

• 诊断研究 •

(文章编号) 1007-0893(2022)08-0068-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.08.020

## 乳腺磁共振动态增强定量参数在导管原位癌伴微浸润诊断中的价值

时昭胤 许斯鼎 郑潜新\*

(漳州正兴医院, 福建 漳州 363000)

**〔摘要〕** **目的:** 探讨乳腺磁共振动态增强(DCE-MRI)定量参数鉴别乳腺导管原位癌伴微浸润(DCIS-Mi)和乳腺导管原位癌(DCIS)的价值及其与乳腺癌预后相关生物因子的相关性。**方法:** 回顾性收集漳州正兴医院2018年6月至2020年9月期间经病理诊断确诊的50例DCIS患者和50例DCIS-Mi患者的DCE-MRI和临床资料, 测量并记录两种乳腺癌的DCE-MRI定量参数, 包括容量转移常数( $K^{trans}$ )、速率常数( $K_{ep}$ )、血管外细胞外间隙容积比( $V_e$ ), 分析各参数在两组间的差异, 并绘制其受试者工作特征曲线(ROC), 计算曲线下面积(AUC), 确定各定量参数 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 的最佳诊断界值。分析乳腺癌预后相关生物因子[雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体2(HER-2)及细胞核相关抗原(Ki-67)]与各定量参数的相关性。**结果:** DCIS-Mi与DCIS的瘤体长径比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); DCIS-Mi瘤体各动态参数值均高于DCIS, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。ROC曲线结果显示,  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 值的AUC大于0.9, 具有较高的诊断效能, 其中 $K^{trans}$ 值在病灶的诊断特异度最高,  $K_{ep}$ 诊断灵敏度最高。经Spearman秩相关分析,  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 均与Ki-67呈正相关, 均与PR水平呈负相关。**结论:** 乳腺癌DCE-MRI定量参数 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 有助于DCIS-Mi与DCIS的鉴别诊断, 且瘤体的 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 值与PR、Ki-67的表达水平相关, 可一定程度预测乳腺癌的进展及预后。

**〔关键词〕** 乳腺导管原位癌伴微浸润; 乳腺导管原位癌; 磁共振动态增强

**〔中图分类号〕** R 737.9; R 445.2 **〔文献标识码〕** B

乳腺导管原位癌伴微浸润(breast ductal carcinoma in situ with microinvasion, DCIS-Mi)是乳腺导管原位癌(breast ductal carcinoma in situ, DCIS)发展为浸润性导管癌的中间阶段。DCIS-Mi为癌细胞突破基底膜进入邻近组织或间质, 且侵犯最大直径不超过1 mm, 若不能早期诊断与治疗, 最终可能发展为浸润性导管癌<sup>[1]</sup>。磁共振动态增强(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)可反映组织血流灌注和血管通透性<sup>[2]</sup>, 根据其相关血流动力学参数分析瘤体的新生血管信息, 有助于判断瘤体性质。雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)及细胞核相关抗原(Ki-67)等生物因子直接关系着乳腺癌的演变和预后。同时有文献报道上述生物因子与乳腺癌组织血流灌注有一定的相关性<sup>[3]</sup>, Ki-67的表达也与乳腺癌的预后密切相关<sup>[4]</sup>。本研究旨在通过DCE-MRI定量参数的分析来鉴别DCIS是否伴有微浸润, 同时通过

分析两组瘤体各定量参数与各生物因子的相关性, 为乳腺癌的预后判断提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

收集漳州正兴医院2018年6月至2020年9月期间经病理诊断确诊的100例女性乳腺导管癌患者的临床及DCE-MRI资料, 患者年龄30~65岁, 平均(49.28±7.32)岁。其中, DCIS患者50例, 年龄34~63岁, 平均(51.76±8.12)岁; DCIS-Mi 50例, 年龄36~65岁, 平均(47.81±6.43)岁, 两组患者的一般资料比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1) 术前行DCE-MRI检查; (2) 行DCE-MRI检查前未进行任何穿刺活检或放疗、手术治疗等; (3) 术后获取了准确的病理结果。

1.1.2 排除标准 (1) DCE-MRI图像质量欠佳, 存在伪影等; (2) 术后病理结果不完善。

**〔收稿日期〕** 2022-02-10

**〔基金项目〕** 漳州市自然科学基金资助项目(ZZ2020J020057)

**〔作者简介〕** 时昭胤, 男, 主治医师, 主要从事放射科工作。

**〔※通信作者〕** 郑潜新(E-mail: jiaqianxin@sina.com)

1.2 检查方法

采用 Philips Ingenia 3.0 T MRI 扫描仪, 采用乳腺专用线圈, 使双乳对称悬垂于线圈内。横轴位、矢状位、冠状位定位扫描后, 先行常规 T1WI、T2WI 压脂、DWI 扫描, 后行 T1WI 压脂蒙片扫描, 注射对比剂(广州康臣药业有限公司, 国药准字 H10950272) 后行 40 期动态扫描, 每期扫描持续时间为 13 s, 无时间间隔扫描。然后在 Philips 工作站 MR Permeability 处理软件上绘制时间-信号强度曲线。

1.3 图像后处理及数据测量

所有数据后处理均于 Philips 工作站进行。由 2 名具有 15 年以上工作经验的放射科副主任医师在双盲情况下分别进行测量和分析。具体步骤: 将 T1WI 蒙片和各期动态增强图, 全部数据导入 MR Permeability 软件, 避开肿瘤水肿区, 在增强图像上测量各个瘤体的长径 (mm)。同时在肿瘤强化最明显的实性区域设置多点感兴趣区 (region of interest, ROI), 同时注意避开瘤体坏死、囊变和出血区, ROI 面积为 25 ~ 45 mm<sup>2</sup>, 每个病灶选取 5 个 ROI, 并将 5 个测量值的平均值作为其最终参数值, 见封三图 1A、封三图 2A。然后利用软件计算出容量转移常数 (volume transfer constant, K<sup>trans</sup>)、速率常数 (rate constant, K<sub>ep</sub>)、血管外细胞外间隙容积比 (volume of EES per unit volume of tissue, V<sub>e</sub>)。

1.4 病理学诊断

对肿瘤无坏死区进行免疫组织化学染色, 由 2 名高年资病理科医师对图像进行判读, 根据美国临床肿瘤学会提出的指南定义: ER、PR 阳性细胞数 ≤ 10% 为 ER、PR 阴性, > 10% 为阳性; HER-2 表达评分标准为 0、+、++、+++ , 评分 +++ 为 HER-2 表达阳性, 评分为 ++ 者需要进一步行荧光原位杂交技术检测, 若基因扩增则为 HER-2 阳性, 反之阴性。评分 0 和 + 为 HER-2 阴性。典型患者见封三图 1B、封三图 2B。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检

验; 绘制 K<sup>trans</sup>、K<sub>ep</sub>、V<sub>e</sub> 值的受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC), 计算曲线下面积 (area under curve, AUC), 确定 K<sup>trans</sup>、K<sub>ep</sub>、V<sub>e</sub> 诊断 DCIS-Mi 与 DCIS 的最佳界值。然后采用 Spearman 秩相关分析 ER、PR、HER-2 及 Ki-67 与 K<sup>trans</sup>、K<sub>ep</sub>、V<sub>e</sub> 值的相关性; *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DCIS-Mi 与 DCIS 的瘤体长径及各动态参数比较

DCIS-Mi 与 DCIS 的瘤体长径比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); DCIS-Mi 瘤体各动态参数值均高于 DCIS, 差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 DCIS-Mi 与 DCIS 的瘤体长径及各动态参数比较

(*n* = 50,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	瘤体长径/mm	K <sup>trans</sup> /min <sup>-1</sup>	K <sub>ep</sub> /min <sup>-1</sup>	V <sub>e</sub>
DCIS	4.770 ± 1.040	0.384 ± 0.050	2.033 ± 0.120	0.282 ± 0.068
DCIS-Mi	4.510 ± 1.020	0.483 ± 0.051 <sup>a</sup>	2.432 ± 0.120 <sup>a</sup>	0.315 ± 0.050 <sup>a</sup>

注: DCIS 一乳腺导管原位癌; DCIS-Mi 一乳腺导管原位癌伴微浸润; K<sup>trans</sup> 一容量转移常数; K<sub>ep</sub> 一速率常数; V<sub>e</sub> 一血管外细胞外间隙容积比。

与 DCIS 比较, <sup>a</sup>*P* < 0.001。

2.2 各定量参数诊断 DCIS-Mi 与 DCIS 的效能

ROC 曲线结果显示, K<sup>trans</sup>、K<sub>ep</sub> 值的 AUC 大于 0.9, 具有较高的诊断效能, 其中 K<sup>trans</sup> 值在病灶的诊断特异度最高, K<sub>ep</sub> 诊断灵敏度最高, 见表 2、封三图 3。

表 2 各定量参数诊断 DCIS-Mi 与 DCIS 的效能

参数	最佳诊断界值	AUC	灵敏度/%	特异度/%	约登指数
K <sup>trans</sup>	0.430 min <sup>-1</sup>	0.925	88	100	0.88
K <sub>ep</sub>	2.213 min <sup>-1</sup>	0.912	92	78	0.70
V <sub>e</sub>	0.267	0.688	86	66	0.52

注: DCIS 一乳腺导管原位癌; DCIS-Mi 一乳腺导管原位癌伴微浸润; AUC 一曲线下面积; K<sup>trans</sup> 一容量转移常数; K<sub>ep</sub> 一速率常数; V<sub>e</sub> 一血管外细胞外间隙容积比。

2.3 各定量参数与瘤体各生物因子的相关性

经 Spearman 秩相关分析, K<sup>trans</sup>、K<sub>ep</sub> 均与 Ki-67 呈正相关, 均与 PR 水平呈负相关, 见表 3。

表 3 各定量参数与瘤体各生物因子的相关性

参数	Ki-67		PR		HER-2		ER	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
K <sup>trans</sup>	0.834	< 0.001	-0.652	< 0.001	0.016	0.873	0.128	0.204
K <sub>ep</sub>	0.843	< 0.001	-0.650	< 0.001	0.174	0.084	0.117	0.245

注: K<sup>trans</sup> 一容量转移常数; K<sub>ep</sub> 一速率常数; Ki-67 一细胞核相关抗原; PR 一孕激素受体; HER-2 一人类表皮生长因子受体 2; ER 一雌激素受体。

3 讨论

DCIS 和 DCIS-Mi 都属于乳腺癌的早期病变, 临床上对于两者的治疗方法截然不同, 加上瘤体的基因分型不

同, 二者的预后差异亦很大。目前对于两者的影像学鉴别诊断集中在肿块的形态学、强化模式以及肿瘤 DWI 的检测分析<sup>[5-6]</sup>, 而 DCE-MRI 是一种无创的功能成像, 其定

量参数  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$  能提供瘤体的血流动力学信息, 反映瘤体的血流灌注、新生血管的密集程度、通透性以及瘤体的血管化程度<sup>[7]</sup>, 本研究旨在通过对 DCIS 与 DCIS-Mi 两者血流微环境差异的分析, 为两者鉴别诊断提供依据。同时已有研究<sup>[8]</sup>证实, 乳腺癌的生物学特点与患者的预后密切相关, 而上述定量参数  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$  值又与各生物因子具有一定的相关性, 所以各参数值在一定程度上可以有效预测 DCIS 和 DCIS-Mi 瘤体的各生物因子的趋势, 更好地判断预后。

本研究对 DCIS 和 DCIS-Mi 的 DCE-MRI 定量参数  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$  值进行测量, 并结合免疫组化结果, 分析各定量参数在两组肿瘤不同生物因子表达水平间的差异, 以及各定量参数值与生物因子 ER、PR、HER-2、Ki-67 的相关性。 $K^{trans}$  是对比剂由组织血管内转移到血管外的速率常数。本研究结果显示 DCIS-Mi 的  $K^{trans}$  值均大于 DCIS, 表明 DCIS-Mi 癌细胞增殖速度更快, 肿瘤血管更丰富, 新生血管分化更不成熟、血管内皮细胞更不完整, 血管壁的通透性更高, 导致瘤体血管内对比剂渗透转移速度更快。 $K_{ep}$  是指组织间隙内的对比剂重新回流到血管内的速率常数<sup>[9]</sup>, 本研究中微浸润癌  $K_{ep}$  值高于导管原位癌, 推测是由于导管原位癌胶原纤维增生更多, 导致细胞外血管外间隙结构致密, 相比于微浸润癌对比剂回流更缓慢,  $K_{ep}$  值更低。 $V_e$  值是指对比剂血浆容积, 为单位体积内对比剂的血浆容积分数, 与微血管数量、分布、密集程度以及血管分化、通透性均相关, 乳腺癌细胞刺激大量新生血管生成, 导致单位体积内血管明显增多,  $V_e$  值升高, 本研究中 DCIS-Mi 瘤体的  $V_e$  值高于 DCIS, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 然而有研究表明<sup>[10]</sup>,  $V_e$  值的稳定性较差, 可能受瘤周水肿影响, 以及与患者所处的月经周期有关, 两者均可能影响瘤体单位体积的微血管数量和血管的通透性, 对此目前尚无定论。

临床上 ER、PR 表达阳性的乳腺癌患者恶性度相对较低, 且对激素治疗的反应好, 患者存活时间长<sup>[11]</sup>。本研究中 DCIS 与 DCIS-Mi 两组瘤体各参数显示 PR 表达水平越高,  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$  值越小, 而 ER 水平与  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$  值无相关性,  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$  值与 PR 呈负相关, 提示 PR 阳性患者其瘤体毛细血管通透性减小, 而 PR 阴性患者其肿瘤细胞生长速度更快、血管通透性越高。HER-2 的表达可以加速瘤体的新生血管生成, 导致瘤体血供更丰富、血管生成越多, 瘤体生长速度更快、恶性程度更高, 其内分泌治疗效果也就越差<sup>[12]</sup>, 然而本研究中 HER-2 水平与  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$  值无相关性。Ki-67 反映了肿瘤细胞的增殖能力, 乳腺癌患者 Ki-67 水平越高, 其肿瘤细胞增殖越迅速, 分化水平越低, 预后越差。本研究中瘤体  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$  值与 Ki-67 水平呈正相关, 推测是由于 Ki-67 水平越高, 癌细胞增殖越快, 瘤体新生血管越丰富, 同时内皮细胞

也越不成熟、血管壁通透性越高, 对比剂交换越快, 导致  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$  值的增高。

综上所述, 通过对 DCE-MRI 定量参数  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$  值的测量与分析, 可为 DCIS 和 DCIS-Mi 两者的鉴别提供可靠的依据, 同时还可通过上述定量参数与生物因子的相关性, 预测 DCIS 及 DCIS-Mi 的预后, 为乳腺癌综合治疗方式的选择提供参考。

#### [参考文献]

- (1) 王露岚, 陈克敏. 乳腺导管原位癌 MRI 诊断: 几个有争议的问题 (J). 中国医学计算机成像杂志, 2011, 17(1): 85-88.
- (2) Liu HL, Zong M, Wei H, et al. Differentiation between malignant and benign breast masses: Combination of semi-quantitative analysis on DCE-MRI and histogram analysis of ADC maps (J). Clin Radiol, 2017, 73(5): 460-466.
- (3) Schoppmann SF, Tamandl D, Roberts L, et al. HER2/neu expression correlates with vascular endothelial growth factor-C and lymphangiogenesis in lymph node-positive breast cancer (J). Ann Oncol, 2010, 21(5): 960-995.
- (4) 杨丽丽, 梁莉萍, 赵峰. ER、PR、HER-2、Ki67、Nm23、P53 在多中心性乳腺癌中的表达及临床意义 (J). 重庆医科大学学报, 2012, 37(11): 964-967.
- (5) Hahn SY, Han BK, Ko EY, et al. MR features to suggest microinvasive ductal carcinoma of the breast: can it be differentiated from pure DCIS (J). Acta Radiol, 2013, 54(7): 742-748.
- (6) 吴朋, 崔蕾, 郭宏兵, 等. 最小表观扩散系数、表观扩散系数差及动态对比增强磁共振成像对乳腺导管原位癌及乳腺导管原位癌微浸润鉴别诊断价值 (J). 实用放射学杂志, 2019, 35(11): 1768-1773.
- (7) 陈小凤, 范伟雄, 陈湘光, 等. 定量 DCE-MRI 参数联合 ADC 值评估乳腺浸润性导管癌的组织分级 (J). 实用放射学杂志, 2019, 35(7): 1058-1061.
- (8) 李丽环, 刘万花, 王瑞, 等. MRI 定量增强参数与乳腺癌预后因子及分子分型的相关性 (J). 中华放射学杂志, 2016, 50(5): 329-333.
- (9) Jia ZZ, Geng DY, Liu Y, et al. Microvascular permeability of brain astrocytoma with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: correlation analysis with histopathologic grade (J). ChinMed J(Engl), 2013, 126(10): 1953-1956.
- (10) Liu C, Wang K, Chan Q, et al. Intravoxel incoherent motion MR imaging for breast lesions: comparison and correlation with pharmacokinetic evaluation from dynamic contrast-enhanced MR imaging (J). Eur Radiol, 2016, 26(11): 3888-3898.
- (11) Gazinska P, Grigoriadis A, Brown JP, et al. Comparison of basal-like triple-negative breast cancer defined by morphology, immunohistochemistry and transcriptional profiles (J). Mod Pathol, 2013, 26(7): 955-966.
- (12) 林敏, 陈忠清, 包芸, 等. 乳腺浸润性导管癌分子亚型与临床病理特征及预后的关系 (J). 中华病理学杂志, 2010, 39(6): 372-376.