

· 乳腺影像学 ·

基于 CESM 影像与病理指标预测乳腺癌 HER-2 和 Ki-67 表达的价值

陈军, 李庆荣, 刘宁, 杨光, 华蓓, 王勇, 全冠民

【摘要】 目的:基于对比增强能谱 X 线摄影(CESM)影像与病理指标构建预测模型,用于预测乳腺癌的 HER-2、Ki-67 表达水平。**方法:**回顾性分析 200 例肿块型乳腺癌的 CESM 影像及病理资料,按照 7:3 比例分为训练集($n=140$)和验证集($n=60$)。根据 HER-2、Ki-67 表达水平,分为阴性组和阳性组。比较阴性组和阳性组间 CESM 特征及病理指标的差异。利用 logistic 回归筛选出独立危险因素,构建预测模型。采用受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)、校准曲线和决策曲线分析评估预测模型的效能。**结果:**Logistic 回归分析示乳腺癌边缘毛刺征、强化均匀性、可疑恶性微钙化、腋窝淋巴结转移是 HER-2 阳性的独立预测因子;肿块最大径、边缘毛刺征、强化均匀性、RS%_{CC}、组织学分级是 Ki-67 阳性的独立预测因子。基于上述特征构建的 HER-2 和 Ki-67 预测模型均具有较好的预测能力,其 AUC 值分别为 0.858~0.899、0.901~0.916。其校准曲线及 DCA 曲线提示预测结果接近实际结果,该预测模型有良好的临床应用价值。**结论:**HER-2 和 Ki-67 预测模型可作为一种有效和简便的方法用于预测乳腺癌患者 HER-2 和 Ki-67 表达水平,对于临床医生决策及患者预后有一定帮助。

【关键词】 乳腺肿瘤;对比增强能谱乳腺 X 线摄影;人类表皮生长因子受体 2; Ki-67

【中图分类号】 R814.42; R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)11-1409-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.11.008

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of CESM and pathology parameters for predicting expression of HER-2 and Ki-67 in breast cancer CHEN Jun, LI Qing-rong, LIU Ning, et al. Department of Radiology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

【Abstract】 Objective: To develop a prediction model for HER-2 and Ki-67 expression in breast cancer using contrast enhancement spectral mammography (CESM) and pathology parameters. **Methods:** The CESM and pathology parameters of 200 patients with breast mass were analyzed retrospectively. The patients were divided into a training set (140 cases) and a validation set (60 cases) in a 7:3 proportion. According to the expression of HER-2 and Ki-67, the cases were divided into a negative group and a positive group. CESM and pathology parameters were analyzed and compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to select independent risk factors. Then, a predictive model was constructed based on the results, and a nomogram was drawn. The performance of predictive models was evaluated using the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC), calibration curve, and decision curve analysis (DCA). **Results:** Logistic regression analysis results showed that several factors could be identified as predictors of HER-2 positive masses, including spiculated margin, enhanced homogeneity, suspected malignant microcalcification, axillary lymph node metastasis. Additionally, predictors of Ki-67 positive masses included maximum diameter, spiculated margin, enhanced homogeneity, RS%_{CC}, and histological grade. The predictive model of HER-2 and Ki-67, along with the aforementioned factors, demonstrated good performance in both the training set and validation set. The AUC values for the training set ranged from 0.858 to 0.899, while for the validation set, they ranged from 0.901 to 0.916. The calibration and DCA curve showed that the predictive result was much closer to the actual result, indicating that this model has good clinical application

作者单位: 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院放射科(陈军、李庆荣、杨光); 072350 河北, 唐县人民医院放射科(刘宁); 050051 石家庄, 河北医科大学第一医院放射与核医学科(华蓓、王勇); 050000 石家庄, 河北医科大学第二医院影像科(全冠民)
作者简介: 陈军(1989—), 男, 河北石家庄人, 硕士, 主治医师, 主要从事乳腺影像诊断工作。
通讯作者: 华蓓, E-mail: huabei20200702@163.com
基金项目: 河北省医学科学研究重点课题项目(20230897)

value. **Conclusion:** The prediction model for HER-2 and Ki-67 is an effective and straightforward method for predicting the expression of HER-2 and Ki-67 in breast cancer, which provides information for clinical decision-making and predicting outcome.

【Key words】 Breast neoplasms; Contrast enhancement spectral mammography; Human epidermal growth factor receptor-2; Ki-67

乳腺癌已超过肺癌成为世界上最常见的恶性肿瘤,2020 年全球新增病例 230 万例,死亡 68.5 万例^[1]。随着个性化精准医疗的发展,肿瘤生物标志物检测在临床诊疗方面发挥着越来越重要的作用,其中人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)和肿瘤细胞增殖指数 Ki-67 与乳腺癌的生长、发展息息相关,其表达水平越高,肿瘤侵袭性越强,转移风险越高,预后越差^[2,3]。目前 Ki-67、HER-2 等表达水平的检测主要通过通过对活检或术后病理标本进行免疫组织化学染色显示。乳腺癌是一种高度异质性肿瘤,活检或手术取样属于侵入性操作,难以全面地反应肿瘤内部的异质性,可能存在抽样误差,影响结果的准确性,因此临床亟须一种早期、有效、简便的检测细胞因子表达水平的方法^[4]。乳腺 X 线摄影现已成为乳腺癌筛查的重要手段,且近年来,已有相关研究表明乳腺癌的 X 线、超声及 MR 影像特征等与 HER-2 及 Ki-67 的表达水平有关^[3,4]。对比增强能谱乳腺摄影(contrast enhancement spectral mammography, CESM)是近年来国际上新出现的一种检查技术,它将常规乳腺 X 线摄影与对比增强技术相结合,实现病变形态与血供信息的完美融合^[5]。目前关于乳腺癌 CESM 影像特征与 Ki-67、HER-2 相关性研究较少。本研究通过分析乳腺癌的 CESM 影像及病理指标与 Ki-67、HER-2 的相关性,分别构建 Ki-67 和 HER-2 预测模型,早期、有效、简便地预测 Ki-67、HER-2 表达水平,帮助患者制定个性化的治疗方案。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性分析 2019 年 10 月—2021 年 10 月行 CESM 检查的乳腺癌患者,检查前均签署了知情同意书。纳入标准:①CESM 检查发现乳腺肿块型病变;②CESM 检查后 1 周内完成乳腺肿物切除术,术后病理证实为乳腺导管原位癌或浸润性导管癌;③术前未进行任何临床治疗。排除标准:①碘对比剂过敏或严重肾功能不全;②图像质量不佳或伪影较重无法进行分析。

2. CESM 扫描方法

采用 GE Senographe Essential 全数字乳腺摄影机。对比剂采用碘帕醇(370 mg I/mL,上海博莱科信

谊药业),剂量为 1.22 mL/kg。经高压注射器以 3 mL/s 的流率高压注入上臂静脉,开始注射对比剂 2 min 后,先拍摄健侧乳腺头尾位(cranio caudal, CC)、患侧乳腺 CC 位,后依次为健侧内外斜位(medial lateral oblique, MLO)、患侧 MLO 位,7 min 内 4 个体位拍摄完成。拍摄条件采用自动曝光模式,每个体位均采集低能和高能图像各 1 帧,经乳腺后处理专用工作站接收到的低能图像及经后处理得到“减影”图像。

3. 图像分析

采用上海岱嘉 PACS-UniWeb 软件后处理图像。由两名具有 5 年乳腺影像诊断经验的主治医师在不知晓患者病例资料的情况下根据乳腺影像报告与数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)标准^[6]进行阅片,二者意见不同时经协商达成一致。对于乳腺多发肿块,选择直径最大者进行分析。纳入分析的定性参数:腺体密度(非致密型/致密型)、背景实质强化分型(轻微/轻度/中度/显著)、肿块位置(包括侧别、象限)、数目(单发/多发)、密度(低密度/等密度/高密度)、形态(规则/不规则)、强化均匀性(均匀/不均匀)、有无边缘毛刺征、有无可疑恶性微钙化(沙粒状、细多形性、细线性或细分支性簇状微钙化,视为可疑恶性微钙化)。纳入分析的定量参数:发病年龄、最大径(CC 位或 MLO 位减影图测量最大径)、相对强化灰度比值(the percentage rate of signal of enhancing lesion and background of CC or MLO, $RS\%_{CC}$ 、 $RS\%_{MLO}$)^[7]、相对强化灰度差值(relative signal difference, RSD)^[8]($RS\%_{CC/MLO} = (Sc - Sb) / Sb \times 100\%$; $RSD = (RS\%_{MLO} - RS\%_{CC}) / RS\%_{CC} \times 100\%$; CC 位或 MLO 位减影图上病变强化明显且均匀区域手动勾画 ROI₁(避开出血、坏死区域,约 0.5~2 cm²),记录 CC 位(早期)或 MLO 位(晚期)强化灰度值,记为 Sc(signal in enhancing lesion of CC or MLO);并在同一图像中乳腺脂肪强化均匀区域勾画 ROI₂(约 1 cm²),记录 CC 位或 MLO 位背景灰度值,记为 Sb(signal in the background of CC or MLO),每个部位均测量 3 次并取平均值。参考动态增强 MRI(dynamic contrast enhance-MRI, DCE-MRI),将病灶强化曲线分为三种类型:上升型($RSD \geq 10\%$)、稳定型($-10\% < RSD < 10\%$)和下降型($RSD \leq -10\%$)。

4. 术后病理

记录乳腺癌组织学类型及分级、脉管侵犯情况、腋窝淋巴结转移情况。组织学分级采用改良的 Scarff-Bloom-Richardson 分级系统,根据癌组织中小管或腺体形成、细胞核多形性和核分裂象技术进行分级。每项指标都分别评分 1~3 分,将这 3 项指标得分相加:3~5 分为Ⅰ级;6~7 分为Ⅱ级;8~9 分为Ⅲ级,其中导管原位癌视为 0 级。观察雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)及 Ki-67 表达。以阳性细胞≥10%为 ER/PR 表达阳性,<10%为 ER/PR 表达阴性;以阳性细胞≥14%为 Ki-67 阳性,<14%为 Ki-67 阴性;HER-2 表达分为 0、+、++及+++,将 0 和+判定为表达阴性、++为表达阳性,对 HER-2(+++)情况进一步行荧光原位杂交检测,若 HER-2 基因扩增则判定为表达阳性,反之为阴性。

5.统计学分析

采用 SPSS 20.0 及 R 统计软件分析。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,采用 t 检验进行统计学

分析;以中位数(上下四分位数)表示不符合正态分布的计量资料,采用 Wilcoxon 秩和检验进行统计学分析;采用 χ^2 检验比较计数资料。比较 HER-2、Ki-67 阴性组和阳性组间 CESM 特征及病理指标的差异。采用多因素 Logistic 回归分析,分别构建 Ki-67 和 HER-2 预测模型,以 Hosmer-Lemeshow 检验判断模型拟合优度,根据所建立模型绘制列线图。采用 SPSS 软件绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,使用 R 语言中“rms”和“foreign”软件包绘制校正曲线、列线图,“rmda”软件包绘制决策曲线。采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)及 Kappa 值进行观察者间定量、定性参数的一致性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.基本资料

本研究最终纳入 200 例患者,均为女性,年龄30~74 岁,平均(50.44±9.71)岁。按照 7:3 比例分为训练

表 1 训练集乳腺癌 CESM 影像特征与 HER-2、Ki-67 的相关性

指标	HER-2		统计值	P 值	Ki-67		统计值	P 值
	阴性(n=97)	阳性(n=43)			阴性(n=47)	阳性(n=93)		
年龄	50.96±9.93	49.84±9.31	0.628	0.531	52.43±9.62	49.70±9.70	1.575	0.117
腺体密度			0.648	0.421			0.207	0.649
致密型	76(78.35%)	31(72.09%)			37(78.72%)	70(75.27%)		
非致密型	21(21.65%)	12(27.91%)			10(21.28%)	23(24.73%)		
背景实质强化			0.053	0.817			0.227	0.634
轻度-轻度	82(84.54%)	37(86.05%)			39(82.98%)	80(86.02%)		
中度-显著	15(15.46%)	6(13.95%)			8(17.02%)	13(13.98%)		
侧别			2.688	0.101			1.946	0.163
右侧	46(47.42%)	14(32.56%)			24(51.06%)	36(38.71%)		
左侧	51(52.58%)	29(67.44%)			23(48.94%)	57(61.29%)		
象限			0.864	0.353			0.461	0.497
外上象限	60(61.86%)	23(53.49%)			26(55.32%)	57(61.29%)		
其他象限	37(38.14%)	20(46.51%)			21(44.68%)	36(38.71%)		
数目			3.787	0.052			1.211	0.271
单发	85(87.63%)	32(74.42%)			37(78.72%)	80(86.02%)		
多发	12(12.37%)	11(25.58%)			0(21.28%)	13(13.98%)		
最大径	2.00(1.41~2.60)	2.11(1.72~2.68)	-1.624	0.104	1.72(1.30~2.29)	2.24(1.62~2.81)	-3.184	0.001
密度			1.825	0.402			2.965	0.227
低密度	2(2.06%)	1(2.33%)			2(4.26%)	1(1.08%)		
等密度	41(42.27%)	13(30.23%)			21(44.68%)	33(35.48%)		
高密度	54(55.67%)	29(67.44%)			24(51.06%)	59(63.44%)		
不规则			18.149	<0.001			1.062	0.303
无	48(49.48%)	5(11.63%)			15(31.91%)	38(40.86%)		
有	49(50.52%)	38(88.37%)			32(68.09%)	55(59.14%)		
毛刺征			24.800	<0.001			30.865	<0.001
无	60(61.86%)	7(16.28%)			38(80.85%)	29(31.18%)		
有	37(38.14%)	36(83.72%)			9(19.15%)	64(68.82%)		
强化均匀性			21.752	<0.001			25.506	<0.001
均匀	52(53.61%)	5(11.63%)			33(70.21%)	24(25.81%)		
不均匀	45(46.39%)	38(88.37						

集(n=140)和验证集(n=60)。CESM 检查与手术间隔时间平均(3.14±1.12)天。所有病例经手术病理证实,包括导管原位癌 22 例(低核级 8 例、中核级 10 例、高核级 4 级,伴微浸润 4 例),浸润性导管癌 178 例(1 级 29 例、2 级 124 例、3 级 25 例)。训练集与验证集间患者年龄、CESM 影像征象、乳腺病理指标间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.CESM 影像与病理指标与 HER-2、Ki-67 的相关性

乳腺肿块形态不规则、边缘毛刺征、强化均匀性、可疑恶性微钙化、RS%_{CC}、RS%_{MLO}、腋窝淋巴结转移、PR 在 HER-2 阴性组和阳性组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。肿块最大径、边缘毛刺征、强化均匀

性、RS%_{CC}、RS%_{MLO}、组织学类型、组织学分级、脉管浸润、腋窝淋巴结转移、ER、RP 在 Ki-67 阳性组和阴性组间差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1、2。

3.HER-2 和 Ki-67 预测模型的构建及效能评估

为有利于结果解读及简化 HER-2 及 Ki-67 预测模型,根据 ROC 曲线 Cut-off 值将连续变量转换为二分类变量(最大径、RS%_{CC}、RS%_{MLO} Cut-off 值:1.71 cm,3.19%,4.00%;2.71 cm,3.31%,3.02%)。HER-2 预测模型构建:以 HER-2 阳性作为因变量,将上述有统计学意义的 11 项指标作为自变量(X)建立 Logistic 回归模型,结果显示:边缘毛刺征(X1)、强化均匀性(X2)、可疑恶性微钙化(X3)、腋窝淋巴结转移

表 2 训练集乳腺癌病理指标与与 HER-2、Ki-67 的相关性

指标	HER-2		统计值	P 值	Ki-67		统计值	P 值
	阴性(n=97)	阳性(n=43)			阴性(n=47)	阳性(n=93)		
组织学类型			2.719	0.099			18.965	<0.001
原位癌	7(7.22%)	7(16.28%)			12(25.53%)	2(2.15%)		
浸润癌	90(92.78%)	36(83.72%)			35(74.47%)	91(97.85%)		
组织学分级			5.167	0.146			32.947	<0.001
0 级	7(7.22%)	7(16.28%)			12(25.53%)	2(2.15%)		
I 级	11(11.34%)	8(18.60%)			11(23.40%)	8(8.60%)		
II 级	67(69.07%)	22(51.16%)			24(51.06%)	65(69.89%)		
III 级	12(12.37%)	6(13.95%)			0(0.00%)	18(19.35%)		
脉管浸润			0.008	0.930			5.235	0.022
无	84(86.60%)	37(86.05%)			45(95.74%)	76(81.72%)		
有	13(13.40%)	6(13.95%)			2(4.26%)	17(18.28%)		
腋窝淋巴结转移			23.401	<0.001			18.792	<0.001
无	80(82.47%)	18(41.86%)			44(93.62%)	54(58.06%)		
有	17(17.53%)	25(58.14%)			3(6.38%)	39(41.94%)		
ER			3.635	0.057			4.086	0.043
阴性	31(31.96%)	21(48.84%)			12(25.53%)	40(43.01%)		
阳性	66(67.04%)	22(51.16%)			35(74.47%)	53(56.99%)		
PR			6.451	0.011			8.456	0.004
阴性	28(28.87%)	22(51.16%)			9(19.15%)	41(44.09%)		
阳性	69(71.13%)	21(48.84%)			38(80.85%)	52(55.91%)		
HER-2							0.029	0.866
阴性	—	—			33(70.21%)	64(68.82%)		
阳性	—	—			14(29.79%)	29(31.18%)		
Ki-67			0.029	0.866				
阴性	33(34.02%)	14(32.56%)			—	—		
阳性	64(65.98%)	29(67.44%)			—	—		

表 3 训练集乳腺癌 HER-2 和 Ki-67 相关特征的多因素 logistic 回归分析

分类/预测模型参数	B	S.E.	Wald	P 值	OR 值	95%CI
HER-2						
边缘毛刺征(X1)	1.185	0.587	4.070	0.044	3.270	1.034~10.340
强化均匀性(X2)	1.830	0.631	8.423	0.004	6.234	1.811~21.451
可疑恶性微钙化(X3)	2.670	0.543	24.151	<0.001	14.434	4.977~41.858
腋窝淋巴结转移(X4)	1.213	0.559	4.708	0.030	3.364	1.125~10.061
常量	-4.468	0.761	34.487	<0.001	0.011	—
Ki-67						
最大径(Y1)	3.121	1.387	5.064	0.024	22.671	5.496~4

(X4)为预测 HER-2 阳性的独立预测因子(表 3)。HER-2 预测模型:

$$\text{Logit}(P1) = -4.468 + 1.185 \times X1 + 1.830 \times X2 + 2.670 \times X3 + 1.213 \times X4 \quad (1)$$

其中边缘毛刺征阳性、强化不均匀、可疑恶性微钙化、腋窝淋巴结转移别记为 1 分,否则记为 0 分。Hosmer-Lemeshow 检验显示, $P=0.458$ 模拟拟合良好。在训练集中,该模型预测 HER-2 阳性的 ROC 曲线下面积(area under curve,AUC)为 0.899,敏感度为 83.7%,特异度为 83.5%;将验证集代入模型中,得出该模型的 AUC 值为 0.858,敏感度为 79.2%,特异度为 80.6%(表 4,图 1~5)。

Ki-67 预测模型构建:以 Ki-67 阳性作为因变量,将上述有统计学意义的 11 项指标作为自变量(Y)建立 Logistic 回归模型,结果显示:最大径(Y1)、边缘毛刺征(Y2)、强化均匀性(Y3)、RS%CC(Y4)、组织学分级(Y5)为预测 Ki-67 阳性的独立预测因子(表 3)。

Ki-67 预测模型:
$$\text{Logit}(P2) = -9.178 + 3.121 \times Y1 + 1.027 \times Y2 + 1.090 \times Y3 + 1.493 \times Y4 + 1.924 \times Y5 \quad (2)$$

其中肿块最大径>2.71 cm、边缘毛刺征阳性、强化不均匀、RS%cc>3.31%分别记为 1 分,否则记为 0 分;组织学分级中导管原位癌记为 0 分,浸润性导管癌 I 级记为 1 分,II 级为 2 分,III 级为 3 分。Hosmer-Lemeshow 检验显示, $P=0.251$ 模拟拟合良好。在训练集中,该模型预测 Ki-67 阳性的 AUC 值为 0.916,敏感度为 93.5%,特异度为 80.9%;将验证集代入模型中,得出该模型的 AUC 值为 0.901,敏感度为 92.9%,特异度为 77.8%(表 4,图 6~10)。

4.预测模型相关定量及定性参数一致性分析

两位影像诊断医师测量肿块最大径及强化灰度比值 RS%cc 均具有良好的一致性(ICC=0.893、0.912);两者判定边缘毛刺征、强化均匀性、可疑恶性微钙化均具有较好的一致性(Kappa=0.817、0.805、0.845)。

表 4 训练集和验证集 HER-2 和 Ki-67 预测模型的预测效能

项目	AUC(95%CI)	P 值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
HER-2 预测模型					
训练组	0.899(0.842~0.955)	<0.001	83.7	83.5	0.67
验证组	0.858(0.753~0.962)	<0.001	79.2	80.6	0.60
Ki-67 预测模型					
训练组	0.916(0.867~0.964)	<0.001	93.5	80.9	0.74
验证组	0.901(0.806~0.997)	<0.001	92.9	77.8	0.71

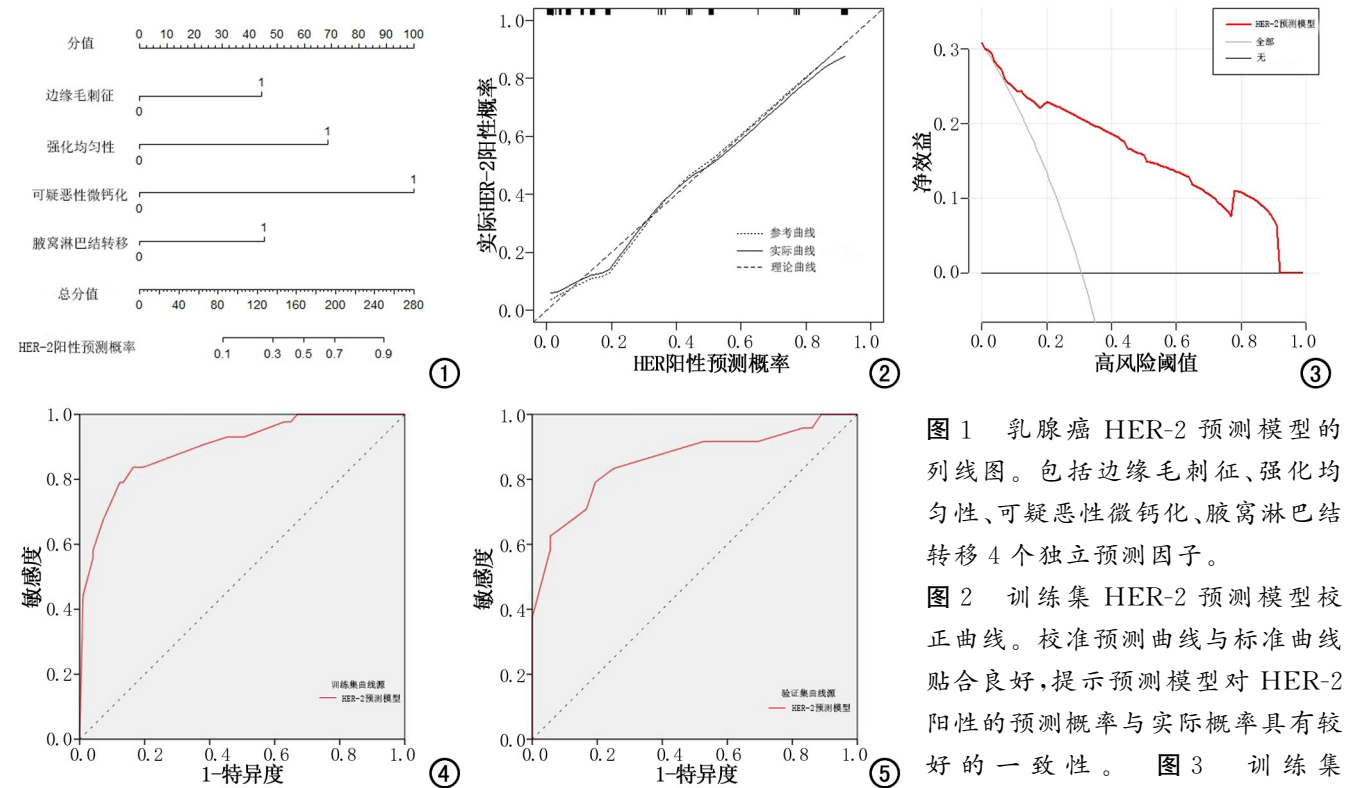


图 1 乳腺癌 HER-2 预测模型的列线图。包括边缘毛刺征、强化均匀性、可疑恶性微钙化、腋窝淋巴结转移 4 个独立预测因子。图 2 训练集 HER-2 预测模型校正曲线。校准预测曲线与标准曲线贴合良好,提示预测模型对 HER-2 阳性的预测概率与实际概率具有较好的一致性。图 3 训练集

HER-2 预测模型决策曲线。该预测模型在多数概率阈值中,具有良好的临床应用价值。图 4 训练集预测模型预测 HER-2 阳性的 ROC 曲线。图 5 验证集预测模型预测 HER-2 阳性的 ROC 曲线。

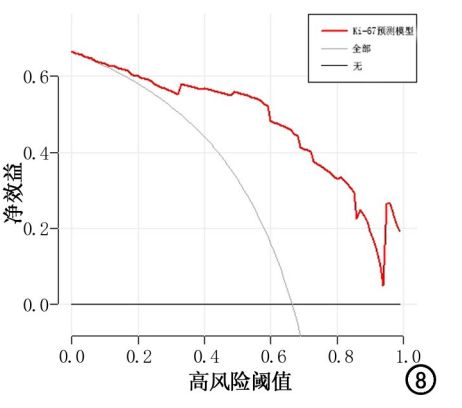
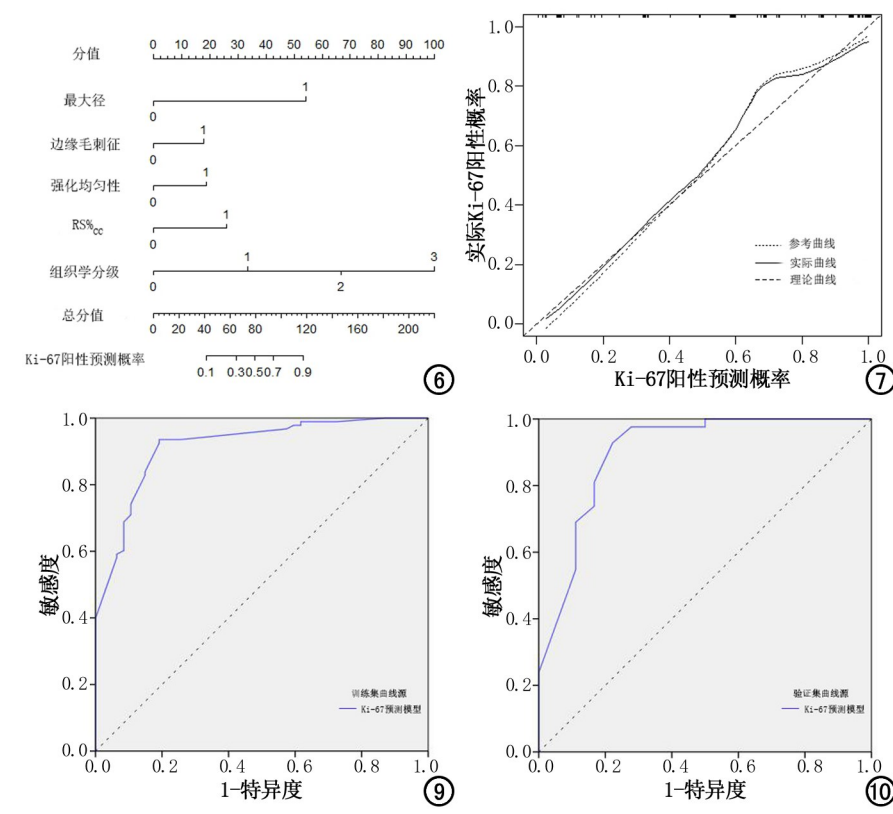


图6 乳腺癌 Ki-67 预测模型的列线图。包括最大径、边缘毛刺征、强化均匀性、RS%_{cc}、组织学分级 5 个独立预测因子。图7 训练集 Ki-67 预测模型校正曲线。校准预测曲线与标准曲线贴合良好,提示预测模型对 Ki-67 阳性的预测概率与实际概率具有较好的一致性。图8 训练集 Ki-67 预测模型决策曲线。该预测模型在多数概率阈值

中,具有良好的临床应用价值。图9 训练集预测模型预测 Ki-67 阳性的 ROC 曲线。图10 验证集预测模型预测 Ki-67 阳性的 ROC 曲线。

讨论

乳腺癌作为一种具有高度异质性的疾病,随着分子生物学的发展,从细胞、分子、基因学角度研究乳腺癌已是目前临床治疗的热点。美国临床肿瘤学会推荐将 HER-2、Ki-67 等作为乳腺癌重要的免疫组织化学指标,目前已广泛应用于乳腺癌的靶向及内分泌治疗中^[9]。HER-2 是表皮生长因子受体家族的一员,属原癌基因,能够调控乳腺癌新生血管上皮细胞增殖、生长、分化;Ki-67 是一种表达于增殖细胞的核抗原,能够调控癌细胞有丝分裂及增殖活性,因此 HER-2 和 Ki-67 表达水平与肿瘤进展、转移及预后有关^[2,10]。理论上,肿瘤基因及细胞因子介导的病理改变可改变乳腺癌的组织病理学及生物学特征,间接影响其影像学表现^[10,11]。本研究通过分析 CESM 影像特征及病理指标与 HER-2、Ki-67 的相关性,构建预测模型,结果显示 HER-2 和 Ki-67 预测模型具有较好的预测能力,其 AUC 值分别为 0.858~0.899、0.901~0.916。

近年来,一些研究已证实乳腺癌的影像及病理指标与 HER-2、Ki-67 表达关系密切。本研究也发现边缘毛刺征、强化均匀性、可疑恶性微钙化、腋窝淋巴结转移与 HER-2 阳性独立相关;最大径、边缘毛刺征、强化均匀性、RS%_{cc}、组织学分级与 Ki-67 阳性独立相

关。肿瘤大小是乳腺癌重要的预后因素,任波等^[12]发现肿块直径>2.0 cm 的浸润性乳腺癌患者的 HER-2 和 Ki-67 阳性率明显高于肿瘤直径≤2 cm 者;而李翠平等^[13]认为浸润性乳腺癌 HER-2 和 Ki-67 表达与肿瘤直径无关($P>0.05$)。本研究发现 HER-2 与肿块最大径无关($P=0.104$),而 Ki-67 与最大径独立相关($P=0.024$),最佳截断值为 2.71 cm,考虑可能与 Ki-67 表达水平能够调控癌细胞有丝分裂及增殖活性有关。目前研究普遍认为边缘毛刺征是乳腺癌一个较特异性恶性征象,反映了肿瘤的生长模式及生物学行为。陈倩等^[14]发现边缘毛刺征在 HER-2 和 Ki-67 阳性组的比例高于阴性组,但差异无统计学意义($P>0.05$),考虑与该研究样本量($n=70$)较小和非肿块型乳腺癌($n=23$)的边缘特征不典型有关。苗环等^[15]和闫峰山等^[16]纳入肿块型乳腺癌患者,发现边缘毛刺征与 HER-2、Ki-67 阳性密切相关(P 均 <0.05),与本研究结果相一致,考虑可能由于 HER-2、Ki-67 高水平表达刺激细胞增殖、浸润和迁移,癌细胞迅速沿间质浸润生长,在影像上表现为毛刺征。研究发现 HER-2 基因与 SPCA2-Orail 钙通道相关,随着 HER-2 高表达,Orail 通道的开放,使得 Ca^{2+} 被储存在细胞内^[17]。本研究发现肿块型乳腺癌伴可疑恶性微钙化与 HER-2 阳性密切相关,与何莹等^[11]等研究相一致。李冬芹等^[18]

进一步分析微钙化形态,发现细线或细分支状、线段状微钙化的 HER-2 高表达,而簇状、不定形、不均质微钙化的 HER-2 阴性表达。本研究中可疑恶性微钙化样本量($n=50$)较小,未能进行恶性微钙化形态分类的亚组分析。李敏红等^[19]和闫峰山等^[16]发现肿瘤内部强化不均匀与 HER-2 阳性及 Ki-67 阳性密切相关(P 均 <0.05),与本研究基本一致。HER-2 和 Ki-67 表达直接或间接诱导生成血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),VEGF 促进大量新生微血管生成,同时促进细胞分裂和蛋白水解酶的分泌,导致肿瘤内部发生缺血缺氧、液化坏死,进而导致肿瘤强化不均匀^[14]。本研究发现 RS%_{cc}是预测 Ki-67 阳性的独立预测因子,提示 Ki-67 表达水平越高,肿瘤新生毛细血管密度高,微血管灌注更明显,早期强化程度(RS%_{cc})更显著。雷昊等^[20]发现达峰时间(time to peak, TTP)与 Ki-67 表达呈负相关,进一步佐证了早期强化率与 Ki-67 表达密切相关。HER-2 高表达能够促进肿瘤增殖及分化,增强细胞运动能力,更易扩散及转移,因此 HER-2 高表达与乳腺癌淋巴结转移呈正相关^[21],与本研究结果相一致。另外本研究发现 Ki-67 表达水平与组织学类型及分级有关,乳腺浸润性导管癌 Ki-67 阳性表达率明显高于导管原位癌,乳腺浸润性导管癌 II 级和 III 级的 Ki-67 阳性表达率高于 I 级,与 Shin 等^[22]研究结果一致。

当前通过影像学检查预测乳腺癌 HER-2 和 Ki-67 表达水平已是国内外研究的热点。部分学者通过分析乳腺癌 X 线、超声及 MRI 特征,构建 Nomogram 模型或深度学习模型,旨在预测 HER-2 及 Ki-67 的表达水平,为临床个性化治疗提供决策支持^[23,24]。乳腺 X 线摄影是乳腺疾病检查的重要影像学方法之一,帅鸽等^[3]基于乳腺 X 线摄影影像组学特征构建预测模型,预测 HER-2 阳性的 AUC 值为 0.889~0.927; Tagliafico 等^[25]基于数字乳腺断层摄影影像组学特征构建模型,预测 Ki-67 阳性的 AUC 值为 0.698。随着 CESM 技术的成熟及广泛应用,部分学者尝试通过 CESM 影像特征预测乳腺癌的分期、淋巴结转移及肿瘤生物标志物水平等^[26,27]。Dominique 等^[27]基于 CESM 影像组学特征,构建 CheXNet 深度学习模型,预测 HER-2 阳性的 AUC 值为 0.608,预测 Ki-67 阳性的 AUC 值为 0.600,该研究仅纳入 CESM 明显强化的乳腺癌,并不包括无强化及弱强化的患者。而 La Forgia 等^[28]纳入所有无强化、弱强化及明显强化的乳腺癌患者,提取 CESM 影像组学特征,构建多元线性判别模型,发现其预测 HER-2 阳性的 AUC 为 0.908,预测 Ki-67 阳性的 AUC 为 0.848。鉴于影像组学特征提取操作复杂,数据繁杂,解读困难,耗时长等原因,本研

究通过简便、直观的人工判读 CESM 影像和病理特征,通过 Logistic 回归分析,构建 Nomogram 预测模型,结果显示 HER-2 及 Ki-67 预测模型均具有较好的预测能力,其中 HER-2 预测模型的 AUC 值为 0.858~0.899,与帅鸽等^[3]和 La Forgia 等^[28]模型预测效能相似;Ki-67 预测模型的 AUC 为 0.901~0.916,其预测效能优于 La Forgia 等^[28]研究。

本研究的主要局限性:①本研究样本量较少且为回顾性研究,期待未来扩大样本量、开展前瞻性研究。②本研究所选取的病例只包括乳腺导管原位癌及浸润性导管癌,并不涉及其他特殊类型乳腺癌(乳头状癌、粘液癌、髓样癌等),因此该模型仅适用于预测非特殊类型乳腺癌的 HER-2 和 Ki-67 表达水平。③本研究 HER-2 和 Ki-67 预测模型的构建是基于肿块型乳腺癌的 CESM 影像特征及病理指标,因此该模型并不适用于乳腺非肿块型病变(如结构扭曲、不对称致密等),后期仍需要进一步探索乳腺非肿块型病变的 HER-2 和 Ki-67 预测模型。

综上所述,乳腺癌的 HER-2 和 Ki-67 表达水平与部分 CESM 影像学特征及病理指标关系密切,HER-2 和 Ki-67 预测模型可作为一种有效和简便的方法用于预测乳腺癌患者 HER-2 和 Ki-67 的表达情况,对于临床医生决策及患者预后有一定帮助。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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] 王铭, 田为中, 张继, 等. 基于 TIRM 序列的游程矩阵纹理特征联合 ADC 值预测乳腺癌 Ki-67 表达水平[J]. 放射学实践, 2021, 36(12): 1520-1525.
- [3] 帅鸽, 郁义星, 董佳, 等. 乳腺 X 线影像组学标签在预测乳腺癌 HER2 表达中的价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(1): 41-47.
- [4] 贾桂静, 龚群山, 陈超, 等. 磁共振增强特征和 ADC 值与乳腺癌分子分型相关性的 logistic 分析[J]. 放射学实践, 2019, 34(12): 1343-1347.
- [5] 华蓓, 王勇, 刘奇, 等. 对比增强能谱 X 线摄影增强参数对乳腺病变的诊断效能研究[J]. 放射学实践, 2022, 37(11): 1380-1385.
- [6] Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, et al. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes[J]. Diagn Interv Imaging, 2017, 98(3): 179-190.
- [7] Rudnicki W, Heinze S, Niemiec J, et al. Correlation between quantitative assessment of contrast enhancement in contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and histopathology-preliminary results[J]. Eur Radiol, 2019, 29(11): 6220-6226.
- [8] Liu Y, Zhao S, Huang J, et al. Quantitative analysis of enhancement intensity and patterns on contrast-enhanced spectral mammography[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 9807.
- [9] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会乳腺癌标志物协作组. 基于靶标指导乳腺癌精准治疗标志物临床应用专家共识(2022 版)[J].

- 中国癌症防治杂志, 2022, 14(4): 346-362.
- [10] 陈洋, 张艳, 于瑞娜. 乳腺浸润性导管癌的超声特征及其与分子分型的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(10): 1739-1743.
- [11] 何莹, 王敏芳, 郑莎莎, 等. 乳腺癌微钙化与 HER2、ER、PR、Ki67 的相关性分析[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(6): 633-636.
- [12] 任波. 非特殊型浸润性乳腺癌超声征象与 HER-2、Ki-67 表达水平的关系分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(18): 55-57.
- [13] 李翠平. Her-2 和 Ki67 在浸润性乳腺癌中的表达和临床意义分析[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(21): 104-105.
- [14] 陈倩, 沈玉英, 蔡庆, 等. 乳腺癌 MRI 表现与 CerbB-2、Ki-67 表达的相关性研究[J]. 临床放射学杂志, 2016, 35(10): 1486-1489.
- [15] 苗环, 许文森, 孙宇. 浸润性乳腺癌 MRI 征象与 HER-2 及 Ki-67 表达的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(22): 3904-3907.
- [16] 闫峰山, 周晶, 白岩, 等. 不同 Ki-67 表达状态乳腺癌患者临床和 DCE-MRI 特征[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(11): 1657-1662.
- [17] Feng M, Grice DM, Faddy HM, et al. Store-independent activation of Orail by SPCA2 in mammary tumors[J]. Cell, 2010, 143(1): 84-98.
- [18] 李冬芹, 陈伟志. 乳腺癌微钙化与 ER、PR 及 HER-2 表达相关性研究[J]. 锦州医科大学学报, 2020, 41(2): 48-52.
- [19] 李敏红, 陈德基, 罗永良, 等. 乳腺癌的 MRI 影像学特征与细胞分子表型之间的相关性研究[J]. 临床放射学杂志, 2015, 34(1): 36-40.
- [20] 雷昊, 董雨岚, 吴涛. 动态增强磁共振成像与乳腺癌免疫组化分子标志物的相关性研究[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(24): 4160-4164.
- [21] 张冬雪, 李卓琳, 李振辉, 等. 基于 DCE-MRI 及临床病理特征的模式预测乳腺癌前哨淋巴结状态[J]. 放射学实践, 2022, 37(9): 1104-1108.
- [22] Shin JK, Kim JY. Dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI of estrogen receptor-positive invasive breast cancers: Associations between quantitative MR parameters and Ki-67 proliferation status[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(1): 94-102.
- [23] Fang C, Zhang J, Li J, et al. Clinical-radiomics nomogram for identifying HER2 status in patients with breast cancer: A multicenter study[J]. Front Oncol, 2022, 12(1): 922185.
- [24] Liu J, Wang X, Hu M, et al. Development of an ultrasound-based radiomics nomogram to preoperatively predict Ki-67 expression level in patients with breast cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12(1): 963925.
- [25] Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F, et al. Breast cancer Ki-67 expression prediction by digital breast tomosynthesis radiomics features[J]. Eur Radiol Exp, 2019, 3(1): 36.
- [26] Mao N, Yin P, Li Q, et al. Radiomics nomogram of contrast-enhanced spectral mammography for prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer: a multicenter study[J]. Eur Radiol, 2020, 30(12): 6732-6739.
- [27] Dominique C, Callonnec F, Berghian A, et al. Deep learning analysis of contrast-enhanced spectral mammography to determine histoprognostic factors of malignant breast tumours[J]. Eur Radiol, 2022, 32(7): 4834-4844.
- [28] La Forgia D, Fanizzi A, Campobasso F, et al. Radiomic analysis in contrast-enhanced spectral mammography for predicting breast cancer histological outcome[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(9): 708.

(收稿日期: 2022-12-17 修回日期: 2023-06-27)