

能谱 CT 影像参数结合 PIVKA-Ⅱ 预测三阴性乳腺癌患者发生放疗抵抗的应用研究

孙莉薇 蔡小萍 郭鹭鑫 王金岸 叶锋

(厦门大学附属中山医院, 福建 厦门 361004)

【摘要】 目的 基于能谱 CT 影像参数并结合维生素 K 缺乏或拮抗剂Ⅱ诱导蛋白(PIVKA-Ⅱ)预测三阴性乳腺癌患者发生放疗抵抗。方法 选取 2022 年 12—2024 年 5 月于本院就诊并进行放射治疗的 80 例三阴性乳腺癌患者,根据治疗效果分为抵抗组 56 例,有效组 24 例。并对其一般资料和能谱 CT 影像学特征分析。Logistic 回归分析影响患者发生放疗抵抗的临床因素以及探讨能谱 CT 影像学参数和 PIVKA-Ⅱ 的关系。采用逻辑回归算法建立能谱 CT 影像学参数结合 PIVKA-Ⅱ 预测放疗抵抗模型,ROC 曲线及 AUC 评价预测效能。结果 两组在癌变位置、BMI、月经状态、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、初产年龄、家族病史、乳腺癌易感基因(BRCA)突变、淋巴结转移情况、手术类型、CEA、CA153 等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),在年龄、病理分级、病程、长期服用避孕药或雌激素、PIVKA-Ⅱ 方面有统计学差异($P<0.05$)。能谱 CT 影像学特征参数中,两组患者的动脉期及静脉期 k 值、IC 值、病灶长径、肿瘤边缘方面有统计学差异($P<0.05$)。患者的年龄、病理分级、病程、长期服用避孕药或雌激素、PIVKA-Ⅱ 浓度是发生放疗抵抗的危险影响因素($OR>1, P<0.05$),变量之间相互独立,不存在多重共线性。调整年龄、病理分级、病程、长期服用避孕药或雌激素因素后,动脉期 $k_{40\sim70\text{keV}}$ 、动脉期 IC、静脉期 $k_{40\sim70\text{keV}}$ 、静脉期 IC 和病灶长径与 PIVKA-Ⅱ 浓度存在相关性($P<0.05$)。能谱 CT 影像学各参数结合 PIVKA-Ⅱ 均具有较好的预测价值,其中 PIVKA-Ⅱ + 动脉期 $k_{40\sim70\text{keV}}$ + 静脉期 $k_{40\sim70\text{keV}}$ + 动脉期 IC + 静脉期 IC + 病灶长径模型预测效能最高,AUC 为 0.855。结论 能谱 CT 影像参数结合 PIVKA-Ⅱ 对三阴性乳腺癌患者发生放疗抵抗具有较好的预测价值,PIVKA-Ⅱ + 动脉期 $k_{40\sim70\text{keV}}$ + 静脉期 $k_{40\sim70\text{keV}}$ + 动脉期 IC + 静脉期 IC + 病灶长径模型预测效能最高。

【关键词】 能谱 CT;影像参数;维生素 K 缺乏或拮抗剂Ⅱ诱导蛋白;三阴性乳腺癌;放疗抵抗

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2026.01.022

Application of energy spectrum CT image parameters combined with PIVKA Ⅱ to predict radiotherapy resistance in patients with triple-negative breast cancer

SUN Liwei, CAI Xiaoping, GUO Luxin, WANG Jinan, YE Feng

(Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian, China)

【Abstract】 Objective To predict the radiation resistance in patients with triple-negative breast cancer based on spectral CT imaging parameters and combined with vitamin K deficiency or antagonist Ⅱ-induced protein (PIVKA-Ⅱ). **Methods** A total of 80 patients with triple-negative breast cancer who received radiotherapy in our hospital from May 2021 to May 2024 were selected and their general data and energy spectrum CT imaging characteristics were analyzed. Logistic regression was used to analyze the factors affecting the patients' radiotherapy resistance. Logistic regression was used to analyze the relationship between energy spectrum CT imaging parameters and PIVKA-Ⅱ. Logistic regression algorithm was used to establish the radiation resistance prediction model of energy spectrum CT imaging parameters combined with PIVKA-Ⅱ, ROC curve and AUC to evaluate the prediction efficiency. **Results** There were no significant differences between the two groups in cancer location, body mass index (BMI), menstrual status, hypertension, diabetes, smoking history, drinking history, age at first delivery, family history, BRCA mutation, lymph node metastasis,

通信作者:蔡小萍,副主任技师, Tel:13606096830

引用本文:孙莉薇,蔡小萍,郭鹭鑫,等.能谱 CT 影像参数结合 PIVKA-Ⅱ 预测三阴性乳腺癌患者发生放疗抵抗的应用研究[J].西部医学,2026,38(1):131-137. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2026.01.022

type of surgery, CEA, CA153, etc. ($P>0.05$). There were statistical differences in age, pathological grade, course of disease, long-term use of contraceptives or estrogen, PIVKA-II ($P<0.05$). Among the characteristics of energy spectrum CT imaging parameters, there were statistical differences in k value (40~70keV) in arterial and venous phases, IC value in arterial and venous phases, focal diameter and tumor margin between the two groups ($P<0.05$). Age, pathological grade, course of disease, long-term use of contraceptives or estrogen, PIVKA-II concentration were the risk factors for radiotherapy resistance ($OR>1$, $P<0.05$), and there was no multicollinearity among the variables. After adjusting for age, pathological grade, course of disease, long-term use of contraceptives or estrogen factors, there was a correlation between arterial $k_{40\sim70keV}$, arterial IC, venous $k_{40\sim70keV}$, venous IC and focal length and PIVKA-II concentration ($P<0.05$). All parameters of energy spectrum CT imaging combined with PIVKA-II had good predictive value, among which PIVKA-II + arterial phase $k_{40\sim70keV}$ + venous phase $k_{40\sim70keV}$ + arterial phase IC + venous phase IC + lesion length diameter (P4) had the highest predictive efficiency, and the AUC was 0.855. **Conclusion** Energy spectrum CT image parameters combined with PIVKA-II has a good value in predicting radiotherapy resistance in patients with triple-negative breast cancer.

【Key words】 Energy spectrum CT; Image parameters; Vitamin K deficiency or antagonist II induced protein; Triple negative breast cancer; Radiotherapy resistance

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤中死亡率最高的一种,而三阴性乳腺癌(Triple negative breast cancer, TNBC)占其中 15%~20%,其雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体 2(Human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)均表达为阴性^[1-2],属于一种侵略性亚型,易发生腋窝淋巴结转移,目前缺乏分子靶向治疗方案,临床上主要以化疗为主,放疗为辅。CT 检查已被列入乳腺癌患者的常规检查^[3]。新型能谱 CT 成像相较于常规 CT 采用不同成像模式,不仅能够获得物质密度及分布图像,还能获得不同 keV 水平的单能量图像,是一种多参数定量分析检测手段,已广泛应用于肿瘤诊断、疗效及预后评估、分子分型等方面,可提取分析大量影像学特征,相比于免疫组织化学活检取样具有无创、准确、高效的优点^[4-6],能多次动态评价治疗效果,在显示乳腺癌病灶方面有较大优势。维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导蛋白(Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II)是一种因维生素 K 缺乏导致的异常凝血酶原,近年被列入新型血清学肿瘤标志物^[7-8],已有一些研究证明在肝癌患者血清和组织中表达增加,诊断肝癌细胞灵敏度为 48%~62%,特异度为 81%~98%^[9],而国内针对 PIVKA-II 与 TNBC 的相关研究较少,亟待乳腺癌相关研究学者研究与探讨。本研究旨在通过能谱 CT 影像参数结合 PIVKA-II 预测分析 TNBC 患者发生放疗抵抗情况,减少转移复发情况,能够提高生存率,为临床治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 12—2024 年 5 月于本院就诊并进行放射治疗的 80 例 TNBC 患者,研究内容已通过医院伦理委员会批准。纳入标准:①ER、PR 及 HER-2 检查结果为阴性,免疫组织化学检测结果小于 1%的肿瘤细胞染色阳性判定为 ER、PR 阴性,免

疫组织化学检测结果为 0 或 1⁺、或 2⁺且原位杂交结果阴性判定为 HER-2 阴性。②接受早期乳腺癌治疗手术,并近期进行过放射疗法。③有较为完整的临床资料并已签署知情同意书。排除标准:①对碘过敏。②病灶直径小于 10 mm,或图像不清晰,影响特征提取。③心功能不全。④合并其他恶性肿瘤。放射疗法后根据实际效果,将患者划分为放疗抵抗组和有效组,如病灶消失、病灶长径之和减小大于 30%、无新发病灶被纳入有效组,新发病灶或原靶病灶增大被纳入抵抗组,其中抵抗组有 56 例,有效组 24 例。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 参照患者病历收集相关信息,具体包括病理分级、病程、年龄、癌变位置、BMI、月经状态、有无高血压、有无糖尿病、初产年龄、家族病史、吸烟史、饮酒史、是否长期服用避孕药或雌激素、是否乳腺癌易感基因(Breast cancer susceptibility genes, BRCA)突变、放疗前 PIVKA-II 浓度、淋巴结转移个数等。

1.2.2 放射疗法 放疗患者仰卧在置有乳腺固定托架的 CT 模拟定位机上,勾画靶区和肺、心脏等重要器官,靶区充分暴露,采用 6MV-X 直线加速器设备照射患侧胸壁和锁骨上区,设 5~7 个照射野,逆向优化,照射剂量为 50 Gy,每次剂量 2 Gy,一周 5 次,五周完成一次治疗周期,靶区剂量均匀分布并控制在 5%,避免照射重叠和遗漏,尽可能减少照射正常组织。如行保乳术后放射治疗还需用电子线针对瘤床补量 10 Gy。

1.2.3 CT 扫描方法 CT 扫描前检查患者是否携带金属物品并指导患者屏气练习,进入检查室后患者均采取仰卧位等待检查。医生采用高压注射器注射碘浓度为 350 mgI/mL 的非离子型碘海醇对比剂,使用剂量按 1.5 mL/kg 计算,注射速率 3.0 mL/s,完成注射后再跟注 20 mL 生理盐水,于 20 s 以后进行 CT 扫描。仪器采用 GE 宝石 CT 扫描仪(Discovery CT

750HD), 先进行常规平扫, 100 kVp 管电压、290~650 mA 自动调制管电流, 采集流入期 10 次和流出期 6 次图像, 于 25s、50s 再以病灶为中心更换能谱模式增强扫描, 80 kVp 与 140 kVp 管电压在小于 0.5 ms 瞬时转换, 290~650 mA 自动管电流调制模式, 螺距 1.375:1, 层厚 1.25 mm, 层间隔 1.25 mm。扫描时患者浅吸气后屏气, 扫描至膈下 2 cm, 完成后重建 40~140 keV 单能量带能谱。由两名经验丰富的 CT 影像师对图像进行分析, 采用 $Kappa$ 值评价一致性, 数值小于 0.4 表示一致性差, 0.4~0.6 表示中等一致性, 0.61~0.8 较强一致性, 大于 0.8 为很强一致性, 结果 $Kappa$ 值为 0.136 ($P < 0.001$), 测量一致性良好。

1.2.4 CT 图像处理分析 GE ADW4.6 工作站使用 GSI 软件对能谱信息图像进行处理, 选择伪影少的约 20 mm² 区域, 测量碘(水)、脂(水)基物质图像上对比噪声比(Contrast noise ratio, CNR)和信噪比(signal to noise ratio, SNR), $CNR = (ROI_L - ROI_N) / SD_F$, $SNR = ROI_L / SD_F$, ROI_L 为病灶实性部分 CT 值, ROI_N 为病灶邻近正常腺体的 CT 值, SD_F 为同层皮下脂肪组织 CT 值的标准差; 记录动脉期和静脉期碘浓度(IC)和 40~70 keV、40~100 keV、40~140 keV 能量曲线斜率(k); 由两名经验丰富的影像师进行病灶评估, 评估内容主要包括病灶直径、肿瘤边缘、瘤内坏死、瘤内动脉及瘤内出血。

1.2.5 实验室检测 患者血液样本于治疗前采集,

3 000 r/min 离心 5 min 获取血清, 样本置于 -70 °C 冰箱至检测, 使用 LUMI-PULSE G1200 全自动免疫分析仪及配套 PIVKA-II 检测试剂盒(购自富士瑞必欧株式会社)检测 PIVKA-II, 操作严格按照说明进行。迈瑞 BS-280 型全自动生化分析仪检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 153(CA153)。BRCA 基因突变采用 PCR 扩增及基因测序, 测序结果与基因库野生型 BRCA 基因序列比对, 由此判断基因突变情况。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。影响患者发生放疗抵抗的临床因素分析应用 Logistic 回归。应用 Spearman 相关性分析探讨能谱 CT 影像学参数和 PIVKA-II 的相关性。采用逻辑回归算法建立能谱 CT 影像学参数结合 PIVKA-II 预测放疗抵抗模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析 所有患者均为女性, 年龄 35~55 岁, 病程 0.7~5.4 年, 根据治疗效果划分为抵抗组 56 例和有效组 24 例, 患者的癌变位置、身体质量指数 BMI、月经状态、高血压、糖尿病、吸烟史、饮酒史、初产年龄、家族病史、BRCA 突变、淋巴结转移情况、手术类型、CEA、CA153 等方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但在年龄、病理分级、病程、长期服用避孕药或雌激素、PIVKA-II 方面有统计学差异 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 一般资料分析 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Analysis of general data

项目	抵抗组($n=56$)	有效组($n=24$)	t/χ^2	P	项目	抵抗组($n=56$)	有效组($n=24$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	49.38±5.22	43.57±7.14	4.069	<0.001	饮酒史			0.034	0.853
病理分级			18.796	<0.001	是	4(7.14)	2(8.33)		
I	4(7.14)	1(4.17)			否	52(92.86)	22(91.67)		
II	12(21.43)	17(70.83)			初产年龄			0.623	0.430
III	35(62.50)	4(16.67)			<35岁	19(33.93)	6(25.00)		
IV	5(8.93)	2(8.33)			≥35岁或未育	37(66.07)	18(75.00)		
病程(年)	3.64±1.69	2.10±1.35	3.952	<0.001	家族病史			0.529	0.467
癌变位置			3.262	0.071	有	48(85.71)	19(79.17)		
单侧	25(44.64)	16(66.67)			无	8(14.29)	5(20.83)		
双侧	31(55.36)	8(33.33)			长期服用避孕药或雌激素			5.540	0.019
BMI(kg/m ²)			1.010	0.799	有	39(69.64)	10(41.67)		
<18.5	15(26.79)	8(33.33)			无	17(30.36)	14(58.33)		
18.5~23.9	29(51.79)	14(58.33)			BRCA 基因突变	39(69.64)	15(62.50)	0.391	0.532
>23.9	12(21.43)	2(8.33)			PIVKA-II (mAU/mL)			22.608	<0.001
月经状态			0.623	0.430	<50	19(33.93)	22(91.67)		
未绝经	16(28.57)	9(37.50)			50~300	26(46.43)	2(8.33)		
绝经	40(71.43)	15(62.50)			>300	11(19.64)	0(0.00)		
高血压			0.098	0.755	淋巴结转移(个)			0.313	0.855
是	10(17.86)	5(20.83)			0	11(19.64)	6(25.00)		
否	46(82.14)	19(79.17)			1~3	26(46.43)	10(41.67)		
糖尿病			0.168	0.682	4	19(33.93)	8(33.33)		
是	9(16.07)	3(12.50)			手术类型			3.703	0.157
否	47(83.93)	21(87.50)			保乳术	10(17.86)	7(29.17)		
吸烟史			0.016	0.898	乳房切除术	18(32.14)	3(12.50)		
是	2(3.57)	1(4.17)			改良根治性乳腺切除术	28(50.00)	14(58.33)		
否	54(96.43)	23(95.83)			CEA(μ g/L)	15.42±4.03	14.06±3.52	1.434	0.155
					CA153(U/mL)	45.21±7.49	43.32±8.12	1.009	0.316

2.2 能谱 CT 影像参数特征分析 CT 常规平扫病灶呈中等密度,与周围正常腺体分界不清,能谱最佳单能量图像显示病灶边缘清晰、锐利,见图 1。能谱 CT 影像学特征参数中,两组患者的动脉期及静脉期

$k_{40\sim 70\text{keV}}$ 值、动脉期及静脉期 IC 值、病灶长径、肿瘤边缘方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。最佳单能量 CNR、最佳单能量 SNR、瘤内坏死、瘤内动脉、瘤内出血方面差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

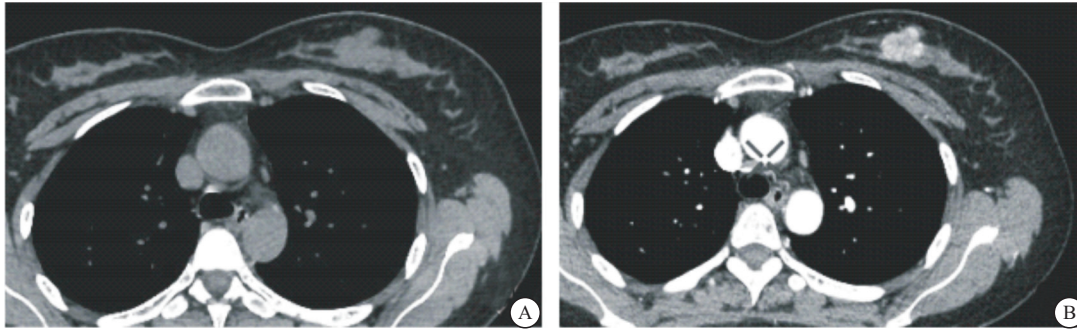


图 1 CT 常规平扫(A)和能谱最佳单能量(B)图像

Figure 1 CT conventional plain scan (A) and spectral optimum single energy (B) images

表 2 能谱 CT 影像参数特征分析 [$\bar{x} \pm s, n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Analysis of energy spectrum CT image parameters

项目	抵抗组(n=56)	有效组(n=24)	t/χ^2	P	项目	抵抗组(n=56)	有效组(n=24)	t/χ^2	P
动脉期 $k_{40\sim 70\text{keV}}$	5.12±0.85	3.42±0.73	8.534	<0.001	肿瘤边缘			7.485	0.006
动脉期 $k_{40\sim 100\text{keV}}$	3.26±0.69	2.25±0.58	6.277	<0.001	光滑	21(37.50)	17(70.83)		
动脉期 $k_{40\sim 140\text{keV}}$	2.01±0.41	1.92±0.33	0.950	0.345	光滑	35(62.50)	7(29.17)		
动脉期 IC(100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	23.77±3.41	18.06±2.69	7.281	<0.001	瘤内坏死			0.297	0.586
静脉期 $k_{40\sim 70\text{keV}}$	4.26±0.56	3.05±0.48	9.224	<0.001	有	34(60.71)	13(54.17)		
静脉期 $k_{40\sim 100\text{keV}}$	2.89±0.80	2.54±0.62	1.909	0.060	无	22(39.29)	11(45.83)		
静脉期 $k_{40\sim 140\text{keV}}$	1.68±0.53	1.52±0.55	1.224	0.225	瘤内动脉			0.126	0.722
静脉期 IC(100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	20.17±2.02	15.48±1.86	9.737	<0.001	有	35(62.50)	16(66.67)		
最佳单能量 CNR	5.16±3.82	5.98±3.16	0.924	0.358	无	21(37.50)	8(33.33)		
最佳单能量 SNR	7.01±3.94	7.26±3.41	0.270	0.788	瘤内出血			0.408	0.523
病灶长径(cm)			5.540	0.019	有	38(67.86)	18(75.00)		
≤5	17(30.36)	14(58.33)			无	18(32.14)	6(25.00)		
>5	39(69.64)	10(41.67)							

2.3 影响患者发生放疗抵抗的临床因素分析 以是否发生放疗抵抗为结局变量(是=1,否=0),采用 Logistic 回归分析可能的影响因素,结果显示患者的病理分级、病程、年龄、长期服用避孕药或雌激素、PIVKA-II 浓度是发生放疗抵抗的危险影响因素($OR > 1, P < 0.05$),见表 3。线性诊断检验可知,变量之间的方差膨胀因子(Variance inflation factor, VIF)小于 5,变量之间相互独立,不存在多重共线性,见表 4。

表 3 影响患者发生放疗抵抗的临床因素分析

Table 3 Analysis of clinical factors affecting patients' radiotherapy resistance

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
年龄	0.602	2.685	0.050	1.826(1.559~2.156)	0.032
病理分级	0.791	3.211	0.061	2.205(1.651~2.935)	0.005
病程	0.926	0.951	0.949	2.525(2.102~3.050)	0.021
长期服用避孕药或雌激素	1.256	1.354	0.861	3.513(2.912~4.165)	0.028
PIVKA-II 浓度	0.606	1.314	0.213	1.834(1.591~2.168)	0.023

2.4 能谱 CT 影像参数和 PIVKA-II 的关系 应用 Logistic 回归分析探讨能谱 CT 影像参数和 PIVKA-II

表 4 变量的共线性诊断系数

Table 4 Collinear diagnostic coefficients of variables

因素	容差	VIF
年龄	0.969	3.367
病理分级	0.851	2.964
病程	0.918	2.651
长期服用避孕药或雌激素	0.934	4.948
PIVKA-II 浓度	0.854	2.071

的关系,结果显示,未调整因素前,动脉期 $k_{40\sim 70\text{keV}}$ 、动脉期 IC、静脉期 $k_{40\sim 70\text{keV}}$ 、静脉期 IC 和病灶长径与 PIVKA-II 浓度存在相关性($P < 0.05$)。校正年龄、病理分级、病程、长期服用避孕药或雌激素因素后,动脉期 $k_{40\sim 70\text{keV}}$ 、动脉期 IC、静脉期 $k_{40\sim 70\text{keV}}$ 、静脉期 IC 和病灶长径与 PIVKA-II 浓度仍存在相关性($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 能谱 CT 影像参数结合 PIVKA-II 的预测价值 能谱 CT 影像参数结合 PIVKA-II (P1~P4)均具有较好的预测价值,其中,PIVKA-II + 动脉期 $k_{40\sim 70\text{keV}}$ + 静脉期 $k_{40\sim 70\text{keV}}$ + 动脉期 IC + 静脉期 IC + 病灶长径

表 5 能谱 CT 影像参数和 PIVKA-Ⅱ 的相关性分析

Table 5 Correlation analysis between energy spectrum CT image parameters and pivka-Ⅱ

参数	PIVKA-Ⅱ浓度(mAU/mL)			
	OR ¹ (95%CI)	P	OR ² (95%CI)	P
动脉期 k _{40~70keV}	1.10(1.01~1.26)	0.047	1.25(1.05~1.38)	0.034
动脉期 k _{40~100keV}	0.96(0.82~1.10)	0.136	0.98(0.88~1.12)	0.116
动脉期 k _{40~140keV}	0.91(0.79~1.06)	0.141	1.02(0.88~1.14)	0.132
动脉期 IC(100 μg/mL)	1.58(1.14~1.82)	0.038	1.53(1.25~1.78)	0.028
静脉期 k _{40~70keV}	1.28(1.09~1.52)	0.033	1.39(1.25~1.48)	0.016
静脉期 k _{40~100keV}	1.08(0.53~1.78)	0.085	1.51(0.84~1.85)	0.074
静脉期 k _{40~140keV}	1.72(0.55~2.83)	0.058	1.23(0.45~1.76)	0.062
静脉期 IC(100 μg/mL)	2.54(1.91~3.13)	0.017	1.62(1.35~2.06)	0.018
最佳单能量 CNR	1.61(0.87~1.92)	0.229	1.58(0.93~1.99)	0.125
最佳单能量 SNR	0.93(0.65~1.61)	0.097	0.82(0.60~1.60)	0.082
病灶长径(cm)	2.04(1.51~4.03)	0.021	2.31(1.95~3.69)	0.018
肿瘤边缘不光滑	2.17(0.84~3.62)	0.332	2.46(0.89~3.59)	0.231

注:OR¹ 为未校正模型,OR² 为校正病理分级、病程、年龄、长期服用避孕药或雌激素因素后模型。

(P4)预测效能最高,AUC 为 0.855,敏感度和特异度分别为 94.53%和 90.65%,均高于其他参数组合的预测价值,见表 6。

表 6 能谱 CT 影像参数结合 PIVKA-Ⅱ 的预测效能

Table 6 Prediction efficiency of energy spectrum CT image parameters combined with PIVKA-Ⅱ

参数	AUC	95%CI	P	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)
动脉期 k _{40~70 keV}	0.746	0.713~0.799	0.025	0.731	83.18	75.62
动脉期 k _{40~100keV}	0.589	0.526~0.627	0.062	0.714	76.63	80.12
动脉期 k _{40~140 keV}	0.608	0.528~0.639	0.051	0.732	72.35	79.11
动脉期 IC(100 μg/mL)	0.653	0.601~0.693	0.026	0.801	80.62	75.34
静脉期 k _{40~70 keV}	0.755	0.716~0.791	0.017	0.816	81.30	76.91
静脉期 k _{40~100 keV}	0.706	0.629~0.758	0.051	0.736	80.11	74.62
静脉期 k _{40~140 keV}	0.735	0.706~0.783	0.060	0.789	75.62	73.89
静脉期 IC(100 μg/mL)	0.796	0.701~0.829	0.034	0.713	78.61	76.43
最佳单能量 CNR	0.526	0.509~0.638	0.082	0.734	73.18	72.67
最佳单能量 SNR	0.566	0.517~0.617	0.073	0.699	75.68	73.94
病灶长径(cm)	0.612	0.589~0.628	0.027	0.782	82.01	79.82
PIVKA-Ⅱ	0.641	0.601~0.762	<0.001	0.801	86.43	81.30
P1	0.752	0.703~0.852	<0.001	0.797	84.57	85.63
P2	0.741	0.716~0.774	<0.001	0.750	76.65	79.28
P3	0.823	0.800~0.887	<0.001	0.816	91.06	80.14
P4	0.855	0.806~0.963	<0.001	0.881	94.53	90.65

注:P1:PIVKA-Ⅱ+动脉期 k_{40~70keV};P2:PIVKA-Ⅱ+动脉期 k_{40~70keV}+静脉期 k_{40~70keV};P3:PIVKA-Ⅱ+动脉期 k_{40~70keV}+静脉期 k_{40~70keV}+动脉期 IC+静脉期 IC;P4:PIVKA-Ⅱ+动脉期 k_{40~70keV}+静脉期 k_{40~70keV}+动脉期 IC+静脉期 IC+病灶长径。

2.6 能谱 CT 影像参数结合 PIVKA-Ⅱ 预测放疗抵抗模型建立 采用逻辑回归算法建立能谱 CT 影像参数结合 PIVKA-Ⅱ 预测放疗抵抗模型,P 为模型预测概率。建立的预测模型如下:Logit(P)=-1.436+

0.533(PIVKA-Ⅱ)+0.664(动脉期 k_{40~70 keV})+0.449(动脉期 IC)+0.622(静脉期 k_{40~70 keV})+0.200(静脉期 IC)+0.568(病灶长径)。ROC 曲线下面积为 0.855,敏感度和特异度分别为 94.53%和 90.65%,表明该预测模型诊断价值较高。同时,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示出较好的拟合度,表明该模型预测概率与实际概率基本一致,具有较好的校准度。见图 2。

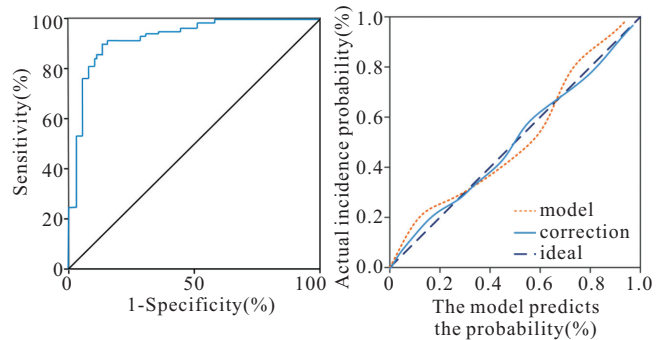


图 2 预测模型 ROC 曲线及校准曲线

Figure 2 ROC curve and calibration curve of the prediction model

3 讨论

TNBC 是一种高度异质性疾病,具有特殊分子生物学特征的乳腺癌亚型,表现出发病年轻化、易转移、预后差的特点,据统计有 30%~40% 的 TNBC 患者会出现难以控制的复发和转移,复发多发生在治疗后 1~3 年,5 年生存率小于 15%^[10-12]。放疗能够改善乳腺癌患者手术后病灶转移和复发情况,能够提高患者的生存期^[13],但长期放疗可能出现放疗抵抗,相当于对肿瘤细胞进行了筛选,不耐受放疗的肿瘤细胞死亡,而耐受细胞继续增殖。放疗抵抗是控制复发的重要障碍,其机制可能与肿瘤干细胞比例升高、肿瘤微环境改变等有关^[14]。近期研究表明,TNBC 表现为多个固有或放射获得性靶点、信号通路异常,其中一些分子靶点与放疗抵抗相关^[15-17]。目前已报道的 TNBC 生物标记物研究包括聚二磷酸腺苷核糖聚合酶、谷氨酰胺转运体、程序性死亡配体 1、糖皮质激素受体等^[18-21],但都未明确应用于 TNBC 治疗。近些年一种新型血清学标记物 PIVKA-Ⅱ 被发现并研究,目前在肝癌中研究较多^[7-9,22],有研究者观察到在放射治疗肝癌患者 4 周后,CT 显示活灶消失,PIVKA-Ⅱ 水平明显降低,当癌细胞发生恶性转化时,PIVKA-Ⅱ 被大量合成并释放到血液中,因此对癌症筛查和病情复发控制有重要研究意义。此外,在胰腺癌治疗中也展开了一些研究,但在乳腺癌中还处于研究空白。PIVKA-Ⅱ 是人体一种异常凝血酶原,不具备正常功能,根源在于维生素 K 缺乏,又称脱-γ-羧基凝血酶原。正常凝

血酶原需要将谷氨酸羧化成 γ -羧基谷氨酸, 而其羧化酶发挥作用前提是需要维生素 K 与低密度脂蛋白结合, 因此, 缺乏维生素 K 或存在维生素 K 拮抗剂将导致一系列过程不能进行, 最终导致 PIVKA-II 形成, 另外, 缺少 γ -谷氨酸羧化酶、低氧、凝血酶原前体增多等情况也均可能导致 PIVKA-II 形成^[8]。本研究发现放疗抵抗组和有效组放疗前的 PIVKA-II 浓度有统计学差异, PIVKA-II 浓度可能与放疗抵抗有关。

CT 以前一直以混合能量模式进行成像, 形成的 X 线光束由不同能量光子组成, 相对低能量光子被物质吸收后表现出 X 线能量平均化, 从而相同物质的 CT 值不同, 而能谱 CT 成像是通过单球管 80 kVp 和 140 kVp 高低双能的切换实现瞬时采样, 能显示出人体正常组织和病灶吸收的不同 X 线能量谱, 提供多参数图像, 如单能量图像、基物质图像及有效原子序数图像, 实现更加精细的解剖成像, 利于乳腺癌病灶全面准确的检出^[23-24]。近期有研究对能谱 CT 和磁共振成像评估肿瘤范围的能力进行比较, 发现能谱 CT 和磁共振成像的评估差异与 IC 参数和背景实质增强有关^[25], 证明能谱 CT 评估肿瘤范围是一种可行的方法。辛小燕等^[26]通过能谱 CT 单能量图、碘图及融合图对乳腺癌诊断价值情况进行了研究, 结果表明能谱 CT 多参数图像能清晰显示乳腺癌病灶, 对乳腺癌诊断具有较高应用价值。本研究中将 CT 常规平扫和能谱最佳单能量图像进行比较, 显示出 CT 常规平扫中病灶呈中等密度, 与周围正常腺体分界不清, 而能谱最佳单能量图像显示病灶边缘清晰、锐利。能谱 CT 影像学参数和 PIVKA-II 浓度呈正相关性, 利用能谱 CT 影像学数据结合 PIVKA-II 对放疗抵抗预测建立模型分析, P4 参数组合预测模型诊断价值较高, AUC 为 0.855, 敏感度和特异度分别为 94.53% 和 90.65%。但是本研究样本量纳入较少, 且来源较为单一, 存在一些局限性和选择偏倚风险, 后续还需扩大样本量, 以期提供更加精准的数据支撑。目前, 国内针对 PIVKA-II 对三阴性乳腺癌放疗抵抗方面研究处于空白, 相关文献较少, 仍需大量研究和数据支持确保结论的准确性。

4 结论

能谱 CT 影像参数结合 PIVKA-II 对三阴性乳腺癌患者发生放疗抵抗具有较好的预测价值, PIVKA-II + 动脉期 $k_{40\sim 70\text{keV}}$ + 静脉期 $k_{40\sim 70\text{keV}}$ + 动脉期 IC + 静脉期 IC + 病灶长径模型预测效能最高。

【参考文献】

[1] LI Y, ZHANG H J, MERKHER Y, *et al.* Recent advances in

therapeutic strategies for triple-negative breast cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 121.

[2] HOWARD F M, OLOPADE O I. Epidemiology of triple-negative breast cancer: a review[J]. *Cancer J*, 2021, 27(1): 8-16.

[3] 张金花, 杨碎胜, 司婧. 乳腺癌放疗增敏与机制研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(4): 277-284.

[4] 彭郭飞, 江鹏, 张丹平, 等. 能谱 CT 与血清 LAPTM4B-35、KLF5 联合检测对早期原发性肝癌患者的诊断价值[J]. *影像科学与光化学*, 2024, 42(6): 610-616.

[5] LENNARTZ S, LE BLANC M, ZOPFS D, *et al.* Dual-energy CT-derived iodine maps: use in assessing pleural carcinomatosis[J]. *Radiology*, 2019, 290(3): 796-804.

[6] DENIFFEL D, SAUTER A, DANGELMAIER J, *et al.* Differentiating intrapulmonary metastases from different primary tumors via quantitative dual-energy CT based iodine concentration and conventional CT attenuation[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 111: 6-13.

[7] FENG H L, LI B L, LI Z, *et al.* PIVKA-II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 401.

[8] DONG L B, QIU X, GAO F Q, *et al.* Protein induced by vitamin K absence or antagonist II: experience to date and future directions[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(6): 189016.

[9] CHO I J, JEONG J U, NAM T K, *et al.* PIVKA-II as a surrogate marker for prognosis in patients with localized hepatocellular carcinoma receiving stereotactic body radiotherapy[J]. *Radiat Oncol J*, 2022, 40(1): 20-28.

[10] OBIDIRO O, BATTOGTOKH G, AKALA E O. Triple negative breast cancer treatment options and limitations: future outlook[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(7): 1796.

[11] MAHMOUD R, ORDÓÑEZ-MORÁN P, ALLEGRUCCI C. Challenges for triple negative breast cancer treatment: defeating heterogeneity and cancer stemness[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(17): 4280.

[12] 韩森, 王兴田, 娄可新, 等. 超声造影联合剪切波弹性成像在三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移诊断中的价值[J]. *影像科学与光化学*, 2025, 43(5): 147-152.

[13] SHIAO S L, GOUIN K H 3rd, ING N, *et al.* Single-cell and spatial profiling identify three response trajectories to pembrolizumab and radiation therapy in triple negative breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(1): 70-84. e8.

[14] 赖寒, 陆持双, 郭宏, 等. 雄激素受体作为三阴性乳腺癌放疗抵抗的介质和生物标志物的临床研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(11): 1646-1649.

[15] 刘香婷, 屈佳肴, 龚珂, 等. 乳腺癌放疗抵抗分子机制研究进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(2): 89-92.

[16] CHOI H S, KO Y S, JIN H N, *et al.* Mebendazole increases anticancer activity of radiotherapy in radiotherapy-resistant triple-negative breast cancer cells by enhancing natural killer cell-mediated cytotoxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15493.

[17] JI J F, DING Y Q, KONG Y, *et al.* Triple-negative breast cancer cells that survive ionizing radiation exhibit an Axl-de-

- pendent aggressive radioresistant phenotype[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(3): 448.
- [18] SUKUMAR J, GAST K, QUIROGA D, *et al.* Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(2): 135-148.
- [19] ZHOU Z R, WANG X Y, YU X L, *et al.* Building radiation-resistant model in triple-negative breast cancer to screen radioresistance-related molecular markers[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(4): 108.
- [20] 于琴琴, 周思思, 方国英. 谷氨酰胺转运体在乳腺癌治疗中的作用[J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(5): 341-345.
- [21] CHEN X Y, FENG L X, HUANG Y J, *et al.* Mechanisms and strategies to overcome PD-1/PD-L1 blockade resistance in triple-negative breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 15(1): 104.
- [22] MASUDA S, TSUKIYAMA T, MINAGAWA Y, *et al.* Hepatocellular carcinoma effective stereotactic body radiotherapy using Gold Anchor and the Synchrony system; two case reports and review of literature[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(8): 2591-2603.
- [23] ZHOU Q, HUANG X, XIE Y, *et al.* Role of quantitative energy spectrum CT parameters in differentiating thymic epithelial tumours and thymic cysts[J]. *Clin Radiol*, 2022, 77(2): 136-141.
- [24] 林强, 李华灿, 唐劲松, 等. 能谱 CT 参数预测肺腺癌同步脑转移的应用研究[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2024, 22(5): 607-610.
- [25] GODA N, FUNAKOSHI M, ONO C, *et al.* Dual-energy computed tomography iodine map for breast cancer: comparison with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(9): 4133-4142.
- [26] 辛小燕, 荣萍, 张艳秋, 等. 能谱 CT 在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(3): 427-430.
- (收稿日期: 2024-11-15; 修回日期: 2025-10-21; 编辑: 张翰林)

(上接第 130 页)

- [16] 王美华, 金华丽, 毛明鸾. 不同超乳劈核术式治疗硬核白内障疗效及对角膜内皮的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(9): 1589-1592.
- [17] XU M J, QI Y J, WENG Y D, *et al.* Drill-and-prechop technique: modification of the drill-and-crack technique for mature cataracts[J]. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22(1): 449-454.
- [18] 王俊, 甘孟欣, 黄桦. 超声乳化术导致角膜内皮细胞损伤的危险因素分析[J]. *中国辐射卫生*, 2022, 31(4): 498-501.
- [19] 王丹, 陈云珍. 高度近视合并白内障患者行飞秒激光辅助超声乳化术后角膜内皮细胞变化的影响因素分析[J]. *中国激光医学杂志*, 2023, 32(3): 152-158.
- [20] 陈亦路, 戴伟, 陆燕, 等. Verisyse 虹膜固定型人工晶状体植入术后 10 年角膜内皮丢失影响因素分析[J]. *临床眼科杂志*, 2021, 29(3): 226-230.
- [21] ALQUDAH A A, BAUER A J, STRAIKO M, *et al.* Endothelial keratoplasty: The relationship between recipient anterior chamber depth and endothelial cell loss[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(25): e16171.
- [22] 郭小博, 李建伟. 白内障患者超声乳化人工晶体植入术对角膜内皮细胞损伤的危险因素研究[J]. *贵州医药*, 2020, 44(12): 1892-1893.
- [23] WANG H L, CHEN X Y, XU J J, *et al.* Comparison of femtosecond laser-assisted cataract surgery and conventional phacemulsification on corneal impact: A meta-analysis and systematic review[J]. *PLoS One*, 2023, 18(4): e0284181.
- [24] 汪丽娟, 王俊. 基于认知行为干预的术前访视在白内障超声乳化术患者中的应用[J]. *海军医学杂志*, 2021, 42(4): 496-497, 525.
- (收稿日期: 2024-09-06; 修回日期: 2025-11-01; 编辑: 王小菊)