



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250445
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250445
China Journal of General Surgery, 2026, 35(5):897-906.

· 乳腺与甲状腺外科专题研究 ·

基于双能量CT定量参数的浸润性乳腺癌 Ki-67 高表达 预测模型构建

华帮江^{1,2}, 杨浩³, 赵宸瑾³, 沈小程⁴, 李芳芳⁵, 杨宏伟¹, 牟德武¹, 杜松丽⁶, 杨磊¹, 陈茂山¹

(四川省遂宁市中心医院 1. 乳腺甲状腺外科 4. 放射影像科 5. 手术麻醉部 6. 病理科, 四川 遂宁 629000; 2. 四川省兴文县人民医院 普通外科, 四川 宜宾 644400; 3. 成都中医药大学, 四川 成都 611137)

摘要

背景与目的: Ki-67 是反映乳腺癌细胞增殖活性的重要指标, 与患者预后评估及治疗方案制定密切相关。目前, Ki-67 主要依赖病理免疫组织化学检测, 缺乏稳定有效的无创评估方法。本研究旨在基于双能量CT (DECT) 定量参数构建列线图模型, 预测浸润性乳腺癌的 Ki-67 表达水平。

方法: 前瞻性纳入 2023 年 10 月—2024 年 6 月遂宁市中心医院收治的 128 例经病理证实的浸润性乳腺癌患者。采用免疫组织化学法检测 Ki-67 表达, 并以 20% 为界分为高表达组 (85 例) 和低表达组 (43 例)。收集 DECT 平扫期、动脉期及静脉期定量参数, 包括能谱曲线斜率 (λ)、碘浓度 (IC)、标准化碘浓度 (NIC)、有效原子序数 (Z_{eff})、标准化有效原子序数 (NZ_{eff}) 及肿瘤-动脉碘浓度增强分数 (TAIF)。采用 ROC 曲线分析各参数的预测效能, 继而通过 Boruta 算法筛选特征变量, 并基于筛选出的变量建立 Logistic 回归预测模型, 最终绘制列线图。采用 Bootstrap 重抽样进行内部验证, 并通过 ROC 曲线、校准曲线及临床决策曲线 (DCA) 评价模型性能。

结果: Ki-67 高表达组在平扫期 λ 、动脉期 λ 、动脉期 IC、动脉期 NIC、动脉期 Z_{eff} 、动脉期 NZ_{eff} 、静脉期 NIC、静脉期 Z_{eff} 及 TAIF 等参数方面均高于低表达组 (均 $P < 0.05$)。ROC 分析显示, 各 DECT 参数均具有一定预测能力, 其中动脉期 IC 预测效能最佳 ($\text{AUC} = 0.721$)。Boruta 算法最终筛选出 TAIF、动脉期 Z_{eff} 、动脉期 IC、动脉期 λ 及静脉期 λ 共五个变量构建预测模型。模型内部验证 AUC 为 0.818 (95% $\text{CI} = 0.728 \sim 0.900$), Hosmer-Lemeshow 检验显示模型拟合良好 ($P = 0.312$), DCA 提示模型在较宽阈值范围内具有较好的临床净获益。

结论: 基于 DECT 定量参数构建的列线图模型可较准确地预测浸润性乳腺癌 Ki-67 高表达状态, 为乳腺癌无创分子特征评估及临床决策提供参考依据。

关键词

乳腺肿瘤; Ki-67 抗原; 双能量 CT; 列线图

中图分类号: R737.9

基金项目: 四川省卫生健康委员会科技基金资助项目 (23LCYJ003); 超声医学工程国家重点实验室开放课题基金资助项目 (2021KFKT015); 四川省遂宁市数据局“人工智能+医疗健康”专项基金资助项目 (SNAI2025H0009)。

收稿日期: 2025-08-08; **修订日期:** 2025-10-11。

作者简介: 华帮江, 四川省遂宁市中心医院硕士研究生/四川省兴文县人民医院住院医师, 主要从事乳腺肿瘤影像诊断方面的研究。

通信作者: 陈茂山, Email: snscms@126.com; 杨宏伟, Email: yhwshnch@163.com

Development of a prediction model for high Ki-67 expression in invasive breast cancer based on dual-energy CT quantitative parameters

HUA Bangjiang^{1,2}, YANG Hao³, ZHAO Chenjin³, SHEN Xiaocheng⁴, LI Fangfang⁵, YANG Hongwei¹, MOU Dewu¹, DU Songli⁶, YANG Lei¹, CHEN Maoshan¹

(1. Department of Breast and Thyroid Surgery 4. Department of Radiology and Imaging 5. Department of Surgical Anesthesia 6. Department of Pathology, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China; 2. Department of General Surgery, People's Hospital of Xingwen County, Yibin, Sichuan 644400, China; 3. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

Abstract

Background and Aims: Ki-67 is an important biomarker reflecting proliferative activity in breast cancer and plays a critical role in prognosis evaluation and treatment decision-making. Currently, Ki-67 assessment mainly relies on invasive immunohistochemical examination, and effective non-invasive evaluation methods remain limited. This study aimed to develop a nomogram based on dual-energy computed tomography (DECT) quantitative parameters for predicting Ki-67 expression in invasive breast cancer.

Methods: A total of 128 patients with pathologically confirmed invasive breast cancer who underwent DECT examination at Suining Central Hospital between October 2023 and June 2024 were prospectively enrolled. According to a Ki-67 cutoff value of 20%, patients were classified into a high-expression group ($n=85$) and a low-expression group ($n=43$). Quantitative DECT parameters from the non-contrast, arterial, and venous phases were collected, including spectral curve slope (λ), iodine concentration (IC), normalized iodine concentration (NIC), effective atomic number (Z_{eff}), normalized effective atomic number (NZ_{eff}), and tumor-arterial iodine fraction (TAIF). Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to evaluate the predictive performance of each parameter. Subsequently, the Boruta algorithm was employed to select feature variables, and a logistic regression model was constructed to develop a nomogram. Internal validation was performed using Bootstrap resampling, and model performance was evaluated by ROC analysis, calibration curves, and decision curve analysis (DCA).

Results: Compared with the low-expression group, the high Ki-67 expression group showed significantly higher values in non-contrast λ , arterial-phase λ , arterial-phase IC, arterial-phase NIC, arterial-phase Z_{eff} , arterial-phase NZ_{eff} , venous-phase NIC, venous-phase Z_{eff} , and TAIF (all $P<0.05$). ROC analysis demonstrated that all DECT quantitative parameters had predictive value for Ki-67 expression, among which arterial-phase IC showed the best performance ($\text{AUC}=0.721$). Five variables, including TAIF, arterial-phase Z_{eff} , arterial-phase IC, arterial-phase λ , and venous-phase λ , were selected to establish the prediction model. Internal validation showed that the model achieved an AUC of 0.818 (95% $CI=0.728-0.900$). The calibration curve demonstrated good agreement between predicted and observed probabilities (Hosmer-Lemeshow test, $P=0.312$), and DCA indicated favorable clinical utility across a wide range of threshold probabilities.

Conclusion: The nomogram based on DECT quantitative parameters can effectively predict high Ki-67 expression in invasive breast cancer and may provide a useful non-invasive tool for molecular characterization and clinical decision-making.

Key words

Breast Neoplasms; Ki-67 Antigen; Dual-Energy CT; Nomograms

CLC number: R737.9

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其发病率和病死率在中国女性中呈持续上升趋势,严重危害女性身心健康^[1-2]。随着乳腺癌诊疗技术的不断进步,治疗已进入基于分子亚型的分类诊疗时代,临床上根据癌灶分子特征进行风险评估和制定诊疗方案^[3]。增殖指数 Ki-67 是反映乳腺癌增殖活跃性的重要指标,可用于评估预后和治疗敏感性^[4-5]。目前, Ki-67 主要通过病理免疫组织化学法检测,该方法需要有创操作,存在费用高、耗时长、稳定性差以及难以反复评估等局限性^[6]。因此,无创且快速地判断 Ki-67 表达水平对于指导临床决策具有极为重要的意义。

双能量 CT (dual-energy computed tomography, DECT) 通过 2 种不同能量范围的组合探测器分离出具有相近衰减轮廓的组织,实现物质分解,并借助能谱成像的后处理软件提供多参数影像^[7-8]。DECT 不仅在成像上具有独特优势,还能提供与多种癌症分子特征显著相关的定量数据^[9-11]。本研究旨在利用乳腺癌灶 DECT 定量参数联合临床特征构建列线图模型来预测 Ki-67 表达水平,为临床快速且重复性地判断 Ki-67 表达水平提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用前瞻性诊断准确性研究设计,研究方案通过四川省遂宁市中心医院科研伦理委员会审批(编号: KYLLKS20230121),研究的设计、实施和报告遵照诊断准确性研究报告(Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies, STARD)规范和针对个体的预后或诊断多因素预测模型报告规范(Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis, TRIPOD)声明^[12-13]。

1.2 病例来源

2023 年 10 月—2024 年 6 月,在四川省遂宁市中心医院前瞻性入组经病理诊断为浸润性乳腺癌的患者。纳入标准如下:(1)女性;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)乳房病灶经临床诊断为乳腺癌,且拟行病理活检;(4)患者自愿参加本研究并签署《知情同意书》。排除标准如下:(1)不适合或无法完成 DECT 检查;(2)炎性乳腺癌;(3)病理证实为良性或原位癌;(4)DECT 图像及临床病理资料不完整。最

终,共有 128 例患者(128 个癌灶)纳入分析。

1.3 仪器与检查方法

采用 GE Revolution 256 排 CT 进行胸部平扫及动、静脉双期增强扫描,扫描范围为胸廓入口至肺底。扫描参数设置如下:管电压 80/140 kV (0.5 s) 瞬时切换,采用宝石能谱成像(GSI) Assist 模式,噪声指数 11,探测器宽度 80 mm,球管转速 0.5 s/周,螺距 0.992:1,层厚与层间距均为 5 mm。对比剂使用碘普罗胺(370 mgI/mL),剂量为 1.2 mL/kg,通过肘正中静脉高压注射器团注,流率 3~4 mL/s。扫描流程为:先进行平扫,随后在对比剂注射后 30 s 和 60 s 分别行动脉期和静脉期 DECT 扫描。三期图像采集完成后,传输至 GE ADW4.6 (GE Medical Systems) 系统进行图像后处理,获取虚拟平扫图像、三期 40~140 keV 虚拟单能量图像、动脉期和静脉期碘浓度(iodine concentration, IC)图像、动脉期和静脉期有效原子序数(Z_{eff})图像。所有图像重组的层厚及层间距均为 1.25 mm。

1.4 图像分析

由临床和病理医生共同确定乳房病灶位置,随后由 2 名经验丰富(工作时间 ≥ 5 年)的乳腺专业放射科医生对感兴趣区域(region of interest, ROI)进行勾画。ROI 勾画要求选取病灶的最大截面,避开囊变、坏死或钙化区域(图 1)。测量和计算 DECT 定量参数如下:(1)在 40~140 keV 虚拟单能级下,分别测量平扫期、动脉期和静脉期癌灶的 CT 值,计算三期对应的能谱曲线斜率(λ),公式为: $\lambda = (40 \text{ keV CT 值} - 70 \text{ keV CT 值}) / 30$;(2)分别测量动脉期和静脉期癌灶及同层面降主动脉 IC,计算动、静脉期的标准化碘浓度(normalized iodine concentration, NIC),公式为: $\text{NIC} = \text{癌灶 IC} / \text{降主动脉 IC}$;(3)分别测量动脉期和静脉期癌灶及同层面降主动脉的 Z_{eff} ,计算动、静脉期标准化有效原子序数(normalized Z_{eff} , NZ_{eff}),公式为: $NZ_{\text{eff}} = \text{癌灶 } Z_{\text{eff}} / \text{降主动脉 } Z_{\text{eff}}$;(4)计算肿瘤-动脉碘浓度增强分数(TAIF),公式为: $\text{TAIF} = (\text{癌灶动脉期 IC} - \text{癌灶静脉期 IC}) / (\text{降主动脉动脉期 IC} - \text{降主动脉静脉期 IC})$ 。

1.5 临床及病理资料

收集患者的年龄、身高、体质量、月经状态、肿瘤大小、病理类型、组织学分级、TNM 分期、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受

体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 以及Ki-67等资料。病理类型划分为浸润性癌非特殊类型 (浸润性导管癌, Invasive ductal carcinoma, IDC) 和其他类型。采用免疫组化法检测癌灶ER、PR、HER2和Ki-67的表达状态。ER和PR的阳性定义均为阳性细胞率 $\geq 1\%$; HER2免疫组化检测结果为0或1+定为阴性、3+定为阳性, 2+时

进一步加做荧光原位杂交检测HER2基因有无扩增, 基因扩增为阳性, 基因无扩增为阴性; Ki-67以阳性细胞率20%为截断值分为高表达组 ($>20\%$) 和低表达组 ($\leq 20\%$)。所有病理检测均在遂宁市中心医院病理科完成, 并经2名高年资病理医生 (专科病理工作时间 ≥ 5 年) 评估。

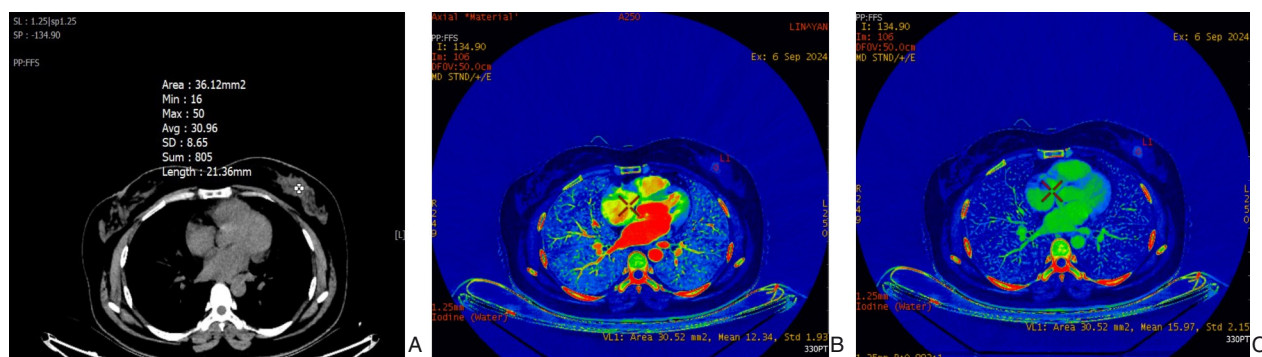


图1 DECT检查乳房病灶的ROI勾画

Figure 1 ROI delineation of breast lesions on DECT images

A: 平扫期; B: 动脉期碘图; C: 静脉期碘图

A: Non-contrast phase; B: Arterial-phase iodine map; C: Venous-phase iodine map

1.6 统计学处理

采用Shapiro-Wilk检验对数值变量进行正态性检验, 符合正态分布的变量使用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布变量使用中位数 (四分位间距) [M (IQR)] 进行统计描述, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。使用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 DECT 定量参数对 Ki-67 高、低表达的预测能力, 并根据 Youden 指数计算最佳截断值将参数转换为二分类变量。采用 Boruta 算法筛选 Ki-67 高、低表达的预测变量, 采用方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 分析预测变量间是否存在共线性。基于二分类 Logistic 回归构建预测模型, 使用列线图对预测模型进行可视化。使用重抽样法 (Bootstrap=1 000) 对预测模型进行评价, 使用 ROC 曲线及曲线下面积 (area under the curve, AUC) 值、校准曲线及 Hosmer-Lemeshow 检验、临床决策分析 (decision curve analysis, DCA) 曲线分别评估模型的区分度、校准度和临床适用度。所有统计分析均采用双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$,

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。所有统计分析和作图均使用 R 软件 (v4.3.1) 完成。

2 结果

2.1 纳入病例特征

共纳入 128 例患者, 年龄 28~82 岁, 平均 (53.75 ± 10.88) 岁, 其中绝经前 56 例 (43.75%), 绝经后 72 例 (56.25%)。乳腺癌 TNM 分期: I 期 16 例 (12.50%)、II 期 77 例 (60.16%)、III 期 27 例 (21.09%) 和 IV 期 8 例 (6.25%)。ER、PR 和 HER2 的阳性率分别为 75.00%、66.41% 和 18.75%。Ki-67 高表达组 85 例 (66.41%)、低表达组 43 例 (33.59%), 两组间的组织学分级、ER、PR 分布差异有统计学意义 (均 $P<0.05$) (表 1)。

2.2 DECT 定量参数与 Ki-67 表达水平的关系

在乳腺癌 Ki-67 高、低表达组间, DECT 定量参数平扫期 λ 、动脉期 λ 、动脉期 IC、动脉期 NIC、动脉期 Z_{eff} 、动脉期 NZ_{eff} 、静脉期 NIC、静脉期 Z_{eff} 以及 TAIF 的分布差异有统计学意义 (均 $P<0.05$); 而静脉期 λ 、静脉期 IC 和静脉期 NZ_{eff} 的分布差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 2)。

表 1 乳腺癌 Ki-67 高表达组与低表达组临床病理特征比较

Table 1 Comparison of clinicopathological features between high- and low- Ki-67 expression of breast cancer

临床病理特征	低表达组(n=43)	高表达组(n=85)	χ^2/Z	P
年龄[岁,n(%)]				
28~50	11(25.58)	39(45.88)	5.154	0.076
>50~60	19(44.19)	25(29.41)		
>60~82	13(30.23)	21(24.71)		
月经状态[n(%)]				
绝经前	14(32.56)	42(49.41)	3.296	0.069
绝经后	29(67.44)	43(50.59)		
BMI [kg/m ² ,M(IQR)]	24.32(22.48~28.00)	25.00(22.83~27.24)	-0.613	0.540
病理类型[n(%)]				
IDC	37(86.05)	72(84.71)	0.041	0.840
其他	6(13.95)	13(15.29)		
肿瘤大小[mm,M(IQR)]	27(20~30)	27(20~38)	-1.336	0.182
组织学分级[n(%)]				
G1	4(9.30)	1(1.18)	26.136	<0.001
G2	29(67.44)	30(35.29)		
G3	1(2.33)	34(40.00)		
未知	9(20.93)	20(23.53)		
TNM 分期[n(%)]				
I	4(9.30)	12(14.12)	2.698	0.489
II	29(67.44)	48(56.47)		
III	9(20.93)	18(21.18)		
IV	1(2.33)	7(8.24)		
ER 状态[n(%)]				
阴性	2(4.65)	30(35.29)	14.300	<0.001
阳性	41(95.35)	55(64.71)		
PR 状态[n(%)]				
阴性	8(18.60)	35(41.18)	6.521	0.011
阳性	35(81.40)	50(58.81)		
HER2 状态[n(%)]				
阴性	36(83.72)	68(80.00)	0.260	0.610
阳性	7(16.28)	17(20.00)		

表 2 Ki-67 高、低表达乳腺癌 DECT 定量参数比较

Table 2 Comparative analysis of quantitative DECT parameters between high and low Ki-67 expression in breast cancer

DECT 定量参数	低表达组(n=43)	高表达组(n=85)	t/Z	P
平扫期 λ [M(IQR)]	1.47(1.14~2.79)	1.68(1.39~1.85)	-2.432	0.015
动脉期 $\lambda(\bar{x} \pm s)$	2.83±0.98	3.48±0.86	-3.877	0.000
静脉期 λ [M(IQR)]	3.87(3.21~4.36)	4.12(3.66~4.75)	-1.806	0.071
动脉期 IC($\bar{x} \pm s$)	14.76±5.2	18.55±4.47	-4.261	<0.001
动脉期 NIC [M(IQR)]	0.11(0.10~0.16)	0.15(0.12~0.18)	-3.665	0.000
动脉期 Zeff($\bar{x} \pm s$)	8.48±0.29	8.69±0.24	-4.294	<0.001
动脉期 NZeff($\bar{x} \pm s$)	0.70±0.04	0.71±0.03	-2.373	0.019
静脉期 IC [M(IQR)]	20.30(16.57~23.15)	21.87(19.45~25.15)	-1.889	0.059
静脉期 NIC($\bar{x} \pm s$)	0.41±0.09	0.45±0.11	-2.215	0.029
静脉期 Zeff($\bar{x} \pm s$)	8.78±0.28	8.88±0.26	-1.998	0.048
静脉期 NZeff($\bar{x} \pm s$)	0.88±0.03	0.88±0.03	-1.164	0.247
TAIF [M(IQR)]	-0.07(-0.12~-0.05)	-0.06(-0.08~-0.02)	-2.867	0.004

2.3 DECT 定量参数预测Ki-67表达水平

经ROC 曲线分析，所有DECT定量参数对Ki-67 的表达水平均具有一定的区分能力，其AUC 值范围为0.589~0.721。其中，动脉期IC 的区分能力最强，而静脉期NZe_{ff}的区分能力最弱（图2）。基于最大Youden 指数，计算每个DECT 定量参数区分Ki-67 高、低表达组的最佳截断值，并计算对应AUC、准确率、敏感度、特异度、阳性预测值（positive predictive value，PPV）和阴性预测值（negative predictive value，NPV），具体结果见表3。

2.4 Ki-67表达水平预测模型构建

采用Boruta 法筛选出五个变量（TAIF、动脉期Ze_{ff}、动脉期IC、动脉期λ、静脉期λ）为关键预测变量（图3A），VIF 分析显示预测变量间不存在明显共线性（均VIF<5）（图3B）。使用筛选变量基于多因素二分类Logistic 回归构建预测模型，并绘制列线图。在列线图中，每个预测变量根据其状态有对应分值（points），将所有预测变量的分值相加得到总分，在总分线（total points）根据总分确定的位置对应预测线（probability）的数值即为模型预测的Ki-67 高表达的概率（图3C）。

2.5 预测模型验证

采用Bootstrap 法对预测模型进行内部重抽样验证，结果显示该模型对Ki-67 高、低表达具有较高

的区分能力，其AUC 为0.818（95% CI=0.728~0.900）（图4A）。根据最大Youden 指数计算模型最佳预测效能概率截断值为46.64%，混淆矩阵计算对应准确率、敏感度、特异度、PPV 和NPV 分别为82.03%、55.81%、95.29%、85.71% 和81.00%（图4B）。校准曲线显示模型预测概率与实际概率高度吻合，Hosmer-Lemeshow 检验差异无统计学意义（P=0.312）（图4C）。DCA 曲线显示，在模型预测概率约为12%~79% 的范围内具有良好的临床适用性（图4D）。

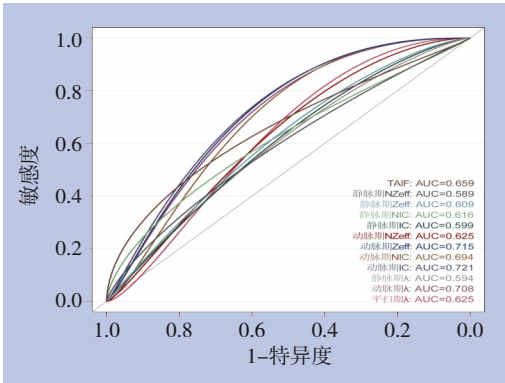


图2 DECT 定量参数预测乳腺癌 Ki-67 表达水平的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curves of DECT quantitative parameters for predicting Ki-67 expression in breast cancer

表3 DECT 定量参数对乳腺癌 Ki-67 高、低表达的预测效能

Table 3 Predictive efficacy of DECT quantitative parameters for high- and low- Ki-67 expression levels in breast cancer

定量参数指标	AUC(95% CI)	截断值	准确率(%)	敏感度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)
平扫期λ	0.632(0.523~0.741)	1.54	65.63	65.88	65.12	78.87	49.12
动脉期λ	0.722(0.621~0.824)	2.74	76.56	85.88	58.14	80.22	67.57
静脉期λ	0.598(0.492~0.704)	3.98	58.59	57.65	60.47	74.24	41.94
动脉期IC	0.733(0.634~0.833)	14.74	77.34	85.88	60.47	81.11	68.42
动脉期NIC	0.698(0.593~0.804)	0.12	75.55	87.06	51.17	77.89	66.67
动脉期Ze _{ff}	0.730(0.629~0.830)	8.47	77.34	85.88	60.47	81.11	68.42
动脉期NZe _{ff}	0.613(0.505~0.722)	0.69	70.31	84.71	41.86	74.23	58.06
静脉期IC	0.603(0.496~0.709)	21.26	59.38	57.65	62.28	75.38	42.86
静脉期NIC	0.618(0.519~0.718)	0.48	54.69	41.18	81.40	81.40	41.18
静脉期Ze _{ff}	0.622(0.516~0.728)	8.86	59.38	55.29	67.44	77.05	43.28
静脉期NZe _{ff}	0.564(0.461~0.668)	0.90	48.44	32.94	79.07	75.68	37.36
TAIF	0.655(0.558~0.752)	-0.04	52.34	32.94	90.70	87.50	40.63

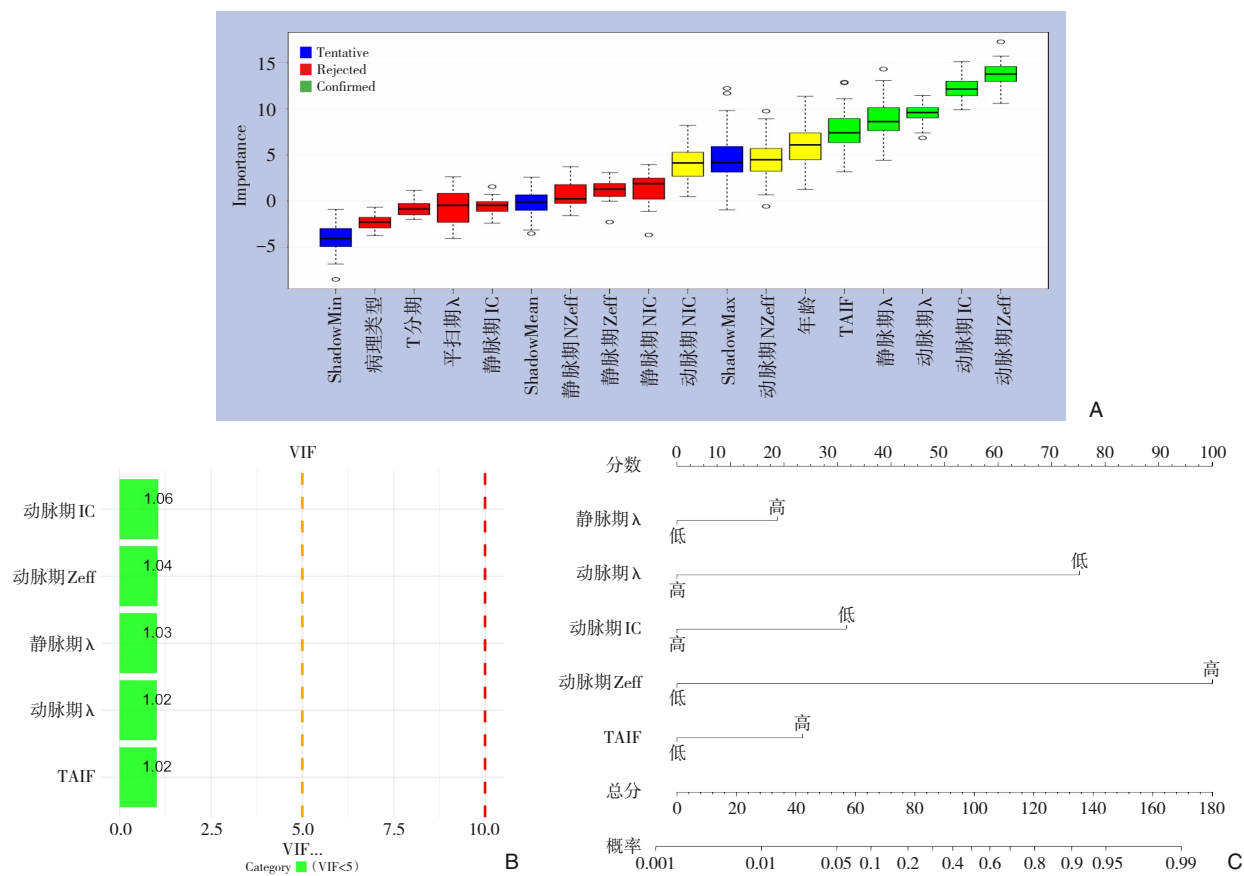


图 3 乳腺癌 Ki-67 高低表达预测模型构建 A: 变量筛选; B: 变量间共线性 VIF 分析; C: 列线图
Figure 3 Construction of the prediction model for high and low Ki-67 expression in breast cancer A: Variable selection; B: VIF analysis of collinearity among variables; C: Nomogram

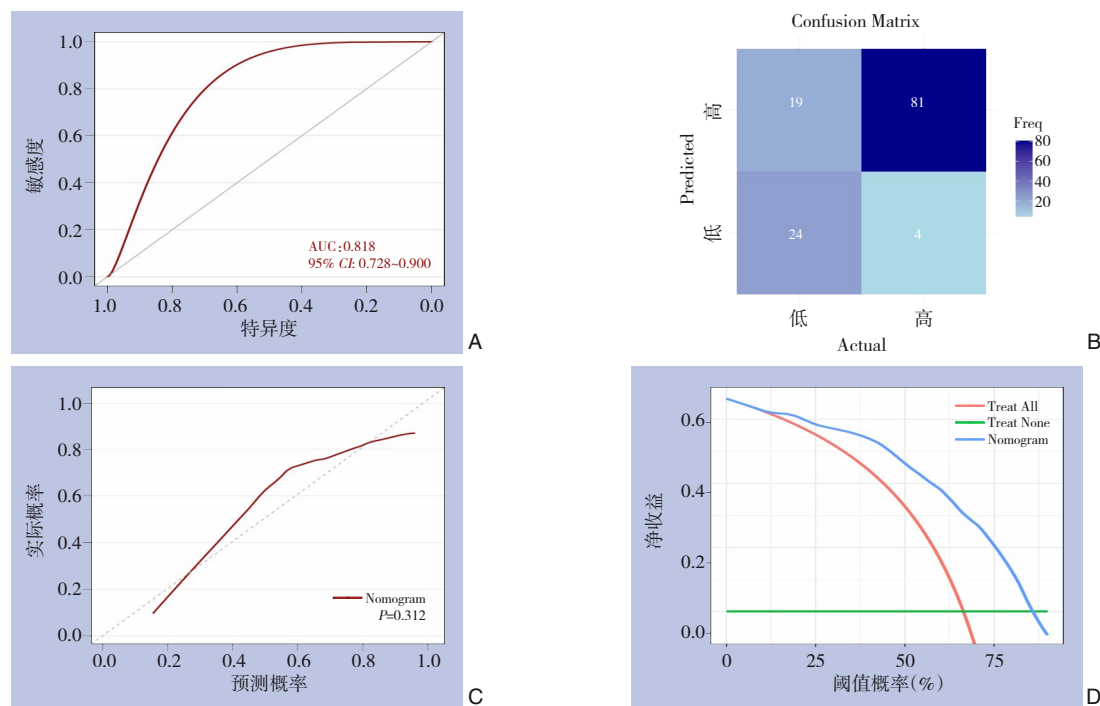


图 4 预测模型内部 Bootstrap 验证 A: 区分度 ROC 曲线; B: 模型预测 Ki-67 高低表达水平效能的混淆矩阵; C: 校准曲线; D: 临床适用度 DCA 曲线
Figure 4 Internal Bootstrap validation of the prediction model A: ROC curve for discrimination performance; B: Confusion matrix of model prediction for Ki-67 expression; C: Calibration curve; D: Clinical utility DCA curve

3 讨论

乳腺癌分类诊疗依赖于肿瘤的分子特征,其中癌组织 Ki-67 表达水平是乳腺癌分类、预后评估和治疗敏感性预测的基础。然而, Ki-67 表达水平的评估常采用免疫组化法,需通过有创操作获得癌组织,存在检测费用高、耗时长、稳定性差和难以反复评估等局限性,限制其在临床上的广泛应用^[6]。因此,开发一种无创的影像学方法来预判 Ki-67 表达水平具有重要的临床意义和广阔的应用前景。

Ki-67 表达水平反映了乳腺癌细胞的增殖活性,是评估治疗敏感性和预测预后的重要指标。研究^[4-5]表明, Ki-67 高表达通常预示乳腺癌恶性程度高、预后差,但对化疗可能更为敏感。不同 Ki-67 表达水平乳腺癌的肿瘤生物学行为存在差异,例如高表达的乳腺癌常表现为发病年轻、淋巴结转移、ER 阴性等特征^[14-15]。本研究发现,年龄和 ER 表达状态与 Ki-67 表达水平密切相关,可作为 Ki-67 表达水平的预测因子。除临床病理特征外,不同 Ki-67 表达水平乳腺癌在影像学表现上存在一定差异,这为利用影像特征来预判 Ki-67 表达提供了可能^[16-19]。乳腺超声利用彩色多普勒和弹性成像等检出的超声特征与乳腺癌 Ki-67 表达呈现密切相关性,但超声检查的主观性和不稳定性限制其临床应用^[16-17]。相比之下,乳腺 MRI 能进行多序列成像和图像后处理,与 Ki-67 表达显示出良好的相关性,为无创预测 Ki-67 表达提供有效的影像依据^[19-20]。但乳腺 MRI 需要大型设备,检查费时和费用高昂,限制其广泛应用。随着影像技术的不断发展,DECT 不仅可以用于诊断病灶良恶性,还可以评估肿瘤的血管生成和局部代谢状态,从而间接预判肿瘤的生物学特性^[7-8,21]。本研究对比分析了 Ki-67 高、低表达乳腺癌灶的 DECT 定量参数,结果显示两组间在平扫期 λ 、动脉期 λ 、动脉期 IC、动脉期 NIC、动脉期 Zeff、动脉期 NZeff、静脉期 NIC、静脉期 Zeff 和 TAIF 上存在显著差异,表明 DECT 定量参数对乳腺癌 Ki-67 表达的预判具有重要的潜在价值。

本研究通过 Boruta 算法从 12 个 DECT 定量参数中筛选出 5 个变量用于构建预测 Ki-67 表达水平的模型,避免了单个变量预测能力有限和稳定性不足的局限性。这些指标反映了癌灶血供、新生血

管密度、间质纤维化以及高原子序数物质(如微钙化、碘对比剂)的空间分布等特征,为乳腺癌 Ki-67 表达的预判提供了功能影像学依据^[7-8]。预测模型纳入的预测变量均不同程度反映乳腺癌的生物学行为及肿瘤特征。TAIF 反映了肿瘤的血流灌注和血管通透性,与肿瘤的微血管密度、肿瘤组织学分级、侵袭性及增殖活性具有相关性,TAIF 越高恶性程度越高^[22-24]。此外,DECT 的动脉期和静脉期 λ 反映了碘在不同能量下的衰减特性,间接反映血管通透性和间质渗透^[23-25]。有效原子序数 Zeff 反映了肿瘤的细胞密度和增殖活性,其数值越高体现肿瘤增殖能力强^[24,26]。增殖指数 Ki-67 与肿瘤生物学特性有着密切关系,并且增殖活跃的肿瘤间接性呈现出血流灌注、微血管密度等改变,影像特征能间接体现肿瘤的增殖活跃性,为 DECT 定量参数准确预测 Ki-67 表达提供理论基础^[27-28]。与使用乳腺超声或 X 线组学数据构建的预测模型相比,本研究构建的模型具有更好的预测能力(AUC=0.818),且 DECT 的稳定性更好^[18,29]。本研究构建的模型与 Zhang 等^[30]基于 MRI 组学数据构建的预测模型具有相似的预测能力(AUC=0.862),相比 MRI,DECT 具有检查便捷性高、可及性强及临床推广成本较低等优势。对于乳腺多发病灶、缺乏医疗条件以及新辅助治疗过程中的患者,本研究构建的无创模型能够较为准确地预判癌灶以及治疗过程中病灶的 Ki-67 表达,为临床决策提供参考。

尽管本研究利用前瞻性资料构建了一个具有良好预测能力的模型,但也存在一些局限性。首先,样本量有限,仅根据 TRIPOD 规范进行了重抽样验证。其次,单中心资料限制了模型的泛化能力,未来需结合外部资料开展外部验证和模型优化,以提高模型临床应用能力。最后,模型预测能力仍有提升空间,随着人工智能和多模态技术的广泛应用,有望进一步提高预测效能。目前课题仍在前瞻性入组病例,后续将 DECT 影像资料与人工智能技术结合,为乳腺癌精准诊疗提供参考。

作者贡献声明:陈茂山、杨宏伟负责课题设计、论文修改和经费支持;华帮江、沈小程、牟德武、杜松丽负责研究实施、统计分析、图像处理及论文撰写;杨浩、赵宸瑾、李芳芳负责资料收集、查阅文献和论文修改;杨磊负责论文修改和质量控制。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229–263. doi:10.3322/caac.21834.
- [2] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1):47–53. doi:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(11):970–986. doi:10.1016/j.annonc.2023.08.017.
- [4] Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(10):736–750. doi:10.1093/jnci/djp082.
- [5] Chen X, He C, Han D, et al. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(9): 843–857. doi: 10.2217/fon-2016-0420.
- [6] Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(7):808–819. doi:10.1093/jnci/djaa201.
- [7] Foti G, Ascenti G, Agostini A, et al. Dual-energy CT in oncologic imaging[J]. *Tomography*, 2024, 10(3): 299–319. doi: 10.3390/tomography10030024.
- [8] García-Figueiras R, Baleato-González S. Quantitative multi-energy CT in oncology: State of the art and future directions[J]. *Eur J Radiol*, 2025, 182:111840. doi:10.1016/j.ejrad.2024.111840.
- [9] 程庆红, 邹玉红, 何家伟, 等. 光谱CT多参数定量分析对乳腺肿块良恶性的鉴别价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(7):1122–1128. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2023.07.019.
- Cheng QH, Zou YH, He JW, et al. Value of multi-parameter quantitative analysis of spectral CT for differentiating benign and malignant breast masses[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(7): 1122–1128. doi: 10.7659/j. issn. 1005–6947.2023.07.019.
- [10] 张倍宁, 王江业, 颜克松, 等. 能谱CT联合肿瘤标志物检测在肝细胞癌患者TACE术后随访中的应用价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(1):160–165. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.240359.
- Zhang BN, Wang JY, Yan KS, et al. Application value of energy-spectrum CT combined with tumor marker testing in post-tace follow-up of hepatocellular carcinoma patients[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(1): 160–165. doi: 10.7659/j. issn. 1005–6947.240359.
- [11] Chen W, Lin G, Li X, et al. Dual-energy computed tomography for predicting histological grading and survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2025, 35(5): 2818–2832. doi:10.1007/s00330–024–11109–4.
- [12] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies[J]. *BMJ*, 2015:h5527. doi:10.1136/bmj.h5527.
- [13] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement[J]. *BMJ*, 2015, 350: g7594. doi:10.1136/bmj.g7594.
- [14] Mansouri H, Mnango LF, Magorosa EP, et al. Ki-67, p53 and BCL-2 expressions and their association with clinical histopathology of breast cancer among women in Tanzania[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9918. doi:10.1038/s41598–019–46184–x.
- [15] Wang Q, Li B, Liu Z, et al. Prediction model of axillary lymph node status using automated breast ultrasound (ABUS) and ki-67 status in early-stage breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 929. doi:10.1186/s12885–022–10034–3.
- [16] Fang Y, Zhou Y. Diagnosis of breast cancer lesion using ultrasound images, elastography, and Ki-67 protein cell proliferation index[J]. *Cell Mol Biol*, 2023, 69(4):16–23. doi:10.14715/cmb/2023.69.4.3.
- [17] Fang J, Zhao W, Li Q, et al. Correlation analysis of conventional ultrasound characteristics and strain elastography with Ki-67 status in breast cancer[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(11):2972–2978. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2020.06.024.
- [18] 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. doi: 10.1007/s11307–021–01695–w.
- [19] Uncu UY, Aksu SA. Correlation of perfusion metrics with ki-67 proliferation index and axillary involvement as a prognostic marker in breast carcinoma cases: a dynamic contrast-enhanced perfusion MRI study[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(20):3260. doi:10.3390/diagnostics13203260.
- [20] 程卫群, 戚轩, 杨宏楷, 等. 基于多参数MRI生境成像用于乳腺癌研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2024, 40(11):1798–1801. doi: 10.13929/j.issn.1003–3289.2024.11.034.
- Cheng WQ, Qi X, Yang HK, et al. Research progresses in multi-parameter MRI habitat imaging of breast cancer[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2024, 40(11):1798–1801. doi:10.13929/j.issn.1003–3289.2024.11.034.

- [21] Zhang J, Qi H, Yang C, et al. Preoperative prediction of lymphovascular invasion and T-staging of rectal cancer via a dual-energy computed tomography iodine map: a feasibility study[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2025, 31(1):1–9. doi:10.4274/dir.2024.242755.
- [22] Li R, Li K, Li Z, et al. The value of dual-energy CT radiomics in evaluating vascular maturity and prognosis in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 2074. doi: 10.1007/s12672-025-03856-7.
- [23] He X, Li J, Wang L, et al. A comparative study of dual-layer spectral CT and 18F-FDG-PET/CT multi-quantitative parameters in the diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer[J]. *Ann Nucl Med*, 2025, 39(10):1135–1145. doi:10.1007/s12149-025-02074-z.
- [24] Chen M, Liu M, Wu Y, et al. Utility of quantitative parameters from triple-phase contrast enhanced dual-energy CT for predicting immunohistochemical biomarkers in invasive breast cancer[J]. *J Med Imag Radiat Oncol*, 2026, 70(1): 7–16. doi: 10.1111/1754-9485.70039.
- [25] Guo S, Wang D, Zhao Q, et al. Dual-layer detector spectral computed tomography quantitative parameters for predicting pathological complete remission after neoadjuvant treatment of breast cancer[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2025, 15(1): 149–163. doi:10.21037/qims-24-511.
- [26] Wang Z, Fan Z, Wang L, et al. Predict status of axillary lymph node after neoadjuvant chemotherapy with dual-energy CT in breast cancer[J]. *BMC Med Imaging*, 2025, 25(1): 233. doi: 10.1186/s12880-025-01799-7.
- [27] Qiao T, Wang S, Shen Z, et al. Quantitative evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer on dual-phase dual-energy CT by precise match with pathology[J]. *Acta Radiol*, 2025, 66(7): 757–765. doi:10.1177/02841851251326469.
- [28] Li H, Zhang D, Pei J, et al. Dual-energy computed tomography iodine quantification combined with laboratory data for predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a two-centre study[J]. *Br J Radiol*, 2024, 97(1160):1467–1475. doi:10.1093/bjr/tqae116.
- [29] Zhu YP, Dou YP, 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. doi:10.1002/jum.16061.
- [30] Zhang L, Shen M, Zhang D, et al. Radiomics nomogram based on dual-sequence MRI for assessing ki-67 expression in breast cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2024, 60(3): 1203–1212. doi: 10.1002/jmri.29149.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 华帮江, 杨浩, 赵宸瑾, 等. 基于双能量CT定量参数的浸润性乳腺癌Ki-67高表达预测模型构建[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(5):897–906. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250445

Cite this article as: Hua BJ, Yang H, Zhao CJ, et al. Development of a prediction model for high Ki-67 expression in invasive breast cancer based on dual-energy CT quantitative parameters[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(5):897–906. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250445