

论 著

HER-2阳性浸润性乳腺癌患者MRI影像多参数特征分析

纵 然¹ 杨丽萍¹ 束宏敏²
李小虎² 邓克学^{1,*}

1.中国科学技术大学附属第一医院南区影像中心(安徽 合肥 230036)

2.安徽医科大学第一附属医院放射科(安徽 合肥 230036)

【摘要】目的 探讨HER-2阳性乳腺癌患者MRI影像多参数的特征。方法 回顾性分析2019年1月至2020年11月我院经病理证实的52例浸润性乳腺癌患者的MRI影像资料,分析52例患者MRI图像征象(分叶、坏死、毛刺、强化特征)、定量参数(DWI-ADC值及IVIM-DWI(D值、D*值及f值))之间的差异。结果 其中HER-2阳性者18例(34.6%),HER-2阴性者34例(65.4%),HER-2阳性与HER-2阴性患者肿块MRI图像特征、D值及f值差异均无统计学意义($P>0.05$);HER-2阳性患者ADC值(1.11 ± 0.193) mm^2/s 明显高于HER-2阴性患者ADC值(0.95 ± 0.192) mm^2/s ,差异有统计学意义($P<0.05$);HER-2阳性患者D*值(4.94 ± 1.21) mm^2/s 明显高于HER-2阴性患者D*值(3.85 ± 1.42) mm^2/s ,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 MRI影像定量参数ADC值及D*值与HER-2阳性表达有关。

【关键词】浸润性乳腺癌; HER-2阳性; DWI; IVIM-DWI

【中图分类号】R737.9; R445.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.06.027

Multi-Parameter Analysis of MRI Images in Patients with Invasive Breast Cancer with Positive HER-2

ZONG Ran¹, YANG Li-ping¹, SHU Hong-min², LI Xiao-hu², DENG Ke-xue^{1,*}

1.Department of Radiology of The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Science and Technology of China, Hefei 230036, Anhui Province, China

2.Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230036, Anhui Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the characteristics of Multi-parameter in MRI images of breast cancer patients with positive HER-2. **Methods** MRI imaging data of 52 patients with invasive breast cancer confirmed by pathology in our hospital from January 2019 to November 2020 were retrospectively analyzed, And the differences between MRI image signs (lobulation, necrosis, burr and enhancement features) and quantitative parameters (DWI-ADC value and IVIM-DWI (D value, D* value and F value) of 52 patients were analyzed. **Results** Among them, 18 patients (34.6%) were HER-2 positive, and 34 patients (65.4%) were HER-2 negative. There was no significant difference in MRI image signs、D value and f value between HER-2 positive and HER-2 negative patients ($P>0.05$). ADC value of HER-2 positive patients (1.11 ± 0.193) mm^2/s was significantly higher than that of HER-2 negative patients (0.95 ± 0.192) mm^2/s , the difference was statistically significant ($P<0.05$). The D* value of HER-2 positive patients (4.94 ± 1.21) mm^2/s was significantly higher than that of HER-2 negative patients (3.85 ± 1.42) mm^2/s , the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** MRI imaging quantitative parameters ADC value and D* value are related to the positive expression of HER-2.

Keywords: Invasive Breast Cancer; HER-2 Positive; DWI; IVIM

乳腺癌是女性中发病率较高的恶性肿瘤,严重影响患者的生活质量及生存时间,且近年来发病逐渐年轻化。钼靶、超声、计算机X线体层照相术(computed tomography)及磁共振成像(MRI)技术均可作为早期乳腺癌的检出手段^[1],但是磁共振成像(MRI)技术具有较高的软组织分辨率,与钼靶、超声及CT相比, MRI对乳腺癌的检出具有明显优势;磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)及基于多体素不相干运动(intravoxel incoherent motion IVIM)理论的多b值功能成像序列可对软组织肿块内水分子弥散受限及病变血流灌注情况进行定量的测量及研究,为乳腺癌的诊断提供更多依据^[2-3]。HER-2是人类表皮因子受体家族的一员,它可参与调控乳腺癌的生长、分化及肿瘤血管的生成,故HER-2阳性者乳腺癌对作用于HER-2位点的靶向化疗药物较敏感^[4];前期IVIM定量参数与HER-2基因表达相关性的研究并不多,本文旨在研究HER-2阳性浸润性乳腺癌患者MRI影像多参数特征,为术前准确评估肿瘤HER-2的表达状态、临床准确制定及优化乳腺癌患者的治疗方案提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集中国科学技术大学附属第一医院影像中心经病理证实为浸润性乳腺癌且在我科行磁共振检查者52例,均为女性患者,年龄27~79岁,平均年龄(50.53 ± 11.21)岁。

纳入标准:行MRI检查前未行任何乳腺病变相关临床治疗, MRI图像清晰;行MRI检查后2周内进行穿刺或手术,病理提示为浸润性乳腺癌,免疫组化资料齐全者。

1.2 仪器与检查方法 采用GE Discovery MR 750 3.0 T MRI扫描仪,8通道相控阵乳腺专用线圈。受检者取俯卧位,脚先进,双手向前伸展,双侧乳腺自然下垂,乳头位于线圈中心,上胸部贴紧线圈。扫描序列包括:常规三平面定位像扫描及匀场校准扫描、轴位T₂WI IDEAL扫描、轴位T₁WI扫描、双乳矢状位T₂WI抑脂扫描、轴位DWI功能成像序列扫描、轴位IVIM功能成像序列扫描及轴位增强扫描;其中DWI序列扫描参数:TR 2075.0 ms, TE minimum ms,层厚5.0mm,层间隔2.0mm,矩阵128×128,FOV 32cm×32cm,激励次数为1,扫描时间约1分钟27秒;轴位IVIM序列扫描参数:TR 4416.0 ms, TE minimum ms,层厚5.0mm,间隔0.5mm,矩阵128×128,FOV 22cm×22cm, b值为20、40、60、80、100、120、200、400、600、800、1000、1500s/ mm^2 ,激励次数为1、1、1、1、1、1、1、1、6、8、8,扫描时间约6分钟33秒;轴位增强扫描参数:TR 4.3ms, TE 2.1ms,层厚2.0mm,层间隔 0mm,矩阵320×320,FOV 32 cm×32cm,激励次数1。先行乳腺MRI 轴位T₁WI及T₂WI平扫、矢状位T₂WI平扫,随后使用高压注射器通过留置针经肘静脉团注钆喷酸葡胺(Gd-DTPA),流速2.5mL/s,剂量0.1~0.2mL/kg,之后同样以2.5 mL/s的速度注射10 mL生理盐水冲管,注射对比剂与扫描同步进行,增强扫描连续采集8个时相图像,单期扫描时间52s。

【第一作者】纵 然,女,住院医师,主要研究方向:乳腺X线及MRI影像诊断。E-mail: 853094389@qq.com

【通讯作者】邓克学,男,主任医师,主要研究方向:CT及MRI影像诊断。E-mail: dengkexue-anhui163.com

1.3 图像分析 扫描完成后将数据传至ADW4.6工作站(Advantage Workstation 4.6);由两名主治医师在工作站进行MRI图像的阅片及后处理,在Reformat软件内判断病灶是否有分叶、毛刺及坏死,在Functiontool软件内进行DWI-ADC值、IVIM-DWI定量参数及病灶强化曲线类型的测量及判断。在b=800s/mm²序列中划定感兴趣区(region of interest, ROI),选择肿块实性成分最大层面,ROI尽量选择肿块实性部分,测量三次取平均值,软件自动生成ADC值(表观扩散系数,反映病灶内水分子扩散受限程度及微循环血流灌注情况)、D值(真性灌注系数,反映病灶内水分子的扩散效应)、D*值(假性扩散系数,反映体素内微循环灌注分数)及f值(灌注分数,为体素内微循环灌注相关效应占总体扩散效应的比例)。

1.4 病灶强化曲线的判定 速升上升型(I型):注射对比剂后,肿块信号强度呈持续性、逐渐上升性强化;速升平台型(II型):注射对比剂150秒后,早期强化率≥90%且强化高峰后强化信号升高或减低不超过10%;廓清型(III型):注射对比剂150秒后,强化高峰之后强化程度减低超过>10%^[5]。

1.5 HER-2阳性的判定

肿瘤组织经免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)法检测, IHC检测结果(+++)者,为HER-2阳性; IHC(-)或(+)者为阴性; IHC(++)者进一步行荧光原位杂交法 (fluorescence in situ hybridization, FISH)对HER-2基因扩增状态进行检测,将HER-2基因无扩增者划分为阴性组,有扩增者划分为阳性组^[6]。

1.6 数据处理 采用SPSS 25.0软件统计分析所得数据。计数资料行卡方检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,所有的计量资料均行正态分布检验及方差齐性检验,符合正态分布及方差齐者采用两独立样本t检验,非正态分布或方差不齐者行非参数检验(Mann Whitney U检验)进行分析, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HER-2表达状态的判定 结果得到HER-2阳性组患者病例数为18, HER-2阴性组患者病例数为34。

2.2 临床资料 HER-2阳性及HER-2阴性组中各有一例病例病理为浸润性乳腺癌合并低级别导管内癌,因总体病理数较少,未将其剔除。HER-2阳性组有一例病例未做MRI增强扫描。

2.3 HER-2阳性及HER-2阴性患者MRI图像征象分析 两组患者病灶在强化曲线分型、有无分叶、坏死及毛刺上差异无统计学意义(P>0.05)。详细分析结果见表1。

2.4 HER-2阳性及HER-2阴性患者MRI定量参数之间的比较 IVIM-DWI 定量参数D值平均值及f值平均值在两组之间差异无统计学意义(P>0.05); DWI-ADC平均值及IVIM-DWI定量参数D*平均值HER-2阳性组均高于HER-2阴性组,差异有统计学意义(P值分别为0.006、0.022)。详细分析结果见表2。

表1 HER-2阳性与HER-2阴性组病例MRI图像征象比较

	HER-2阳性(n=18)	HER-2阴性(n=24)	χ^2	P值
分叶	9	24	2.151	0.142
肿块内部情况 坏死	15	31	1.590	0.207
毛刺	6	14	0.306	0.580
速升上升型	4	6	0.159	0.690
强化方式 速升平台型	8	23	2.632	0.105
廓清型	5	5	1.295	0.255

注: P<0.05为差异有统计学意义

表2 HER-2阳性与HER-2阴性组DWI-ADC及IVIM-DWI各定量参数比较

	HER-2阳性(n=18)	HER-2阴性(n=24)	P值
ADC值	1.11±0.045	0.95±0.033	0.006
D值	0.90±0.487	0.79±0.353	0.254
D*值	4.94±0.324	3.85±0.283	0.022
f值	350.36±158.032	349.80±186.084	0.682

注: P<0.05为差异有统计学意义

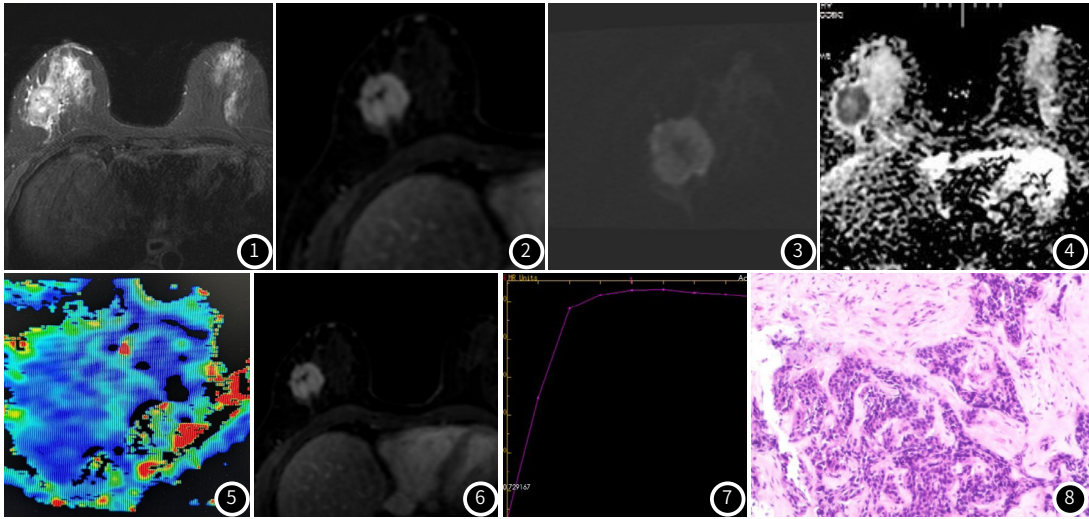


图1 轴位T₂WI,右乳分叶状稍高信号,其内有高信号囊变区;图2~图5 DWI序列、IVIM序列、ADC图及D*图,病灶主体水分子弥散受限,囊变部分无弥散受限;ADC为低信号,D*值较正常腺体稍低;图6~图7 病灶强化,强化曲线呈速升平台型;图8 病理为浸润性乳腺癌。

3 讨论

浸润性乳腺癌是起源于乳腺实质上皮的恶性肿瘤,在临床上有不同的病理组织学分型,且不同的病理组织学分型与临床是否手术治疗、药物的选择及预后有着较密切的关系^[7]。组织病理学分型的基础是特异性分子生物标记物的阳性表达^[8]。ER、PR、Ki-67及HER-2是临床常用的乳腺癌特异性分子生物标记物,其中HER-2基因在正常人体中不表达或微量表达,在部分乳腺癌组织中HER-2基因表达为阳性。HER-2与相应受体结合,可对乳腺癌组织的生长、分化进行调控,故HER-2阳性浸润性乳腺癌对靶向治疗、新辅助化疗的治疗敏感,且患者在化疗后行保乳手术成功

率也较高^[9]。因此,对乳腺肿瘤HER-2基因的表达水平进行准确的评估,对乳腺癌的临床治疗可提供巨大的临床帮助。

本研究中,HER-2阳性患者组ADC平均值明显高于HER-2阴性患者组,且差异有统计学意义(P<0.05),与吕以东^[10]等人的研究结果一致,但与王月波^[12]等人的研究结果有偏差;王月波等人研究结果显示ADC值与HER-2基因阳性或阴性的表达差异无统计学意义,造成研究结果不一致的原因可能是样本量不同。HER-2基因阳性表达可促使血管内皮生长因子的表达及促进瘤内新生血管生长的作用,随着肿瘤新生血管的生长,肿瘤细胞分布密集导

(下转第92页)

也是一种酸性糖蛋白，但其敏感性较低；CA153是一种乳腺癌相关抗原，为早期诊断乳腺癌的标记物；由于两种肿瘤标志物在多种恶性肿瘤中均有表达，因此其敏感性和特异性一般，但是将CA153、CEA联合应用时可在一定程度上提高乳腺癌的诊断效能^[15]。本研究显示乳腺癌组血清肿瘤标志物CA153、CEA表达水平均高于肿块型PCM组，差异有统计学意义。

本研究结果显示，DCE-MRI、多b值DWI、CA153、CEA对乳腺癌及肿块型PCM的鉴别诊断AUC值分别为0.752、0.746、0.603、0.612，血清肿瘤标志物CA153、CEA对两者鉴别诊断价值相对较低；而DCE-MRI、多b值DWI结合CA153、CEA对乳腺癌及肿块型PCM的鉴别诊断AUC值为0.883，准确度、敏感度、特异度分别为91.86%、96.37%、97.33%，优于单独应用DCE-MRI或多b值DWI或CA153或CEA，组间比较差异有统计学意义。

综上所述，DCE-MRI、多b值DWI、CA153、CEA均可用于对乳腺癌和肿块型PCM的鉴别诊断，但联合应用时可明显提高鉴别诊断效能，可为临床乳腺癌和肿块型PCM的诊断提供真实客观的影像学证据。

参考文献

[1]程志芳,朱建坡,王菲菲,等.经皮穴位电刺激预防浆细胞性乳腺炎手术患者术后恶心呕吐的临床效果[J].罕少疾病杂志,2021,28(2):30-31,54.
[2]陈玲,陈晔,林建坤,等.钼靶、多模态MRI对乳腺癌及肿块型浆细胞性乳腺炎的鉴别诊断价值研究[J].现代生物医学进展,2022,22(7):1272-1276,1314.
[3]Chen R,Hu B,Zhang Y,et al.Differential diagnosis of plasma cell mastitis and invasive ductal carcinoma using multiparametric MRI[J].Gland Surg.2020,9(2):278-290.

[4]李沉蛟,张雪琴,樊敏,等.MRI动态增强扫描联合DWI序列对女性乳腺疾病性质鉴别诊断价值研究[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(6):46-48.
[5]董海波,王高燕,李亚迪.多b值扩散加权成像在乳腺良恶性病变诊断中的应用价值分析[J].中华医学杂志,2017,97(3):203-207.
[6]Nam SE,Lim W,Jeong J,et al.The prognostic significance of preoperative tumor marker (CEA,CA15-3) elevation in breast cancer patients:data from the Korean Breast Cancer Society Registry[J].Breast Cancer Res Treat,2019,177(3):669-678.
[7]Zhu YC,Zhang Y,Deng SH,et al.Evaluation of plasma cell mastitis with superb microvascular imaging[J].Clin Hemorheol Microcirc,2019,72(2):129-138.
[8]王军大,杨华,方玉,等.肿块样浆细胞性乳腺炎多种MRI征象的多因素分析[J].临床放射学杂志,2019,38(8):1395-1399.
[9]宋虎,程婧,肖芬.浆细胞性乳腺炎与乳腺导管内癌的超声及MRI影像特点观察[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(1):95-97.
[10]杨义文,胡春洪,朱默,等.MRI表现扩散系数联合动态增强TIC类型对肿块型浆细胞性乳腺炎及乳腺癌的鉴别诊断价值[J].磁共振成像,2019,10(7):530-534.
[11]Allarakha A,Gao Y,Jiang H,et al.Prediction and prognosis of biologically aggressive breast cancers by the combination of DWI/DCE-MRI and immunohistochemical tumor markers[J].Discov Med,2019,27(146):7-15.
[12]钟明浩,杨志企,姚纯,等.定量DCE-MRI参数、ADC值与乳腺癌p53、CK56表达状态相关性研究[J].国际医学放射学杂志,2021,44(4):403-407.
[13]许华,陈士新,付伟,等.DCE-MRI对乳腺癌分子分型及组织学分级的鉴别诊断价值评估[J].中国临床影像学杂志,2021,32(1):10-13.
[14]赵双全,成官迅,殷亮,等.3.0T MR扩散加权成像对乳腺病变的诊断价值[J].罕少疾病杂志,2015(3):22-25.
[15]张晓洁,张美娟,张立涛,等.CEA、CA153、CYFRA21-1、CRP联合检测在乳腺癌辅助诊断中的临床价值探讨[J].国际检验医学杂志,2017,38(23):3352-3354.

(收稿日期:2022-07-25)

(校对编辑:谢诗婷)

(上接第82页)

致水分子弥散受限^[13]；ADC值是反映组织中水分子扩散情况及组织微循环灌注情况的综合指标，HER-2表达阳性引起肿瘤组织微循环灌注增加，组织中水分子弥散受限及血流灌注增加共同对肿块ADC值产生影响，导致HER-2阳性患者ADC值升高；亦有研究显示^[10-11]，非肿块型HER-2基因阳性乳腺癌患者ADC值较HER-2阴性者并未明显减低，可能与病灶的分布较分散有关，非肿块型病灶内肿瘤组织微血管密度增加不明显。本研究未将HER-2阳性肿块型及非肿块型乳腺癌患者进一步分组分析，这可能会对ADC值的测量产生影响，导致本次研究结果与王月波等人研究结果不一致的原因。本次研究结果显示，HER-2阳性乳腺癌患者组D*平均值明显高于HER-2阴性患者组，且差异有统计学意义，与马德晶^[2、14]等的研究一致。D*值是单纯反映组织微循环灌注情况的指标，HER-2阳性患者中微血管密度增加^[15]，组织微循环灌注增加，故HER-2阳性患者组所测得的D*平均值会显著高于HER-2阴性患者组；此结果说明HER-2阳性乳腺癌患者肿瘤组织具有增殖快、血供丰富的特点，临床如能早期制定准确有效的治疗方案，可有效的控制病情发展。在阅读MRI图像时，结合ADC值及D*值可以提高HER-2阳性乳腺癌的诊断准确性，为临床有效、高效的治疗提供帮助。

本研究还存在不足之处：(1)后期继续收集相关病例，扩大样本量；(2)病理类型局限，本次研究对象的病理结果仅有两例为浸润性乳腺癌伴导管内癌，其他病理类型如导管内乳头状癌、腺癌等并未纳入研究；在后续的研究中，可以收集更多不同病理类型的乳腺癌进行研究。

综上所述，本研究在前期研究^[10、13]的基础上，同时分析了DWI-ADC值及IVIM各定量参数及非定量参数的特征与HER-2表达之间的关系，其中ADC值及D*值可以较好的区别HER-2阳性与HER-2阴性乳腺癌，为术前准确评估HER-2的表达水平提供依据，帮助临床更加及时准确的制定治疗方案，有效控制病情，改善患者生活质量及生存率。

参考文献

[1]张俊霞.研究超声、X线钼靶及CT在乳腺癌诊断中的应用价值[J].罕少疾病杂志,2018,25(3):8-15.
[2]马德晶,逯峰,邹雪雪,等.IVIM—DWI辅助DCE—MRI对良、恶性乳腺非肿块样强化病变的鉴别诊断价值[J].放射学实践,2019,34(12):1337-1342.
[3]Zhang L,Tang M,Min Z,et al.Accuracy of combined dynamic contrast enhanced Magnetic resonance imaging and diffusion weighted imaging for breast cancer detection: ameta—analysis[J].Acta Radiol,2016,57(6):651-660.
[4]曹明,张帆.人类表皮生长因子受体-2在乳腺癌研究中进展[J].安徽医药,2015,19(12):2263-2267.
[5]Kuhl C K,Miel Careck P,Kla schikS,et al.Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions[J].Radiology,1999,211(1):101.
[6]《乳腺癌HER检测指南》编写组.乳腺癌HER2检测指南(2014版)[J].中华病理学杂志,2014,43(4):262-267.
[7]郭启勇,周纯武.《中华临床医学影像学乳腺分册》[M].北京:北京大学医学出版社,2016:127.
[8]BANIN HIRATA B K,ODAJM,LOSIGUEBAROVSKIRL.Molecularmarkers for breast cancer: prediction on tumor behavior[J].Dis Markers,2014,2014:513-518.
[9]陈盛,黄亮,贺敏,等.第16届St.Gauen国际乳腺癌会议热点解读[J/CD].中华乳腺病杂志(电子版),2019,13(5):257-262.
[10]吕以东,陈艳,牛耀东,等.HER-2阳性非肿块型乳腺癌患者MRI征象分析[J].中国CT和MRI杂志2020,18(4):75-77.
[11]鲍志国,杜森,周青,等.DWI表现扩散系数与乳腺癌病理特征、微血管生成的关系分析* [J].中国CT和MRI杂志,2020,18(10):63-65.
[12]王月波,蒲红.乳腺癌增强MRI形态学特征及表现扩散系数值与相关分子生物学标记物的关系分析[J].实用放射学杂志,2020,36(2):219-222
[13]朱辉严,湛力群,许平,等.乳腺癌DCE-HE I影像表现与V E G F、Her-2表达水平的关系研究[J].中国CT和MRI杂志,2017,15(6):72-74.
[14]马德晶,逯峰,张虎,等.IVIM-DWI模型各参数与乳腺癌预后因子及分子亚型的相关性分析[J].滨州医学院学报,2019,42(5)349-352.
[15]Park Y S,Lee C H,Kim J H,et al.Using intravoxel incoherentmotion (IVIM) MR imaging to predict lipiodol uptake in patients with hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial chemoembolization:a preliminary result[J].Magn Reson Imaging,2014,32(6):638-646.

(收稿日期:2021-01-25)

(校对编辑:谢诗婷)