

• 临床研究 •

Models based on MRI features for predicting Ki-67 expression level of breast cancer

GUO Yi, WEN Didi, LIU Huijia, LU Huizhen, GUO Min, CHEN Anqi, HUAN Yi, WEI Mengqi*
(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of models based on MRI features for predicting Ki-67 expression level of breast cancer. **Methods** Data of 62 female breast cancer patients who underwent MR examinations were retrospectively analyzed. The patients were divided into low-expression group ($n=8$) and high-expression group ($n=54$) according to the expression level of Ki-67. Enumeration data were compared between groups, and logistic regression models were constructed to predict expression level of Ki-67 in breast cancer. The correlations of patients' age, the maximum diameter and apparent diffusion coefficient (ADC) values with Ki-67 expression levels of breast cancers were explored using linear correlation analysis, then a multivariate linear model was constructed. Receiver operating characteristic curves were drawn, and the areas under the curves (AUC) were calculated to evaluate the prediction efficacy of each model. **Results** Both location and lobulation sign were independent impact factors for predicting expression level of Ki-67 in breast cancer (both $P<0.05$). Then logistic regression models were constructed using the above factors alone and in combination, including regression model_{location}, regression model_{lobulation} and regression model_{location+lobulation}. Ki-67 expression levels were positively correlated with the maximum diameters ($r=0.347$, $P<0.05$), negatively correlated with ADC values of breast cancer ($r=-0.300$, $P<0.05$), but not obviously correlated with patients' age ($r=-0.048$, $P>0.05$). A linear model was constructed based on the maximum diameter and ADC value of breast cancer. The efficacy of regression model_{location+lobulation} for predicting Ki-67 expression level in breast cancer (AUC=0.903) was higher than those of regression model_{location} and regression model_{lobulation} (AUC=0.743, 0.817) while was similar to linear model (AUC=0.852). **Conclusion** Models based on MRI features could effectively predict Ki-67 expression level in breast cancers, and model_{location+lobulation} and linear model had the higher prediction efficacy.

[Keywords] breast neoplasms; magnetic resonance imaging; Ki-67 antigen

DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2024.04.007

基于MRI特征构建模型预测乳腺癌Ki-67表达水平

郭 艺, 文娣娣, 刘会佳, 逯慧珍, 郭 敏, 陈安琪, 宦 怡, 魏梦绮*

(空军军医大学第一附属医院放射科, 陕西 西安 710032)

[摘要] **目的** 观察基于MRI特征构建的模型预测乳腺癌Ki-67表达水平的价值。 **方法** 回顾性分析62例接受MR检查的女性乳腺癌患者, 根据Ki-67表达水平将其分为低表达组($n=8$)与高表达组($n=54$); 比较组间计数资料, 构建logistic回归模型, 预测乳腺癌Ki-67表达水平; 以线性相关分析评估患者年龄、乳腺癌病灶最大径及表观弥散系数(ADC)值与Ki-67表达水平的相关性, 构建多元线性模型; 绘制受试者工作特征曲线, 以曲线下面积(AUC)评估各模型的预测效能。 **结果** 乳腺癌病灶位置及分叶征均为预测其Ki-67表达水平的独立影响因素(P 均 <0.05), 据此构

[基金项目] 陕西省重点研发一般项目(2019SF-182)。

[第一作者] 郭艺(1993—), 女, 陕西商洛人, 在读硕士, 主治医师。研究方向: 乳腺多参数MRI。E-mail: 13991417685@163.com

[通信作者] 魏梦绮, 空军军医大学第一附属医院放射科, 710032。E-mail: weimengqi2008@163.com

[收稿日期] 2024-01-29 **[修回日期]** 2024-02-28

建单独及联合 logistic 回归模型,包括回归模型_{位置}、回归模型_{分叶}及回归模型_{位置+分叶}。Ki-67 表达水平与乳腺癌病灶最大径呈正相关($r=0.347, P<0.05$),与其 ADC 值呈负相关($r=-0.300, P<0.05$),而与患者年龄无明显相关($r=-0.048, P>0.05$);故基于病灶最大径及 ADC 值构建线性模型。回归模型_{位置+分叶}预测乳腺癌 Ki-67 表达水平的效能(AUC=0.903)高于回归模型_{位置}及回归模型_{分叶}(AUC=0.743、0.817)而与线性模型(AUC=0.852)相当。结论 基于 MRI 特征构建的模型可有效预测乳腺癌 Ki-67 表达水平;其中,回归模型_{位置+分叶}及线性模型的预测效能较高。

[关键词] 乳腺肿瘤;磁共振成像;Ki-67 抗原

[中图分类号] R737.9; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2024)04-0220-04

2020 年全球癌症统计报告显示,乳腺癌已超越肺癌成为女性发病率最高的恶性肿瘤^[1]。组织病理学检查为诊断乳腺癌的金标准。Ki-67 表达水平为可反映肿瘤细胞增殖、预测预后、监测疗效及指导后续治疗的肿瘤生物学标志物,但仅凭单次活检评估整体病灶 Ki-67 表达水平未考虑肿瘤异质性,亦难以反映肿瘤在治疗过程中的变化^[2]。弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)及表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)可于分子水平反映组织功能,近年已成为动态对比增强 MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)的关键补充^[3]。本研究观察基于 MRI 特征构建模型预测乳腺癌 Ki-67 表达水平的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2019 年 7 月—2022 年 4 月 62 例于空军军医大学第一附属医院接受乳腺 MR 检查并经病理证实的女性单发乳腺癌患者,年龄 28~68 岁、平均(45.8±10.7)岁;包括浸润性导管癌 48 例、浸润性小叶癌 6 例、导管原位癌 5 例、黏液腺癌 2 例、浸润性导管癌伴导管原位癌 1 例;检查前 11 例曾接受新辅助治疗、51 例未接受抗肿瘤治疗;根据 Ki-67 表达水<14%^[4]与否将其分为低表达组($n=8$)与高表达组($n=54$)。排除 Ki-67 表达水平<14%且 ADC 值< $0.9\times10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$,或 Ki-67 表达水平 $\geq14\%$ 且 ADC 值> $1.7\times10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 者。本研究经医院伦理委员会批准(KY20213013-1 号);检查前患者均知情同意。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Trio 3.0T MR 仪、乳腺专用相控阵线圈。嘱患者俯卧,使双乳自然悬垂于线圈内,采集乳腺 MRI;参数:T1WI, TR 6.7 ms、TE

2.63 ms;T2WI, TR 3 500 ms、TE 61 ms、TI 230 ms;平面回波成像 DWI, TR 5 500 ms、TE 8.5 ms、 $b=50$ 及 $1\,000\text{ s}/\text{mm}^2$;DCE-MRI, TR 4.40 ms、TE 1.65 ms、层厚 1.2 mm(连续无间断扫描)、FOV 340 mm×340 mm、矩阵 374×416。采集蒙片后经肘静脉以流率 2 ml/s 团注钆喷酸葡胺 0.1 mmol/kg 体质量图像,延迟 15 s 采集 6 个时相 DCE-MRI,其中前 5 个时相为轴位、第 6 个为矢状位。

1.3 分析图像 将图像传至 Siemens 配套工作站,由 3 名具有 5 年以上乳腺 MRI 诊断经验的影像科医师盲法阅片,观察病灶位置、形态,有无分叶征、毛刺征,是否累及乳头或皮肤,有无 T2WI 高信号、早期强化、内部坏死及腋窝淋巴结肿大,以及时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC)是否为流出/平台型;意见存在分歧时,以多数医师意见为准;于第 2 时相 DCE-MRI^[5]或显示病灶边界最清晰图像中测量病灶最大径,于 DWI ($b=1\,000\text{ s}/\text{mm}^2$)及 ADC 图中手动勾画病灶 ROI,测量其 ADC 值;均以 3 名医师测值的均值为结果。见图 1。

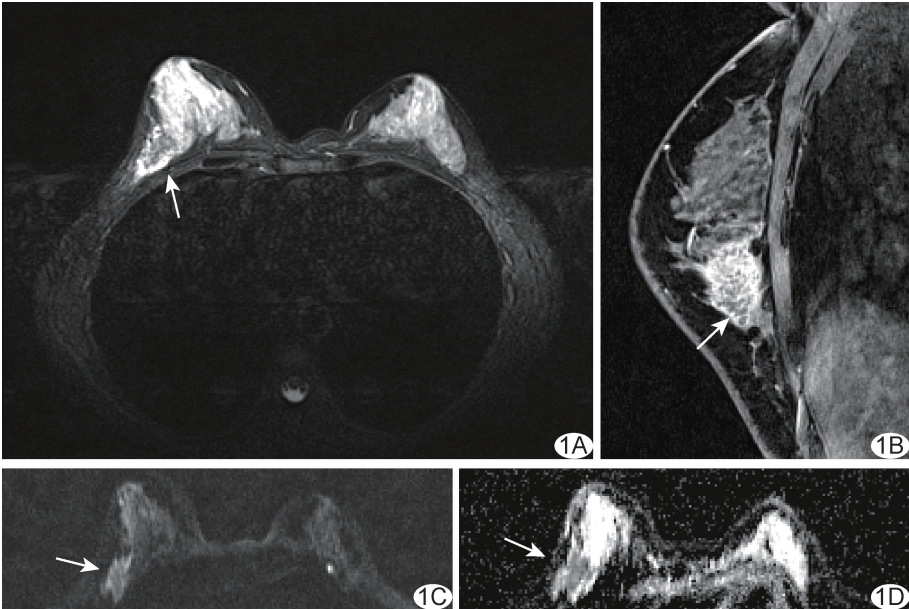


图 1 患者女,36 岁,右乳浸润性导管癌伴导管原位癌,伴右侧腋窝淋巴结转移,Ki-67 约 40% A、B.乳腺轴位脂肪抑制 T2WI(A)及右乳矢状位 DCE-MRI(B)示右乳外下象限不规则肿块,最大径 3.2 cm,可见分叶征、毛刺征、早期强化及内部坏死,皮肤及乳头未见累及;C、D.乳腺轴位 MR DWI 呈稍高信号(C),于 ADC 图(D)中测得 ADC 值为 $0.952\times10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ (箭示病灶)

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计分析软件。以 Fisher 精确概率法比较计数资料,构建多因素 logistic 回归模型,以预测乳腺癌 Ki-67 表达水平。以 $\bar{x} \pm s$ 表示正态分布计量资料,采用线性相关分析评估患者年龄、病灶最大径及 ADC 值与乳腺癌 Ki-67 表达水平的相关性,并构建多元线性模型。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC),评估各模型预测乳腺癌 Ki-67 表达水平的效能,以 DeLong 检验比较 AUC。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 构建 logistic 回归模型 组间病灶位置、形态,有无分叶征及内部坏死差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),其余临床资料及 MRI 所见差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

多因素 logistic 回归分析结果显示,病灶位置 [$OR = 0.032 (0.002, 0.558)$, $P = 0.018$] 及分叶征 [$OR = 0.023 (0.001, 0.049)$, $P = 0.016$] 均为预测乳腺癌 Ki-67 表达水平的独立影响因素;分别以之单独及联合构建 logistic 回归模型,得到回归模型_{位置}、回归模型_{分叶} 及回归模型_{位置+分叶}。

2.2 构建多元线性模型 线性相关分析结果显示,乳腺癌 Ki-67 表达水平与病灶最大径 [$(2.80 \pm 1.73) \text{cm}$] 呈正相关 ($r = 0.347$, $P = 0.006$),与病灶 ADC 值 [$(0.94 \pm 0.20) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$] 呈负相关 ($r = -0.300$, $P = 0.018$),而与患者年龄 [(45.8 ± 10.7) 岁] 无明显相关 ($r = -0.048$, $P = 0.712$)。

以病灶最大径(X_1)及 ADC 值(X_2)为自变量, Ki-67 表达水平(Y)为因变量构建线性模型: $Y = 0.538 + 0.043X_1 - 0.324X_2$ (常量、 X_1 系数及 X_2 系数 P 均 $<$

0.05 ; $R^2 = 0.199$, $F = 7.325$)。

2.3 预测效能 回归模型_{位置+分叶} 预测乳腺癌 Ki-67 表达水平的效能 ($AUC = 0.903$) 高于回归模型_{位置} 及回归模型_{分叶} ($AUC = 0.743, 0.817$, $Z = -2.063, -2.787$, P 均 < 0.05) 而与线性模型 ($AUC = 0.852$, $Z = -0.497$, $P = 0.619$) 相当,回归模型_{位置}、回归模型_{分叶} 及线性模型的 AUC 两两比较差异均无统计学意义 ($Z = -0.703 \sim 0.925$, P 均 > 0.05)。见图 2 及表 2。

3 讨论

MRI 影像组学对于预测乳腺癌 Ki-67 表达水平具

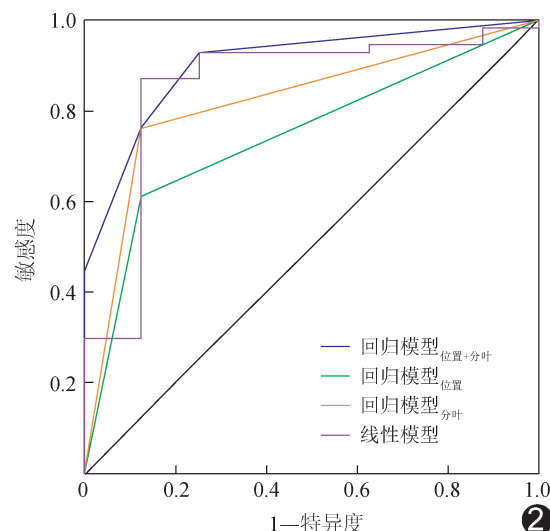


图 2 各模型预测乳腺癌 Ki-67 表达水平的 ROC 曲线

表 2 各模型预测乳腺癌 Ki-67 表达水平的效能

模型	AUC	95%CI	P 值
回归模型 _{位置}	0.743	0.579, 0.907	0.027
回归模型 _{分叶}	0.817	0.666, 0.968	0.004
回归模型 _{位置+分叶}	0.903	0.801, 1.000	< 0.001
线性模型	0.852	0.694, 1.000	< 0.001

表 1 62 例 Ki-67 低表达与高表达乳腺癌患者临床资料及 MRI 所见比较

组别	年龄(例)		检查前曾否接受 抗肿瘤治疗(例)		病灶位置(个)		病灶形态(个)		分叶征(个)		毛刺征(个)	
	≥ 45 岁	< 45 岁	是	否	外上象限	非外上象限	肿块型	非肿块型	有	无	有	无
低表达组($n=8$)	2	6	1	7	1	7	5	3	1	7	5	3
高表达组($n=54$)	31	23	10	44	33	21	50	4	41	13	45	9
P 值	0.131		1.000		0.018		0.040		0.001		0.177	
组别	累及乳头/皮肤(个)		T2WI 高信号(个)		早期强化(个)		内部坏死(个)		腋窝淋巴结肿大(个)		TIC(个)	
	是	否	有	无	有	无	有	无	有	无	流出/ 平台型	非流出/ 平台型
低表达组($n=8$)	2	6	3	5	7	1	4	4	5	3	8	0
高表达组($n=54$)	26	28	21	33	50	4	46	8	40	14	51	3
P 值	0.276		1.000		0.511		0.039		0.672		1.000	

有一定潜力,有学者^[6-7]报道,基于 T2WI 及 DCE-MRI 影像学组学预测乳腺癌 Ki-67 表达水平的 AUC 约 0.692~0.740。DWI 采集时间短,可反映水分子在高细胞密度、细胞内/外水肿、高黏度及高度纤维化等微环境的受限程度,对于检出细胞排列密集的恶性肿瘤较为敏感。此外,LI 等^[8]报道,MRI 对于评估乳腺癌新辅助治疗后病理反应具有较高敏感度及良好的解剖分辨率。本研究同时纳入曾接受新辅助治疗与未经治疗的乳腺癌患者,根据多序列 MRI 特征预测乳腺癌 Ki-67 表达水平。

EUSOBI 国际共识^[9]提出可根据 ADC 值将水分子弥散水平分为 5 个等级: $\leq 0.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为弥散受限, $> 0.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 且 $\leq 1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为弥散水平低, $> 1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 且 $\leq 1.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为弥散水平中等, $> 1.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 且 $\leq 2.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为弥散水平高, $> 2.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为无弥散受限。本研究结果显示,乳腺癌病灶平均 ADC 值为 $(0.94 \pm 0.20) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,提示其弥散水平低,且与 Ki-67 表达水平呈负相关($r = -0.300, P < 0.05$),但相关性较弱,可能与人工测量存在误差、特殊病理类型及新辅助治疗后肿瘤缩小等因素有关^[10]。本研究以病灶 ADC 值及最大径构建的线性模型预测乳腺癌 Ki-67 表达水平的效能较高(AUC 为 0.852),与既往研究^[11]结果相符;提示尽管 ADC 值与 Ki-67 表达水平仅呈弱相关,但仍可作为有效的预测指标。

本研究基于 MRI 特征中的二分类变量构建 logistic 回归模型,发现回归模型_{分叶}的预测效能(AUC=0.817)与回归模型_{位置}(AUC=0.743)相当;联合两种特征构建的回归模型_{位置+分叶}预测乳腺癌 Ki-67 表达水平的 AUC 高达 0.903,与线性模型效能相当。

综上所述,基于 MRI 特征构建的模型可有效预测乳腺癌 Ki-67 表达水平,其中,回归模型_{位置+分叶}及线性模型的预测效能较高。本研究的主要局限性:样本中含特殊病理类型(黏液腺癌),可能导致结果偏差;人工测量存在误差;《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024 年版)》^[12]建议以 $b = 800 \text{ s}/\text{mm}^2$ 采集 DWI 作为乳腺癌 MR 扫描常规,而国外研究^[13]提出 $b > 1\,000 \text{ s}/\text{mm}^2$ 可提高乳腺癌病灶的可视性及显著性,有待后续进一步观察。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:郭艺查阅文献、研究设计和实施、撰写和修改文章;文娣娣数据和统计分析;刘会佳图像分析和处理;逯慧珍、郭敏和陈安琪图像分析;宦怡指导、研究设计、审阅文章;魏梦绮研究设计、审阅和修

改文章、经费支持。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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] ELLIS M J, SUMAN V J, HOOG J, et al. Ki67 proliferation index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: Results from the American College of Surgeons Oncology group z1031 trial (alliance)[J]. J Clin Oncol, 2017,35(10):1061-1069.
- [3] 陈渝晖,毕秋,吴昆华,等.对比弥散张量成像与弥散加权成像评估子宫内腺样腺癌病理分级的价值[J].中国介入影像与治疗学, 2021,18(5):290-294.
- [4] GOLDBIRSH A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes: Dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. Ann Oncol, 2011,22(8):1736-1747.
- [5] 刘世杰,王丽君,罗冉,等.乳腺 MRI 对实性乳头状癌的诊断价值[J].肿瘤影像学,2023,32(5):417-423.
- [6] LIANG C, CHENG Z, HUANG Y, et al. An MRI-based radiomics classifier for preoperative prediction of Ki-67 status in breast cancer[J]. Acad Radiol, 2018,25(9):1111-1117.
- [7] LI C, SONG L, YIN J. Intratumoral and peritumoral radiomics based on functional parametric maps from breast DCE-MRI for prediction of HER-2 and Ki-67 status[J]. J Magn Reson Imaging, 2021,54(3):703-714.
- [8] LI H, YAO L, JIN P, et al. MRI and PET/CT for evaluation of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Breast, 2018, 40:106-115.
- [9] BALTZER P, MANN R M, HIMA M, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast: A consensus and mission statement from the EUSOBI international breast diffusion-weighted imaging working group[J]. Eur Radiol, 2020,30(3):1436-1450.
- [10] MAN V C, CHEUNG P S. Neoadjuvant chemotherapy increases rates of breast-conserving surgery in early operable breast cancer[J]. Hong Kong Med J, 2017,23(3):251-257.
- [11] ZHANG Y, ZHU Y, ZHANG K, et al. Invasive ductal breast cancer: Preoperative predict Ki-67 index based on radiomics of ADC maps[J]. Radiol Med, 2020,125(2):109-116.
- [12] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组,邵志敏.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024 年版)[J].中国癌症杂志,2023,33(12):1092-1186.
- [13] DAIMIEL NARANJO I, LO GULLO R, SACCARELLI C, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted imaging with synthetic b-values in breast tumors: Comparison with dynamic contrast-enhanced and multiparametric MRI [J]. Eur Radiol, 2021,31(1):356-367.