



· 论 著 ·

乳腺癌DBT毛刺征象与Ki-67增殖指数的相关性分析

刘思腾, 于 湛, 王洁洁

郑州大学第一附属医院放射科, 河南 郑州 450052

[摘要] 目的: 利用数字乳腺断层摄影(digital breast tomosynthesis, DBT)评估病变边缘方面的优势, 探讨DBT图像的毛刺征象与Ki-67增殖指数的关系。方法: 回顾并纳入2022年3月—2023年4月于郑州大学第一附属医院就诊的99例浸润性乳腺癌患者的DBT影像学资料, 所有患者在DBT图像中均表现为毛刺型肿块。对99例乳腺毛刺型肿块的肿块大小、毛刺的长度和宽度、肿瘤边缘毛刺的覆盖情况及毛刺的数量进行分析, 并收集患者的一般临床资料, 比较各参数在Ki-67增殖指数之间的差异。采用多因素logistic回归分析Ki-67增殖指数的独立预测因素, 并采用受试者工作特征曲线评价其诊断效能。结果: Ki-67增殖指数高低患者之间DBT图像毛刺特征, 包括毛刺长度与毛刺宽度比较差异均有统计学意义($P<0.05$), 而毛刺数量、患者年龄、绝经状态及肿块大小差异无统计学意义($P=0.060$, $P=0.175$, $P=0.507$, $P=0.050$)。多因素logistic回归模型分析显示, 毛刺长度($OR=0.036$, $P<0.001$)、毛刺宽度($OR=8.829$, $P<0.001$)为Ki-67增殖指数的独立预测因素。将毛刺长度与毛刺宽度联合后, 诊断效能最好, AUC为0.897。结论: 乳腺癌DBT图像中的毛刺征象分析可作为一种无创预测恶性肿瘤增殖活性的方法, 从而判断患者的预后。

[关键词] 乳腺癌; 数字乳腺断层摄影; 毛刺征; Ki-67增殖指数

中图分类号: R737.9; R445.3 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2024.04.011

Correlation analysis of DBT burr sign and Ki-67 proliferation index in breast cancer LIU Siteng, YU Zhan, WANG Jiejie (Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China)

Correspondence to: YU Zhan E-mail: 13673666622@126.com

[Abstract] **Objective:** To utilize the advantages of digital breast tomosynthesis (DBT) in assessing lesion margins and to explore the relationship between the burr sign of DBT images and Ki-67 proliferation index. **Methods:** DBT imaging data of 99 patients with invasive breast cancer who in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from March 2022 to April 2023 were retrospectively included, and all of the patients showed a burr-type mass in DBT images. Lump size, length and width of the burr, coverage of the burr at the tumor margin, and number of burrs were analyzed in 99 cases of breast burr-type lumps, and general clinical data of the patients were collected to compare the differences of each parameter between the Ki-67 proliferation index expression states. Independent predictors of Ki-67 proliferation index were analyzed using multifactorial logistic regression, and the diagnostic efficacy was evaluated using subject working curves. **Results:** The differences in DBT image burr characteristics including burr length and burr width were statistically significant when comparing Ki-67 proliferation index high patients and low patients ($P<0.05$), whereas the differences in the number of burrs, age of patients, menopausal status, and size of the mass were not statistically significant ($P=0.060$, $P=0.175$, $P=0.507$, and $P=0.050$, respectively). Multifactorial logistic regression model analysis showed that burr length ($OR=0.036$, $P<0.001$) and burr width ($OR=8.829$, $P<0.001$) were independent predictors of Ki-67 proliferation index. The best diagnostic efficacy was achieved when combining burr length with burr width, with an AUC of 0.897. **Conclusion:** Burr sign analysis in DBT images of breast cancer can be used as a noninvasive predictor of the proliferative activity of malignant tumors to determine patient prognosis.

[Key words] Breast cancer; Digital breast tomosynthesis; Burr sign; Ki-67 proliferation index

通信作者: 于 湛 E-mail: 13673666622@126.com

肿瘤进展的重要过程之一是恶性肿瘤对周围健康组织的侵袭^[1]。在乳腺癌中,肿瘤-基质边界处胶原纤维组织不同程度的增生,是乳腺X线摄影上浸润性乳腺癌呈毛刺表现的原因^[2]。Ki-67增殖指数是乳腺癌患者的独立预测和预后因素,也是乳腺癌分子分型和治疗的重要依据,在乳腺癌诊断、治疗、预后和监测复发进展等方面具有重要作用^[3]。大量研究表明Ki-67增殖指数越高,肿瘤的增殖性越大,恶性程度越高,预后越差。目前对Ki-67增殖指数的术前评估主要基于免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检查,这需要通过穿刺获得活组织标本进行病理学检查^[4]。由于组织样本量相对较小且肿瘤存在异质性,对穿刺活检样本进行的Ki-67增殖指数评估可能无法代表整个肿瘤^[5]。

随着医疗设备的发展,数字乳腺断层摄影(digital breast tomosynthesis, DBT)被广泛应用于临床。该方法克服了乳腺X线摄影检查中乳腺腺体组织重叠掩盖病变的局限性,能够更好地显示病灶边缘特征^[6]。因此,本研究目的在于利用DBT评估病变边缘方面的优势,评估乳腺恶性肿块中各毛刺征象与Ki-67增殖指数之间的关系。这两个参数之间的关联表明这种非侵入性成像方法可为预测癌症的生物学行为和患者的预后提供重要参考依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾并纳入2022年3月—2023年4月于郑州大学第一附属医院就诊经DBT检查观察到乳腺毛刺型肿块,并经组织病理学检查证实为浸润性乳腺癌的患者99例。患者年龄31~84岁,平均(56±10.4)岁。纳入标准:①术前1个月内均接受DBT检查;②术后病理学检查确诊为浸润性乳腺癌,IHC检测资料完整,均获得Ki-67增殖指数结果。③DBT切片中可见明显的毛刺病变边界。排除标准:①DBT检查前接受放化疗或手术治疗等;②图像质量不佳。

1.2 检查方法

采用美国GE公司的Senographe Essentia数字化乳腺摄影机进行DBT检查。所有患者均进行双侧乳房双体位摄影,即头尾(craniocaudal, CC)位和内外斜(mediolateral oblique, MLO)位。自动曝光,视野为24 cm×28.6 cm,管电压为34 kV,扫描时间4~9 s,重建层厚为薄层1 mm,厚层10 mm。

1.3 图像分析

由2名具有5年及以上乳腺影像诊断经验的医师对乳腺恶性毛刺肿块的肿瘤大小、长度、宽度、肿块周围毛刺的数量及分布情况进行分析。所有参数均在病变最清晰可见的DBT切片上测量。肿瘤大小以中央肿瘤最大直径为单位测量,不包括毛刺。

测量所有毛刺的长度,并确定平均毛刺长度与肿瘤大小的比值。将比值<1的病变归类为短毛刺,将比值≥1的病变归类为长毛刺。在其基底部测量毛刺宽度,基部平均宽度<1 mm的为细毛刺,基部平均宽度≥1 mm为粗毛刺。确定每个病变的总毛刺数量并将其分组:少于10个,10~20个,以及超过20个(表1)。

1.4 组织病理学分析

通过手术切除的肿瘤标本进行IHC分析,由本院病理学家进行分析。随机选择5个视野(×40个目标区)进行细胞计数。参照2013年专家共识^[7],Ki-67增殖指数>20%定义为高增殖状态,≤20%为低增殖状态。

1.5 统计学处理

采用SPSS 25.0版本进行统计学分析。分类变量以n(%)表示。采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验比较计数资料。针对差异有统计学意义的相关指标,采用多因素logistic回归分析,筛选出高Ki-67增殖指数的独立预测因子。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under curve, AUC),分析评价各参数的诊断能力。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

本研究共有99例患者经DBT检出乳腺毛刺病变, 经组织病理学检查证实为浸润性乳腺癌。50~60岁患者居多(42.4%); 病变中Ki-67增殖指数低的占36.4%, 高的占63.6%(表1)。患者年龄、月经状态、肿块大小与Ki-67增殖指数高低无关($P=0.175$, $P=0.507$, $P=0.050$)。

表1 患者临床特征病灶特点

特征	n (%)
患者年龄/岁	
<40	7 (7.1)
40~50	19 (19.2)
50~60	42 (42.4)
≥60	31 (31.3)
绝经状态	
已绝经	66 (66.7)
未绝经	33 (33.3)
肿块大小/cm	
<2	58 (58.6)
≥2	41 (41.4)
Ki-67增殖指数	
高	63 (63.6)
低	36 (36.4)
毛刺长度	
长	28 (28.3)
短	71 (71.7)
毛刺宽度	
粗	54 (54.5)
细	45 (45.5)
毛刺数量/个	
<10	41 (41.4)
10~20	11 (11.1)
>20	47 (47.5)

在99例毛刺状病变中, 28例(28.3%)有长毛刺, 71例(71.7%)有短毛刺。毛刺长的病变多伴有Ki-67增殖指数低表达(24/28, 85.7%), 而毛刺短的病变多伴有高Ki-67增殖指数(59/71, 83.1%), 差异有统计学意义($P<0.001$)。54例(54.5%)为粗毛刺, 45例(45.5%)为细毛刺, 细毛刺多伴有低Ki-67增殖指数(28/45, 62.2%), 而粗毛刺多伴有高Ki-67增殖指数(46/54, 85.2%), 差异有统计学意义(表2)。患者毛刺数量与Ki-67增殖指数高低无关($P=0.060$)。各毛刺分型下Ki-67增殖指数表达状态如图1、2所示。

表2 不同Ki-67增殖指数的肿块毛刺形态特征的差异分析

项目	n (%)		χ^2 值	P值
	Ki-67增殖指数高	Ki-67增殖指数低		
毛刺长度			41.091	<0.001
长	4 (6.3)	24 (66.7)		
短	59 (93.7)	12 (33.3)		
毛刺宽度			23.839	<0.001
粗	46 (73.0)	8 (22.2)		
细	17 (27.0)	28 (77.8)		
毛刺数量			5.642	0.060
<10	31 (50.0)	10 (27.0)		
10~20	7 (11.3)	4 (10.8)		
>20	24 (38.7)	23 (62.2)		

表3多因素logistic回归分析显示, 毛刺长度($OR=0.036$, $P<0.001$)、毛刺宽度($OR=8.829$, $P<0.001$)是Ki-67增殖指数的独立预测因素。ROC曲线所示毛刺宽度及毛刺长度具有较好的诊断效能, 毛刺平均长度的AUC相对较高, 为0.802。将两者参数联合后, 诊断效能最好, AUC为0.897(图3)。

表3 多因素logistic回归分析

临床因素	OR值	95% CI	P值
毛刺长度	0.036	0.009~0.143	<0.001
毛刺宽度	8.829	2.562~30.423	<0.001

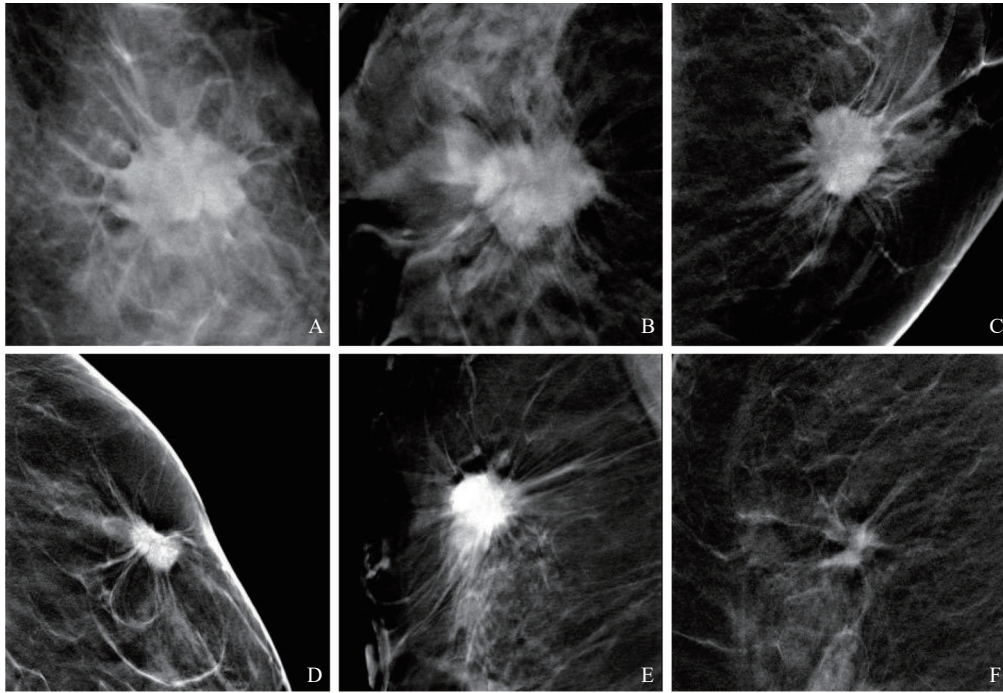


图1 DBT中不同类型的毛刺形态示意图

A: 10~20个短粗毛刺, Ki-67增殖指数高; B: >20个短细毛刺, Ki-67增殖指数高; C: >20个短粗毛刺, Ki-67增殖指数高; D: 10~20个长细毛刺, Ki-67增殖指数低; E: >20个长细毛刺, Ki-67增殖指数低; F: <10个长细毛刺, Ki-67增殖指数低。

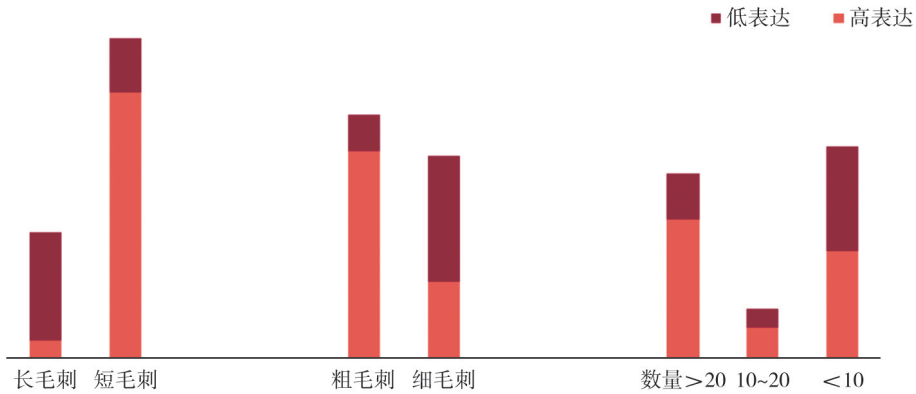


图2 毛刺长度、宽度及数量的Ki-67增殖指数分布

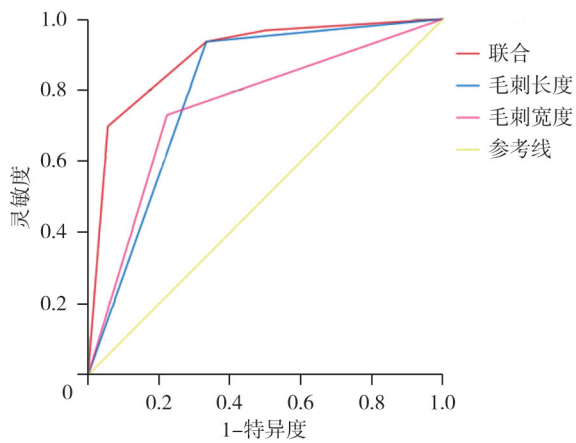


图3 各参数诊断Ki-67增殖指数的ROC曲线

3 讨论

毛刺征是乳腺癌最典型的乳腺X线摄影表现,是鉴别乳腺良恶性的重要征象之一。其病理学基础是胶原纤维组织不同程度的增生^[8],与肿瘤牵拉正常的Cooper韧带或肿瘤细胞向周围组织浸润性生长有关。毛刺状肿块的外观因肿块周围毛刺的厚度、长度、数量和分布而有很大不同^[9]。通过提示边缘毛刺征及不同类型的毛刺

征,可评价相关分子生物学指标的水平,以判断乳腺癌患者的预后情况^[10-11]。Sampat等^[12]的研究表明,毛刺型肿块的形态特征可以在乳腺X线摄影图像中可靠地测量。然而,数字乳腺X线摄影因组织重叠在致密型乳腺疾病诊断中显示欠佳。因此,本研究利用DBT评估病变边缘方面的优势,评估乳腺恶性肿块中毛刺征象与Ki-67增殖指数的相关性,为临床决策提供潜在参考。

本研究中,毛刺的两个物理特征与Ki-67增殖指数有关。平均毛刺长度与Ki-67增殖指数呈显著负相关,即毛刺相对于中心性肿块较长的病变的增殖指数较低。Samaržija等^[13]认为,生长缓慢的病变,将产生进行性间质反应,进而形成长毛刺。另一方面,快速进展的癌症具有较高的增殖活性,没有足够的时间进行广泛的结缔组织增生,从而导致毛刺变短^[14]。由于毛刺与肿瘤一起生长,毛刺的长度与肿瘤的大小是相互关联的。因此,本研究使用平均毛刺长度相对于肿瘤肿块大小的比值进行分析,我们认为它是一个比绝对毛刺长度更具说服力的参数。与平均毛刺长度相比,平均毛刺宽度与Ki-67增殖指数呈显著正相关,即底部毛刺较粗的病变更可能具有较高的增殖指数。周亮等^[15]根据毛刺基底部宽度分类后发现,乳腺癌超声毛刺征与分子生物学指标有一定的相关性。Berment等^[16]发现,在乳腺X线摄影检查中观察到的非常细小的毛刺通常与纤维反应有关,而短而粗的毛刺可能伴随着肿瘤细胞向结缔组织的渗透。因此,基底部粗大且富含肿瘤细胞的毛刺可能与Ki-67增殖指数呈正相关。本研究结果显示,毛刺平均宽度及毛刺平均长度均具有相对较好的诊断效能,将两者参数联合后,诊断效能最佳,可为临床评估患者病情及治疗提供更多依据,有望改善乳腺癌患者的预后。

本研究的不足之处:首先,本回顾性研究可能存在潜在的选择性偏倚;其次,研究纳入的患者数量有限,且患者来自单一中心;最后,未对

恶性组织病理学类型进行区分,特殊病理学类型肿瘤的发病率低,因此并未包括所有组织病理学类型的乳腺肿瘤。

综上所述,本研究结果表明,DBT图像毛刺特征分析可术前无创预测乳腺癌Ki-67增殖指数,为乳腺癌患者个体化治疗方案提供参考依据,从而判断患者的预后。

[参 考 文 献]

- [1] WEINBERG R A. Mechanisms of malignant progression [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(6): 1092-1095.
- [2] 康亚圣,米成嵘,王文,等. 乳腺癌超声毛刺征部位胶原纤维增生与预后因素的关系 [J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(12): 1820-1824.
- [3] ARAFAH M A, OUBAN A, AMEER O Z, et al. KI-67 LI expression in triple-negative breast cancer patients and its significance [J]. *Breast Cancer*, 2021, 15: 11782234211016977.
- [4] 黎 娇,吴 磊,刘再毅,等. 基于术前分期CT的影像组学标签预测乳腺癌Ki-67增殖指数 [J]. *肿瘤影像学*, 2020, 29(2): 90-97.
- [5] 张奕伟,郑少燕,王欣如,等. 乳腺癌3.0 T磁共振影像特征与Ki-67表达的相关性研究 [J]. *影像诊断与介入放射学*, 2023, 32(3): 182-187.
- [6] 邵真真,胡从依,马文娟,等. 数字化乳腺断层合成摄影及其联合人工智能技术在乳腺癌筛查中的研究进展 [J]. *中华放射学杂志*, 2023, 57(3): 330-334.
- [7] GOLDHIRSCH A, WINER E P, COATES A S, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2206-2223.
- [8] 左玮玮,齐 赛,刘一航. 乳腺癌X线边缘毛刺征、边缘分叶征与患者生物学因子水平及分子分型的关系 [J]. *中国医疗设备*, 2022, 37(12): 82-86.
- [9] 刘伟娟,马洪舟. 毛刺型乳腺癌在数字断层融合摄影及动态增强MRI检查中的对比研究 [J]. *世界复合医学*, 2022, 8(1): 68-72.
- [10] 李佳蔚,姜婷婷,汤振伟,等. 数字乳腺断层摄影的影像组学对乳腺癌分子分型预测研究 [J]. *肿瘤影像学*, 2023, 32(1): 12-19.
- [11] KALININA T, KONONCHUK V, ALEKSEENOK E, et al. Expression of estrogen receptor- and progesterone receptor-regulating microRNAs in breast cancer [J]. *Genes*, 2021, 12(4): 582.
- [12] SAMPAT M P, WHITMAN G J, STEPHENS T W, et al. The

- reliability of measuring physical characteristics of spiculated masses on mammography [J]. *Br J Radiol*, 2006, 79(Spec No 2): S134-S140.
- [13] SAMARŽIJA K, JURJEVIĆ Z. Association of the imaging characteristics of desmoplasia on digital breast tomosynthesis and the Ki-67 proliferation index in invasive breast cancer [J]. *Croat Med J*, 2021, 62(1): 59-67.
- [14] PONZONE R, DOMINGUEZ A, MARRA V, et al. Pathological classification of ductal carcinoma in situ of the breast correlates with surgical treatment and may be predicted by mammography [J]. *Breast*, 2007, 16(5): 495-502.
- [15] 周 亮, 马亚楠. 乳腺癌超声毛刺征患者的相关免疫组合指标表达情况 [J]. *中国当代医药*, 2022, 29(31): 129-132.
- [16] BERMENT H, BECETTE V, MOHALLEM M, et al. Masses in mammography: what are the underlying anatomopathological lesions? [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2014, 95(2): 124-133.
- (收稿日期: 2024-02-21 修回日期: 2024-05-05)