

乳腺癌新辅助治疗反应性的关联因素及多模态影像学模型预测研究

刘立群^{1,2}, 黄德钦^{1,2}, 汪美龄^{1,2}, 张训浩³, 马新颖³, 徐世星³, 赵卫红²

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心肿瘤内科, 北京 100853; ³南开大学医学院, 天津 300071

摘要: **背景** 新辅助治疗已成为乳腺癌综合治疗的重要组成部分, 乳腺超声与增强磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)均是预测病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的良好检查技术, 但单一技术预测效果欠佳。**目的** 构建多模态影像学预测模型, 评估其对乳腺癌新辅助治疗后pCR的预测性能。**方法** 收集2022年1月1日—12月31日在解放军总医院第一医学中心接受新辅助治疗的乳腺癌患者的临床、超声及病理资料, 并在乳腺MRI图像上对病灶进行手动标注。基于术后病理结果, 将患者分为完全缓解组(pCR组)和非完全缓解组(non-pCR组)。基于免疫组化指标、超声及MRI影像特征参数, 采用Logistic回归方法构建多模态影像学预测模型, ROC分析评价训练集和验证集的预测能力, 通过校准曲线验证模型的准确性, 应用决策曲线分析(DCA曲线)评估模型的临床实用度。最后构建列线图以可视化模型结果。**结果** 共纳入153例患者, 其中42例(27.45%)达pCR, 通过LASSO回归、单因素、多因素Logistic回归筛选出6个与pCR相关的关键特征, 分别为表皮生长因子受体2、细胞核增殖指数、术前时间信号强度曲线、术前表观扩散系数值、核磁基线肿瘤最大体积、超声治疗早期与术前肿瘤最大面积变化率。结合这些特征构建出多模态影像学预测模型, 训练集、验证集的AUC值分别为0.866(95% CI: 0.797~0.935)、0.822(95% CI: 0.702~0.943), 提示与单模态技术模型比较, 多模态影像学预测模型具有较好的预测效能。**结论** 经验证, 多模态影像学预测模型可准确预测接受新辅助治疗后乳腺癌患者实现pCR的概率, 为制定个体化治疗方案提供循证依据, 从而有助于优化治疗决策。

关键词: 乳腺癌; 新辅助治疗; 病理完全缓解; 多模态影像学分析技术; 预测模型

中图分类号: R737.9

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)04-0391-10

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.24120902

引用本文: 刘立群, 黄德钦, 汪美龄, 等. 乳腺癌新辅助治疗反应性的关联因素及多模态影像学模型预测研究 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (4): 391-400.

Associated factors and multimodal radiomics modeling for treatment response to neoadjuvant therapy in breast cancer

LIU Liqun^{1,2}, HUANG Deqin^{1,2}, WANG Meiling^{1,2}, ZHANG Xunhao³, MA Xinying³, XU Shixing³, ZHAO Weihong²

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Oncology, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³Medical College of Nankai University, Tianjin 300071, China

Corresponding author: ZHAO Weihong. Email: zhaowh0818@163.com

Abstract: Background Neoadjuvant therapy has become an integral component of comprehensive breast cancer treatment. Both breast ultrasound and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) serve as valuable diagnostic techniques for predicting pathological complete response (pCR). However, the predictive performance of either modality alone remains suboptimal. The integration of these two imaging modalities with pathological characteristics demonstrates enhanced predictive efficacy for neoadjuvant therapy outcomes, exhibiting a promising synergistic effect. **Objective** To develop a multimodal imaging-based predictive model for efficient and accurate assessment of pCR rates following neoadjuvant therapy in breast cancer. **Methods** Clinical, ultrasonographic, and pathological data from breast cancer patients undergoing neoadjuvant therapy in the First Medical Center of PLA General Hospital from January 1 to December 31, 2022 were retrospectively collected, with manual lesion segmentation performed on breast MRI images. Patients were stratified into pCR and non-pCR groups based on postoperative histopathological evaluation. Based on immunohistochemical indicators, ultrasound, and MRI imaging feature parameters, a multimodal imaging predictive model was constructed using logistic regression analysis. The predictive performance of the model was evaluated in both training and validation cohorts through ROC analysis. Calibration curves were employed to verify the accuracy of model predictions, while decision curve analysis (DCA) was applied to assess the clinical practicality of the model. Finally, a clinically applicable nomogram was constructed to facilitate model interpretation and implementation. **Results** A total of 153 patients were included in this study, with 42 cases (27.45%) achieving pCR. Through LASSO regression combined with

收稿日期: 2024-12-09

第一作者: 刘立群, 硕士, 医师。Email: llq1968557059@163.com

通信作者: 赵卫红, 博士, 主任医师。Email: zhaowh0818@163.com

univariate and multivariate logistic regression analyses, 6 key predictive features significantly associated with pCR were identified: human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status, Ki-67 proliferation index, pretreatment time-signal intensity curve parameters, pretreatment apparent diffusion coefficient (ADC) values, baseline MRI-derived maximum tumor volume, and the rate of change in maximum tumor area between early-treatment ultrasound and pretreatment measurements. A multimodal imaging predictive model was developed by integrating these features, yielding AUC values of 0.866 (95% CI: 0.797 - 0.935) and 0.822 (95% CI: 0.702 - 0.943) for the training and validation cohorts, respectively. These findings suggested that compared with unimodal technology-based models, the multimodal imaging predictive model demonstrated superior predictive performance.

Conclusion The multimodal imaging-based predictive model has been clinically validated to provide accurate probabilistic estimation of pCR attainment in breast cancer patients undergoing neoadjuvant therapy, thereby offering evidence-based decision support for personalized treatment planning and therapeutic optimization.

Keywords: breast cancer; neoadjuvant therapy; pathological complete response; multimodal imaging analysis; forecasting model

Cited as: Liu LQ, Huang DQ, Wang ML, et al. Associated factors and multimodal radiomics modeling for treatment response to neoadjuvant therapy in breast cancer[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(4): 391-400.

我国女性乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势。2022年我国国家癌症中心的统计结果显示,乳腺癌新发病例35.72万例,在女性癌症中仅次于肺癌,占比为15.6%^[1]。这一数据表明乳腺癌已严重威胁中国女性的健康。随着新型药物、新技术的不断涌现,乳腺癌的治疗策略已从单一的手术治疗拓展至包括化疗、内分泌治疗、靶向治疗和免疫治疗等在内多种治疗手段相结合的综合治疗模式,显著改善了乳腺癌患者的预后。新辅助治疗可以实现降期保乳、获得体内药敏反应信息以及指导后续治疗的目标,并对新辅助治疗后疗效不佳者,给予强化或个体化治疗以改善其预后^[2],因此新辅助治疗逐渐成为乳腺癌综合治疗的一个重要组成部分。影像学检查在新辅助治疗疗效评估中具有重要价值,其中乳腺超声和钼靶检查作为传统影像学方法已得到广泛应用。而乳腺增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)凭借其独特的优势,已逐渐成为关键评估手段。钼靶在检测钙化方面具有优势,但其应用存在一定局限性。该技术在欧美国家筛查中广泛应用,但由于亚洲女性乳腺组织密度普遍较高,导致钼靶的敏感性显著降低^[3]。此外,该技术还存在电离辐射风险,随着无辐射检查技术的发展,其作为一线筛查手段的临床价值受到了挑战。乳腺超声具有无创、操作简便、经济等优势,适用于大规模筛查,但存在主观性强、缺乏统一标准等问题,难以进行质量控制,评估准确性较低。研究数据表明,乳腺超声在预测病理完全缓解(pathological complete response, pCR)方面的效能有限^[4],这主要源于其对肿瘤微环境变化的评估能力有限。相比之下,乳腺增强MRI在疗效评估中展现出显著优势。其具有客观性强、多参数成像、多序列扫

描等特点,能够提供全面的肿瘤特征信息,其预测pCR的效能优于超声^[5],已成为当前主要的影像学评估方法。然而,该方法仍存在一定局限性,乳腺癌新辅助治疗的疗效评估具有显著的分子分型依赖性,不同分子亚型的治疗反应模式存在显著差异。如HER-2过表达型、三阴性乳腺癌可能表现为向心性退缩^[6],而Luminal型乳腺癌则倾向于非向心性退缩^[7],这种差异在影像学表现与临床实际之间可能产生不一致性;此外,乳腺增强MRI对医师的阅片能力要求较高,复杂的影像学特征对临床医师不够友好,这可能限制其在临床实践中的推广应用。为克服上述局限性,本研究旨在建立一种适用于临床医师的简便、快捷的多模态影像学预测模型。该模型融合了乳腺超声的形态学参数、MRI的功能学特征以及关键免疫组化指标,旨在提高新辅助治疗疗效评估的准确性和临床实用性。同时,采用列线图对模型进行可视化呈现,为临床医师提供直观的决策支持工具。这一研究设计不仅弥补了单一影像学方法的不足,也为优化新辅助治疗疗效评估体系提供了新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性病例对照研究,纳入2022年1月1日—2022年12月31日于解放军总医院第一医学中心接受新辅助治疗且具有完整临床病理影像学资料的乳腺癌患者。纳入标准:(1)年龄18~75岁的女性;(2)组织学证实浸润性乳腺癌;(3)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分0~1分,预期生存期≥12周;(4)接受新辅助治疗周期数≥2周期;(5)至少有2次以上乳腺超声、乳腺磁共振平扫+增强检查;(6)病历资料完整,签署知情同意

书。排除标准：(1)治疗前发生远处转移；(2)曾进行抗肿瘤治疗；(3)有严重的器官衰竭和钆对比剂过敏史；(4)哺乳期、妊娠期和乳房整形手术史；(5)研究者认为不宜参加本研究的其他情况。本研究经解放军总医院第一医学中心医学伦理委员会审查(伦审第S2024-407-01)，所收集的患者数据均符合国家法律法规及相关政策要求。由于为回顾性研究，解放军总医院医学伦理委员会批准本研究免除提供书面知情同意书。

1.2 病理学指标及免疫组化

1.2.1 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 无染色或 $\leq 10\%$ 的浸润癌细胞呈现不完整、微弱细胞膜染色为HER-2阴性； $> 10\%$ 的浸润癌中出现弱-中等度强度、完整细胞膜染色或 $\leq 10\%$ 的浸润癌呈现强烈而完整的细胞膜染色为HER-2结果不确定，需进一步行荧光原位杂交检测； $> 10\%$ 的浸润癌细胞上呈现强、完整、均匀的细胞膜染色为HER-2阳性^[8]。

1.2.2 激素受体表达 按照2020年ASCO/CAP检测指南，ER、PR免疫组化的阳性阈值为 $\geq 1\%$ ^[9]。

1.2.3 细胞核增殖指数(Ki-67) 根据2021年“乳腺癌Ki-67国际工作组评估指南”将 $\geq 30\%$ 视为高表达^[10]。

1.3 疗效评估方法

肿瘤化疗疗效评估根据新辅助疗效终点标准化(NeoSTEEP)工作组定义的pCR——新辅助全身治疗后完全切除的乳腺标本和所有取样的区域淋巴结HE染色显示无残留浸润性癌^[11]。根据该定义将患者分为两组，完全病理缓解组(pCR组)和非完全病理缓解组(non-pCR组)。

1.4 乳腺超声检查方法

常规超声采用ACUSONS2000超声诊断仪，9L4线阵探头，分别于基线期、治疗早期和术前3个时间点收集乳腺超声检查数据，测量病灶两条相互垂直的最大肿瘤径线(a和b)，并计算病灶最大面积($S=a \times b$)，主要分析指标计算公式：超声治疗早期与术前肿瘤最大径变化率(uLD3)=(治疗中期肿瘤最大径-术前肿瘤最大径)/治疗中期肿瘤最大径。

1.5 乳腺MRI检查方法及图像分析

1.5.1 检查方法 采用美国GE Discovery 3.0 T MR扫描仪，乳腺专用8通道相控阵乳腺线圈。患者取俯卧位，行双侧乳腺平扫和动态增强MRI检查。成像方案持续18 min，包括4个脉冲序列：弥散加权成像(DWI)、T2加权成像(T2WI)、T1加权成像(T1WI)

和动态对比度增强(DCE)。T1WI和DCE图像具有完全相同的几何位置，各向同性空间分辨率为 $1.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm}$ ，轴向视图有192个分区，最小TR/TE，翻转角度为 120° 。DCE扫描连续重复6个阶段，每个阶段持续120 s。预造影剂期结束后，以 2 mL/s 的速度， 0.1 mmol/kg 体质量，经前静脉注射造影剂($0.5 \text{ mol/L Gd-DTPA}$)， $20 \text{ mL } 0.9\%$ 氯化钠注射液冲洗。三种正交扩散梯度下DWI的b值分别为 0 s/mm^2 和 1000 s/mm^2 ，脂肪抑制反转恢复(IR)为250 ms，重复时间(TR)为5400 ms，最小回声时间(TE)，基质为 128×128 。

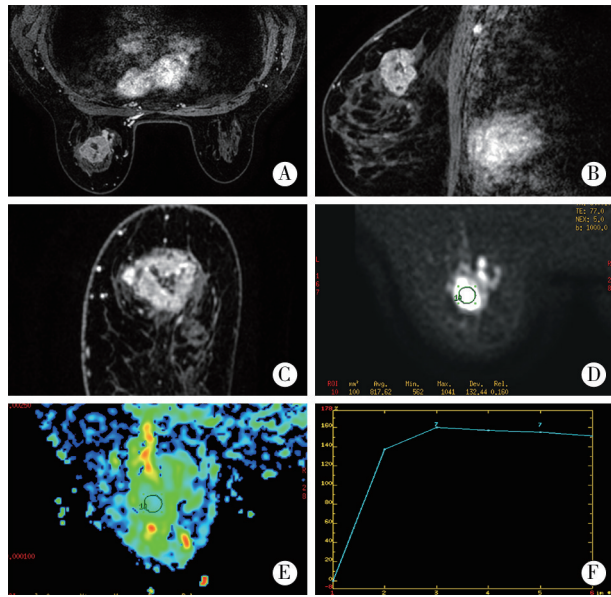
1.5.2 图像分析 分别于基线期、治疗早期和术前3个时间点收集乳腺MRI检查数据，由1名初级医师和1名高级医师依据RECIST 1.1标准^[12]对乳腺MRI图像进行独立分析(图1)，若同时有多个病灶，则将直径最大的病灶纳入本研究，意见不统一时协商达成一致。基于MRI三维图像重建技术，在横断面、冠状面及矢状面分别标注病灶最大径(3次重复测量)，并记录时间-信号强度曲线(TIC)及表观扩散系数(ADC)值。肿瘤体积(TV)按球体公式计算： $TV=(4/3)\pi r^3$ (r =最大径/2)^[13]，并据此评估体积变化率。主要分析指标的计算公式：核磁基线与治疗早期肿瘤体积变化率(tv2)=(基线最大体积-新辅助治疗后最大体积)/基线最大体积；核磁基线与术前肿瘤最大径变化率(mLD2)=(基线肿瘤最大径-术前肿瘤最大径)/基线肿瘤最大径^[14]。

1.6 多模态影像学数据采集

分别在基线期、治疗中期及术前3个关键时间节点，同步采集患者乳腺超声及乳腺增强MRI的标准化影像学数据。所有影像检查均在统一设备条件下由2名以上影像科医师盲法评估，确保数据采集的时序一致性与方法学可比性。

1.7 统计学方法

采用SPSS 26.0和R 4.4.0软件进行统计学分析。计量资料经Shapiro-Wilk检验证实为非正态分布后，以 $M(IQR)$ 表示，组间比较采用Mann-Whitney检验。将患者按7:3的比例随机分为训练集($n=107$)和验证集($n=46$)。各模型构成因子/特征变量的初筛采用LASSO回归，再通过单因素和多因素逐步Logistic回归，最终确定各模型因子，并构建Log P预测模型。进一步行ROC分析，利用曲线下面积(area under the curve, AUC)评价训练集和验证集的诊断能力，并对比单一技术模态与多模态模型诊断效能。模型校准度通过Hosmer-



A、B、C分别为轴位、重建后矢状位、重建后冠状位图像；D、E、F为该患者的DWI图像，D为定位图像，E为表现扩散系数值图，F为时间信号强度曲线图。

图1 乳腺磁共振图像不同解剖平面、序列标注方法示例

Fig. 1 Example of annotation methods for breast MRI images across different anatomical planes and sequences

Lemeshow 检验和校准曲线评估，临床实用性通过决策曲线分析在阈值概率0~100%范围进行量化。最终将预测模型可视化呈现为列线图。所有假设

检验均为双侧检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各项指标(临床病理及影像特征)分析

共纳入153例患者，其中42例(27.45%)在新辅助治疗后获得pCR(pCR组)，111例(72.55%)未获得pCR(non-pCR组)，其各项指标见表1、表2。

2.2 构建模型样本和变量回归结果

2.2.1 模型属性及构架 模型属性为乳腺癌新辅助治疗疗效的预测模型。以乳腺超声的形态学参数、MRI的功能学特征作为模型主要构架[包括2个单模态技术模型(超声、磁共振)、1个多模态技术模型(超声+磁共振)]，并将若干免疫组化指标纳入各模型，构成以模态命名的各多因子预测模型。

2.2.2 样本集 训练集与验证集的各项指标(表3所列LASSO回归所保留的免疫组化类指标、影像特征参数等)，均无统计学差异($P > 0.05$)。

2.2.3 构建模型的指标 各模态模型均为Log P 模型，即通过多因素回归获得显著的关联因素，作为各模型的构成因子。初步采集上述表1、表2的免疫组化指标、超声或磁共振特征参数及临床医师关注

表1 临床免疫组化指标分析

Tab. 1 Analysis of clinical immunohistochemical markers

特征	non-pCR (n=111)	pCR (n=42)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	45.67 \pm 9.35	44.89 \pm 10.60	0.435	0.664
体质量指数/[kg/m ² , $M(IQR)$]	23.8(21.8 ~ 25.6)	23.1(21.5 ~ 25.5)	-0.368	0.713
肿瘤最大径[cm, $M(IQR)$]	4.9(3.6 ~ 6.7)	4.9(3.2 ~ 7.2)	-0.409	0.683
月经状态(未绝经/绝经)/例	86/25	33/9	0.021	0.885
淋巴结转移(阴/阳)/例	25/86	12/30	0.608	0.436
雌激素受体状态(<1/ \geq 1)/例	46/70	25/17	6.879	0.009
孕激素受体状态(<1/ \geq 1)/例	47/64	25/17	3.610	0.057
人表皮生长因子受体2(阴/阳)/例	79/32	13/29	20.559	<0.001
细胞核增殖指数(<30%/≥30%)/例	48/63	7/35	9.347	0.002
病灶类型(肿块型/非)/例	81/30	28/14	0.591	0.442

表2 影像特征参数(超声及磁共振MRI)分析

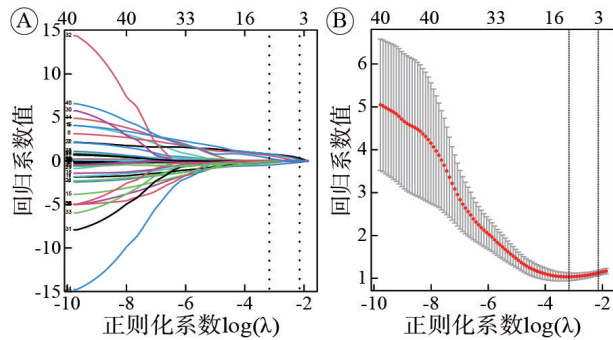
Tab. 2 Radiomic feature analysis (ultrasound and MRI)

指标参数	non-pCR (n=111)	pCR (n=42)	χ^2/Z 值	P 值
术前时间信号强度曲线(流入/平台/流出)/例	17/39/55	20/15/7	21.282	<0.001
基线肿瘤体积[cm ³ , $M(IQR)$]	48.37(18.74 ~ 123.51)	62.52(21.72 ~ 147.16)	-0.934	0.350
核磁基线与术前肿瘤最大径变化率/ $M(IQR)$	0.00(0.00 ~ 0.32)	0.00(-0.23 ~ 0.00)	-1.611	0.107
超声基线与术前肿瘤最大面积变化率/ $M(IQR)$	0.51(0.08 ~ 0.79)	0.58(0.00 ~ 0.87)	-0.243	0.808
超声治疗早期与术前肿瘤最大面积变化率/ $M(IQR)$	0.63(0.28 ~ 0.86)	0.82(0.47 ~ 0.96)	-2.560	0.010
术前表现扩散系数值/[mm ² /s, $M(IQR)$]	1.04(0.85 ~ 1.30)	1.40(1.07 ~ 1.67)	-4.003	<0.001

基线肿瘤体积=(4/3) πr^3 (r =最大径/2)。

的其他指标,共40个。

2.2.4 LASSO回归及结果 采用LASSO回归进行变量初筛,因变量为患者新辅助治疗后的疗效即pCR状况(哑变量编码:1=pCR,0=non-pCR)。自变量为上述40个指标。经回归筛选出与pCR相关的最优特征变量共10个,分别为:(1)免疫组化类指标4个(雌激素受体状态、孕激素受体状态、人表皮生长因子受体2、细胞核增殖指数);(2)超声特征参数2个(超声基线与术前肿瘤最大面积变化率、超声治疗早期与术前肿瘤最大面积变化率);(3)磁共振特征参数4个(术前表观扩散系数值、核磁基线与术前肿瘤最大径变化率、核磁基线肿瘤最大体积、术前时间信号强度曲线)等。见图2。



A: LASSO系数路径图; B: LASSO回归分析交叉验证曲线。

图2 LASSO回归分析筛选特征

Fig. 2 Feature selection via LASSO regression

2.2.5 LASSO回归路径图解析 图2A显示了各自变量在惩罚系数[Log(λ)]作用下对应的回归系数变化轨迹,y轴为回归系数,x轴为惩罚系数Log(λ),上横坐标为模型中非零系数自变量数目。图2B为LASSO回归分析交叉验证曲线:y轴为似然偏差[交叉验证误差],x轴及上横坐标同左。优选的惩罚系数Log(λ)=-3.2,模型保留的自变量为

10个,见表3。

2.3 各模态模型的建立(单/多因素 Logistic 回归+ ROC分析)

2.3.1 Logistic回归 因变量为患者新辅助治疗后的疗效,即pCR状况(哑变量编码:1=pCR,0=non-pCR)。步骤:(1)单因素回归,纳入表3中10个指标为自变量;(2)多因素回归,单因素回归中 $P < 0.20$ 的因素为自变量。

2.3.2 超声单模态模型 自变量为4个免疫组化指标+2个超声特征参数。经Logistic回归,免疫组化指标(人表皮生长因子受体2、细胞核增殖指数)及超声参数指标(治疗早期与术前肿瘤最大面积变化率),被保留为有效评估因子($P < 0.05$),由其构成的模型经ROC分析,训练集、验证集所获AUC值分别为0.770(0.672~0.869)、0.785(0.615~0.955)。见图3A。

2.3.3 磁共振单模态模型 自变量为4个免疫组化指标+4个核磁特征参数。经Logistic回归,免疫组化指标(人表皮生长因子受体2、细胞核增殖指数)及核磁特征参数(术前表观扩散系数值、术前时间信号强度曲线、核磁基线肿瘤最大体积)等,被保留为有效评估因子($P < 0.05$),由其构成的模型经ROC分析,训练集、验证集所获AUC值分别为0.805(0.754~0.906)、0.756(0.612~0.899)。见图3B。

2.3.4 多模态模型 自变量为4个免疫组化指标+2个超声特征参数+4个磁共振特征参数。经Logistic回归,免疫组化指标(人表皮生长因子受体2、细胞核增殖指数)、超声参数指标(治疗早期与术前肿瘤最大面积变化率)核磁特征参数(术前时间信号强度曲线、术前表观扩散系数值、核磁基线肿瘤最大体积)等,被保留为有效评估因子($P <$

表3 训练集与验证集各项指标/参数的比较

Tab.3 Comparative analysis of performance metrics between training and validation cohorts

指标归属	指标/参数	训练集(n=107)	验证集(n=46)	χ^2/Z 值	P值
免疫组化	雌激素受体状态(<1%/≥1%)/例	45/62	20/26	0.027	0.870
	孕激素受体状态(<1%/≥1%)/例	50/57	22/42	0.016	0.901
	人表皮生长因子受体2(阴/阳)/例	64/43	28/18	0.015	0.903
	细胞核增殖指数(<30%/≥30%)/例	40/67	15/31	0.318	0.573
超声	基线与术前肿瘤最大面积变化率/ $M(IQR)$	0.47(0.00~0.77)	0.67(0.16~0.88)	-1.741	0.082
	治疗早期与术前肿瘤最大面积变化率/ $M(IQR)$	0.69(0.39~0.87)	0.65(0.26~0.91)	-0.653	0.514
磁共振	术前表观扩散系数值[mm^2/s]/ $M(IQR)$	1.11(0.90~1.45)	1.12(1.01~1.40)	-0.326	0.744
	核磁基线与术前肿瘤最大径变化率/ $M(IQR)$	0.00(-0.00~0.22)	0.00(-0.02~0.50)	-1.124	0.261
	核磁基线肿瘤最大体积[cm^3]/ $M(IQR)$	54.98(18.99~124.56)	47.44(20.97~139.25)	-0.432	0.666
	术前时间信号强度曲线(流入/平台/流出)/例	26/37/43	10/17/19	0.224	0.894

0.05), 再经 ROC 分析, 由训练集、验证集所获 ROC-AUC 值分别为 0.866(0.797 ~ 0.935)、0.822 (0.702 ~ 0.943)。见图 3C。

2.3.5 各模型效能比较 超声和磁共振两个单模态模型对新辅助治疗疗效的预测效能较低, 而多模态影像学预测模型的预测效能则显著提高。对训练集对应各 AUC 行 DeLong 检验, 多模态模型 vs 超声、磁共振两单模态模型, Z 值分别为 2.317($P=0.023$)、2.037($P=0.044$), 即有统计学差异。见表 4 ~

表 7、图 4。

2.4 多模态影像学模型预测乳腺癌患者新辅助治疗疗效的验证决策及校准解析

2.4.1 决策曲线提示 当多模态影像学模型的预测概率阈值在 23% ~ 47% 时, 模型可提供正向净获益, 具有可靠的临床应用价值(图 4A, 图 4B)。

2.4.2 校准曲线显示 该模型在训练集(Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2=11.987$, $P=0.152$)和验证集($\chi^2=4.558$, $P=0.804$)中的预测值与实际值吻合良好

表 4 超声单模态模型的构成因子之 Logistic 回归结果

Tab. 4 Logistic regression analysis for component factors of ultrasound-based unimodal model

特征/指标/自变量/构成因子	回归哑变量赋值编码	单因素回归		多因素回归	
		HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
雌激素受体状态	0=<1, 1>=≥1%	0.526(0.228 ~ 1.214)	0.132		
孕激素受体状态	0=<1, 1>=≥1%	0.579(0.251 ~ 1.334)	0.199		
人表皮生长因子受体 2	0=阴性, 1=阳性	3.768(1.582 ~ 8.974)	0.003	3.145(1.254 ~ 7.887)	0.015
细胞核增殖指数	0=<30%, 1>=≥30%	3.593(1.326 ~ 9.742)	0.012	3.407(1.187 ~ 9.778)	0.023
超声基线与术前肿瘤最大面积变化率	连续数值原型输入	0.809(0.490 ~ 1.336)	0.409		
超声治疗早期与术前肿瘤最大面积变化率	连续数值原型输入	4.189(1.137 ~ 15.429)	0.031	4.180(1.109 ~ 15.754)	0.035

$P>0.20$ 的单因素回归结果未在表中列示。

表 5 磁共振单模态模型的构成因子之 Logistic 回归结果

Tab. 5 Logistic regression analysis of for component factors of MRI-based unimodal model

特征/指标/自变量/构成因子	回归哑变量赋值编码	单因素回归		多因素回归	
		OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
雌激素受体状态	0=<1, 1>=≥1%	0.526(0.228 ~ 1.214)	0.132		
孕激素受体状态	0=<1, 1>=≥1%	0.579(0.251 ~ 1.334)	0.199		
人表皮生长因子受体 2	0=阴性, 1=阳性	3.768(1.582 ~ 8.974)	0.003	2.987(1.044 ~ 8.547)	0.041
细胞核增殖指数	0=<30%, 1>=≥30%	3.593(1.326 ~ 9.742)	0.012	4.313(1.270 ~ 14.650)	0.019
术前时间信号强度曲线	0=流入型, 1=平台型	0.384(0.138 ~ 1.070)	0.067	0.302(0.092 ~ 0.989)	0.048
	2=流出型	0.105(0.032 ~ 0.350)	<0.001	0.100(0.023 ~ 0.430)	0.002
术前表观扩散系数值/(mm ² /s)	连续数值原型输入	4.387(1.571 ~ 12.254)	0.005	3.297(0.933 ~ 11.644)	0.064
核磁基线肿瘤最大体积(cm ³)	连续数值原型输入	1.002(1.000 ~ 1.004)	0.050	1.002(1.001 ~ 1.004)	0.038

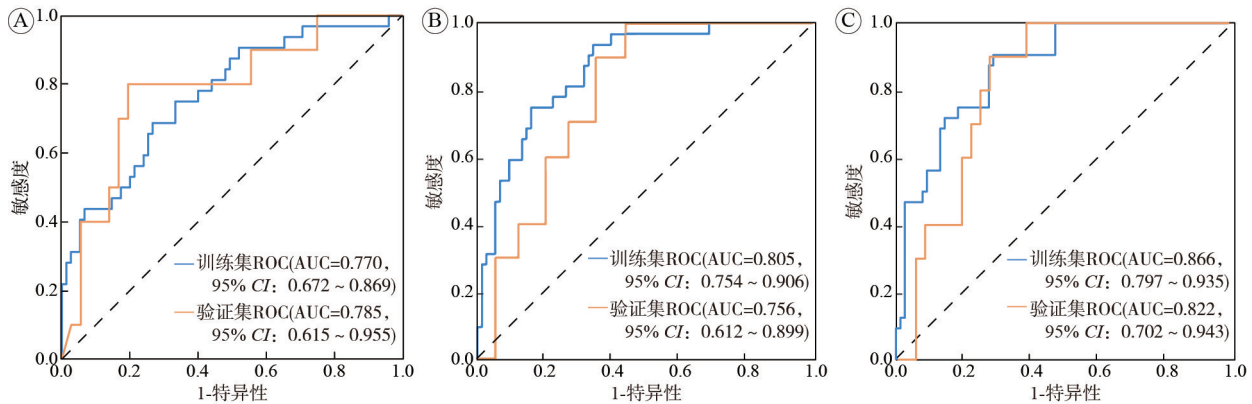
$P>0.20$ 的单因素回归结果未在表中列示。

表 6 多模态模型的构成因子之 Logistic 回归结果

Tab. 6 Logistic regression analysis of predictive factors in the multimodal model

特征	回归哑变量赋值编码	单因素回归		多因素回归	
		OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
人表皮生长因子受体 2	0=阴性, 1=阳性	3.768(1.582 ~ 8.974)	0.003	2.762(0.952 ~ 8.010)	0.061
细胞核增殖指数	0=<30%, 1>=≥30%	3.593(1.326 ~ 9.742)	0.012	4.097(1.193 ~ 14.064)	0.025
治疗中时间信号强度曲线	0=流入型, 1=平台型	0.848(0.289 ~ 2.488)	0.765		
	2=流出型	0.266(0.092 ~ 0.775)	0.015		
术前时间信号强度曲线	0=流入型, 1=平台型	0.384(0.138 ~ 1.070)	0.067	0.304(0.090 ~ 1.033)	0.056
	2=流出型	0.105(0.032 ~ 0.350)	0.000	0.115(0.026 ~ 0.502)	0.004
术前表观扩散系数值/(mm ² /s)	连续数值原型输入	4.387(1.571 ~ 12.254)	0.005	3.089(0.827 ~ 11.535)	0.093
核磁基线肿瘤最大体积(cm ³)	连续数值原型输入	1.002(1.000 ~ 1.004)	0.050	1.002(1.001 ~ 1.004)	0.042
超声治疗早期与术前肿瘤最大面积变化率	连续数值原型输入	4.189(1.137 ~ 15.429)	0.031	3.341(0.779 ~ 14.326)	0.104

$P>0.20$ 的单因素回归结果未在表中列示。



A: 超声单模态模型的训练集、验证集; B: 磁共振单模态模型的训练集、验证集; C: 多模态影像学 Logistic 模型的训练集、验证集。

图 3 超声、磁共振、多模态 Logistic 模型预测效能评估(ROC 分析曲线)

Fig. 3 Predictive performance assessment of ultrasound, MRI, and multimodal logistic regression models (ROC curve analysis)

表 7 超声单模态模型、磁共振单模态模型、多模态影像学 Logistic 模型预测效能比较

Tab. 7 Comparative performance evaluation of ultrasound unimodal, MRI unimodal, and multimodal radiomics-based logistic regression models

模型	截断值	AUC (95% CI)	敏感度	特异度	准确度
超声单模态模型					
训练集	0.330	0.770(0.672 ~ 0.869)	0.733	0.688	0.720
验证集	0.330	0.785(0.615 ~ 0.955)	0.694	0.800	0.717
磁共振单模态模型					
训练集	0.185	0.805(0.754 ~ 0.906)	0.653	0.938	0.738
验证集	0.185	0.756(0.612 ~ 0.899)	0.611	0.800	0.652
多模态模型					
训练集	0.260	0.866(0.797 ~ 0.935)	0.707	0.906	0.766
验证集	0.260	0.822(0.702 ~ 0.943)	0.722	0.900	0.761

(图 4C, 图 4D)。

2.4.3 列线图提示 通过累加各变量得分可获得患者总分, 总分映射到列线图后即可预测疗效结果概率(图 4E)。由各因子分值可见, 核磁基线最大体积得分最高(100分), 提示其对模型的贡献最大。

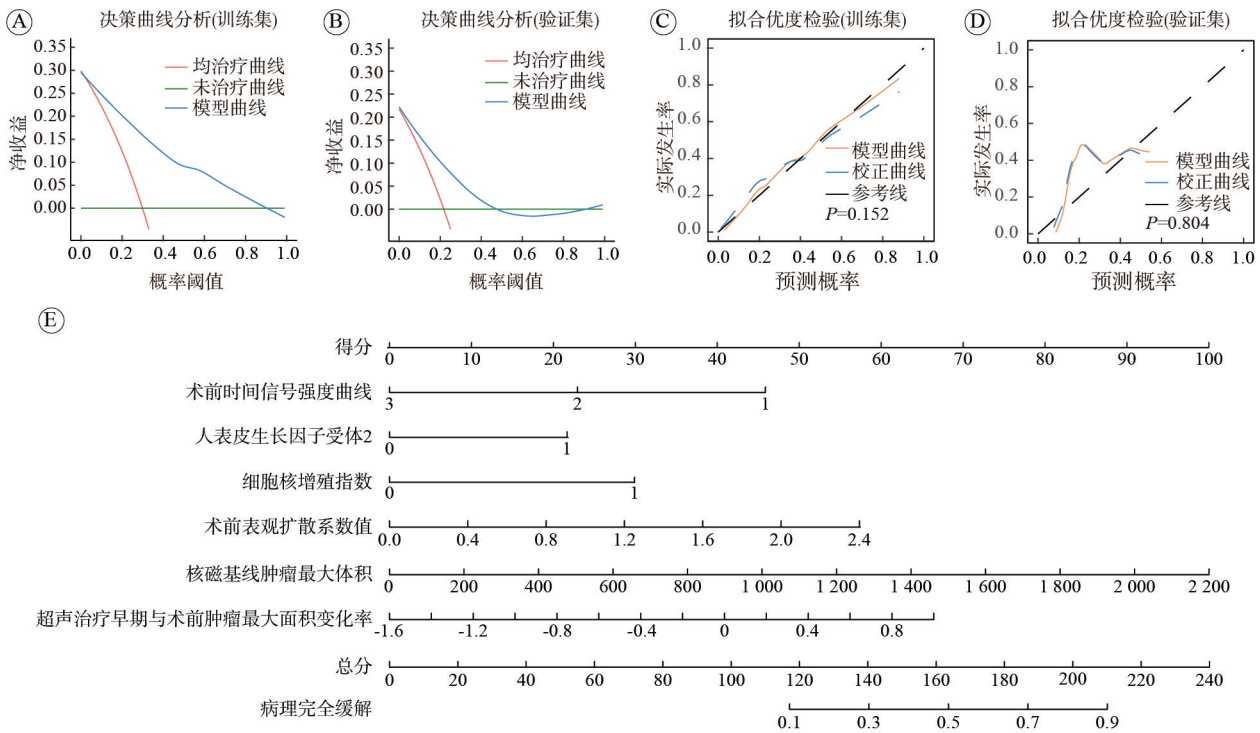
2.4.4 解析结论 本研究通过筛选出的乳腺超声 + 增强磁共振 + 肿瘤本身特征(免疫组化指标), 与病理对照后建立预测模型以评估治疗疗效, 具有较高的适用性和准确性。

3 讨论

目前, 多数新辅助治疗临床试验的主要终点是 pCR^[15]。相关研究表明, 新辅助治疗后达 pCR 患者与 non-pCR 患者比较, 无病生存率和总生存率显著提高^[16]。然而, 并非所有患者均能从新辅助治疗中获益, 甚至在治疗过程中出现进展。针对当前新辅助疗效评估依赖术后病理检查的局限性,

本研究通过 LASSO 回归、单因素、多因素 Logistic 回归筛选出 6 个与 pCR 相关的关键特征, 分别为人表皮生长因子受体 2、细胞核增殖指数、术前时间信号强度曲线、术前表观扩散系数值、核磁基线肿瘤最大体积、超声治疗早期与术前肿瘤最大面积变化率。基于上述特征构建的多模态影像学预测模型展现出优异的 pCR 预测效能, 其特异度高达 90%。这一结果提示, 对于模型判读为 non-pCR 的患者, 临床医师可较有信心地调整治疗方案(如提前手术或更换方案), 避免无效治疗的不良反应和资源浪费。并在新辅助治疗期间可以实现快捷、简便的动态监测, 为临床决策提供可靠依据。

近年来, 基于影像组学的 pCR 预测模型研究取得显著进展。冯晓丹等^[17]开发了基于二维超声的深度学习模型, 该模型在新辅助化疗后 pCR 预测中表现出色(AUC=0.827); Pesapane 等^[5]通过系统评价和 Meta 分析(纳入 34 项研究)证实, 基于常规 MRI 序列的影像组学模型具有中等预测效能(汇总 AUC=0.78(95% CI: 0.740 ~ 0.810)。在此基础上, 刘振宇等^[18]创新性地采用多参数 MRI 技术构建的预测模型展现出更优性能(AUC=0.860)。这些研究共同验证了影像组学在 pCR 预测中的临床应用潜力。然而, 现有影像组学模型在临床转化过程面临中面临显著挑战: (1)模型性能高度依赖专业影像医师对病灶的精准分割, 要求操作者具备较高的影像学专业素养; (2)模型需要整合新型 MRI 技术及复杂机器学习算法, 这些技术门槛限制了其在短时间内难以实现大规模临床应用, 无法满足临床医师快速、准确预测 pCR 的需求。针对以上问题, 本研究首先采用常规超声和基础 MRI 序列分别构建预测模型, 然而验证集结果显



A、B: 训练集、验证集的决策曲线分析; C、D: 临床校准曲线; E: 列线图。

图4 多模态影像学 Logistic 回归模型应用价值、模型性质

Fig. 4 Clinical application and model performance evaluation of multimodal radiomics-based logistic regression

示, 单模态模型预测效能欠佳(AUC均 <0.8)。本研究构建的模型性能与现有文献中多数已建立模型的性能存在一定差异^[14,19], 这种差异可能与病灶的异质性密切相关, 本研究中44例(28.8%)患者病变类型为非肿块型, 这类病变在疗效评估时更容易低估实际残留病灶范围, 从而导致模型敏感度下降。但非肿块型乳腺癌的超声影像学特征至今无统一标准^[20], 值得注意的是, 乳腺MRI在非肿块型病变的诊断中具有显著优势, 其多参数、多序列成像特点可提供更丰富的诊断信息^[21]。因此, 本研究将超声与MRI进行有机结合, 充分发挥两种影像学技术的互补优势, 有望显著提升非肿块型乳腺癌的诊断准确性, 从而进一步提高模型的预测性能。

为此, 本研究创新性地构建了一个融合了乳腺超声的形态学参数、MRI的功能学特征以及关键免疫组化指标的多模态影像学预测模型。该模型特别针对临床医师的实际需求进行优化, 具有显著的临床应用优势。验证结果表明, 相较于单模态模型, 本模型提高了pCR预测的准确性。该模型的优势在于综合性、实用性、可获得性强, 无需专业影像处理技能、特殊的影像采集协议。模型性能验证显示, 其预测效能(AUC=0.866)与文

献报道高度一致[杨敏等^[22]开发的结合Ki-67与超声放射组学特征的列线图模型(AUC=0.866), 曾乔等^[19]的临床-放射组学融合模型(AUC=0.884)]。这不仅验证了本研究的可靠性, 更提示多参数整合策略在pCR预测中的普适价值。

既往研究表明, 单纯ADC、时间信号强度曲线类型对pCR预测效果欠佳, 但本研究表明结合其他预测因素后, 术前时间信号强度曲线、术前表观扩散系数值可增加预测准确性^[23]。HER2阳性乳腺癌通常对抗HER2治疗表现出良好的反应, 但目前病灶内部HER2阳性存在异质性, 相关研究表明, HER2异质性会影响HER2阳性乳腺癌的新辅助治疗反应^[24], 如何减少穿刺活检标本中HER2异质性目前无统一标准, 但本模型可结合其他指标共同评估疗效, 尽可能降低肿瘤异质性的影响, 有利于下一步治疗的选择。肿瘤直径变化是早期评估新辅助治疗疗效的重要指标^[25], 肿瘤较小的患者病灶通常具有较低的肿瘤负荷、较少的耐药细胞群, 这些因素有助于改善新辅助治疗的结果。细胞核增殖指数与肿瘤细胞的增殖速率密切相关, 预示着肿瘤细胞的发育和分裂速度。高水平的细胞核增殖指数提示靶向快速分裂细胞的化疗可能更成功。然而, 细胞核增殖指数高表达的精确阈

值仍有争议。有研究发现,细胞核增殖指数高于25%是pCR独立的预测因素^[26],与其他研究将该阈值设定为30%基本一致^[10],本研究将细胞核增殖指数的高表达阈值设置为30%,提示高水平细胞核增殖指数是预测新辅助治疗后乳腺癌患者pCR的重要指标。核磁基线肿瘤最大体积、超声治疗早期与术前肿瘤最大面积变化率均与肿瘤大小相关。ACRIN 6657/CALGB 150007试验研究表明,MRI肿瘤最大体积可用于预测乳腺癌对新辅助治疗的反应^[27]。此外,其他研究进一步证实,基线肿瘤最大体积与新辅助治疗后的pCR之间存在显著关联^[28];与既往研究一致,超声可以测量肿瘤的最大面积,通过监测肿瘤最大面积的变化率,可以评估肿瘤对新辅助治疗的反应,并且肿瘤最大面积变化率越高,通常预示着较好的治疗效果,将两者结合可以更全面地评估肿瘤对新辅助治疗的反应^[29]。综上所述,本研究通过整合乳腺超声的形态学参数、MRI的功能学特征以及关键免疫组化指标构建的多模态影像学预测模型,在预测乳腺癌新辅助治疗疗效方面展现出显著的临床价值。该模型不仅为临床医师提供了一种简便、快捷且准确的评估工具,同时充分发挥了多模态影像学分析在疗效预测中的协同优势,使多模态影像学分析在预测乳腺癌新辅助治疗疗效方面的能力得到充分发挥。

本研究的局限性在于,多模态影像学预测模型是基于单中心和回顾性数据建立的,存在选择偏倚和测量偏倚,可能影响模型的泛化能力。此外,本研究旨在建立乳腺癌新辅助治疗的临床实用型疗效预测模型,为优化临床决策效率,采用常规影像学特征而非人工智能深度学习算法进行病灶评估。这种方法学选择虽然提高了模型的临床适用性和可解释性,但可能在一定程度上降低了病灶定量分析的精确度,特别是对于异质性较强或非肿块型的病灶。目前较多研究仅从乳腺MRI增强后的第一阶段或峰期^[30]进行疗效评估,由于不同的扫描机器和技术的可变性,对于哪一阶段可以提供最佳的分子亚型测定性能尚未达成共识。本研究仅关注了乳腺增强MRI早期放射学特征,但相关文献提示延迟期放射组学特征具有较好的表现^[31],因此后续研究需采用前瞻性、多中心设计,并引入基于人工智能的深度学习算法对病灶影像特征进行定量评估,以进一步优化本研究结果。同时,增加延迟期等其他增强时相的

放射学特征,提高模型预测的准确性。

综上,本研究建立并验证了多模态影像学预测新辅助治疗后乳腺癌患者pCR结局的模型,该模型的整体预测能力较好,加之列线图能够实现模型可视化,可为临床制定个体化治疗方案提供循证依据,从而有助于优化治疗决策。

作者贡献 刘立群: 论文撰写; 黄德钦、汪美龄、张训浩: 审读和修订; 马新颖、徐世星: 数据收集; 赵卫红: 审读和修订, 监督指导。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: llq1968557059@163.com。

参考文献

- 1 Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4 (1): 47-53.
- 2 Li JJ, Yu KD, Pang D, et al. Adjuvant capecitabine with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for triple-negative breast cancer (CBCSG010): an open-label, randomized, multicenter, phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (16): 1774-1784.
- 3 Zhang XY, Zhao DZ, Yin YL, et al. Circulating cell-free DNA-based methylation patterns for breast cancer diagnosis [J]. NPJ Breast Cancer, 2021, 7 (1): 106.
- 4 Zhou TY, Yang MT, Wang MJ, et al. Prediction of axillary lymph node pathological complete response to neoadjuvant therapy using nomogram and machine learning methods [J]. Front Oncol, 2022, 12: 1046039.
- 5 Pesapane F, Agazzi GM, Rotili A, et al. Prediction of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with MRI-radiomics: a systematic review and meta-analysis [J]. Curr Probl Cancer, 2022, 46 (5): 100883.
- 6 Ballesio L, Gigli S, Di Pastena F, et al. Magnetic resonance imaging tumor regression shrinkage patterns after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer: Correlation with tumor biological subtypes and pathological response after therapy [J]. Tumour Biol, 2017, 39 (3): 1010428317694540.
- 7 Heacock L, Lewin A, Ayoola A, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI evaluation of pathologic complete response in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after HER2-targeted therapy [J]. Acad Radiol, 2020, 27 (5): e87-e93.
- 8 Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-college of American pathologists guideline update [J]. J Clin Oncol, 2023, 41 (22): 3867-3872.
- 9 Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (12): 1346-1366.
- 10 Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group [J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113 (7): 808-819.
- 11 Litton JK, Regan MM, Pusztai L, et al. Standardized definitions for efficacy end points in neoadjuvant breast cancer

- clinical trials: NeoSTEEP [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (27): 4433-4442.
- 12 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45 (2): 228-247.
 - 13 Xu YG, Zhang WW, Wang SQ, et al. Volume change rate before and after neoadjuvant systemic therapy of breast cancer is an efficacious evaluation index to predict pathological complete response [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 910869.
 - 14 Graeser M, Schrading S, Gluz O, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound for prediction of residual tumor size in early breast cancer within the ADAPT subtrials [J]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23 (1): 36.
 - 15 Cortazar P, Zhang LJ, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9938): 164-172.
 - 16 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.
 - 17 Feng XD, Shi Y, Wu M, et al. Predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients based on ultrasound longitudinal temporal depth network fusion model [J]. *Breast Cancer Res*, 2025, 27 (1): 30.
 - 18 Liu ZY, Li ZL, Qu JR, et al. Radiomics of multiparametric MRI for pretreatment prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a multicenter study [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (12): 3538-3547.
 - 19 Zeng Q, Ke MM, Zhong LH, et al. Radiomics based on dynamic contrast-enhanced MRI to early predict pathologic complete response in breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy [J]. *Acad Radiol*, 2023, 30 (8): 1638-1647.
 - 20 牛瑞兰, 刘刚, 王知力. 非肿块型乳腺癌的影像学诊断进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2020, 41 (10): 1037-1041.
 - 21 Dołęga-Kozierowski B, Lis M, Marszalska-Jacak H, et al. Multimodality imaging in lobular breast cancer: Differences in mammography, ultrasound, and MRI in the assessment of local tumor extent and correlation with molecular characteristics [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 855519.
 - 22 Yang M, Liu H, Dai QL, et al. Treatment response prediction using ultrasound-based pre-, post-early, and delta radiomics in neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 748008.
 - 23 van der Voort A, van der Hoogt KJJ, Wessels R, et al. Diffusion-weighted imaging in addition to contrast-enhanced MRI in identifying complete response in HER2-positive breast cancer [J]. *Eur Radiol*, 2024, 34 (12): 7994-8004.
 - 24 刘建兰, 陈黛诗, 胡泓, 等. HER2阳性浸润性乳腺癌新辅助治疗反应的预测因子及治疗前后HER2状态变化的评估 [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32 (5): 417-426.
 - 25 Minarikova L, Bogner W, Pinker K, et al. Investigating the prediction value of multiparametric magnetic resonance imaging at 3 T in response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27 (5): 1901-1911.
 - 26 Yokotani T, Ikeda N, Hirao T, et al. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes for pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with axillary lymph node metastasis [J]. *Surg Today*, 2021, 51 (4): 595-604.
 - 27 Hylton N, Blume J, Gatsonis C, et al. MRI tumor volume for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: Findings from ACRIN 6657/CALGB 150007 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (15 suppl): 529.
 - 28 Choudhery S, Gomez-Cardona D, Favazza CP, et al. MRI radiomics for assessment of molecular subtype, pathological complete response, and residual cancer burden in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Acad Radiol*, 2022, 29 (Suppl 1): S145-S154.
 - 29 Murakami R, Tani H, Kumita S, et al. Diagnostic performance of digital breast tomosynthesis for predicting response to neoadjuvant systemic therapy in breast cancer patients: a comparison with magnetic resonance imaging, ultrasound, and full-field digital mammography [J]. *Acta Radiol Open*, 2021, 10 (12): 20584601211063746.
 - 30 Lee JY, Lee KS, Seo BK, et al. Radiomic machine learning for predicting prognostic biomarkers and molecular subtypes of breast cancer using tumor heterogeneity and angiogenesis properties on MRI [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32 (1): 650-660.
 - 31 Huang GL, Du SY, Gao S, et al. Molecular subtypes of breast cancer identified by dynamically enhanced MRI radiomics: the delayed phase cannot be ignored [J]. *Insights Imaging*, 2024, 15 (1): 127.

(责任编辑:潘越,施晓亚)

(上接第384页)

- 32 Huang WH, Yan Y, Huang CQ, et al. Percutaneous microwave ablation, perfusion, and reconstruction combined with a synthetic bone substitute in symptomatic bone cysts: a minimum of 26 months follow-up [J]. *Int J Hyperth*, 2024, 41 (1): 2345382.
- 33 Manh KN, Xuan HL, Huy TN, et al. Arthroscopic ankle joint and artificial bone grafting for treatment bone cysts of the talar: a case report [J]. *Orthop Rev (Pavia)*, 2024, 16: 116962.
- 34 Wang DX, Tang XY, Shi QY, et al. Denosumab in pediatric bone disorders and the role of RANKL blockade: a narrative review [J]. *Transl Pediatr*, 2023, 12 (3): 470-486.

(责任编辑:潘越,施晓亚)