

论 著

DWI表观扩散系数与乳腺癌病理特征、微血管生成的关系分析*

河南大学第一附属医院放射科
(河南 开封 475000)鲍志国 杜 森 周 青
赵 森 尹晓翔 张二宁

【摘要】目的 探讨磁共振成像(MRI)扩散加权成像(DWI)表观扩散系数(ADC)与乳腺癌病理特征、微血管生成的关系。**方法** 收集2018年1月至2018年12月间收治的160例乳腺癌患者和30例乳腺良性病变患者(对照组)作为研究对象,所有患者均行MRI及DWI检查。评估各组患者病灶ADC值,分析乳腺癌患者病理特征与ADC值的关系,评估各组患者病灶微血管生成状况[微血管密度(MVD)、血管内皮生长因子(VEGF)],分析微血管生成状况与ADC值的关系。**结果** ①各病理类型乳腺癌ADC均低于对照组($P < 0.05$),浸润性导管癌ADC低于导管原位癌及其他类型($P < 0.05$),导管原位癌与其他类型乳腺癌对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。浸润性导管癌不同组织学分级ADC对比差异有不同统计学意义($P < 0.05$),I级及II级ADC均低于III级($P < 0.05$),I级与II级对比差异无统计学意义($P > 0.05$);②ROC曲线显示:ADC诊断乳腺癌的最佳临界值为1.435,曲线下面积为0.930;诊断浸润性导管癌的最佳临界值为1.215,曲线下面积为0.678。Spearman相关性分析显示:浸润性导管癌ADC值与其组织学分级呈负相关关系($P < 0.05$);③乳腺癌VEGF阳性率和MVD均高于对照组($P < 0.05$);④Spearman相关分析显示:ADC与VEGF、MVD均呈负相关关系($P < 0.05$)。**结论** ADC值用于评估乳腺癌病理特征、微血管生成效能良好,具有临床应用价值。

【关键词】 乳腺癌;磁共振成像;扩散加权成像表观扩散系数;病理特征;微血管生成

【中图分类号】 R445.2; R737.9

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划项目(编号:2018020311)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.10.019

通讯作者:鲍志国

Analysis of Relationship between Apparent Diffusion Coefficient of DWI and Pathological Features and Microangiogenesis of Breast Cancer*

BAO Zhi-guo, DU Sen, ZHOU Qing, et al., Department Radiology, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

[Abstract] Objective To explore the relationship between apparent diffusion coefficient (ADC) of magnetic resonance imaging (MRI) diffusion-weighted imaging (DWI) and pathological features and microangiogenesis of breast cancer. **Methods** A total of 160 patients with breast cancer and 30 patients with benign breast lesions (control group) between January 2018 and December 2018 were collected as study subjects. All patients underwent MRI and DWI. The ADC value of lesions was evaluated in each group, and the relationship between pathological features and ADC value of patients with breast cancer was analyzed, and the microangiogenesis status [microvessel density (MVD), vascular endothelial growth factor (VEGF)] was evaluated in each group, and the relationship between microangiogenesis status and ADC value was analyzed. **Results** The ADC value of DWI in different pathological types of breast cancer was lower than that in control group ($P < 0.05$), and the ADC value of invasive ductal carcinoma was lower than that of ductal carcinoma in situ and other types ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference between ductal carcinoma in situ and other types of breast cancer ($P > 0.05$). There was a statistically significant difference in the ADC value of DWI among different histological grades of invasive ductal carcinoma ($P < 0.05$), and the ADC value of grade I and grade II were lower than that of grade III ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference between grade I and grade II ($P > 0.05$). ROC curve showed that the optimal cut-off value for ADC diagnosis of breast cancer was 1.435, and the area under the curve was 0.930. The optimal cut-off value for diagnosis of invasive ductal carcinoma was 1.215, and the area under the curve was 0.678. Spearman correlation analysis showed that ADC value of invasive ductal carcinoma was negatively correlated with histological grading ($P < 0.05$). The VEGF positive rate and MVD of breast cancer were higher than those of control group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed ADC value of DWI was negatively correlated with VEGF and MVD ($P < 0.05$). **Conclusion** ADC value of DWI has good efficacy in evaluating the pathological features and microangiogenesis of breast cancer, and it has clinical application value.

[Key words] Breast Cancer; Magnetic Resonance Imaging; Apparent Diffusion Coefficient of Diffusion-weighted Imaging; Pathological Features; Microangiogenesis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,居女性癌症死因的第一位^[1]。早期发现及确诊是影响乳腺癌患者预后、挽救患者生命的关键,影像学检查在乳腺癌筛查和诊治中发挥着重要作用,X线摄影、超声和磁共振成像(MRI)等均是临床常用乳腺癌检查方法^[2]。有乳腺癌诊疗指南推荐MRI作为乳腺癌高危人群的首选筛查方法和传统影像学手段不能明确病变的首选检查方法^[3]。同时,除诊断和鉴别诊断外,MRI也被广泛应用于乳腺癌疾病严重程度评估、疗效监测、预后预测等方面。王芳芳等^[4]学者的研究显示,动态增强MRI图像病变形态及强化形式与乳腺癌预后相关指标、病理分型存在一定相关性,从影像学角度评估乳腺癌的生物学行为、预后及病情严重程度等具有可行性。基于此,本研究选取160例乳腺癌患者作为研究对象,以探究MRI扩散加权成像(DWI)表观扩散系数ADC与乳腺癌病理特征、微血管生成的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2018年1月至2018年12月间收治的160例乳腺癌患者和30例乳腺良性病变者作为研究对象。乳腺癌纳入标准：患者均经手术或病理检查确诊乳腺癌；均行MRI、DWI检查者；均为初次确诊病例；单发病灶者；年龄>18岁者；患者知情同意。排除标准：入组前行放疗、内分泌及其他抗癌治疗者；患者基础情况差、无法配合本研究者。本研究已通过医院伦理审核。160例乳腺癌患者均为女性，年龄25~73岁、平均年龄(47.70±12.60)岁。30例良性病变患者均为女性，年龄24~76岁、平均年龄(43.38±13.11)岁。两组年龄对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 检查方法 所有患者均行MRI及DWI检查：均采用Discovery 750 3.0T超导MRI系统(美国GE公司生产)和16通道乳腺表面线圈进行检查，患者取俯卧位，足先进；先行MRI平扫，包括横断面T₁WI、T₂WI序列扫描，T₁WI扫描参数：TR495ms、TE40ms、层厚4mm、层间距0mm、Fov340mm、矩阵270×560，T₂WI扫描参数：TR4213ms、TE120ms、层厚4mm、层间距0mm、Fov340mm、矩阵270×512；然后行动态增强扫描，快速小角度激发三维成像抑脂T₁WI序列，扫描参数：TR4.7ms、TE1.7ms、层厚1.7mm，单期扫描时间60s，单次扫描结束后使用高压注射器经前臂静脉注入0.1mmol/kg钆喷酸葡胺，速率2ml/s，注射完毕立即注入生理盐水20ml，再扫描5次，共6个回合，第1、2次扫描间隔约30s；DWI：采用单次激发平面回波抑脂

技术，b值分别为0、800s/mm²，扫描参数：TR7099ms、TE51ms、层厚4mm、层间距0mm、Fov340mm、矩阵121×400。

1.3 评估方法 取乳腺癌患者及良性病变患者的病检组织，经10%甲醛溶液固定后制作用于免疫组化的切片，免疫组化染色后采用多倍镜观察。微血管密度(MVD)由CD105标记，在×100倍镜下找出三个血管比较密集的区域，×400倍镜下计算三个区域血管数量，取平均值作为MVD^[5]。血

管内皮生长因子(VEGF)阳性细胞表现为胞质呈红色或棕红色颗粒状，VEGF根据染色强度分为- (细胞未被染色)、+ (细胞中6%~10%着色)、++ (细胞中有11%~50%着色)、+++ (超过50%细胞着色)^[6]。DWI资料传送至MRI系统自带工作站进行自动分析，所有图像资料均由2名临床经验丰富的影像医师共同评估，两者意见不一致共同讨论得出一致结果。

1.4 统计学方法 采用SPSS19.0统计软件进行数据分

表1 不同病理类型乳腺癌ADC对比

项目	n	平均ADC (×10 ⁻³ mm ² /s)	F	P
乳腺癌				
浸润性导管癌	134	1.17 ± 0.16	64.351	0.000
导管原位癌	18	1.26 ± 0.19		
其他	8	1.39 ± 0.17		
对照组	30	1.72 ± 0.28		
t 浸润性导管癌-导管原位癌, P		2.190, 0.030		
t 浸润性导管癌-其他, P		3.766, 0.000		
t 浸润性导管癌-对照组, P		14.544, 0.000		
t 导管原位癌-其他, P		1.889, 0.061		
t 导管原位癌-对照组, P		6.158, 0.000		
t 其他-对照组, P		4.515, 0.000		

表2 不同分级浸润性导管癌ADC对比

项目	n	平均ADC (×10 ⁻³ mm ² /s)	F	P
组织学分级				
I级	8	1.29 ± 0.19	24.300	0.000
II级	94	1.21 ± 0.15		
III级	32	1.03 ± 0.09		
t I级-II级, P		1.418, 0.159		
t I级-III级, P		5.712, 0.000		
t II级-III级, P		6.801, 0.000		

表3 不同病理类型乳腺癌与ADC值的关系

诊断	AUC	最佳临界值	灵敏度	特异性	95%CI
乳腺癌	0.930	1.435	0.894	0.833	0.879 ~ 0.981
浸润性导管癌	0.678	1.215	0.657	0.654	0.567 ~ 0.788

表4 各组患者病灶微血管生成状况对比

组别	n	VEGF阳性 (%)	MVD (个/视野)
乳腺癌	160	116 (72.50)	25.20 ± 6.65
对照组	30	13 (43.33)	4.21 ± 1.60
χ ² /t	-	9.859	25.676
P	-	0.002	0.000

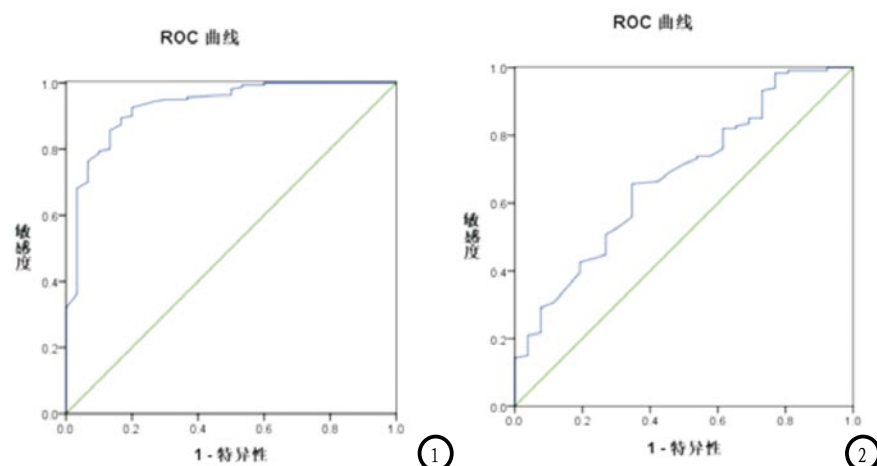


图1 为乳腺癌诊断ROC; 图2 为浸润性导管癌诊断ROC。

析, 计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示, 两组组间分析行t检验, 多组组间分析行单因素方差分析, 计数数据以[n(%)]表示, 行 χ^2 检验, 相关性分析采用Spearman、Pearson相关性分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病理检查结果 160例乳腺癌患者中, 浸润性导管癌134例、导管原位癌18例、其他8例; 浸润性导管癌组织学分级根据Grade分级分为I级8例、II级94例、III级32例。

2.2 良恶性、不同类型乳腺癌的ADC对比 各病理类型乳腺癌ADC均低于对照组($P < 0.05$), 浸润性导管癌ADC低于导管原位癌及其他类型($P < 0.05$), 导管原位癌与其他类型乳腺癌对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。浸润性导管癌不同组织学分级ADC对比差异有不同统计学意义($P < 0.05$), I级及II级ADC均低于III级($P < 0.05$), I级与II级对比差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1-2。

2.3 乳腺癌病理特征与ADC值的关系 ROC曲线显示: ADC诊断乳腺癌的最佳临界值为1.435,

曲线下面积为0.930; 诊断浸润性导管癌的最佳临界值为1.215, 曲线下面积为0.678, 见表3及图1、图2。Spearman相关性分析显示: 浸润性导管癌ADC值与其组织学分级呈负相关关系($r = -0.511$, $P = 0.000$)。

2.4 各组患者病灶微血管生成状况对比 乳腺癌VEGF阳性率和MVD均高于对照组($P < 0.05$), 见表4。

2.5 乳腺癌病灶微血管生成状况与DWI ADC的关系 Spearman相关分析显示: ADC与VEGF、MVD均呈负相关关系($r = -0.522$, $P = 0.000$, $r = -0.568$, $P = 0.000$)。

3 讨 论

近年来随着技术发展, MRI功能成像在临床应用率也逐渐提高。DWI中ADC值能够直观地反映水分子运动, 从分子水平反映人体病理生理状态下组织结构的空间组成信息的改变^[7], 使临床诊断由形态学进入分子水平阶段。既往已有学者就此方面展开研究, 胡斌等^[8]学者的研究显示, 基于ADC图像的模型对于鉴别乳腺BI-RADS4类病变良恶性具有价值, 诊断效能高于临床亚型分类方法。付泽鸿等^[9]学者发现, 浸

润性乳腺癌ADC的降低与癌细胞增殖、新生血管生成密切相关。上述研究说明, ADC在诊断乳腺癌和评估其病情进展方面有一定作用。在肿瘤增生、转移过程中, 新生微血管的生成成为肿瘤提供必要的营养来维持正常的生理代谢, 并促进肿瘤细胞的增殖和转移^[10]。微血管生成与DWI ADC的相关研究较少, 故本研究从此入手, 以期加深对ADC值的认识。

本研究结果显示, 各病理类型乳腺癌ADC值均低于对照组。ROC曲线则显示, ADC值诊断乳腺癌的曲线下面积为0.930, 这表示DWI ADC诊断乳腺良恶性病变效能良好。恶性病变的ADC显著低于良性病变, 是由于恶性肿瘤生长活跃、细胞密度高、细胞外间隙减少, 综合导致恶性肿瘤内水分子运动受限、ADC降低^[11]。在不同病理类型的乳腺癌中, 本研究数据显示, 浸润性导管癌平均ADC小于导管原位癌和其他类型。ROC曲线则显示, ADC诊断浸润性导管癌曲线下面积为0.678, 这表示ADC值也可用于鉴别诊断浸润性导管乳腺癌。浸润性乳腺癌是乳腺恶性病变中发病率较高的一类, 其具有更高的侵袭性, 预后较原位差^[12]。因此, 如能早期预测、确诊浸润性导管癌, 有利于及早进行干预, 改善患者预后。同时, 本研究还发现, ADC值也与浸润性导管癌组织学分级相关。研究结果显示, 各组织分级间ADC值对比差异显著, 浸润性导管癌ADC值与其组织学分级呈负相关关系。相关文献显示, 随分子亚型恶性度增高, 肿瘤的分化越来越差^[13]。分化越差者肿瘤细胞数目增多, 细胞外间隙减少、密度增高, 细胞外水分子扩散运动受限更大, 因此ADC值降低。

活体MRI的图像特征能反映乳

腺癌的血运信息和形态特征,是间接判断血管生成和恶性生物学行为的重要影响检查方式^[14]。ADC值作为客观定量评估方式,有利于为临床评估乳腺癌患者病灶微血管生成提供更详细的信息。本研究结果显示,乳腺癌VEGF阳性率和MVD均高于对照组,这表示乳腺癌患者较良性病变患者出现更多的微血管生成。且相关分析显示,ADC与VEGF、MVD均呈负相关关系。乳腺癌是一种血管依赖性肿瘤,肿瘤内部血管越丰富、其恶性程度越高,转移能力及侵袭性越强^[15]。VEGF是目前比较明确的血管生成因子,在乳腺癌新生血管形成、肿瘤生长中起关键作用^[16]。因此,VEGF、MVD表达越高,说明肿瘤新生微血管越多,促进病灶内细胞增殖,进而影响水分子扩散运动,使ADC值降低。

综上所述,ADC值与乳腺癌患者病理类型、浸润性导管癌组织学分级、患者微血管生成均存在相关关系,ADC值可用于患者病情评估。

参考文献

- [1] 王云月,阮骊韬,任予,等. CEUS诊断乳腺癌研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(4): 633-636.
- [2] 李静,柯承露. 乳腺影像检查方法优选及临床应用中需注意的问题[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(3): 167-170.
- [3] 罗娅红. 乳腺癌的影像学诊断进展和研究方向[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(5): 645-646.
- [4] 王芳芳,韩东明. 动态增强磁共振成像特征与乳腺癌预后和病理分型的相关性[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(12): 1093-1096.
- [5] 杜阳阳. 血管内皮生长因子-D、微血管密度及微淋巴管密度的表达与乳腺癌临床病理特征的相关性[J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(3): 282-286.
- [6] 马天云. 乳腺浸润性导管癌血供评分与血管内皮生长因子及微血管密度的关系[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(11): 1922-1924.
- [7] 尚柳彤,杨家斐,卢晶,等. 磁共振扩散加权成像表观扩散系数与肿块型浸润性乳腺癌分子亚型的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(10): 1410-1414.
- [8] 胡斌,徐克,张立娜,等. 基于表观扩散系数图像的影像组学模型对MRI乳腺影像报告与数据系统4类病变良恶性的鉴别诊断价值[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(12): 922-925.
- [9] 付泽鸿,徐红芳,王珺燕. 浸润性乳腺癌MRI表观扩散系数与肿瘤组织生长、新生血管生成的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(16): 2292-2295.
- [10] 邵霞,丁耘峰,王晓红,等. HIF-1 α 和VEGF在不同糖代谢状态乳腺癌患者中的表达及其与微血管生成的相关性[J]. 中华全科医学, 2018, 16(2): 200-203.
- [11] 阿依克丽木·木哈买提汗,邓佳敏,王云玲,等. 表观扩散系数在诊断乳腺癌中的作用以及其与乳腺癌免疫组化的相关性[J]. 中国临床医学影像杂志, 2017, 28(11): 785-788.
- [12] 吴淮宇,董发进,徐金锋. 超声弹性成像预测浸润性乳腺癌的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(14): 2850-2854, 2859.
- [13] 王建明,赵宏光,徐恩伟. 年轻女性乳腺浸润性导管癌患者临床病理特征与分子亚型的关系[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(10): 678-681.
- [14] 阳宁静,宋彬,许国辉,等. 不同分级乳腺癌BI-RADS MRI特征与血管生成的对比研究[J]. 四川医学, 2018, 39(8): 841-845.
- [15] 赵鹤楠,李紫瑶,俞卫东,等. 剪切波弹性成像及超微血管显像在乳腺浸润性导管癌病理分级中的应用研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(2): 146-150.
- [16] 闫园,张莹莹,孙炳芳,等. 乳腺癌组织细胞周期依赖性蛋白激酶1的表达与微血管生成的关系[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(19): 4821-4824.

(本文编辑:张嘉瑜)

【收稿日期】2019-09-06