

• 临床研究 •

基于剪切波弹性成像的列线图预测乳腺癌 HER-2 表达的应用价值

周柳荫, 周毅, 潘颖, 吴爱芬, 卢伟业, 陈述政

【摘要】目的 探讨基于剪切波弹性成像(SWE)的列线图预测人类表皮生长因子受体 2(HER-2)表达的价值。**方法** 回顾性收集丽水市中心医院收治的乳腺癌患者 339 例,均在术前接受 SWE 检查。按照 7 : 3 比例将患者随机分为训练集(237 例)和验证集(102 例)。对术前 SWE 图像进行感兴趣区域分割和特征提取,通过降维获得最优特征,并计算影像组学评分(Rad-score)。单因素及多因素 Logistic 回归筛选临床、病理、超声图像特征和 Rad-score 中的危险因素,并构建列线图。采用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线、决策曲线对列线图的诊断性能和临床实用性进行评估。**结果** 多因素分析显示肿瘤最大径、硬环征、腋窝淋巴结状态和 Rad-score 是预测 HER-2 状态的独立危险因素,并基于上述因素构建列线图。该列线图在预测 HER-2 状态方面表现出较好的性能,训练集和验证集的 AUC 分别为 0.901、0.882。校准曲线和决策曲线表明,其具有良好的一致性和临床适用性。**结论** 基于 SWE 的列线图能够准确预测乳腺癌 HER-2 表达状态,为无创制定个体化治疗策略提供参考依据。

【关键词】 影像组学;乳腺癌;人类表皮生长因子受体 2;剪切波弹性成像

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.09.008

【中图分类号】 R737.9;R445 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)09-1147-04

人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阳性乳腺癌占有乳腺癌的 15%~20%,与强侵袭性、高复发率密切相关^[1]。抗 HER-2 药物的广泛应用显著改善了 HER-2 阳性患者的预后和生存率^[2]。准确评估 HER-2 水平对于临床决策和改善预后至关重要。目前,HER-2 水平检测主要依赖于手术切除或穿刺活检后的免疫组化(immunohistochemistry, IHC)。然而,这些有创检查可能增加并发症和经济负担。超声检查是术前评估乳腺疾病的首选方法,最大径、形状不规则、边缘毛刺、微钙化等已被证实与 HER-2 表达有一定的相关性^[3],但这些征象评估大多依赖于操作医师的主观经验。剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)通过量化剪切波在组织中的传播速度,为乳腺肿瘤的诊断提供额外信息。影像组学能够自动从医学影像中提取海量特征,对患者进行客观全面分析^[4]。已有研究证实超声影像组学在识别乳腺癌 HER-2 状态的可行性,但多基于灰阶超声图像^[5-6],尚未深入探

索 SWE 影像组学在识别 HER-2 状态的潜在价值。本研究探讨基于 SWE 的列线图在术前预测乳腺癌 HER-2 的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2018 年 4 月至 2024 年 1 月在丽水市中心医院经病理证实的乳腺癌患者。纳入标准:(1)单发病灶,(2)术前 2 周内完成接受 SWE 检查,(3)临床和病理资料完整。排除标准:(1)SWE 检查前接受放疗;(2)SWE 检查前接受穿刺活检;(3)IHC 结果缺失;(4)当 IHC 评分为“2+”时,未进一步行荧光原位杂交(FISH)。最终纳入 339 例,均为女性;年龄 26~88 岁,平均(54.1±12.6)岁。按照 7 : 3 比例将患者随机分为训练集($n=237$)和验证集($n=102$)。本研究获得丽水市中心医院伦理委员会科研伦理小组批准,豁免/免除知情同意。

1.2 方法

1.2.1 超声检查和图像评估 采用迈瑞 Resona 9 型超声诊断仪,配备 L14-6 高频线阵探头,频率 4~9 MHz。患者取仰卧位或侧卧位,双手上举,充分暴露双侧乳房及腋窝。在肿瘤最大径切面显示最清晰时切换至 SWE 模式,速度标尺小于 180 kPa,取样框范

基金项目: 吴阶平医学基金会乳腺肿瘤治疗专项(320.6750.2021-10-61)

作者单位: 323000 浙江省丽水,丽水市中心医院

通信作者: 陈述政, Email: dr.susan@163.com

围包括肿物及其边界,以及周围正常腺体组织和脂肪组织,点击激发键进行激发,弹性图像显示出来之后调换至质量模式,质量图像整体为绿色或黄色时表示图像质量较佳可以选用,选取质量较佳的图像,重复3次并存储相关图像。记录肿瘤最大径($< 2\text{ cm}$ 或 $\geq 2\text{ cm}$)、硬环征(无或有)、乳腺影像报告和数据系统(BI-RADS)分级(3、4a、4b、4c或5)和腋窝淋巴结状态(阴性或阳性)。硬环征指肿瘤边缘相较于周围正常乳腺组织呈现红色或黄色,且分布呈环状或半环状。若初次未能观察到硬环征,应调低量程再次检查;如在观察过程中硬环征出现,记录相应图像。腋窝淋巴结阳性应至少满足下列标准之一:(1)皮质厚度 $> 3\text{ mm}$, (2)长径/短径 > 2 , (3)淋巴门消失, (4)非淋巴门型血流, (5)淋巴结内微钙化^[7]。上述指标有2名分别具有6年和10年以上乳腺诊断经验的超声科医师独立评估,当结果存有争议时,由另1名经验丰富的超声医师判定最终结果。

1.2.2 临床病理资料收集 从电子病历系统收集患者的基线资料,包括年龄、绝经状态和病理类型。采用IHC分析HER-2表达水平,IHC评分“3+”为阳性,评分“0”或“1+”为阴性。当评分“2+”时,进一步行FISH评估基因扩增,如果比率 ≥ 2.0 ,则为阳性^[8]。

1.2.3 SWE 图像检查 由1名具有6年以上乳腺诊断经验的超声科医师使用ITK-SNAP软件手动分割肿瘤。在SWE图像的最大横断面上绘制感兴趣区域(ROI),沿着肿瘤的可见边界绘制,尽可能包含整个肿瘤区域,见图1。2周后,随机选取30例患者病灶,由上述医师和另1名具有10年以上乳腺诊断经验的超声科医师再次进行勾画,采用组内相关系数(ICC)评价观察者内及观察者间的可重复性。

利用Pyradiomics软件包从每个ROI中提取1218个放射组学特征,包括9个形状特征、234个一阶统计特征和975个纹理特征。纹理特征的提取基于5种纹理矩阵,包括灰度共生矩阵(Glcm)、灰度运行长度矩阵(Glrlm)、灰度大小区域矩阵(Glszm)、灰度依赖矩阵(Gldm)和邻域灰度差矩阵(Ngtdm)。由两位不知情的超声医师对特征进行Z-Score标准化,并使用Pearson分析剔除相关系数(r 值)高于0.85的高相关性特征,进一步利用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)算法及十折交叉验证筛选与HER-2

表达相关的非零系数特征。通过线性加权影像组学特征系数计算影像组学评分(Rad-score)。

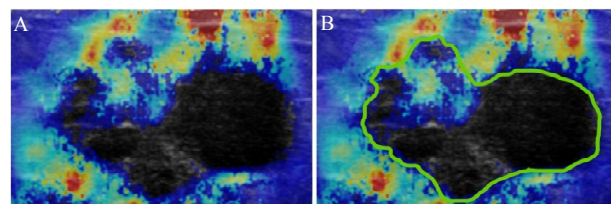
1.3 统计方法 采用SPSS 26.0和R4.1.2软件进行分析。连续变量以均数 $\pm$ 标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;分类变量以频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验;影响因素分析采用多因素Logistic回归分析;诊断性能分析采用受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度和准确度;通过校准曲线和决策曲线分析(DCA)评估模型的稳定性和临床适用性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 训练集和验证集中分别有77例(32.5%)和33例(32.4%)乳腺癌患者HER-2阳性表达。训练集中,HER-2阴性组与HER-2阳性组患者在肿瘤最大径、病理类型、硬环征、腋窝淋巴结状态差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

2.2 特征筛选 特征提取的观察者内和观察者间现性均较好(ICC分别为0.813~0.926、0.787~0.861)。经Pearson及LASSO回归降维选择后,得到8个强相关的影像组学特征,见图2、表2。Rad-score在训练集和验证集中的分布见图3。

2.3 列线图构建和验证 多因素分析显示,肿瘤最大径、硬环征、腋窝淋巴结状态和Rad-score是预测HER-2状态的独立危险因素(均 $P < 0.05$),见表3。基于上述指标建立列线图,见图4。ROC显示,训练集AUC为0.901,敏感度、特异度和准确度分别为83.36%、81.57%和81.99%;验证集AUC为0.882,敏感度、特异度和准确度分别为81.09%、79.08%和79.68%,见图5A~B。校准曲线显示,在训练集和验证集中列线图的预测和实际结果之间均显示出良好的一致性,见图5C~D。Hosmer-Lemeshow检验表明其拟合度良好,0.05~0.98的阈值范围内能提

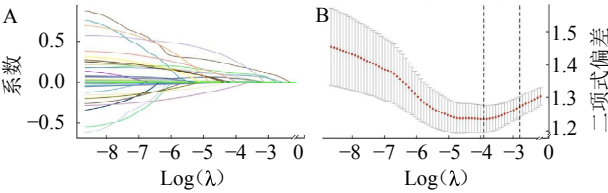


注:A为原始SWE图像,B为手动分割图像。SWE为剪切波弹性成像

图1 感兴趣区域勾画示意图

表 1 训练集 HER-2 阴性组与 HER-2 阳性组一般资料比较				
项目	HER2 阴性 (n=160)	HER2 阳性 (n=77)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄(岁)	52.4±10.8	51.2±11.6	(0.78)	> 0.05
月经状态[例(%)]			0.18	> 0.05
未绝经	64(40.0)	33(42.9)		
绝经	96(60.0)	44(57.1)		
肿瘤最大径[例(%)]			20.53	< 0.05
< 2 cm	106(66.2)	27(35.1)		
≥ 2 cm	54(33.8)	50(64.9)		
病理类型[例(%)]			8.49	< 0.05
导管原位癌	25(15.6)	3(3.8)		
浸润性导管癌	124(77.5)	67(87.1)		
浸润性小叶癌	2(1.3)	2(2.6)		
其他	9(5.6)	5(6.5)		
硬环征[例(%)]			37.24	< 0.05
无	119(74.4)	20(25.9)		
有	41(25.6)	57(74.1)		
BI-RADS 分级[例(%)]			5.42	> 0.05
3	2(1.3)	0		
4a	57(35.6)	21(27.3)		
4b	55(34.4)	25(32.5)		
4c	33(20.6)	18(23.3)		
5	13(8.1)	13(16.9)		
腋窝淋巴结状态[例(%)]			10.25	< 0.05
阴性	132(82.5)	49(63.6)		
阳性	28(17.5)	28(36.4)		

注:HER-2 为人表皮生长因子受体 2



注:A 为 LASSO 系数图,B 为 LASSO 回归交叉验证图

图 2 影像组学特征筛选

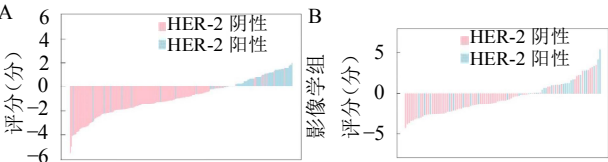
供更高的净效益,见图 6。

3 讨论

准确识别乳腺癌 HER-2 表达水平对指导临床决策和改善患者预后至关重要。本研究结果显示,结合 SWE 影像组学特征和临床危险因素(包括肿瘤最大径、硬环征和腋窝淋巴结状态)的列线图模型有优异的诊断性能,在训练集和验证集的 AUC 分别为 0.901、0.882。此外,校准曲线和 DCA 结果显示,该列线图具有较好的校准度和临床实用性。

作为一种新型的组织硬度检测技术,SWE 在评估乳腺癌 HER-2 表达方面显示出良好的应用前景。

表 2 最优影像组学特征及相关系数		
序号	影像组学特征	相关系数
1	waveletLL_Ngtdm_Busyness	0.123
2	waveletLL_Glszm_ZoneEntropy	0.023
3	waveletLL_Glcm_Idmn	0.121
4	waveletHH_Glszm_ZonePercentage	-0.246
5	waveletHL_Glszm_ZoneEntropy	0.201
6	waveletHL_Firstorder_InterquartileRange	0.026
7	Original_Ngtdm_Strength	0.011
8	Original_Glszm_LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	0.121

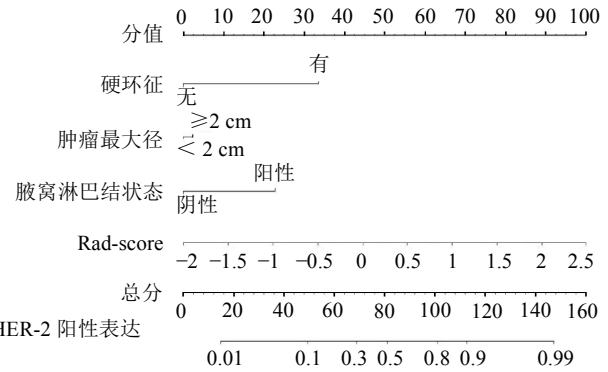


注:A 为训练集,B 为验证集。HER-2 为人表皮生长因子受体 2

图 3 影像组学评分分布图

表 3 训练集中乳腺癌患者 HER-2 状态的多因素回归分析			
变量	β 值	OR 值(95%CI)	P 值
肿瘤最大径	0.882	2.415(1.022 ~ 5.706)	< 0.05
硬环征	1.539	4.659(1.913 ~ 11.343)	< 0.05
腋窝淋巴结状态	1.167	3.212(1.239 ~ 8.327)	< 0.05
Rad-score	0.100	1.105(1.075 ~ 1.136)	< 0.05

注:Rad-score 为影像组学评分,HER-2 为人表皮生长因子受体 2

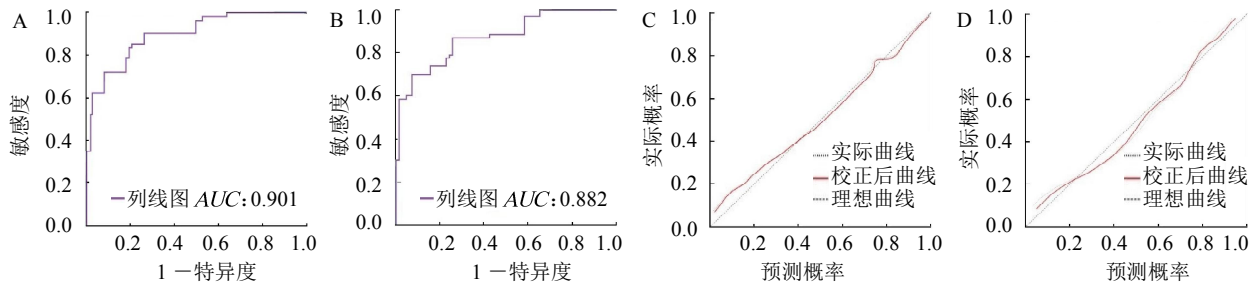


注:Rad-score 为影像组学评分,HER-2 为人表皮生长因子受体 2

图 4 预测乳腺癌 HER-2 表达状态的列线图模型

SWE 的定量指标与乳腺癌 HER-2 表达具有明显相关性^[9-10]。然而,SWE 的测量受多种因素影响,仅用该指标识别乳腺癌患者 HER-2 表达存有一定争议。影像组学作为精准医疗领域快速发展的一种方法,已成为连接医学影像与个体化医疗之间的桥梁。本研究从每个乳腺肿瘤的 SWE 图像中提取 1 218 个影像组学特征,最终筛选得到 8 个与 HER-2 表达强相关的特征。影像组学特征可作为评估 HER-2 表达的潜在生物学标志物,为临床决策提供帮助。

本研究多因素分析发现,肿瘤最大径、硬环征和腋窝淋巴结状态是预测乳腺癌患者 HER-2 表达的危险因素(均 $P < 0.05$)。HER-2 阳性患者腋窝淋巴



注:A 为训练集 ROC 曲线;B 为验证集 ROC 曲线;C 为训练集校准曲线;D 为验证集校准曲线

图5 列线图模型的 ROC 曲线和校准曲线

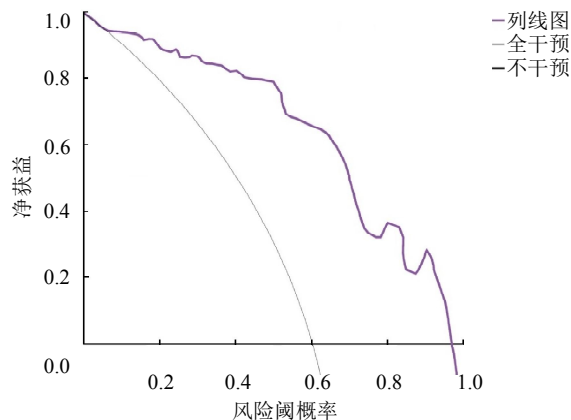


图6 列线图模型的决策曲线分析

结转移的发生率明显高于 HER-2 阴性组患者,这与祁永富等^[11]研究结论一致。推测其原因可能在于 HER-2 蛋白分子不仅通过增加细胞的有丝分裂活性促进肿瘤的增殖和分化,同时还可提高细胞的迁移能力,使得其阳性表达与乳腺癌的发展进程及转移能力直接相关^[11]。硬环征指乳腺肿块周边呈环状硬度增高,是乳腺癌的特异性表现。本研究 HER-2 阳性患者容易观察到硬环征,这可能是 HER-2 阳性组肿瘤多呈浸润性生长、血供丰富且侵袭性强,而这类乳腺癌往往具有更大的硬度。此外,HER-2 阳性表达时,癌细胞增殖能力强,肿瘤细胞生长旺盛^[12]。

综上所述,基于 SWE 图像的影像组学特征联合临床危险因素建立的列线图模型具有良好的诊断效能,为临床医师制定精准化和个体化的乳腺癌治疗方案提供了有力的参考,有望避免不必要的穿刺活检。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 周柳荫:数据收集、整理及部分论文撰写;周毅、潘颖:实验操作、论文主体撰写;吴爱芬、卢伟业:数据统计学分析;陈述政:研究指导、经费支持

参 考 文 献

[1] BHATTACHARJEE A, RAJENDRA J, DIKSHIT R, et al. HER2

- borderline is a negative prognostic factor for primary malignant breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 181(1): 225-231.
- [2] WILDIERS H, TRYFONIDIS K, DAL LAGO L, et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): An open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(3): 323-336.
- [3] 朱阳阳,聂芳,吕文豪,等.乳腺癌常规超声及超声造影特征与 HER-2 表达的相关性研究[J].中国超声医学杂志,2020,36(7):606-609.
- [4] GILLIESR J, KINAHANP E, HRICAK H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577.
- [5] 鲜锋,周畅,韦力,等.超声影像组学模型对乳腺癌人表皮生长因子受体 2 表达的预测价值[J].浙江医学,2023,45(23):2486-2490.
- [6] GUO Y H, WU J F, WANG Y L, et al. Development and validation of an ultrasound-based radiomics nomogram for identifying HER2 status in patients with breast carcinoma[J]. Diagnostics, 2022, 12(12): 3130.
- [7] ECANOWJ S, ABE H, NEWSTEADG M, et al. Axillary staging of breast cancer: What the radiologist should know[J]. Radiographics, 2013, 33(6): 1589-1612.
- [8] GOLDHIRSCH A, WOODW C, COATESA 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.
- [9] AUF W, GHAI S, LUF I, et al. Quantitative shear wave elastography: Correlation with prognostic histologic features and immunohistochemical biomarkers of breast cancer[J]. Acad Radiol, 2015, 22(3): 269-277.
- [10] LIU H, WAN J, XU G, et al. Conventional US and 2-D shear wave elastography of virtual touch tissue imaging quantification: Correlation with immunohistochemical subtypes of breast cancer[J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 45(10): 2612-2622.
- [11] 祁永富,邱金霞,李彩英,等.ER 阴性乳腺癌靶 X 线征象与 PR、C-erbB-2 和 P53 表达的相关性[J].河北医药,2019,41(11): 1722-1725.
- [12] 叶芬,王丽萍.超声显像特征与乳腺癌组织中 HER-2 表达的关系研究[J].实用癌症杂志,2020,35(1):50-52.

收稿日期:2024-04-23

(本文编辑:孙海儿)