

MRI 影像组学预测三阴性乳腺癌患者 发生放疗抵抗的应用研究

张晓宇, 庞孟春, 周 强

(四川省简阳市人民医院放射科, 四川 简阳 641400)

[摘要]目的 探讨磁共振成像(MRI)影像组学预测三阴性乳腺癌(TNBC)发生放射治疗(放疗)抵抗的价值,开发并验证放疗抵抗的预测模型,为乳腺癌患者放疗抵抗提供基础。方法 选择2021年8月至2022年10月于四川省简阳市人民医院行TNBC手术治疗的396例患者为研究对象,随机分为训练集277例和验证集119例,根据是否放疗抵抗分为放疗抵抗组和放疗敏感组。探究放疗抗性的影响因素,采用了Logistic回归分析方法;为了确定特征变量的稳定性和线性关系,运用了组内相关系数(ICC)并进行线性相关性检验。通过构建LASSO回归模型结合K折交叉验证策略,筛选出最优特征集。利用支持向量机(SVM)技术构建了影像组学标签, Wilcoxon检验差异性。进一步应用Logistic回归方法开发了一个直观的列线图预测模型,并通过Bootstrap重采样方法进行内部验证,最终利用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析来评估该模型的区分效能,校准曲线评估准确度,决策曲线评估临床收益。结果 Logistic回归结果显示雌激素受体(AR)、肿瘤蛋白p53(p53)、细胞角蛋白5/6(CK5/6)、增殖细胞核抗原(Ki-67)、血小板/淋巴细胞比率(PLR)、中性粒/淋巴细胞比率(NLR)是TNBC发生放疗抵抗的独立危险因素(OR值分别为1.364、2.587、3.054、1.486、2.187、3.520, $P < 0.05$),癌胚抗原(CEA)、糖类抗原153(CA153)是TNBC发生放疗抵抗的保护因素(OR值分别为0.795、0.256, $P < 0.05$);筛选出影像组学标签10个特征,在放疗抵抗组和放疗敏感组中差异性显著($P < 0.05$);训练集中列线图模型(AUC:0.797, 95%CI:0.712~0.859)的灵敏度为70.09%,特异度为70.52%,准确度为71.03%,模型拟合效果显著,相较于单独的影像学模型和临床特征模型,本研究所构建的模型在净收益方面展现出了显著的优势。结论 MRI扫描后提取了10个较优特征,结合临床数据与动态增强扫描影像组学特征所构建的列线图预测模型,在实际临床应用中展现出了良好的可行性和实用性,临床决策指导价值较高。

[关键词] MRI 影像组学; 三阴性乳腺癌; 放疗抵抗; 列线图模型; 免疫组化; 血液检测

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.06.014

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2025)06-0093-10

Application of MRI radiomics predicting radiotherapy resistance of patients with triple-negative breast cancer

ZHANG Xiaoyu, PANG Mengchun, ZHOU Qiang

(Department of Radiology, Jianyang Municipal People's Hospital, Sichuan Jianyang 641400, China)

[Abstract] **Objective** To explore value of magnetic resonance imaging (MRI) radiomics for predicting radiation therapy (radiotherapy) resistance in triple-negative breast cancer (TNBC), develop and verify prediction model of radiotherapy resistance, so as to provide a basis for basic and clinical application researches on radiotherapy resistance in breast cancer patients. **Methods** 396 patients who underwent surgery for TNBC at Jianyang Municipal People's Hospital in Sichuan province from August 2021 to October 2022 were selected as study subjects. The patients were randomly divided into training set (277 cases) and validation set (119 cases). According to response to radiotherapy, they were categorized into radiotherapy-resistant group and radiotherapy-sensitive group. Logistic regression analysis was used to identify factors affecting radiotherapy resistance. The intra-class correlation coefficient (ICC) and linear correlation tests were employed to determine stability of characteristic variables and linear relationships among them. LASSO regression model was established, combined with K-fold cross-validation, optimal feature subset was identified out. Support vector machine (SVM) algorithm technique was utilized to construct radiomic labels, and Wilcoxon test was applied to find out differences among them. Further, Logistic regression was used to create a visual column chart (nomogram) model, Bootstrap self-sampling was used to validate the model, receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate distinguishing efficiency of the model, calibration curve was used to assess accuracy of the model, and decision curve was used to

[收稿日期] 2023-11-08

[作者简介] 张晓宇(1988—),女,主管技师,主要从事放射核磁共振研究。

[通讯作者] 庞孟春,副主任医师;周 强,副主任技师。

evaluate clinical benefit of the model. **Results** Logistic regression analysis shown that androgen receptor (AR) [odds ratio (OR) = 1.364], tumor protein 53 (p53) (OR = 2.587), cytokeratin 5/6 (CK5/6) (OR = 3.054), proliferation cell nuclear antigen (Ki-67) (OR = 1.486), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) (OR = 2.187), and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) (OR = 3.520) were independent risk factors for radiation resistance in TNBC (all $P < 0.05$). Conversely, carcinoembryonic antigen (CEA) (OR = 0.795) and cancer antigen 15-3 (CA15-3) (OR = 0.256) were protective factors against radiotherapy in TNBC (both $P < 0.05$). Totally, 10 radiomic features were screened out, there were significant differences between the radiation-resistant group and the radiation-sensitive group (all $P < 0.05$). The sensitivity of the nomogram model in the training set was 70.09% (AUC: 0.797, 95%CI: 0.712-0.859), and the specificity was 70.52%, and the overall accuracy was 71.03%. The model demonstrated a significant fitting effect, and its net benefit was considerably higher than that of the imaging model or the clinical feature model alone. **Conclusion** After MRI scan, 10 optimal features are extracted. The nomogram model constructed by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) combined with clinical data has good clinical feasibility and practicality, and high guiding value for clinical decision.

[Key words] magnetic resonance imaging radiomics; triple-negative breast cancer; radiotherapy resistance; nomogram model; immunohistochemistry; blood test

在全球范围内,乳腺癌是众多恶性肿瘤类型中极为常见的一种,是引发癌症相关死亡的重要因素。据统计,至 2020 年,全球范围内新增乳腺癌患者数量约达 230 万例,其发病率已超越肺癌,位居各类癌症之首,对女性的身心健康构成了重大威胁^[1]。乳腺癌具有显著的异质性,在治疗过程中,临床医师会依据肿瘤的具体分型及患者的个体化状况制定治疗方案,旨在优化患者的疾病转归。乳腺癌亚型三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC),其特点在于雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)均不表达阳性,这类乳腺癌在所有乳腺癌类型中的占比约为 15%^[2]。相较于乳腺癌的其他类型, TNBC 呈现出的临床特征包括肿瘤体积相对较大、侵袭性更为显著、更倾向于腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN)转移,以及患者的总体生存期相对较短^[3]。

影像组学作为一种非侵入性且准确的技术手段,能够将医学图像信息转化为高维度且富含分析潜力的数据集。借助多样化的计算机算法与统计学处理方法,该技术能够揭示肉眼难以捕捉的肿瘤特征,实现对肿瘤异质性的全面、量化评估^[4]。相较于其他影像诊断技术,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)以卓越的软组织分辨率、无电离辐射危害及多参数成像的能力而著称。基于 MRI 的影像组学分析,在乳腺癌的诊断与预后评估领域,正日

益受到学术界的广泛关注与重视。

据当前统计数据显示,大约 70% 的癌症病人在其治疗历程中会采纳单独放射治疗(放疗)或是放疗联合其他治疗方式^[5]。手术治疗与放疗的联合应用,是应对原位乳腺癌及浸润性乳腺癌的常见临床策略。然而,众多临床研究表明,早期至中晚期的乳腺癌患者对放疗治疗的敏感性存在差异,导致部分患者经历放疗后表现出放疗抵抗的情况^[6]。在采纳放疗的乳腺癌群体中,有 8% 至 15% 的患者难以获得理想的局部控制效果,这对整体治疗成效及患者预后构成了显著影响^[7]。因而,运用 MRI 影像组学预测三阴性乳腺癌发生放疗抵抗的研究具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 8 月至 2022 年 10 月于四川省简阳市人民医院行 TNBC 手术治疗的 396 例患者为研究对象,随机抽样分为训练集 277 例和验证集 119 例,根据是否放疗抵抗分为放疗抵抗组和放疗敏感组。纳入标准:①经由本院病理科室诊断,手术后获取的病理组织学检查结果确认为 TNBC;②在 TNBC 抗肿瘤治疗前进行了动态增强扫描(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)检测;③具备完整术后病理学样本及详尽的临床病历记录信息;④本研究中的所有参与者均为女性受试者;⑤已获取患者的知情同意书。排除标准:①存在合并其他肿瘤病史或在接受抗肿瘤治疗前已发生

远处转移的情况;②不具备完整随访资料或血液学指标;③在 T2 加权成像(T2WI)和 DCE-MRI 序列中,病灶的显示效果不佳,伪影重,图像质量不良;④3.0T 磁共振禁忌者;⑤假体或支架植入者;⑥凝血障碍或肝肾功能严重不全者。

病理证实本研究训练集中放疗抵抗组 93 例,敏感组 184 例;验证集中抵抗组 52 例,敏感组 67 例,资料具有可比性,本项目通过伦理委员会批准(审批号:CARM737944)。

1.2 临床资料收集

通过本院电子病历单收集患者人口学资料和辅助检查资料,包括基本信息、手术方式、分期、分级等常规征象。免疫组化法分析患者标本的生物表达,包括雄激素受体(androgen receptor,AR)、肿瘤蛋白 p53(tumor protein 53,p53)、PR、增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen,Ki-67)、细胞角蛋白 5/6(cytokeratin 5/6,CK5/6),HER-2 依据细胞染色结果及荧光原位杂交确认。通过术前留取外周血样本完成血液学检验,采用血细胞分析计算血小板/淋巴细胞比率(platelet to lymphocyte ratio,PLR)、中性粒/淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio,NLR)、单核/淋巴细胞比率(monocyte to lymphocyte ratio,MLR),采用电化学发光免疫法检测血清细胞角蛋白 19 抗体(cytokeratin 19,CK19)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、糖类抗原 153(carbohydrate antinegen 153,CA153)、白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)。

1.3 术前 MRI 扫描方法及序列参数

1.3.1 扫描设备

使用 3.0T MR 设备(Ingenia 3.0T, Philips Healthcare, Netherlands),乳腺专用 7 通道线圈。

1.3.2 扫描方法

检查过程中,患者采取俯卧姿态,确保双侧乳房对称并自然悬挂于扫描线圈的空洞之中,扫描区域覆盖两侧乳房。

1.3.3 扫描序列与参数

平扫:扫描序列包括轴位快速自旋回波 T1 加权成像(FSE T1WI)、轴位和矢状位 T2 加权成像采用频谱衰减反转恢复序列(SPAIR T2WI,即 T2 压脂序列),以及轴位扩散加权成像(DWI)。具体扫描参

数设置如下:轴位 FSE T1WI 的参数为重复时间(TR)3 000ms,回波时间(TE)110ms,层厚 4mm,层间距 1mm;轴位 SPAIR T2WI 的参数为 TR 4 200ms,TE 120ms,层厚 4mm,层间距减半至 0.5mm;矢状位 SPAIR T2WI 的参数类似,但 TR 调整为 4 000ms,TE 缩短至 80ms,层厚和层间距保持不变;轴位 DWI 采用回波平面成像(EPI)序列,b 值设定为 800s/mm²,TR 延长至 6 000ms,TE 为 64ms,层厚 4mm,层间距进一步缩小至 0.4mm。

动态增强扫描:在进行正式扫描之前,首先进行一期蒙片扫描,确保患者体位稳定不变。随后,运用轴位三维快速梯度回波(THRIVE)序列进行扫描,具体参数设定如下:层厚设置为 3mm,层间距调整为重叠的-1.5mm,重复时间(TR)为 4.5ms,回波时间(TE)为 1.4ms。通过手背静脉注射马根维显(Magnevist,由德国柏林生产),使用高压注射器以 2.5mL/s 的速度注入,剂量依据患者体重计算,为 0.2mL/kg。紧接着,以相同的速度团注 15mL 生理盐水以冲洗导管。药物注射开始后 10s 即启动扫描,连续进行 7 期扫描,每期扫描时长为 60s。

1.4 图像一致性检验及 LASSO 特征筛选

检查完成后图像传入达尔文智能科研平台,由本院两位乳腺 MRI 阅片经验 10 年以上的放射科诊断医师,采用双盲法阅片,分别观察病灶形态并记录,经上级医师核实后对诊断争议患者的结果做出修正。两位医师分别在两个时间点对 50 张随机选择的图像进行分割,间隔时间为 30d,为每个选定的患者先后标注两个感兴趣区域(region of interest, ROD),用于患者 MRI 特征的一致性评价。以 LASSO 回归处理 DCE-MRI 影像组学特征数据。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件包对数据进行统计处理。对于计量资料,采用均数±标准差(Mean±SD)的形式进行描述,两组间差异的比较采用 *t* 检验,多组间比较行 *F* 检验;对于计数资料,则采用频数及百分比[n(%)]的形式进行描述,组间差异的比较则采用卡方检验(χ^2 检验)。采用 Logistic 回归消除共线性后,分析患者乳腺 MRI 的变量进行模型构建;同时,采用组内相关系数(intra-interclass correlation coefficients,ICC)来评估 MRI 图像特征提取

的一致性。此外,利用 R 软件(版本 3.4.3)中的 glmnet 包进行 LASSO 算法筛选影像组学特征,并结合支持向量机(support vector machine,SVM)算法构建最优特征模型。为了构建一个可视化的列线图模型,将独立临床因素和 Rad-score 相结合,再次利用 Logistic 回归分析方法。模型的区分度通过 R 软件中 rms 包的 Bootstrap 自抽样方法进行验证,并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve,ROC)曲线下的面积(area under curve,AUC)进行评估。模型的准确度则通过 Hosmer-Lemeshow 检验进行校准曲线的评估。最后,利用 R 软件(版本 3.4.3)中的 rmda 包进行决策曲线分析(deci-

sion curve analysis,DCA),以评估模型的临床收益。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 抵抗组和敏感组患者临床指标比较

训练集中放疗抵抗组改良根治术、临床分期Ⅲ期占比较低,AR、p53、CK5/6、Ki-67 阳性占比较高,PLR、NLR、CEA、CA153、IL-6 水平较高,MLR 水平较低,差异均有统计学意义(χ^2/t 值介于 3.133~34.614 之间, $P<0.05$);而验证集上述指标除手术方式外,其余均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 抵抗组和敏感组患者临床资料的比较 $[\bar{x}\pm s,n(\%)]$

Table 1 Comparison of clinical data of the patients between the radiotherapy-resistant group and the radiotherapy-sensitive group $[\bar{x}\pm s,n(\%)]$

项目	训练集				验证集			
	抵抗组(n=93)	敏感组(n=184)	t/χ^2	P	抵抗组(n=52)	敏感组(n=67)	t/χ^2	P
年龄(岁)	47.30±10.03	46.17±8.90	0.956	0.340	47.06±10.45	47.24±10.29	0.094	0.925
体质指数(kg/m ²)	23.38±2.98	23.58±2.54	0.583	0.560	24.26±2.28	22.22±1.56	5.787	<0.001
绝经情况			0.376	0.540			0.035	0.851
未绝经	42(45.16)	76(41.30)			17(32.69)	23(34.33)		
已绝经	51(54.84)	108(58.70)			35(67.31)	44(65.67)		
手术方式			10.956	0.012			2.933	0.402
单纯切除术	6(6.45)	22(11.95)			8(15.39)	11(16.42)		
乳腺癌切除术	20(21.51)	37(20.11)			11(21.15)	15(22.39)		
改良根治术	16(17.20)	57(30.98)			21(40.38)	18(26.86)		
其他	51(54.84)	68(36.96)			12(23.08)	23(34.33)		
T 分期			1.693	0.638			1.516	0.679
T1	16(17.20)	28(15.22)			12(23.08)	12(17.91)		
T2	21(22.58)	34(18.48)			6(11.54)	11(16.42)		
T3	22(23.66)	56(30.43)			17(32.69)	18(26.86)		
T4	34(36.56)	66(35.87)			17(32.69)	26(38.81)		
N 分期			3.891	0.273			2.913	0.405
N0	17(18.28)	24(13.04)			10(19.23)	6(8.95)		
N1	22(23.66)	33(17.94)			8(15.39)	14(20.90)		
N2	29(31.18)	60(32.61)			13(25.00)	17(25.37)		
N3	25(26.88)	67(36.41)			21(40.38)	30(44.78)		
M 分期			1.035	0.309			0.720	0.396
M0	35(37.63)	58(31.52)			25(48.08)	27(40.30)		
M1	58(62.37)	126(68.48)			27(51.92)	40(59.70)		

(转下表)

(续上表)

项目	训练集				验证集			
	抵抗组(n=93)	敏感组(n=184)	t/χ^2	P	抵抗组(n=52)	敏感组(n=67)	t/χ^2	P
临床分期			7.336	0.026			6.486	0.039
I 期	21(22.58)	35(19.02)			13(25.00)	14(20.90)		
II 期	46(49.46)	67(36.41)			25(48.08)	20(29.85)		
III 期	26(27.96)	82(44.57)			14(26.92)	33(19.25)		
AR			5.250	0.022			6.470	0.011
阴性	38(40.86)	102(55.43)			22(42.31)	44(65.67)		
阳性	55(59.14)	82(44.57)			30(57.69)	23(34.33)		
p53			10.415	0.001			4.341	0.037
阴性	30(32.26)	97(52.72)			18(34.62)	41(61.19)		
阳性	63(67.74)	87(47.28)			34(65.38)	36(32.84)		
CK5/6			4.912	0.027			9.731	0.002
阴性	41(44.09)	107(58.15)			20(38.46)	45(67.16)		
阳性	52(55.91)	77(41.85)			32(61.54)	22(32.84)		
Ki-67			6.123	0.013			6.854	0.009
阴性	30(32.26)	88(47.83)			17(32.69)	36(53.73)		
阳性	63(67.74)	96(52.17)			35(67.31)	27(40.30)		
PLR	283.42±75.95	249.75±79.12	3.390	0.001	278.18±59.02	248.89±64.01	2.561	0.012
NLR	6.50±4.50	4.94±3.18	3.337	0.001	6.91±3.70	4.19±2.76	4.594	<0.001
MLR	1.10±0.79	2.30±1.75	6.292	<0.001	1.22±0.83	2.40±1.83	4.315	<0.001
CEA(ng/mL)	15.24±3.79	12.54±4.43	5.021	<0.001	15.54±3.41	13.05±4.83	3.156	0.002
CA153(ng/mL)	181.17±21.07	107.69±13.97	34.614	<0.001	161.25±13.63	119.87±11.22	26.924	<0.001
IL-6(pg/mL)	17.43±4.34	15.84±3.80	3.133	0.002	17.77±3.08	15.73±3.38	3.394	<0.001
CK-19(ng/mL)	14.14±3.54	13.56±3.56	1.283	0.201	14.06±3.20	14.03±3.66	0.067	0.947

2.2 影响 TNBC 放疗抵抗的临床独立因素

利用 Logistic 回归模型对训练集中包含的关键影响因素进行统计分析,结果显示 AR($OR=1.364$, $95\%CI:1.212\sim3.649$)、p53($OR=2.587$, $95\%CI:1.668\sim2.963$)、CK5/6($OR=3.054$, $95\%CI:2.158\sim3.649$)、Ki-67($OR=1.486$, $95\%CI:1.259\sim1.865$)、PLR($OR=2.187$, $95\%CI:1.269\sim3.015$)、NLR($OR=3.520$, $95\%CI:2.034\sim4.127$)是 TNBC 发生放疗抵抗的独立危险因素,CEA($OR=0.795$, $95\%CI:0.626\sim0.958$)、CA153($OR=0.256$, $95\%CI:0.014\sim0.736$)是 TNBC 发生放疗抵抗的保护因素,见表 2。

2.3 基于 LASSO 筛选 DCE-MRI 特征及一致性检验

依据乳腺 MRI 的 T2WI 和 DCE 图像,在 ROI 内共提取了 586 项影像组学特征。根据观察者内部

一致性评估,ICC_s≥0.75、0.50~0.74、<0.50 的特征分别为 93.0%、6.3%和 0.7%。随后,对训练集的特征进行了 ANOVA 分析,该分析基于观察者组内相关系数,最终筛选出 36 个与放疗抵抗性相关的特征。进一步利用 LASSO 回归模型对特征进行了精炼,选出了 12 个具有非零系数的关键特征(如图 1 所示)。在剔除 P 值较高的特征后,最终确定了 10 个最优特征,用于构建一个影像组学预测模型。表 3 列出了这些选定的影像组学特征。

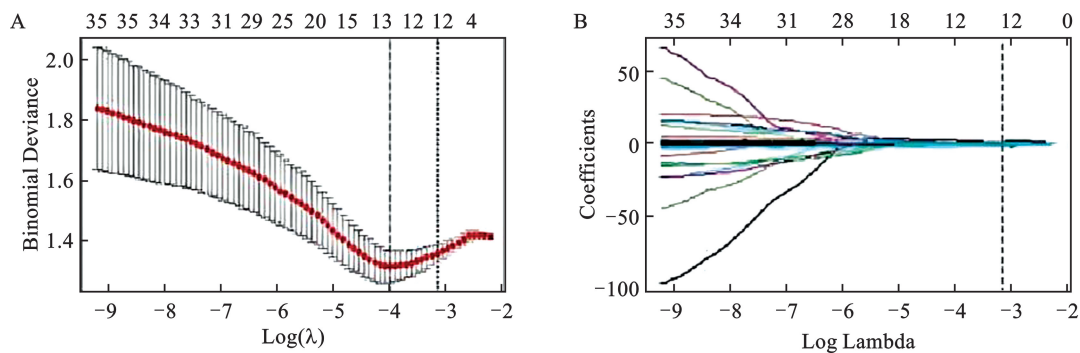
2.4 筛选后 DCE-MRI 影像组学标签及差异性分析

基于筛选出的 10 个关键特征及其相应的加权系数,利用 SVM 模型构建了一个包含这些特征的影像组学标签,即 Radiomics Score。图 2 展示了各特征在标签中的权重分布。在训练集($P<0.001$)和验证集($P=0.033$)中,放疗抵抗组与敏感组的 Radiomics Score 均呈现出显著的统计学差异,见图 3。

表 2 影响 TNBC 放疗抵抗的临床因素分析

Table 2 Multiple and univariate Logistic regression analyses of clinical factors affecting radiotherapy resistance of TNBC

项目	单因素			多因素		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
AR(阳性)	2.158	1.231~3.267	0.031	1.364	1.212~3.649	0.015
p53(阳性)	2.047	1.548~2.852	0.004	2.587	1.668~2.963	0.002
CK5/6(阳性)	3.164	2.264~4.021	0.030	3.054	2.158~3.649	0.008
Ki-67(阳性)	1.526	1.234~1.966	0.025	1.486	1.259~1.865	0.016
PLR(≥ 218.79)	2.512	1.559~3.157	0.027	2.187	1.269~3.015	0.017
NLR(≥ 2.44)	3.249	2.264~3.988	0.005	3.520	2.034~4.127	0.003
CEA(ng/mL)	0.369	0.255~0.746	0.024	0.795	0.626~0.958	0.022
CA153(ng/mL)	0.159	0.083~0.465	0.033	0.256	0.014~0.736	0.041



注:(A)采用 10 折交叉验证方法来确定最佳的惩罚系数 lambda 值。在图中,左侧的垂直虚线代表偏差模型的位置,而右侧的垂直虚线则结合了偏差与标准误,指示了 LASSO 算法所生成的调整参数(λ)的位置,其对应的 λ 值为 0.042。(B)基于训练集数据,通过单向 ANOVA 筛选出了 36 个关键的影像组学特征,并绘制了这些特征的模型系数趋势线。随着惩罚系数 λ 的对数值逐渐增大,惩罚力度也随之加强,导致更多的系数变为零。在图中,最优的 λ 值由垂直虚线表示,此时对应的非零特征数量为 12 个。

图 1 使用 LASSO 回归算法筛选影像组学特征

Fig.1 Radiomic features screened by LASSO regression algorithm

表 3 DCE-MRI 影像组学最优特征的组间一致性检验

Table 3 Inter group consistency test of optimal features in DCE-MRI radiomics

图像序列	特征名称	ICC(95%CI)
DCE-MRI	original_GLCM_imcl	0.732(0.584~0.915)
DCE-MRI	log.sigma.4.0.mm.3D_GLCM_clustershade	0.852(0.745~0.926)
DCE-MRI	log.sigma.4.0.mm.3D_GLCM_correlationsn	0.915(0.829~0.987)
DCE-MRI	log.sigma.4.0.mm.3D_GLSZM_small area high gray level emphasis	0.846(0.822~0.906)
DCE-MRI	log.sigma.5.0.mm.3D_GLDM_small dependence high gray level emphasis	0.734(0.615~0.886)
DCE-MRI	log.sigma.5.0.mm.3D_GLRLM_high gray level run emphasis	0.923(0.845~0.962)
DCE-MRI	log.sigma.5.0.mm.3D_GLSZM_gray level non uniformity normalized	0.713(0.599~0.856)
T2WI	original_GLSZM_small area low gray level emphasis	0.963(0.915~0.988)
T2WI	original_GLSZM_small area high gray level emphasis	0.864(0.803~0.911)
T2WI	log.sigma.4.0.mm.3D_GLCM_clustershade	0.769(0.707~0.824)

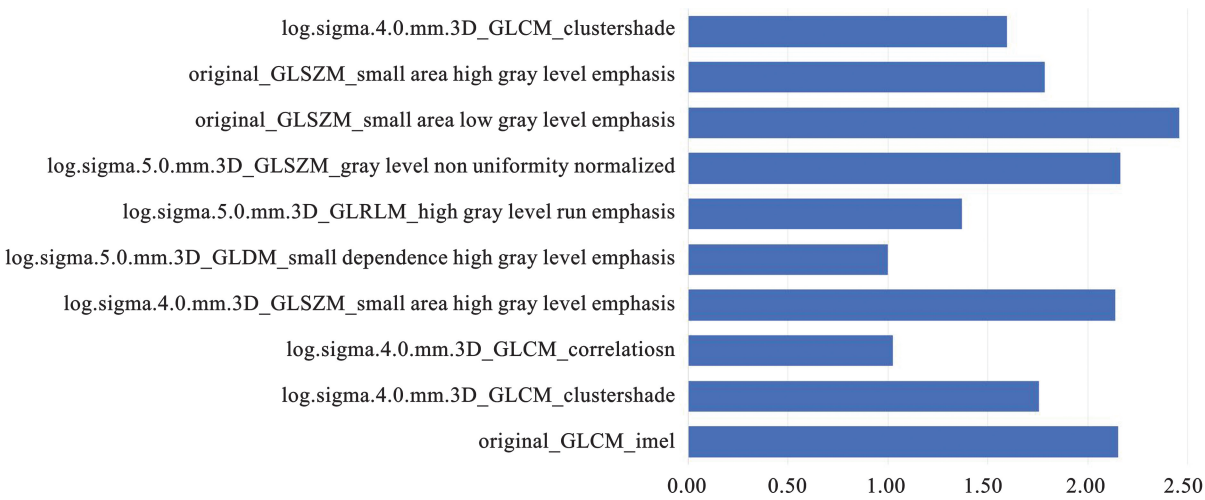
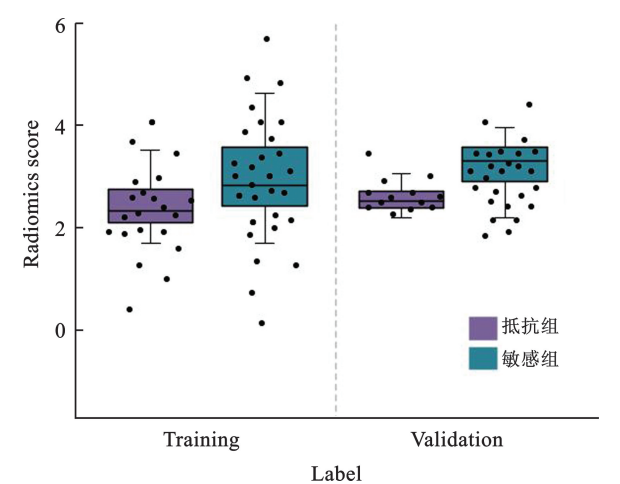


图 2 DCE-MRI 影像组学标签预测 TNBC 放疗抵抗的 10 个最优特征

Fig.2 10 optimal features for predicting radiotherapy resistance of TNBC by DCE-MRI radiomics labels



注:运用了 Wilcoxon 秩和检验进行统计分析,并在图中展示了训练集(左侧)和验证集(右侧)的组间箱型图。

图 3 DCE-MRI 影像组学标签在抵抗组和敏感组间的差异性分析

Fig.3 Differential analysis of DCE-MRI radiomic labels between the radiotherapy-resistant group and the radiotherapy sensitive group

2.5 TNBC 放疗抵抗的预测模型构建及评估

为了提升模型性能,在训练集中构建了三个不同的模型。模型一专注于临床数据,模型二则基于影像组学特征,而模型三是临床数据与影像组学特征的融合(以列线图形式展现),其中影像组学部分由 Rad-score 量化,见图 4。在模型三中,Rad-score 在 Nomo-score 评分中占据显著比重,凸显了影像组学在评估 TNBC 放疗抵抗中的核心作用。

关于模型的判别性能,详细数据请参见表 4。

在训练集和验证集中,三个模型的 AUC 值均落在 0.7~0.9 的区间内,显示出较高的准确性。具体而言,在训练集中,模型三(AUC:0.797,95%CI:0.712~0.859)的灵敏度为 70.09%,特异度为 70.52%,准确度为 71.03%,均优于其他两个模型。在验证集中,模型三的灵敏度为 73.45%,特异度为 73.86%,准确度为 73.06%。在评估训练集和验证集时,列线图模型展现出了更强的预测能力,特别是在预测 TNBC 放疗抵抗方面,见图 5。此外,通过校准曲线分析,进一步确认了列线图模型的拟合效果良好,判别性能优异,见图 6。

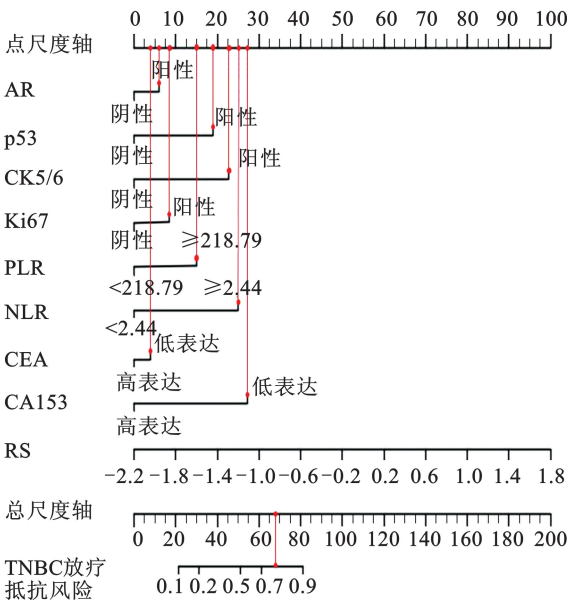


图 4 临床数据和 Rad-score 的列线图

Fig.4 Nomogram constructed by clinical data and Rad-score

表 4 三种模型在训练集和验证集中的判别能力

Table 4 Discriminative abilities of three models in the training set and the validation set

模型	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
训练集(n=277)				
临床模型	0.718(0.623~0.846)	64.95	66.13	65.28
影像组学模型	0.788(0.622~0.867)	68.36	67.54	68.49
列线图模型	0.797(0.712~0.859)	70.09	70.52	71.03
验证集(n=119)				
临床模型	0.712(0.682~0.775)	63.16	62.75	63.59
影像组学模型	0.804(0.728~0.852)	71.59	70.92	71.84
列线图模型	0.818(0.733~0.891)	73.45	73.86	73.06

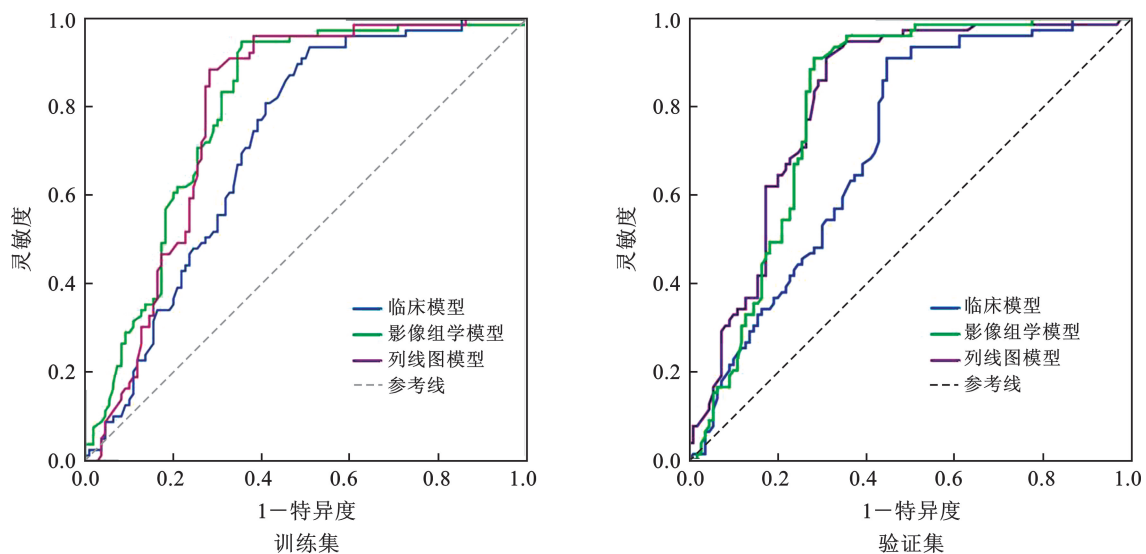


图 5 三种模型在训练集和验证集中的 ROC 曲线

Fig.5 ROC curves of three models in the training set and validation set

2.6 预测模型的临床决策曲线分析

相较于仅包含临床特征的模型,仅依赖影像组学特征的模型展现出了更高的净收益。而结合临床特征与影像组学特征的列线图预测模型,在评估

TNBC 放疗抵抗方面,相较于单一特征模型,提供了更为显著的益处。这一列线图模型在临床决策中具有较高的实用价值,见图 7。

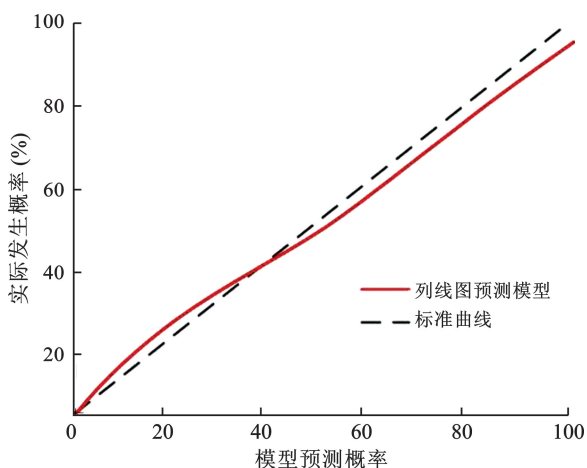


图 6 列线图模型的校准曲线

Fig.6 Calibration curve of the nomogram model

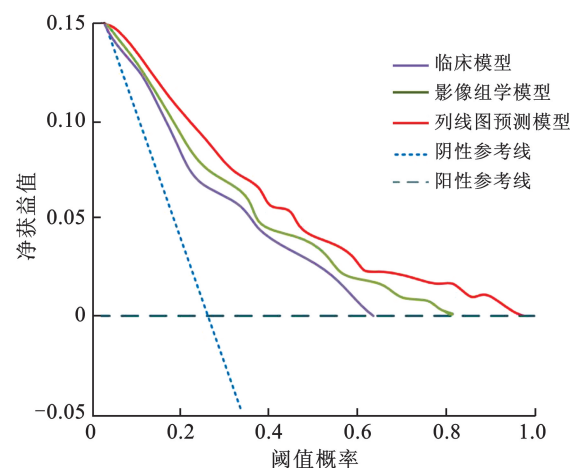


图 7 列线图模型的 DCA 曲线

Fig.7 DCA curve of the nomogram model

3 讨论

3.1 TNBC 的放射治疗抵抗

TNBC 以浸润性导管癌为主,呈高组织学分级,伴随有强肿瘤侵袭能力,常导致局部复发与广泛浸润转移,且该类患者预后较差。目前,对 TNBC 患者无法针对 PR 受体和 ER 受体阳性进行内分泌治疗及 HER2 阳性的靶向治疗,临床上三阴性乳腺癌治疗方案较少^[8]。

放射治疗在治疗包括乳腺癌在内的几种癌症方面具有强大的益处,能够有效减缓肿瘤增长并显著降低疾病复发的风险^[9]。尽管如此,值得关注的是,放射治疗有时能触发特定的信号传导途径,这在一定程度上可能会减轻辐射对某些癌细胞群的毒性效应,进而导致癌细胞亚群表现出对辐射的耐受性增强^[10]。研究显示,TNBC 患者是否发生放疗抵抗与无病生存期和总生存期存在显著差异^[11],这表明精准评估放疗敏感性对 TNBC 患者治疗决策、预后管理尤为重要。

3.2 MRI 影像组学预测 TNBC 放疗抵抗

由于 MRI 独特的成像特征,为术前无创预测放疗抵抗提供了可能^[12]。在本项研究中,从 396 名 TNBC 患者的 DCE-MRI 数据中提取了影像组学特征,并经过筛选确定了 10 个关键特征。这些特征不仅显著增强了影像组学标签在微环境灌注评估方面的性能,而且超越了以往研究仅聚焦于瘤周区域的局限,为影像组学的意义提供了更为深入和有力的阐释^[13-15]。而经 LASSO 方法筛选后的纳入特征多于原始图像,筛选后纹理特征反映了图像灰度,能表现病灶的细微变化^[16-18]。Lee 等^[19]证实,相较于依赖主观判断或定性分析的传统图像评估手段,影像组学技术能够定量地挖掘并利用图像中潜在的信息,展现出对组织异质性的高度分辨能力。此外,本研究开发并验证了包含 DCE-MRI 特征和临床协变量的列线图模型,虽然临床上对细胞表达与放疗敏感性的相关性持有争议,但肿瘤的转移往往是多种因素共同作用的结果,若不结合多学科特征则无法精准判断发生放疗抵抗的风险。Wang 等^[20]和梁春雨等^[21]也相继证实,免疫细胞状态、特定肿瘤标记物的表达水平及细胞外基质的结构与功能,均与肿瘤的迁移和侵袭行为紧密相关,但这些生物学信息

在影像学诊断中往往难以体现。本研究选取 AR、p53、CK5/6、Ki-67、NLR、PLR、CEA、CA153 作为模型输入参数,为术前评估放疗敏感性提供了一种更为精准的联合预测手段。经验证,模型的区分度较好,准确性较高,可作为帮助临床医生预测 TNBC 患者发生放疗抵抗风险的决策工具。

3.3 本研究局限性

本研究尚存在一定的局限性。首先,由于研究为回顾性且纳入的样本数据来自单一中心,虽对每个患者的扫描进行归一化处理,并进行随机分组和 Bootstrap 自抽样,但异质性仍可能存在于中心内部,增加了选择偏倚的风险;其次,本研究缺少对不同 DCE-MRI 特征患者的预后分析。未来还需要扩大样本量进行多中心的前瞻性研究,加强模型外推性,并纳入 TNBC 患者放疗抵抗随访及生存评估,进一步研究影像组学特征和 TNBC 微环境、放疗抵抗之间的潜在机制,提升研究结果的深度和广度。

综合上述,基于机器学习在放射医学领域的发展成果,本研究提取了 10 处较优特征,AR、p53、CK5/6、Ki-67、NLR、PLR、CEA、CA153 是放疗抵抗发生的临床特征因素,DCE-MRI 联合临床协变量构建的列线图模型使 TNBC 患者发生放疗抵抗的风险预测成为可能,提供了重要的临床决策指导。

[参考文献]

- [1]Sung H,Ferlay J,Siegel R L,et al.Global cancer statistics 2020;GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.
- [2]Pusztai L,Foldi J,Dhawan A,et al.Changing frameworks in treatment sequencing of triple-negative and HER2-positive, early-stage breast cancers [J]. Lancet Oncol, 2019,20(7):e390-e396.
- [3]Yin L,Duan J J,Bian X W,et al.Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J]. Breast Cancer Res,2020,22(1):1-13.
- [4]Pesapane F,Rotili A,Agazzi G M,et al.Recent radiomics advancements in breast cancer: Lessons and pitfalls for the next future[J].Curr Oncol,2021,28(4):2351-2372.
- [5]吴天斌,张有健,林桂涵,等.基于 DCE-MRI 影像组学和常规 MRI 特征的列线图预测乳腺癌淋巴管侵犯[J].温州医科大学学报,2022,52(11):882-888.

- [6]Liu W, Zheng M, Zhang R, et al. RNF126-Mediated MRE11 ubiquitination activates the DNA damage response and confers resistance of triple-negative breast cancer to radiotherapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(5):e2203884.
- [7]Bai X, Ni J, Beretov J, et al. Triple-negative breast cancer therapeutic resistance: Where is the Achilles' heel? [J]. *Cancer Lett*, 2021, 28(497):100-111.
- [8]陈莉杰. Ki67在三阴性乳腺癌中的表达及其与临床预后相关性的分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2020, 31(10):1415-1418.
- [9]Montero A, Ciérvidé R, García-Aranda M, et al. Postmastectomy radiation therapy in early breast cancer: Utility or futility? [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 147:102887.
- [10]Kierans S J, Taylor C T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology[J]. *J Physiol*, 2021, 599(1):23-37.
- [11]Manjunath M, Choudhary B. Triple-negative breast cancer: a run-through of features, classification and current therapies[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(1):512.
- [12]Conti A, Duggento A, Indovina I, et al. Radiomics in breast cancer classification and prediction [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 72:238-250.
- [13]Ngai V, Tai J C J, Taj S, et al. Non-invasive predictors of axillary lymph node burden in breast cancer: a single-institution retrospective analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 195(2):161-169.
- [14]Xiong J, Zuo W, Wu Y, et al. Ultrasonography and clinicopathological features of breast cancer in predicting axillary lymph node metastases[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):1155.
- [15]Thompson J L, Wright G P. The role of breast MRI in newly diagnosed breast cancer: An evidence-based review[J]. *Am J Surg*, 2021, 221(3):525-528.
- [16]Szep M, Pintican R, Boca B, et al. Multiparametric MRI features of breast cancer molecular subtypes[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(12):1716.
- [17]夏旭东, 段成洲, 李铭, 等. 基于 MRI 影像组学列线图预测乳腺癌腋窝淋巴结转移[J]. *磁共振成像*, 2022, 13(1):118-122.
- [18]Surov A, Kim J Y, Aiello M, et al. Associations between dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging and clinically relevant histopathological features in breast cancer: a multicenter analysis[J]. *In Vivo*, 2022, 36(1):398-408.
- [19]Lee J, Kim S H, Kang B J. Prognostic factors of disease recurrence in breast cancer using quantitative and qualitative magnetic resonance imaging (MRI) parameters. [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):7598.
- [20]Wang Q, Li B, Liu Z, et al. Prediction model of axillary lymph node status using automated breast ultrasound (ABUS) and ki-67 status in early-stage breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):929.
- [21]梁春雨, 马伶玉, 徐志渊, 等. 磁共振成像(MRI)及肿瘤分子标记物对乳腺癌新辅助化疗腋窝淋巴结疗效的评估与预测[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2022, 20(3):67-70.

[专业责任编辑:韩 蓁]

[中文编辑:郭乐倩;英文编辑:杨周岐]