

论 著 · 乳腺

基于多参数MRI瘤内联合瘤周影像组学模型术前预测乳腺癌Ki-67表达状态的价值*

陆 艳 金 龙 丁 宁*

计一丁

苏州市第九人民医院医学影像科
(江苏 苏州 215200)

【摘要】目的 观察多参数MRI瘤内及瘤周影像组学模型术前预测乳腺癌Ki-67表达状态的价值。**方法** 回顾性分析120例经病理诊断单发乳腺癌患者术前T2加权成像序列、动态增强序列及弥散加权序列，以7:3比例分为训练集(n=84)和验证集(n=36)。通过3D-Slicer软件手动勾画瘤内感兴趣区(ROI)，其自动外扩5mm，获得瘤周感兴趣区，提取并筛选三维影像组学特征，采用主成分分析(PCA)进行降维。训练集采用t检验和最小绝对收缩算法(LASSO)筛选特征。基于支持向量机(SVM)机器学习算法，建立模型瘤内、模型瘤周及模型瘤内+瘤周。利用受试者工作特征(ROC)曲线下面积、准确率以及F-1度量值评估3种模型的预测能力，并通过验证集进行验证，预测乳腺癌Ki-67的表达状态。**结果** 三类模型分别筛选出25、20、23个相关组学特征。测试组的模型瘤内+瘤周、模型瘤内、模型瘤周曲线下面积分别为0.91(P<0.05, 95%CI: 0.733~0.980)、0.86(P<0.05, 95%CI: 0.631~0.931)、0.94(P<0.05, 95%CI: 0.689~0.961); F-1分数分别为0.93、0.91、0.96; 准确率分别是0.92、0.88、0.95; 验证组的曲线下面积分别为0.86(P<0.05, 95%CI: 0.778~0.935)、0.78(P<0.05, 95%CI: 0.684~0.878)、0.82(P<0.05, 95%CI: 0.738~0.912), F-1分数分别为0.79、0.86、0.88; 准确率分别是0.86、0.78、0.83, 模型瘤内+瘤周在测试集及验证集均具有较高的曲线下面积、F-1得分值及准确度。**结论** 基于多参数MRI瘤内及瘤周三维影像组学更有效的预测乳腺癌Ki-67表达状态。

【关键词】 乳腺癌; 磁共振成像; Ki-67; 影像组学**【中图分类号】** 737.9**【文献标识码】** A**【基金项目】** 苏州市科技发展规划项目

(SKYD2023240);

苏州市第九人民医院院级课题

(YK202336)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.10.031

Intratumoral and Peritumoral Radiomics Based on Multi-parametric MRI for Predicting Preoperative Ki-67 Status in Breast Cancer*

LU Yan, JIN Long, DING Ning*, JI Yi-ding.

Department of Radiology, Suzhou Ninth People's Hospital, Suzhou 215200, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective This study was to investigate the value of intratumoral and peritumoral radiomics based on multi-parametric MRI for prediction of preoperative Ki-67 status. **Methods** A total of 120 patients with pathologically confirmed breast cancer were retrospectively included and randomly divided into a training set (n=84) and a validation set (n=36). Radiomic features from intratumoral and peritumoral regions (5mm) were extracted from T2-weighted imaging (T2WI), dynamic contrast-enhanced (DCE) imaging and diffusion-weighted imaging (DWI). Optimal radiomics selection choosing T text and LASSO. Principal component analysis (PCA) was applied for dimensionality reduction. Models established by support vector machine algorithm. The performance of models were evaluated using area under the curve (AUC), accuracy and F1 measure. **Results** A total of 25, 20 and 23 imaging features related to Ki-67 expression status were selected, including shape, density, texture and baud sign, respectively. The prediction model was established based on SVM algorithm. In the test group and the verification group, the areas under the curve of intratumoral + peritumoral model, intratumoral model and peritumoral model were 0.91 (P<0.05, 95%CI: 0.733~0.980), 0.86 (P<0.05, 95%CI: 0.631~0.931) and 0.94 (P<0.05, 95%CI: 0.931), 0.86(P<0.05, 95%CI: 0.778~0.935), 0.78(P<0.05, 95%CI: 0.684~0.878) and 0.82(P<0.05, 95%CI: 0.738~0.912) respectively. F-1 scores were 0.93, 0.91 and 0.96, respectively. 0.79, 0.86, 0.88; The accuracy rates were 0.92, 0.88 and 0.95, respectively. 0.86, 0.78, 0.83, the model has high area under the curve, F-1 score and accuracy in both test set and validation set. **Conclusion** The model of combined intra and peritumoral radiomics derived from multi-parametric MRI has best predictive value for Ki-67 status.

Keywords: Radiomics; MRI; Breast Cancer; Ki-67 Expression

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤，发病率及致死率最高^[1]。Ki-67与肿瘤侵袭性及复发风险密切相关^[2]。由于Ki-67表达水平的检测需通过穿刺活检或术后病理，二者均有创且有引发并发症的风险^[3]。因此，临床亟需术前无创检测Ki-67表达水平。

影像组学(Radiomics)近年来快速发展，通过深入挖掘医学影像及其蕴含的高维信息，助力临床决策优化^[4-5]。影像组学已广泛应用于术后预测乳腺癌的Ki-67、Her-2(human epidermal growth factor receptor 2)阳性表达、新辅助放化疗反应等^[6-9]，国内少有研究基于多参数MRI(multi-parametric magnetic resonance imaging, mp-MRI)影像组学探讨乳腺癌Ki-67表达状态。在本研究中，我们尝试使用mp-MRI包括T2WI(T2-weighted imaging)，DCE(dynamic contrast-enhanced)及DWI(diffusion-weighted imaging)序列，基于瘤内联合瘤周三维影像组学特征，为术前预测Ki-67表达水平提供更加可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2018年1月至2022年11月期间在苏州市第九人民医院接受治疗的145名乳腺浸润性导管癌患者，年龄29~67岁，平均年龄57岁。纳入标准包括治疗前一周通过组织病理学、Ki-67检测和多参数MRI检查。排除标准包括图像质量差和既往化疗或放疗。最终选取120例患者(72例Ki-67高表达，48例Ki-67低表达)纳入研究，以7:3比例分为训练集(n=84)和验证集(n=36)。本研究经伦理委员会批准[KY2023-040-01]。

1.2 仪器与方法 采用3.0 T磁共振扫描仪(Verio, Siemens, Germany)及专用乳腺相控阵线圈扫描乳腺。扫描序列包括：(1) T2WI(T2-weighted imaging)序列:TR (repetition time)为3380 ms; TE (time to echo)为61 ms; 扫描层厚为4.0 mm; 层间距为0.8 mm; FOV (field of view)为340×340 mm。(2) DWI(diffusion-weighted imaging)序列: TR为5500 ms; TE为5ms; 层厚为5mm; 层间距为1.0 mm; 扩散敏感系数，b=800s/mm²; FOV为340×349 mm。(3) DCE(dynamic contrast-enhanced): TR为4.67 ms; TE为1.66 ms; 层厚为1.2 mm。对比剂使用Gd-DTPA(马根维显，拜耳制药，德国)，剂量为0.2 mL/kg，速度2.5 mL/s。注药后立即连续扫描。

1.3 Ki-67检测 采用免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)方法检测，由2名具有10年以上病理诊断经验的副主任医师以恶性细胞阳性染色百分比记录Ki-67表达评分，Ki-67≥14%为高表达，Ki-67<14%为低表达^[3]，意见不一致时，经讨论决定。

1.4 影像组学分析

1.4.1 图像ROI勾画 将乳腺T2WI序列、DWI序列及动态增强第二期图像从影像归档和

【第一作者】 陆 艳，女，主治医师，主要研究方向：胸部影像学。E-mail: 18260420294@163.com

【通讯作者】 丁 宁，女，副主任医师，主要研究方向：胸部影像学。E-mail: 1102799081@qq.com

通信系统(picture archiving and communication systems, PACS)以DICOM 格式导入3D Slicer软件(<https://www.slicer.org>),避开坏死囊变区,沿肿瘤边缘逐层勾画感兴趣区(region of interest, ROI),构建全肿瘤感兴趣体积(volume of interest, VOI),瘤周区域(肿瘤外扩5mm)为软件自动获取(图1)。ROI_{瘤内}和ROI_{瘤周}分别获得851个组学特征,包括18个一阶直方图特征,14个形状特征,75个纹理特征及744个小波特征,ROI_{瘤内+瘤周}融合提取1702个特征。

1.4.2 影像组学特征提取与机器学习模型构建 基于Pyradiomics (<https://www.radiomics.io/pyradiomics.html>),采用t检验和最小绝对收缩选择算法(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)对数据进行十折交叉验证,筛选出最优特征。

支持向量机 (support vector machine, SVM) 对筛选的影像组学特征构建影像组学模型(radiomics model, RM),获得RM_{瘤内}、RM_{瘤周}及RM_{瘤内+瘤周},于验证集验证各模型诊断效能。

1.5 统计学分析 描述性统计和连续变量用数字(百分比)和平均值(标准差, SD)表示。采用SPSS 17.0分析软件,运用组间独立样本t检验评价Ki-67高表达组、低表达组间临床特征的连续变量。 $P<0.05$ 为有统计学意义。利用python3.9(<https://www.python.org>)进行统计学分析。受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)表示预测效能。LASSO算法、ROC曲线采用“sklearn”包。t检验采用“scipy”包。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

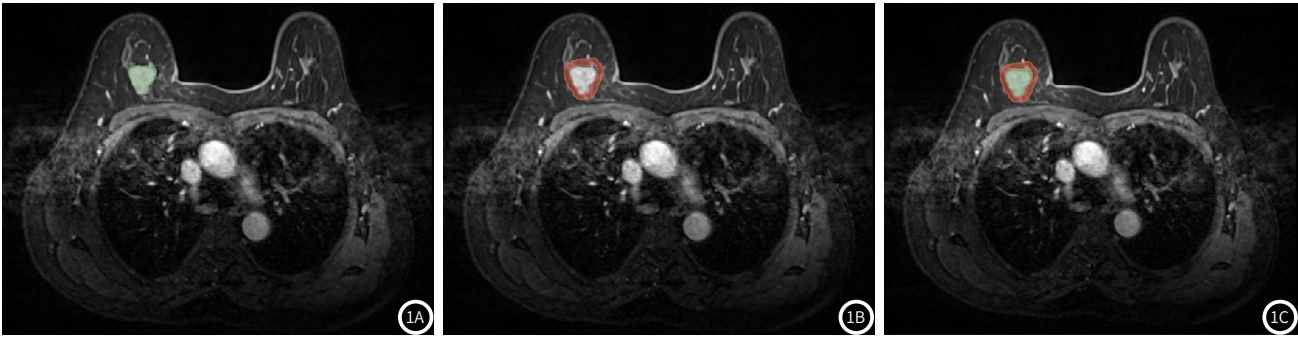


图1 动态增强第二期图像中勾画的乳腺癌灶ROI示意图。1A: ROI瘤内(绿色区域); 1B: ROI瘤周(红色区域); 1C: ROI瘤内瘤周(红色+绿色区域)。

2 结果

2.1 一般临床资料分析 年龄差异及绝经状态在Ki-67高低表达组间均没有统计学差异($P>0.05$)(表1)。

2.2 影像组学特征提取 在84例患者组成的训练集中,采用t检验

和用十折交叉验证的LASSO算法进行筛选(图2),分别筛选出25、20、23个与 Ki-67 表达状态相关的影像组学特征,包含形状、密度、纹理及小波特征。

表1 患者临床信息

指标	训练集(n=84)			验证集(n=36)		
	Ki-67高表达(n=49)	Ki-67低表达(n=35)	P值	Ki-67高表达(n=23)	Ki-67低表达(n=13)	P值
年龄	55.94±8.12	56.29±9.08	0.340	54.70±9.89	55.69±10.66	0.517
绝经状态			0.795			0.878
否	21(42.9%)	14(40%)		13(56.5%)	7(53.8%)	
是	28(57.1%)	21(60%)		10(43.5%)	6(46.2%)	

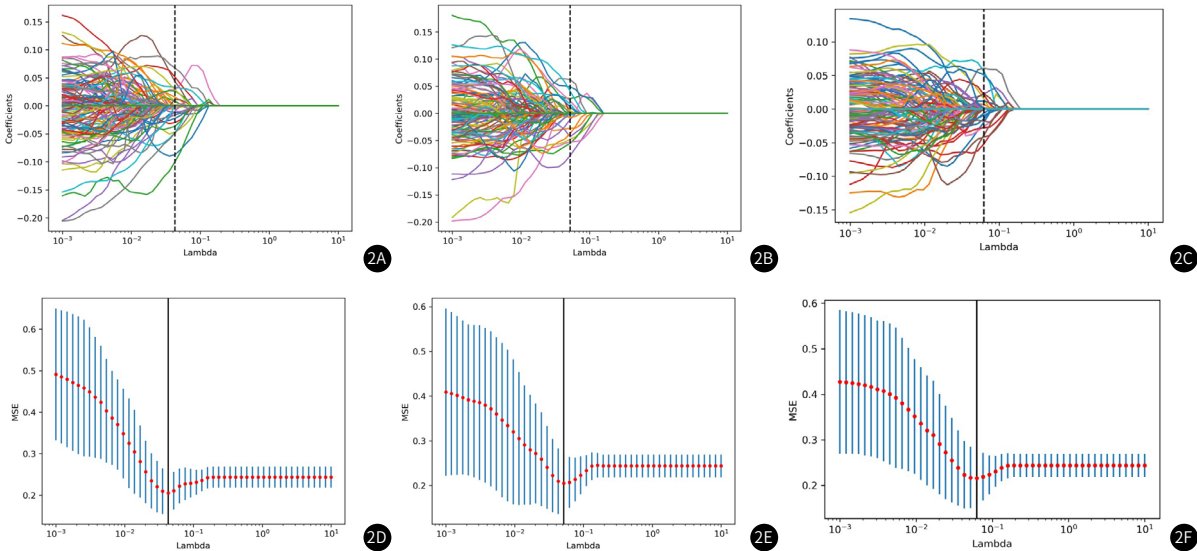


图2 使用参数方法和最小绝对收缩和选择算子(LASSO)逻辑回归进行瘤内(2A、2D)、瘤周(2B、2E)、瘤内合并瘤周(2C、2F)放射组学特征选择。

2.3 模型构建及效能评价 对瘤内、瘤周、瘤内+瘤周筛选得到的特征分别基于SVM算法建立预测模型，采用诊断准确率、敏感度、特异度、F-1得分和AUC等(表2)来评价诊断效能，RM_{瘤内}、RM_{瘤周}及RM_{瘤内+瘤周}在测试集的AUC分别为0.86(95%CI: 0.631~0.931)、0.94(95%CI: 0.689~0.961)、0.91 (95%CI: 0.733~0.980)，在验证集RM_{瘤内}、RM_{瘤周}及RM_{瘤内+瘤周}的AUC分别为0.78(95%CI: 0.684~0.878)、0.82(95%CI: 0.738~0.912)、0.86(95%CI: 0.778~0.935)，RM_{瘤内+瘤周}的AUC高于RM_{瘤内}、RM_{瘤周}(图3)。在验证集中，准确率，精准率，灵敏度，特异度及F-1得分等各项数值RM_{瘤内+瘤周}均高于RM_{瘤内}、RM_{瘤周}。

表2 各RM预测乳腺癌Ki-67表达水平的效能

模型	准确率	精准率	灵敏度	特异度	F-1得分	AUC (95%CI)
测试集						
RM _{瘤内}	0.88	0.88	0.94	0.78	0.91	0.86(0.631~0.931)
RM _{瘤周}	0.95	0.94	0.98	0.91	0.96	0.94(0.689~0.961)
RM _{瘤内+瘤周}	0.92	0.92	0.94	0.88	0.93	0.91(0.733~0.980)
验证集						
RM _{瘤内}	0.78	0.83	0.75	0.81	0.79	0.78(0.684~0.878)
RM _{瘤周}	0.83	0.82	0.9	0.75	0.86	0.82(0.738~0.912)
RM _{瘤内+瘤周}	0.86	0.86	0.88	0.84	0.88	0.86(0.778~0.935)

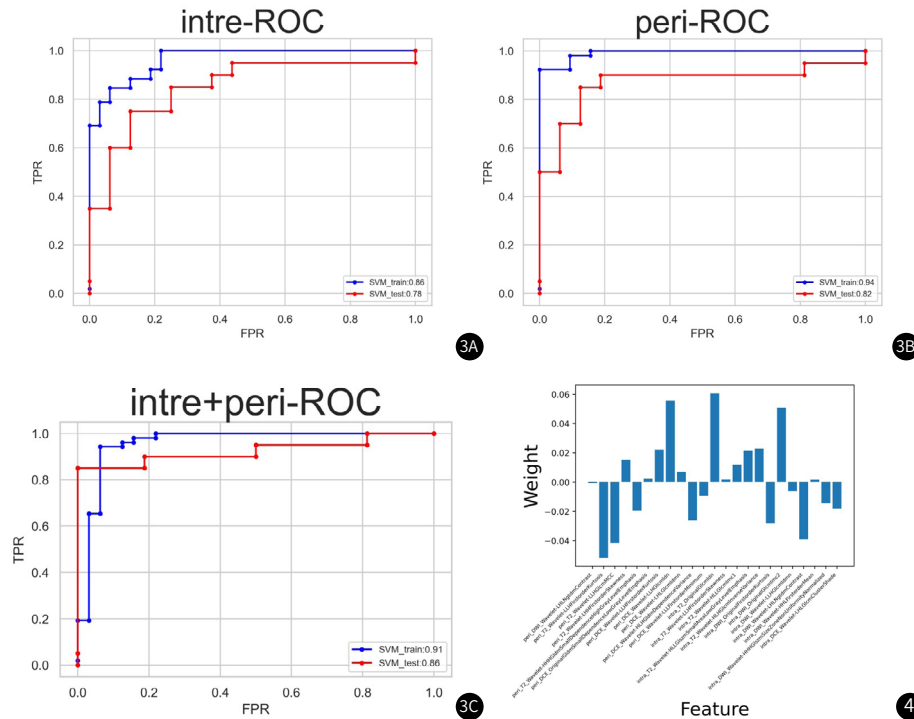


图3 三种模型受试者工作特征(ROC)曲线。3A为瘤内模型；3B瘤周模型；3C为瘤内+瘤周模型。

图4 基于多参数磁共振成像(mp-MRI)瘤内联合瘤周筛选特征及其权重。

3 讨论

影像组学可以将医学图像转化为高维、定量的数据特征，从而对病变进行全面、准确的评估^[4-5,10]。目前，一些研究基于不同的影像检查技术，探讨了影像组学与Ki-67表达之间的关系^[11-13]。以往基于MRI放射组学预测乳腺癌中Ki-67表达状态的研究大多局限于单一MRI序列，没有考虑不同序列之间的差异性和互补性^[14-15]。Yasemin^[14]等提出DCE和ADC两种序列的结合在乳腺癌中的Ki-67表达水平预测中具有优势。Huang^[16]等认为基于多参数MRI的影像组学结合ML(machine learning)方法可以无创地预测乳腺癌中雄激素的分子亚型和表达。在本研究中，我们从T2WI, DCE和DWI等多个功能序列图像中提取融合组学特征并用于预测Ki-67表达水平。

Ki-67表达水平越高，治疗反应和预后较差^[17]。大多研究预测乳腺癌中Ki-67水平的影像组学方法仅关注于瘤内组织，而忽略了肿瘤周围环境的信息，如肿瘤周围淋巴管及淋巴细胞的浸润，对肿瘤的进展、转移和治疗耐药的产生具有重要的临床意义^[18-21]。既往对乳腺癌^[22]、胃癌^[23]和肺癌^[24]的研究表明不同大小肿瘤周围组织的放射组学特征可以提高疾病的诊断效率和

预后预测。Zhang等^[25]研究2~8mm的瘤周区域结合瘤内影像特征，提出瘤周6mm区域为鉴别三阴性乳腺癌与其他的最佳区域，8mm区域在鉴别HER2阳性中表现最佳。Braman等^[26]评价预测乳腺癌新辅助放疗后是否获得pCR (pathological complete response)的研究中，提出2.5~5mm的瘤周区域结合瘤内信息均有较好的预测效能。瘤内联合瘤周影像组学模型作为一种先进的医学影像分析方法，通过整合肿瘤内部特征及其周围组织的影像学信息，在临床疾病的早期诊断与鉴别诊断方面展现出显著优势，为疗效预测和预后判断提供更可靠的定量依据，从而帮助临床医生制定更精准的个体化治疗方案。

在本研究中，我们基于mp-MRI进行特征提取，并使用瘤内、瘤周以及瘤内和瘤周相结合的特征，通过SVM算法建立RM_{瘤内}、RM_{瘤周}和RM_{瘤内+瘤周}，预测Ki-67在乳腺癌中的表达状况。SVM是一种二分类算法，可以在大量输入变量的情况下对新观测值取得较好的预测精度，常用于全基因组分析和脑成像^[27-28]。研究优选影像组学特征及相关权重系数如图4，小波特征的权重系数占

比最大,小波系数表示图像的频率和尺度分量,小波特征通常用于表征图像纹理、边界和对象,包含了更多关于乳腺癌的详细信息,成为影像组学关键部分^[29]。结果表明,在测试集中,RM_{瘤内+瘤周}较RM_{瘤内}的AUC、F1值、准确率、精确率及特异度均增高,但在验证组中,RM_{瘤内+瘤周}较RM_{瘤内}和RM_{瘤周}的AUC、F1值、准确率、精确率及特异度均最高,说明加入肿瘤周围特征可以有效提高模型的预测效率,具有更大的临床意义。

本研究的局限性:首先,这是一项单中心回顾性研究。为了提高模型的预测效率,需要进行更大规模的多中心研究。其次,DCE-MRI序列仅选择第二期图像,进一步整合多阶段动态图可能会揭示更多细节。第三,在本研究中,瘤周信息是通过向外扩展5 mm的距离获得的,需要对瘤周扩展范围的划分进行细化,以验证其是否是最佳的瘤周范围。

综上所述,瘤周影像组学特征可以为瘤内区域提供补充信息,基于mp-MR结合瘤内和瘤周特征的Ki-67预测模型,在术前诊断和治疗后评估阶段,其预测准确性和临床实用性明显优于传统基于瘤内组织学特征的预测模型。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72 (1): 7-33.

[2] Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, et al. Ki-67 as a prognostic biomarker in invasive breast cancer [J]. Cancers (Basel), 2021, 13 (17): 4455.

[3] Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens [J]. J Clin Pathol, 2007, 60 (12): 1300-1306.

[4] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data [J]. Radiology, 2016, 278 (2): 563-577.

[5] Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to radiomics [J]. J Nucl Med, 2020, 61 (4): 488-495.

[6] Li F, Zhu TW, Lin M, et al. Enhancing Ki-67 prediction in breast cancer: integrating intratumoral and peritumoral radiomics from automated breast ultrasound via machine learning [J]. Acad Radiol, 2024, 23 (1): 1076.

[7] Zhang H, Niu S, Chen H, et al. Radiomics signatures for predicting the Ki-67 level and HER-2 status based on bone metastasis from primary breast cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 11 (1): 1220320.

[8] Zheng G, Hou J, Shu Z, et al. Prediction of neoadjuvant chemotherapy pathological complete response for breast cancer based on radiomics nomogram of intratumoral and derived tissue [J]. BMC Med Imaging, 2024, 24 (1): 22.

[9] 明洁, 陈莹, 刘莹, 等. 基于DCE-MRI瘤内联合瘤周影像组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): 132-137149.

[10] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J]. Eur J Cancer, 2012, 48 (4): 441-446.

[11] Zhu Y, Dou Y, Qin L, et al. Prediction of Ki-67 of invasive ductal breast cancer based on ultrasound radiomics nomogram [J]. J Ultrasound Med, 2023, 42 (3): 649-664.

[12] Jiang T, Song J, Wang X, et al. Intratumoral and peritumoral analysis of mammography, tomosynthesis, and multiparametric MRI for predicting Ki-67 level in breast cancer: a radiomics-based study [J]. Mol Imaging Biol, 2022, 24 (4): 550-559.

[13] Li C, Yin J. Radiomics nomogram based on radiomics score from multiregional diffusion-weighted mri and clinical factors for evaluating HER-2 2+ status of breast cancer [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11 (8): 1491.

[14] Kayadibi Y, Kocak B, Ucar N, et al. Radioproteomics in breast cancer: prediction of Ki-67 expression with MRI-based radiomic models [J]. Acad Radiol, 2022, 29 Suppl 1: S116-S125.

[15] Fan M, He T, Zhang P, et al. Heterogeneity of diffusion-weighted imaging in tumours and the surrounding stroma for prediction of Ki-67 proliferation status in breast cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 2875.

[16] Huang Y, Wei L, Hu Y, et al. Multi-parametric MRI-based radiomics models for predicting molecular subtype and androgen receptor expression in breast cancer [J]. Front Oncol, 2021, 11 (8): 706733.

[17] Jones RL, Salter J, A'Hern R, et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 116 (1): 53-68.

[18] Semenza GL. The hypoxic tumor microenvironment: a driving force for breast cancer progression [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863 (3): 382-391.

[19] Jia JB, Wang WQ, Sun HC, et al. High expression of macrophage colony-stimulating factor-1 receptor in peritumoral liver tissue is associated with poor outcome in hepatocellular carcinoma after curative resection [J]. Oncologist, 2010, 15 (7): 732-743.

[20] 张倩, 关佳恒, 宋旭旭, 等. 对比常规放疗与三维适形放射治疗 (3D-CRT) 乳腺癌的临床疗效、毒副作用 [J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30 (3): 34-36.

[21] 李妍妍. 乳腺癌患者血清甲状腺激素与肿瘤标志物之间的关系及对肿瘤转移的预测价值 [J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31 (6): 59-6073.

[22] Zhou J, Zhang Y, Chang KT, et al. Diagnosis of benign and malignant breast lesions on DCE-MRI by using radiomics and deep learning with consideration of peritumor tissue [J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 51 (3): 798-809.

[23] Jiang Y, Wang L, Wu J, et al. Noninvasive imaging evaluation of tumor immune microenvironment to predict outcomes in gastric cancer [published correction appears in Ann Oncol, 2021 Apr, 32 (4): 578] [J]. Ann Oncol, 2020, 31 (6): 760-768.

[24] Wang X, Zhao X, Li Q, et al. Can peritumoral radiomics increase the efficiency of the prediction for lymph node metastasis in clinical stage T1 lung adenocarcinoma on CT? [J]. Eur Radiol, 2019, 29 (11): 6049-6058.

[25] Zhang S, Wang X, Yang Z, et al. Intra- and peritumoral radiomics model based on early dce-mri for preoperative prediction of molecular subtypes in invasive ductal breast carcinoma: a multitask machine learning study [J]. Front Oncol, 2022, 12 (6): 905551.

[26] Braman NM, Etesami M, Prasanna P, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI [J]. Breast Cancer Res, 2017, 19 (1): 57.

[27] Cruz JA, Wishart DS. Applications of machine learning in cancer prediction and prognosis [J]. Cancer Inform, 2007, 2 (1): 59-77.

[28] 尹胜男, 计一丁, 丁宁, 等. CT影像组学和机器学习预测胆囊息肉样病变性质的研究 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (12): 105-108.

[29] Dalal T, Yadav J. Large-scale orthogonal integer wavelet transform features-based active support vector machine for multi-class face recognition [J]. International Journal of Computer Applications in Technology, 2023 (2): 72.

(收稿日期: 2024-06-26)
(校对编辑: 韩敏求、翁佳鸿)