



安徽医科大学学报
Acta Universitatis Medicinalis Anhui
ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目：多模态 MRI 影像组学诺莫图区分 HER-2 阴性乳腺癌分子亚型
作者：汪群，潘红利，李小虎，余永强，颜蕴文，侯唯姝
网络首发日期：2026-02-11
引用格式：汪群，潘红利，李小虎，余永强，颜蕴文，侯唯姝. 多模态 MRI 影像组学诺莫图区分 HER-2 阴性乳腺癌分子亚型[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260211.1406.010>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

多模态 MRI 影像组学诺莫图区分 HER-2 阴性乳腺癌分子亚型

汪群¹, 潘红利¹, 李小虎¹, 余永强¹, 颜蕴文², 侯唯姝¹

(安徽医科大学第一附属医院¹医学影像科、²乳腺外科, 合肥 230022)

摘要 目的 探讨基于多模态磁共振成像(MRI)影像组学诺莫图区分人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 阴性乳腺癌分子亚型的价值。**方法** 回顾性分析进行多模态 MRI 检查并确诊的 HER-2 阴性乳腺癌患者 190 例, 分为 HER-2 低表达 ($n=108$) 和 HER-2 0 表达 ($n=82$) 两个分子亚型组。将病例按照 7:3 的比例随机分层采样划分为训练集 133 例和测试集 57 例。收集患者的临床和多模态 MRI 影像学特征, 提取基于 T2WI、DWI 和 DCE-MRI 的影像组学特征, 分别构建临床影像模型、单模态影像组学模型、多模态影像组学模型和联合模型; 联合多模态影像组学评分 (radsocre) 和临床影像特征绘制诺莫图, 以构建可视化预测模型。采用曲线下面积 (AUC) 比较上述不同模型区分 HER-2 低表达与 0 表达亚型效能。**结果** HER-2 低表达组的 radsocre 与 HER-2 0 表达组相比, 在训练集 ($P<0.0001$) 和测试集 ($P<0.01$) 中差异均有统计学意义。多模态影像组学模型在训练集和测试集中的 AUC 分别为 0.914 和 0.836, 优于单模态影像组学模型。联合模型诺莫图表现出最佳诊断效能 (训练集 AUC: 0.930; 测试集 AUC: 0.865)。**结论** 联合 radsocre 和临床影像特征构建的诺莫图能够准确区分 HER-2 阴性乳腺癌中的低表达与 0 表达亚型。

关键词 多模态 MRI; 影像组学; 乳腺癌; 人表皮生长因子受体-2; 诺莫图;

中图分类号 R 445.2

文献标志码 A

**Nomogram based on multimodal MRI radiomics for discriminating molecular subtypes of
HER-2-negative breast cancer**

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 82371928); 安徽医科大学校科研基金 (编号: 2021xkj134); 安徽省转化医学研究院科研基金项目 (编号: 2023zhyx-C37)

作者简介: 汪群, 女, 硕士研究生;

侯唯姝, 女, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: biyuntian33@163.com

Wang Qun¹, Pan Hongli¹, Li Xiaohu¹, Yu Yongqiang¹, Yan Yunwen², Hou Weishu¹

(¹Dept of Medical Imaging, ²Dept of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract *Objective* To explore the value of a multimodal MRI-based radiomics nomogram for differentiating human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) negative breast cancer molecular subtypes. *Methods* A retrospective analysis was conducted on 190 patients with HER-2 negative breast cancer who underwent multimodal MRI examination, and the patients were divided into two molecular subtype groups: a HER-2 low expression group ($n=108$) and a HER-2 zero expression group ($n=82$). The cases were randomly stratified and sampled at a ratio of 7:3 and divided into a training set of 133 cases and a testing set of 57 cases. The clinical and radiological features of the patients were collected, the radiomics features based on T2WI, DWI, and DCE-MRI were extracted, and the clinical-radiological model, unimodal radiomics model, multimodal radiomics model, and combined model were constructed respectively. Then the nomogram combined multimodal radiomics signature (radsocre) with clinical-radiological features was used to construct a visualized predictive model, and the area under the curve (AUC) was used to compare the effectiveness of different models in distinguishing HER-2 low expression and zero expression subtypes. *Results* A significant difference in radscore was demonstrated between the HER-2 low and HER-2 zero expression groups in both the training ($P < 0.0001$) and testing sets ($P < 0.01$). The AUC of the multimodal radiomics model in the training set and the testing set were 0.914 and 0.836, respectively, which was superior to any unimodal radiomics model. The nomogram demonstrated great diagnostic efficacy (AUC=0.930 in training set; AUC=0.865 in testing set). *Conclusion* A multimodal MRI-based nomogram incorporating radsocre and clinical-radiological features can accurately distinguish the subtypes of HER-2 negative breast cancer.

Keywords multimodal MRI; radiomics; breast cancer; human epidermal growth factor receptor-2; nomogram

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82371928); Scientific Research Project of Anhui Medical University (No. 2021xkj134); Research Project of Anhui Provincial Institute of Translational Medicine (No. 2023zhyx-C37)

Corresponding author Hou Weishu, E-mail: biyuntian33@163.com

人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 是乳腺癌诊疗的关键生物标志物, HER-2 低表达与 HER-2 0 表达乳腺癌虽同属 HER-2 阴性乳腺癌的分子亚型, 却在病理特征、治疗反应及预后上存在差异, 精准区分二者对临床决策具有重要意义^[1-4]。基于多模态磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的影像组学凭借非侵入性和高通量特征分析的优势, 已广泛应用于乳腺癌检出、分子亚型预测和治疗敏感性评估等方面^[5-8]。但区分 HER-2 阴性乳腺癌分子亚型的相关研究仍较少^[9]。该研究以传统分子分型中的 HER-2 阴性乳腺癌患者为研究对象, 开发了基于多模态 MRI 的影像组学模型、临床影像模型及联合模型, 绘制诺莫图, 以探讨多模态 MRI 影像组学诺莫图无创预测 HER-2 低表达和 0 表达亚型乳腺癌的价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性收集 2018 年 4 月—2023 年 6 月在安徽医科大学附属第一医院接受乳腺多模态 MRI 检查、病理资料完整的新确诊乳腺癌患者的资料。最终纳入 HER-2 阴性乳腺癌女性患者 190 例, 年龄 26~78 (47±10) 岁, 分为 HER-2 低表达组 ($n=108$) 和 HER-2 0 表达组 ($n=82$)。采用分层抽样法将患者按 7:3 比例随机分成训练集 (133 例, HER-2 低表达组 79 例, HER-2 0 表达组 54 例) 和测试集 (57 例, HER-2 低表达组 29 例, HER-2 0 表达组 28 例)。纳入标准: ① 病理确诊为乳腺癌, IHC 和 FISH 符合 HER-2 低表达或 0 表达诊断标准; ② 治疗前 2 周内行 MRI 检查, MRI 资料完整。排除标准: ① MRI 图像质量差, 影响图像分割; ② 病变最大径 < 10 mm, 部分容积效应影响图像分析。

1.2 病理分型标准 目前, HER-2 状态的检测主要通过对手术或穿刺活检获取的组织样本进行免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 染色和荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH)。依据美国临床肿瘤学会 (ASCO)/美国病理学家协会 (CAP) 指南^[10], HER-2 0 表达定义为 IHC 0; HER-2 低表达定义为: ① IHC+; 或 ② IHC++ 且 FISH 检测无扩增。

1.3 临床特征、多模态 MRI 影像特征收集和模型建立

1.3.1 临床特征、多模态 MRI 影像特征收集 临床特征包括年龄、月经状态、乳腺癌家族史、病灶活动度、病灶质地、Ki67 表达水平和腋窝淋巴结转移。多模态 MRI 影像特征由 2 名分别具有 7、14 年乳腺 MRI 诊断经验的诊断医师独立阅片, 意见分歧时通过讨论达成共

识。测量和记录的特征为：腺体类型(a:脂肪型；b: 少量腺体型；c: 不均匀致密型；d: 极度致密型)、病灶位置、病灶数量、病灶形态、病灶体积、强化类型、TIC 曲线、T2 信号特征、DWI 信号特征和相应的表观扩散系数（apparent diffusion coefficient, ADC）值。

1.3.2 特征筛选与模型建立 首先使用单因素 Logistic 分析筛选出鉴别 HER-2 低表达和 HER-2 表达亚型有统计学意义的特征，然后使用多因素 Logistic 回归分析进一步筛选独立预测因子，构建临床影像模型。

1.4 扫描方法 使用 Philips 3.0T MR 扫描仪和 32 通道相控阵线圈对患者进行乳腺 MRI 扫描。标准化 MRI 扫描序列包括： 横轴位快速自旋回波序列（fast spin echo, FSE） T1WI：重复时间（repetition time, TR）480.0 ms，回波时间(echo time, TE)7.61 ms； 横轴位翻转恢复序列(short tau inversion recovery, STIR) T2WI，TR 8 200.0 ms，TE 170.0 ms。③ 横轴位 DWI：TR 7 000.0 ms，TE 80 ms，b 值=800 ms 和 1 000 ms。上述序列层厚 5.0 mm，层间距 1.0 mm。④ 动态对比增强 T1 加权成像(dynamic contrast-enhanced T1-weighted imaging, DCE-T1WI)：横轴位 3D 容积内插快速扰相梯度回波序列 Vibrant：TR 3.6 ms，TE 2.1 ms，FOV 350 mm × 350 mm，层厚 1.2 mm，层间距 0 mm。采集 1 个时相蒙片之后，经高压注射器团注造影剂钆双胺注射液欧乃影（速率 3 ml/s，剂量 0.1 mmol/kg），然后分别于造影剂注射后第 60、120、180、240、300 和 360 s 进行数据采集，扫描时间共 6 min 17 s。

1.5 影像组学分析 影像组学分析流程包括了图像分割、特征提取和筛选、模型构建和模型验证。

1.5.1 图像分割和特征提取 将轴位 DCE-T1WI 第 1 期、T2WI 和 DWI 序列的 DICOM 数据导入 3D-Slicer，沿肿瘤边缘逐层手动进行感兴趣区（region of interest, ROI）图像分割，生成三维感兴趣区（3D volume of interest, VOI）。多灶性病变选择最大病变进行图像分割。图像分割由上述 2 名医师手动完成。1 个月后，从训练集中随机选择 10% 的病例重新进行图像分割，使用双因素随机组内相关系数（intraclass correlation coefficient, ICC）评估观察者间信度和复测信度，ICC 定义为较差（<0.50）、中等（0.50~0.75）、良好（0.76~0.90）和优秀（0.91~1.00）。

使用内置 PyRadiomics 特征库的数坤科技平台（北京数坤网络科技有限公司）提取 VOI 图像的高通量特征。为防止对单个特征的依赖，对提取特征进行标准差标准化处理（Z-score）。

1.5.2 特征降维和模型构建 特征降维：经 Spearman 相关性分析，剔除相关性 ≥ 0.9 的冗余特征；然后使用“Select K Best”算法保留 F 值在前 50% 的特征；最后使用最小绝对收缩和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator, LASSO）筛选最佳特征集，采用 5 折交叉验证法充分优化模型。

通过影像组学特征及其系数计算影像组学评分（radscore）： $\text{radscore} = \text{截距} + \beta_i \times X_i$ 。 β 为系数， X 为特征， i 为序数。使用逻辑回归（LR）算法分别构建基于 DWI、T2WI 和 DCE-MRI 的单模态模型及多模态 MRI 模型。

1.6 统计学处理 使用 SPSS 25.0 进行统计分析。计数资料用例数（百分比） $[n(\%)]$ 表示，定量数据用中位数 $[M(Q1, Q3)]$ 表示。使用单因素和多因素 Logistic 回归分析筛选独立预测因子。采用瀑布图反映队列中 radscore 值的分布和排序，小提琴图直观展示重要连续变量 radscore 在不同组别中的分布差异。采用曲线下面积（area under the curve, AUC）评估各模型的区分效能，校准曲线检验模型的拟合度，决策曲线分析（decision curve analysis, DCA）计算不同概率阈值下的临床净效益。采用 DeLong 检验比较不同模型间预测性能的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 训练集和测试集患者的临床特征和多模态 MRI 影像特征差异均无统计学意义。见表 1。训练集中，HER-2 低表达组和 HER-2 0 表达组患者的肿块质地（ $P=0.015$ ）、病灶体积（ $P < 0.001$ ）、TIC 曲线（ $P=0.014$ ）差异有统计学意义；测试集中，两组间病灶体积（ $P=0.004$ ）差异有统计学意义，其余特征组间差异无统计学意义。见表 2。

表 1 训练集与测试集患者的一般资料分析 $[n(\%), M(Q1, Q3)]$

Tab.1 Baseline Characteristics of training and testing sets $[n(\%), M(Q1, Q3)]$

| Clinical and radiographic features | Training set ($n=133$) | Testing set ($n=57$) | P value |
|------------------------------------|--------------------------|------------------------|-----------|
| Age (years) | 46.00 (39.00, 52.00) | 48.00 (42.00, 50.00) | 0.705 |
| Menstrual status | | | 0.793 |
| Postmenopausal | 51 (38.35%) | 20 (35.09%) | |
| Premenopausal | 82 (61.65%) | 37 (64.91%) | |

| | | | |
|--------------------------------|--------------|--------------|-------|
| Breast cancer history | | | 0.108 |
| Yes | 8 (6.02%) | 0 (0%) | |
| No | 125 (93.98%) | 57 (100.00%) | |
| Lesion mobility | | | 0.423 |
| Freely | 74 (55.64%) | 36 (63.16%) | |
| Poor | 59 (44.36%) | 21 (36.84%) | |
| Lesion quality | | | 0.238 |
| Soft | 22 (16.54%) | 5 (8.77%) | |
| Stiff | 111 (83.46%) | 52 (91.23%) | |
| Ki67 | | | 1.000 |
| >20% | 94 (70.68%) | 41 (71.93%) | |
| ≤20% | 39 (29.32%) | 16 (28.07%) | |
| Axillary lymph node metastasis | | | 0.776 |
| Positive | 63 (47.37%) | 29 (50.88%) | |
| Negative | 70 (52.63%) | 28 (49.12%) | |
| Glandular density | | | 0.545 |
| a or b | 28 (21.05%) | 15 (26.32%) | |
| c or d | 105 (78.95%) | 42 (73.68%) | |
| Lesion location | | | 0.217 |
| Left-sided | 73 (54.89%) | 25 (43.86%) | |
| Right-side | 60 (45.11%) | 32 (56.14%) | |
| No. of lesions | | | 0.572 |
| Single | 98 (73.68%) | 39 (68.42%) | |
| Multiple | 35 (26.32%) | 18 (31.58%) | |
| Lesion shape | | | 1.000 |
| Nodular or mass | 105 (78.95%) | 45 (78.95%) | |
| Non-mass | 28 (21.05%) | 12 (21.05%) | |
| Enhancement pattern | | | 0.890 |
| Homogeneous | 19 (14.29%) | 7 (12.28%) | |

| | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|-------|
| Heterogeneous | 114 (85.71%) | 50 (87.72%) | |
| TIC type | | | 0.737 |
| I | 4 (3.01%) | 3 (5.26%) | |
| II | 87 (65.41%) | 36 (63.16%) | |
| III | 42 (31.58%) | 18 (31.58%) | |
| The T2 signal of the lesion | | | 0.764 |
| Hypointense | 6 (4.51%) | 4 (7.02%) | |
| Isoitense | 40 (30.08%) | 16 (28.07%) | |
| Hyperintense | 87 (65.41%) | 37 (64.91%) | |
| Lesion volume (mm ³) | 7 903.90 (3460.10, 18117.80) | 5 683.40 (3055.33, 17472.00) | 0.225 |
| ADC ($\times 10^{-3}$, mm ² s) | 0.82 (0.73, 0.91) | 0.86 (0.73, 0.91) | 0.651 |

表 2 训练集与测试集 HER-2 0 表达与 HER-2 低表达患者临床及多模态 MRI 影像学特征比较[n(%), M(Q1, Q3)]

Tab.2 Comparison of clinical and multimodal MRI features in patients with HER-2 zero expression and HER-2 low expression between training set and testing set [n(%), M(Q1, Q3)]

| Clinical and radiographic features | Training set | | | Testing set | | |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|----------------------|----------------------|---------|
| | HER-2 zero (n=54) | HER-2 low (n=79) | P value | HER-2 zero (n=28) | HER-2 low (n=29) | P value |
| Age(years) | 46.00 (38.25, 50.00) | 47.00 (40.00, 53.50) | 0.149 | 48.00 (45.00, 50.00) | 47.00 (40.00, 49.25) | 0.493 |
| Menstrual status | | | 0.467 | | | 0.708 |
| Postmenopausal | 19 (35.19) | 34 (43.04) | | 10 (35.71) | 8 (27.59) | |
| 1 Premenopausal | 35 (64.81) | 45 (56.96) | | 18 (64.29) | 21 (72.41) | |

| | | | | | |
|--------------------------------|------------|------------|------------|------------|-------|
| Breast cancer | | | 0.395 | | 0.237 |
| history | | | | | |
| Yes | 3 (5.56) | 2 (2.53) | 0 (0) | 3(10.34) | |
| No | 51 (94.44) | 77 (97.47) | 28(100.00) | 26 (89.66) | |
| Lesion mobility | | | 0.539 | | 0.925 |
| Freely | 27 (50.00) | 45 (56.96) | 18 (64.29) | 20 (68.97) | |
| Poor | 27 (50.00) | 34 (43.04) | 10 (35.71) | 9 (31.03) | |
| Lesion quality | | | 0.015 | | 0.504 |
| Soft | 12 (22.22) | 5 (6.33) | 6 (21.43) | 4 (13.79) | |
| Stiff | 42 (77.78) | 74 (93.67) | 22 (78.57) | 25 (86.21) | |
| Ki67 (%) | | | 0.332 | | 0.234 |
| >20 | 40 (74.07) | 51 (64.56) | 24 (85.71) | 20 (68.97) | |
| ≤20 | 14 (25.93) | 28 (35.44) | 4 (14.29) | 9 (31.03) | |
| Axillary lymph node metastasis | | | 0.497 | | 0.506 |
| Positive | 28 (51.85) | 35 (44.30) | 16 (57.14) | 13 (44.83) | |
| Negative | 26 (48.15) | 44 (55.70) | 12 (42.86) | 16 (55.17) | |
| Glandular density | | | 0.356 | | 0.601 |
| a or b | 14 (25.93) | 14 (17.72) | 6 (21.43) | 9 (31.03) | |
| c or d | 40 (74.07) | 65 (82.28) | 22 (78.57) | 20 (68.97) | |
| Lesion location | | | 0.969 | | 0.349 |
| Left-sided | 27 (50.00) | 41 (51.90) | 17 (60.71) | 13 (44.83) | |
| Right-side | 27 (50.00) | 38 (48.10) | 11 (39.29) | 16 (55.17) | |
| No. of lesions | | | 0.085 | | 0.130 |
| Single | 35 (64.81) | 63 (79.75) | 16 (57.14) | 23 (79.31) | |
| Multiple | 19 (35.19) | 16 (20.25) | 12 (42.86) | 6 (20.69) | |
| Lesion shape | | | 1.000 | | 0.706 |
| Nodular or mass | 44 (81.48) | 65 (82.28) | 19 (67.86) | 22 (75.86) | |

| | | | | | | |
|--|---------------------------------|--------------------------------|--------|---------------------------------|--------------------------------|-------|
| Non-mass | 10 (18.52) | 14 (17.72) | | 9 (32.14) | 7 (24.14) | |
| Enhancement pattern | | | 0.147 | | | 1.000 |
| Homogeneous | 4 (7.41) | 14 (17.72) | | 4 (14.29) | 4 (13.79) | |
| Heterogeneous | 50 (92.59) | 65 (82.28) | | 24 (85.71) | 25 (86.21) | |
| TIC type | | | 0.014 | | | 0.674 |
| I | 5 (9.26) | 1 (1.27) | | 1 (3.57) | 0 (0) | |
| II | 28 (51.85) | 58 (73.42) | | 17 (60.71) | 20 (68.97) | |
| III | 21 (38.89) | 20 (25.32) | | 10 (35.71) | 9 (31.03) | |
| The T2 signal of the lesion | | | 0.365 | | | 0.386 |
| Hypointense | 2 (3.70) | 2 (2.53) | | 4 (14.29) | 2 (6.90) | |
| Isointense | 21 (38.89) | 22 (27.85) | | 8 (28.57) | 5 (17.24) | |
| Hyperintense | 31 (57.41) | 55 (69.62) | | 16 (57.14) | 22 (75.86) | |
| Lesion volume (mm ³) | 11 408.70 (6 470.47, 38 204.85) | 5 045.60 (2 532.65, 10 794.20) | <0.001 | 13 745.10 (5 373.75, 49 792.75) | 4 840.00 (2 792.60, 14 875.00) | 0.004 |
| ADC (×10 ⁻³ , mm ² /s) | 0.81 (0.66, 0.92) | 0.85 (0.76, 0.91) | 0.208 | 0.80 (0.70, 0.90) | 0.86 (0.77, 0.96) | 0.318 |

2.2 临床影像特征筛选和模型构建 通过单因素和多因素 Logistic 回归筛选出肿块质地 ($P=0.010$) 和病灶体积 ($P<0.001$) 2 个特征为预测 HER-2 表达状态的独立预测因素, 基于上述特征构建的临床影像模型在训练集的 AUC 为 0.758 (灵敏度为 0.633, 特异度为 0.833), 在测试集的 AUC 为 0.722 (灵敏度为 0.966, 特异度为 0.464)。见表 3。

表 3 临床影像学特征的单变量和多变量 Logistic 回归分析

Tab.3 Univariate and multivariate Logistic regression analysis of clinical and imaging characteristics

| Clinical and radiographic features | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|--|----------------------|---------|-----------------------|---------|
| | OR (95% CI) | P value | OR (95% CI) | P value |
| Age | 1.028 (0.992-1.067) | 0.133 | | |
| Menstrual status | 0.718 (0.348-1.460) | 0.364 | | |
| Breast cancer history | 2.265 (0.363-17.640) | 0.380 | | |
| Lesion mobility | 0.756 (0.376-1.514) | 0.429 | | |
| Lesion quality | 4.229 (1.461-14.050) | 0.011 | 4.560 (1.462-16.080) | 0.010 |
| Ki67 | 1.569 (0.739-3.432) | 0.248 | | |
| Axillary lymph node metastasis | 1.354 (0.677-2.723) | 0.392 | | |
| Glandular density | 1.625 (0.699-3.788) | 0.257 | | |
| Lesion location | 0.927 (0.463-1.855) | 0.830 | | |
| No. of lesions | 0.468 (0.212-1.021) | 0.057 | | |
| Lesion shape | 1.625 (0.389-2.379) | 0.257 | | |
| Enhancement pattern | 0.371 (0.101-1.109) | 0.097 | | |
| TIC type | 0.822 (0.426-1.575) | 0.554 | | |
| The T2 signal of the lesion | 1.564 (0.831-2.982) | 0.167 | | |
| Lesion volume (mm ³) | 0.945 (0.914-0.973) | <0.001 | 0.944 (0.911-0.972) | <0.001 |
| ADC (×10 ⁻³ , mm ² /s) | 1.692 (0.906-8.225) | 0.372 | | |

2.3 单模态影像组学模型 基于 T2WI、DWI 和 DCE 单模态的影像组学模型在训练集预测 HER-2 表达状态的 AUC 值分别为 0.784（灵敏度 0.886，特异度 0.537）、0.819（灵敏

度 0.848, 特异度 0.704) 和 0.834 (灵敏度 0.899, 特异度 0.667); 在测试集分别为 0.777 (灵敏度 0.759, 特异度 0.714)、0.751 (灵敏度 0.966, 特异度 0.607) 和 0.794 (灵敏度 0.931, 特异度 0.607)。见图 1。

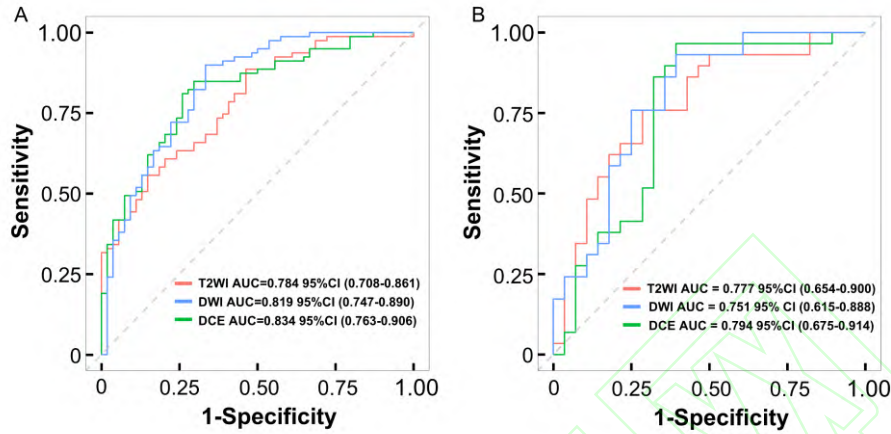


图 1 基于 T2WI、DWI 及 DCE-MRI 的单模态影像组学模型鉴别训练集 (A) 和测试集 (B) HER-2 阴性乳腺癌亚型的 ROC 曲线图

Fig.1 ROC curve of T2WI, DWI, and DCE-MRI based unimodal radiomics models for the identification of Training set (A) and Testing set (B) of HER-2 negative breast cancer subtypes

2.4 多模态 MRI 影像组学特征提取和模型构建

2.4.1 特征提取 图像分割的观察者间信度 ICC 中位数为 0.898 (0.855, 0.925), 具有显著的可靠性。从 T2WI、DWI 和 DCE 图像中共提取出了 2 971 个影像组学特征, 经预处理、Spearman 相关性分析、单变量筛选和 Lasso 回归, 最终 7 个特征被纳入影像组学模型, 包括 DWI 模态 1 个特征、T2WI 模态 3 个特征、DCE 模态 3 个特征, 得分系数见表 4。

表 4 多模态 MRI 影像组学特征提取

Tab.4 Multimodal MRI radiomics feature extraction

| Modality | Feature | Coefficient |
|----------|---------------------------------|----------------|
| DCE | exponential_firstorder_Kurtosis | -0.340 991 877 |
| | exponential_firstorder_Minimum | 0.617 847 415 |

| | | |
|------|---|----------------|
| | gradient_firstorder_Variance | -0.364 995 936 |
| DWI | log-sigma-3-0-mm-3D_glszm_SmallAreaEmphasis | -0.164 593 498 |
| | wavelet-LHH_glszm_HighGrayLevelZoneEmphasis | 0.390 840 424 |
| | wavelet- | -0.397 490 758 |
| T2WI | LHL_glrIm_RunLengthNonUniformityNormalized | |
| | wavelet-LLH_glrIm_ShortRunHighGrayLevelEmphasis | 0.347 476 841 |

2.4.2 多模态影像组学模型 联合 T2WI、DWI 和 DCE 序列的多模态 MRI 影像组学模型在训练集和测试集的 AUC 值分别为 0.914（灵敏度 0.924，特异度 0.815）和 0.836（灵敏度 0.759，特异度 0.821），诊断效能高于单模态模型（表 5）。通过筛选的最佳影像组学特征及系数计算 **radscore**，HER-2 0 表达组和 HER-2 低表达组的 **radscore** 在训练集分别为 0.910 和 0.970，在测试集分别为 -0.980 和 0.790。小提琴图显示 HER-2 低表达组的 **radscore** 与 HER-2 0 表达组相比，在训练集（ $P < 0.0001$ ）和测试集（ $P < 0.01$ ）中差异均有统计学意义。见图 2。

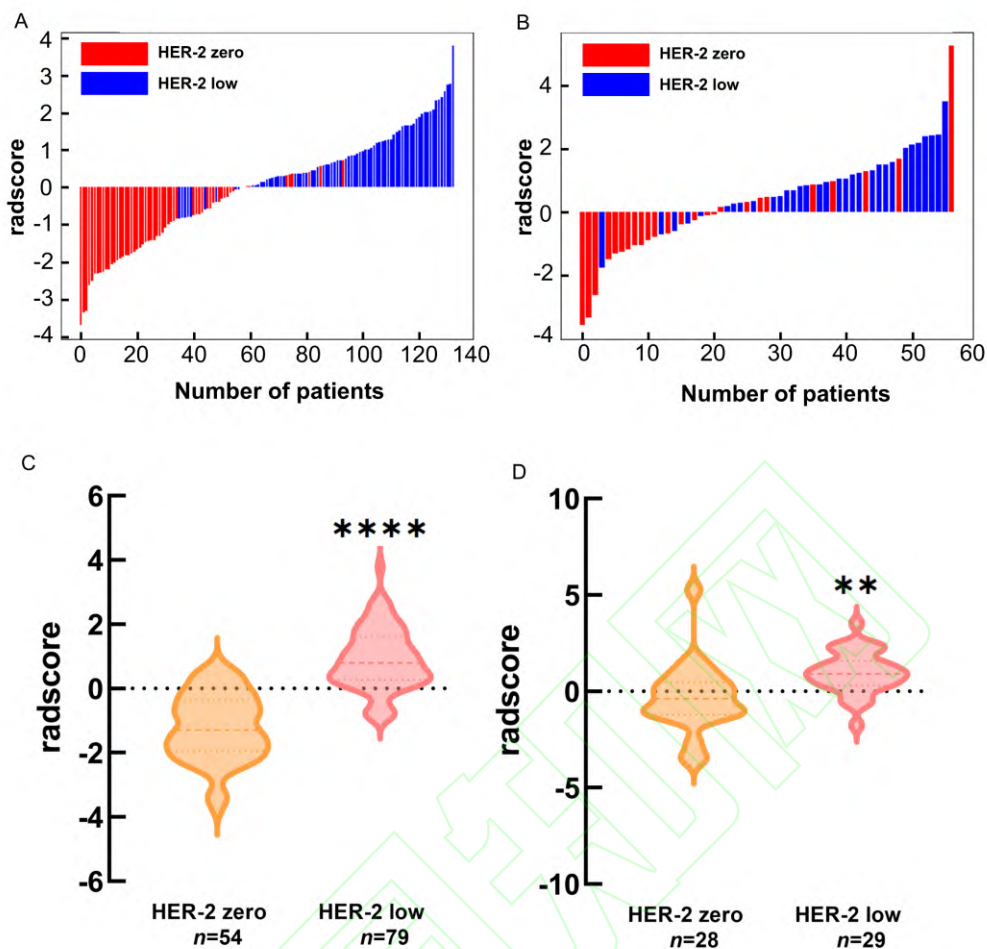


图2 影像组学分数区分 HER-2 阴性乳腺癌亚型

Fig.2 Radscore differentiated HER-2-negative breast cancer subtypes

A: Training set waterfall plot; B: Testing set waterfall plot; C: Training set violin plot; D: Testing set violin plot; ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$ vs HER-2 zero group.

2.5 临床影像-影像组学联合模型及诺莫图构建

联合 radscore 和病灶体积、肿块质地构建临床影像-影像组学联合模型并绘制诺莫图，AUC 值在训练集中为 0.930（灵敏度 0.911，特异度 0.852），AUC 在测试集为 0.865（灵敏度 0.966，特异度 0.697），均高于多模态 MRI 模型和临床影像模型（表 5 和图 3）。Delong 检验显示，诺莫图预测 HER-2 表达状态的效能优于临床模型（ $P=0.015$ ），且其与多模态影像组学模型之间差异无统计学意义（ $P=0.294$ ）。校准曲线显示，3 个模型对 HER-2 表达预测的准确度与实际情况有较好的一致性。DCA 决策曲线显示，诺莫图的临床净收益优于临床模型，当风险阈值为 0.049~0.564、0.686~0.742 时，临床净收益优于影像组学模型。见图

3。

表 5 各模型在训练集和测试集中预测 HER-2 阴性乳腺癌表达状态效能

Tab.5 The performance of each model in predicting the expression status of HER-2 negative breast cancer in the Training set and Testing set

| Models | Training set | | | Testing set | | |
|-----------------------------|---------------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|-------------|
| | AUC (95%CI) | Sensitivity | Specificity | AUC (95%CI) | Sensitivity | Specificity |
| clinical-radiological model | 0.758 (0.674-0.842) | 0.633 | 0.833 | 0.722 (0.580-0.855) | 0.966 | 0.464 |
| T2WI | 0.784 (0.708-0.861) | 0.886 | 0.537 | 0.777 (0.654-0.900) | 0.759 | 0.714 |
| DWI | 0.819 (0.747-0.890) | 0.848 | 0.704 | 0.751 (0.615-0.888) | 0.966 | 0.607 |
| DCE | 0.763 (0.763-0.906) | 0.899 | 0.667 | 0.794 (0.875-0.914) | 0.931 | 0.607 |
| multimodal radiomics model | 0.914 (0.860-0.968) | 0.924 | 0.815 | 0.836 (0.735-0.938) | 0.759 | 0.821 |
| combined model | 0.930 (0.880-0.981) | 0.911 | 0.852 | 0.865 (0.769-0.960) | 0.966 | 0.697 |

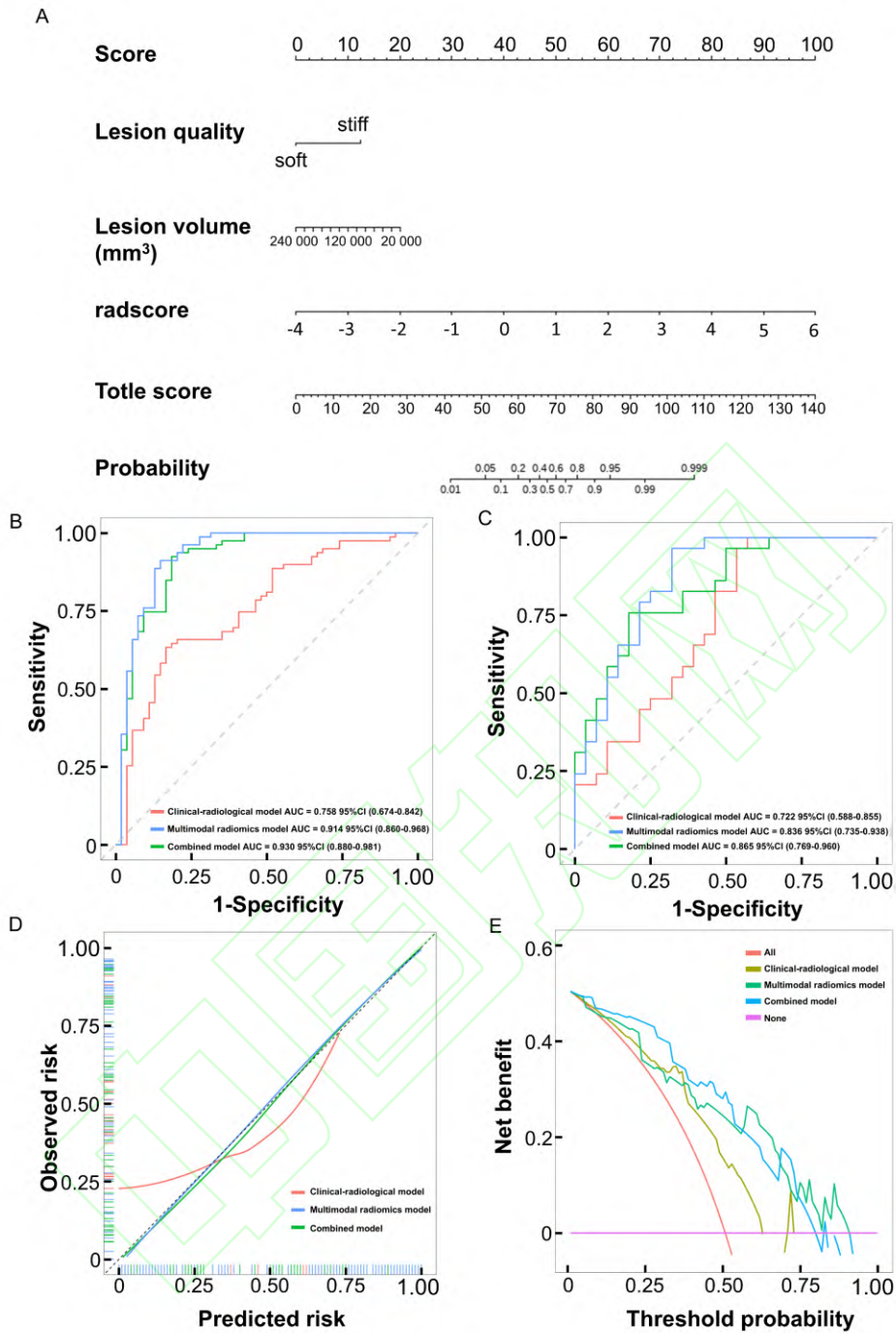


图3 不同模型区别 HER-2 阴性乳腺癌亚型的诺莫图 (A)、训练集 (B) 和测试集 (C) ROC 曲线、校准曲线 (D) 和决策曲线 (E)

Fig.3 Nomogram (A), Training set (B) and Testing set (C) ROC curve, calibration curve (D) and decision curve (E) for different models to distinguish HER-2 negative breast cancer subtypes

3 讨论

该研究联合多模态 MRI 影像组学和临床影像特征构建了可视化诺莫图，用于无创预测 HER-2 阴性乳腺癌的分子亚型。研究表明，诺莫图能够准确区分 HER-2 低表达和 HER-2 0 表达亚型乳腺癌，radscore 联合病灶体积、肿块质地等临床影像特征能够作为乳腺癌患者 HER-2 表达状态的重要预测指标。

在单模态 MRI 影像组学模型中，DCE-MRI 影像组学模型表现出最佳的区分效能，这是由于 DCE-MRI 图像能够全面反映乳腺癌的形态和血流灌注信息，且较其他序列具有更高的空间分辨率和观察者间一致性^[11]。T2WI 在显示水肿、炎症等高水分含量的病变方面具有高敏感性，但作为单模态影像组学模型对 HER-2 表达状态的诊断效能较低，这与 T2WI 扫描时间短、层厚较厚和空间分辨率低等因素有关^[12]。进一步的模型构建显示，多模态 MRI 影像组学模型诊断效能优于单模态 MRI 影像组学模型。多模态 MRI 能够反映肿瘤的形态、灰度、细胞增殖和微血管密度等多方面信息，充分展示了乳腺癌的高度异质性，具有显著的诊断优越性^[13]。

小波特征是本研究基于 T2WI 提取的主要特征，具有多尺度分析的性能优势，能够同时捕获图像信号的多时域和多频域信息，从而揭示肉眼无法识别的乳腺癌组织的潜在异质性^[14]。既往基于 MRI 的影像组学研究^[15-16]已从多个角度验证了小波变换技术是乳腺癌影像特征提取中的关键作用，为本研究提供了理论支撑。从 DCE-MRI 图像提取的组学特征主要是一阶特征，映射肿瘤组织强化区域的分布和信号强度的变化，也是构建影像组学预测模型的重要因素。

在临床影像特征中，病灶体积是预测 HER-2 表达状态的独立预测因子，与 Wu et al^[17]和 Yuan et al^[18]的研究结果类似。HER-2 过表达基因通过激活 PI3K-AKT-mTOR 通路增强细胞增殖与抗凋亡能力，从而驱动肿瘤生长，因此，HER-2 低表达肿瘤可能体积更大^[19]。然而训练集与测试集间肿块质地及 TIC 曲线表现不一致，可能与两组间病灶体积分布差异有关。训练集中若大病灶较多，其纹理和强化特征更突出，易使模型过拟合于此类非泛化特征，导致在测试集（病灶体积可能较小或分布不同）中判别效能下降。今后研究中应考虑控制训练集与测试集的病灶体积匹配，以提高模型的泛化能力。本研究显示，诺莫图与多模态 MRI 影像组学模型均达到良好的诊断效能，但临床影像学特征的纳入进一步提升了诺莫图预测 HER-2 阴性乳腺癌分子亚型的 AUC 值，DCA 也显示诺莫图展现出更高的临床净收益。

本研究存在一定局限性。作为单中心、回顾性研究，选择偏倚是其主要的局限性，需要多中心、前瞻性研究以进行验证模型的泛化性。此外，本研究使用手动分割病灶的方式，不

可避免受到个人主观性的影响，未来将探讨半自动、自动的图像分割方式，使研究结果更加准确、客观。

综上所述，该研究构建的多模态 MRI 影像组学模型具有区分 HER-2 阴性乳腺癌分子亚型的价值，进一步整合临床影像特征所构建的诺莫图，显著提升了 HER-2 低表达及 0 表达亚型的鉴别效能，为 HER-2 阴性乳腺癌的精准分型和治疗提供了客观依据。

参考文献

- [1] Cortés J, Hurvitz S A, O’ Shaughnessy J, et al. Randomized phase III study of amcenestrant plus palbociclib versus letrozole plus palbociclib in estrogen receptor – positive, human epidermal growth factor receptor 2 – negative advanced breast cancer: primary results from AMEERA-5[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(22): 2680-90. doi:10.1200/jco.23.02036.
- [2] Hamilton E, Shastry M, Shiller S M, et al. Targeting HER2 heterogeneity in breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 100: 102286. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102286.
- [3] Mosele F, Deluche E, Lusque A, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 2110-20. doi:10.1038/s41591-023-02478-2.
- [4] Vaz Batista M, Pérez-García J M, Cortez P, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with previously treated HER2-low advanced breast cancer and active brain metastases: the DEBBRAH trial[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(9): 103699. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103699.
- [5] Luo L, Wu M, Li M, et al. A large model for non-invasive and personalized management of breast cancer from multiparametric MRI[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 3647. doi:10.1038/s41467-025-58798-z.
- [6] Liu H, Chen X, Wang Y, et al. Background parenchymal enhancement in breast MRI correlates with molecular subtypes of breast cancer[J]. *Curr Med Imaging*, 2025: e15734056347327. doi:10.2174/0115734056347327250117073638.
- [7] 赵青, 苏桐, 代婷, 等. 基于多参数 MRI 影像组学联合临床病理变量预测乳腺癌新辅助治疗的敏感性[J]. *磁共振成像*, 2024, 15(6): 79-86. doi:10.12015/issn.1674-8034.2024.06.012.

- [7] Zhao Q, Su T, Dai T, et al. Radiomics based on multiparametric MRI for prediction of breast cancers sensitive to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Chin J Magn Reson Imag*, 2024, 15(6): 79-86. doi:10.12015/issn.1674-8034.2024.06.012.
- [8] 陈剑琼, 肖 榕, 周玮珺, 等. 灰阶超声影像组学在诊断乳腺结节良恶性中的应用价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(2): 325-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.02.031.
- [8] Chen J Q, Xiao R, Zhou W J, et al. Ultrasound-based radiomics model in diagnosing benign and malignant breast nodules[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2022, 57(2): 325-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.02.031.
- [9] Zheng S, Yang Z, Du G, et al. Discrimination between HER2-overexpressing, -low-expressing, and-zero-expressing statuses in breast cancer using multiparametric MRI-based radiomics[J]. *Eur Radiol*, 2024, 34(9): 6132-44. doi:10.1007/s00330-024-10641-7.
- [10] Wolff A C, Hammond M E H, Allison K H, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/college of American pathologists clinical practice guideline focused update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2105-22. doi:10.1200/jco.2018.77.8738.
- [11] Lafcı O, Celepli P, Seher Öztekin P, et al. DCE-MRI radiomics analysis in differentiating luminal a and luminal B breast cancer molecular subtypes[J]. *Acad Radiol*, 2023, 30(1): 22-9. doi:10.1016/j.acra.2022.04.004.
- [12] Zhang X, Teng X, Zhang J, et al. Enhancing pathological complete response prediction in breast cancer: the role of dynamic characterization of DCE-MRI and its association with tumor heterogeneity[J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26(1): 77. doi:10.1186/s13058-024-01836-3.
- [13] Zhang Z, Lan H, Zhao S. Analysis of the value of quantitative features in multimodal MRI images to construct a radio-omics model for breast cancer diagnosis[J]. *Breast Cancer Targets Ther*, 2024, 16: 305-18. doi:10.2147/BCTT.S458036.
- [14] You C, Su G H, Zhang X, et al. Multicenter radio-multiomic analysis for predicting breast cancer outcome and unravelling imaging-biological connection[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8(1): 193. doi:10.1038/s41698-024-00666-y.

- [15] Sang L, Liu Z, Huang C, et al. Multiparametric MRI-based radiomics nomogram for predicting the hormone receptor status of HER2-positive breast cancer[J]. *Clin Radiol*, 2024, 79(1): 60-6. doi:10.1016/j.crad.2023.09.013.
- [16] Yang Y, Wang J. Research on breast cancer pathological image classification method based on wavelet transform and YOLOv8[J]. *J Xray Sci Technol*, 2024, 32(3): 677-87. doi:10.3233/XST-230296.
- [17] Wu J, Gong G, Cui Y, et al. Intratumor partitioning and texture analysis of dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI identifies relevant tumor subregions to predict pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(5): 1107-15. doi:10.1002/jmri.25279.
- [18] Yuan C, Jin F, Guo X, et al. Correlation analysis of breast cancer DWI combined with DCE-MRI imaging features with molecular subtypes and prognostic factors[J]. *J Med Syst*, 2019, 43(4): 83. doi:10.1007/s10916-019-1197-5.
- [19] Raghav K P S, Moasser M M. Molecular pathways and mechanisms of HER2 in cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(13): 2351-61. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-0283.