

论 著

基于MRI特征构建列线图预测乳腺癌Ki-67表达状态*

刘 琼 张慈慈 段丽霞

欧志强*

暨南大学附属广州红十字会医院放射科
(广东广州 510220)

【摘要】目的 探讨基于MRI特征构建列线图对预测乳腺癌Ki-67表达状态的价值。方法 回顾性分析2010年1月至2022年12月我院经病理证实355例乳腺癌的术前MRI特征,以 Ki-67>14%为高表达组(183例),Ki-67≤14%为低表达组(172例)。采用T检验、Wilcoxon 秩和检验或卡方检验比较两组间MRI特征的差异,对差异有统计学意义的指标进行Logistic回归分析获取Ki-67表达的预测因素,采用R软件建立列线图模型。结果 肿瘤直径、同侧腋窝淋巴结直径、背景腺体强化、肿瘤形态、瘤周水肿、邻近血管增多征、时间信号曲线在两组之间有统计学差异(所有 $P<0.05$)。Logistic回归分析显示,肿瘤直径、瘤周水肿、血管增多征是Ki-67高表达的预测因素(所有 $P<0.05$)。列线图模型预测Ki-67的曲线下面积为0.794。结论 基于MRI特征建立列线图模型可有效预测乳腺癌Ki-67表达状态,为术前评估乳腺癌Ki-67表达状态提供了有效的辅助诊断方法。

【关键词】乳腺癌; Ki-67; 磁共振成像; 列线图

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】广东省中医局中医科研项目(20242070)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.10.025

Nomogram to Preoperatively Predict Ki-67 Status in Breast Cancer Based on MRI Features*

LIU Qiong, ZHANG Ci-ci, DUAN Li-xia, OU Zhi-qiang*

Department of Radiology, Guangzhou Red Cross Hospital of Jinan University, Guangzhou 510220, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the predictive value of a nomogram based on MRI features for Ki-67 expression in patients with breast cancer. **Methods** MRI features of 355 patients with breast cancer in our hospital from January 2010 to December 2022 with pathologically confirmed diagnoses were retrospectively analyzed. The patients were classified into the Ki-67 high expression group (Ki-67 > 14%, 183 cases) and the low expression group (Ki-67 ≤ 14%, 172 cases). T-test, Wilcoxon rank-sum test, or chi-square test were used to compare the differences in MRI features between the two groups, and logistic regression analysis was performed on the indicators with statistical significance to obtain independent predictive factors for Ki-67 expression. The nomogram model was established using R software. **Results** There were significant differences in tumor diameter, ipsilateral axillary lymph node diameter, background parenchymal enhancement, tumor shape, peritumoral edema, adjacent vascular hyperplasia sign, and time intensity curve between the two groups (all $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that tumor diameter, peritumoral edema, and adjacent vascular hyperplasia sign were independent risk factors for high Ki-67 expression. Based on these three risk factors, a nomogram prediction model was established, with an area under the ROC curve (AUC) of 0.794. **Conclusion** The nomogram based on MRI features is helpful to predict Ki-67 expression in breast cancer, and provides an effective auxiliary diagnostic method for evaluation of Ki-67 expression in breast cancer before surgery.

Keywords: Breast Cancer; Ki-67; MRI; Nomogram

Ki-67是细胞增殖相关的核抗原,能够预测肿瘤侵袭力,评估化疗或内分泌治疗疗效,是乳腺癌预后不良的因素^[1-2]。目前,Ki-67指数通过免疫组织化学检测获得,此项检查具有创伤性。如何在治疗前无创、准确地评估乳腺癌Ki-67表达状态对指导治疗及评估预后非常重要。列线图是一种直接采用疾病的危险因素预测疾病结局的图形模型,具有简单、直观、易读的优点,可用于预测各种疾病^[3-4]。MRI是乳腺癌患者常用的术前检查,能很好地显示乳腺肿瘤的形态学及血供特征,如大小、形状、边缘和血供。既往研究表明,乳腺癌MR特征与Ki-67表达状态有较好的相关性^[5-9]。本研究旨在探讨基于MRI特征构建列线图模型预测Ki-67表达的风险,以期临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究经广州市红十字会医院伦理审查委员会批准,免除受试者知情同意,批准文号:穗红医院伦审2023-030-02。回顾性纳入2010年1月至2022年12月期间入我院的乳腺癌患者。

纳入标准:行乳腺癌根治术或保乳手术,手术大体标本病理诊断的原发性乳腺癌和Ki-67女性患者;MR检查和手术前未进行任何治疗,且MRI检查和手术之间的时间间隔<两个周;无隆胸手术;MRI图像符合质量标准。排除标准为:无病理或活检病理诊断的乳腺癌或Ki-67;具有运动伪影、化学位移伪影和脂肪抑制不良的图像。

1.2 资料收集 病理相关信息:肿瘤的组织学类型、Ki-67指数(Ki-67>14%为高表达组,Ki-67≤14%为低表达组)^[10]。

MRI资料:所有的MRI检查均使用1.5T MRI设备(Siemens Healthcare, Germany)和一个专用的8通道相控阵乳腺线圈。扫描序列包括轴位T₁WI、轴位和冠状位FS-T₂WI、DWI,动态增强序列(包括一个预对比图像和五个后对比图像)。

1.3 MRI特征分析 两名放射科医生(分别具有8年和19年的工作经验)采用双盲法(对患者的临床、病理资料毫不知情)根据“2013年乳腺成像报告和数据系统(BI-RADS)MRI指南”重新评估以下MR特征,意见不一致的时候,讨论达成共识。

MRI特征定义如下:(1)纤维腺体组织分类:完全脂肪型、少量腺体型、混合腺体型、致密腺体型;(2)背景实质强化:轻微点状增强、轻度增强、中度增强、显著增强;(3)肿瘤直径:DCE序列上肿块的最大径线,非肿块类型时选取最大层面进行测量;(4)肿块类型:肿块型或非肿块型;(5)形状:圆形、椭圆形或不规则形;(6)肿瘤内部强化特征:均匀、混杂、边缘强化;(7)毛刺征:肿块边缘放射状、尖角样、伪足状、火焰状、短细线条影;(8)瘤周水肿:在FS-T₂WI序列上肿瘤周围出现水样高信号;(9)侵犯皮肤或胸大肌:肿块直接侵犯皮肤或胸大肌内;(10)乳头内陷:乳头向后凹陷;(11)邻近血管增多征:患侧乳腺血管直径较健侧明显增粗、病灶周围出现多数细小血管丛、病变区出现粗大的肿瘤引流静脉;(12)时间信号曲线(time intensity curve, TIC)分为三

【第一作者】刘 琼,女,主治医师,主要研究方向:影像诊断。E-mail: 519231775@qq.com

【通讯作者】欧志强,男,副主任医师,主要研究方向:影像诊断。E-mail: gz202101@yeah.net

型；上升型、平台型、流出型；(13)同侧腋窝淋巴结直径：最大淋巴结的长径。

1.4 统计方法 使用SPSS 26.0(IBM, Armonk, NY, USA)进行统计分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)来表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例表示,两组间比较采用 Wilcoxon秩和检验或卡方检验。对两组间比较差异有统计学意义的指标进行logistics回归分析以确定危险因素,选用输入法纳入数据, $P<0.05$ 有统计学意义。采用 R软件(4.3.1 版本)建立列线图模型并绘制受试者操作特征(ROC)曲线评估模型的预测效能,校准曲线用于评估模型的校准性,决策曲线验证模型的临床效能。

2 结果

2.1 Ki-67高表达和低表达组的影像特征组间比较 年龄在两组间无统计学差异($P=0.116$)。乳腺腺体组织分类、肿块类型、毛刺征,肿瘤内部强化特征、皮肤或胸大肌侵犯、乳头内陷在两组间无统计学差异(所有 P 均 >0.05)。而肿瘤直径、同侧腋窝淋巴结直径、背景腺体强化、肿瘤形态、瘤周水肿、邻近血管增多征、时间信号曲线在Ki-67高表达组和低表达组之间的分布有统计学差异(所有 $P<0.05$)。(表1)

表1 Ki-67高表达和低表达组中肿瘤指标、MR特征的比较				
参数	Ki-67高表达组 (n=183)	Ki-67低表达组 (n=172)	t/ χ^2	P
年龄(岁)	59.33±12.39	57.15±13.61	-1.576	0.116
腺体组织分类			6.049	0.109
脂肪型	27	31		
少量腺体型	89	62		
混合型	51	57		
致密型	16	22		
背景腺体强化			8.866	0.031
轻微点状强化	135	104		
轻度强化	27	31		
中度强化	11	23		
重度强化	10	14		
肿瘤直径(mm)	38.20±27.14	23.90±12.60	-6.303	0.000
肿块类型			0.510	0.475
肿块型	130	128		
非肿块型	53	44		
形态			4.087	0.043
圆形、椭圆形	21	33		
不规则形	162	139		
毛刺征			2.163	0.141
阴性	93	74		
阳性	90	98		
肿瘤内部强化特征			2.094	0.351
不均匀强化	139	129		
均匀强化	32	25		
边缘强化	12	18		
瘤周水肿			21.419	0.000
阴性	113	144		
阳性	70	28		
侵犯皮肤或胸大肌			1.712	0.191
阴性	148	148		
阳性	35	24		
乳头内陷			2.545	0.111
阴性	152	153		
阳性	31	19		
血管增多征			28.267	0.000
阴性	102	141		
阳性	81	31		
时间信号曲线				
上升型	10	24	9.667	0.022
平台型	44	30		
流出型	129	117		
同侧腋窝淋巴结直径(mm)	14.45±8.0	12.18±7.06	-2.830	0.005

2.2 Logistic 回归分析MR特征与Ki-67的相关性 基于组间比较结果,具有统计学意义的变量($P<0.05$)被拟合到Logistic回归中分析。结果表明,肿瘤直径、血管增多征、瘤周水肿是Ki-67高表达的危险因素(所有 P 均 <0.05) (表2)。

表2 多因素Logistics回归结果

参数	B	Wald χ^2	P	Exp(B)	95%CI
肿瘤直径	0.076	38.040	0.000	1.079	1.053-1.106
血管增多	0.602	4.474	0.034	1.825	1.045-3.186
瘤周水肿	0.746	6.730	0.009	2.109	1.200-3.705

2.3 建立列线图模型 基于肿瘤直径、血管增多征、瘤周水肿构建列线图模型预测乳腺癌患者ki-67高表达风险的ROC曲线分析结果显示, AUC值为0.794(95%CI: 0.749~0.838)(图1), 结果显示肿瘤直径得分最高, 瘤周水肿、邻近血管增多征得分依次降低(图2)。校准曲线显示列线图预测概率与实际概率一致性尚可(图3)。绘制决策曲线进一步对模型的临床实用性进行比较, 根据ROC分析中模型的截断值为0.367, 在该阈值下, 模型的决策曲线位于None线和All线的上方, 模型具有临床实用性(图4)。

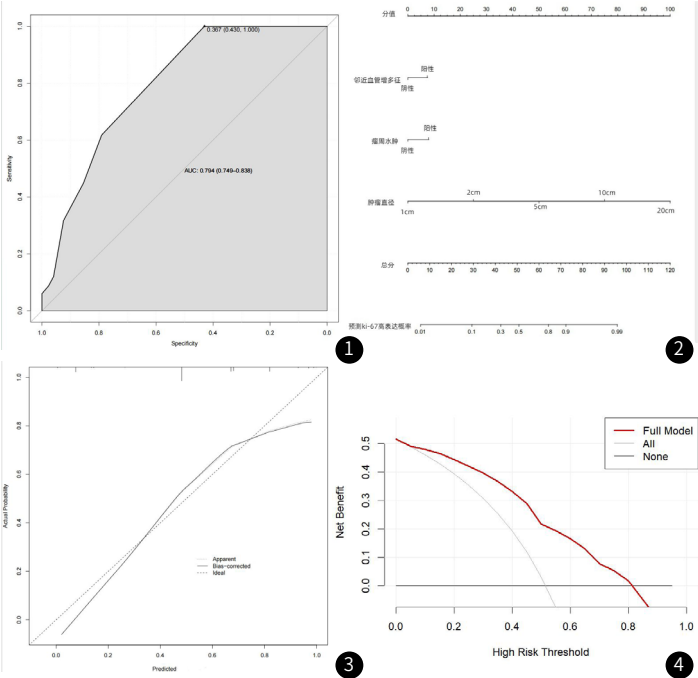


图1 列线图模型的ROC曲线, 截点值为0.367。
图2 乳腺癌Ki-67高表达风险的列线图模型。
图3 校准图显示, 校准曲线与45度对角线接近, 模型的预测概率与实际观测相符。
图4 决策曲线, 根据ROC分析中模型的最佳截断值为0.367, 在该阈值下, 模型的决策曲线位于None线和All线的上方, 提示模型具有临床实用性。

3 讨论

本研究探讨了乳腺癌Ki-67表达与MRI特征相关性, 并基于这些相关因素构建了列线图模型预测乳腺癌患者Ki-67表达状态。本研究全面分析了乳腺癌的13个MR特征与Ki-67表达的关系, 结果表明肿瘤直径、瘤周水肿、邻近血管增多征是Ki-67表达的相关因素。这与刘超等人^[11]的研究一致, 他们发现乳腺癌中Ki-67表达水平与肿瘤大小显著相关。肿瘤恶性程度越高, 生长速度快, 体积也越大, 细胞增殖越快, Ki-67值越高^[12], 这也就解释了肿瘤直径与Ki-67高表达的正相关。癌症的生长需要血供支持, 癌细胞快速增殖生长常使其处于缺氧和营养不足状态, 因此需要建立更多的血液供应以满足增加的营养代谢需求。根据“肿瘤血管生成开关”理论, 大多数肿瘤在生长到1~2cm时会诱导表达大量的血管生成相关因子, 从而启动形成新的血管网络, 以满足肿瘤的生长代谢需求^[13], 在影像上表现为肿瘤周围血管增多^[14]。研究表明, 邻近血管增多提示肿瘤侵袭能力强^[15], 这也就不难理解邻近血管增多征是Ki-67表达的相关因素。瘤周水肿属于周围组织对肿瘤的

局部反应,可能是由于新形成的肿瘤血管通透性增加、血管内皮生长因子和肿瘤相关因子释放,从而导致液体在肿瘤周围组织中积聚^[16-17],Liang T等人认为,瘤周水肿与生物侵袭性有关,可能是淋巴扩散和淋巴结癌性浸润的有力指标,也是晚期、炎性及三阴乳腺癌的常见影像学表现^[18]。梁靖晨等人^[6]研究也证实,瘤周水肿是 Ki-67高表达独立危险因素,与本研究一致。

本研究结果显示,与 Ki-67低表达组相比,Ki-67高表达组中肿瘤不规则形发生率更高。王彦龙等^[7]人研究表明,乳腺癌肿瘤形状与 Ki-67阳性表达有关,肿瘤边缘不规则或有毛刺时,Ki-67阳性表达率高,侵袭性强。肿瘤形状和边缘特征反映了肿瘤生长速度以及癌细胞侵入周围组织的能力。肿瘤快速浸润生长,有破坏性倾向,通常表现为不规则形,边缘毛糙。肿瘤边缘是肿瘤和周围环境之间的动态相互作用形成的肿瘤微环境^[19]。本研究提示,Ki-67高表达组中同侧腋窝淋巴结直径更大。既往研究表明,Ki-67高表达是乳腺癌出现腋窝淋巴结转移的危险因素,Ki-67指数反映肿瘤细胞增殖水平,而增殖活跃的肿瘤更容易发生侵袭和转移^[8]。这在本研究中也得到了证实,本研究显示Ki-67高表达组同侧腋窝淋巴结直径更大,一定程度上佐证了Ki-67表达与淋巴结转移的必然联系。本研究结果表明,背景腺体强化、时间信号曲线在两组中分布有统计学差异($P<0.05$)。张奕伟等人^[9]的研究表明,Ki-67高表达组中时间信号曲线类型多为III型,他们认为Ki-67高表达代表肿瘤高增殖、恶性程度高,肿瘤血管的动静脉吻合更明显,多出现增强早期明显强化,中后期信号强度明显减低,表现为流出型曲线。乳腺背景腺体强化的体积与患乳腺癌的风险高度相关性,背景腺体强化的体积减少可以进一步降低乳腺癌的发病率^[20],但关于背景腺体强化与Ki-67的关系的研究尚少,需要更多的研究支持。

本研究基于MRI特征构建了列线图模型预测乳腺癌Ki-67表达状态的AUC值为0.794。先前的研究已经报道了几种用于预测乳腺癌Ki-67状态的模型^[21-24],明洁等^[21]人采用动态对比增强MRI联合瘤内和瘤周三维影像学模型术前预测乳腺癌Ki-67表达状态的AUC值达到了0.862。李方正等人^[22]基于合成MRI定量参数及表观扩散系数图直方图特征预测乳腺癌Ki-67表达状态的价值AUC为0.809。一项纳入20篇文献的meta分析研究表明基于MRI的放射组学预测乳腺癌Ki-67表达的AUC为0.88^[23]。尽管我们的模型性能比使用人工智能技术构建的模型准确度稍低,但我们的列线图模型仅包括三个常见因素MRI特征,以直观的、简单易懂的图形展示Ki-67高表达危险因素的权重,模型性能仍然良好,临床实用性更强,校正校准曲线显示列线图预测概率与实际概率一致性尚可,决策曲线显示在阈值范围内,具有临床实用性。

本研究具有一定的局限性:首先,本研究为回顾性研究,病例选择存在偏倚;其次,本研究为单中心研究。因此,在未来应进行前瞻性、多中心的研究对列线图模型的准确度及稳定性进行检验。

4 结 论

基于MRI特征建立列线图可有效预测乳腺癌Ki-67表达状态,为术前无创性评估乳腺癌的Ki-67表达状态提供了一种有效的辅助诊断方法。

参考文献

- [1]Probert J,Dodwell D,Broggio J,et al.Ki67 and breast cancer mortality in women with invasive breast cancer [J].JNCI Cancer Spectrum, 2023, 7 (5): undefined.
- [2]Martins-Branco D,Nader-Marta G,Molinelli C,et al.Ki-67 index after neoadjuvant endocrine therapy as a prognostic biomarker in patients with ER-positive/HER2-negative early breast cancer:a systematic review and meta-analysis[J].Eur J Cancer, 2023, 194 113358.

- [3]Rong XC,Kang YH,Shi GF,et al.The use of mammography-based radiomics nomograms for the preoperative prediction of the histological grade of invasive ductal carcinoma[J].J Cancer Res Clin, 2023, 149 (13):11635-11645.
- [4]Xu M,Yang H,Sun J,et al.Development of an intratumoral and peritumoral radiomics nomogram using digital breast tomosynthesis for preoperative assessment of lymphovascular invasion in invasive breast cancer[J].Acad Radiol, 2023.
- [5]Nie T,Feng M,Yang K,et al.Correlation between dynamic contrast-enhanced MRI characteristics and apparent diffusion coefficient with Ki-67-positive expression in non-mass enhancement of breast cancer[J].Sci Rep, 2023, 13 (1): 21451.
- [6]梁靖晨,王奎,赵阳,等.乳腺癌Ki-67表达与术前MR征象的相关性分析[J].实用放射学杂志, 2020, 36 (4): 574-578.
- [7]王彦龙,朱丽娜,肖兰,等.不同Ki-67表达状态乳腺癌临床病理特征及MRI表现对比分析 [J].中国医药导报, 2023, 20(2): 26-29.
- [8]邹雪雪,刘泉源,毛锡金,等.探讨多模态磁共振影像特征及临床病理特征与乳腺浸润性导管癌前哨淋巴结转移的相关性[J].滨州医学院学报, 2022, 45 (5): 371-376.
- [9]张奕伟,郑少燕,王欣如,等.乳腺癌3.0T磁共振影像特征与Ki-67表达的相关性研究 [J].影像诊断与介入放射学, 2023, 32 (3): 182-187.
- [10]Plaza MJ,Handa P,Esserman LE.Preoperative MRI evaluation of axillary lymph nodes in invasive ductal carcinoma:comparison of luminal A versus luminal B subtypes in a paradigm using Ki-67 and receptor status[J].Am J Roentgenol, 2017, 208 (4): 910-915.
- [11]刘超,鲁际,宋继华,等.双源CT低剂量灌注成像参数与乳腺癌Ki-67阳性率的相关性分析[J].巴楚医学, 2019, 2(1): 16-20.
- [12]侯鑫,丁昕,唐天友.87例浸润性多病灶乳腺癌临床病理特征分析[J].中外医学研究, 2021, 19 (29): 75-78.
- [13]Liliya Volos,Andrii Dudash.Morphological features of tumor angiogenesis in angiogenesis in invasive ductal breast cancer [J].SJPU, 2022, 50 (1): 269-280.
- [14]胡亮武,陈洪亮,周文强,等.乳腺癌动态增强MRI征象特征及病灶周围血管征与诺丁汉预后指数的相关性[J].实用肿瘤杂志, 2023, 38 (3): 281-285.
- [15]侯余佩,方晓政,林怡,等.MRI影像学组学参数与乳腺癌肿瘤新生血管相关性研究[J].磁共振成像, 2022, 13 (8): 146-149.
- [16]Park NJ,Jeong JY,Park JY,et al.Peritumoral edema in breast cancer at preoperative MRI:an interpretative study with histopathological review toward understanding tumor microenvironment[J].Sci Rep, 2021, 11 (1): 12992.
- [17]Moradi B,Gity M,Etesam F,et al.Correlation of apparent diffusion coefficient values and peritumoral edema with pathologic biomarkers in patients with breast cancer[J].Clin Imag, 2020, 68: 242-248.
- [18]Liang T,Hu B,Du H,et al.Predictive value of T2-weighted magnetic resonance imaging for the prognosis of patients with mass-type breast cancer with peritumoral edema[J].Oncol Lett, 2020, 20 (6): 314.
- [19]Jiang T,Su W,Zhao Y,et al.Non-invasive prediction of lymph node status for patients with early-stage invasive breast cancer based on a morphological feature from ultrasound images[J].Quant Imaging Med Surg, 2021, 11 (8): 3399-3407.
- [20]Watt GP,Thakran S,Sung JS,et al.Association of breast cancer odds with background parenchymal enhancement quantified using a fully automated method at MRI: the IMAGINE study[J].Radiology, 2023, 308 (3): e230367.
- [21]明洁,陈莹,刘莹,等.基于DCE-MRI瘤内联合瘤周影像学模型术前预测乳腺癌Ki-67表达状态的价值[J].磁共振成像, 2022, 13 (10): 132-7, 149.
- [22]李方正,李芹,吴莎莎,等.合成MRI定量参数图与ADC图直方图特征对乳腺癌Ki-67表达状态的预测研究[J].磁共振成像, 2022, 13 (7): 29-34, 67.
- [23]Tabnak P,HajiEsmailPoor Z,Baradaran B,et al.MRI-based radiomics methods for predicting Ki-67 expression in breast cancer:a systematic review and meta-analysis[J].Acad Radiol, 2023.
- [24]刘晓东,王新宇,宁刚.MRI影像学学术前预测乳腺浸润性导管癌Ki-67表达[J].中国医学影像技术, 2022, 38 (2): 210-214.

(收稿日期: 2024-04-27)

(校对编辑: 姚丽娜)