论著

## 基于乳腺癌分子亚型的 术前乳腺MRI特征研究\*

林 霞<sup>1,2</sup> 吴佳星<sup>1</sup> 官桂林<sup>1</sup> 左怀全<sup>1,\*</sup> 蒋富杰<sup>3</sup>

- 西南医科大学附属医院乳腺外科 (四川 泸州 646000)
- 2.宜宾市第一人民医院乳腺甲状腺外科 (四川宜宾 641100)

3.重庆市肿瘤研究所 (重庆渝中410036)

【摘要】目的 本研究旨在开发和验证基于动态对 比增强磁共振成像(DCE-MRI)的放射组学特征,在 浸润性乳腺癌患者术前区分管腔和非管腔分子亚 型。方法将135例浸润性乳腺癌患者按7:3的比 例分为训练组(n=95)和测试组(n=40),其中腔型 (n=)78例,非腔型(n=57)。根据人口学和MRI影像 特征构建临床危险因素。通过从DCE-MRI第二期图 像中提取放射组学特征来构建放射组学特征,并 计算放射组学得分(rad-core)。最后,从校正、区 分和临床实用性方面对预测性能进行了评估。结 果 多因素Logistic回归分析显示,临床危险因素不 是浸润性乳腺癌患者管腔和非管腔分子亚型的独立 预测因素。同时,放射组学特征在训练集(AUC, 0.86; 95%CI, 0.78~0.93)和测试集(AUC, 0.80; 95%CI, 0.65~0.95)中表现出良好的区分性。结论 DCE-MRI放射组学特征是一种在浸润性乳腺癌患者 术前和非侵袭性区分腔分子亚型和非腔分子亚型的 有前景的工具。

【关键词】乳腺癌;分子亚型;乳腺MRI; 动态对比增强磁共振成像 【中图分类号】R737.9 【文献标识码】A 【基金项目】重庆市自然科学基金面上项目 (CSTB2022NSCQ-MSX1158) **DOI:**10.3969/j.issn.1672-5131.2025.02.031

# Preoperative Breast MRI Features Based on Molecular Subtypes of Breast Cancer\*

LIN Xia<sup>1,2</sup>, WU Jia-xing<sup>1</sup>, GUAN Gui-lin<sup>1</sup>, ZUO Huai-guan<sup>1,\*</sup>, JIANG Fu-jie<sup>3</sup>.

- 1. Department of Breast Surgery, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
- 2.Department of Breast and Thyroid Surgery, the First People's Hospital of Yibin, Yibin 641100, Sichuan Province, China
- 3. Chongqing Cancer Research Institute, Yuzhong 410036, Chongqing, China

#### ABSTRACT

Objective The purpose of this study is to develop and verify the radiohistological characteristics of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) to differentiate the lumen and non lumen molecular subtypes in patients with invasive breast cancer before surgery. Methods 135 patients with invasive breast cancer were divided into a training group (n=95) and a test group (n=40) according to the ratio of 7:3, including 78 cases of cavity type (n=) and non cavity type (n=57). Construct clinical risk factors based on demographic and MRI imaging features. Construct radiomics features by extracting radiomics features from the second phase of DCE-MRI images, and calculate the radiomics score (rad core). Finally, the predictive performance was evaluated in terms of calibration, differentiation, and clinical practicality. *Results* Multivariate logistic regression analysis showed that clinical risk factors were not independent predictors of lumen and non lumen molecular subtypes in patients with invasive breast cancer. Meanwhile, radiomics features showed good discriminability in the training set (AUC, 0.86; 95% CI, 0.78-0.93) and the test set (AUC, 0.80; 95% CI, 0.65-0.95). Conclusion The DCE-MRI radiological features are a promising tool for preoperative and non-invasive differentiation of lumen and non lumen molecular subtypes in patients with invasive breast cancer. Keywords: Breast Cancer; Molecular Subtypes; Breast MRI; Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging

乳腺癌死亡率居女性恶性肿瘤之首,因此迫切需要一种无创、高效的方法在浸润性 乳腺癌患者术前区分分子亚型<sup>[1]</sup>。对于非侵入性诊断,可以使用各种成像技术,包括乳 房X线摄影,超声,MRI等。动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)可以提供疑似病变造影 剂动态的时间信息和可接受的空间分辨率<sup>[2]</sup>。它是检测乳腺癌病变,特别是致密乳腺病 变的敏感序列。肿瘤血管生成是肿瘤侵袭潜力的标志。DCE-MRI可以通过病变的血流动 力学特征间接反映肿瘤异常血管增殖<sup>[3]</sup>。然而,DCE-MRI对浸润性乳腺癌患者腔内和非 腔内分子亚型的预测能力有限,基于DCE-MRI图像的诊断准确性在很大程度上取决于放 射科医生的经验,这是高度主观的<sup>[4]</sup>。

人工智能的发展使得影像诊断的经验整合成为可能,各种先进的医学影像分析方法 应运而生。近年来,放射组学的出现为评价肿瘤特征提供了一种新的方法<sup>[5]</sup>。放射组学 是人工智能在医学领域的应用之一,它使用医学图像分析工具提取图像的某些特征(如灰 度),并创建数字矩阵来寻找图像中体素之间的关联<sup>[6]</sup>。本研究的目的是评估DCE-MRI放 射组学特征对浸润性乳腺癌患者腔内和非腔内分子亚型的无创区分能力。

#### 1 资料与方法

**1.1 研究资料** 这项回顾性研究包括2022年1月至2024年1月在本院接受DCE-MRI检查的 浸润性乳腺癌患者。

纳入标准:接受手术(如活检或切除)的原发浸润性乳腺癌,获得乳腺癌的组织学诊断和分子亚型,术前3个月内进行DCE-MRI检查。排除标准如下:患者在DCE-MRI扫描前接受过放疗或化疗,图像质量差,难以分割。纳入135例浸润性乳腺癌,年龄28-70岁。患者被随机分配到训练和测试集,比例约为7:3。训练和测试集被分层,以保持训练和测试集中肿瘤的分子亚型的相同比例。

1.2 研究方法 使用3.0T-MR扫描仪进行MR扫描。患者被放置在俯卧位,双脚向前,双侧乳房自然悬挂在乳房线圈中。扫描参数:(1)轴位T1WI(TR=735ms,TE=8.1ms,层厚=4 mm,层间距=1 mm),采集矩阵224×320,视野320×320 mm;(2)轴位脂肪抑制 T2WI(TR=3,700ms,TE=101ms,层厚=4 mm,层间距1 mm),采集矩阵224×320,视野320×320 mm;(3)对T1脂肪抑制进行DCE扫描:TR5.24ms,TE 2.46ms,层厚 1.5 mm,采集矩阵182×320,视野320 mm,翻转角度10°。造影剂注射前先对面罩进 行扫描,然后用高压注射器向背静脉注射Gd-DTPA,剂量为0.1 mmol/kg,注射流速为 2.5mL/S,造影剂注射后快速注入生理盐水20ml。然后连续扫描七个间隔。

MRI图像由两位专科医生仔细检查,在T1WI序列上采用半定量方法对"乳腺实质形态"进行评估。"最大直径"是肿瘤在轴位MRI图像上的最长直径。"DCE-TIC":根据DCE-MRI绘制每个病例的时间-强度曲线(TIC)类型,在注射对比剂后的早期图像中,在病变最明亮的部分的每一块上放置约0.2~0.4cm<sup>2</sup>的感兴趣区(ROI)。当每种病变类型

不同时,记录高TIC曲线的类型。"MRI确定有无腋窝淋巴结转 移":所有腋窝淋巴结均在T1+C轴位和冠状位图像上进行评估。 判断淋巴结转移的形态学标准为:肺门结构缺失、淋巴门移位、 偏心性皮质增厚、短径>1 cm或长短径比<2。

评估临床危险因素时,对上述人口学特征和MRI影像特征进 行单因素回归分析,然后对单因素回归分析中具有统计学意义的 特征进行多元回归模型处理。最终,P<0.05的特征被认为是浸润 性乳腺癌患者管腔和非管腔分子亚型的独立预测因子。所有DCE-MRI二期图像的原始大小和分辨率均传输至ITK-SNAP软件进行三 维分割。计算类内相关系数(ICC)来评价特征的一致性和重复性。 为减少特征变异性,进行图像预处理,包括灰度离散化、强度归 一化和体素重采样。然后提取放射组学特征,分为大小和形态特 征、图像强度直方图的描述符、图像体素之间的关系描述符和从 滤波图像中提取的高阶纹理特征四类。

两组之间有显著差异的放射组学特征被包括在套索回归模型 中,以选择训练集中最有价值的特征。最后,利用所选择的放射 组学特征构建放射组学特征。通过所选特征的线性组合并通过相 应系数加权来计算每个患者的RAD分数。用校准曲线评价放射组 学信号的校准效果。Hosmer-Lemesow检验用于评价放射组学标记的拟合优度。训练集和测试集的ROC曲线用于评估放射组学特征在区分浸润性乳腺癌患者的管腔和非管腔分子亚型中的诊断性能。为了评估放射组学临床有用性,通过计算整个集合的超过阈值概率范围的净收益来执行DCA。

**1.3 统计学方法** 所有数据分析用SPSS 27.0软件进行,P<0.05 被认为具有统计学意义。分类变量分析采用卡方检验,连续变量分析采用均值±标准差。使用 "glmnet(R)"程序包进行回归分析。使用 "回归建模策略(RMS)"程序包构建放射组学签名和校准曲线。Hosmer-Lemesshow测试是在 "General hoslem"程序包上进行的,绘制ROC曲线。

#### 2 结 果

**2.1 MRI影像表现示例分析** 135名患者经单因素和多因素 Logistic回归分析,没有临床危险因素是浸润性乳腺癌患者管腔 和非管腔分子亚型的独立预测因素。具体如图1所示,显示了ITK-SNAP上乳腺癌分割的两个典型的DCE-MRI图像,其中一个分子 亚型是管腔(图2A-2C),另一个是非管腔(图2D-2F)。



**图1A-图1F** 手动3D分割肿瘤。(1A-1C): 一名58岁女性,被诊断为腔型A亚型乳腺癌。(1D-1F): 一名30岁女性,被诊断为三阴性乳腺癌亚型。 MRI上肉眼看不到特殊的放射学特征来区分这两种分子亚型。

2.2 特征提取、选择和放射组学构建 具体如图2所示,从每个 浸润性乳腺癌患者的DCE-MRI二期图像中提取了1316个放射组学 特征,其中829个特征被证明具有良好的观察者间和观察者内一 致性,ICC大于0.75。在单因素方差分析中,管腔和非管腔分子 亚型之间的显著差异被纳入Lasso Logistic回归模型(P<0.05),以 选择最有价值的放射组学特征(图2A-2B)。最后,使用14个放射 组学特征来构建放射组学特征(图2C)。

2.3 放射组学特征的性能评估 具体如图3图4所示。图3显示了 训练集和测试集的ROC曲线和放射组学诊断性能。两组放射组 学标志物的AUC值分别为0.86(95%CI 0.78~0.93)和0.80(95%CI 0.65~0.95),并计算其准确性、敏感性、特异性、阳性预测值和 阴性预测值。校准曲线显示了在训练和测试集中预测管腔和非管 腔分子亚型的预测概率和实际概率之间的良好一致性(p=0.379和 0.337)。此外,每个患者的放射组学评分如图4所示,放射组学特 征与分子亚型密切相关,训练组(P<0.01)和测试组(P<0.01)。



图2 建立放射组学特征。(左上)模型中调谐参数(λ)的选择。(左下)放射组学特征系数分布。通过五次交叉验证生成与所选对数(λ)值相对应的系数曲线。 (右)选定的放射组学特征及其系数。



**图3** 训练集和测试集放射组学特征的ROC曲线(AUC)。对于放射组学特征的校准曲线,两条曲线的拟合越接近,预测精度越高。 图4 整个数据集中放射组学评分箱形图显示了基于DCE-MRI图像的管腔和非管腔分子亚型之间的差异。

#### 3 讨 论

在这项回顾性研究中,我们开发并验证了一种放射组学 特征,用于对浸润性乳腺癌患者的腔内和非腔内分子亚型进行 无创、个体化预测<sup>[7]</sup>。从DCE-MRI第二阶段图像中提取放射组 学特征构建的放射组学特征在区分分子亚型方面具有预测效率 (AUC=0.80, 95%CI = 0.65-0.95),具有令人满意的再现性和可靠 性。准确区分浸润性乳腺癌患者的腔内和非腔内分子亚型是选择 最合适的治疗方法的迫切需要<sup>[8]</sup>。然而,术前活检可能会错误地 导致分子亚型区分的错误,因为只有小的病变区域取样,甚至在 专业的乳腺病理学家之间也可能发生肿瘤亚型的观察者之间的差 异<sup>99</sup>。此外,不准确的术前亚型可能导致治疗不充分,随后需要 进一步手术,并增加发病率<sup>[10]</sup>。乳腺放射组学研究影像学研究以 前主要集中在从DCE-MRI提取的特征及其应用上,如良恶性病变 的分离、治疗反应的预测和分子亚型的分离,结果不一,这可能 是由于扫描仪、序列和特征的异质性<sup>[11]</sup>。有研究评估了基于多参 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<sup>[12]</sup>。在准确性方面,基于放射组学的三阴性在所有其他 癌症以及腔A和三阴性癌症中获得了最好的结果(AUC, 0.86[0.77-0.92]和0.80[0.75-0.83])。然而,所有的肿瘤都是在最大直径的 切片上分割的,这种方法可能不能完全捕捉到肿瘤的异质性。而 在本研究中,我们使用3D纹理特征获得了更好的结果<sup>[13]</sup>。

经多因素logistic回归分析,我们选择的临床危险因素不是 浸润性乳腺癌患者腔内和非腔内分子亚型的独立预测因素。这一 结果并不令人惊讶,因为仅凭人口统计学和MRI放射学特征很难 识别<sup>[14]</sup>。有研究旨在利用从合成乳房x线摄影中提取的放射组学 特征来预测乳腺癌的分子亚型<sup>[15]</sup>。在多变量分析中,放射组学特 征也是分子亚型的唯一独立预测因子。与我们的研究相似,临床 特征包括年龄、肿瘤大小和放射科医生评估的图像特征并不是腔 内和非腔内分子亚型的独立预测因素<sup>[16]</sup>。除了传统统计特征外, 我们还使用ITK-SNAP软件来挖掘肿瘤内部更丰富的高阶纹理参 数。纹理分析评估图像中产生特征组织模式的像素之间的关系, 其中许多超出了视觉感知<sup>[17]</sup>。特征筛选结果包括5个GLCM、5个 GLSZM和1个GLDM高阶纹理参数。每个肿瘤的空间结构不同。 根据以往的研究,通过提取高阶特征更容易识别乳腺病变的不同 分子亚型<sup>[18]</sup>。本研究分析乳腺癌DCE-MRI第二期影像的放射组 学特征。与乳腺x线摄影相比,DCE-MRI可以通过评估肿瘤形态 和血流动力学,为乳腺病变的诊断提供高时间、高空间和高信噪 比的图像<sup>[19]</sup>。第二阶段的图像明显增强,以更好地反映肿瘤的侵 袭性和异质性。在后续的研究中,关注更多的MRI序列是有价值 的,希望多模态MRI图像的放射组学特征可以为我们提供更多有 用的信息,进一步提高模型的预测效率<sup>[20]</sup>。

综上所述,本研究建立的基于三维DCE-MRI第二阶段图像的 放射组学特征可用于区分腔内和非腔内分子亚型。作为一种非侵 入性的术前方法,放射组学标记可能有助于浸润性乳腺癌患者的 临床决策。

### factors influencing the rate of positive mri biopsy among women with early-stage breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2024.

- [2] Ramli H M, Ab M N, Abdul H S, et al. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI) or digital breast tomosynthesis for breast cancer detection in dense breasts? A retrospective preliminary study with comparable results [J]. Clin Radiol, 2024.
- [3]Lo G R, Marcus E, Huayanay J, et al. Artificial intelligence-enhanced breast MRI: applications in breast cancer primary treatment response assessment and prediction[J]. Invest Radiol, 2024, 59(3): 230-242.
- [4] Arefan D, Zuley M L, Berg W A, et al. Assessment of background parenchymal enhancement at dynamic contrast-enhanced MRI in predicting breast cancer recurrence risk[J]. Radiology, 2024, 310 (1): e230269.
- [5] Hong Y J, Han K, Lee H J, et al. Assessment of feasibility and interscan variability of short-time cardiac MRI for cardiotoxicity evaluation in breast cancer [J]. Radiol Cardiothorac Imaging, 2024, 6 (1): e220229.
- [6] Hottat N A, Badr D A, Ben G M, et al. Assessment of whole-body MRI including diffusion-weighted sequences in the initial staging of breast cancer patients at high risk of metastases in comparison with PET-CT: a prospective cohort study[J]. Eur Radiol, 2024, 34 (1): 165-178.
- [7] Zhao S, Li Y, Ning N, et al. Association of peritumoral region features assessed on breast MRI and prognosis of breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Radiol, 2024.
- [8] Crombe A, Kataoka M. Breast cancer molecular subtype prediction: Improving interpretability of complex machine-learning models based on multiparametric-MRI features using SHapley Additive exPlanations (SHAP) methodology[J]. Diagn Interv Imaging, 2024, 105 (5): 161-162.
- [9]Ghuman N, Ambinder E B, Oluyemi E T, et al. Clinical and imaging features of MRI screen-detected breast cancer [J]. Clin Breast Cancer, 2024, 24 (1): 45-52.
- [10]Misaka T, Hashimoto Y, Ashikaga R, et al. Chemical shift-encoded MRI of the lumbar vertebral bone marrow for detecting osteoporosis with low trabecular bone quality in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors[J]. J Magn Reson Imaging, 2024.
- [11] Has S D, Oflas M, Yilmaz R, et al. Combination of 68Ga-FAPI-04 and dedicated breast PET (MAMMI PET) outperformed breast MRI and 18F-FDG PET/Ct by revealing nipple and skin involvement of breast cancer[J]. Clin Nucl Med, 2024.
- [12] Xie X, Wu L, Su Z, et al. CORONet: A cross-sequence joint representation and hypergraph convolutional network for classifying molecular subtypes of breast cancer using incomplete DCE-MRI[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2024, PP.
- [13] Peng Y, Zhang X, Qiu Y, et al. Development and validation of MRI radiomics models to differentiate HER2-Zero, -Low, and -positive breast cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2024.
- [14]Li Z, Ma Q, Gao Y, et al. Diagnostic performance of MRI for assessing axillary lymph node status after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2024, 34 (2): 930-942.
- [15] Xu R, Yu D, Luo P, et al. Do habitat MRI and fractal analysis help distinguish triple-negative breast cancer from non-triple-negative breast carcinoma [J]. Can Assoc Radiol J, 2024: 709249835.
- [16] Narongrit F W, Rispoli J V. Editorial for "MRI-based breast cancer classification and localization by multiparametric feature extraction and combination using deep learning" [J]. J Magn Reson Imaging, 2024, 59 (1):162-163.
- [17] Ashoor M, Khorshidi A. Improving signal-to-noise ratio by maximal convolution of longitudinal and transverse magnetization components in MRI: application to the breast cancer detection [J]. Med Biol Eng Comput, 2024, 62 (3): 941-954.
- [18] Donahue M J, Donahue P, Jones R S, et al. In vivo lymph node CEST-Dixon MRI in breast cancer patients with metastatic lymph node involvement[J]. Magn Reson Med, 2024, 91 (2): 670-680.
- [19] Sunen I, Isabel G B A, Cruz C S, et al. Is contrast-enhanced mammography (CEM) an alternative to MRI in assessing the response to primary systemic therapy of breast cancer? [J]. Eur J Radiol, 2024, 170: 111270.
- [20] Jiang Y, Zeng Y, Zuo Z, et al. Leveraging multimodal MRI-based radiomics analysis with diverse machine learning models to evaluate lymphovascular invasion in clinically node-negative breast cancer[J]. Heliyon, 2024, 10(1): e23916.

(收稿日期: 2024-03-06)

#### 参考文献

[1] Choi S, Borowsky P A, Morgan O, et al. A Multi-institutional analysis of