

多参数 MRI 影像组学 3D 及 2D 特征预测 Luminal 型乳腺癌 HER-2 表达状态的研究*

尹阳 郭济韬 李雯璐 张健 赵艳 李娜 杨志远

(乐山市人民医院放射医学科, 四川 乐山 614000)

【摘要】 目的 探讨基于多参数磁共振成像(MRI)影像组学 3D 及 2D 特征在术前预测乳腺癌人表皮生长因子受体 2(HER-2)不同表达状态的价值。方法 回顾性分析 2021 年 7 月—2023 年 11 月我院经病理证实为 Luminal 型乳腺癌的 147 例患者的 MRI 图像,将患者按 7:3 的比例随机分为训练集和测试集[HER-2 阳性与阴性(任务 1)、低表达与 0 表达(任务 2)、低表达和阳性与 0 表达(任务 3)方面],从 DWI、动态增强前蒙片(S0)、动态增强第 3 期(S3)图像中提取瘤内及瘤周的 3D 和 2D 影像组学特征,通过 3 种归一化方法、2 种降维方法、4 种特征选择方法、10 种分类器进行多种流水线组合构建模型,通过受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下的面积(AUC)评估模型的预测效能,选出 3D 和 2D 单参数(DWI、S0、S3)及多参数组合(S0+S3、S0+DWI、S3+DWI、S0+S3+DWI)的最佳模型,通过 *Delong* 检验比较不同模型间的差异。结果 任务 1 中,3D 和 2D 各模型在训练集 AUC 为 0.777~0.832、0.708~0.882,测试集 AUC 为 0.707~0.829、0.702~0.846;任务 2 中,3D 和 2D 各模型在训练集 AUC 为 0.779~0.870、0.751~0.863,测试集 AUC 为 0.759~0.846、0.728~0.829;任务 3 中,3D 和 2D 各模型在训练集 AUC 为 0.781~0.891、0.740~0.866,测试集 AUC 为 0.776~0.870、0.727~0.846;3 个任务中 3D 与 2D 相同参数模型间比较均无明显统计学差异。结论 基于多参数 MRI 影像组学模型能够较好地预测乳腺癌 HER-2 表达状态,基于瘤内及瘤周的 3D 和 2D 特征模型具有同等预测效能。

【关键词】 影像组学;乳腺癌;人表皮生长因子受体 2;磁共振成像

【中图分类号】 R445.2;R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.04.026

Prediction of HER-2 expression in Luminal breast cancer based on 3D and 2D radiomics features of multiparameter MRI

YIN Yang, GUO Jitao, LI Wenlu, ZHANG Jian, ZHAO Yan, LI Na, YANG Zhiyuan

(Department of Radiology, The People's Hospital of Leshan, Leshan 614000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective To explore the value of 3D and 2D radiomics features of multiparameter MRI in predicting the different expression patterns of human epidermal growth factor receptor 2(HER-2) in breast cancer before surgery, including positive versus negative (task 1), low expression versus zero expression (task 2), low expression and positive versus zero expression (task 3). **Methods** The MRI images of 147 patients with pathologically confirmed Luminal breast cancer were retrospectively analyzed. The patients were randomly divided into training set and test set according to the ratio of 7:3. The 3D and 2D radiomics features in and around the tumor were extracted from DWI, dynamic contrast-enhanced mask (S0) and dynamic contrast-enhanced phase 3 (S3) images. Then the models were constructed by multiple pipeline combinations of three normalization methods, two dimensionality reduction methods, four feature selection methods, and ten classifiers. The receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the curve (AUC) were used to evaluate the prediction performance of the models in order to select the best 3D and 2D single parameter (DWI, S0, S3) and multiparameter combination (S0+S3, S0+DWI, S3+DWI, S0+S3+DWI) models. Finally, the differences between different models were compared by *Delong test*. **Results** In task 1, the AUC of 3D and 2D models in the training set was 0.777~0.832 and 0.708~0.882, respectively, and those in the test set was 0.707~0.829 and 0.702~

基金项目:乐山市 2022 年重点科技计划项目(22SZD060)

通信作者:杨志远, E-mail: yangliuaaa@sina.com

引用本文:尹阳,郭济韬,李雯璐,等.多参数 MRI 影像组学 3D 及 2D 特征预测 Luminal 型乳腺癌 HER-2 表达状态的研究[J].西部医学,2025,37(4):608-614,619. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.04.026

0.846。In task 2, the AUC of 3D and 2D models in the training set was 0.779~0.870 and 0.751~0.863, respectively, and those in the test set was 0.759~0.846, 0.728~0.829。In task 3, the AUC of 3D and 2D models in the training set was 0.781~0.891 and 0.740~0.866, respectively, and those in the test set was 0.776~0.870, 0.727~0.846。There was no significant statistical difference between 3D and 2D models with the same parameters。 **Conclusion** The multiparameter MRI-based radiomics model can better predict the expression of HER-2 in breast cancer, and the models based on intratumoral and peritumoral 3D and 2D features have the same prediction efficiency。

【Key words】 Radiomics; Breast cancer; Human epidermal growth factor receptor 2; Magnetic resonance imaging

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,发病率及致死率位居首位^[1-2]。乳腺癌具有高度异质性,不同分子分型具有不同的生物学行为,影响着患者治疗方案的选择及预后^[3-4];人表皮生长因子受体 2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)与细胞的生长、分化、转移过程调控作用有关,HER-2 阳性的乳腺癌具有较高的侵袭性、死亡率和复发率^[4],因此,能否在术前无创的预测乳腺癌 HER-2 表达状态具有重要意义。动态对比增强磁共振成像(Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)是一种无创的影像检查,具有软组织分辨率高及多参数等优点,被强烈推荐作为乳腺癌诊断与评价的首选检查。影像组学作为近年来国内外研究的热点,可以利用计算机技术从医学影像图像中高容量提取定量特征来客观反映病灶的生物学特性及异质性。近年来基于 MRI 影像组学预测乳腺癌分子分型的研究较多,但没有研究将 Luminal B 型的 HER-2 阳性和阴性亚型区分开来^[5],随着新型抗体-药物结合物的发展,HER-2 阴性中的 HER-2 低表达被提出作为一种新的亚型^[6-7],相关研究甚少,且缺乏基于 2D 影像组学特征的相关研究。本研究旨在探讨基于多参数 MRI 影像组学方法能否在术前有效的预测乳腺癌 HER-2 表达状态,基于 3D 及 2D 影像组学特征建立的模型间预测效能是否具有显著差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2021 年 7 月—2023 年 11 月乐山市人民医院收治的 Luminal 型非特殊型浸润性乳腺癌患者的临床、病理及 MRI 资料。纳入标准:①通过穿刺或术后标本免疫组化、荧光原位杂交(Fluorescence in situ hybridization, FISH)检测确诊。②术前一周接受乳腺 MRI 检查,且检查前未进行任何治疗。③MRI 扫描参数及扫描方式统一。排除标准:①图像质量差,影响观察。②病灶平均径线<1 cm。最终 147 例患者纳入研究。

1.2 HER-2 评定标准 免疫组织化学染色 HER-2 评分 0 或+为阴性,评分+++为阳性,评分++为不确定,需进一步做 FISH 检测,有基因扩增的为阳性,无基因扩增的为阴性;另定义 HER-2 评分+或++且

FISH 检测无基因扩增者为 HER-2 低表达。

1.3 MRI 检查方法 采用 Philips Achiva 1.5T MR 扫描仪,8 通道相控阵乳腺专用线圈,患者取俯卧位。DWI 采用平面回波成像序列,参数:TR 12 000 ms, TE 80 ms,层厚 4 mm,层间距 0.4 mm,FOV 320 mm×320 mm, b 值为 0、400 和 800 s/mm²。DCE-MRI 采用 3D 快速梯度回波序列(e-Thrive),参数:TR 7ms, TE 3.4 ms,层数 180 层,共 9 期扫描,时间分辨率 57 s, Time to K0 11s,进行蒙片扫描后,经患者肘静脉以 0.1 mmol/kg 的剂量、2 mL/s 的流速推注钆对比剂,注射 10 mL 生理盐水冲管,在推药 22 s 后启动动态增强扫描。

1.4 数据处理

1.4.1 感兴趣区分割 所有患者的 DWI(b=800 s/mm²)、蒙片(简称 S0)、DCE-MRI 第三期(简称 S3)图像以 DICOM 格式导入 3D Slicer 软件(V4.11, <https://www.slicer.org>),由一名高年资放射诊断医师采用半自动分割的方式先在 DWI 及 S3 图像中勾画肿瘤的 3D 感兴趣区(Region of interest, ROI),再在 DWI 图像中选择信号最高、范围最大的层面及 S3 图像所对应的层面勾画肿瘤的 2D-ROI,有多个病灶的选择最大病灶勾画,然后将所有 ROI 自动向外扩展 5 mm,擦除覆盖胸壁、皮肤及以外的区域,最后将 S3 的 3D 和 2D-ROI 应用于 S0 图像。再由一名低年资放射诊断医师随机抽取 40 例患者的图像重复以上操作,并进行一致性检验。见图 1。

1.4.2 影像组学特征提取 在 3D Slicer 软件中先将 3 个参数图像在 3 个解剖方向上重新采样到 3 mm 的像素间距,再用小波变换滤波、高斯-拉普拉斯滤波器(3,4)进行预处理,使用 Pyradiomics 模块从各参数图像 3D 及 2D-ROI 中分别提取 1 037 个影像组学特征。提取的特征类型包括:一阶统计特征、形态(3D 及 2D)特征、纹理特征、高阶特征。

1.4.3 影像组学特征的筛选及数据处理 使用 FAE 软件(V0.5.8, <https://github.com/salan668/FAE>)进行多种流水线组合构建模型,步骤:①重复随机向上采样,使正、负样本平衡。②使用 3 种特征归一化方法(Z-score、MinMax、Mean)。③使用 2 种特征降

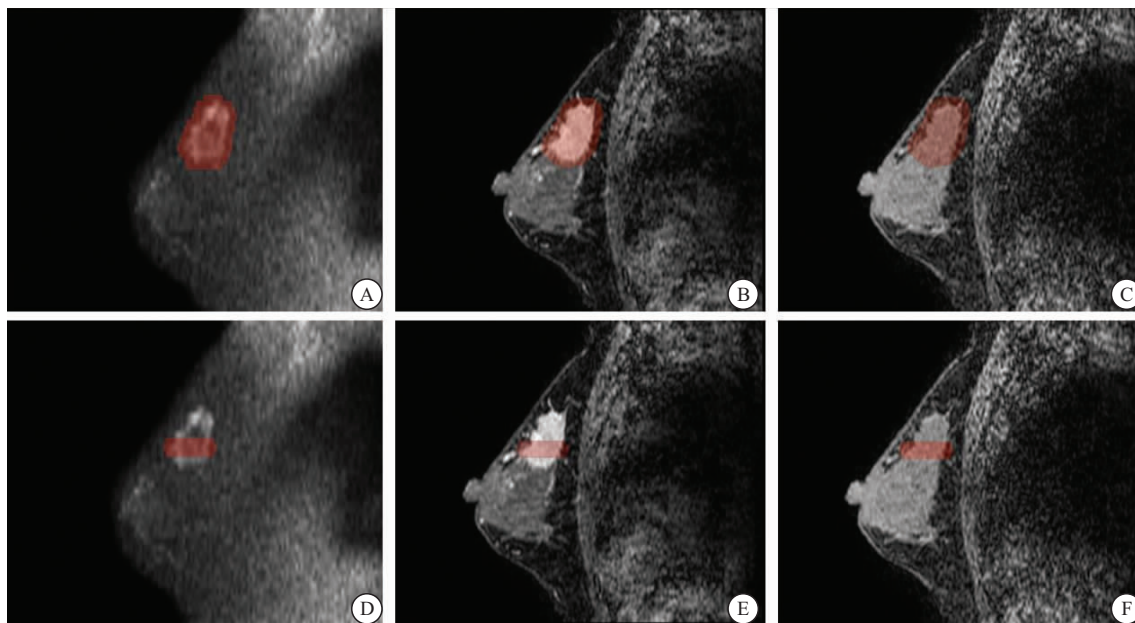


图 1 乳腺癌 MRI 图像感兴趣区的勾画

Figure 1 The sketch of the region of interest in the MRI image of breast cancer

注: A~C 分别为 DWI($b=800 \text{ s/mm}^2$)、S3、S0 图像中勾画瘤内及瘤周的 3D 感兴趣区; D~F 分别为 DWI($b=800 \text{ s/mm}^2$)、S3、S0 图像中勾画瘤内及瘤周的 2D 感兴趣区。

维方法[皮尔森相关系数(Pearson correlation coefficients, PCC)、主成分分析(Principal component analysis, PCA), PCC 系数阈值设定 0.99]。④使用 4 种特征选择方法[方差分析法(Analysis of variance, ANOVA)、克鲁斯卡尔-沃利斯检验(Kruskal-wallis, KW)、递归特征消除法(Recursive feature elimination, RFE)、Relief 算法], 筛选特征数量 1~20 个。使用 10 种分类器[支持向量机(Support vector machine, SVM)、线性判断分析(Linear discriminant analysis, LDA)、逻辑回归(Logistic regression, LR)、自适应提升算法(Adaptive boosting, Adaboost)、高斯过程(Gaussian process, GP)、自编码器(Auto-encoder, AE)、随机森林(Random forest, RF)、逻辑回归-最小绝对值收缩和选择算法(LR-least absolute shrinkage and selection operator, LR-Lasso)、决策树(Decision tree, DT)、朴素贝叶斯(Naive bayes, NB)]建立预测模型, 采用 5 折交叉验证来提高模型稳定性。每个单参数(DWI、S0、S3)组及多参数(S0+S3、S0+DWI、S3+DWI、S0+S3+DWI)组针对不同预测目的各构建 240 条管道。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。年龄等定量变量进行正态性检验, 符合正态分布的用($\bar{x} \pm s$)描述; 定量变量组间差异比较采用独立样本 t 检验(正态分布)或秩和检验(偏态分布)。采用组间相关系数(Intraclass correlation coefficient,

ICC)评价两位医师提取特征的一致性, $ICC > 0.75$ 为一致性好。采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线和曲线下面积(Area under the curve, AUC)评价各模型的预测效能, 定义 $AUC < 0.7$ 、 $0.7 \sim 0.9$ 、 > 0.9 分别为低、中、高效能, 排除过度拟合的模型, 选出测试集 AUC 最高的模型。不同预测模型之间 AUC 的比较采用 *Delong* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 147 例患者均为女性, 年龄 32~77 岁, 平均(51.3 ± 8.7)岁, HER-2 阳性 43 例, 阴性 104 例(含低表达 64 例, 0 表达 40 例)。根据不同的预测目的, 将所有患者按 7:3 的比例随机分为训练集及测试集, 见表 1。

2.2 预测模型效能的评估及比较 两名医师提取的影像学特征组间一致性较好(S3_3D、S0_3D、DWI_3D、S3_2D、S0_2D、DWI_2D 中分别有 98.6%、98.6%、98.5%、87.5%、88.7%、88.1%的特征 $ICC \geq 0.75$), 删除 $ICC < 0.75$ 的特征。任务 1 中, 基于 3D-ROI 的 S0 模型、基于 2D-ROI 的 S0+S3+DWI 模型最优, 见表 2。*Delong* 检验, 基于 3D-ROI 各模型间训练集、测试集的 P 均 > 0.05 ; 基于 2D-ROI 各模型间, 仅训练集 S0+S3+DWI 分别与 S0、DWI 间的 P 值为 0.016、0.033, 余训练集、测试集的 P 均 > 0.05 ; 3D 与 2D 相同参数各模型间训练集、测试集的 P 均 > 0.05 ,

表 1 不同预测目的年龄及正负样本分布情况

Table 1 Age and distribution of positive and negative samples for different prediction purposes

预测项目	HER-2 阳性与阴性(任务 1)			HER-2 低表达与 0 表达(任务 2)			HER-2 低表达和阳性与 0 表达(任务 3)		
	年龄(岁)	正负样本分布		年龄(岁)	正负样本分布		年龄(岁)	正负样本分布	
训练集	51.0±8.0	阳性 n=30	阴性 n=73	51.3±9.3	低表达 n=45	0 表达 n=28	51.9±8.7	低表达和阳性 n=75	0 表达 n=28
测试集	52.3±9.9	阳性 n=13	阴性 n=31	50.6±9.2	低表达 n=19	0 表达 n=12	50.0±8.4	低表达和阳性 n=32	0 表达 n=12
t	-0.76			0.347			1.228		
P	0.45			0.73			0.221		

见表 3~4、图 2。任务 2 中,基于 3D-ROI 的 S3+DWI 模型、基于 2D-ROI 的 S3 模型最优,见表 5。Delong 检验,基于 3D 和 2D-ROI 中各模型间训练集、测试集的 P 均>0.05;3D 与 2D 相同参数各模型间训练集、测试集的 P 均>0.05,见表 3~4、图 3。任务 3 中,基于 3D-ROI 的 DWI 模型、基于 2D-ROI 的 S3+DWI 模

型最优,见表 6。Delong 检验,基于 3D-ROI 各模型间,仅训练集 S3 与 DWI 间 P=0.046,余训练集、测试集的 P 均>0.05;基于 2D-ROI 各模型间训练集、测试集的 P 均>0.05;3D 与 2D 相同参数各模型间训练集、测试集的 P 均>0.05,见表 3~4、图 4。

表 2 筛选出的各参数模型预测 HER-2 阳性与阴性效能比较

Table 2 Comparison of predictive efficacy between HER-2 positive versus negative using the selected parameter models

MRI 参数	管道(归一化降维-特征选择-特征数-分类器)	阈值	训练集				测试集			
			AUC(95%CI)	准确率	灵敏度	特异度	AUC(95%CI)	准确率	灵敏度	特异度
S3_3D	Mean-PCA-RFE-10-LR-Lasso	0.623	0.797 (0.700~0.894)	0.796	0.567	0.890	0.744 (0.560~0.929)	0.750	0.692	0.774
S0_3D	Z-score-PCA-RFE-10-LR	0.468	0.832 (0.755~0.908)	0.757	0.800	0.740	0.829 (0.680~0.977)	0.750	0.769	0.742
DWI_3D	Z-score-PCC-ANOVA-19-SVM	0.415	0.777 (0.678~0.875)	0.718	0.933	0.630	0.707 (0.504~0.910)	0.546	0.692	0.484
S0+S3_3D	Mean-PCC-KW-16-LDA	0.774	0.806 (0.709~0.903)	0.825	0.467	0.875	0.794 (0.646~0.942)	0.727	0.308	0.903
S0+DWI_3D	Z-score-PCA-RFE-14-AE	0.672	0.786 (0.683~0.889)	0.796	0.567	0.890	0.769 (0.599~0.939)	0.773	0.385	0.936
S3+DWI_3D	Mean-PCA-Relief-4-GP	0.496	0.790 (0.682~0.899)	0.757	0.700	0.781	0.744 (0.536~0.953)	0.773	0.692	0.807
S0+S3+DWI_3D	Mean-PCC-KW-15-LDA	0.578	0.819 (0.723~0.915)	0.816	0.600	0.904	0.762 (0.603~0.921)	0.750	0.539	0.839
S3_2D	Mean-PCA-RFE-20-AE	0.486	0.778 (0.682~0.874)	0.68	0.833	0.616	0.725 (0.573~0.876)	0.705	0.615	0.742
S0_2D	MinMax-PCC-Relief-8-LDA	0.604	0.708 (0.594~0.822)	0.786	0.367	0.959	0.702 (0.533~0.871)	0.727	0.308	0.903
DWI_2D	MinMax-PCC-Relief-20-SVM	0.505	0.762 (0.662~0.861)	0.738	0.667	0.767	0.727 (0.551~0.903)	0.750	0.615	0.807
S0+S3_2D	Mean-PCC-RFE-19-AE	0.488	0.820 (0.729~0.911)	0.806	0.633	0.877	0.772 (0.618~0.926)	0.705	0.385	0.839
S0+DWI_2D	Z-score-PCC-RFE-5-GP	0.532	0.823 (0.729~0.917)	0.816	0.733	0.849	0.774 (0.637~0.911)	0.682	0.769	0.645
S3+DWI_2D	Z-score-PCA-RFE-2-GP	0.491	0.783 (0.695~0.871)	0.689	0.900	0.603	0.782 (0.641~0.923)	0.705	0.846	0.645
S0+S3+DWI_2D	Mean-PCA-Relief-7-GP	0.509	0.882 (0.812~0.951)	0.825	0.733	0.863	0.846 (0.733~0.959)	0.750	0.539	0.839

表 3 3D 和 2D-ROI 中各参数组最优模型预测不同任务 AUC 间的比较(Delong 检验)

Table 3 Comparison of AUC predictions between different tasks using the optimal model for each parameter group in 3D and 2D-ROI (Delong test)

MRI 参数	训练集 P 值						测试集 P 值					
	3D-ROI			2D-ROI			3D-ROI			2D-ROI		
	test 1	test 2	test 3	test 1	test 2	test 3	test 1	test 2	test 3	test 1	test 2	test 3
S3 and S0	0.512	0.892	0.974	0.339	0.287	0.909	0.170	0.880	0.956	0.822	0.510	0.896
S3 and DWI	0.722	0.984	0.046	0.829	0.722	0.290	0.643	1.000	0.270	0.983	0.969	0.577
S3 and S0+S3	0.892	0.835	0.558	0.406	0.211	0.765	0.551	0.935	0.837	0.589	0.418	1.000
S3 and S0+DWI	0.879	0.206	0.549	0.443	0.730	0.915	0.798	0.669	0.717	0.653	0.615	0.838
S3 and S3+DWI	0.898	0.226	0.119	0.934	0.308	0.121	1.000	0.533	0.701	0.543	0.601	0.257
S0 and DWI	0.288	0.884	0.080	0.513	0.190	0.320	0.162	0.883	0.344	0.834	0.491	0.533
S0 and S0+S3	0.637	0.836	0.219	0.089	0.844	0.647	0.640	0.503	0.774	0.465	0.864	0.725
S0 and S0+DWI	0.491	0.199	0.522	0.104	0.471	0.988	0.496	0.503	0.618	0.448	0.833	0.680
S0 and S3+DWI	0.509	0.216	0.255	0.309	0.926	0.119	0.430	0.497	0.676	0.387	0.810	0.307
DWI and S0+S3	0.611	0.809	0.249	0.425	0.145	0.169	0.332	0.941	0.418	0.679	0.397	0.615
DWI and S0+DWI	0.891	0.210	0.162	0.417	0.510	0.233	0.583	0.542	0.523	0.687	0.607	0.629
DWI and S3+DWI	0.796	0.225	0.500	0.761	0.225	0.555	0.738	0.500	0.599	0.614	0.588	0.617
S0+S3 and S0+DWI	0.720	0.238	0.873	0.954	0.384	0.643	0.806	0.706	0.706	0.981	0.645	0.812
S0+S3 and S3+DWI	0.825	0.254	0.554	0.556	0.789	0.064	0.687	0.614	0.745	0.919	0.764	0.354
S0+DWI and S3+DWI	0.951	0.957	0.342	0.544	0.439	0.152	0.848	0.890	0.927	0.928	1.000	0.442
S0+S3+DWI and S3	0.734	0.200	0.300	0.088	0.463	0.505	0.849	0.808	0.554	0.212	0.697	0.688
S0+S3+DWI and S0	0.817	0.271	0.285	0.016	0.637	0.517	0.370	0.756	0.406	0.140	0.645	0.608
S0+S3+DWI and DWI	0.448	0.201	0.308	0.033	0.336	0.613	0.574	0.807	0.684	0.272	0.699	0.814
S0+S3+DWI and S0+S3	0.396	0.271	0.747	0.277	0.573	0.315	0.163	0.902	0.413	0.441	0.646	0.707
S0+S3+DWI and S0+DWI	0.544	0.934	0.184	0.339	0.659	0.506	0.941	0.816	0.103	0.398	0.879	0.756
S0+S3+DWI and S3+DWI	0.686	0.979	0.653	0.064	0.496	0.261	0.894	0.744	0.779	0.528	0.727	0.528

表 4 3D 与 2D-ROI 间相同参数组最优模型预测不同任务 AUC 的比较(Delong 检验)

Table 4 Comparison of AUC prediction for different tasks using the optimal model with the same parameter group between 3D and 2D-ROI (Delong test)

预测任务	训练集/ 测试集	P 值						
		S3	S0	DWI	S0+S3	S0+DWI	S3+DWI	S0+S3+DWI
test 1	训练集	0.793	0.051	0.840	0.783	0.605	0.910	0.316
	测试集	0.819	0.229	0.890	0.793	0.961	0.733	0.362
test 2	训练集	0.367	0.636	0.226	0.481	0.398	0.147	0.253
	测试集	0.625	0.921	0.622	0.667	0.644	0.472	0.886
test 3	训练集	0.714	0.755	0.377	0.222	0.419	0.856	0.582
	测试集	0.681	0.556	0.542	0.544	0.335	0.784	0.613

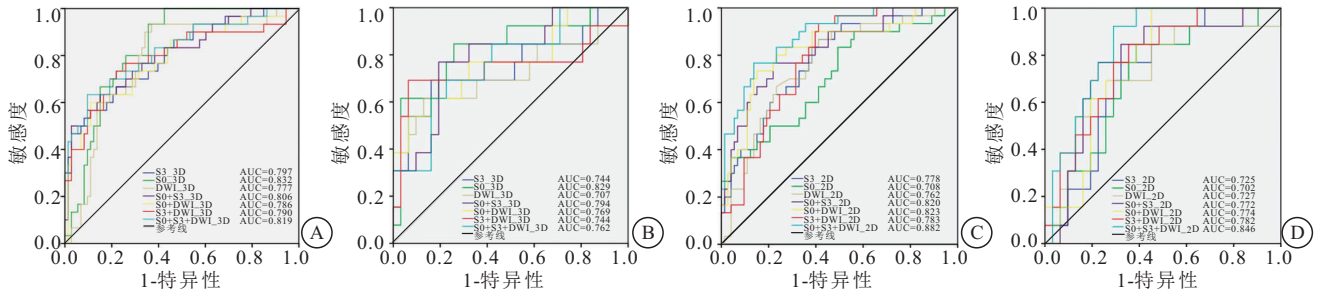


图 2 各参数模型在任务 1 下 ROC 曲线的比较

Figure 2 Comparison of ROC curves of various parameter models in task 1

注:A、B 为 3D-ROI 中各参数模型训练集和测试集 ROC 曲线间的比较;C、D 为 2D-ROI 中各参数模型训练集和测试集 ROC 曲线间的比较。

表 5 筛选出的各参数模型预测 HER-2 低表达与 0 表达效能比较

Table 5 Comparison of predictive efficacy between HER-2low expression versus zero expression using the selected parameter models

MRI 参数	管道(归一化降维-特征选择-特征数-分类器)	阈值	训练集				测试集			
			AUC(95%CI)	准确率	灵敏度	特异度	AUC(95%CI)	准确率	灵敏度	特异度
S3_3D	Z-score-PCA-KW-1-GP	0.423	0.779 (0.669~0.890)	0.767	0.800	0.714	0.776 (0.610~0.942)	0.613	0.684	0.500
S0_3D	Z-score-PCC-KW-3-GP	0.457	0.790 (0.681~0.898)	0.767	0.867	0.607	0.759 (0.569~0.949)	0.710	0.790	0.583
DWI_3D	MinMax-PCC-RFE-19-AE	0.495	0.781 (0.664~0.898)	0.781	0.867	0.623	0.776 (0.613~0.940)	0.645	0.737	0.500
S0+S3_3D	Z-score-PCC-KW-3-GP	0.447	0.794 (0.689~0.900)	0.753	0.800	0.679	0.785 (0.600~0.970)	0.710	0.840	0.500
S0+DWI_3D	Z-score-PCC-RFE-11-SVM	0.511	0.870 (0.779~0.961)	0.863	0.867	0.857	0.829 (0.669~0.989)	0.710	0.684	0.750
S3+DWI_3D	Mean-PCA-KW-13-NB	0.411	0.867 (0.780~0.953)	0.856	0.889	0.750	0.846 (0.677~1.000)	0.774	0.895	0.583
S0+S3+DWI_3D	Z-score-PCC-RFE-19-AE	0.475	0.865 (0.780~0.951)	0.808	0.733	0.929	0.803 (0.637~0.969)	0.774	0.737	0.833
S3_2D	Mean-PCA-RFE-8-LDA	0.594	0.840 (0.752~0.929)	0.767	0.689	0.893	0.829 (0.665~0.993)	0.742	0.632	0.717
S0_2D	Mean-PCC-KW-20-LR	0.449	0.763 (0.644~0.882)	0.726	0.756	0.679	0.746 (0.555~0.937)	0.742	0.842	0.583
DWI_2D	Mean-PCA-RFE-20-NB	0.473	0.863 (0.774~0.951)	0.849	0.867	0.821	0.825 (0.679~0.970)	0.742	0.895	0.500
S0+S3_2D	Mean-PCC-RFE-12-AE	0.505	0.751 (0.638~0.864)	0.685	0.600	0.821	0.728 (0.545~0.911)	0.677	0.684	0.667
S0+DWI_2D	Z-score-PCA-KW-16-AE	0.661	0.817 (0.723~0.912)	0.753	0.622	0.964	0.768 (0.594~0.942)	0.581	0.364	0.917
S3+DWI_2D	Z-score-PCC-KW-13-LR	0.652	0.768 (0.657~0.879)	0.658	0.489	0.929	0.768 (0.600~0.935)	0.677	0.474	1.000
S0+S3+DWI_2D	Z-score-PCC-KW-12-LR	0.490	0.787 (0.677~0.898)	0.740	0.778	0.679	0.785 (0.622~0.948)	0.677	0.684	0.667

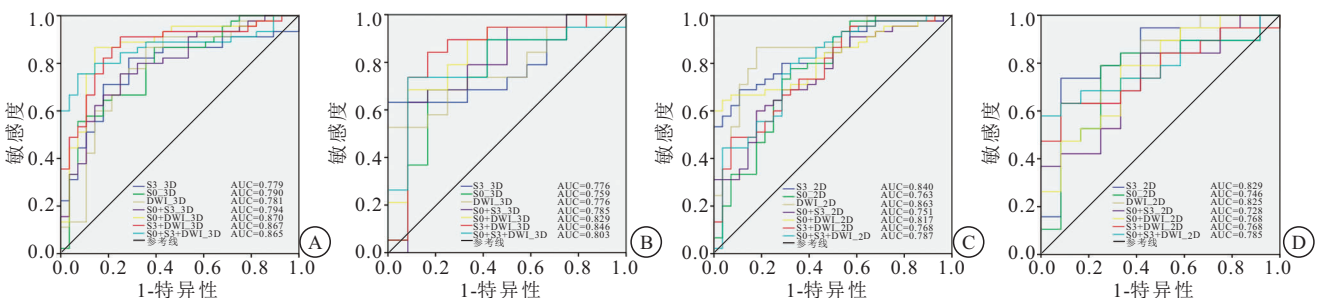


图 3 各参数模型在任务 2 下 ROC 曲线的比较

Figure 3 Comparison of ROC curves of various parameter models in task 2

注:A、B 为 3D-ROI 中各参数模型训练集和测试集 ROC 曲线间的比较;C、D 为 2D-ROI 中各参数模型训练集和测试集 ROC 曲线间的比较。

表 6 筛选出的各参数模型预测 HER-2 低表达和阳性与 0 表达效能比较

Table 6 Comparison of predictive efficacy between HER-2 low expression and positive versus zero expression using the selected parameter models

MRI 参数	管道(归一化-降维-特征选择-特征数-分类器)	阈值	训练集				测试集			
			AUC(95%CI)	准确率	灵敏度	特异度	AUC(95%CI)	准确率	灵敏度	特异度
S3_3D	Z-score-PCC-Relief-19-LR-Lasso	0.471	0.781 (0.683~0.880)	0.748	0.773	0.679	0.776 (0.627~0.925)	0.705	0.719	0.667
S0_3D	Mean-PCC-ANOVA-20-LR	0.431	0.784 (0.682~0.885)	0.796	0.853	0.643	0.781 (0.643~0.920)	0.682	0.781	0.417
DWI_3D	Mean-PCA-RFE-20-SVM	0.377	0.891 (0.828~0.954)	0.854	0.893	0.750	0.870 (0.747~0.993)	0.841	0.875	0.750
S0+S3_3D	Z-score-PCC-ANOVA-19-LR-Lasso	0.412	0.824 (0.730~0.917)	0.825	0.893	0.643	0.794 (0.656~0.933)	0.727	0.813	0.500
S0+DWI_3D	Mean-PCC-ANOVA-18-LDA	0.602	0.816 (0.730~0.903)	0.709	0.667	0.821	0.815 (0.674~0.956)	0.750	0.719	0.833
S3+DWI_3D	Mean-PCC-RFE-13-LR-Lasso	0.501	0.857 (0.773~0.941)	0.796	0.773	0.857	0.820 (0.661~0.980)	0.727	0.656	0.917
S0+S3+DWI_3D	Mean-PCC-ANOVA-19-LDA	0.498	0.839 (0.755~0.923)	0.767	0.760	0.786	0.836 (0.705~0.967)	0.750	0.781	0.667
S3_2D	Z-score-PCA-KW-13-AE	0.519	0.758 (0.657~0.859)	0.699	0.613	0.929	0.740 (0.565~0.914)	0.591	0.500	0.833
S0_2D	MinMax-PCA-KW-13-AE	0.491	0.765 (0.666~0.863)	0.728	0.707	0.786	0.727 (0.546~0.907)	0.682	0.688	0.667
DWI_2D	Z-score-PCA-KW-20-NB	0.354	0.836 (0.741~0.931)	0.806	0.827	0.750	0.810 (0.648~0.972)	0.750	0.813	0.583
S0+S3_2D	MinMax-PCA-KW-14-AE	0.589	0.740 (0.637~0.844)	0.689	0.613	0.893	0.740 (0.555~0.924)	0.546	0.469	0.750
S0+DWI_2D	Mean-PCA-KW-16-LR	0.518	0.766 (0.659~0.873)	0.728	0.733	0.714	0.763 (0.599~0.927)	0.682	0.656	0.750
S3+DWI_2D	Mean-PCC-RFE-6-NB	0.680	0.866 (0.792~0.940)	0.728	0.653	0.929	0.846 (0.724~0.969)	0.659	0.563	0.917
S0+S3+DWI_2D	Z-score-PCC-RFE-2-GP	0.445	0.808 (0.718~0.899)	0.748	0.747	0.705	0.792 (0.641~0.942)	0.614	0.625	0.583

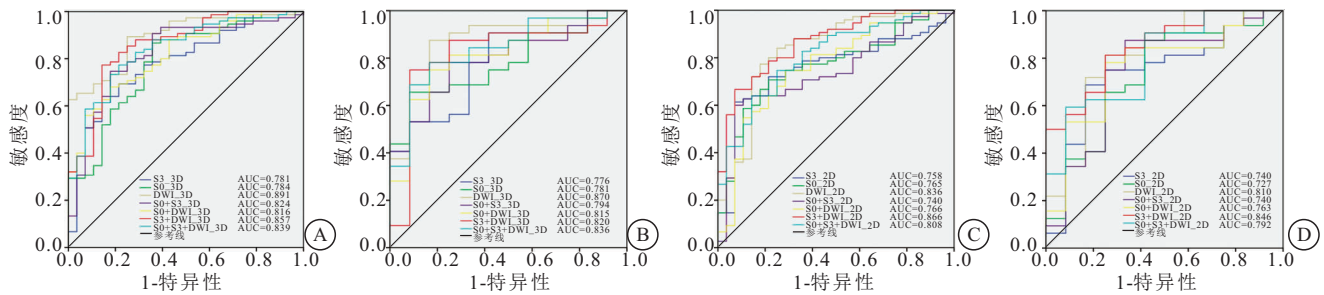


图 4 各参数模型在任务 3 下 ROC 曲线的比较

Figure 4 Comparison of ROC curves of various parameter models in task 3

注:A、B为3D-ROI中各参数模型训练集和测试集ROC曲线间的比较;C、D为2D-ROI中各参数模型训练集和测试集ROC曲线间的比较。

3 讨论

乳腺癌分子分型中以 Luminal 型(约占 70%)最多见,其中 Luminal B 型 HER-2 阳性亚型(约占 8%)需要在内分泌治疗和化疗的基础上加入抗 HER-2 靶向药物治疗,与 Luminal A 型和 Luminal B 型 HER-2 阴性亚型治疗方式存在差异,既往影像组学研究中未将 Luminal B 型 HER-2 阳性和阴性亚型区分开。随着新型抗体-药物结合物的发展,HER-2 低表达(约占 45%~55%)已被提出作为一种新的亚型,治疗效果得到改善,较 HER-2 0 表达具有独特的临床生物学特征,不同的病理完全缓解和预后^[6-12]。本研究基于多参数 MRI 图像提取 3D 及 2D 影像组学特征构建模型,在预测 Luminal 型乳腺癌 HER-2 阳性与阴性、低表达与 0 表达、低表达和阳性与 0 表达等方面均达到中度效能,在术前指导临床诊疗工作方面有着重要的意义。

既往影像组学研究中,在预测乳腺癌 HER-2 阳性与阴性方面,顾银银等^[13]和王新宇等^[14]基于 DCE-MRI 的测试集 AUC 分别为 0.870、0.794,李周丽

等^[4]基于 DCE-MRI、DWI 及 T2WI 压脂的最佳测试集 AUC 为 0.810;在预测 HER-2 低表达与阳性方面,陈贤飞等^[10]基于 DCE-MRI 和 Ramtohul 等^[8]基于 DCE-MRI(3D)联合 T2WI(2D)的测试集 AUC 分别为 0.770、0.800;在预测 HER-2 低表达与 0 表达方面,Ramtohul 等^[8]基于 DCE-MRI(3D)联合 T2WI(2D)和Bian 等^[6]基于 DCE-MRI 联合 ADC 的测试集 AUC 分别为 0.790、0.776。本研究同样选择了 DCE-MRI 及 DWI 序列并达到相似的预测效能,因乳腺癌具有较强的血管依赖性,DCE-MRI 能反应肿瘤血流灌注及血管通透性的情况,DWI 与肿瘤细胞增多、细胞外间隙减少并限制水分子扩散运动有关,故 DCE-MRI、DWI 能用于肿瘤微环境的评估^[15-17];以上多参数研究中均表明联合参数模型效能优于单参数模型,但本研究结果与之存在差异,部分单参数模型效能优于联合参数模型。王福倩等^[18]研究认为联合多参数构建模型由于过于庞大,冗余因素增加,不一定能增加模型效能,甚至会降低效能;另外本研究不局限于一条固定的数据处理及模型构建方法,因不同的数据

处理方法及分类器适用于不同的研究目的,对同一研究目的而言,不同的参数组、数据处理方法及分类器又会影响模型的效能^[13]。故本研究针对不同的研究任务使用多种流水线组合构建多个模型,力求选出不同参数组适用的最优模型。

多数学者认为乳腺癌周围水肿区域可能存在与肿瘤生物学特征相关的信息,如血管生成、淋巴管和血管的瘤周浸润以及间质反应等^[6,18-20],使用瘤内和瘤周联合 ROI 特征构建的模型 AUC 最高,但关于瘤周扩展最佳范围仍存在争议, Li 等^[21]、Bian 等^[6]采取瘤周扩展 4 mm 预测 HER-2 阳性与阴性测试集最佳 AUC 分别为 0.713、0.778,张成孟等^[19]采取瘤周扩展 5 mm 测试集最佳 AUC 为 0.780,吴韧等^[22]采取瘤周扩展 2、4、6、8 mm 预测三阴性乳腺癌均具有中等预测效能,瘤周扩展 6 mm 范围最佳,测试集 AUC 为 0.881。本研究采取以上居中的瘤周扩展范围 5 mm 并达到了相似的效果。

绝大多数学者认为 3D-ROI 模型优于 2D^[23-24]。Xu 等^[25]和 Xie 等^[26]研究表明 3D 和 2D 都具有一定的预测效能,但 3D 优于 2D、提取特征更稳健,2D 特征不能代表整个肿瘤的异质性,但以上不是关于乳腺癌和分子分型的研究,相关研究甚少。本研究基于 3D 和 2D-ROI 针对不同目的建立的所有模型均具有中等预测效能,且 3D 与 2D 相同参数模型间预测效能不具有统计学差异,甚至部分 2D 模型的 AUC 还高于 3D,原因可能为:①勾画 2D-ROI 与以往研究选择 DCE-MRI 肿瘤最大层面不同,本研究选择最大 b 值 DWI 中信号最高、范围最大的层面为参考,因为该层面肿瘤细胞数量丰富、水分子扩散受限最明显,是最能反应肿瘤异质性的层面。②本研究 2D-ROI 为瘤内及瘤周,瘤周 5 mm 是包含所有方向的扩展,所以不再是单一层面而是多个层面,包含了更多的肿瘤异质性信息。2D-ROI 的勾画相对于 3D 更容易也更节省时间,但 2D-ROI 的组间一致性较 3D 稍差,原因可能为 2D 层面的选择存在一定的主观差异。

本研究的局限性:①单中心研究,样本量较小,正负样本不平衡,缺乏外部数据集验证。②所使用的 MRI 参数不够丰富,加入其他参数能否提升模型效能有待进一步研究。

4 结论

基于多参数 MRI 影像组学 3D 及 2D 特征构建的模型能有效的预测乳腺癌 HER-2 表达状态,为临床术前无创评估、选择治疗策略、判断预后提供了可行的方法。

【参考文献】

- [1] 郑荣寿,张思维,孙可欣,等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2023,45(3):212-220.
- [2] 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.
- [3] 张能英,陈保林,吕俊远,等. 曲妥珠单抗生物类似药联合帕妥珠单抗新辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌的疗效和安全性[J]. 遵义医科大学学报,2023,46(7):665-672.
- [4] 李周丽,陈基明,高静,等. MRI 影像组学模型术前预测乳腺癌人表皮生长因子受体 2 表达状态的价值[J]. 磁共振成像,2023,14(4):82-88.
- [5] 孙榕,聂生东,魏珑. 基于磁共振图像的乳腺癌分子分型研究进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2021, 40(4): 493-502.
- [6] BIAN X Q, DU S Y, YUE Z B, *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): 1603-1614.
- [7] GUO Y, XIE X, TANG W, *et al.* Noninvasive identification of HER2-low-positive status by MRI-based deep learning radiomics predicts the disease-free survival of patients with breast cancer [J]. Eur Radiol,2024,34(2):899-913.
- [8] RAMTOHUL T, DJERROUDI L, LISSAVALID E, *et al.* Multiparametric MRI and radiomics for the prediction of HER2-zero, -low, and -positive breast cancers[J]. Radiology, 2023, 308(2): e222646.
- [9] 吴先华,韩江涛,卿建兵,等. 术前 2D 超声及弹性成像在乳腺癌肿块体积测量中的价值研究[J]. 影像科学与光化学, 2025, 43(1):35-40.
- [10] 陈贤飞,李蕊蕊,刘旭东,等. 探讨 DCE-MR 影像组学预测模型鉴别 HER2 低表达与 HER2 阳性乳腺癌的应用价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2023, 21(10): 87-90.
- [11] 段帅,地力木拉提·艾斯木吐拉,郭晨明,等. HER-2 低表达与 HER-2 阴性早期乳腺癌临床与病理特征及 NACT 效果对比[J]. 西部医学, 2024, 36(2): 262-267.
- [12] 杨柳,谢瑞,刘锦平. 人表皮生长因子受体 2 低表达乳腺癌的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2024, 21(3): 170-175.
- [13] 顾银银,丁承宗,王玉,等. 基于不同机器学习算法所构动态对比增强 MRI 影像组学模型预测乳腺癌 HER-2 表达的研究[J]. 实用放射学杂志,2023,39(11):1787-1791.
- [14] 王新宇,宁刚,吴艇帆,等. 基于动态对比增强 MRI 影像组学 3D 特征预测乳腺癌分子标志物表达状态的初步研究[J]. 实用放射学杂志, 2021, 37(12): 1981-1984.
- [15] 谢飞跃,林竹强,张庭庭. MRI 定量参数对不同乳腺癌分子亚型的鉴别诊断价值研究[J]. 实用放射学杂志, 2022, 38(12): 1976-1981.
- [16] ZHANG Y, ZHU Y F, 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.
- [17] 张丁懿,黄小华,沈梦伊,等. MRI 影像组学预测非特殊型浸润性乳腺癌分子分型的价值[J]. 磁共振成像, 2024, 15(3): 100-106.

- 湿性关节炎的早期诊断价值研究[J]. 中国医学创新, 2022, 19(1): 121-124.
- [6] BERTHAM D P, TAN A L, BOOTH A, *et al.* Repeatability of quantitative MRI in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Radiography*, 2022, 28(3): 831-837.
- [7] ZHAO J M, CHEN X, CHENG K, *et al.* Anserine and glucosamine supplementation attenuates the levels of inflammatory markers in rats with rheumatoid arthritis[J]. *AMB Express*, 2020, 10(1): 57.
- [8] 王晓亮, 郑伟, 赵娜, 等. 类风湿关节炎患者血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平及其与免疫功能指标的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 71-75.
- [9] NIELSEN M A, KØSTER D, GREISEN S, *et al.* Increased synovial galectin-3 induce inflammatory fibroblast activation and osteoclastogenesis in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2023, 52(1): 33-41.
- [10] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [11] 栗占国, 张卓莉, 李小霞, 等. 2008 年美国风湿病学会 (ACR) 年会学术动态 [J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(12): 855-857.
- [12] 姬东波, 杨珊珊. 血清中抗核周因子 (APF), 抗角蛋白抗体 (AKA) 及抗环瓜氨酸多肽 (CCP) 抗体在类风湿性关节炎 (RA) 诊断中的应用价值 [J]. 航空航天医学杂志, 2024, 35(1): 54-57.
- [13] 刘亚静, 徐胜珍, 武智强, 等. 系统免疫炎症指数对肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿关节炎的疗效预测价值 [J]. 西部医学, 2023, 35(3): 432-437.
- [14] PETROVSKÁ N, PRAJZLEROVÁ K, VENCOSK 闾 Euclid ExtraiCp J, *et al.* The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: from risk factors to prevention of arthritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(5): 102797.
- [15] ZHAO J N, GUO S C, SCHRODI S J, *et al.* Molecular and cellular heterogeneity in rheumatoid arthritis: mechanisms and clinical implications [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 790122.
- [16] CAO Y, YANG Y, HU Q F, *et al.* Identification of potential drug targets for rheumatoid arthritis from genetic insights: a Mendelian randomization study [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 616.
- [17] 张新飞, 朱晶晶, 袁冬健, 等. 彩色多普勒肌骨超声、磁共振成像 (MRI) 在类风湿性关节炎的膝关节病变中的诊断价值 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2023, 21(7): 169-171.
- [18] 韩超哲, 赫梓廷. 类风湿关节炎中核磁共振技术应用的研究进展 [J]. 实用放射学杂志, 2022, 38(12): 2069-2072.
- [19] 庄利东, 陈曦, 陈妍文, 等. MRI 联合血清 GABARAPL2、ZNF706 和 WIBG 对早期类风湿关节炎的诊断价值分析 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2019, 11(10): 131-135.
- [20] DEN HOLLANDER N K, VERSTAPPEN M, SIDHU N, *et al.* Hand and foot MRI in contemporary undifferentiated arthritis: in which patients is MRI valuable to detect rheumatoid arthritis early? A large prospective study [J]. *Rheumatology*, 2022, 61(10): 3963-3973.
- [21] TRIGUERO-MARTÍNEZ A, DE LA FUENTE H, MONTES N, *et al.* Validation of galectin-1 as potential diagnostic biomarker of early rheumatoid arthritis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17799.
- [22] MENDEZ-HUERGO S P, HOCKL P F, STUPIRSKI J C, *et al.* Clinical relevance of galectin-1 and galectin-3 in rheumatoid arthritis patients; differential regulation and correlation with disease activity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3057.
- [23] PEDERSEN K, NIELSEN M A, JUUL-MADSEN K, *et al.* Galectin-3 interacts with PD-1 and counteracts the PD-1 pathway-driven regulation of T cell and osteoclast activity in Rheumatoid Arthritis [J]. *Scand J Immunol*, 2023, 97(2): e13245.
- [24] PEDERSEN J M, HANSEN A S, SKEJØ C, *et al.* Lymphocyte activation gene 3 is increased and affects cytokine production in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 97.
- [25] 施凯兵, 张小飞, 周振宇, 等. 血小板裂解液联合骨髓干细胞治疗对大鼠膝关节滑膜组织 TRAF6、Gal-3 mRNA 及蛋白的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(13): 1356-1359.

(收稿日期: 2024-06-03; 修回日期: 2024-08-09; 编辑: 黎仕娟)

(上接第 614 页)

- [18] 王福倩, 王帅, 毛锡金, 等. 机器学习基于乳腺癌瘤内、瘤周多模态 MRI 影像组学特征预测 Ki-67 表达的研究 [J]. 实用放射学杂志, 2023, 39(10): 1606-1610.
- [19] 张成孟, 丁治民, 陈鹏, 等. 基于 DCE-MRI 瘤内及瘤周影像组学联合 TIC 分型及 Ki-67 预测乳腺癌患者 HER-2 表达 [J]. 磁共振成像, 2023, 14(4): 68-75.
- [20] 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): 132-137.
- [21] LI C L, SONG L R, YIN J D. 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.
- [22] 吴朝, 李新宇, 陈随, 等. 基于动态增强 MRI 瘤内和瘤周的影像组学模型在预测三阴性乳腺癌的诊断价值 [J]. 医学研究与创
- 伤救治, 2023, 36(4): 375-381.
- [23] 刘晓东, 王新宇, 宁刚. MRI 影像组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.
- [24] 赵以惠, 陈艾琪, 杜小萌, 等. 3D-MRI 影像组学特征与肿块型乳腺癌分子分型相关性分析 [J]. 临床放射学杂志, 2023, 42(9): 1442-1446.
- [25] XU L, YANG P F, YEN E A, *et al.* A multi-organ cancer study of the classification performance using 2D and 3D image features in radiomics analysis [J]. *Phys Med Biol*, 2019, 64(21): 215009.
- [26] XIE X J, LIU S Y, CHEN J Y, *et al.* Development of unenhanced CT-based imaging signature for BAP1 mutation status prediction in malignant pleural mesothelioma: consideration of 2D and 3D segmentation [J]. *Lung Cancer*, 2021, 157: 30-39.

(收稿日期: 2024-04-17; 修回日期: 2024-05-23; 编辑: 黎仕娟)