

# 基于增强 MRI 的亚区域影像组学模型可预测 乳腺癌患者新辅助化疗后的病理完全反应

李永<sup>1</sup>, 崔书君<sup>1</sup>, 杨飞<sup>1</sup>, 张凡<sup>2</sup>, 殷晓霞<sup>2</sup>

(河北北方学院附属第一医院 1.医学影像部;2.病理科,河北 张家口 075000)

**摘要:** **目的** 基于对比增强 MRI 开发并验证预测乳腺癌患者新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)后病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的亚区域影像组学模型。**方法** 回顾性纳入 155 例接受 NAC 的乳腺癌患者(训练组 108 名,验证组 47 名),采用 K-means 算法对每位患者的感兴趣区域进行亚区聚类,然后对每个亚区使用 Pyradiomics 软件包,提取患者对比增强 MRI 中的高维影像组学特征。利用 Mann-Whitney U 检验、斯皮尔曼相关系数和最小绝对值收敛和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)算法进行特征筛选。筛选后的最优特征通过逻辑回归算法在训练集中建立各个亚区单模型,并采用相同的逻辑回归算法融合亚区单模型建立亚区总模型,使用列线图进行可视化,在验证集中对所有模型的效能进行验证。**结果** 患者的临床病理因素在训练集和验证集中差异无统计学意义,而基于 K-means 算法患者的最佳聚类结果为 5 类,由 5 个亚区单模型融合建立的亚区总模型在训练集和验证集的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.898(0.839~0.957)和 0.828(0.695~0.961)。在验证集中,ROC 曲线、临床决策曲线与校准曲线提示亚区总模型具有比亚区单模型更好的判别能力、校准能力与临床实用性。**结论** 亚区总模型可揭示肿瘤异质性并帮助临床医生在治疗前准确预测 NAC 后的 pCR,具有一定预测乳腺癌患者疗效预后的能力,表明人工智能在改善乳腺癌患者个体化治疗方面的潜力。

**关键词:** 影像组学;新辅助化疗;乳腺癌;预测模型;亚区分析

中图分类号:R737.9

文献标志码:A

## Enhanced MRI-based subregional radiomics model can predict pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients

LI Yong<sup>1</sup>, CUI Shujun<sup>1</sup>, YANG Fei<sup>1</sup>, ZHANG Fan<sup>2</sup>, YIN Xiaoxia<sup>2</sup>

(1. Department of Medical Imaging; 2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

**Abstract: Objective** To develop and validate a subregional radiomics model based on contrast-enhanced MRI to predict pathological complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer patients. **Methods**

A total of 155 breast cancer patients who underwent NAC were retrospectively included, with 108 in the training set and 47 in the validation set. Subregion clustering was performed for each patient's region of interest by using the K-means algorithm, and then high-dimensional radiomics features in the patients' contrast-enhanced MRI were extracted using the Pyradiomics software package for each subregion. Mann-Whitney U test, Spearman correlation coefficient and least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) algorithm were utilized for feature screening. The filtered optimal features were used to build each subregion single model in the training set by Logistic regression algorithm, and the same algorithm was used to fuse the subregion single models to build the subregion total model, which was visualized

by using the nomogram, and the effectiveness of all models was verified in the validation set. **Results** The clinicopathological factors of the patients were not statistically different between the training and validation sets. The best clustering results for patients based on the K-means algorithm were 5 classes, and the area under curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) of the total subarea model built from the fusion of the 5 subarea single models in the training set and validation set was 0.898 (0.839-0.957) and 0.828 (0.695-0.961), respectively. In the validation set, the ROC curves, clinical decision curves and calibration curves suggested that the subarea total model had better discriminative ability, calibration ability and clinical utility than the subarea single model. **Conclusion** The subregion total model can reveal tumor heterogeneity and help clinicians accurately predict pCR after NAC before treatment and has some ability to predict the post-treatment prognosis, highlighting the potential of artificial intelligence in improving individualized treatment for breast cancer patients.

**Key words:** Radiomics; Neoadjuvant chemotherapy; Breast cancer; Prediction model; Subregion analysis

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)已被广泛用作早期高危与局部晚期乳腺癌患者的一线治疗方式<sup>[1]</sup>。然而,乳腺癌对NAC的反应因人而异,约20%~30%的患者出现病理完全缓解(pathological complete response, pCR),但5%~19%的患者会出现疾病进展<sup>[2-3]</sup>。治疗结局为pCR的患者可接受保守治疗,其预后比无pCR的患者更好<sup>[4]</sup>。但在目前临床实践中,并没有标准方法或成像生物标志物可用于准确预测乳腺癌患者NAC后的pCR,这可能归因于肿瘤异质性,而这种异质性也可能是乳腺癌对NAC反应差异的原因,特别是当患者的临床分期、分子亚型表现相似的情况下,异质性表现尤为明显<sup>[5]</sup>。因此,能够反映整个肿瘤特征但忽视肿瘤内异质性的预测生物标志物对治疗反应的预测价值有限<sup>[6]</sup>,肿瘤内异质性的图像特征可能是预测临床结果的有价值的生物标志物。

影像组学是医学成像研究的一个活跃领域,可无侵入地精准捕获肿瘤特征,与机器学习相结合可提高当前诊断与预测的准确性<sup>[7-8]</sup>。既往研究表明,基于MRI的影像组学特征在区分是否pCR方面发挥关键作用<sup>[9-11]</sup>。但传统的影像组学主要关注整个肿瘤的特征,缺乏对肿瘤亚区域内异质性的定量分析。亚区域影像组学能够利用定量影像组学特征全面且非侵入性地揭示肿瘤微环境的特性,通过可视化并量化肿瘤内部的异质性,更深入地理解肿瘤的生长和进展机制。该项技术已经用于预测胶质母细胞瘤肿瘤进展<sup>[12]</sup>、放化疗后食管癌患者生存预测<sup>[13]</sup>与乳腺癌靶向治疗的反应预测<sup>[14]</sup>等领域,但将亚区域影像组学和机器学习相结合用于预测乳腺癌NAC后pCR的效用仍不清楚。因此,本研究拟基于MRI图像开发肿瘤

异质性预测模型,将其用于在治疗前预测乳腺癌NAC后的pCR。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

2022年1月到2023年5月回顾性纳入155例接受NAC的乳腺癌患者,均为女性,按照7:3的比例将患者随机分为训练集( $n=108$ )和验证集( $n=47$ ),其中训练集患者年龄( $47.6\pm 8.73$ )岁,验证集患者年龄( $50.1\pm 9.65$ )岁。纳入标准如下:①经活体证实为浸润性乳腺癌;②NAC前1个月内进行MRI扫描;③术后对患者的NAC治疗反应进行病理学评估;④有完整的随访信息。排除标准:①MRI图像缺失或质量不足;②患者曾有乳腺癌病史;③NAC不完整。回顾性研究得到了河北北方学院附属第一医院机构伦理审查委员会的批准(批号:K2024061708),患者知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 对比增强MRI图像的获取

所有MRI检查均在NAC开始前的1个月内使用1.5或3.0特斯拉扫描仪进行(重复时间=4.32/1.57 ms,像素大小=446,视野=380×380 mm<sup>2</sup>,矩阵=448×448,翻转角=10°,空间分辨率=0.848×0.848 lp/mm,切片厚度=5 mm)。静脉注射钆造影剂(0.2 mL/kg) 2 min后,采集第一张造影后图像,随后采集5张造影后图像。将治疗前对比增强MRI时的肿瘤增强峰值的阶段图像作为研究使用图像。

#### 1.2.2 临床病理因素的获取

本研究从病历中获得乳腺癌患者的临床病理信息,包括年龄、T分期、N分期、Ki67、ER、PR和HER-2等。病理学上将ER和PR阳性定义为

$\geq 1\%$  的肿瘤细胞具有核染色阳性;免疫组化染色为 3 的肿瘤被认为是 HER2 阳性,染色为 1 的肿瘤被认为是 HER2 阴性;单结果为 2+ 的肿瘤需要通过原位杂交检测进一步确认<sup>[15]</sup>。Ki67 的临界值为 20%。

### 1.2.3 pCR 的组织病理学评估和定义

乳腺癌患者 NAC 后 pCR 的组织病理学评估由两名具有 5 年以上乳腺病理学诊断经验的医生独立进行,评估时两位医生均不知晓患者的临床信息与 MRI 结果。若评估结果有分歧,可通过讨论达成共识。pCR 被定义为乳腺和腋窝淋巴结均无残留浸润性癌症,而在某些情况下允许原位癌的存在。

### 1.2.4 影像组学分析方法

#### 1.2.4.1 总体分析流程

本研究分析流程包括图像亚区分割、特征提取、模型建立与模型效能验证评价四个步骤。

#### 1.2.4.2 肿瘤亚区分割和影像组学特征提取

本研究采用 nii 格式将图像导入 ITKSNAP 软件(version 3.8.0)后,由一名工作 5 年的影像科医生进行乳腺癌感兴趣区域(region of interest, ROI)的勾画,勾画时未了解患者的临床特征,完成后再由另一位工作 8 年的影像科医生对 ROI 进行确认。由于影像上的肿瘤亚区很难从视觉上被定义,本研究采用 K-means 算法<sup>[16]</sup>对亚区按信号强度进行聚类。在患者总体水平上,本研究测试 2 到 8 个聚类亚区数,并以 Calinski-Harabasz(CH)值作为选择最佳聚类数的标准。CH 值通过计算亚区各点与亚区中心的距离平方和来衡量亚区的紧密度,通过计算亚区中心点与数据集中心点距离平方和来度量数据集的分离度,CH 值由分离度与紧密度的比值得到。CH 越大代表着亚区自身越紧密,亚区与亚区之间越分散,即更优的聚类结果。

然后将 MRI 图像和亚区 ROI 的体素大小重新采样为  $1\text{ mm}\times 1\text{ mm}\times 1\text{ mm}$ ,灰度值分别进行离散化和归一化。并使用 PyRadiomics 从各亚区 ROI 中提取影像组学特征<sup>[17]</sup>。对于每个亚区域,使用纹理分析和小波分解方法将区域体积、形状、强度和纹理量化为 1 834 个影像组学特征,包括形状特征、一阶直方图特征、纹理特征(灰度共生矩阵特征、灰度依赖矩阵特征、灰度级长矩阵特征、灰度级带矩阵特征和邻域灰度差矩阵特征)。

#### 1.2.4.3 影像组学特征选择与模型构建

为了构建亚区域预测模型,对各亚区影像组学特征进行 Mann-Whitney  $U$  检验,保留  $P$  值小于 0.05 的特征。随后,由于特征之间存在相关性,本研究对  $U$  检验后的各亚区影像组学特征进行 Spearman 相关性分析,去除相关系数 $>0.9$  的高度相关性特征<sup>[18]</sup>。最后,使用最小绝对值收敛和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)算法来选择提取的特征,5 倍交叉验证选择最佳 Lambda 值,以确定各亚区最佳特征子集<sup>[19]</sup>。基于以上筛选的最优特征,通过逻辑回归构建影像组学预测模型。在训练集中,以 NAC 后 pCR 和非 pCR 为因变量,各亚区模型共同纳入多因素逻辑回归构建亚区总模型并使用列线图可视化。

#### 1.2.4.4 模型效能评价

在模型判别能力上,使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)的曲线下面积(area under curve, AUC)、灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值对所有模型进行评估,校准曲线评价模型的校准能力以及临床决策曲线用于评价模型临床实用性。

本研究还评价了亚区总模型的预后性能:通过亚区总模型预测分类,将患者分为 pCR 组和未 pCR 组,并以无病生存期与生存状态为结局,采用 KM 曲线分析评估 pCR 与亚区总模型的预后能力。

### 1.3 统计学处理

采用 R 软件进行统计分析。分类变量以  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验比较训练集及验证集之间分类变量是否有显著性差异;连续性变量若满足正态分布的采用独立样本  $t$  检验,以  $\bar{x}\pm s$  形式表达;否则以中位数和四分位数  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用 Mann-Whitney  $U$  检验比较两组之间的差异有无统计学意义。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 训练集与测试集临床病理特征比较

训练集 108 例患者中,未 pCR 患者 74 例,pCR 患者 34 例;验证集 47 例患者中,未 pCR 患者 36 例,pCR 患者 11 例。训练集和验证集中所有的临床病理因素在不同结局中差异无统计学意义( $P$  均 $>0.05$ )。见表 1。

表1 训练集与验证集的临床病理特征统计  
Table 1 Clinical pathological feature statistics of training set and validation set

临床特征 <sup>a</sup>	训练集( $n=108$ )	验证集( $n=47$ )	$P$
年龄/岁	47.6±8.73	50.1±9.65	0.658
T分期			0.487
T1	5(4.6)	2(4.3)	
T2	86(79.6)	32(68.1)	
T3	10(9.3)	6(12.8)	
T4	7(6.5)	7(14.9)	
N分期			0.257
N0	39(36.1)	16(34.0)	
N1	59(54.6)	26(55.3)	
N2	7(6.5)	4(8.5)	
N3	3(2.8)	1(2.1)	
ER			0.718
阴性	51(47.2)	20(42.6)	
阳性	57(52.8)	27(57.4)	
PR			0.394
阴性	57(52.8)	29(61.7)	
阳性	51(47.2)	18(38.3)	
HER2			>0.999
阴性	72(66.7)	31(66.0)	
阳性	36(33.3)	16(34.0)	
Ki-67			0.773
<20%	48(44.4)	19(40.4)	
≥20%	60(55.6)	28(59.6)	
无病生存期/d	1 333(944,1 650)	1 379(992,1 606)	0.680
生存状态			0.654
未转移复发	79(73.1)	32(68.1)	
转移复发	29(26.9)	15(31.9)	

注:<sup>a</sup> 年龄数据以  $\bar{x}\pm s$  形式表示;无病生存期数据以  $M(P_{25}, P_{75})$  形式表示;其他临床特征数据均以  $n(\%)$  形式表示。

## 2.2 亚区个数选择

当聚类簇数为5时,CH值最高,为116 452.763 6。

见图1。图2从矢状位与横断位详细展示了1例患者的聚类后各个亚区的分布状况。

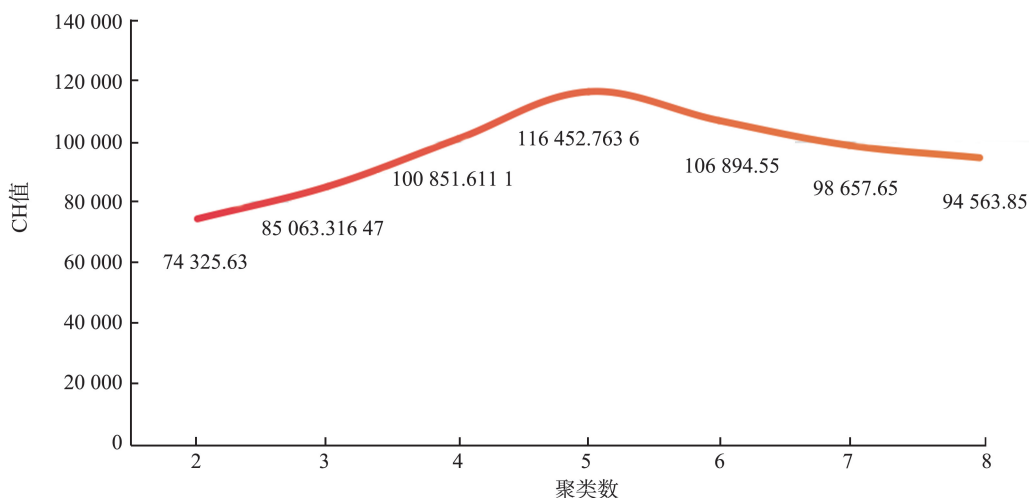


图1 2到8个聚类的CH值折线图

Figure 1 Line graph of CH values for 2 to 8 clusters

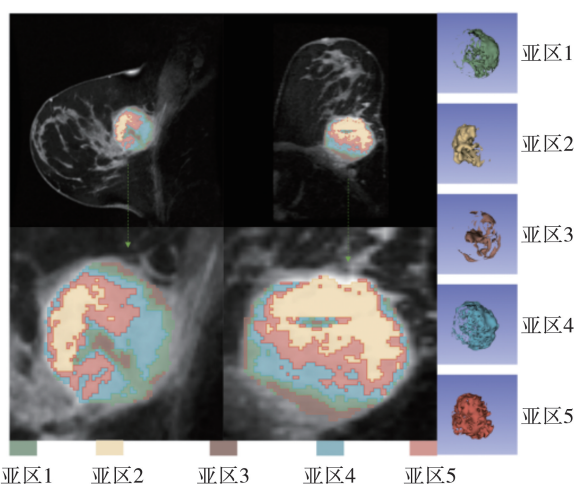


图2 聚类后详细亚区的案例图;患者,女,52岁,TNM分期为T2N1M0,肿瘤分子分型为HER2富集型

Figure 2 A detailed case of subregions after clustering. The female patient was 52 years old, with a TNM staging of T2N1M0 and a tumor molecular subtype of HER2 enrichment

### 2.3 影像组学特征提取与选择

提取每位患者5个亚区的9175个影像组学

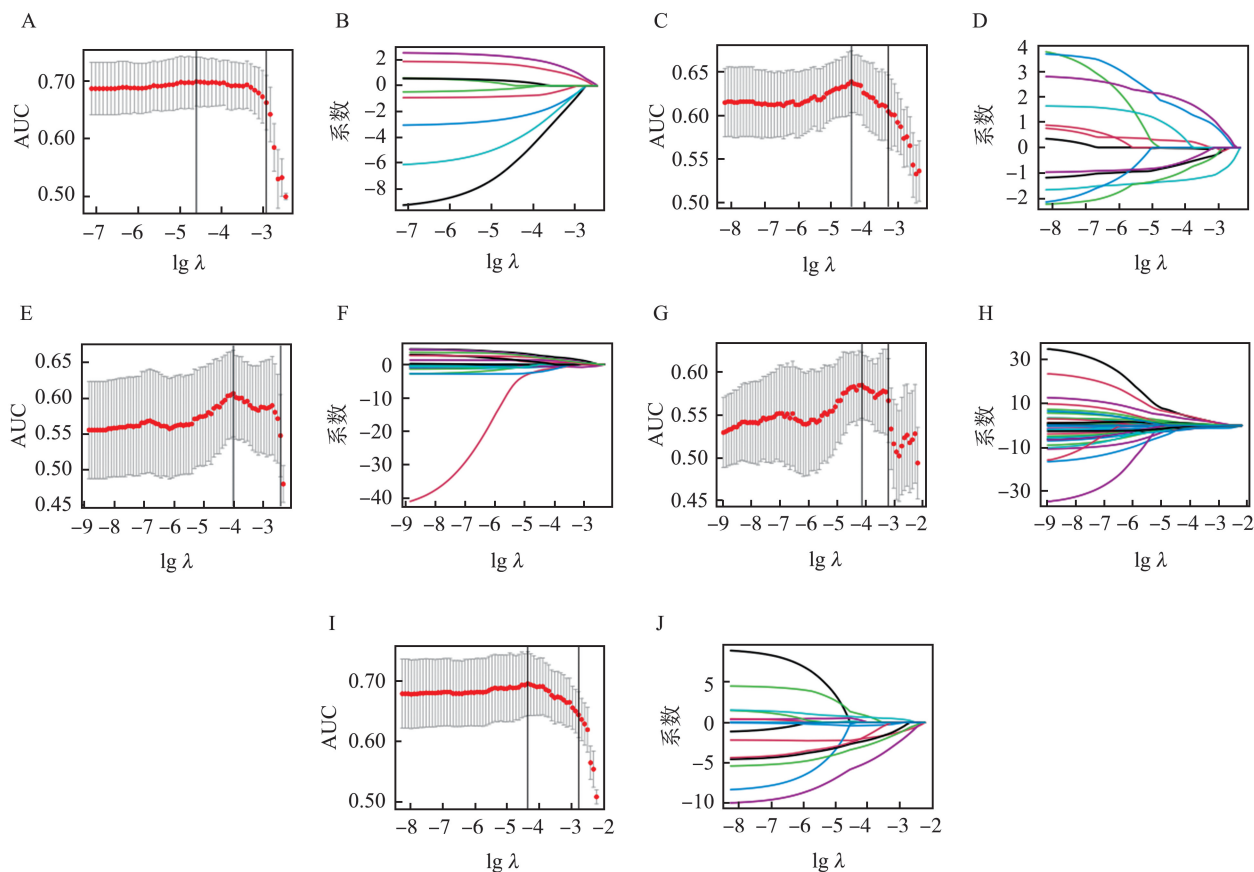


图3 LASSO 特征选择过程

A、B:亚区1影像组学特征筛选过程;C、D:亚区2影像组学特征筛选过程;E、F:亚区3影像组学特征筛选过程;G、H:亚区4影像组学特征筛选过程;I、J:亚区5影像组学特征筛选过程。

Figure 3 LASSO feature selection process

A-B: Screening process of radiomics features in subregion 1; C-D: Screening process of radiomics features in subregion 2; E-F: Screening process of radiomics features in subregion 3; G-H: Screening process of radiomics features in subregion 4; I-J: Screening process of radiomics features in subregion 5.

特征,首先使用 Min-Max 归一化对所有特征进行标准化,将特征量纲拉伸到 0 和 1 之间;其次对标准化后的特征进行 Mann-Whitney  $U$  检验,筛选出  $P < 0.05$  的 14 个亚区 1 影像组学特征、24 个亚区 2 影像组学特征、94 个亚区 3 影像组学特征、138 个亚区 4 影像组学特征与 34 个亚区 5 影像组学特征;再次,对这些特征进行 Spearman 相关系数分析,筛选出 Spearman 相关系数小于 0.9 的 10 个亚区 1 影像组学特征、12 个亚区 2 影像组学特征、21 个亚区 3 影像组学特征、34 个亚区 4 影像组学特征与 16 个亚区 5 影像组学特征;最后使用 5 折交叉验证的 LASSO 算法对特征进行进一步筛选。5 折交叉验证以 AUC 为衡量标准,取其最高值时的 Lambda 值,筛选出 9 个亚区 1 影像组学特征、9 个亚区 2 影像组学特征、13 个亚区 3 影像组学特征、17 个亚区 4 影像组学特征与 11 个亚区 5 影像组学特征用于后续的模式建立。LASSO 的特征选择过程见图 3。

## 2.4 影像组学亚区总模型的建立

本研究使用机器学习算法逻辑回归进行5个亚区单模型的建立。首先在Python中建立基础模型;然后使用5折交叉验证与网格搜索方法,寻找模型最佳参数;最后将亚区单模型的预测值进行重新整合,建立亚区总模型,并用列线图进行可视化,见图4A。列线图可视化了一位患者的模型预测结果,知

晓患者的5个亚区预测得分后对应得到亚区总模型得分,此患者的142总分对应预测概率为0.0826,列线图提示此患者的pCR率较低,可根据临床信息与医生经验进行治疗方案的改变。校准曲线表明,亚区总模型对pCR状态的预测概率与训练集和验证集中实际观察结果具有良好的一致性,见图4B、4C。

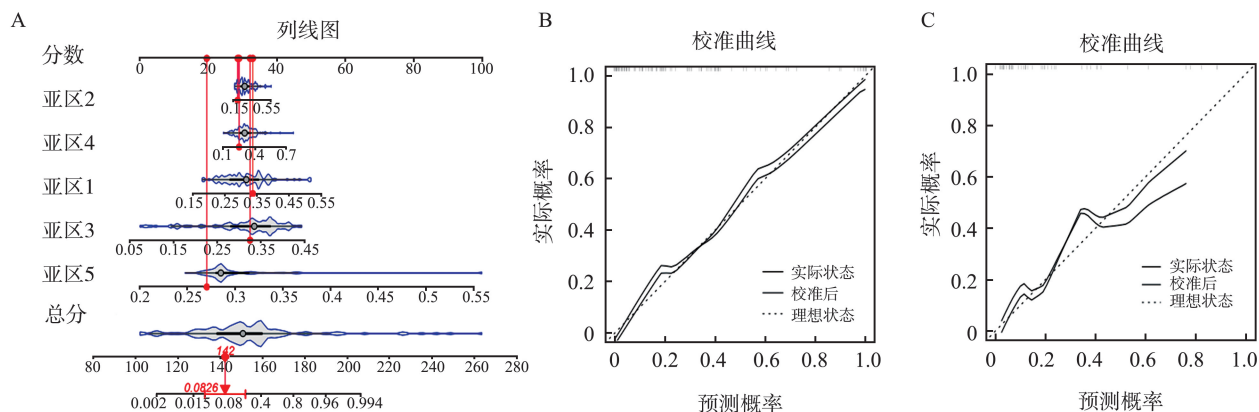


图4 列线图的建立与亚区总模型的校准能力验证

A: 列线图预测实例; B: 训练集的校准曲线; C: 验证集的校准曲线。

Figure 4 Establishment of nomogram and validation of calibration ability of subregion total model

A: Prediction example of nomogram; B: Calibration curve of the training set; C: Calibration curve of the validation set.

## 2.5 影像组学亚区总模型的验证

亚区总模型在判别能力方面表现突出,可用于准确预测pCR状态,模型的具体判别指标见表2。训练集与验证集中的AUC分别为0.898(0.839~0.957)和0.828(0.695~0.961),高于所有的单亚区影像组学模型,而Delong检验发现所

有的亚区单模型与亚区总模型之间差异有明显的统计学意义( $P < 0.05$ )。见图5A、5B。

从临床决策曲线上可以发现,当风险阈值在0~95%区间时,亚区总模型的临床净获益大于所有的亚区单模型。见图5C。

表2 所有模型的训练集与验证集的具体判别指标

Table 2 Specific discriminative indicators of the training set and validation set for all models

模型	准确度	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	数据集
亚区1模型	0.731	0.713	0.599~0.826	0.676	0.757	0.561	0.836	训练集
亚区1模型	0.745	0.691	0.517~0.865	0.636	0.778	0.467	0.875	验证集
亚区2模型	0.713	0.716	0.610~0.822	0.618	0.757	0.538	0.812	训练集
亚区2模型	0.723	0.651	0.462~0.840	0.545	0.778	0.429	0.848	验证集
亚区3模型	0.648	0.705	0.604~0.807	0.765	0.595	0.464	0.846	训练集
亚区3模型	0.681	0.671	0.479~0.864	0.636	0.694	0.389	0.862	验证集
亚区4模型	0.611	0.738	0.645~0.831	0.941	0.459	0.444	0.944	训练集
亚区4模型	0.660	0.709	0.523~0.895	0.727	0.639	0.381	0.885	验证集
亚区5模型	0.833	0.850	0.766~0.934	0.882	0.811	0.682	0.937	训练集
亚区5模型	0.723	0.795	0.659~0.931	0.909	0.667	0.455	0.960	验证集
亚区总模型	0.842	0.898	0.839~0.957	0.764	0.878	0.742	0.890	训练集
亚区总模型	0.723	0.828	0.695~0.961	0.909	0.666	0.756	0.924	验证集

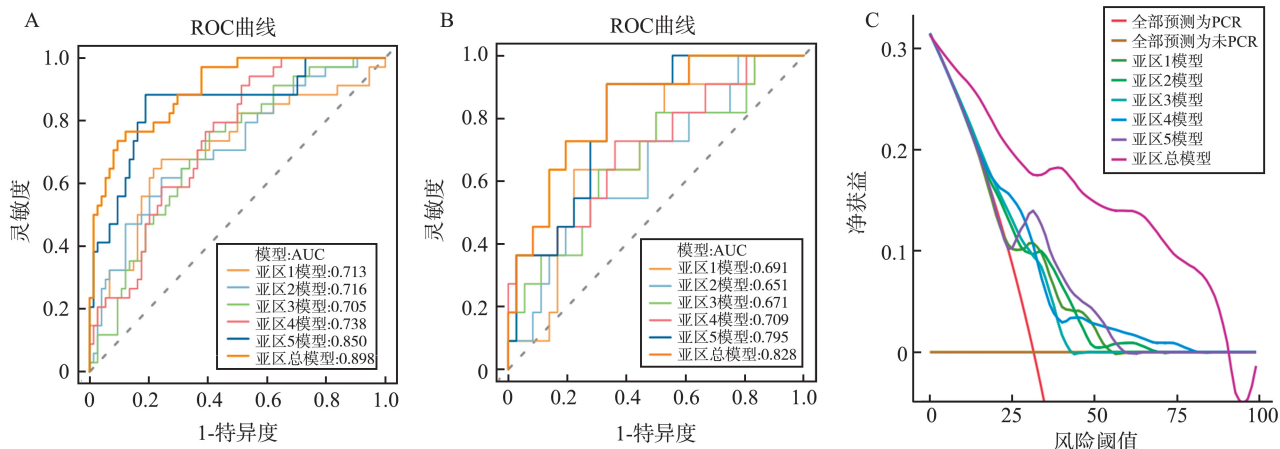


图5 ROC曲线与临床决策曲线评价所有模型的效能

A: 训练集的ROC曲线; B: 验证集的ROC曲线; C: 训练集的临床决策曲线。

Figure 5 The performance of all models was evaluated using ROC curves and clinical decision curves

A: ROC curve of the training set; B: ROC curve of the validation set; C: Clinical decision curve of the training set.

Kaplan-Meier 生存分析表明, pCR 组和未 pCR 组之间有显著生存差异 ( $P=0.021$ ), 亚区总模型预

测为 pCR 和无 pCR 有明显生存差异 ( $P=0.042$ ), 见图 6。

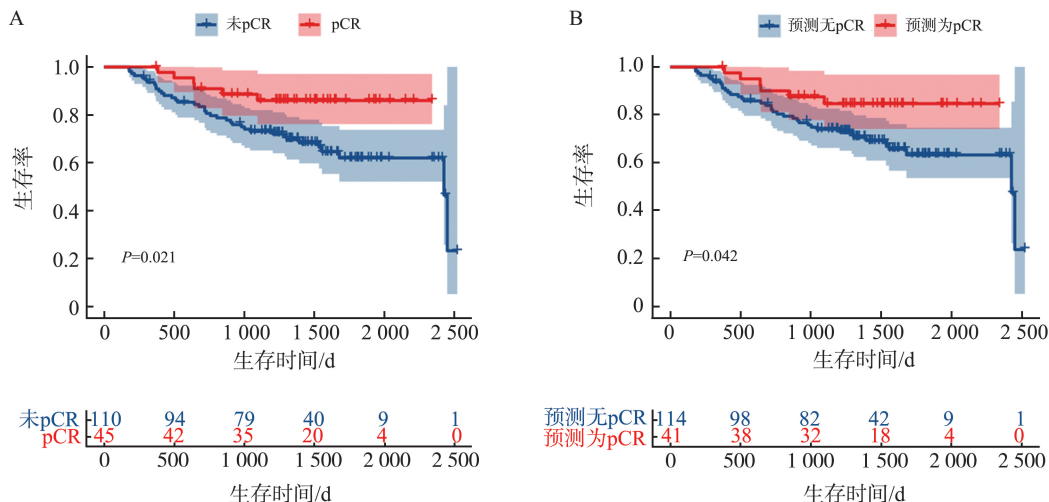


图6 基于Kaplan-Meier的生存分析

A: pCR 组和未 pCR 组的 Kaplan-Meier 曲线图; B: 亚区总模型预测为 pCR 和无 pCR 的 Kaplan-Meier 曲线图。

Figure 6 Kaplan-Meier-based survival analysis

A: Kaplan-Meier curve plot of the pCR group and the non-pCR group; B: Kaplan-Meier curve of pCR group and non-pCR group predicted by the sub-regional total model.

### 3 讨论

准确预测乳腺癌患者 NAC 后的 pCR 状态对于在临床上制定患者治疗计划和优化患者整体管理至关重要。在本研究中, 基于对比增强 MRI, 利用 K-means 算法划分最佳亚区, 提取高通量影像组学特征, 用于构建亚区总模型, 预测乳腺癌患者 NAC 后的 pCR 状态, 结果发现亚区总模型在判别能力、校准能力、临床实用性与预后能力上表现良好。在临床实践中, 使用亚区总模型预测为 pCR 的患者应该积极接受 NAC, 采用强化随访策略以提高生存率

和生活质量。

乳腺癌患者 NAC 后 pCR 状态的预测生物标志物一直是研究重点, 但不是所有的预测生物标志物都适用于临床实践。首先应该考虑预测生物标志物的可及性<sup>[20]</sup>。基因组合作为对 NAC 反应的预测生物标志物, 其潜在价值也得到评估, 并取得了有意义的结果。但其所需的基因特征较多, 且由于基因测序成本高昂, 因此尚未被广泛应用于临床实践<sup>[21-22]</sup>。目前利用影像组学预测乳腺癌 NAC 后 pCR 的研究进展迅速, 许多研究者应用 NAC 前的影像资料进行 pCR 预测, 多图像融合预测模型的效能稳定且效果较好<sup>[23-24]</sup>; 虽然这些研究可以从无

创、宏观、整体上解析肿瘤特征,但忽视了肿瘤内异质性,模型的特征可解释性较差,导致无法了解具体区域的预测能力,对治疗反应的预测价值有限。亚区影像组学分析是一种基于影像组学的新技术,能够利用定量影像学标志,全面且非侵入性地揭示肿瘤微环境的特性。通过可视化并量化肿瘤内部的异质性,可以更深入地理解肿瘤的生长和进展机制。如果将肿瘤视作一个复杂的自然生态系统,其内部异质类似于生态系统的各个生物群落,每个群落遵循优胜劣汰原则并在环境压力下表现出不同的繁衍和抵抗特性,这与肿瘤的治疗反应和预后紧密相关。以往通过穿刺活检来验证肿瘤内部的异质性,然而小样本组织无法完全揭示其复杂性,同时受限于患者的配合程度和操作者的熟练程度。本研究结果表明,亚区总模型在判别能力与临床实用性方面表现突出,在训练集与验证集中的 AUC 分别为 0.898(0.839~0.957)和 0.828(0.695~0.961),高于所有单亚区影像组学模型,DeLong 检验发现所有的亚区单模型与亚区总模型之间差异有统计学意义。临床决策曲线表明,当风险阈值在 0~95%时,亚区总模型的临床净获益大于所有的亚区单模型。同时本研究还发现,亚区总模型预测结局也是预后因子,可以替代 pCR 在 NAC 前无侵入地表征患者预后,其他研究得出的结论相似,Shi 等<sup>[25]</sup>将肿瘤异质性的指数添加到模型中,所生成的组合模型在所有验证集中显示出最高的性能,3 个外部测试数据集的 AUC 值分别为 0.87、0.85 和 0.83。此外,决策曲线分析表明,在 3 个外部测试数据集的广泛潜在阈值范围内,组合模型可以获得比其他模型更高的净获益,表明亚区影像组学分析策略的有效性和泛化性。

本研究使用乳腺肿瘤内异质性影像组学特征建立了 NAC 治疗反应的预测模型,该模型在判别能力、校准和临床实用性方面都有较好的表现。但其也有局限性:①这是一项回顾性分析,在人群选择方面存在潜在偏倚,为了研究基于 MRI 的乳腺肿瘤异质性定量测量,应进行进一步的前瞻性分析;②仅使用增强造影峰值阶段的 MRI 图像不能全面反映乳腺癌的内部异质性,这可能会在临床应用中引入影响泛化的分析偏倚;③手动勾画肿瘤可能会影响影像组学特征的稳定性,需采用自动化和准确的肿瘤分割方法,这不仅可以提高定量成像分析的效率,还可以确保过程的稳定性和一致性。

综上所述,本研究开发的综合模型整合 5 个乳腺肿瘤亚区的影像组学特征,在预测乳腺癌患者对

NAC 的病理完全反应方面取得了可靠性能。

## 参考文献:

- [1] 初竹秀, 赵文静, 李小燕, 等. 218 例女性乳腺癌患者行新辅助化疗及伴随分子标志物改变的临床价值[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(9): 130-139. CHU Zhuxiu, ZHAO Wenjing, LI Xiaoyan, et al. Significance of neoadjuvant chemotherapy and molecular marker changes in 218 women with breast cancer[J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2021, 59(9): 130-139.
- [2] Haque W, Verma V, Hatch S, et al. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 170(3): 559-567.
- [3] Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, et al. The clinical significance of breast-only and node-only pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy (NACT): a review of 20, 000 breast cancer patients in the national cancer data base (NCDB)[J]. Ann Surg, 2018, 268(4): 591-601.
- [4] Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(12): 2838-2848.
- [5] Lüönd F, Tiede S, Christofori G. Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression[J]. Br J Cancer, 2021, 125(2): 164-175.
- [6] Wu J, Cao GH, Sun XL, et al. Intratumoral spatial heterogeneity at perfusion MR imaging predicts recurrence-free survival in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. Radiology, 2018, 288(1): 26-35.
- [7] Whybra P, Zwanenburg A, Andrearczyk V, et al. The image biomarker standardization initiative: standardized convolutional filters for reproducible radiomics and enhanced clinical insights[J]. Radiology, 2024, 310(2): e231319. doi:10.1148/radiol.231319.
- [8] 焦光丽, 石子馨, 陈蓉, 等. 基于增强 CT 影像组学预测卵巢癌患者铂类药物敏感性[J]. 山东大学学报(医学版), 2023, 61(12): 62-69. JIAO Guangli, SHI Zixin, CHEN Rong, et al. Radiomics of enhanced CT in predicting the response to platinum-based chemotherapy for ovarian cancer[J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2023, 61(12): 62-69.

- [9] Qi YJ, Su GH, You C, et al. Radiomics in breast cancer: current advances and future directions[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(9): 101719. doi:10.1016/j.xcrm.2024.101719.
- [10] 王浩天, 于韬, 徐姝. MRI 影像组学在乳腺癌新辅助化疗中应用的研究进展[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2023, 34(12): 892-896.  
WANG Haotian, YU Tao, XU Shu. Research progress on the application of MRI radiomics in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. *Journal of China Clinic Medical Imaging*, 2023, 34(12): 892-896.
- [11] 张琦, 林青, 王海波, 等. 乳癌新辅助化疗 DCE-MRI 预测病理完全缓解的应用价值[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2023, 59(6): 840-844.  
ZHANG Qi, LIN Qing, WANG Haibo, et al. Application of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in prediction of pathological complete response of breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy[J]. *Journal of Qingdao University (Medical Sciences)*, 2023, 59(6): 840-844.
- [12] Verma R, Correa R, Hill VB, et al. Tumor habitat-derived radiomic features at pretreatment MRI that are prognostic for progression-free survival in glioblastoma are associated with key morphologic attributes at histopathologic examination; a feasibility study[J]. *Radiol Artif Intell*, 2020, 2(6): e190168. doi:10.1148/ryai.2020190168.
- [13] Xie CY, Yang PF, Zhang XB, et al. Sub-region based radiomics analysis for survival prediction in oesophageal tumours treated by definitive concurrent chemoradiotherapy[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 289-297. doi:10.1016/j.ebiom.2019.05.023.
- [14] Feng SQ, Yin JD. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging radiomics analysis based on intratumoral subregions for predicting luminal and nonluminal breast cancer[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2023, 13(10): 6735-6749.
- [15] Ivanova M, Porta FM, D'Ercole M, et al. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer[J]. *Virchows Arch*, 2024, 484(1): 3-14.
- [16] Cheng DD, Huang JL, Zhang SL, et al. K-means clustering with natural density peaks for discovering arbitrary-shaped clusters[J]. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst*, 2024, 35(8): 11077-11090.
- [17] van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e104-e107.
- [18] Pripp AH. Pearson's or Spearman's correlation coefficients[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2018, 138(8). doi:10.4045/tidsskr.18.0042.
- [19] Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso: a retrospective[J]. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol*, 2011, 73(3): 273-282.
- [20] Zhang JQ, Wu Q, Yin W, et al. Development and validation of a radiopathomic model for predicting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 431. doi:10.1186/s12885-023-10817-2.
- [21] Bertucci F, Finetti P, Viens P, et al. EndoPredict predicts for the response to neoadjuvant chemotherapy in ER-positive, HER2-negative breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2014, 355(1): 70-75.
- [22] Straver ME, Glas AM, Hannemann J, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119(3): 551-558.
- [23] Jiang M, Li CL, Luo XM, et al. Ultrasound-based deep learning radiomics in the assessment of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 147: 95-105. doi:10.1016/j.ejca.2021.01.028.
- [24] Huang YH, Zhu T, Zhang XL, et al. Longitudinal MRI-based fusion novel model predicts pathological complete response in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a multicenter, retrospective study[J]. *EclinicalMedicine*, 2023, 58: 101899. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101899.
- [25] Shi ZW, Huang XM, Cheng ZL, et al. MRI-based quantification of intratumoral heterogeneity for predicting treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Radiology*, 2023, 308(1): e222830. doi:10.1148/radiol.222830.

(编辑:相峰)