

# 基于超声图像特征的列线图模型预测乳腺叶状肿瘤 Ki-67表达水平的临床价值

余丽惠 陈泳愉 伍卫如 何艳萍 黄伟俊

**摘要** **目的** 基于超声图像特征构建列线图模型,探讨其预测乳腺叶状肿瘤(PTB)Ki-67表达水平的临床价值。**方法** 选取我院经术后病理证实的PTB患者119例,根据Ki-67表达水平分为Ki-67低表达组(Ki-67 $\leq$ 10%)82例和Ki-67高表达组(Ki-67 $>$ 10%)37例。比较两组超声图像特征的差异,包括最大径、纵横比、形态、边缘、实质回声、囊变、钙化、后方回声、血流信号、阻力指数、收缩期峰值流速;应用多因素Logistic回归分析筛选预测Ki-67高表达水平的独立预测因子,基于独立预测因子构建列线图模型。采用Bootstrap自助抽样法进行内部验证,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析模型的区分度;采用Hosmer-Lemeshow检验并绘制校准曲线评估模型的校准度;临床决策曲线分析模型的临床适用性。**结果** 两组最大径、囊变、血流信号、收缩期峰值流速比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ );两组纵横比、形态、边缘、实质回声、钙化、后方回声、阻力指数比较差异均无统计学意义。多因素Logistic回归分析显示,最大径、囊变和收缩期峰值流速均为预测Ki-67高表达水平的独立影响因子( $OR=1.164, 0.078, 1.404$ ,均 $P<0.05$ ),根据上述独立预测因子构建列线图模型。ROC曲线分析显示,列线图模型预测PTB患者Ki-67高表达水平的曲线下面积(AUC)为0.812(95%可信区间:0.704~0.920);Hosmer-Lemeshow检验显示,列线图模型预测概率与实际概率比较差异无统计学意义( $P=0.330$ );校准曲线显示,预测曲线与校准曲线的校准度较高,C-index为0.814(95%可信区间:0.710~0.913);临床决策曲线分析显示,当阈值为0.10~0.48时,该模型的临床获益较高。**结论** 基于超声图像特征的列线图模型可用于预测PTB患者Ki-67表达水平,该模型具有较高的准确性和可靠性。

**关键词** 超声检查;乳腺叶状肿瘤;Ki-67表达;列线图

[中图法分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

## Clinical value of nomogram model based on ultrasonic characteristic for predicting Ki-67 expression level in phyllodes tumor of breast

YU Lihui, CHEN Yongyu, WU Weiru, HE Yanping, HUANG Weijun

Center of Ultrasound Diagnosis, Foshan First People's Hospital, Guangdong 528000, China

**ABSTRACT** **Objective** To establish the nomogram model based on ultrasonic characteristics, and to explore the clinical value of nomogram for predicting Ki-67 expression level in phyllodes tumor of breast (PTB). **Methods** A total of 119 patients with PTB confirmed by pathology after surgery in our hospital were selected, and they were divided into low expression group (Ki-67 $\leq$ 10%) consisting of 82 cases and high expression group (Ki-67 $>$ 10%) consisting of 37 cases according to the Ki-67 expression level. The differences in ultrasonic characteristics between the two groups were compared, including maximum diameter, aspect ratio, morphology, margins, parenchymal echo, cystic degeneration, calcification, posterior echo, blood flow signal, resistance index and peak systolic flow velocity. The multivariate Logistic regression analysis was applied to screen the independent predictors for predicting the high expression level of Ki-67, and a nomogram model was established based on the independent predictors. The Bootstrap method was used for internal validation, and receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to assess the discrimination of the model. The calibration of the model was evaluated by Hosmer-Lemeshow test and calibration curve. The clinical decision curve was used to assess the model's clinical utility. **Results** The differences in maximum diameter, cystic degeneration, blood flow signal and peak systolic flow velocity between the two groups were statistically significant (all  $P<0.05$ ). The differences in aspect ratio, morphology, margins, parenchymal echo, calcification,

posterior echo and resistance index between the two groups were not statistically significant. Multivariate Logistic regression analysis showed that the maximum diameter of lesion, cystic degeneration and peak systolic flow velocity were independent predictors of the high expression level of Ki-67 ( $OR=1.164, 0.078, 1.404$ , all  $P<0.05$ ). Subsequently, nomogram model was established based on above independent predictors. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the nomogram model for predicting the high expression level of Ki-67 in PTB patients was 0.812 (95% confidence interval: 0.704~0.920). The Hosmer-Lemeshow test showed no statistically significant difference between the predicted probability and the observed probability ( $P=0.330$ ). The calibration curve showed a strong correlation between the prediction curve and the calibration curve, with a high C-index value of 0.814 (95% confidence interval: 0.710~0.913). The clinical decision curve showed that the model had a higher clinical benefit within the threshold range of 0.10~0.48. **Conclusion** The nomogram model based on ultrasonic characteristics can be used for the prediction of Ki-67 expression levels in PTB patients, exhibiting a high degree of accuracy and reliability.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Phyllodes tumor of breast; Ki-67 expression; Nomogram

乳腺叶状肿瘤 (phyllodes tumor of breast, PTB) 是一种罕见的纤维上皮源性肿瘤, 主要由丰富的间质和上皮成分共同分化组成, 具有恶变、复发和转移的风险<sup>[1]</sup>。Ki-67 是反映细胞增殖的分子标志物, 其表达水平对 PTB 病理分级、术后生存预测及新辅助治疗有重要的参考价值<sup>[2-3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明, PTB 的超声图像特征在一定程度上可评估其实际生长情况。本研究基于超声图像特征构建列线图模型, 探讨其在预测 PTB 患者 Ki-67 表达水平的临床价值, 旨在为临床术前个体化诊疗方案的制定提供参考。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2018 年 1 月至 2023 年 5 月我院经术后病理确诊的 PTB 患者 119 例, 均为女性, 年龄 13~72 岁, 平均 (42.4±1.8) 岁; 均为单侧单发, 其中良性病变 63 例, 交界性病变 39 例, 恶性病变 17 例; 均未见远处淋巴结转移。所有患者均以触及乳腺肿块或体检发现乳腺占位就诊, 其中 35 例发现肿块短期内增大, 21 例伴有疼痛, 9 例乳腺皮肤表层变薄、破溃, 48 例有乳腺纤维腺瘤病史。纳入标准: 均为首发、单发病灶, 术前均行常规超声检查并获得满意图像。排除标准: ①既往有相关肿瘤放化疗病史; ②超声图像质量较差, 未测得肿块血流频谱; ③术后病理资料不完整。本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有患者均知情同意。

### 二、仪器与方法

1. 超声检查: 使用 GE Logiq E9、Philips iU22 及西门子 S2000 彩色多普勒超声诊断仪, 线阵探头, 频率 5~18 MHz。嘱患者取仰卧位并将双手上举, 充分暴露双侧乳腺和腋窝, 对乳腺各象限行横向、纵向、冠状切

面多方位、多切面扫查。参考美国放射学会 BI-RADS, 二维超声观察乳腺肿块的位置、大小、形态、边缘、内部回声、有无囊变、有无钙化等形态学特征, 切换至 CDFI 模式观察肿块内部及周边血流信号分布情况。血流信号依照 Adler 半定量法<sup>[5]</sup>分为 0~Ⅲ级, 其中 0~I 级定义为乏血供, Ⅱ~Ⅲ级定义为富血供。上述操作均由 2 名主治以上超声医师共同完成; 超声图像特征分析均由 2 名具有 10 年以上工作经验的副高以上超声医师在不知晓病理结果情况下进行综合判断, 当意见不一致时以专家会诊讨论一致结果为准。

2. 病理诊断: 对术后标本行常规 HE 染色和免疫组织化学 SP 法染色, 其中 Ki-67 表达阳性的细胞中多数细胞核为棕黄色颗粒, 少数呈较弱的细胞质染色。Ki-67 表达水平以阳性细胞占比表示, 参考多数研究<sup>[2,6]</sup>采用的判断标准, 定义阳性细胞 >10% 为 Ki-67 高表达组, ≤10% 为 Ki-67 低表达组。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 26.0 统计软件及 R 语言 (版本 4.3.0), 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 两组比较采用  $t$  检验; 计数资料以频数或率表示, 两组比较采用  $\chi^2$  检验。应用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析筛选预测 PTB 患者 Ki-67 表达水平的独立影响因子; 采用 R 语言分析相应的独立预测因子, 并以此为基础构建列线图模型。采用 Bootstrap 自助抽样法 (1000 次) 进行模型内部验证; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析模型的区分度; 采用 Hosmer-Lemeshow 检验并绘制校准曲线评估模型的校准度; 临床决策曲线分析模型的临床适用性。  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、PTB 超声图像特征及分组

PTB最大径0.80~15.42 cm,纵横比0.26~0.92,形态不规则18例(15.13%),边缘不光整26例(21.85%),实质回声不均匀55例(46.22%),囊变34例(28.57%),钙化18例(15.13%),后方回声增强62例(52.10%),血流信号II~III级44例(36.97%),阻力指数0.16~1.00,收缩期峰值流速6.90~42.50 cm/s,同侧腋窝均未见淋巴结转移。本研究119例PTB患者中,Ki-67低表达组82例(68.91%),Ki-67高表达组37例(31.09%)。

二、两组超声图像特征比较

两组最大径、囊变、血流信号、收缩期峰值流速比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ );两组纵横比、形

态、边缘、实质回声、钙化、后方回声、阻力指数比较差异均无统计学意义。见表1和图1,2。

三、多因素 Logistic 回归分析

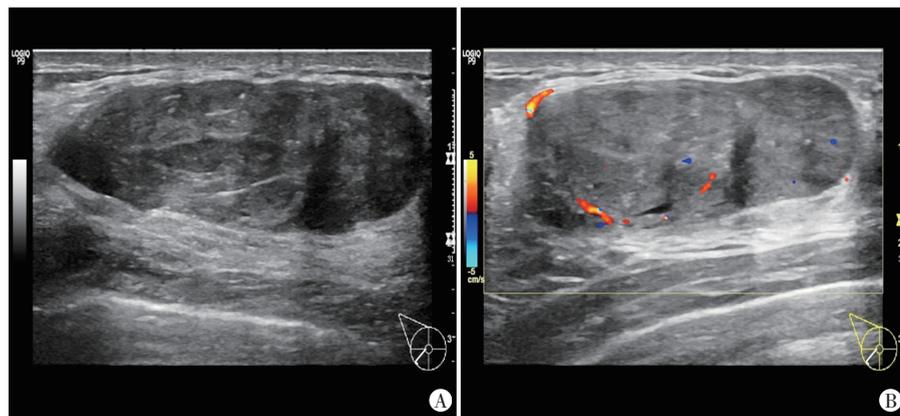
以PTB患者Ki-67表达水平为因变量,以超声图像特征中最大径、囊变、血流信号、收缩期峰值流速为自变量,采用进入法进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,最大径、囊变和收缩期峰值流速均为预测PTB患者Ki-67高表达水平的独立影响因子( $OR=1.164、0.078、1.404$ ,均 $P<0.05$ )。见表2。

四、构建预测PTB患者Ki-67表达水平的列线图模型

基于最大径、囊变和收缩期峰值流速3个独立影

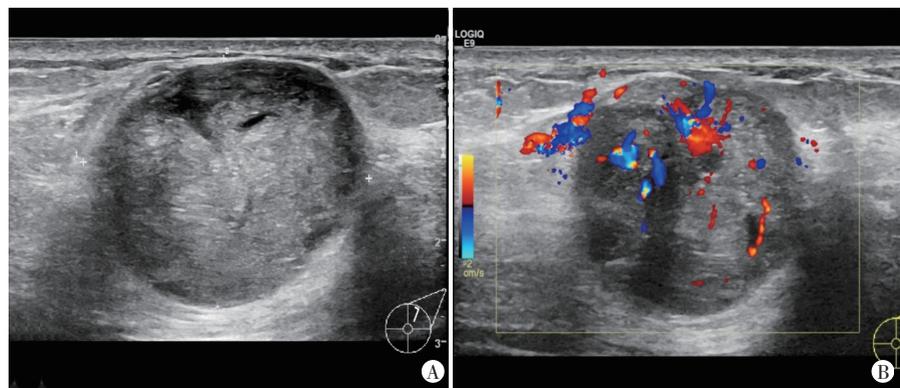
表1 两组超声图像特征比较

组别	最大径(cm)	纵横比	形态(例)		边缘(例)		实质回声(例)		囊变(例)		钙化(例)		后方回声(例)		血流信号(例)		阻力指数	收缩期峰值流速(cm/s)
			规则	不规则	光整	不光整	均匀	不均匀	无	有	无	有	增强	无增强	0~I级	II~III级		
Ki-67低表达组(82)	3.987±2.108	0.535±0.133	72	10	66	16	49	33	69	13	70	12	42	40	60	22	0.631±0.168	13.441±5.127
Ki-67高表达组(37)	6.054±3.489	0.555±0.153	29	8	27	10	15	22	16	21	31	6	20	17	15	22	0.666±0.199	19.882±8.752
$t/\chi^2$ 值	15.973	0.541	1.765		0.843		3.787		20.901		0.050		0.082		11.649		0.980	25.328
P值	<0.01	0.464	0.184		0.358		0.052		<0.01		0.824		0.774		0.001		0.324	<0.01



A:二维超声示肿块最大径6.872 cm,纵横比0.485,形态规则,内部实质回声均匀,未见囊变及钙化,后方回声无增强;B:CDFI示血流信号I级,阻力指数0.625,收缩期峰值流速11.254 cm/s

图1 Ki-67低表达组一患者(36岁)声像图



A:二维超声示肿块最大径5.679 cm,纵横比0.702,形态规则,内部实质回声不均匀,可见囊变,未见钙化,后方回声增强;B:CDFI示血流信号III级,阻力指数0.693,收缩期峰值流速20.752 cm/s

图2 Ki-67高表达组一患者(54岁)声像图

响因子构建预测PTB患者Ki-67表达水平的列线图模型,列线图中每个变量的分值代表其对结局的贡献程度,根据患者的个体情况计算总分,总分对应PTB患者Ki-67高表达水平的风险概率。见图3。

五、列线图模型的验证与评估

1. 区分度:ROC曲线分析显示,最大径、囊变及收缩期峰值流速预测PTB患者Ki-67表达水平的AUC均低于0.750;列线图模型的AUC明显提高,为0.812,对应的灵敏度和特异度分别为72.4%、91.5%。见表3和图4。

2. 校准度:Hosmer-Lemeshow检验显示,列线图模型预测概率与实际概率比较差异无统计学意义( $\chi^2=9.152,P=0.330$ )。经过1000次有回放性 Bootstrap 自助抽样后,列线图模型判断预测曲线与校准曲线的校准度较高,C-index为0.814(95%可信区间:0.710~0.913),表明模型预测效果与实际结果的一致性良好。见图5。

表2 预测PTB患者Ki-67表达水平的多因素Logistic回归分析

变量	$\beta$ 值	S.E.值	OR值及其95%可信区间	P值
最大径	0.207	0.077	1.164(1.029~1.299)	0.048
囊变	2.552	1.193	0.078(0.008~0.808)	0.032
血流信号	1.692	1.145	5.431(0.576~10.184)	0.139
收缩期峰值流速	0.339	0.122	1.404(1.106~1.782)	0.005
常数项	1.668	0.859	0.189(-)	0.042

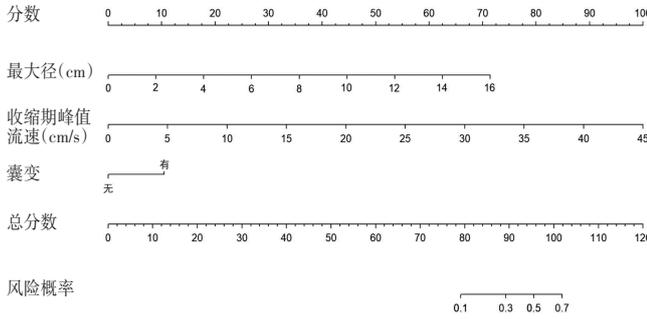


图3 预测PTB患者Ki-67表达水平的列线图模型

表3 列线图模型预测PTB患者Ki-67表达水平的ROC曲线分析

方法	AUC及其95%可信区间	P值	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
最大径	0.696(0.587~0.805)	0.001	4.950 cm	54.1	78.0
囊变	0.705(0.597~0.812)	<0.001	有	56.8	84.1
收缩期峰值流速	0.736(0.628~0.844)	<0.001	19.010 cm/s	62.2	87.8
列线图模型	0.812(0.704~0.920)	<0.001	0.365	72.4	91.5

AUC: 曲线下面积

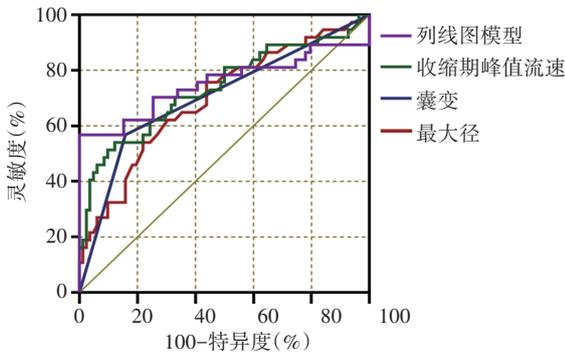


图4 列线图模型预测PTB患者Ki-67表达水平的ROC曲线图

3. 临床适用性: 临床决策曲线分析显示, 当阈值为0.10~0.48时, 该模型的临床获益较高。见图6。

### 讨论

Ki-67本质是一种核抗原, 存在于细胞G1、S、G2、M期的细胞核中, 因其半衰期短可较好地反映细胞的增殖活性, 其表达水平也与肿瘤恶性程度呈正相关<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>表明, Ki-67表达水平可随PTB的病理分级增高而增加, 虽然良性PTB Ki-67表达水平较正常组织变化不大, 但恶性PTB的Ki-67表达水平却显著增高。

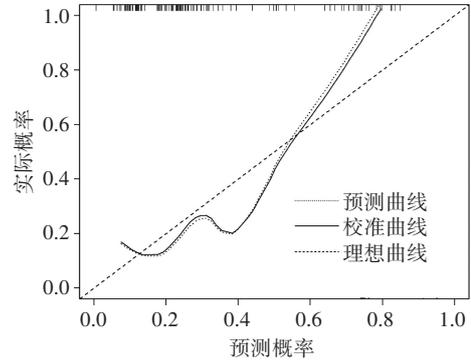


图5 列线图模型预测PTB患者Ki-67表达水平的校准曲线图

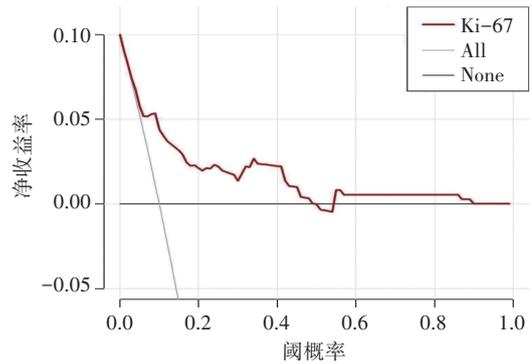


图6 列线图模型预测PTB患者Ki-67表达水平的临床决策曲线图

高洁等<sup>[9]</sup>研究也认为Ki-67表达水平与PTB的病变程度呈正相关, 即随着恶化程度表现出由低到高再逐渐增强的趋势。鉴于Ki-67表达水平可以反映PTB病理级别的差异, 故不同Ki-67表达水平的PTB超声图像特征也有所不同。本研究基于超声图像特征构建更为直观的列线图模型, 探讨其预测PTB患者Ki-67表达水平的临床价值。

既往研究<sup>[10-11]</sup>表明PTB的超声图像特征与其病理组织学的良恶性变化存在一定关联性, 虽然每种病理亚型均有一些典型的超声图像特征, 但这些特征也可能存在重合。本研究经多因素Logistic回归分析最终筛选最大径、囊变、收缩期峰值流速均为预测PTB患者Ki-67高表达水平的独立影响因子( $OR=1.164$ 、 $0.078$ 、 $1.404$ , 均 $P<0.05$ ), 与刘清玉等<sup>[12]</sup>研究结论一致。分析其机制为病灶体积越大, 肿瘤细胞增殖程度越高、生长速度越快, 同时需求的血供也越丰富, 而当血供无法满足病变生长需求时常会出现坏死囊变。收缩期峰值流速是反映肿瘤早期强化率的指标, 能更准确地评价肿瘤增殖活跃区的血流状况, 与管亚男等<sup>[13]</sup>应用MRI血流动力学评估乳腺癌与Ki-67表达水平相关性的结论一致。因此, 基于肿瘤内异质性的影响, 结合上述超声图像特征可间接反映PTB组织细胞中Ki-67表达水平。

列线图作为一种易于应用的数据可视化图表,可使临床医师能够通过简单的线条快速发现数据中的模式和趋势,进行数据驱动的决策和分析。本研究基于多因素 Logistic 回归分析中的独立影响因子(最大径、囊变、收缩期峰值流速)构建列线图模型,将回归方程的预测效果进行可视化与量化,ROC 曲线分析显示列线图模型预测 PTB 患者 Ki-67 高表达水平的 AUC 为 0.812,高于最大径、囊变及收缩期峰值流速的 AUC (0.696、0.705、0.736),表明该模型较单一指标具有更好的预测效能。同时,临床决策曲线分析显示,当风险阈值概率为 0.10~0.48 时,列线图模型预测 PTB 患者 Ki-67 高表达水平可获得较高的临床净获益,表明该模型具有较好的临床适用性。以上结果均说明该列线图模型可有效预测 PTB 患者 Ki-67 表达水平,且准确性和校准度均较高,与石红等<sup>[14]</sup>应用超声影像相关指标构建列线图预测乳腺癌患者 Ki-67 表达水平的结论相似。另外,本研究各单一指标预测 PTB 患者 Ki-67 高表达水平的 AUC 均低于 0.750;表明单一指标已不能满足预测 PTB 患者 Ki-67 表达水平,可见建立多数据联合的列线图模型或许是今后的发展方向。

本研究的局限性:①样本量较小,可能存在一些选择性偏倚,且基于单中心、小样本量的数据难以完整解释 PTB 复杂的生物学机制;②肿块内不同区域的肿瘤细胞密集度及分化程度差异较大,超声成像的兴趣区与病理组织取材区可能存在差异;③本研究为回顾性研究,尚待今后前瞻性研究的进一步证实。

综上所述,基于超声图像特征的列线图模型可用于预测 PTB 患者 Ki-67 表达水平,该预测模型具有较高的准确性和可靠性,可为术前无创评估 PTB 肿瘤细胞的增殖程度提供参考。

#### 参考文献

- [1] Lu Y, Chen Y, Zhu L, et al. Local recurrence of benign, borderline, and malignant phyllodes tumors of the breast: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(5): 1263-1275.
- [2] Shubham S, Ahuja A, Bhardwaj M. Immunohistochemical expression of Ki-67, p53, and CD10 in phyllodes tumor and their correlation with its histological grade[J]. *J Lab Physicians*, 2019, 11(4): 330-334.
- [3] Bogach J, Shakeel S, Wright FC, et al. Phyllodes tumors: a scoping review of the literature[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(1): 446-459.
- [4] 李娜,苗爱雨,陈雅玲,等.不同病理类型乳腺叶状肿瘤超声特征分析[J]. *中华超声影像学杂志*, 2019, 28(5): 425-428.
- [5] Adler DD, Carson PL, Rubin JM, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1990, 16(6): 553-559.
- [6] 赵萌,尹丽娟,雷婷,等.乳腺叶状肿瘤生物标志物的研究进展[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(5): 507-510.
- [7] Menon SS, Guruvayoorappan C, Sakthivel KM, et al. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 491(1): 39-45.
- [8] Mohd Ali NA, Nasaruddin AF, Mohamed SS, et al. Ki67 and p53 expression in relation to clinicopathological features in phyllodes tumour of the breast[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(9): 2653-2659.
- [9] 高洁,王健宝,王纯娜,等. Ki-67、CyclinD-1 及 STAT3 蛋白在乳腺叶状肿瘤组织中的表达及其临床意义分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(16): 1736-1740.
- [10] Kalambo M, Adrada BE, Adeyefa MM, et al. Phyllodes tumor of the breast: ultrasound-pathology correlation[J]. *Am J Roentgenol*, 2018, 210(4): 173-179.
- [11] 张子宁,薛勤,邵清,等.乳腺叶状肿瘤患者不同病理分型的超声表现[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2019, 24(5): 449-453.
- [12] 刘清玉,苏毅明,吕国荣,等.基于超声及临床特征的列线图模型对乳腺叶状肿瘤高危性的预测价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2023, 39(9): 986-990.
- [13] 管亚男,徐慧,金美琦.乳腺浸润性小叶癌 MRI 表现及其与 Ki-67 指数的相关性[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(9): 1335-1339.
- [14] 石红,杨彦辉,张亚萍,等. Nomogram 预测乳腺浸润性导管癌 Ki-67 表达水平[J]. *中国超声医学杂志*, 2023, 39(1): 17-21.

[1] Lu Y, Chen Y, Zhu L, et al. Local recurrence of benign, borderline,

(收稿日期:2023-06-27)