of interest, ROI)过

【第一作者】麦尔哈巴·努尔麦麦提,女,住院医师,主要研究方向:乳腺肿瘤影像诊断。E-mail: 1326334593@qq.com

【通讯作者】徐 慧,女,主任医师,主要研究方向:肿瘤影像诊断。E-mail: simplehui2004@163.com

小(<64个体素)的病例;由于运动、金属异物、脂肪抑制效果不佳影响病变评估的病例。

1.2 图像采集 采用3.0T MR设备(Ingenia 3.0T, Philips Healthcare), 7通道乳腺专用线圈。检查体位为俯卧位, 扫描范围包括双侧乳腺及腋窝。扫描序列包括非增强T1和T2、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)和动态对比增强成像(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)。其中DWI的b值为800s/mm², TR 6000ms, TE 64ms; 层厚4mm, 层间距0.4mm。DCE-MRI采用 THRIVE序列, 层厚3mm, 层间距-1.5mm, TR 4.5ms, TE 1.4ms。静脉注射钆喷酸葡胺(马根维显, Bayer), 剂量为0.2mL/kg, 速度为2.5mL/s, 随后以同样的速度团注15ml生理盐水冲管。注药10s后开始DCE-MRI扫描, 连续扫7期, 每期时间为60s。

1.3 临床病理资料及独立影响因素分析 根据改良Scarff-Bloom-Richardson分级系统, 将组织学分级分为I级、II级、III级。将Ki-67阳性细胞百分数≤20%定义为低表达组, Ki-67阳性细胞百分数>20%定义为高表达组。根据患者的术后病理学脉管受侵情况, 将其标记为有脉管浸润及无脉管浸润。组织学病理类型分为浸润性导管癌和非浸润性导管癌。按照患者绝经情况, 将其分为绝经或未绝经。通过多因素Logistic回归筛选出临床病理特征中的独立影响因素。

1.4 影像组学分析 由一名具有3年工作经验的放射科主治医师在飞利浦星云探索平台对DCE-MRI第一期图像与DWI图像中的全部肿瘤病灶区域逐层进行手动分割, 当病变为多发病灶时选择病灶体积最大者, 沿肿瘤边缘勾画ROI, 无需避开囊变及坏死区(图1), 再由平台自动生成感兴趣体积(volume of interest, VOI)。由另外一名阅片经验丰富的放射科主任医师复核勾画结果。采用Pyradiomics插件提取一阶、形态及纹理等共2391个影像组学特征, 其中DCE-MRI序列1193个特征, DWI序列1198个特征。采用一致性相关系数(concordance correlation coefficient, CCC)进行组间一致性分析, 保留一致性较好(CCC>0.90)的特征, 并进一步使用最小绝对收缩和选择算法(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)对这些高维组学特征进行降维, 筛选出与TNBC腋窝淋巴结转移状态高度相关的影像组学特征。最后利用多因素Logistic回归分别构建基于DCE-MRI、DWI及多序列(DCE-MRI联合DWI)的影像组学特征构建预测模型。

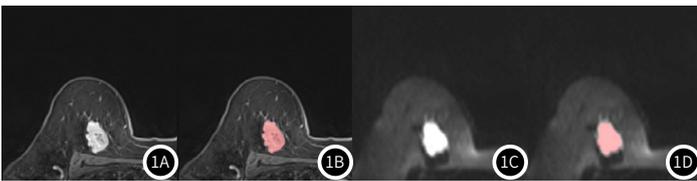


图1A-图1D 患者, 女, 69岁, (右)乳腺浸润性导管癌。1A为DCE-MRI原始图像, 1B为对应ROI; 1C为DWI原始图像, 1D为对应ROI。

1.5 诺莫图模型构建 对最优影像组学模型的影像组学特征及其系数加权后进行线性加和获得组学评分(Radscore), 公式如下:

$$Radscore = \sum_{i=1}^n F_i * W_i$$

其中, Fi(格式与公式里一致)指最优影像组学模型的特征, Wi(格式与公式里一致)则为对应的系数。

采用多因素逻辑回归分析, 联合组学评分和临床病理独立影响因素构建诺莫图模型。

1.6 统计学分析 采用R语言(R Studio, Version 3.4.2)软件包进行统计分析, P<0.05为差异有统计学意义。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本t检验, 非正态分布参数使用Mann-Whitney U检验(秩和检验); 计数资料采用个数(百分数)进行描述, 两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率检验。以受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)评价模型诊断效能,

使用Delong检验评价不同模型间ROC曲线下面积(area under curve, AUC)的差异。应用校准曲线及决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型的临床效益。

2 结果

2.1 临床病理独立影响因素 ALN阴性组与ALN阳性组间肿瘤长径、脉管受侵及组织学病理类型的差异有统计学意义(表1), 其余临床特征均无统计学意义。多因素Logistic回归分析结果表明, 肿瘤最大径(OR:1.92, P<0.001)、脉管受侵情况(OR: 7.85, P<0.001)是ALN转移的独立影响因素。

表1 ALN阴性组与阳性组间临床特征比较

临床特征	ALN阴性(n=72)	ALN阳性(n=48)	统计值	P值
年龄	48.54 ± 9.79	46.65 ± 10.99	0.99 ^a	0.32
肿瘤长径	2.83 ± 1.46	4.17 ± 1.40	-5.00 ^a	<0.01
组织学分级			1.41 ^b	0.24
II级	21	19		
III级	51	29		
Ki-67			0.01 ^b	0.93
低表达组(≤20%)	3	3		
高表达组(>20%)	69	45		
组织学病理类型			5.43 ^c	0.02
浸润性导管癌	72	43		
非浸润性导管癌	0	5		
脉管受侵			26.59 ^b	<0.01
无	60	18		
有	12	30		
绝经情况			0.78 ^b	0.38
未绝经	47	35		
已绝经	25	13		

注: ALN: 腋窝淋巴结; ^a:t值; ^b: χ^2 ; ^c:Fisher确切概率检验。

2.2 影像组学及诺莫图模型效能 基于多序列的影像组学模型预测效能最高, 在训练集及验证集的AUC分别为0.93和0.79, 其中多序列模型训练集AUC显著高于基于DCE-MRI(0.79, Z=3.050, P=0.002)和DWI(0.77, Z=3.322, P=0.001)的预测模型。联合临床病理独立影响因素与多序列影像组学评分构建的诺莫图模型(图2), 在训练集和测试集获得的AUC值分别为0.96和0.89, 显著高于仅基于影像组学的预测模型(图3、表2)。校正曲线显示, 诺莫图模型在评估训练集及验证集ALN状态与理想模型之间一致性较好(P<0.05)(图4)。DCA曲线显示阈值概率范围在0.0-0.75之间诺莫图模型的净获益最大, 净获益面积均大于其它3种模型, 其临床适用性较高(图5)。

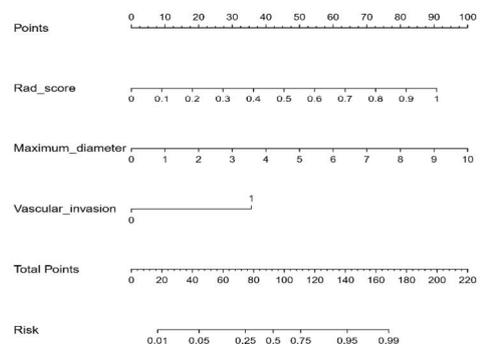


图2 预测TNBC淋巴结转移的诺莫图

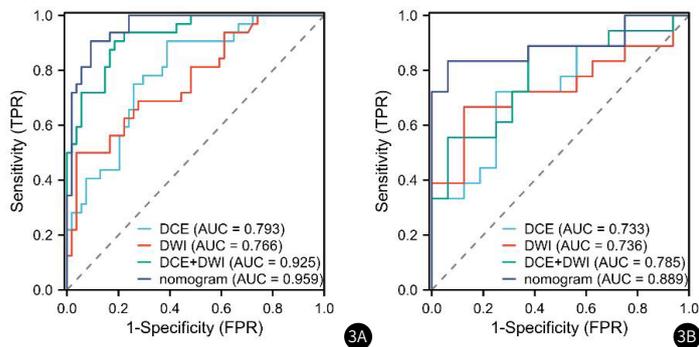


图3A-图3B 4种模型训练集与验证集的ROC曲线。3A为训练集，3B为验证集；诺莫图(nomogram)的AUC在训练集和验证集均高于其它3种影像组学模型。

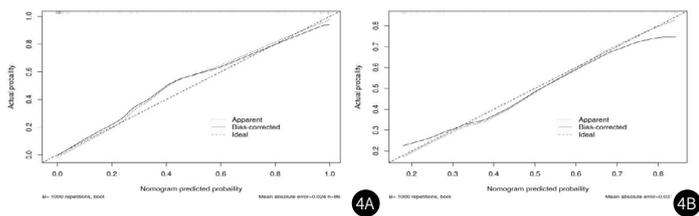


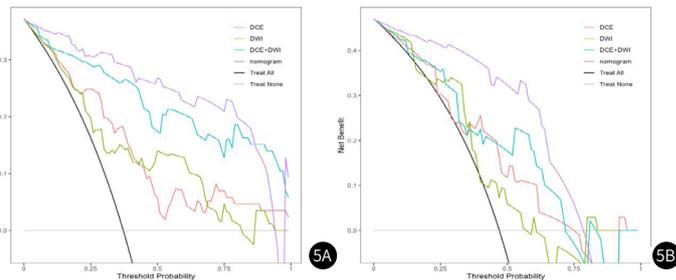
图4A-图4B 诺莫图模型训练集(4A)及验证集(4B)的校准曲线。横坐标为预测发生概率，纵坐标为实际发生概率。

图5A-图5B 4种模型训练集(5A)与验证集(5B)的DCA曲线。横坐标表示阈值概率，纵坐标表示净获益。

表2 4种模型的预测性能比较

预测模型	AUC(95%CI)	准确度(%)	敏感度(%)	特异度(%)
DCE-MRI模型				
训练集	0.79(0.67, 0.90)	0.72	0.91	0.61
验证集	0.73(0.56, 0.88)	0.74	0.75	0.72
DWI模型				
训练集	0.77(0.66, 0.87)	0.79	0.50	0.96
验证集	0.74(0.56, 0.88)	0.77	0.88	0.67
多序列模型				
训练集	0.93(0.87, 0.98)	0.85	0.91	0.82
验证集	0.79(0.61, 0.93)	0.77	0.94	0.61
诺莫图				
训练集	0.96(0.92, 0.99)	0.86	0.97	0.80
验证集	0.89(0.77, 1.00)	0.82	0.51	0.49

注: AUC: 曲线下面积; CI: 可信区间。



3 讨论

在新疆地区，维吾尔族女性因其具有月经初潮晚、闭经早、生育多、哺乳时间长等特点，并且受饮食及生活习惯、基因改变等因素的影响，其TNBC发病率逐年上升，远高于其它民族。相关研究示，与汉族 TNBC 女性相比，维吾尔族 TNBC 发病年龄更小，淋巴结转移阳性率及Ki-67指数更高^[5]。相较于乳腺癌其它亚型，TNBC患者在初诊时更可能出现淋巴结转移，因此，通过构建术前预测模型减少不必要的侵入性并准确评估腋窝淋巴结状态对TNBC患者病情判断、治疗方案选择及判断预后具有重要临床指导意义。

本研究构建的三种影像组学模型经DeLong检验示，多序列模型与两组单一模型的差异具有统计学意义，多序列模型在预测TNBC腋窝淋巴结转移状态中预测效能最佳，AUC值达0.89，从中筛选出的12个影像组学特征能够术前预测TNBC腋窝淋巴结状态，其包含11个纹理特征和1个形态特征。纹理特征描述的是体素空间分布强度等级，其中灰度共生矩阵(glcm)和灰度区域尺寸矩阵(glszm)可提供图像中不同灰度级的相对位置信息，对于区分淋巴结病理学状态也有一定的作用；而形态特征描述的是病变立体状态的形状和体积。球形度是本研究中唯一的形态学特征，此数值越低则说明淋巴结越接近球形，越有可能发生转移^[6]。

张^[7]等发现，相较于单纯MRI影像组学模型，MRI影像特征联合临床病理危险因素构建的诺莫图能够更准确地预测乳腺癌ALN状态，其原因可能在于乳腺癌淋巴结转移与多种因素有关，单纯依靠某种影像学方法难以准确评估，通过联合影像组学特征与临床危险因素对病灶进行预测，可使乳腺癌淋巴结转移的检出率得到进一步的提升。陈^[8]等在其预测乳腺癌ALN转移的研究中也证明临床病理特征的纳入能够弥补单纯影像组学模型的不足。有报道称，在TNBC淋巴结状态的临床病理预测因素中，肿瘤大小和脉管浸润是重要的预测因子^[9]。李^[10]等认为基于DCE参数、脉管浸润及肿瘤长径构建的模型可以有效预测ALN转移。本研究通过多因素Logistic回归分析，也发现脉管浸润与肿瘤长径是预测TNBC淋巴结状态的危险因素，提示脉管浸润者及肿瘤长径更大者ALN转移率越高。将上述临床病理特征纳入多序列影像组学模型继而构建的诺莫图在训练集及验证集的AUC分别为0.96和0.89，其预测效能优于单纯影像组学模型，在评估训练集及验证

集ALN状态与理想模型之间一致性较好($P < 0.05$)，DCA结果也显示影像组学诺莫图临床价值高于单纯影像组学模型。

此外，一些研究者也开发了基于多参数、多序列、多组学预测TNBC淋巴结状态的预测模型。纳入28966名TNBC患者的一项研究整合多种临床病理因素(年龄、种族、肿瘤大小、肿瘤原发部位和组织学病理分级)并开发了用于预测TNBC淋巴结状态的诺莫图，此模型可预测转移风险在0.05-0.80之间的阳性淋巴结，其训练集和验证集的AUC值分别为0.684和0.689^[9]。与其相比，虽然本研究的样本量较小，但也显示了良好的预测性能。Song等在其使用不同机器学习算法预测早期TNBC淋巴结状态的研究中发现，血管容积是预测ALN状态唯一的预测因子，使用多参数特征、T1加权减影图像、T₂WI及联合所有特征预测ALN状态的AUC分别为0.74、0.77、0.80、0.82，研究者认为联合乳腺MRI多参数特征及影像组学特征可有效预测 TNBC中的ALN状态^[11]。另一项使用多组学数据(如临床病理学、基因组学和转录组学特征)预测TNBC淋巴结状态的研究结果也较理想，达到了0.81的AUC值^[12]。相比上述研究，本研究获得了更高的预测效能。

本研究尚存在一些不足之处：(1)本研究为单中心回顾性研究，研究中均选用肿块型的患者，未纳入非肿块型病灶，存在选择性偏倚，待病灶分割技术更为成熟，我们将这类病灶也纳入研究；(2)由于TNBC发病率较乳腺癌其它分子分型低，导致符合纳入标准的样本量较少，未来将加入多中心数据验证模型；(3)本研究勾画病灶时选用手动分割法，存在观察者偏倚，且受放射医师的主观经验影响。

4 结论

联合多序列MRI影像组学及临床病理特征构建的诺莫图可准确术前预测TNBC腋窝淋巴结转移状态，具有较高的临床应用价值。

(参考文献下转第105页)

