



¹⁸F-FDG PET/CT在三阴性乳腺癌分子分型诊断中的价值

刘建井, 边海曼, 付蕾, 王子阳, 杨芳, 戴东, 陈薇, 朱磊, 徐文贵

引用本文:

刘建井,边海曼,付蕾,王子阳,杨芳,戴东,陈薇,朱磊,徐文贵. ¹⁸F-FDG PET/CT在三阴性乳腺癌分子分型诊断中的价值[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2024, 44(5): 421–427.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112271-20230811-00041>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于CT/MRI/PET-CT进行鼻咽癌大体肿瘤区及淋巴结勾画的对照研究

A comparative study on the delineation of gross tumor volume and lymph nodes of nasopharyngeal carcinoma patients using CT/MRI/and PET-CT

中华放射医学与防护杂志. 2021, 41(9): 653–658 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.09.003>

改良头颈肩热塑体膜固定下乳腺癌改良根治术后调强放疗中的摆位误差分析

Positioning error analysis of intensity modulated radiation therapy after modified radical mastectomy for breast cancer patients with modified head neck and shoulder thermoplastics mask

中华放射医学与防护杂志. 2020, 40(7): 529–535 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.07.007>

基于CT影像组学鉴别非小细胞肺癌纵隔转移性淋巴结的模型研究

A model study of diagnosing mediastinal metastasis lymph nodes in non-small cell lung cancer based on CT radiomics

中华放射医学与防护杂志. 2020, 40(2): 150–155 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.02.014>

¹⁸F-FDG micro-PET代谢显像评估大鼠放射性认知功能障碍的实验研究

Experimental study in the evaluation of radiation-induced cognitive dysfunction in rats via ¹⁸F-FDG micro-PET metabolic imaging

中华放射医学与防护杂志. 2020, 40(9): 653–658 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.09.001>

¹⁸F-FDG PET/CT 在三阴性乳腺癌分子分型诊断中的价值

刘建井^{1,2,3} 边海曼^{2,4} 付蔷^{1,2} 王子阳³ 杨芳³ 戴东^{1,2,3} 陈薇^{1,2}
朱磊^{1,2} 徐文贵^{1,2}

¹天津医科大学肿瘤医院分子影像及核医学诊疗科, 天津 300060; ²国家恶性肿瘤临床医学研究中心 乳腺癌防治教育部重点实验室 天津市肿瘤防治重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060; ³天津市肿瘤医院空港医院核医学科 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300308; ⁴天津医科大学肿瘤医院放射科, 天津 300060

通信作者:徐文贵, Email: wenguixy@163.com

【摘要】 目的 探究¹⁸F-氟脱氧葡萄糖-正电子体层扫描成像(¹⁸F-FDG PET/CT)在三阴性乳腺癌分子分型诊断中的价值。**方法** 回顾性分析2010年1月1日至2022年12月31日在天津医科大学肿瘤医院行¹⁸F-FDG PET/CT检查的227例乳腺癌患者的临床和影像学资料,根据乳腺癌原发灶雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及人表皮生长因子受体2(HER-2)表达状态将患者分为三阴性乳腺癌和非三阴性乳腺癌两组;基于PET图像和CT图像,提取影像组学特征,构建影像组学模型用于预测三阴性乳腺癌的分子分型;并比较两组患者的临床资料、CT形态学特征和PET代谢参数的差异,筛选出差异有统计学意义的指标,建立联合临床特征的综合性影像组学模型。**结果** 与非三阴性乳腺癌相比,三阴性乳腺癌在肿瘤直径、边缘、合并同侧腋下淋巴结转移、累犯邻近皮肤乳头及PET代谢参数等方面表现出更显著的侵袭性($t = -3.19, \chi^2 = 7.30、8.10、5.34, t = 3.80、3.30、3.42, P < 0.05$)。构建的¹⁸F-FDG PET/CT影像组学模型能够有效预测三阴性乳腺癌的分子分型,受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,曲线下面积(AUC)为0.83(95%CI 0.78~0.88),预测准确度为75.9%,灵敏度为74.5%,特异度为77.2%。构建的综合性影像组学模型AUC为0.86(95%CI 0.81~0.90),预测准确度为77.2%,灵敏度为78.6%,特异度为75.9%。**结论** ¹⁸F-FDG PET/CT在三阴性乳腺癌分子分型诊断中发挥重要价值,构建的影像组学模型和综合性影像组学模型进一步提高了PET代谢参数的预测效能,有助于临床上尽早制定准确的治疗方案,从而改善患者预后。

【关键词】 三阴性乳腺癌; 分子分型; ¹⁸F-FDG PET/CT; 代谢参数; 影像组学

基金项目: 国家自然科学基金(82072004);天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-009A);天津医科大学肿瘤医院引进人才与博士启动基金(B2309)

Predictive value of ¹⁸F-FDG PET/CT in molecular subtyping for triple-negative breast cancer

Liu Jianjing^{1,2,3}, Bian Haiman^{2,4}, Fu Qiang^{1,2}, Wang Ziyang³, Yang Fang³, Dai Dong^{1,2,3}, Chen Wei^{1,2}, Zhu Lei^{1,2}, Xu Wengui^{1,2}

¹Department of Molecular Imaging and Nuclear Medicine, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China; ²National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of

DOI: 10.3760/cma.j.cn112271-20230811-00041

收稿日期 2023-08-11 本文编辑 张琳

引用本文:刘建井,边海曼,付蔷,等.¹⁸F-FDG PET/CT在三阴性乳腺癌分子分型诊断中的价值[J].中华放射医学与防护杂志,2024,44(5):421-427. DOI:10.3760/cma.j.cn112271-20230811-00041.

Liu JJ, Bian HM, Fu Q, et al. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET/CT in molecular subtyping for triple-negative breast cancer[J]. Chin Radiol Med Prot, 2024,44(5):421-427. DOI:10.3760/cma.j.cn112271-20230811-00041.

Breast Cancer Prevention and Therapy, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; ⁴Department of Nuclear Medicine, Tianjin Cancer Hospital Airport Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300308, China; ³Department of Radiology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China
Corresponding author: Xu Wengui, Email: wenguiyu@163.com

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of ¹⁸F-FDG PET/CT in molecular subtyping of triple-negative breast cancer. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical and imaging data of 227 breast cancer patients who underwent ¹⁸F-FDG PET/CT examination in the Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital from January 1, 2010 to December 31, 2022. Based on the expression levels of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in the primary breast cancer, the patients were categorized into two groups: triple-negative breast cancer (TNBC) and non-TNBC. Radiomic features were extracted from images of both groups, and a radiomic model was constructed to predict the molecular subtype of the TNBC groups. In addition, the clinical data, CT morphological features, and PET metabolic parameters of both groups were compared to determine the indicators with statistically significant differences and develop a comprehensive radiomic model combined with clinical characteristics. **Results** Compared to the non-TNBC group, the TNBC groups exhibited more significant invasiveness in terms of tumor diameter, margins, ipsilateral axillary lymph node metastasis, invasion of neighboring skin or papillae, and PET metabolic parameters ($t = -3.19$; $\chi^2 = 7.30, 8.10, 5.34$; $t = 3.80, 3.30, 3.42$, $P < 0.05$). The constructed ¹⁸F-FDG PET/CT radiomic model proved effective in predicting the molecular subtype of the TNBC group, and the receiver operating characteristic (ROC) curve showed an area under the curve (AUC) of 0.83 (95%CI 0.78–0.88), an accuracy of 75.9%, a sensitivity of 74.5%, and a specificity of 77.2%. In contrast, the constructed comprehensive radiomic model displayed an AUC of 0.86 (95%CI 0.81–0.90), an accuracy of 77.2%, a sensitivity of 78.6%, and a specificity of 75.9%. **Conclusions** ¹⁸F-FDG PET/CT plays an important role in predicting molecular subtypes of TNBC. The constructed radiomic model and comprehensive radiomic model can further enhance the prediction efficacy of PET metabolic parameters and accelerate the development of accurate treatment protocols in clinical practice, thus improving the prognosis of breast cancer.

【Key words】 Triple-negative breast cancer; Molecular subtype; ¹⁸F-FDG PET/CT; Metabolic parameter; Radiomics

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82072004); Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-009A); Tianjin Medical University Cancer Hospital Talent Introduction and PhD Start-up Fund (B2309)

2022 年 2 月国家癌症中心发布的统计数据显示,我国乳腺癌发病率约为 45.37/10 万^[1],居女性恶性肿瘤首位,严重威胁广大女性的健康。其中,三阴性乳腺癌 (TNBC) 占有乳腺癌分子分型的 10.0%~20.0%^[2]。其对内分泌治疗和靶向治疗均不敏感,仅对化疗敏感,具有高度异质性,早期发生复发和转移风险高,预后较差^[3]。而不同分子分型乳腺癌的临床特征、生物学行为、治疗方案选择以及预后有较大的差异,所以尽早确定乳腺癌的分子分型对于指导临床实践意义重大。目前乳腺癌分子分型的确定主要依赖于病理检测分析,存在有创、耗时长、易漏诊等缺点,且由于肿瘤的异质性,靶病灶的激素受体和 HER-2 的表达状态在时间和空间上经常存在差异^[4-5]。

¹⁸F-氟脱氧葡萄糖-正电子体层扫描成像 (¹⁸F-FDG PET/CT) 作为功能性影像检查,可以反映乳腺癌组织葡萄糖代谢的功能信息,同时可以为临床提供半定量参数进行分析。大量研究证实, PET

代谢参数和影像组学特征与乳腺癌患者的激素受体状态和分子亚型具有相关性^[6-11]。因此,¹⁸F-FDG PET/CT 有望提供一种安全、可靠的非侵入性检查手段来识别乳腺癌的基因表达谱,从而及时诊断乳腺癌的分子亚型,以便于临床制定个性化治疗方案。本研究旨在评估¹⁸F-FDG PET/CT 在三阴性乳腺癌分子分型预测中的应用价值。

资料与方法

1. 病例资料:回顾性收集 2010 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日在天津医科大学肿瘤医院分子影像及核医学诊疗科行¹⁸F-FDG PET/CT 检查,并经组织病理学检查结果证实的原发性乳腺癌患者的资料。纳入标准:所有患者经术后或穿刺病理证实原发性乳腺癌;接受¹⁸F-FDG PET/CT 检查前未行任何放化疗、靶向药物及手术切除等抗肿瘤治疗;PET/CT 图像清晰,能够进行 PET 相关参数测量和靶区勾画;组织病理学资料齐全可行乳腺

癌分子分型；无其他恶性肿瘤病史。排除标准：患者的临床资料不完整；图像质量不佳，影响靶区勾画或 PET 参数测量；病理相关检测不齐全，无法确定乳腺癌分子分型；哺乳期或妊娠患者。

严格按照入排标准进行病例筛选，搜集所有入组患者的年龄、月经情况、临床分期、病理类型、雌激素受体（estrogen receptor, ER）、孕激素受体（progesterone receptor, PR）和人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor 2, HER-2）表达状态、分子分型等临床资料，并重新调取患者的¹⁸F-FDG PET/CT 图像提取 CT 形态学特征并测量 PET 代谢参数。激素受体和 HER-2 均为阴性的患者即为三阴性乳腺癌，据此将患者分为三阴性乳腺癌组（三阴组）和非三阴性乳腺癌（非三阴组）。

2. 扫描方法：所有患者均行¹⁸F-FDG PET/CT 全身扫描，显像仪器为美国 GE 公司 Discovery Elite 型 PET/CT，显像剂¹⁸F-FDG 应用德国 ABX 公司的 FDG 前体试剂套盒通过美国 GE 公司 Tracerlab FX-FDG 合成器进行合成，应用 MINI trace 回旋加速器进行放射性标记，pH 值约为 7.0，放射化学纯度 $\geq 95\%$ 。扫描前受检者须禁食 4~6 h，测量身高（cm）、体重（kg）及空腹血糖，血糖浓度 $< 11.1 \text{ mmol/L}$ ，¹⁸F-FDG 注射剂量按照 $3.70 \sim 4.81 \text{ MBq/kg}$ 计算。注射显像剂后患者平卧休息 50~60 min。扫描前 15 min 患者排空膀胱。患者取仰卧位，双手上举，扫描范围从颅顶至股骨中段。首先进行全身螺旋 CT 扫描，参数为：管电压 120 kV、自动曝光控制技术（30~210 mA，噪声指数 25）、层厚 5 mm、螺距 0.75。随后同机采集 PET 图像，采用三维+飞行时间技术（TOF）+点扩展函数（SharpIR）法进行采集，采集矩阵为 192×192 ，采集时间为 2 min/床位，并应用迭代算法重建经 CT 衰减校正后的 PET 图像。采集数据结束后将数据传入 Xeleris 工作站。

3. CT 形态学特征提取及 PET 代谢参数测量：重新调取患者的 CT 图像，对乳腺癌原发灶的形态学特征进行评估和测量，主要包括病灶的部位（左乳/右乳）、数量（单灶/多灶）、大小（最大径）、边缘（边缘模糊/边缘规整）、合并钙化、累犯邻近乳头或皮肤、同侧腋下淋巴结转移及脑转移情况。将患者的原始图像调入美国 GE 公司 Advantage Workstation 4.6 后处理工作站，应用美

国 GE 公司 PET Volume Computed Assisted Reading 软件勾画 ROI，以乳腺癌原发病灶最大标准化摄取值（maximum standard uptake value, SUV_{\max} ）的 42% 为阈值，分别测量靶病灶的 SUV_{\max} 、平均标准化摄取值（ SUV_{mean} ）、标准化摄取值峰值（ SUV_{peak} ）、肿瘤代谢体积（metabolic tumor volume, MTV）和病灶糖酵解总量（total lesion glycolysis, TLG）。以上均由两位有 5 年以上 PET/CT 工作经验的医师独立进行，二人出现意见分歧时，由另一位具有 10 年以上 PET/CT 阅片经验的医师进行复核后做出最终判断。

4. ¹⁸F-FDG PET/CT 影像组学分析：将样本中 70% 的患者作为训练集，剩余 30% 的患者作为测试集（训练集与测试集的划分仅用于特征筛选）进行影像组学分析。影像组学分析的步骤包括病灶感兴趣体积（volume of interest, VOI）的勾画、影像组学特征的提取筛选、影像组学模型的建立和效能评估。其中 VOI 的勾画是在 PET 和 CT 图像上分别采用 3D Slicer 4.10.2 软件（www.slicer.org）实现的。利用 Python 3.7.1 软件中的 Pyradiomics 模块进行影像组学特征的提取（ $n = 1\,218$ ）。然后，通过 Wilcoxon 检验、Spearman 相关性分析和最大相关最小冗余（MRMR）进行影像组学特征的降维筛选。最后，将最终选择出来的影像组学特征依据机器学习分类器随机森林（RF）构建影像组学模型，并将入选特征以及特征相应的权重进行线性组合，计算每个患者的影像组学分数（Rad-score）。应用 SMOTE 算法来解决不同组间数据量的欠平衡。

5. 统计学处理：符合正态分布的定量变量结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示，不符合正态分布的定量资料以中位数（四分位间距） $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示。计量资料的比较采用卡方检验，服从正态分布的计数资料的比较采用两独立样本 t 检验，不服从正态分布的计数资料使用 Mann-Whitney U 秩和检验，对于上述检验采用 SPSS 22.0 软件进行分析。通过受试者工作（ROC）曲线分析，计算出曲线下面积（AUC），准确度、灵敏度和特异度分别在训练队列和测试队列中评估构建的影像组学模型与综合性影像组学模型对于 TNBC 的分子分型预测的效能。最后，考虑到本影像组学研究样本量较小，使用十折交叉验证来计算这些影像组学特征模型的平均性能，应用 Delong 检验比较不同 ROC 曲线

的差异性。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。采用 Hosmer-Lemeshow 检验评估模型拟合优度。

结 果

1. 临床特征及 CT 形态学特征比较：本研究共纳入 227 例患者，均为女性，年龄为（52.16±11.04）岁（24~78 岁），其中浸润性导管癌 209 例，占总数的 92.07%。按照患者激素受体和 HER-2 表达情况将患者分为两组，即三阴性乳腺癌 82 例，非三阴性乳腺癌 145 例（Luminal A 型 7 例，Luminal B 型 109 例，HER-2 过表达型 29 例）。两组患者的临床特征和 CT 形态学特征比较，三阴组和非三阴组患者在年龄、绝经情况、肿瘤部位（左右侧）、数量（单发/多发）、是否合并钙化、是否合并脑转移、病理类型、临床分期差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），肿瘤直径、边界是否规整、是否累及邻近皮肤或乳头、是否有同侧腋下淋巴结转移差异有统计学意义（ $t=-3.19$ ， $\chi^2=7.30$ 、8.10、5.34， $P<0.05$ ），见表 1。

表 1 三阴组与非三阴组患者临床特征及 CT 形态学特征的比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics and CT morphological features between the TNBC and non-TNBC groups				
项目	三阴组	非三阴组	χ^2 值	P 值
肿瘤直径（cm）	3.38±2.78	2.50±1.37	-3.19 ^a	0.002
边界			7.30	0.007
规整	14	49		
模糊	68	96		
累及邻近皮肤或乳头			8.10	0.004
是	34	34		
否	48	111		
同侧腋下淋巴结转移			5.34	0.021
是	79	126		
否	3	19		

注：^a 为 t 值

2. PET 代谢参数比较：结果如表 2 所示，三阴组患者的 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 及 SUV_{peak} 均显著高于非三阴组患者，差异均具有统计学意义（ $t=3.80$ 、3.30、3.42， $P<0.05$ ）；两组患者间的 MTV 及 TLG 差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。这说明三阴性乳腺癌的葡萄糖代谢水平更高，往往表现为更高的 SUV 值；而 MTV 和 TLG 还与肿瘤体积有关，在一定程度上反映了肿瘤负荷，对三阴性乳腺癌的诊断价值可能不高。

3. ^{18}F -FDG PET/CT 影像组学分析在三阴性乳腺癌分子分型诊断中的价值：最终选择纳入构建影像组学模型的 10 个影像组学特征，其中基于 CT 图像的影像组学特征有 4 个，基于 PET 图像的影像组学特征有 6 个。ROC 曲线分析显示，AUC 为 0.83（图 1），准确度为 75.9%，灵敏度为 74.5%，特异度为 77.2%，表明该影像组学模型能够有效预测三阴性乳腺癌的分子分型。

此外，根据前面的统计分析筛选出的在三阴性乳腺癌组和非三阴性乳腺癌组间差异具有统计学意义的 7 个特征，包括肿瘤直径、边缘、合并同侧腋下淋巴结转移、累犯邻近乳头或皮肤、 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 及 SUV_{peak} ，将其纳入上述影像组学模型，构建一个联合临床特征信息的综合性影像组学模型。ROC 曲线分析显示，该综合性影像组学模型的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.86，准确度为 77.2%，灵敏度为 78.6%，特异度为 75.9%。相比于单纯影像组学模型，预测效能略有提升，且经 Delong 检验证实，差异有统计学意义（ $Z=-3.27$ ， $P<0.01$ ）。绘制的校准曲线和决策曲线也表明（图 2），本研究构建的影像组学模型和综合性影像组学模型的拟合情况良好，且均具有潜在的临床应用价值。

表 2 三阴组与非三阴组患者 PET 代谢参数的比较 [$\bar{x}\pm s/M(Q_1, Q_3)$]

Table 2 Comparison of PET metabolic parameters between the TNBC and non-TNBC groups [$\bar{x}\pm s/M(Q_1, Q_3)$]						
组别	例数	SUV_{max}	SUV_{mean}	SUV_{peak}	MTV	TLG
三阴组	82	13.52±7.38	8.05±4.26	10.19±6.25	6.18 (2.40, 31.88)	43.51 (15.03, 199.90)
非三阴组	145	10.25±5.48	6.34±3.43	7.70±4.63	6.74 (2.87, 15.17)	31.98 (13.76, 106.17)
t 值		3.80	3.30	3.42	-0.16 ^a	-1.08 ^a
P 值		<0.001	0.001	0.001	0.874	0.280

注：PET. 正电子发射断层显像；TN. 三阴性乳腺癌； SUV_{max} . 最大标准化摄取值； SUV_{mean} . 平均标准化摄取值； SUV_{peak} . 标准化摄取值峰值；MTV. 肿瘤代谢体积；TLG. 病灶糖酵解总量。^a 为 Z 值

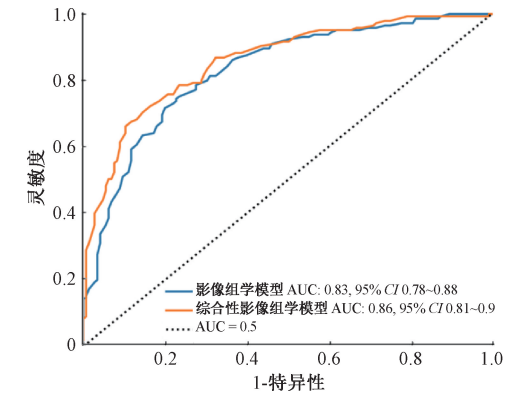


图 1 影像组学模型与联合临床特征信息的综合性影像组学模型对三阴性乳腺癌分子分型预测的 ROC 曲线比较

Figure 1 Comparison of ROC curves for the prediction of the molecular subtypes of TNBC derived from the radiomic model and the comprehensive radiomic model combined with clinical characteristics

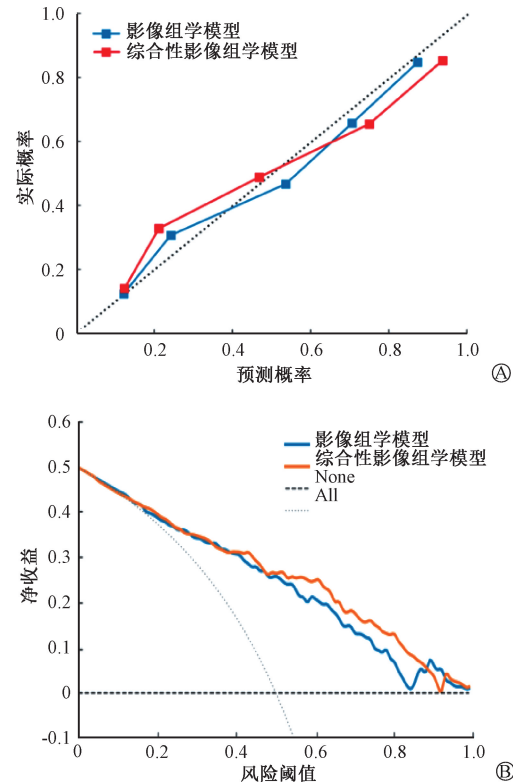


图 2 影像组学模型与联合临床特征信息的综合性影像组学模型对三阴性乳腺癌分子分型预测的校准曲线 (A) 和决策曲线 (B) 比较

Figure 2 Comparison of calibration curves (A) and decision curves (B) for the prediction of the molecular subtypes of TNBC derived from the radiomic model and the comprehensive radiomic model combined with clinical characteristics

讨 论

乳腺癌分子分型可以在一定程度上反映肿瘤的异质性,有助于临床制定个性化治疗方案,改

善患者预后^[12-13]。其中三阴性乳腺癌的 ER、PR 和 HER-2 表达均为阴性,是预后最差的一种分子亚型,其病死率远超其他分子亚型^[14-15],一直以来备受关注。因此,尽早、准确地区分 TNBC 和非 TNBC 对于临床治疗方案的选择非常重要。

临床研究表明,不同分子亚型乳腺癌患者原发病灶对¹⁸F-FDG 的摄取具有差异性^[6-7],具有更高侵袭性的分子亚型乳腺癌病变往往会表现出葡萄糖高代谢,这一现象可以被¹⁸F-FDG PET/CT 捕获并反映在代谢参数中^[10-11,16]。本研究也得出类似的结果,三阴组患者的 SUV_{max}、SUV_{mean} 及 SUV_{peak} 均高于非三阴组患者,且差异有统计学意义,而 MTV 和 TLG 差异没有统计学意义。这可能是因为 MTV 代表 FDG 摄取增加的肿瘤体积,反映的是肿瘤负荷,往往与患者预后的关系更加密切^[17-18];而 TLG 是感兴趣区内 SUV_{mean} 和 MTV 的乘积,可以在一定程度上同时反映肿瘤的侵袭性和预后,这也得到了多数学者的认同。

有多项临床研究报告过¹⁸F-FDG PET/CT 在 TNBC 分子分型诊断中的价值。Arslan 等^[19]证实 在所有乳腺癌分子亚型中, TNBC 的 SUV_{max} 最高, Luminal A 型的 SUV_{max} 最低。Groheux 等^[20]、Kear 等^[21]和 Soussan 等^[22]的研究均得出了 TNBC 乳腺癌原发灶的 SUV_{max} 显著高于非 TNBC 的结论,但他们都没有对 SUV_{peak}、TLG 等代谢参数进行分析。Chiaccio 等^[23]研究结果表明在鉴别 TNBC 和 Luminal A 型乳腺癌方面, TLG 的诊断效能优于 SUV_{max}, 其诊断的敏感性和特异性分别为 80% 和 63%, 最佳阈值为 TLG = 21.7。而 Chen 等^[24]回顾性分析了 99 例乳腺癌患者的 PET/CT 图像后,发现 TLG 对 TNBC 诊断的敏感性低于 SUV_{max} (52.6% vs. 73.7%), 但特异性和准确性均较高 (76.3% vs. 70.0%、71.7% vs. 69.7%)。

伴随着大数据人工智能分析技术的不断发展进步,基于医学影像图像的影像组学研究开展得如火如荼^[25]。影像组学研究通过从大样本的影像图像中提取高通量的影像组学数据,将影像异质性的定量研究提升到了新的高度。多项研究结果表明,基于钼靶、超声和核磁等多种模态影像构建的影像组学模型在乳腺癌的分子分型诊断中发挥了重要价值。不仅如此,基于¹⁸F-FDG PET/CT 图像构建影像组学模型来预测乳腺癌的分子分型的研究也日益增多^[26]。前期研究也再次证实了

PET/CT 影像组学在乳腺癌分子分型预测中的独特优势^[27-28]。在前期研究的基础上,本研究着重于 TNBC 的分子分型预测的影像组学研究。不仅构建了基于¹⁸F-FDG PET/CT 的影像组学模型,还在筛选有效临床特征和 PET 代谢参数后,构建了联合这些有效临床信息的综合影像组学模型,来系统性综合性的评价¹⁸F-FDG PET/CT 在 TNBC 分子分型预测中的应用价值。

本研究共纳入了 227 例乳腺癌患者进行¹⁸F-FDG PET/CT 影像组学分析。在影像组学分析之前,先系统分析了三阴组与非三阴组在众多临床信息特征方面的差异。单因素分析显示,三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌患者在肿瘤直径、边缘、腋下淋巴结转移、累犯邻近乳头或皮肤及代谢参数 SUV 方面差异有统计学意义。三阴性乳腺癌患者原发灶体积相对较大,呈侵袭性生长趋势,因大量摄取葡萄糖表现为较高的 SUV 值,肿瘤边缘多不规则,更容易累犯邻近皮肤、乳头、胸肌等组织器官,较早发生腋下淋巴结转移,具有显著的侵袭性和早期转移趋势。这与三阴性乳腺癌分化较差,恶性程度高,增殖速度快,且病灶多呈浸润性生长^[29-30],常与周边腺体组织相互交错,导致肿瘤边缘不规则,相对更容易早期发生局部侵犯及前哨淋巴结转移^[31-32]的生物学行为相符合。由此可见,这些临床特征信息从不同角度反映了三阴组与非三阴组之间的差异,需要综合考虑这些因素,才能够系统性综合性有效预测三阴性乳腺癌的分子分型。本研究构建的¹⁸F-FDG PET/CT 影像组学模型,具有良好的预测效能,其 AUC 达到 0.83,准确度、灵敏度和特异度均高于 70%。而在将上述临床特征信息纳入影像组学分析构建综合影像组学模型后,其预测效能进一步提升,AUC 高达 0.86,提示三阴性乳腺癌的分子分型预测需要综合考虑多维度的临床和影像信息。

综上,本研究证实¹⁸F-FDG PET/CT 在三阴性乳腺癌分子分型诊断中具有较高的预测价值,尤其是基于¹⁸F-FDG PET/CT 图像构建的综合性影像组学模型在三阴性乳腺癌分子分型的预测效能方便具有明显的优势,有助于临床尽早明确诊断并制定相应的治疗方案,进而改善患者预后。本研究仍有一些不足之处,该回顾性研究纳入样本量较小,尤其是三阴组与非三阴组样本量不平衡,部分结果容易产生偏倚;构建的综合性影像组学

模型相对于单纯的影像组学模型,在三阴性乳腺癌分子分型预测效能提升方面还有很大的进步空间,需要细致分析其在临床应用转化方面的价值,并开展前瞻性多中心的大样本研究来验证和完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘建井负责研究设计、组织实施和论文撰写;边海曼、王子阳负责数据整理和统计分析;付蕾、杨芳负责病历和图像资料搜集、参数测量和特征提取;戴东、陈薇、朱磊负责图像分析、PET/CT 阅片和研究指导;徐文贵负责研究协调、论文修改和最终审校

参 考 文 献

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2 (1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [2] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 363 (20): 1938-1948. DOI: 10.1056/NEJMr1001389.
- [3] Jiang YZ, Ma D, Suo C, et al. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies [J]. Cancer Cell, 2019, 35 (3): 428-440. e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.02.001.
- [4] Grosselin K, Durand A, Marsolier J, et al. High-throughput single-cell ChIP-seq identifies heterogeneity of chromatin states in breast cancer [J]. Nat Genet, 2019, 51 (6): 1060-1066. DOI: 10.1038/s41588-019-0424-9.
- [5] Turner NH, Di Leo A. HER2 discordance between primary and metastatic breast cancer: assessing the clinical impact [J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39 (8): 947-957. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.05.003.
- [6] Koo HR, Park JS, Kang KW, et al. ¹⁸F-FDG uptake in breast cancer correlates with immunohistochemically defined subtypes [J]. Eur Radiol, 2014, 24 (3): 610-618. DOI: 10.1007/s00330-013-3037-1.
- [7] Yoon HJ, Kang KW, Chun IK, et al. Correlation of breast cancer subtypes, based on estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2, with functional imaging parameters from ⁶⁸Ga-RGD PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41 (8): 1534-1543. DOI: 10.1007/s00259-014-2744-4.
- [8] An YS, Kang DK, Jung YS, et al. Tumor metabolism and perfusion ratio assessed by ¹⁸F-FDG PET/CT and DCE-MRI in breast cancer patients: Correlation with tumor subtype and histologic prognostic factors [J]. Eur J Radiol, 2015, 84 (7): 1365-1370. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.03.026.
- [9] Sasada S, Masumoto N, Suzuki E, et al. Prediction of biological characteristics of breast cancer using dual-phase FDG PET/CT [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46 (4): 831-837. DOI: 10.1007/s00259-019-4259-5.

- [10] Kitajima K, Fukushima K, Miyoshi Y, et al. Association between ^{18}F -FDG uptake and molecular subtype of breast cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42 (9): 1371-1377. DOI: 10.1007/s00259-015-3070-1.
- [11] Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Wesseling J, et al. Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39 (12): 1830-1838. DOI: 10.1007/s00259-012-2211-z.
- [12] Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms [J]. *BMC Genomics*, 2006, 7: 96. DOI: 10.1186/1471-2164-7-96.
- [13] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (14): 8418-8423. DOI: 10.1073/pnas.0932692100.
- [14] Braunstein LZ, Niemierko A, Shenouda MN, et al. Outcome following local-regional recurrence in women with early-stage breast cancer: impact of biologic subtype [J]. *Breast J*, 2015, 21 (2): 161-167. DOI: 10.1111/tbj.12371.
- [15] Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293 (2): 247-269. DOI: 10.1007/s00404-015-3859-y.
- [16] Zhang J, Jia Z, Zhou M, et al. The SUVmax for ^{18}F -FDG correlates with molecular subtype and survival of previously untreated metastatic breast cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38 (4): 256-262. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182816318.
- [17] Chen S, Ibrahim NK, Yan Y, et al. Risk stratification in patients with advanced-stage breast cancer by pretreatment ^{18}F -FDG PET/CT [J]. *Cancer*, 2015, 121 (22): 3965-3974. DOI: 10.1002/cncr.29565.
- [18] Satoh Y, Nambu A, Ichikawa T, et al. Whole-body total lesion glycolysis measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography as a prognostic variable in metastatic breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 525. DOI: 10.1186/1471-2407-14-525.
- [19] Arslan E, Çermik TF, Trabulus F, et al. Role of ^{18}F -FDG PET/CT in evaluating molecular subtypes and clinicopathological features of primary breast cancer [J]. *Nucl Med Commun*, 2018, 39 (7): 680-690. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000856.
- [20] Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL, et al. Correlation of high ^{18}F -FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38 (3): 426-435. DOI: 10.1007/s00259-010-1640-9.
- [21] Keam B, Im SA, Koh Y, et al. Early metabolic response using FDG PET/CT and molecular phenotypes of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 452. DOI: 10.1186/1471-2407-11-452.
- [22] Soussan M, Orlhac F, Boubaya M, et al. Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4): e94017. DOI: 10.1371/journal.pone.0094017.
- [23] Chiacchio S, Evangelista L, Alsharif A, et al. Association between semiquantitative PET parameters and molecular subtypes of breast invasive ductal carcinoma [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 62 (1): 101-111. DOI: 10.23736/S1824-4785.17.02810-2.
- [24] Chen W, Zhu L, Yu X, et al. Quantitative assessment of metabolic tumor burden in molecular subtypes of primary breast cancer with FDG PET/CT [J]. *Diagn Interv Radiol*, 2018, 24 (6): 336-341. DOI: 10.5152/dir.2018.17367.
- [25] Conti A, Duggento A, Indovina I, et al. Radiomics in breast cancer classification and prediction [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 72: 238-250. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.04.002.
- [26] Krajnc D, Papp L, Nakuz TS, et al. Breast tumor characterization using ^{18}F -PET/CT imaging combined with data preprocessing and radiomics [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (6): 1249. DOI: 10.3390/cancers13061249.
- [27] Liu J, Bian H, Zhang Y, et al. Molecular subtype classification of breast cancer using established radiomic signature models based on ^{18}F -FDG PET/CT images [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26 (9): 475-484. DOI: 10.52586/4960.
- [28] Liu J, Zhang Z, Bian H, et al. Predictive value of radiomic signature based on $2\text{-}^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in HER2 status determination for primary breast cancer with equivocal IHC results [J]. *Eur J Radiol*, 2023, 167: 111050. DOI: 10.1016/j.ejrad.2023.111050.
- [29] Borri F, Granaglia A. Pathology of triple negative breast cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 72: 136-145. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.06.005.
- [30] Dogan BE, Menezes G, Butler RS, et al. Optoacoustic imaging and Gray-scale US features of breast cancers: correlation with molecular subtypes [J]. *Radiology*, 2019, 292 (3): 564-572. DOI: 10.1148/radiol.2019182071.
- [31] Farrokh D, Ameri L, Oliaee F, et al. Can ultrasound be considered as a potential alternative for sentinel lymph node biopsy for axillary lymph node metastasis detection in breast cancer patients? [J]. *Breast J*, 2019, 25 (6): 1300-1302. DOI: 10.1111/tbj.13475.
- [32] Ma D, Jiang YZ, Xiao Y, et al. Integrated molecular profiling of young and elderly patients with triple-negative breast cancer indicates different biological bases and clinical management strategies [J]. *Cancer*, 2020, 126 (14): 3209-3218. DOI: 10.1002/cncr.32922.