



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目：临床—影像特征联合 DCE-MRI 影像组学列线图预测 Her-2 低表达乳腺癌激素受体状态

作者：侯唯姝, 潘红利, 汪群, 李小虎, 颜蕴文, 余永强

网络首发日期：2025-08-25

引用格式：侯唯姝, 潘红利, 汪群, 李小虎, 颜蕴文, 余永强. 临床—影像特征联合 DCE-MRI 影像组学列线图预测 Her-2 低表达乳腺癌激素受体状态[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250825.1420.004>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

临床—影像特征联合 DCE-MRI 影像组学列线图预测 Her-2 低表达乳腺癌激素受体状态

侯唯姝¹, 潘红利¹, 汪群¹, 李小虎¹, 颜蕴文², 余永强¹

(安徽医科大学第一附属医院¹医学影像科、²乳腺外科, 合肥 230022)

摘要目的探讨临床—影像特征联合基于动态对比增强磁共振成像 (DCE-MRI) 影像组学列线图预测人表皮生长因子受体 2 (Her-2) 低表达乳腺癌激素受体 (HR) 状态的价值。**方法**回顾性分析 2019 年 1 月—2025 年 2 月行标准化乳腺 MRI 检查的 Her-2 低表达乳腺癌患者共 198 例, 分为 HR (+) 组 ($n=137$), HR (-) 组 ($n=61$)。将病例按 7:3 的比例分为训练集 ($n=138$) 和测试集 ($n=50$), 分别构建基于临床和传统影像学特征的临床影像模型、基于 DCE-MRI 的影像组学模型以及联合模型, 并绘制列线图, 采用受试者工作曲线比较不同模型对 HR 状态的预测效能。**结果**HR (+) 组和 HR (-) 组的影像组学评分 (Radscore) 在训练集和测试集差异均具有统计学差异 (P 均 <0.001)。基于病灶活动度、Ki67 表达、TIC 曲线类型、强化特征和病灶长径等预测因子构建的临床-影像模型在训练集和验证集预测 HR 状态的 AUC 分别为 0.643 和 0.616, 影像组学模型在训练集和验证集的 AUC 分别为 0.897 和 0.860, 联合临床-影像特征和 Radscore 绘制的列线图在训练集 (AUC=0.913) 和验证集 (AUC=0.898) 的预测效能均优于临床-影像模型和影像组学模型 (均 $P<0.05$)。**结论**DCE-MRI 影像组学联合临床—影像特征的列线图能有效预测 Her-2 低表达乳腺癌的 HR 状态, 有助于乳腺癌患者个体化治疗方案的制定。

关键词乳腺癌; 动态增强磁共振成像; 影像组学; 人表皮生长因子受体 2; 激素受体; 列线图

中图分类号 R 445.2

文献标志码 A

Nomogram based on DCE-MRI radiomics combined with clinical-radiological features in predicting hormone receptor status in breast cancer with low Her-2 expression

Hou Weishu¹, Pan Hongli¹, Wang Qun¹, Li Xiaohu¹, Yan Yunwen², Yu Yongqiang¹

(¹Dept of Medical Imaging, ²Dept of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82371928); 安徽医科大学校科研基金资助项目 (编号: 2021xkj134); 安徽省转化医学研究院科研基金项目 (编号: 2023zhyx-C37)

作者简介: 侯唯姝, 女, 副主任医师;
余永强, 男, 主任医师, 博士生导师, 通信作者, E-mail: ayfyyongqiang@163.com

Abstract Objective To explore the value of nomogram based on DCE-MRI radiomics combined with clinical-radiological features in predicting HR status in breast cancer with Her-2 low expression. **Methods** A total of 198 patients of Her-2 low expression breast cancer who underwent standardized breast MRI in our hospital from January 2019 to February 2025 were retrospectively analyzed. Patients were divided into HR (+) group ($n=137$) and HR (-) group ($n=61$). The cases were divided into a training set (138 cases) and a testing set (50 cases) in a 7:3 ratio. Clinical-radiological model was based on clinical and traditional radiological features, radiomics model was based on DCE-MRI, and combined model was constructed, respectively. The nomogram was drawn, and receiver operating characteristic curve was used to compare the performance of different models in predicting HR status. **Results** The Radiomics score (Radscore) between the HR (+) group and the HR (-) group showed statistical differences in both the training and testing sets (both $P<0.001$). The AUC of the clinical-radiological model based on lesion mobility, Ki67, TIC type, enhancement pattern and maximum diameter for predicting HR status in the training set and testing set were 0.643 and 0.616, respectively. The AUC of the radiomics model in the training set and testing set were 0.897 and 0.860, respectively. The nomogram drawn by combining clinical-radiological features and Radscore showed better predictive performance in both the training set ($AUC=0.913$) and testing set ($AUC=0.898$) than the clinical-radiological model (all $P<0.05$). **Conclusion** The nomogram combined by DCE-MRI radiomics and clinical-radiological features can effectively predict HR status of breast cancer with low Her-2 expression, which is helpful to the building of individualized treatment plan for breast cancer patients.

Keywords breast cancer; dynamic enhanced magnetic resonance imaging; radiomics; human epidermal growth factor receptor 2; hormone receptor; nomogram

Fund program National Natural Science Foundation of China (No.82371928); Scientific Research Project of Anhui Medical University (No. 2021xkj134); Research Project of Anhui Provincial Institute of Translational Medicine (No. 2023zhyx-C37)

Corresponding author Yu Yongqiang, E-mail: ayfyuyongqiang@163.com

人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor- 2, Her-2) 低表达乳腺

癌是免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)1+或2+且免疫荧光杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)阴性的乳腺癌^[1],因能够从新型抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)治疗中获益,已成为近年来逐渐被重视的乳腺癌治疗新分型^[2]。激素受体(hormone receptor, HR)表达是影响 Her-2 低表达乳腺癌预后评估的重要因素,HR (+)与较低的病理学完全缓解、较好的预后指标密切相关^[3],因此,通过影像学无创评估 HR 状态有助于该类乳腺癌患者个体化治疗方案的选择和预后评估。

乳腺磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)影像组学已广泛应用于乳腺癌分子亚型预测的研究中,动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)具有高度的空间分辨率和观察者间一致性,是应用最多、诊断效能最高的模式^[4-5]。本研究分别建立 Her-2 低表达乳腺癌的 DCE-MRI 影像组学模型、临床影像模型和联合模型,并通过列线图直观展示临床、传统影像和影像组学特征对 HR 状态的影响程度,探讨不同模型预测 HR 状态的价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料本研究经安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准(批号:安医一附院伦审 PJ 2024-08-93),回顾性研究免除受试者知情同意书。回顾性收集 2019 年 1 月—2025 年 2 月在安徽医科大学第一附属医院接受标准化乳腺 MRI 检查、病理资料完整的新确诊乳腺癌患者的资料。纳入标准:①病理学及 IHC 符合 Her-2 低表达乳腺癌诊断标准;②术前或穿刺前 2 周内行标准化多参数 MRI 扫描;③MRI 扫描前患者未接受穿刺、放化疗或手术治疗。排除标准:①临床或病理资料不完整;②病变最大径小于 10 mm,部分容积效应影响组学分析;③图像质量不佳。最终纳入 198 例入组患者,均为女性,年龄 58 (25, 85) 岁,根据 IHC 结果分为 HR (+) 组 ($n=137$) 和 HR (-) 组 ($n=61$)。按 7:3 的比例以分层抽样法分为训练集 ($n=138$) 和测试集 ($n=50$)。

1.2 HR (+) 定义依据美国临床肿瘤学会/美国病理学家协会指南,Her-2 低表达定义为:IHC 检测 Her-2 (+) 或 IHC 检测 Her-2 (++) 且 FISH 检测 (-)。雌激素受体(estrogen receptor, ER)/孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性的判读标准为细胞核着色阳性率>1%。ER (+)或 PR (+)均定义为 HR (+)。

1.3 乳腺 MRI 扫描方案所有患者均采用美国 GE 公司 Discovery MR 750w 3.0T 磁共振扫描仪进行扫描,配备 8 通道相控阵乳腺线圈。患者取俯卧位,双侧乳腺自然悬垂于线圈凹形孔内。MRI 扫描序列包括:□横轴位快速自旋回波序列 FSE T1WI: TR 480.0 ms, TE 7.61ms; □横轴位翻转恢复序列 STIR T2WI, TR 8 200.0ms, TE 170.0 ms。□横轴位 DWI: TR 7000.0ms,

TE, b 值=0ms 和 1000ms。上述序列层厚 5.0 mm, 层间距 1.0 mm。④DCE-T1WI: 横轴位 3D 容积内插快速扰相梯度回波序列 Vibrant: TR 3.6 ms, TE 2.1 ms, FOV 350 mm×350 mm, 层厚 1.2 mm, 层间距 0 mm。采集 1 个时相蒙片之后, 经高压注射器团注造影剂钆双胺注射液欧乃影(速率 3 mL/s, 剂量 0.1 mmol/kg), 然后分别于造影剂注射后第 60、120、180、240、300 和 360s 进行数据采集, 扫描时间共 6 min17s。

1.4 影像组学分析

本研究中影像组学分析流程包括图像分割、特征提取、特征筛选、模型构建和应用(图 1)。

1.4.1 图像分割与特征提取基于乳腺磁共振成像报告与数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)的诊断原则, 将轴位 DCE-T1WI 第 2 期(注射对比剂后 60 s)原始 DICOM 数据导入开源软件 3D-Slicer (www.slicer.org), 沿肿瘤边缘逐层手动进行感兴趣区(region of interest, ROI)图像分割, 生成三维感兴趣区(3D volume of interest, VOI)。对于多灶性病变选择最大病变进行图像分割。图像分割由 2 名分别具有 10 年和 14 年乳腺 MRI 诊断经验的诊断医生手动完成。1 个月后, 上述两 2 名医生从训练集中随机选择 10% 的病例重新进行图像分割, 使用双因素随机组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评估观察者间信度和复测信度。ICC<0.50 定义为较差、0.50~0.75 为中等、0.75~0.90 为良好和 0.90~1.00 为优秀。

使用内置 PyRadiomics 特征库的数坤科技平台(北京数坤网络科技有限公司)提取乳腺癌 3D-VOI 图像的高通量特征。基于 DCE-T1WI 序列提取了 1 874 个影像组学特征, 包括形态特征、一阶直方图特征、纹理特征和滤波变换特征。

1.4.2 DCE-MRI 特征预处理、特征降维和模型构建为防止对单个特征的依赖, 对所有提取特征进行 Z-score 归一化预处理。特征降维: 当自变量之间 Pearson 相关系数绝对值 ≥ 0.9 时, 仅保留与因变量线性相关系数较高的特征以减少冗余; 使用“Select K Best”算法保留方差分析 F 值在前 50%的特征; 最后使用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)筛选出最小冗余、最大相关的最佳特征集。模型构建: 采用 10 折交叉验证法充分优化模型。在使用逻辑回归(Logistic regression, LR)、支持向量机(support vector machine, SVM)、随机森林(random forest, RF)、K 最近邻(k-nearest neighbors, KNN)4 种算法进行预实验后, 筛选出诊断效能最佳的 RF 构建基于 DCE-T1WI 的影像组学模型。影像组学分析流程见图 1。通过影像组学特征及其系数计算患者的影像组学评分(Radscore): $\text{Radscore} = \text{截距} + \beta_i \times X_i$, β 为系数, X 为特征, i 为序数。

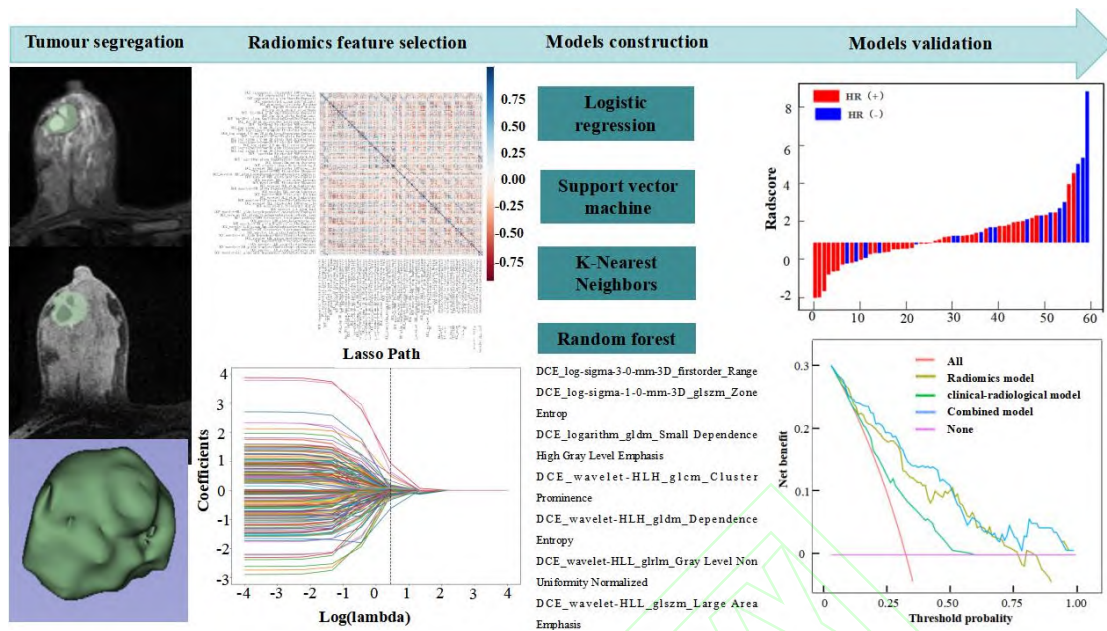


图 1 影像组学工作流程图

Fig.1 Radiomics Workflow

LR: Logistic regression; SVM: Support vector machine; RF: Random forest tree; KNN: K-nearest neighbor algorithm; Radscore: radiomics score.

1.5 临床特征、DCE-MRI 常规影像学特征收集与临床影像特征模型建立

1.5.1 特征收集从医院管理信息系统查阅并记录患者的年龄、月经状态、乳腺癌家族史、病灶活动度和病灶质地（质韧/质软）等临床特征。根据 DCE-MRI 图像记录病灶位置、腺体类型（a: 脂肪型, b: 少量腺体型, c: 不均匀致密型, d: 极度致密型）、病理类型（浸润性导管癌/其他类型）、Ki67 表达（<20%/≥20%）、病灶最长径（mm）、病灶数量（单发/多发）、病灶边界（光整/有毛刺）、病灶形状（结节、肿块型/非肿块型）、强化特征（均匀/不均匀）和时间—信号强度曲线（time-signal intensity curve, TIC）（I 流入型/II 平台型/III 流出型）等 DCE-MRI 常规影像学特征。在影像学特征的评估中，由上述 2 名诊断医生独立阅片，意见分歧时通过讨论达成共识。

1.5.2 特征筛选与模型建立单因素 Logistic 分析筛选出鉴别 HR (-/+) 有统计学意义的临床特征和常规影像学特征，使用多因素 Logistic 回归分析进一步筛选能够预测 HR 状态的独立预测因子，构建临床影像特征模型。

1.6 列线图构建联合 Radscore 和临床影像学特征构建影像组学—临床影像联合模型并绘制列线图。利用校准曲线检验联合模型的校准度，借助临床决策曲线（decision curve analysis, DCA）在不同阈值概率下计算净收益。

1.7 统计学处理应用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验分析计

量资料的正态性，符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类资料用 $n(\%)$ 表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法比较组间差异。采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 评价模型的预测性能，并计算曲线下面积 (area under curve, AUC)、灵敏度和特异度。采用 DeLong 检验比较不同模型间预测性能的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料 训练集和验证集患者的临床特征和 DCE-MRI 常规影像学特征均无统计学差异 (P 均 > 0.05)，见表 1。

表 1 训练集与测试集患者临床及常规影像学特征比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q_1, Q_3)$]
Tab.1 Comparison of clinical and radiological features between patients of the training and testing sets [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q_1, Q_3)$]

Clinical and radiographic features	Training set (n=138)	Testing set (n=60)	t value	P value
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	61.4 $\pm$ 10.6	63.2 $\pm$ 12.8	-0.915	0.360
Menstrual status			-0.832	0.406
Premenopausal	70 (50.72)	35 (58.33)		
Postmenopausal	68 (49.28)	25 (41.67)		
Breast cancer history			0.545	0.586
Yes	2 (1.45)	2 (3.33)		
No	136 (98.55)	58 (96.67)		
Lesion mobility			0.012	0.990
Freely	68 (49.28)	30 (50.00)		
Poor	70 (50.72)	30 (50.00)		
Lesion quality			1.170	0.240
Soft	13 (9.42)	2 (3.33)		
Stiff	125 (90.58)	58 (96.67)		
Lesion location			-1.550	0.123
Central region	67 (48.55)	37 (61.67)		
Surrounding quadrant	71 (51.45)	23 (38.33)		
No. of lesions			1.241	0.225
Single	103 (74.64)	39 (65.00)		
Multiple	35 (25.36)	21 (35.00)		
Maximum diameter (mm)	21.50 (16.05, 29.08)	19.80 (14.47, 29.23)	-1.134	0.258
Glandular density			0.625	0.532
a or b type	30 (21.74)	10 (16.67)		

Clinical and	Training set		Testing set	
c or d type	108 (78.26)	50 (83.33)		
Lesion margin			0.272	0.787
Nonspiculated	104 (75.36)	47 (78.33)		
Spiculated	34 (24.64)	13 (21.67)		
Lesion shape			0.216	0.828
Nodular or mass	50 (47.62)	24 (51.06)		
Non-mass	55 (52.38)	23 (48.94)		
Enhancement pattern			-0.243	0.014
Homogeneous	34 (24.64)	5 (8.33)		
Heterogeneous	104 (75.36)	55 (91.67)		
TIC type			1.050	0.294
I /II type	92 (66.66)	46 (76.67)		
III type	46 (33.33)	14 (23.33)		
Ki67			0.012	0.990
$\geq 20\%$	101 (73.19)	44 (73.33)		
$< 20\%$	37 (26.81)	16 (26.67)		

2.2 HR (+)组和 HR (-)组临床特征和 DCE-MRI 影像学特征比较训练集中,HR(-)组比 HR (+)乳腺癌更倾向于表现为质地坚硬($P=0.005$)、Ki67 $\geq 20\%$ ($P<0.001$)、TIC III型曲线($P=0.019$)和不均匀的强化特征($P=0.006$),且 HR(-)组的病灶长径长于 HR (+)组($P=0.007$),其余特征无统计学差异(均 $P>0.05$) (表 2)。测试集中,HR (-)组的病灶边界比 HR (+)组更易表现出毛刺征($P=0.049$),其余特征无统计学差异(均 $P>0.05$) (表 2)。DCE-MRI 图像显示,HR (+)乳腺癌表现为均匀强化和 TIC II 型曲线,HR (-)乳腺癌表现为不均匀强化和 TIC III型曲线 (图 2)。

表 2 训练集与测试集内部 HR (+)与 HR (-)患者临床及常规影像学特征比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q_1, Q_3)$]

Tab.2 Comparison of clinical and radiological features between HR (+) and HR (-) group in the training and testing sets[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q_1, Q_3)$]

	HR (+) (n=62)	HR (-) (n=71)	t value	Pvalue	HR (+) (n=27)	HR (-) (n=30)	t value	Pvalue
Age (years, x±s)	59.4±12.6	60.2±10.5	1.731	0.085	57.8±9.5	61.7±13.3	1.903	0.065
Menstrual status			1.572	0.116			0.500	0.622
Premenopausal	52 (55.91)	27 (60.00)			27(61.36)	8 (50.00)		
Postmenopausal	41 (44.09)	18 (40.00)			17 (38.64)	8 (50.00)		
Breast cancer history			-1.620	0.105			-0.731	0.466
Yes	0 (0)	2 (4.44)			1 (2.27)	1 (6.25)		
No	93 (100.00)	43 (95.56)			43 (97.73)	15(93.75)		
Lesion mobility			1.570	0.116			0.294	0.770
Freely	41 (44.09)	27 (60.00)			23 (52.27)	7 (43.75)		
Poor	52 (55.91)	18 (40.00)			21 (47.73)	9 (56.25)		
Lesion quality			2.851	0.005			0.012	0.990
Soft	89 (95.70)	36 (80.00)			42 (95.45)	16(100.00)		
Stiff	4 (4.30)	9 (20.00)			2 (4.55)	0 (0)		
Lesion location			-0.128	0.899			-1.440	0.155
Central region	46 (49.46)	21 (46.67)			30 (68.18)	7 (43.75)		
Surrounding quadrant	47 (50.54)	24(53.33)			14 (31.82)	9 (56.25)		
No. of lesions			-0.872	0.384			0.676	0.501
Single	72 (77.42)	31 (68.89)			27 (61.36)	12(75.00)		
Multiple	21 (22.58)	14 (31.11)			17 (38.64)	4 (25.00)		
Maximum diameter (mm)	20.00 (15.20, 26.50)	25.6 (18.50, 41.00)	2.710	0.007	20.20 (14.47, 29.45)	19.00 (14.30, 24.20)	0.676	0.501
Glandular density			0.317	0.752			1.120	0.263
a or b type	19 (20.43)	11 (24.44)			9 (20.45)	1 (6.25)		
c or d type	74 (79.57)	34 (75.56)			35 (79.55)	15 (93.75)		
Lesion margin			-0.620	0.535			2.000	0.049
Nonspiculated	17 (24.64)	6 (17.14)			6 (17.14)	6 (50.00)		
Spiculated	52 (75.36)	29 (82.86)			29 (82.86)	6 (50.00)		
Lesion shape			-0.231	0.819			-1.090	0.276
Nodular or mass	37 (52.86)	13 (37.14)			20 (57.14)	4 (33.33)		
Non-mass	33 (47.14)	22 (62.86)			15 (42.86)	8 (66.67)		
Enhancement pattern			0.280	0.006			1.022	0.311
Homogeneous	30 (32.26)	4 (8.89)			5 (11.36)	0 (0)		
Heterogeneous	63 (67.74)	41 (91.11)			39 (88.64)	16 (100.00)		

TIC type			-2.360	0.019			
I/II type	69 (74.19)	23 (51.11)			33 (75.00)	13 (81.25)	0.855
III type	24 (25.81)	22(48.89)			11 (25.00)	3 (18.75)	0.393
Ki67			3.371	<0.001			-1.320
≥20%	57 (61.29)	44 (97.78)			30 (68.18)	14(87.50)	0.192
<20%	36 (38.71)	1 (2.22)			14 (31.82)	2 (12.50)	

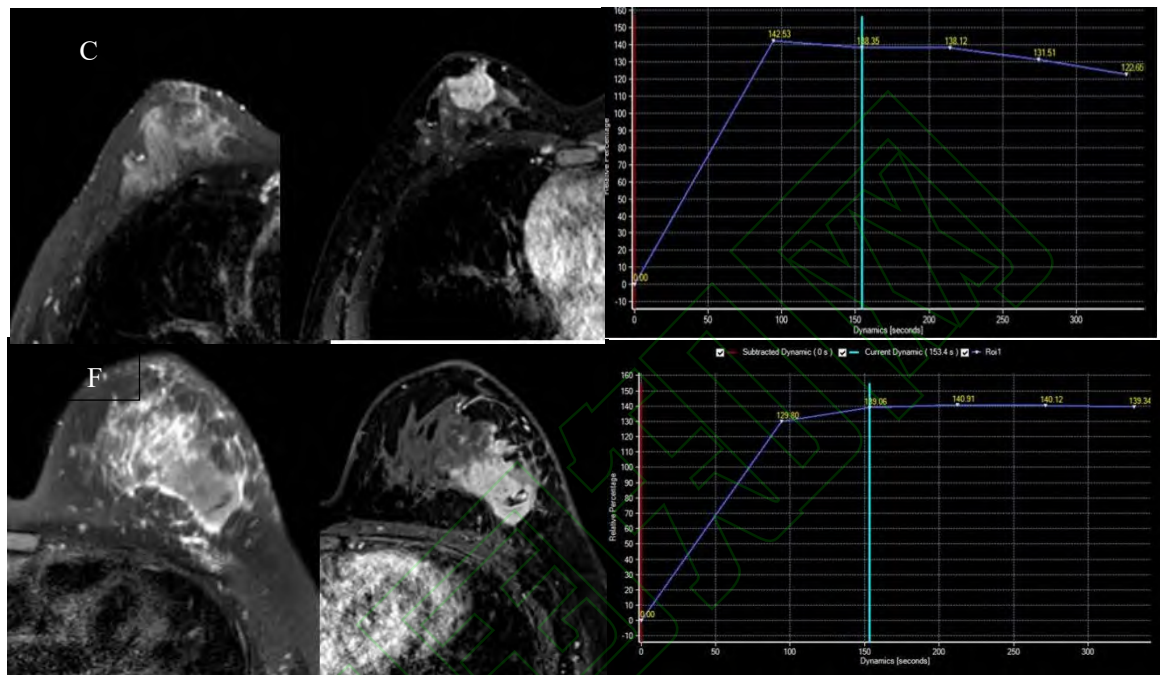


图 2 不同 HR 状态的 Her-2 低表达乳腺

Fig. 2 Her-2 low expression breast cancer with different HR status

A-C: Female patient,50 year old, Her-2 low expression breast cancer of HR (+) in the central region of the right breast, the longest diameter is 2.7 cm, and it shows homogeneous and type II TIC curve; D-F: Female patient, 56 year old,Her-2 low expression breast cancer of HR (-) in the left lateral breast quadrant , the longest diameter is 5.4cm, and it early shows heterogeneous enhancement and type III TIC curve.

2.3 基于 DCE-T1WI 影像组学特征提取和 Radsocre 计算图像分割与影像组学特征提取的观察者间信度 ICC 中位数为 0.898 (0.855~0.925)，具有显著的可靠性。经预处理、Pearson 相关性分析、Select K Best 单变量筛选和 Lasso 回归，最终剩余 9 个关键影像组学特征，分别为 1 个一阶特征（DCE_log-sigma-3-0-mm-3D_firstorder_Range）、2 个二阶特征（DCE_log-sigma-1-0-mm-3D_glszm_Zone Entropy, DCE_logarithm_gldm_Small Dependence High Gray Level Emphasis）和 6 个高阶特征（DCE_wavelet-HLH_glcm_Cluster Prominence,

DCE_wavelet-HLH_gldm_Dependence Entropy , DCE_wavelet-HLL_glrIm_Gray Level Non Uniformity Normalized , DCE_wavelet-HLL_glszm_Large Area Emphasis , DCE_wavelet-LLH_firstorder_Mean, DCE_wavelet-LLH_gldm_Large Dependence Low Gray Level Emphasis) 。

计算每个患者的 Radscore, HR (+)组和 HR (-)组的 Radscore 在训练集和验证集均呈现出明显的分布差异(图 3)。在训练集中, HR (+)组和 HR (-)组的 Radscore 分别为-0.08 (1.02, 0.71)和 1.35 (0.41, 2.07), Mann-Whitney U 检验显示差异具有统计学意义 ($Z=-0.329$, $P<0.001$); 在测试集中, Radscore 分别为-0.44 (-1.65, 0.80)和 1.46 (0.58, 1.93), 差异具有统计学意义 ($Z=-0.336$, $P<0.001$)。

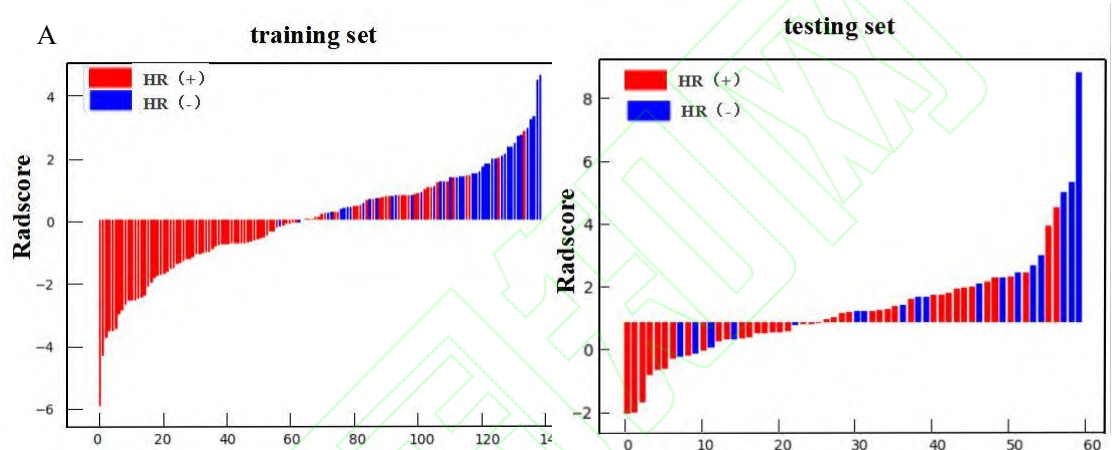


图 3 训练集和验证集 radscore 区分乳腺癌 HR 状态的瀑布图

Fig.3 Waterfall diagram of radscore in distinguishing HR status of breast cancer in training set and testing set

2.4 临床及 DCE-MRI 影像特征 Logistic 回归结果对临床及常规影像学特征进行单因素 Logistic 回归分析, 以 $P<0.05$ 为标准, 筛选出临床特征中的病灶活动度 ($P=0.007$)、Ki67 表达 ($P=0.001$) 和常规影像学特征中的 TIC 曲线类型 ($P=0.014$)、强化特征 ($P=0.005$)、病灶长径 ($P=0.046$) 作为有意义特征。联合上述特征, 使用多因素 Logistic 回归进一步筛选出病灶活动度 ($P=0.046$)、Ki67 表达 ($P=0.002$)、TIC 曲线类型 ($P=0.008$)、强化特征 ($P=0.012$)、病灶长径 ($P=0.049$) 为预测 HR 表达状态的独立预测因子(表 3)。

表 3 训练集病例临床及常规影像学特征的单因素和多因素 Logistic 回归分析结果
Tab.3 Result of univariate and multivariate regression analysis for clinical and radiological features in training set

Clinical and radiographic features	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR(95% CI)	P value	OR(95% CI)	P value
TIC type (III type)	2.456 (1.211-5.086)	0.014	3.677(1.464-10.13)	0.008
Enhancement pattern (heterogeneous)	4.881(1.764-17.33)	0.005	5.786(1.625-26.30)	0.012
Lesion margin (spiculated)	1.582 (0.584-4.78)	0.387		
Lesion shape (non-mass)	1.897(0.835-4.439)	0.131		
Maximum diameter (mm)	1.019(0.997-1.042)	0.046	1.013(0.985-1.040)	0.049
No. of lesions (multiple)	1.548(0.689-3.423)	0.282		
Lesion location (surrounding quadrant)	1.119(0.548-2.293)	0.758		
Glandular density (c/d type)	0.794(0.344-1.894)	0.592		
Axillary lymph node metastasis(yes)	0.859(0.42-1.753)	0.676		
Histology type (NST)	0(NA-7.081)	0.987		
Ki67 ($\geq 20\%$)	0.036(0.002-0.177)	0.001	0.036(0.001-0.201)	0.002
Lesion quality (stiff)	0.180 (0.046-0.589)	0.081		
Lesion mobility (freely)	0.635 (0.252-0.897)	0.007	0.237 (0.188-0.762)	0.046
Breast cancer history (yes)	0(NA-1.124)	0.987		
Menstrual status (postmenopausal)	0.526(0.252-1.077)	0.081		
Age	0.768(0.278-1.931)	0.588		

2.5 临床-影像-影像组学联合模型列线图构建及各模型诊断效能比较基于最优影像组学特征构建的影像组学模型在训练集预测 HR 状态的 AUC 为 0.897（灵敏度为 62.8%，特异度为 98.5%），在测试集的 AUC 为 0.860（灵敏度为 66.7%，特异度为 83.3%）。构建的临床—影像特征模型在训练集预测 HR 状态的 AUC 为 0.643，灵敏度为 72.6%，特异度为 63.6%，在测试集的 AUC 为 0.616，灵敏度为 66.7%，特异度为 76.7%（表 4）。

联合 Radsocre、临床影像特征独立预测因子建立联合模型并绘制列线图，列线图总分对应于对 HR (-)乳腺癌的诊断概率(图 4)。列线图在训练集中 AUC 为 0.913，灵敏度为 82.7%，特异度为 90.4%，在测试集的 AUC 为 0.898，灵敏度为 86.4%，特异度为 89.6%（表 4）。Delong 检验显示，在验证集中，联合模型预测 HR 状态的价值优于临床-影像模型和影像组学模型（ $P<0.001$ ， $P=0.036$ ）。校准曲线显示（图 5 A、5B），影像组学模型和联合模型对 HR 状态的概率预测结果与实际结果一致性较高（影像组学模型：训练集和验证集的 Hosmer-Lemeshow 检验 $P=0.899$ 、 0.753 ；联合模型：训练集和验证集的 Hosmer-Lemeshow 检验 $P=0.764$ 、 0.349 ），而临床-影像模型的校准度不足(训练集和验证集的 Hosmer-Lemeshow

检验 $P=0.034$ 、 0.039)。DCA 曲线提示, 在阈值概率 0.2~1.0 范围内使用联合临床影像特征的列线图预测 HR 表达状态收益高于其他模型 (图 5 C、5D)。

表 4 影像组学模型、临床-影像模型及联合模型对 HR 状态的诊断效能
Tab.4 Diagnostic efficacy of radiomics models, clinical-radiological models, and combined models for HR status

Model	Training set				Testing set			
	AUC (95%CI)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P value	AUC (95%CI)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P value
Radiomics	0.897 (0.799-0.955)	62.8	98.5	0.080*	0.860 (0.892-0.927)	66.7	83.3	0.036*
Clinical-radiological	0.643 (0.596-0.758)	72.6	63.6	<0.001 #	0.616 (0.595-0.706)	66.7	76.7	<0.001#
Combined	0.913 (0.806-0.980)	82.7	90.4	-	0.898 (0.832-0.945)	86.4	89.6	-

*Delong test between radiomics model and combined model; #Delong test between clinical-radiomics modes and combined model.

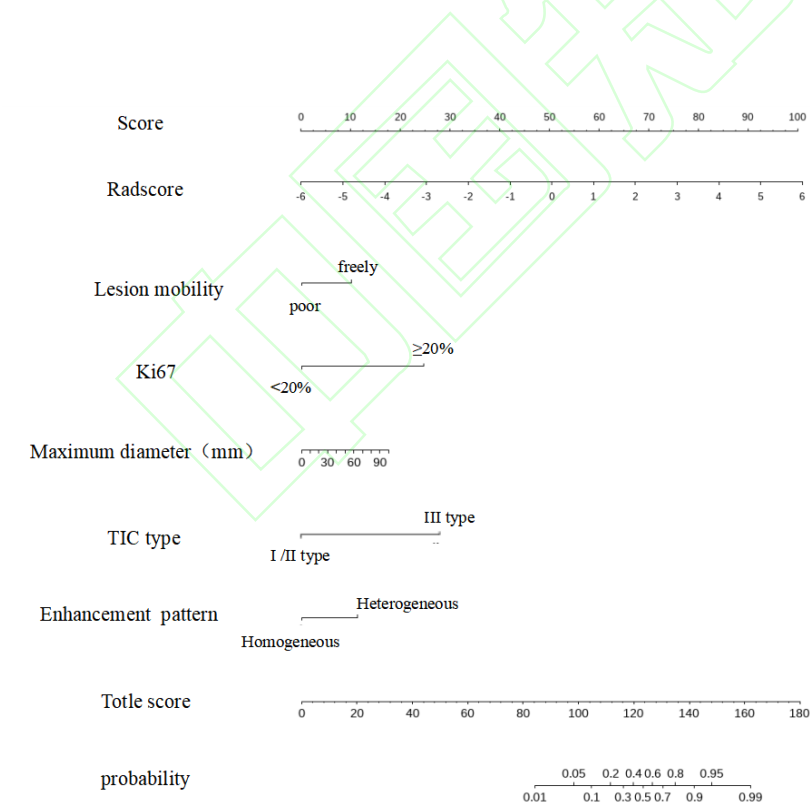


图 4 不同模型预测 HR 状态的列线图。
Fig. 4 Nomogram for predicting HR status using different models

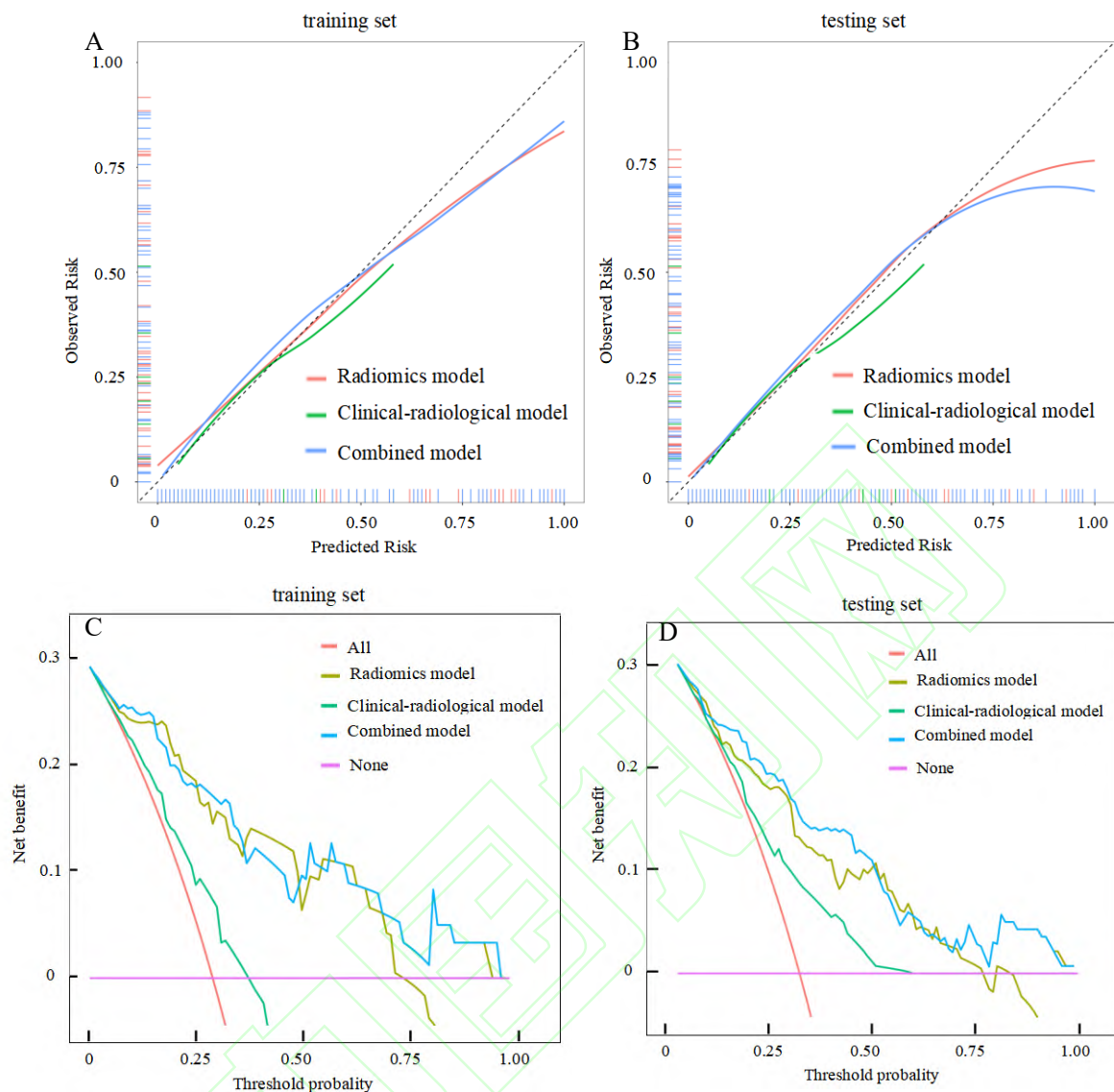


图 5 不同模型预测 HR 状态的校准曲线 (A, B) 和 DCA 曲线 (C, D)

Fig.5 The calibration curves (A, B) and DCE curves (C, D) for predicting HR status using different models

3 讨论

本研究构建并验证了联合 DCE-MRI 影像组学和临床—影像特征的列线图，用于无创预测 Her-2 低表达乳腺癌患者 HR 状态，并证实联合模型列线图在区分 HR 状态中具有最优效能，Radscore 联合临床影像特征能够作为 HR 表达状态的重要预测指标。

本研究共筛选出 9 个关键组学特征。firstorder_Range 为一阶灰度值特征，反映了分割图像中体素信号强度值的分布范围。灰度级带矩阵 (gray level size zone matrix, glszm) 和灰度共生矩阵 (gray-level co-occurrence matrix, glcm) 是描述体素空间分布强度等级的二阶纹

理特征, High Gray Level Emphasis 是高通滤波强调, 具有更快灰度变化和更多异质信号的纹理特征, 分别映射 DCE-MRI 图像中肿瘤组织的异质性和灰度区域的分布情况, 能够精确反映乳腺癌的高度异质性和增强扫描后的信号强度变化^[6-7]。此外, 还有 6 个关键特征通过滤波变换提取, 这是由于滤波变换具有多尺度分析的性能优势, 能够同时捕获图像信号的多时域和多频域信息, 从而揭示肉眼无法识别的肿瘤高度异质性^[8-10]。

Radscore 是通过特定公式和系数整合多个影像组学特征得到的定量指标, 能够使复杂的影像组学信息更容易被理解和应用^[11-12]。本研究显示, HR (-) 的 Her-2 低表达组的 Radscore 值明显高于 HR (+) 组, 提示 HR (-) 肿瘤组织的特征更复杂、异质性更明显。

多因素 Logistic 回归分析显示, 临床特征中的病灶活动度和 Ki67 表达, 以及影像学特征中的 TIC 曲线类型、强化特征和病灶长径是 HR 状态的独立预测因子。多项研究^[13-14]证实, HR 表达状态是 Her-2 低表达乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的独立预测因素, HR (+) Her-2 低表达乳腺癌患者的预后优于 HR (-) 患者。训练集显示, HR (-) 组比 HR (+) 组更易表现为不均匀的强化方式和 TIC III 型曲线, 这一结果与既往研究证实的 HR (-) 乳腺癌恶性程度更高、侵袭性更强和预后更差的特征一致^[15-16]。恶性肿瘤的迅速生长与肿瘤新生血管密切相关, 新生血管密度越高、管壁通透性越强, 造影剂进入血管后更可能表现出早期迅速强化、后期廓清的强化特征^[17]。另一方面, Chen et al^[18]认为, ER (+) 肿瘤分泌较少的血供内皮生长因子, 从而使肿瘤新生血管被抑制, 表现为平台型 TIC 曲线。当瘤体较大时, 血供和氧供无法满足肿瘤迅速生长的需求, 进一步发生了瘤内出血、坏死, 导致不均匀的强化。在临床特征中, 本研究 HR (-) 组 Ki67 表达水平高于 HR (+) 组, 这与 Yoon et al^[19]的一项纳入 2 162 例乳腺癌患者的研究结果类似。然而, 临床因素易受样本纳入标准、年龄、种族等多方面的影响, 这也是本研究中临床影像模型的诊断效能较低的原因。

总之, 本研究构建的基于 DCE-MRI 影像组学模型具有预测 HR 状态的价值, 结合临床影像特征建立的临床—影像—影像组学列线图预测效能进一步提高, 为评估 Her-2 低表达乳腺癌的 HR 状态提供了无创的新方法, 为乳腺癌的精准治疗提供了客观依据。本研究存在一定局限性。首先, 作为单中心、回顾性研究, 选择偏倚是其主要局限性, 需要多中心、前瞻性研究以进行验证模型的泛化性。其次, 本研究仅提取单一序列的 MRI 影像组学特征进行分析, 多模态 MRI 影像组学将更全面地反映肿瘤的异质性并提高预测性能, 因此本研究未来将构建大样本、多模态 MRI 影像组学模型进一步验证本研究结果。

参考文献

- [1] Choong G M, Cullen G D, O' Sullivan C C. Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(5): 355-74. doi: 10.3322/caac.21634.
- [2] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.
- [3] Baez-Navarro X, van Bockstal M R, Jager A, et al. HER2-low breast cancer and response to neoadjuvant chemotherapy: a population-based cohort study[J]. *Pathology*, 2024, 56(3): 334-42. doi: 10.1016/j.pathol.2023.10.022.
- [4] Witowski J, Heacock L, Reig B, et al. Improving breast cancer diagnostics with deep learning for MRI[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(664): eabo4802. doi: 10.1126/scitranslmed.abo4802.
- [5] Lafcı O, Celepli P, Seher Öztekin P, et al. DCE-MRI radiomics analysis in differentiating luminal A and luminal B breast cancer molecular subtypes[J]. *Acad Radiol*, 2023, 30(1): 22-9. doi: 10.1016/j.acra.2022.04.004.
- [6] 侯秋阳, 叶成坤, 刘 畅, 等. 基于多参数磁共振瘤周区域的影像组学模型在脑胶质瘤预后评估中的应用价值 [J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(1): 154-61. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.01.025.
- [6] Hou Q Y, Ye C K, Liu C, et al. Application value of radiomics model based on multiparametric MRI glioma peritumoral region in glioma prognosis evaluation[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(1): 154-61. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.01.025.
- [7] Corrias G, Micheletti G, Barberini L, et al. Texture analysis imaging “what a clinical radiologist needs to know”[J]. *Eur J Radiol*, 2022, 146: 110055. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.110055.
- [8] 杨守鑫, 张 丽, 吴 宁. 图像获取与重建中影像组学特征可重复性的研究进展[J]. *国际医学放射学杂志*, 2020, 43(3): 326-30. doi: 10.19300/j.2020.Z17615.
- [8] Yang S X, Zhang L, Wu N. Research progress on the reproducibility of radiomic features in image acquisition and reconstruction[J]. *Int J Med Radiol*, 2020, 43(3): 326-30. doi: 10.19300/j.2020.Z17615.
- [9] Bian X, Du S, Yue Z, et al. Potential antihuman epidermal growth factor receptor 2 target therapy beneficiaries: the role of MRI-based radiomics in distinguishing human epidermal growth factor receptor 2-low status of breast cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 58(5): 1603-14. doi: 10.1002/jmri.28628.

- [10] Zheng S, Yang Z, Du G, et al. Discrimination between HER2-overexpressing, -low-expressing, and-zero-expressing statuses in breast cancer using multiparametric MRI-based radiomics[J]. *Eur Radiol*, 2024, 34(9): 6132-44. doi: 10.1007/s00330-024-10641-7.
- [11] Li W, Wu X, Wang J, et al. A novel clinical-radscore nomogram for predicting ruptured intracranial aneurysm[J]. *Heliyon*, 2023, 9(10): e20718. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20718.
- [12] He H, Liu J, Li C, et al. Predicting hematoma expansion and prognosis in cerebral contusions: a radiomics-clinical approach[J]. *J Neurotrauma*, 2024, 41(11-12): 1337-52. doi: 10.1089/neu.2023.0410.
- [13] Tarantino P, Niman S M, Erick T K, et al. HER2-low inflammatory breast cancer: Clinicopathologic features and prognostic implications[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 174: 277-86. doi: 10.1016/j.ejca.2022.07.001.
- [14] Zhou S, Liu T, Kuang X, et al. Comparison of clinicopathological characteristics and response to neoadjuvant chemotherapy between HER2-low and HER2-zero breast cancer[J]. *Breast*, 2023, 67: 1-7. doi: 10.1016/j.breast.2022.12.006.
- [15] 任玉琳, 张 丽, 佟仲生. 不同激素状态的 HER2 阳性晚期乳腺癌复发转移特征及生存分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(1): 37-44. doi: 10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0962.
- [15] Ren Y L, Zhang L, Tong Z S. Recurrent and metastatic characteristics and prognosis of advanced HER2-positive breast cancer patients with different HR status[J]. *Cancer Res Prev Treat*, 2019, 46(1): 37-44. doi: 10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0962.
- [16] Agostinetto E, Rediti M, Fimereli D, et al. HER2-low breast cancer: molecular characteristics and prognosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2824. doi: 10.3390/cancers13112824.
- [17] Tuan Linh L, Minh Duc N, Tra My T T, et al. Correlations between dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging parameters and histopathologic factors in breast cancer[J]. *Clin Ter*, 2021, 172(5): 453-60. doi: 10.7417/CT.2021.2358.
- [18] Chen P, Zhao S, Guo W, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging features and apparent diffusion coefficient value of HER2-positive/HR-negative breast carcinoma[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2023, 13(8): 4816-25. doi: 10.21037/qims-22-1318.
- [19] Yoon K H, Park Y, Kang E, et al. Effect of estrogen receptor expression level and hormonal therapy on prognosis of early breast cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2022, 54(4): 1081-90. doi: 10.4143/crt.2021.890.