

# Evaluation of Molecular Subtypes of Breast Cancer by Multi Parameter MRI\*

WANG Xue-yan\*, HE Yan-li, LI Xiao-qin, LIU Jia-lu, XUE Dan-dan, CUI Wu-xun.

Department of Diagnostic Radiology, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

论 著

## 多参数MRI放射组学鉴别诊断乳腺癌分子亚型的研究\*

王雪岩\* 贺延莉 李晓琴  
刘珈璐 薛丹丹 崔武勋

空军军医大学第二附属医院放射诊断科  
(陕西 西安 710038)

**【摘要】目的** 评估多参数磁共振成像(MRI)的放射组学和人工智能(AI)在乳腺癌分子亚型评估中的性能。**方法** 对91例乳腺癌患者进行了3T动态增强(DCE)MRI和弥散加权成像(DWI),并结合表观扩散系数(ADC)图进行分析。提取放射学特征,采用人工神经网络(MLP-ANN)对每组>20名患者进行两两比较(70%用于训练,30%用于验证,各5次)。**结果** 以组织病理学为参考标准。MLP-ANN在受试者-工作特征曲线(AUC)下的总体中位数面积(AUC)为0.86(0.77-0.92),用于区分三重阴性(TN)与其他癌症。分离luminal A和TN癌的总体中位数AUC为0.8(0.75-0.83)。**结论** 来自多参数MRI的放射组学和人工智能可能有助于非侵袭性区分TN和luminal A乳腺癌与其他亚型。

**【关键词】** 多参数磁共振成像; 乳腺癌; 弥散加权成像; 3T动态增强

**【中图分类号】** R445.2

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 北京医学奖励基金会课题  
研究项目(YXJL-2023-0866-0340)

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-5131.2024.11.027

### ABSTRACT

**Objective** To evaluate the performance of multi parameter magnetic resonance imaging (MRI) and artificial intelligence (AI) in the evaluation of molecular subtypes of breast cancer. **Methods** 91 patients with breast cancer were studied by using 3T dynamic contrast enhanced (DCE) MRI and diffusion weighted imaging (DWI), and the apparent diffusion coefficient (ADC) images were analyzed. Extract radiological features and use an artificial neural network (MLP-ANN) for pairwise comparison of >20 patients in each group (70% for training, 30% for validation, 5 times each). **Results** Using histopathology as the reference standard. The overall median area (AUC) of MLP-ANN under the subject working characteristic curve (AUC) is 0.86 (0.77-0.92), used to distinguish triple negative (TN) from other cancers. The overall median AUC for separating intracavitary A and TN cancers is 0.8 (0.75-0.83). **Conclusion** Radiomics and artificial intelligence from multiparameter MRI may be helpful in noninvasive differentiation of TN and CA-A breast cancer from other subtypes.

**Keywords:** Multi Parameter Magnetic Resonance Imaging; Breast Cancer; Diffusion Weighted Imaging; 3T Dynamic Enhancement

乳腺癌的四种主要内在分子亚型在表型、预后、治疗反应和生存率方面显示出显著的差异: luminal A、luminal B、HER2和三重阴性(TN)<sup>[1]</sup>。以前的乳腺成像放射组学研究主要集中在动态增强磁共振成像(DCE-MRI)的特征上,虽然多参数磁共振成像,包括DCE-MRI和弥散加权成像(DWI)被广泛推荐,但关于DWI放射学信号及其在这方面的应用的数据很少<sup>[2,3]</sup>。很少有研究评估多参数MRI与DCE-MRI和DWI放射学信号在乳腺中的组合;然而,由于缺乏先进的基于人工智能的机器学习算法用于分析,这些发现的推广受到限制<sup>[4]</sup>。我们假设乳腺癌亚型之间存在微观结构差异,这些差异可以通过多参数MRI放射组学捕捉到,并使用人工智能进行分类<sup>[5]</sup>。因此,这项研究的目的是评估放射组学和多参数MRI的人工智能在评估乳腺癌受体状态和分子亚型方面的表现。

### 1 资料与方法

**1.1 研究资料** 纳入2023年3月至2024年2月期间行多参数乳腺MRI检查的患者,包括DCE-MRI和DWI,并满足以下纳入标准:经组织病理证实的乳腺癌;患者年龄18岁或以上;DCE-MRI上病变大小大于1厘米,以减少部分体积效应对放射组学分析的影响。排除标准:浸润性导管癌以外的其他类型的乳腺癌、其他癌症的个人病史、高风险状态、既往全身癌症治疗、磁共振检查时怀孕或哺乳、磁共振图像质量差、失真的伪影。

91名患者被纳入这项研究。91例乳腺癌中57例HR阳性(62.6%)。其中A型49例(53.8%),B型8例(8.8%),HER2富集型11例(12.1%),TN型23例(25.3%)。DCE-MRI显示70个肿块灶和21个非肿块强化灶。病灶大小1-16.6cm,平均3.5±2.3cm。患者年龄27-68岁,平均48±9.7岁。在四个配对分类中,组大小足够大,即每组有20名以上的患者,因此使用MLP-ANN,而对于所有其他分析,使用LDA和LOOCV。AUC大于0.8,准确度大于80%,在分子亚型和HR状态的评估方面,被认为足以用于临床应用。

**1.2 诊断方法** 所有MRI检查均使用3Tesla扫描仪,以体线圈作为发射器,专用16通道相控阵乳房线圈作为接收器。最先进的磁共振成像包括以下脉冲序列:具有和不具有脂肪抑制的T<sub>2</sub>加权成像序列(快速自旋回波序列;TR/TE, 4.384/102ms;自动翻转角度, 111min;矩阵大小288×224;视野 30cm;层厚 3mm;NEX 2;采集时间,约3.5min);2D、单次激发、双自旋回波平面DWI序列(TR, 6.000 ms;最小TE;翻转角度, 90°;采集矩阵 98×98或128×128;重建矩阵, 256×256;FOV 28-38 cm;层厚 4或5mm;NEX 3;层间距0-1mm;脂肪抑制,增强;并行成像,资产;采集时间,对于0和1000的两个b值,约2分钟);以及具有和不具有脂肪抑制的DCEMRI序列(3DT1加权梯度回波波动序列;TR/TE, 4.3ms;翻转角度, 10°;矩阵大小, 320×192;FOV, 30cm;1mm层厚;NEX 1;采集时间约为1分钟)。在标准剂量(0.1mmol/kg)之前和之后,在S间隔60个时间点采集动态增强磁共振成像序列体重的加多喷妥钠地葡胺作为团注静脉注射,然后用生理盐水冲洗。

第一次增强后T<sub>1</sub>加权序列和表观扩散系数(ADC)图用于放射组学分析。使用开源软件半自动地进行特征提取,两位专科医生一致分析了图像。在DCE-MRI层面上,手动绘制覆盖整个肿瘤的单一二维感兴趣区(ROI),描绘最大的横轴病变直径。一方面从DCE图像中提取纹理参数,另一方面从ADC图中提取纹理参数<sup>[6]</sup>。由于病变与周围组织的对比度较好,ROI被绘制在DWI图像上,然后复制到ADC图上;从ADC图上的ROI中提取纹

**【第一作者】** 王雪岩,女,住院医师,主要研究方向:胸部影像、乳腺磁共振。E-mail: xueshanshi53@163.com

**【通讯作者】** 王雪岩

理特征(即不是从DWI图像中提取)。与任何活检标记物保持最小距离为2毫米。伪影被排除在分割之外。执行灰度归一化(动态,  $\mu \pm 3\sigma$ ;  $\mu$ , 灰度平均值;  $\sigma$ , 灰度标准差), 以减少可能影响纹理特征量化的对比度和亮度变化。病变总特征数为704个, 如一阶直方图( $n=18$ )、病变几何形状( $n=146$ )、绝对梯度( $n=10$ )、自回归模型( $n=10$ )、共生矩阵( $n=440$ )、游程矩阵( $n=40$ )和离散Haar小波变换( $n=40$ )。放射学特征代表了多种组织特征, 如形状、异质性、强度和像素之间的局部相互作用。病变分割和放射组学分析的总时间约为每个患者5分钟。

**1.3 模型研究方法** 在获得的大量特征中, 分别为每种技术(即DCE-MRI和DWI)选择了与分子亚型区分最相关的五个特征。在这项研究中, 错误概率最小化和平均相关系数(POE+ACC)被用于特征选择。以组织病理学为参考标准, 使用多层感知器前馈神经网络(MLP-ANN)。对于每个成对分类, 70%的相应队列用于训练, 30%用于验证。由于MLP-ANN的起始点是对单个特征的权重的初始猜测, 因此对于每个成对比较, 分类被执行五次。对于分类步骤的每一次重复, 患者被随机地重新分配到训练或验证数据集。神经网络使用最少一个隐含层, 每个隐含层至少有三个神经元。计算了受试者工作特征(ROC)曲线(AUC)下的面积, 以及训练和验证数据集的诊断精度。肿瘤组织学、肿瘤和核分级, 以及免疫组织化学状态, 包括雌激素受体、孕激素受体和HER2状态, 来自手术肿瘤标本的最终组织病理学结果。雌激素或孕激素受体阳性且染色超过1%的肿瘤被归类为激素受体(HR)阳性。肿瘤分类为luminal A HR阳性和HER2阴性, luminal B HR阳性和HER2阳性, HER2富集性HR阴性和HER2阳性, TN HR和HER2阴性。在

HER2状态不明确的情况下, 还使用荧光原位杂交对病变进行评估, 并在检测到基因扩增时将其分类为阳性。

**1.4 统计学方法** 所有数据分析用SPSS 26.0软件进行,  $P < 0.05$  被认为具有统计学意义。对于每组患者少于20人的两组, 使用线性判别分析(LDA)进行特征约简, 产生所谓的“最具辨别特征”(MDF)。此后, 留一交叉验证(LOOCV)被应用于基于放射组学的成对分类。

## 2 结果

**2.1 MLP-ANN的ROC曲线下的AUC分析** 具体如图1所示, 基于多层感知器前馈神经网络(MLP-ANN)的luminal A癌和三阴性(TN)癌的总受试者工作特征(ROC)曲线下的中位面积(AUC)为0.8(0.75-0.83), 在训练数据集中的中位准确率为74%, 在验证数据集中(蓝色ROC曲线)的中位准确率为68.2%。TN与所有其他癌症的分离甚至更成功, 总体中位AUC为0.86(0.77-0.92), 训练数据集的中位准确率为85.9%, 验证数据集(红色ROC曲线)的中位准确率为85.2%。

**2.2 MLP-ANN的ROC曲线下的AUC分析** 具体如图2所示, luminal A与TN癌的鉴别产生总体中位AUC为0.8(0.75-0.83), 在训练数据集中的中位准确率为74%, 在验证数据集中的中位准确率为68.2%。同样, 来自不同特征组的特征的平衡混合对于病变分类是有用的。因此, luminal A和TN癌似乎具有不同的放射学特征, 这使得它们能够与其他乳腺癌分开。所有其他AUC低于0.8, 诊断准确率低于80%。

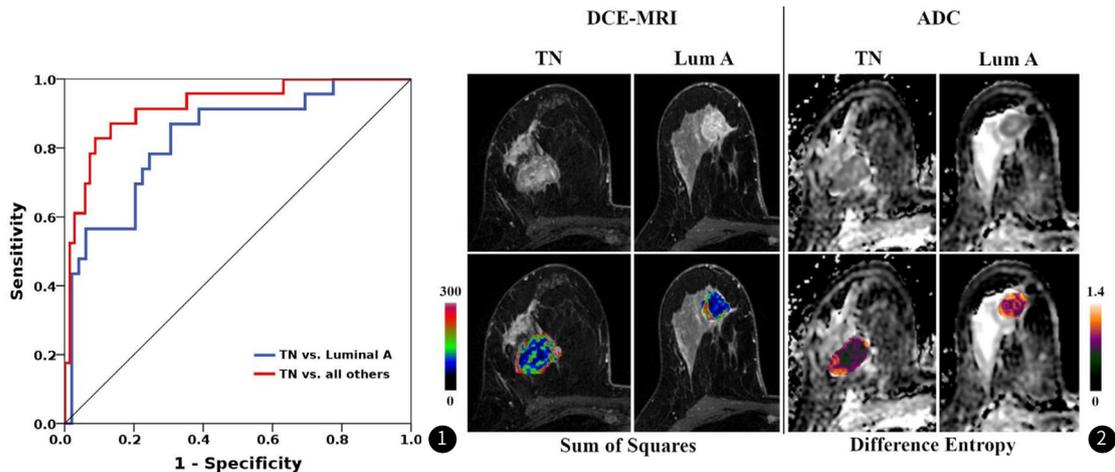


图1 基于多层感知器前馈神经网络(MLP-ANN)的luminal A癌和三阴性(TN)癌的总受试者工作特征(ROC)曲线下的中位面积(AUC)。图2 原始DCE-MRI图像/ADC图和相应的颜色编码特征图作为三阴性(TN)和luminal A乳腺癌肿瘤区域的叠加。

## 3 讨论

在这项研究中, 我们评估了基于多参数MRI的放射组学结合人工智能评估乳腺癌受体状态和分子亚型的性能。我们的结果表明, 来自多参数MRI的放射组学特征能够以高精度确定某些治疗未成熟的分子乳腺癌亚型<sup>[7]</sup>。尽管放射组学和人工智能不太可能取代有创组织采样, 但多参数放射组学成像生物标记物可能会作为辅助参数和非侵入性方法, 在治疗前和治疗期间从整个肿瘤获得预后和预测信息<sup>[8]</sup>。在目前的研究中, 基于放射组学的TN从所有其他癌症以及luminal A和TN癌(AUC, 0.80和0.76)中分离出来的准确性达到了最好的结果<sup>[9]</sup>。

TN是最具侵袭性的癌症类型, 与其他亚型相比预后较差。虽然luminal A癌症患者可能会在手术和放射治疗的同时接受内分泌治疗, 而HER2阳性癌症患者可能会接受额外的单抗靶向治疗, 而TN癌症患者目前还没有可用的靶向治疗<sup>[10]</sup>。在进一步验证后, 我们研究的这些具体结果可能会产生直接的临床后果, 因为它们可能防止在出现异质性肿瘤时排除患者进行适当的治疗<sup>[11]</sup>。肿瘤异质性和HER2或HR表达的相关信息可能不会被注意到, 因

为活检只能提供少量组织, 而新辅助化疗后, 可能没有癌症组织可供分析<sup>[12]</sup>。以前的乳腺成像放射组学研究主要集中在从DCE-MRI中提取的信号及其用途, 例如, 用于分离良恶性病变, 预测治疗反应, 以及分离分子亚型, 这可能归因于序列和特征的异质性<sup>[13]</sup>。有研究报道<sup>[14]</sup>, 仅使用共生矩阵特征在一小群患者中区分luminal A和luminal B癌的AUC值为0.83-0.88, 而在本研究中, 基于不同组的特征区分luminal A和TN肿瘤更为成功。令人惊讶的是, 在有关基于Gd的造影剂应用的争议时期, 关于来自DWI的放射学特征的数据很少, 一项研究的结果表明它们可能有助于乳腺癌亚型的评估<sup>[15]</sup>。结合DCE和DWI的多参数乳腺MRI越来越多地应用于临床常规实践, 建议用于提高诊断准确性、肿瘤特征和反应评估<sup>[16]</sup>。到目前为止, 仅使用成像还不可能充分识别分子亚型, 但可能会发现潜在的肿瘤生物学的初步线索, 如快速洗出、边缘增强和TN肿瘤较高的ADC值<sup>[17]</sup>。这些成像模式也可以通过放射组学分析轻松捕捉和量化。在我们研究中达到AUC>80%的成对比较中, 直方图、纹理、基于形状和基于模型的特征的非常平

衡的混合对于基于放射组学的特征似乎是重要的分类,强调MRI序列组合的互补价值,以捕获肿瘤生物学的不同功能方面(例如,扩散性和灌注)<sup>[18]</sup>。在首个研究多参数MRI放射特征在这方面的价值的研究中,有研究在107例患者中实现了高达97.7%的亚型分离准确率。值得注意的是,有研究评估了134例患者的多参数MRI直方图特征对TN癌与其他亚型的分化,得出AUC高达0.76<sup>[19]</sup>。这些结果与我们的发现非常一致;然而,它们的适用性是有限的,因为仅凭直方图特征不能提供肿瘤单个像素/体素之间关系的真实纹理信息<sup>[20]</sup>。显然,跨机构的图像采集和分析方面的严格标准化,或者在非常大的异构数据集中使用深度学习神经网络,对于放射组学在临床实践中的广泛应用至关重要<sup>[21-22]</sup>。

综上所述,研究结果表明,DCE-MRI和DWI的多参数MRI放射特征具有潜力,可以高精度地分离侵袭性和非侵袭性亚型(即TN和luminal A)。来自多参数MRI的放射学特征可能具有产生成像生物标志物的潜力,因此可用于监测治疗期间的肿瘤生物学变化,从而提供决策支持。

## 参考文献

- [1] Kim Y S, Lee S H, Kim S Y, et al. Unenhanced breast MRI with diffusion-weighted imaging for breast cancer detection: effects of training on performance and agreement of subspecialty radiologists[J]. *Korean J Radiol*, 2024, 25 (1): 11-23.
- [2] Rezkallah E, Mekhaeil K, Tin S, et al. The role of MRI in assessing residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Am Surg*, 2024, 90 (2): 238-244.
- [3] Sae-Lim C, Wu W P, Chang M C, et al. Reliability of predicting low-burden (<= 2) positive axillary lymph nodes indicating sentinel lymph node biopsy in primary operable breast cancer - a retrospective comparative study with PET/CT and breast MRI[J]. *World J Surg Oncol*, 2024, 22 (1): 12.
- [4] Nguyen D L, Lotfalla M, Cimino-Mathews A, et al. Radiologic-pathologic correlation of nonmass enhancement contiguous with malignant index breast cancer masses at preoperative breast MRI[J]. *Radiol Imaging Cancer*, 2024, 6 (2): e230060.
- [5] Wang X, Pan X, Zhou W, et al. Quantification of hepatic steatosis on dual-energy CT in comparison with MRI mDIXON-quant sequence in breast cancer[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2024, 48 (1): 64-71.
- [6] Zhang Q, Zhao Y, Nie J, et al. Pretreatment synthetic MRI features for triple-negative breast cancer[J]. *Clin Radiol*, 2024, 79 (2): e219-e226.
- [7] Qi X, Wang W, Pan S, et al. Predictive value of triple negative breast cancer based on DCE-MRI multi-phase full-volume ROI clinical radiomics model[J]. *Acta Radiol*, 2024, 65 (2): 173-184.
- [8] Kim H J, Choi W J, Cha J H, et al. Prediction of the MammaPrint risk group using MRI features in women with estrogen receptor-positive, HER2-negative, and 1 to 3 node-positive invasive breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2024, 24 (2): e80-e90.
- [9] Zhang M Q, Liu X P, Du Y, et al. Prediction of pathological complete response of breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy with a nomogram based on clinicopathologic variables, ultrasound, and MRI[J]. *Br J Radiol*, 2024, 97 (1153): 228-236.
- [10] Janssen L M, Janse M, Penning D V B, et al. Predicting response to neoadjuvant chemotherapy with liquid biopsies and multiparametric MRI in patients with breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2024, 10 (1): 10.
- [11] Mann G B, Skandarajah A R, Zdenkowski N, et al. Postoperative radiotherapy omission in selected patients with early breast cancer following preoperative breast MRI (PROSPECT): primary results of a prospective two-arm study[J]. *Lancet*, 2024, 403 (10423): 261-270.
- [12] Bennani-Baiti B I, Weber M, Bernathova M, et al. Pilot study: a simple CAD-based tool to detect breast cancer on MRI of the breast[J]. *Magn Reson Imaging*, 2024.
- [13] Chung H W, Park K S, Lim I, et al. PET/MRI and novel targets for breast cancer[J]. *Biomedicines*, 2024, 12 (1).
- [14] Moreau C, Lukacevic T, Pallier A, et al. Peptide-conjugated MRI probe targeted to netrin-1, a novel metastatic breast cancer biomarker[J]. *Bioconjug Chem*, 2024, 35 (2): 265-275.
- [15] Rahman W T, Gerard S, Grundlehner P, et al. Outcomes of high-risk breast MRI screening in women without prior history of breast cancer: effectiveness data from a tertiary care center[J]. *J Breast Imaging*, 2024, 6 (1): 53-63.
- [16] Rajan K K, Boersma C, Beek M A, et al. Optimizing surgical strategy in locally advanced breast cancer: a comparative analysis between preoperative MRI and postoperative pathology after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2024, 203 (3): 477-486.
- [17] Guo Y, Xie X, Tang W, et al. Noninvasive identification of HER2-low-positive status by MRI-based deep learning radiomics predicts the disease-free survival of patients with breast cancer[J]. *Eur Radiol*, 2024, 34 (2): 899-913.
- [18] Bartsch S J, Brozova K, Ehret V, et al. Non-contrast-enhanced multiparametric MRI of the hypoxic tumor microenvironment allows molecular subtyping of breast cancer: a pilot study[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16 (2).
- [19] Sang L, Liu Z, Huang C, et al. Multiparametric MRI-based radiomics nomogram for predicting the hormone receptor status of HER2-positive breast cancer[J]. *Clin Radiol*, 2024, 79 (1): 60-66.
- [20] Huang Y, Wang X, Cao Y, et al. Multiparametric MRI model to predict molecular subtypes of breast cancer using Shapley additive explanations interpretability analysis[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2024.
- [21] Wang Q, Lin Y, Ding C, et al. Multi-modality radiomics model predicts axillary lymph node metastasis of breast cancer using MRI and mammography[J]. *Eur Radiol*, 2024.
- [22] Wang M, Du S, Gao S, et al. MRI-based tumor shrinkage patterns after early neoadjuvant therapy in breast cancer: correlation with molecular subtypes and pathological response after therapy[J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26 (1): 26.

(收稿日期: 2024-07-05)

(校对编辑: 韩敏求)