



## · 专题论著 ·



孙应实，教授，主任医师，博士研究生导师，北京大学肿瘤医院医学影像科主任。从事临床影像诊断工作近30年，主编国家卫健委《中国结直肠癌诊疗规范》影像学部分、《中国肿瘤整合诊治技术指南-MR检查》《中国肿瘤整合诊治技术指南-CT检查》等多部行业指南规范。兼任北京大学医学部影像医学系主任，中国抗癌协会肿瘤影像专业委员会候任主任委员，中华医学会放射学分会委员，中国医师协会放射医师分会委员。入选北京市百千万人才工程、北京高创计划百千万工程领军人才。深入系统地开展了应用磁共振功能成像技术、多模态影像技术、人工智能图像分析技术精准诊断和疗效评估相关的研究工作。承担多项国家重点研发计划、国家自然科学基金，以及北京市科委重点专项、首发重点专项等科研项目，以第一或通信作者在放射学顶刊*Radiology*等知名期刊发表论文180余篇，以第一完成人获得中国抗癌协会科技进步二等奖、北京市科学技术二等奖各1项。培养博士、硕士生30余名。

## 预测乳腺癌疗效的多期MRI直方图阵列方法

朱海涛<sup>1</sup>，李晓婷<sup>1</sup>，曲玉虹<sup>2</sup>，孙应实<sup>1</sup>

1. 北京大学肿瘤医院医学影像科，北京 100142；
2. 首都医科大学附属北京朝阳医院放射介入影像中心，北京 100020

**[摘要]** **目的：**准确预测新辅助化疗后病理学完全缓解，可为局部进展期乳腺癌患者创造个体化治疗的条件，用保乳手术替代乳房切除术。本文提出一种同时提取肿瘤空间异质性与时间异质性特征的方法，旨在对乳腺癌新辅助化疗后病理学完全缓解情况进行预测。**方法：**本研究回顾并收集2015年1月—2016年12月于北京大学肿瘤医院进行新辅助化疗及手术的局部进展期乳腺癌患者。所有患者在新辅助化疗后接受矢状位快速扰相梯度回波序列磁共振扫描，分别在钆喷酸葡胺注射前以及注射后5个时间点（2.0、3.5、5.0、6.5、8.0 min）采集T1加权图像。本算法在影像科医师标记的肿瘤中心处自动生成边界框，将边界框内的多期磁共振成像信号转化为直方图阵列，再通过卷积神经网络将其自动分类为病理学完全缓解组和非完全缓解组。最后，本研究还将临床特征与直方图阵列相结合，采用logistic回归方法构建联合模型对病理学完全缓解情况进行预测。**结果：**本研究共纳入331例患者，并分为训练组（50%， $n=165$ ）、验证组（10%， $n=34$ ）和测试组（40%， $n=132$ ）。在测试组中，仅通过直方图阵列预测病理学完全缓解的受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线的曲线下面积为0.833（95% CI 0.764~0.903）。Logistic回归分析显示，雌激素受体（estrogen receptor, ER）和人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）是与病理学完全缓解相关的独立影响因素（ $P<0.001$ ）。包含ER、HER2与直方图阵列的联合模型在测试组中预测病理学完全缓解的ROC曲线的曲线下面积为0.842（95% CI 0.775~0.909）。**结论：**乳腺癌的多期增强磁共振图像可以转化为包含肿瘤空间异质性与时间异质性特征的直方图阵列，并通过卷积神经网络分类器对新辅助化疗后的病理学完全缓解概率进行预测。

**基金项目：**国家重点研发计划（2023YFC3402805）。

**利益冲突：**作者声明无利益冲突。

**伦理批件：**2019KT35。

**知情同意：**豁免。

**引用本文：**朱海涛, 李晓婷, 曲玉虹, 等. 预测乳腺癌疗效的多期MRI直方图阵列方法 [J]. 肿瘤影像学, 2025, 34(6): 562-573.

**Funding:** National Key Research and Development Program of China (2023YFC3402805)

**Conflicts of interest:** authors declare no conflicts of interest.

**Ethical approval:** 2019KT35.

**Informed consent:** exemption.

**Cite this article:** ZHU H T, LI X T, QU Y H, et al. Prediction of treating response for breast cancer by multi-phase MRI histogram arrays [J]. Oncoradiology, 2025, 34(6): 562-573.

[关键词] 乳腺癌; 新辅助化疗; 病理学完全缓解; 卷积神经网络; 直方图阵列

中图分类号: R737.9; R445.2 文献标志码: A

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2025.06.002

**Prediction of treating response for breast cancer by multi-phase MRI histogram arrays** ZHU Haitao<sup>1</sup>, LI Xiaoting<sup>1</sup>, QU Yuhong<sup>2</sup>, SUN Yingshi<sup>1</sup> (1. Department of Radiology, Peking University Cancer Hospital, Beijing 100142, China; 2. Department of Radiology, Affiliated Beijing Chaoyang Hospital of Capital Medical University, Beijing 100020, China)

Correspondence to: SUN Yingshi E-mail: sys27@163.com

[Abstract] **Objective:** Accurate prediction of pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy (NAC) allows replacing mastectomy with breast-conserving surgery for patients with locally advanced breast cancer. This study aims to develop a method of post-NAC pCR prediction by extracting intra-phase and inter-phase features simultaneously from tumor regions. **Methods:** Breast cancer patients treated in Peking University Cancer Hospital between January 2015 and December 2016 were included in this study. A sagittal VIBRAN spoiled gradient recalled echo (SPGR) sequence was acquired at one phase before and five phases (2.0, 3.5, 5.0, 6.5, 8.0 min) after Gd-DTPA administration. A bounding box was automatically generated at a manually marked tumor center. A histogram array was converted from post-NAC multi-phase magnetic resonance imaging (MRI) signals inside the box and classified into pCR and non-pCR by a convolutional neural network (CNN). Clinical features were incorporated with histogram array to construct a combined model with logistic regression. **Results:** All 331 patients were divided into a training group (50%,  $n=165$ ), a validating group (10%,  $n=34$ ) and a testing group (40%,  $n=132$ ). In the testing group, prediction based solely on the histogram array achieved an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.833 (95% CI 0.764-0.903). Logistic regression analysis showed that estrogen receptor (ER) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) were independent factors ( $P < 0.001$ ) associated with pCR. The combined model integrating ER, HER2, and the histogram array yielded an AUC of 0.842 (95% CI 0.775-0.909) in the testing group. **Conclusion:** Multi-phase contrast enhanced MRI data of breast cancer could be converted into a histogram array that contains both intra-phase and inter-phase information for pCR prediction by a CNN classifier.

[Key words] Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Pathologic complete response; Convolutional neural network; Histogram array

新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 已被确立为局部进展期乳腺癌的标准治疗方案, 其目的在于降低肿瘤分期、预防转移并提高保乳率<sup>[1-2]</sup>。NAC的理想结果是达到病理学完全缓解 (pathologic complete response, pCR), 其定义为手术标本中无残留癌细胞且腋窝淋巴结无受累。NAC后达到pCR的患者通常具有更优的无病生存期和总生存期<sup>[3-4]</sup>。但是由于病理学检查结果这一“金标准”需在手术后才能获得, 所以我们无法在术前获得该信息。如果我们能够通过无创影像学方法精准预测pCR, 患者便可选择保乳手术等个体化治疗方案。与乳腺X线摄影或超声检查相比, 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 因其良好的软组织对比度和高分辨率三维视图, 成为评估乳腺癌NAC效果最准确的方法。其中, 多期动态增强MRI在评估乳腺血供及显示肿瘤活性方面效果显著<sup>[5-6]</sup>。

近年来许多研究<sup>[7-33]</sup>基于MRI图像构建了影像组学或深度学习模型来预测乳腺癌NAC的疗效, 尤其是达到pCR的概率。这些方法均需要首先进行特征提取, 再将其输入分类器。由于多期MRI图像可被视为“4D数据” (包含1个时间维度和3个空间维度), 当前的特征提取方法大致分为两类: 空间优先法与时间优先法。时间优先法以体素为单位对多个增强期相的MRI信号变化进行拟合, 提取容量转移常数、血浆容量等灌注参数<sup>[7-10]</sup>。空间优先法通过卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN)<sup>[11-17]</sup>或直方图、灰度共生矩阵等预定义算法<sup>[18-28]</sup>, 测量单一期相内MRI信号的分布特征。也有研究<sup>[29-33]</sup>对灌注参数的空间分布进行分析或对空间特征的时间变化进行分析。但是时间优先法和空间优先法均无法对多期MRI图像同时提取其时间异质性和空间异质性特征。

本研究提出一种图像预处理方法, 可将NAC

后的多期动态增强MRI数据转换为同时包含时间异质性和空间异质性的直方图阵列, 再通过一个CNN分类器将直方图阵列预测为pCR或非pCR。本研究还将直方图阵列与免疫组织化学特征结合, 构建联合模型以提高预测的准确度。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

本研究经机构审查委员会批准, 回顾并收集2015年1月—2016年12月于北京大学肿瘤医院进行新辅助化疗及手术的局部进展期乳腺癌患者。纳入标准: ① 成功完成以阿霉素/紫杉烷为基础的NAC; ② 接受手术切除治疗, 且有术后最终病理学检查结果; ③ 在NAC结束后3 d内接受乳腺MRI检查。排除标准: ① MRI图像质量不佳; ② 单侧多灶性癌; ③ 缺乏免疫组织化学检查结果。该数据集的部分内容已在既往研究<sup>[32]</sup>中发表。将全部患者随机分为训练组、验证组和测试组。其中, 训练组与验证组合并定义为建模组。

### 1.2 临床特征

本研究收集5项临床特征, 包括患者年龄, 以及通过免疫组织化学检测获得的雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 和Ki-67增殖指数。ER或PR阳性的定义为染色肿瘤细胞比例 $\geq 10\%$ <sup>[34]</sup>; HER2状态采用美国临床肿瘤学会/美国病理学家协会 (ASCO/CAP) 标准评分, 评估细胞膜染色的强度与完整性<sup>[35]</sup>: 评分0和1+定义为HER2阴性, 评分3+定义为HER2阳性; 评分2+的患者需进一步通过荧光原位杂交 (FISH) 检测以明确HER2状态, 若HER2基因信号与17号染色体探针信号的比值大于2.2, 则判定为HER2阳性。

### 1.3 NAC方案

HER2阴性患者每2周接受1次阿霉素联合环磷酰胺治疗, 共4个周期, 随后接受4个周期的紫杉醇治疗。HER2阳性患者每3周接受1次多西他赛联合曲妥珠单抗治疗, 共6个周期。此外, 根

据患者的疾病严重程度及治疗时药物的可及性, 为HER2阳性患者个体化补充帕妥珠单抗和/或卡铂治疗。

### 1.4 MRI检查

所有患者均在NAC最后1个周期结束后3 d内, 使用同一台美国GE公司的Signa 1.5 T的MRI扫描仪完成检查。通过高压注射器经肘前静脉注射对比剂钆喷酸葡胺 (Gd-DTPA), 注射速率为2.0 mL/s。

MRI检查采用矢状位扰相梯度回波序列 (Vibrant SPGR)。扫描参数: 重复时间 (repetition time, TR) 为6.4 ms, 回波时间 (echo time, TE) 为3.0 ms, 反转时间 (inversion time, TI) 为7.0 ms, 翻转角 (flip angle, FA) 为 $10^\circ$ , 层厚为4 mm, 层间距为0, 矩阵为 $256 \times 256$ , 视野 (field of view, FOV) 为 $20 \text{ cm} \times 20 \text{ cm}$ 。单次采集扫描时间为68 s, 共采集6个期相图像, 包括对比剂注射前1个期相, 以及注射后5个期相 (分别在注射后2.0、3.5、5.0、6.5、8.0 min采集), 以实现动态增强扫描。

### 1.5 直方图阵列

图1展示了从多期乳腺MRI数据中生成直方图阵列的步骤。第一步, 由1名具有5年乳腺癌MRI诊断与评估经验的放射科医师手动标记肿瘤中心。另1名具有3年经验的评估者对50例研究对象进行手动标记, 以分析评估者间误差。2名评估者标记肿瘤中心的平均误差为层内2.5个体素和层间0.7个体素。本算法基于医师标记的肿瘤中心自动生成一个 $L \times L \times 3$  (AP-SI-LR方向) 的长方体框 ( $L$ 取值为10、20、30、40像素)。考虑到2名评估者的层间误差, 本研究选取包含标记点所在层面及相邻两个层面的区域, 基本可覆盖肿瘤中心层面。

第二步, 在预设分箱数 (bin) 的前提下, 计算每个期相图像中长方体框内所有体素的直方图, 并采用低阈值排除背景中的大部分噪声, 高阈值去除图像中的异常高信号伪影。

第三步, 将所有期相的直方图垂直拼接, 形成直方图阵列。本研究共扫描6个期相 (含增强

前)，信号强度低阈值、高阈值及分箱数分别设为100、2 600和50。低阈值100是根据体外背景区域的近似灰度值来设定，用于去除可能引入的背景噪声；而高阈值2 600是根据图像感兴趣区（region of interest, ROI）中的最大灰度值来设定；分箱数50是依据前期工作中的箱宽和本研究中的灰度范围来设定<sup>[36]</sup>。最终生成的直方图阵列为一个6×50的二维图像，其两个维度分别包含时间异质性和空间异质性。

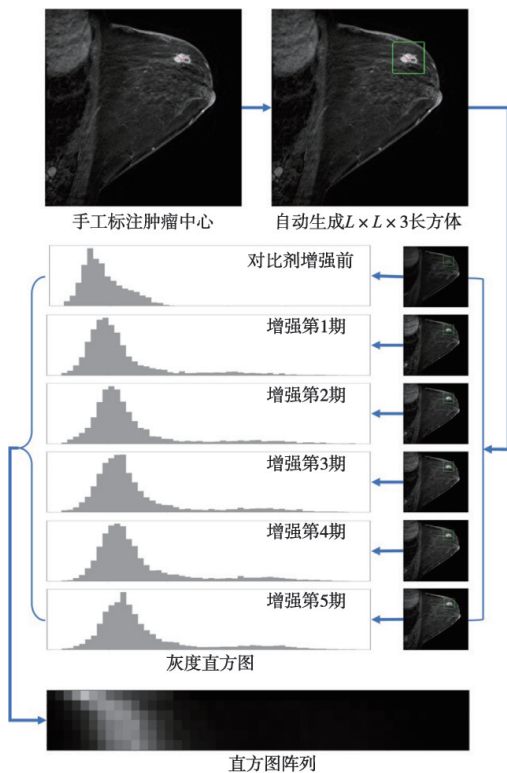


图1 由多期乳腺癌MRI数据构建直方图阵列的步骤

Fig.1 Steps of creating a histogram array from multi-phase breast MRI data

### 1.6 数据扩充

本研究不对测试组进行数据扩充，仅对训

练组和验证组进行数据扩充，通过对每个ROI中所有体素随机抽取50%实现虚拟样本的构建，具体步骤：① 为每个体素随机分配1个正整数。例如，若某ROI包含M个体素，则按照随机数确定的顺序，为每个体素标注1至M的整数编号；② 选取编号为1至M/2的体素，生成新的直方图特征，作为1个虚拟样本。不同的随机数对应不同的虚拟样本；③ 对于每例pCR样本，通过100个不同的随机数生成100个虚拟样本，即pCR组数据量扩充100倍；④ 非pCR组的扩充倍数与其样本数成反比，以保持扩充后样本数与pCR组一致。

### 1.7 病理学检查金标准

本研究将术后组织病理学分析结果作为训练和评价pCR预测模型的金标准。其中pCR定义为乳腺手术标本、同侧前哨淋巴结或切除的腋窝淋巴结中均未发现浸润性癌细胞；否则判定为非pCR。

### 1.8 CNN分类器

采用分类网络（图2）对直方图特征进行训练，该网络由7个卷积层+整流线性单元（ReLU）层模块重复构成。各模块中，每个卷积层输出的特征数量为16（对应图2中模块的第3维度）。网络最后一层为全连接层，其后连接Softmax函数，采用交叉熵作为损失函数，输出pCR和非pCR两类标签的概率。该网络共包含104 498个可训练参数。本研究首先通过验证组最大化预测准确度，确定学习率、批次、迭代上限等超参数，同时通过验证组的受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线的曲线下面积（area under curve, AUC），筛

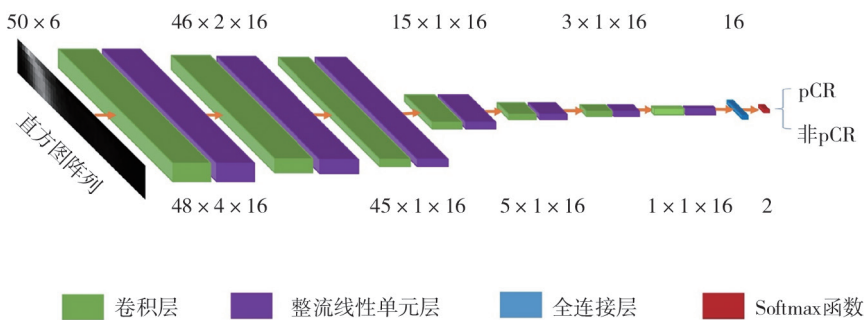


图2 用于将直方图阵列分类为pCR和非pCR的CNN

Fig.2 A CNN to classify a histogram array into pCR or non-pCR

选出最优长方体框大小 $L$ 。最后本研究采用最优超参数对应的网络, 将输出的pCR概率作为直方图阵列的评分, 通过测试组对预测模型进行性能评估。

### 1.9 临床模型与联合模型

本研究使用SPSS 22.0软件, 采用向前选择法, 从5项临床特征中筛选出有统计学意义的变量纳入二元logistic回归分析模型, 作为临床模型。本研究将直方图阵列评分与临床模型中筛选出的变量共同纳入logistic回归分析, 构建联合模型。临床模型和联合模型均采用建模组进行训练, 采用测试组进行性能评估, 采用列线图(Nomogram)直观展示各影响因素对预测结果的贡献程度。

### 1.10 统计学处理

本研究对于满足正态分布和方差齐性的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析(ANOVA), 对于不满足正态分布或方差齐性的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较使用秩和检验, 采用 $\chi^2$ 检验比较计数资料的组间差异, 多重比较采用Bonferroni方法校正 $P$ 值, 采用ROC曲线评估模型预测性能, 通过DeLong检验比较不同模型ROC曲线的AUC差异, 并以约登指数(Youden index)最大值对应的数值作为临界值(cutoff value), 计算模型的灵敏度、特异度、阳性预测值(positive prediction value, PPV)和阴性预测值(negative prediction value, NPV)。

## 2 结果

### 2.1 研究对象特征

本研究共纳入331例患者(图3), 分组如下: 训练组(50%,  $n=165$ ), 验证组(10%,  $n=34$ ), 测试组(40%,  $n=132$ )。建模组(训练组和验证组)包含199例患者(60%)。表1展示了训练组、验证组和测试组中研究对象的年龄、Ki-67增殖指数、PR状态、ER状态、HER2状态及病理学金标准(pCR/非pCR)的分布情况, 结果显示, 上述所有指标在3组间的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。测量结果显示, 肿瘤在前后方向(anterior-posterior, AP)为 $21.9\pm 13.4$ 个体素, 在头足方向(superior-inferior, SI)为 $23.1\pm 13.3$ 个体素。本研究中最大的肿瘤的最大径为64.8 mm(81个体素), 而最小的肿瘤的最大径仅有2.4 mm(3个体素)。

### 2.2 临床模型

Logistic回归分析结果显示, ER状态和HER2状态是与pCR相关的独立影响因素( $P<0.001$ ), 其比值比(OR)分别为5.366(95% CI 3.073~9.370)和0.207(95% CI 0.129~0.333)。临床模型在建模组( $n=199$ )中的AUC为0.777(95% CI 0.708~0.846), 在测试组( $n=132$ )中的AUC为0.676(95% CI 0.588~0.765)。

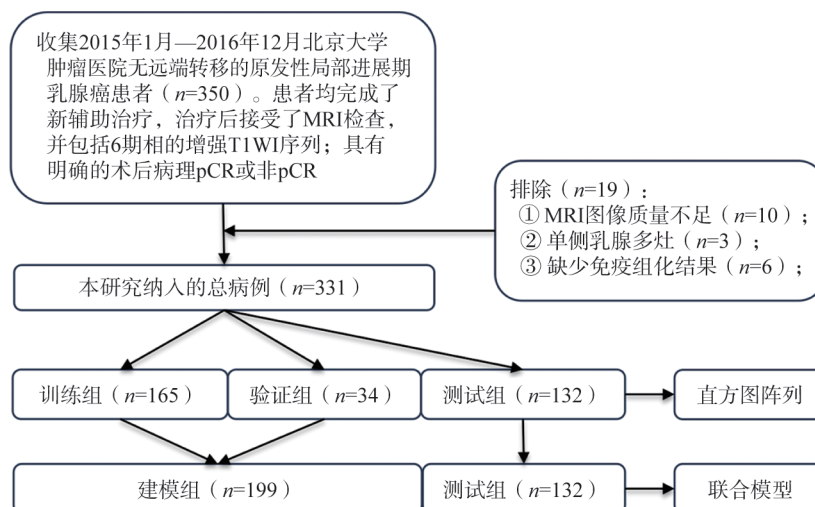


图3 患者的纳入与排除流程

Fig.3 Flow chart of inclusion and exclusion

表1 训练组、验证组和测试组研究对象的临床特征

Tab.1 Clinical characteristics of subjects in the training, validation and test groups

特征	训练组 (n=165)	验证组 (n=34)	测试组 (n=132)	$F/\chi^2$ 值	P值
年龄/岁	48.87 ± 10.15	49.15 ± 9.90	49.61 ± 10.27	0.194	0.824
Ki-67增殖指数/%	40.1 ± 24.8	42.6 ± 27.2	43.4 ± 24.9	0.664	0.515
PR				0.006	0.997
阳性	117 (70.9)	24 (70.6)	94 (71.2)		
阴性	48 (29.1)	10 (29.4)	38 (28.8)		
ER				0.647	0.724
阳性	109 (66.1)	23 (67.6)	82 (62.1)		
阴性	56 (33.9)	11 (32.4)	50 (37.9)		
HER2				0.268	0.874
阳性	64 (38.8)	14 (41.2)	55 (41.7)		
阴性	101 (61.2)	20 (58.8)	77 (58.3)		
病理学检查结果				0.034	0.983
pCR	71 (43.0)	15 (44.1)	56 (42.4)		
非pCR	94 (57.0)	19 (55.9)	76 (57.6)		

### 2.3 直方图阵列模型

图4展示了在长方体框大小L分别为10、20、30、40个体素时，直方图阵列模型训练组和验证组的AUC随迭代次数（1~10 000次）的变化情

况。综合考虑训练组和验证组的模型性能，最终选择L为20、迭代次数为5 258作为最优超参数，同时确定学习率为 $1.0 \times 10^{-5}$ ，批次大小为1 000。最优的L=20与肿瘤的平均大小相符合。

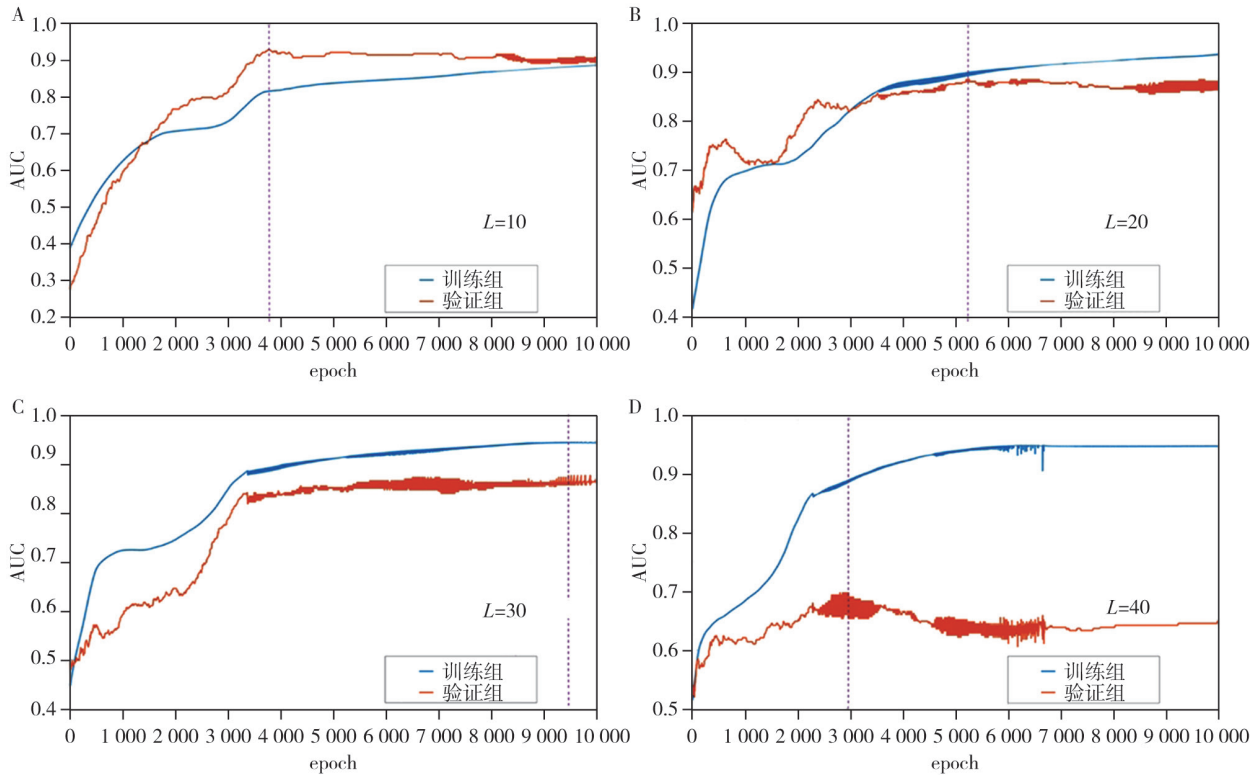


图4 不同长方体框L下直方图阵列模型训练组和验证组的AUC随迭代次数（1~10 000次）的变化

Fig.4 AUC of training and validating groups from 1 to 10 000 epochs for histogram array at different L

A: L=10; B: L=20; C: L=30; D: L=40。

图5A为直方图阵列采用上述最优网络对测试组进行pCR预测的ROC曲线。结果显示, 该模型在训练组、验证组和测试组中的AUC分别为0.897 (95% CI 0.847~0.947)、0.881 (95% CI

0.765~0.996)和0.833 (95% CI 0.764~0.903)。其灵敏度、特异度、PPV和NPV汇总于表2。在测试组 ( $n=132$ ) 中, 直方图阵列的AUC显著大于临床模型 ( $Z=2.960, P=0.003$ )。

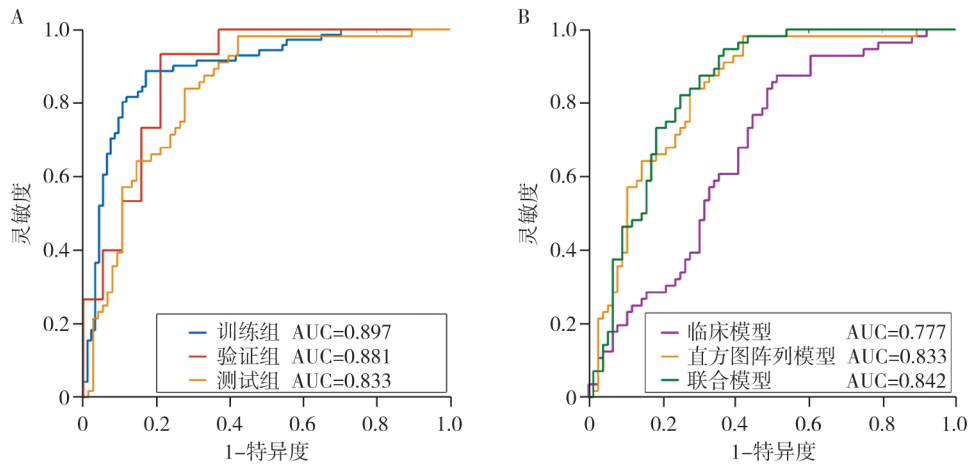


图5 预测乳腺癌NAC后pCR的ROC曲线

Fig.5 ROC curves to predict pCR after NAC for breast cancer

A: 直方图特征在训练组、验证组和测试组中的ROC曲线; B: 临床模型、直方图特征模型及联合模型在测试组中的ROC曲线。

表2 直方图阵列预测乳腺癌NAC后pCR的效能

Tab.2 Performance of the histogram array model to predict pCR after NAC for breast cancer

统计值	训练组 ( $n=165$ )	验证组 ( $n=34$ )	测试组 ( $n=132$ )
AUC	0.897 (0.847~0.947)	0.881 (0.765~0.996)	0.833 (0.764~0.903)
灵敏度/%	88.7 (79.0~95.0)	93.3 (68.1~99.8)	83.9 (71.7~92.4)
特异度/%	83.0 (73.8~89.9)	79.0 (54.4~93.9)	72.4 (60.9~82.0)
PPV/%	79.7 (69.2~88.0)	77.8 (52.4~93.6)	69.1 (56.7~79.8)
NPV/%	90.7 (82.5~95.9)	93.8 (69.8~99.8)	85.9 (75.0~93.4)

## 2.4 联合模型

图6为将直方图阵列、ER状态与HER2状态进行线性组合的列线图, 图7为模型的校准曲线。Hosmer-Lemeshow检验结果显示, 建模组和测试组的 $P$ 值分别为0.807和0.262, 表明模型校准效果良好。建模组的布里尔分数 (Brier score) 为0.111 5, 测试组的Brier score为0.174 4, 表明模型能够实现较好的预测。联合模型在

建模组 ( $n=199$ ) 中的AUC为0.908 (95% CI 0.868~0.948), 在测试组 ( $n=132$ ) 中的AUC为0.842 (95% CI 0.775~0.909)。不同模型的ROC曲线如图5B所示, 联合模型的灵敏度、特异度、PPV和NPV汇总于表3。在测试组中, 联合模型的AUC显著大于临床模型 ( $Z=4.392, P<0.0001$ ), 而联合模型与直方图阵列的AUC差异无统计学意义 ( $Z=0.393, P=0.6946$ )。

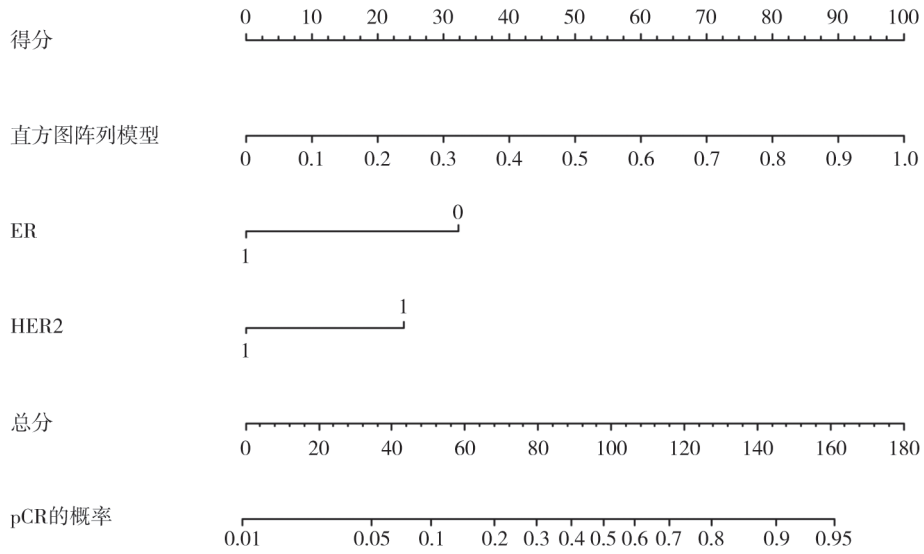


图6 联合直方图阵列、ER状态和HER2状态的线性模型列线图

Fig.6 Nomogram of a linear model combining histogram array, ER and HER2

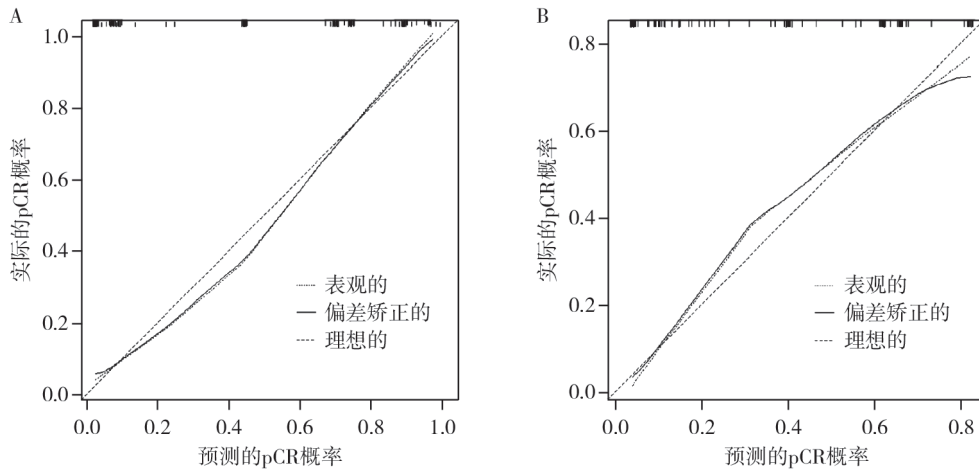


图7 联合模型的校准曲线

Fig.7 Calibration curves of the combined model

A: 在研究组 (n=199) 中的校准曲线; B: 在测试组 (n=132) 中的校准曲线。

表3 联合模型 (包括直方图阵列、ER、HER2的logistic回归模型) 预测乳腺癌NAC后pCR的效能

Tab.3 Performance of the logistic model combining histogram array, ER and HER2 to predict pCR after NAC for breast cancer

统计值	建模组 (n=199)	测试组 (n=132)
AUC	0.908 (0.868~0.948)	0.842 (0.775~0.909)
灵敏度/%	86.1 (76.9~92.6)	82.1 (69.6~91.1)
特异度/%	81.4 (73.0~88.1)	75.0 (63.7~84.2)
PPV/%	77.9 (68.2~85.8)	70.8 (58.2~81.4)
NPV/%	88.5 (80.7~93.9)	85.1 (74.3~92.6)

### 3 讨 论

本研究提出了一种基于乳腺癌多期动态增强MRI数据的深度学习方法,用于pCR的预测。多期图像构成了一个4D数据集,包含1个时间维度和3个空间维度。尽管4D数据可直接采用4D卷积进行特征提取,但复杂网络会消耗更多计算资源并增加训练时间。因此,本研究设计了一种算法,先将多期图像的灰度分布转换为2D直方图阵列,再将其输入CNN分类器。该直方图阵列的一个维度为灰度直方图分箱数,另一个维度为各增强期相,因此同时包含时间异质性和空间异质性。以往研究中,部分CNN分类器在最终全连接层对不同期相的特征进行拼接,但未考虑时间顺序<sup>[31-32]</sup>。本研究中直方图阵列不同期相的信号分布可通过网络的第一个卷积层提取,并传递至后续层。类似方法已被用于将多**b**值弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)图像转换为2D直方图特征(一个维度为灰度直方图分箱数,另一个维度为**b**值)<sup>[36-37]</sup>。这种直方图阵列也适用于其他同时具有空间维度和参数维度的高维数据结构。

乳腺癌患者在NAC期间可能会接受多次MRI检查,因此可在不同时间点进行疗效预测。多数研究在治疗开始前进行预测,以尽早实施个体化治疗,但NAC方案的多样性会降低化疗前预测的准确度。已有研究<sup>[11, 13, 17, 23, 32]</sup>证实,结合疗前与疗后或疗中MRI的预测模型在准确度上要高于仅使用疗前MRI的模型;但是NAC可能导致纤维化、水肿、坏死或玻璃样变,NAC后MRI图像的手动或自动分割仍是一项难题,尤其对于已达到或接近pCR的患者,残余肿瘤自动分割的准确度很低。尽管已有研究<sup>[14-15]</sup>提出无需肿瘤分割的深度学习预测方法,但其报道的AUC远低于采用肿瘤分割的方法。本研究提出的方法无需精细勾勒肿瘤轮廓,仅需标记肿瘤中心即可。即使化疗后肿瘤边界模糊,影像科医师也可通过对照化

疗前与化疗后图像完成肿瘤位置标记。本研究结果显示,不同评估者标记肿瘤中心的误差较小,层内误差为2.5个体素,层间误差0.7个体素。同时,避免精细分割还可降低方法对评估者主观经验的依赖,并减少耗时。精细勾勒单个乳腺肿瘤轮廓需5~10 min(取决于肿瘤大小),而标记单个患者的肿瘤中心耗时小于1 min。本研究还分析了长方体框大小对模型的影响,结果显示在10、20、30、40个体素这4种尺寸中, $L=20$ 为最优选择,这与肿瘤在AP和SI的肿瘤平均大小相符。虽然 $L=40$ 的ROI能够基本覆盖大多数肿瘤,但是此时的训练效果并非最佳。较大的ROI在覆盖住较大的肿瘤的同时,对于较小的肿瘤也引入了更多的非肿瘤区域,从而降低了分类准确度。而当 $L=20$ 时,模型的训练组和验证组均具有较高的AUC。尽管 $L=20$ 并不能覆盖全部肿瘤,但是我们推测其覆盖的肿瘤中心区域已经具有足够的信息,可实现对疗效的预测。

本研究提出了一种数据扩充方法,通过随机选取长方体框内部分体素来创建虚拟样本。传统数据扩充方法(如平移、翻转、旋转、缩放)会保持ROI的完整性,因为空间域内的相对位置对于常规分类器而言是重要特征。而在本研究中,直方图阵列是对信号空间分布的量化描述,不依赖于个体素的相对位置,因此我们可通过随机选取ROI内的部分体素生成不同的虚拟直方图阵列。数据扩充对深度学习至关重要,因为深度CNN需要大量样本以优化各层参数。与拥有1.38亿个可训练参数的VGG16网络<sup>[38]</sup>相比,本研究提出的网络仅包含104 498个可训练参数,因此本研究将pCR组和非pCR组的样本分别扩充100倍和75倍,即可初步满足训练需求。本研究中数据扩充的另一目的是平衡训练组内两类样本的比例,因为样本量不平衡可能导致分类器偏向预测样本量较大的类别。

本研究通过logistic回归模型将直方图阵列与免疫组织化学结果相结合。尽管纳入ER和HER2的联合模型得到了略高于单独使用直方图阵列的

AUC,但在当前研究设计和样本量下,这种提升并无统计学意义。这可能是联合模型中的ER、HER2与直方图阵列的特征存在共线性,形成了一定程度的过拟合,导致模型的泛化能力无法显著提升。研究通过列线图直观展示了联合模型中各变量的权重,结果显示HER2阳性对pCR有促进作用,而ER阳性则对pCR有抑制作用。以往有研究<sup>[32]</sup>设计了一种CNN分类器,将免疫组织化学特征与影像学特征拼接后输入网络的SoftMax层前的某个全连接层,该分类器可同时更新所有特征的权重以获得最优解。与之相比,本研究在CNN分类器之外额外构建logistic回归模型的优势在于其无需重新训练整个网络即可灵活纳入更多临床特征。

本研究的主要局限性为较小的样本量和单中心回顾性的研究设计。我们计划收集新的研究对象,并计划利用公共数据集对该方法进行验证。此外,不同MRI系统或扫描条件下生成的直方图阵列需要进行标准化处理。本研究的另一个局限性是6期相的动态增强扫描设计。目前对于评估乳腺癌的最优期相数量尚无共识。在某些场景下,拟合动态参数需要数十个期相。增加期相数量对本研究方法同样有益,因为这可能使直方图阵列两个维度尺寸更接近。例如,相较于本研究中6×50的直方图阵列,由50个期相获得的50×50直方图阵列更易于采用现有CNN分类器,通过预训练权重的迁移学习简化训练过程。缺乏预后终点数据是本研究的另一个局限性。一项meta分析<sup>[39]</sup>表明,pCR在临床试验层面并不能完全替代患者的长期预后。未来研究可聚焦于预测患者的长期预后指标,如无病生存期和总生存期。

综上所述,乳腺癌多期动态MRI数据可转换为能够同时反映时间异质性和空间异质性的直方图阵列,并通过CNN分类器预测患者能够达到pCR的概率。该模型可用于预测局部进展期乳腺癌患者对NAC的效果响应,为个体化治疗提供辅助支持。

第一作者:

朱海涛 (ORCID: 0000-0002-2058-5806), 博士, 副研究员。

通信作者:

孙应实 (ORCID: 0000-0001-9424-1910), 博士, 主任医师, 科主任, E-mail: sys27@163.com

作者贡献声明:

朱海涛: 设计研究思路、设计研究方案、技术开发、起草论文; 李晓婷: 实验分析、修订论文; 曲玉虹: 收集数据、清洗数据; 孙应实: 提出研究方向、审核论文。

## [参 考 文 献]

- [1] KAUFMANN M, VON MINCKWITZ G, BEAR H D, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006 [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(12): 1927-1934.
- [2] CURIGLIANO G, BURSTEIN H J, WINER E P, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the primary therapy of early breast cancer 2017 [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1700-1712.
- [3] CORTAZAR P, ZHANG L J, 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.
- [4] CORTAZAR P, GEYER C E Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(5): 1441-1446.
- [5] LOBBES M B I, PREVOS R, SMIDT M, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review [J]. *Insights Imaging*, 2013, 4(2): 163-175.
- [6] PETERSON J R, COLE J A, PFEIFFER J R, et al. Novel computational biology modeling system can accurately forecast response to neoadjuvant therapy in early breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2023, 25(1): 54.
- [7] TAHMASSEBI A, WENGERT G J, HELBICH T H, et al. Impact of machine learning with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy and survival outcomes in breast cancer patients [J]. *Invest Radiol*, 2019, 54(2): 110-117.
- [8] MANI S, CHEN Y K, LI X, et al. Machine learning for predicting the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2013, 20(4): 688-695.
- [9] CHO N, IM S A, PARK I A, et al. Breast cancer: early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using parametric response maps for MR imaging [J]. *Radiology*, 2014, 272(2): 385-396.
- [10] O'FLYNN E A M, COLLINS D, D'ARCY J, et al. Multi-

- parametric MRI in the early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: value of non-modelled parameters [J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(4): 837–842.
- [ 11 ] RAVICHANDRAN K, BRAMAN N, JANOWCZYK A, et al. A deep learning classifier for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy from baseline breast DCE-MRI [C] // *Medical Imaging 2018: Computer-Aided Diagnosis*. February 10–15, 2018. Houston, USA. SPIE, 2018: 11.
- [ 12 ] HA R, CHIN C, KARCICH J, et al. Prior to initiation of chemotherapy, can we predict breast tumor response? deep learning convolutional neural networks approach using a breast MRI tumor dataset [J]. *J Digit Imaging*, 2019, 32(5): 693–701.
- [ 13 ] EL ADOUI M, DRISIS S, BENJELLOUN M. Multi-input deep learning architecture for predicting breast tumor response to chemotherapy using quantitative MR images [J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2020, 15(9): 1491–1500.
- [ 14 ] JOO S, KO E S, KWON S, et al. Multimodal deep learning models for the prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18800.
- [ 15 ] DAMMU H, REN T, DUONG T Q. Deep learning prediction of pathological complete response, residual cancer burden, and progression-free survival in breast cancer patients [J]. *PLoS One*, 2023, 18(1): e0280148.
- [ 16 ] TONG Y W, HU Z Y, WANG H Y, et al. Anti-HER2 therapy response assessment for guiding treatment (de-) escalation in early HER2-positive breast cancer using a novel deep learning radiomics model [J]. *Eur Radiol*, 2024, 34(8): 5477–5486.
- [ 17 ] LI H, ZHAO Y S, DUAN J X, et al. MRI and RNA-seq fusion for prediction of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Displays*, 2024, 83: 102698.
- [ 18 ] GIANNINI V, MAZZETTI S, MARMO A, et al. A computer-aided diagnosis (CAD) scheme for pretreatment prediction of pathological response to neoadjuvant therapy using dynamic contrast-enhanced MRI texture features [J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1077): 20170269.
- [ 19 ] BRAMAN N, PRASANNA P, WHITNEY J, et al. Association of peritumoral radiomics with tumor biology and pathologic response to preoperative targeted therapy for HER2 (ERBB2)-positive breast cancer [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(4): e192561.
- [ 20 ] LIU Z Y, LI Z L, QU J R, 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.
- [ 21 ] BIAN T T, WU Z J, LIN Q, et al. Radiomic signatures derived from multiparametric MRI for the pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1115): 20200287.
- [ 22 ] ZHOU J L, LU J H, GAO C, et al. Predicting the response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: wavelet transforming radiomics in MRI [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 100.
- [ 23 ] SUTTON E J, ONISHI N, FEHR D A, et al. A machine learning model that classifies breast cancer pathologic complete response on MRI post-neoadjuvant chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 57.
- [ 24 ] CHEN S J, SHU Z Y, LI Y F, et al. Machine learning-based radiomics nomogram using magnetic resonance images for prediction of neoadjuvant chemotherapy efficacy in breast cancer patients [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1410.
- [ 25 ] EUN N L, KANG D, SON E J, et al. Texture analysis with 3.0-T MRI for association of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Radiology*, 2020, 294(1): 31–41.
- [ 26 ] HUSSAIN L, HUANG P, NGUYEN T, et al. Machine learning classification of texture features of MRI breast tumor and peritumor of combined pre- and early treatment predicts pathologic complete response [J]. *Biomed Eng Online*, 2021, 20(1): 63.
- [ 27 ] NEMETH A, CHAUDET P, LEPORQ B, et al. Multicontrast MRI-based radiomics for the prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with early triple negative breast cancer [J]. *MAGMA*, 2021, 34(6): 833–844.
- [ 28 ] SHI Z W, HUANG X M, CHENG Z L, et al. MRI-based quantification of intratumoral heterogeneity for predicting treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Radiology*, 2023, 308(1): e222830.
- [ 29 ] CAIN E H, SAHA A, HAROWICZ M R, et al. Multivariate machine learning models for prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer using MRI features: a study using an independent validation set [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 173(2): 455–463.
- [ 30 ] ZHOU Z J, ADRADA B E, CANDELARIA R P, et al. Prediction of pathologic complete response to neoadjuvant systemic therapy in triple negative breast cancer using deep learning on multiparametric MRI [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 1171.
- [ 31 ] HUYNH B Q, ANTROPOVA N, GIGER M L. Comparison of breast DCE-MRI contrast time points for predicting response to neoadjuvant chemotherapy using deep convolutional neural network features with transfer learning [J]. *Med Imag 2017 Comput Aided Diagn*, 2017, 10134: 101340U.
- [ 32 ] QU Y H, ZHU H T, CAO K, et al. Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using a deep learning (DL) method [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 651–658.

- [ 33 ] PENG Y S, CHENG Z L, GONG C, et al. Pretreatment DCE-MRI-based deep learning outperforms radiomics analysis in predicting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [ J ] . Front Oncol, 2022, 12: 846775.
- [ 34 ] ALLISON K H, HAMMOND M E H, 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.
- [ 35 ] WOLFF A C, HAMMOND M E H, ALLISON K H, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update [ J ] . J Clin Oncol, 2018, 36(20): 2105-2122.
- [ 36 ] ZHU H T, ZHANG X Y, SHI Y J, et al. The conversion of MRI data with multiple *b*-values into signature-like pictures to predict treatment response for rectal cancer [ J ] . J Magn Reson Imaging, 2022, 56(2): 562-569.
- [ 37 ] SHI Y J, ZHU H T, LI X T, et al. Histogram array and convolutional neural network of DWI for differentiating pancreatic ductal adenocarcinomas from solid pseudopapillary neoplasms and neuroendocrine neoplasms [ J ] . Clin Imaging, 2023, 96: 15-22.
- [ 38 ] SIMONYAN K, ZISSERMAN A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition [ EB/OL ] . ( 2015-04-10 ) [ 2025-10-10 ] . <https://arxiv.org/abs/1409.1556>.
- [ 39 ] CONFORTI F, PALA L, SALA I, et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis [ J ] . BMJ, 2021, 375: e066381.
- ( 收稿日期: 2025-10-15 修回日期: 2025-11-12 )

## 《肿瘤影像学》2026年征订启事

《肿瘤影像学》自1992年创刊以来深受医学界欢迎, 1998年经中华人民共和国科学技术部、国家新闻出版署批准为国内外公开正式发行的期刊。杂志刊号: ISSN 2096-6210, CN 31-2087/R。采用优质铜版纸印制, A4开本, 64页/期, 双月刊。被中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库、美国化学文摘社(CAS)数据库、EBSCO学术论文数据库、美国乌利希国际期刊指南等收录, 是中国科技核心期刊。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性, 信息量大, 具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等医药院校收存和使用的学术刊物, 是临床医学影像专业医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮政局订阅。

本刊双月月末出版, 邮发代号4-653, 定价每期30元, 每年共180元整。

单位全称: 《肿瘤影像学》编辑部

通信地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮 编: 200032

电 话: (021)64188274

E - m a i l : zlyxx@zhongliuyingxiangxue.com

网 址 : www.zhongliuyingxiangxue.com

《肿瘤影像学》编辑部