

论 著

多模态磁共振成像联合血清GDF3、HSP90A诊断乳腺癌的临床价值*

王智宝^{1,*} 孙 宏² 崔 伟³
张 微⁴ 李广现²1.河北省保定市第二医院磁共振室
2.河北省保定市第二医院影像科
3.河北省保定市第二医院肿瘤外科
4.河北省保定市第二医院超声科
(河北 保定 071051)

【摘要】目的 探讨多模态磁共振成像(MRI)联合血清人生长分化因子3(GDF3)、热休克蛋白-90α(HSP90A)诊断乳腺癌(BRCA)的临床价值。方法 收集2017年1月-2020年12月间在本院健康检查后怀疑为BRCA的96例乳腺疾病患者作为研究对象。以术后病理或穿刺活检结果为准,将疑似患者分为BRCA组65例,良性组31例。所有受试者接受多模态MRI检查;酶联免疫吸附法检测血清GDF3、HSP90A水平,ROC和四表格分析多模态MRI、血清GDF3、HSP90A水平单独及联合诊断BRCA的价值。结果 BRCA组 K^{trans} 、 K_{ep} 、MD显著高于良性组,ADC_{slow}、ADC_{fast}、MK均低于良性组($P<0.05$);DCE-MRI、IVIM及DKI参数(K_{ep} 、ADC_{slow}及MK值)诊断BRCA的AUC分别为0.724、0.730、0.652,DCEMRI+IVIM+DKI的诊断效能高于单一模型($Z=2.287\sim 3.793$, $P=0.001\sim 0.022$),AUC为0.839。BRCA组血清GDF3、HSP90A水平均显著高于良性组($P<0.05$);血清GDF3、HSP90A水平诊断BRCA的AUC为0.828、0.817,敏感度、70.77%、66.15%;特异度分别为83.87%、93.55%。多模态MRI联合血清GDF3、HSP90A检出假阳性6例,假阴性6例,Kappa值为0.714($P<0.05$),与病理结果一致性较高,联合诊断BRCA的灵敏度、阴性预测值及准确度明显高于多模态MRI、血清GDF3、HSP90A单独诊断($P<0.05$)。结论 多模态MRI联合血清GDF3、HSP90A水平诊断BRCA具有较高的敏感度和准确度,具有一定临床应用价值。

【关键词】多模态磁共振成像;生长分化因子3;热休克蛋白-90α;乳腺癌;诊断价值

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】保定市科技计划项目(2141ZF196)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.08.027

Clinical Value of Multimodal Magnetic Resonance Imaging Combined with Serum GDF3 and HSP90A in The Diagnosis of Breast Cancer*

WANG Zhi-bao^{1,*}, SUN Hong², CUI Wei³, ZHANG Wei⁴, LI Guang-xian².

1.Magnetic resonance room of Baoding Second Hospital, Baoding 071051, Hebei Province, China

2.Imaging Department of Baoding Second Hospital, Baoding 071051, Hebei Province, China

3.Tumor Surgery Department of Baoding Second Hospital, Baoding 071051, Hebei Province, China

4.Ultrasound Department of Baoding Second Hospital, Baoding 071051, Hebei Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the clinical value of multimodal magnetic resonance imaging (MRI) combined with serum human growth differentiation factor 3 (GDF3) and heat shock protein 90α (HSP90A) in the diagnosis of breast cancer (BRCA). **Methods** From January 2017 to December 2020, 96 patients with breast diseases suspected to be BRCA after health examination in our hospital were collected as research objects. The suspected patients were divided into BRCA group (65 cases) and benign group (31 cases) according to the results of postoperative pathology or puncture biopsy. All subjects received multimodal MRI examination; the serum GDF3 and HSP90A levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, ROC and four tables were used to analyze the value of multimodal MRI, serum GDF3 and HSP90A levels in the diagnosis of BRCA. **Results** K^{trans} , K_{ep} and MD in BRCA group were obviously higher than those in benign group, and ADC_{slow}, ADC_{fast} and MK were lower than those in benign group ($P<0.05$); the AUC of DCE-MRI, IVIM and DKI parameters (K_{ep} , ADC_{slow} and MK values) in diagnosing BRCA was 0.724, 0.730 and 0.652 respectively, the diagnostic efficacy of DCEMRI+IVIM+DKI was higher than that of the single model ($z=2.287\sim 3.793$, $P=0.001\sim 0.022$), and the AUC was 0.839. The levels of serum GDF3 and HSP90A in BRCA group were obviously higher than those in benign group ($P<0.05$); the AUC of serum GDF3 and HSP90A levels in diagnosing BRCA was 0.828 and 0.817, with sensitivity of 70.77% and 66.15%; the specificity was 83.87% and 93.55% respectively. Multimodal MRI combined with serum GDF3 and HSP90A detected false positive in 6 cases and false negative in 6 cases, Kappa value was 0.714 ($P<0.05$), which was consistent with pathological results, the sensitivity, negative predictive value and accuracy of combined diagnosis of BRCA were obviously higher than those of multimodal MRI, serum GDF3 and HSP90A alone ($P<0.05$). **Conclusion** Multimodal MRI combined with serum levels of GDF3 and HSP90A has high sensitivity and accuracy in diagnosing BRCA, and has certain clinical application value.

Keywords: Multimodal Magnetic Resonance Imaging; Growth Differentiation Factor 3; Heat Shock Protein-90α; Breast Cancer; Diagnostic Value

乳腺癌(BRCA)是一种复杂的疾病,为女性癌症相关死亡的第二大原因,多种因素(包括遗传和环境因素等)可能与BRCA的发生和发展有关^[1]。早期诊断是BRCA治疗的重要前提之一^[2]。在各种诊断方法中,影像学技术例如X线、多普勒超声检查等是主要的诊断手段,可以为BRCA的诊断提供有价值的数据^[3]。但X线假阳性率高,超声受人为因素影响大,因此需要寻找新的方法来丰富BRCA诊断方法^[4]。近年来,各种生物化学生物标记如蛋白质、微小RNA等在BRCA的诊断方面取得了新的进展^[5]。热休克蛋白-90α(HSP90A/HSP90AA1)是HSP90的可诱导亚型,研究表明HSP90AA1的过度表达与BRCA有关^[6]。人生长分化因子3(GDF3)是转化生长因子-β(TGF-β)中的重要成员,研究称其在BRCA的发生发展中起到重要的作用,但单独用于BRCA的诊断具有灵敏度偏低的缺点^[7]。磁共振成像(MRI)在诊断BRCA时阳性检出率较高^[8]。定量动态增强(DCE-MRI)、体素内不相干运动(IVIM)、扩散峰度成像(DKI)模型均可用于癌症的鉴别诊断,目前国内关于DCE-MRI、IVIM-DWI及DKI联合应用于乳腺腺良恶性鉴别的报道较少。因此本研究采用多模态MRI联合血清因子的方式对疑似BRCA患者进行单独及联合诊断,分析比较其差异及临床应用的可能性,旨在为BRCA的早期诊断提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2017年1月至2020年12月间在本院健康检查后怀疑为BRCA的96例乳腺疾病患者作为研究对象,年龄23-68岁,平均(45.50±11.48)岁。以术后病理或穿刺活检结果为标准,将疑似患者分为BRCA组65例,良性组31例。

纳入标准:均经手术病理学(金标准)确诊为乳腺良性疾病或BRCA;病灶无转移;临床病理资料完整;患者及家属均知情且同意;均进行高场强磁共振多模态成像检查。排除标准:心脑血管疾病;妊娠或哺乳期;精神疾病者;多模态MRI检查前化疗、放疗史;肝肾等重要脏器受损;合并其他肿瘤。

1.2 方法

【第一作者】王智宝,男,副主任医师,主要研究方向:全身各系统疾病的MR影像诊断。E-mail: wangzhibao1985w@163.com

【通讯作者】王智宝

1.2.1 多模态MRI检查 进行多模态MRI检查前指导患者注意事项，取仰卧位，平静呼吸，检查时注意避免压迫乳房影响检查结果。检查使用西门子3.0T超高场MRI设备SKYRA对病人进行检查并记录。多模态高场强磁共振扫描序列包括横轴位T₁WI，横轴位、矢状位、冠状位fs-T₂WI，单b值DWI、多b值DWI(MB-DWI)，多期动态增强扫描。利用后处理软件对图像进行后处理，生成动态增强曲线，记录乳腺肿物的参数(K^{trans}、K_{ep}、ADC_{standard}、ADC_{slow}、ADC_{fast}、MK、MD)。

1.2.2 酶联免疫吸附法检测血清GDF3、HSP90A水平 所有患者入组后抽取清晨空腹静脉血5mL，用离心机以3000r/min的转速离心15min，分离上层血清与EP管中，置于-80℃冰箱保存，待检。以ELISA试剂盒(美国雅培公司)检测血清GDF3、HSP90A水平，所有操作严格遵守试剂盒说明书所示步骤。

1.2.3 诊断标准 经病理学结果为金标准，分析多模态MRI检查及血清GDF3、HSP90A水平对BRCA和良性病灶的诊断价值。

1.3 统计学分析 采用SPSS 25.0软件进行数据的分析处理，计数资料如阳性例数、阴性例数等以n表示，行 χ^2 检验，计量资料如血清GDF3、HSP90A水平采用($\bar{x} \pm s$)表示，行独立样本t检验，P<0.05则视为有差异。

2 结 果

2.1 病理检查结果 所有疑似患者经术后病理或穿刺活检确定恶性病灶65例，其中浸润性导管癌34例，导管内癌16例，浸润性乳头状癌9例，小叶浸润癌6例；共确定良性病灶31例，其中纤维瘤13例，乳腺增生6例，乳头状癌6例，脂肪瘤4例，错构瘤2例。

2.2 良性组、BRCA组DCE-MRI、DKI及IVIM参数比较 如表1所示，BRCA组K^{trans}、K_{ep}、MD显著高于良性组，ADC_{slow}、ADC_{fast}、MK均低于良性组，差异有统计学意义(P<0.05)。

2.3 DCE-MRI、IVIM及DKI参数对BRCA、良性病灶的鉴别效能分析

DCE-MRI、IVIM及DKI参数(K_{ep}、ADC_{slow}及MK值)对BRCA病灶均具有较高诊断效能，其中DCE-MRI模型AUC为0.724，IVIM模型AUC为0.730，DKI的AUC为0.652，DCEMRI+IVIM+DKI的诊断效能高于单一模型(Z=2.287~3.793，P=0.001~0.022)，AUC为0.839(图1)。

2.4 多模态MRI检查结果 多模态MRI检出恶性病灶58例，良性病灶38例。其中62例T₁WI呈中等偏低信号，增强扫描后30例出现信号离心样强化且分布均匀，19例变为圆形、分叶状肿块，31例出现边缘向中间渗透，18例边界不清晰且伴毛刺、强化不均匀。

2.5 血清GDF3、HSP90A对BRCA与良性的鉴别效能分析

2.5.1 良性组、BRCA组血清GDF3、HSP90A水平比较 BRCA组血清GDF3、HSP90A水平均显著高于良性组(P<0.05)。

2.5.2 ROC分析 ROC曲线显示，血清GDF3水平诊断BRCA的AUC为0.828，截断值为126.403，其敏感度、特异度分别为70.77%、83.87%；血清HSP90A水平诊断BRCA的AUC为0.817，截断值为54.760，其敏感度、特异度分别为66.15%、93.55%，见下图2。

2.6 多模态MRI单独及联合血清GDF3、HSP90A检测的诊断情况比较 多模态MRI单独检出假阳性5例，假阴性12例，Kappa值为0.618(P<0.05)，与病理结果一致性较高；血清GDF3检出假阳性5例，假阴性19例，Kappa值为0.489(P<0.05)，

血清HSP90A检出假阳性2例，假阴性22例，Kappa值为0.511(P<0.05)，MRI联合血清GDF3、HSP90A检出假阳性6例，假阴性6例，Kappa值为0.714(P<0.05)，与病理结果一致性较高。见表3。

2.7 多模态MRI单独及联合血清GDF3、HSP90A水平对BRCA的诊断效能 多模态MRI联合血清GDF3、HSP90A水平诊断BRCA的灵敏度、阴性预测值及准确度明显高于多模态MRI、血清GDF3、HSP90A水平单独诊断(P<0.05)。见表4。

表1 良性组、BRCA组DCE-MRI、DKI及IVIM参数比较				
参数	良性(n=31)	恶性(n=65)	t	P
K ^{trans} (min ⁻¹)	0.53±0.09	0.62±0.13	2.702	0.008
K _{ep} (min ⁻¹)	0.84±0.14	1.00±0.25	3.318	0.001
ADC _{standard} (10 ⁻³ mm ² /s)	1.02±0.40	1.01±0.27	0.144	0.886
ADC _{slow} (10 ⁻³ mm ² /s)	0.97±0.17	0.84±0.09	4.906	0.000
ADC _{fast} (10 ⁻³ mm ² /s)	39.03±12.79	33.25±9.21	2.525	0.013
f	35.74±12.56	37.71±13.46	0.685	0.495
MK	0.95±0.22	0.81±0.11	4.168	0.000
MD	1.87±0.49	2.10±0.47	2.212	0.029

表2 2组血清GDF3、HSP90A水平比较			
组别	n	GDF3	HSP90A
BRCA组	65	151.26±46.82	61.51±18.92
良性组	31	97.64±29.48	39.59±10.82
t		5.839	5.990
P		0.000	0.000

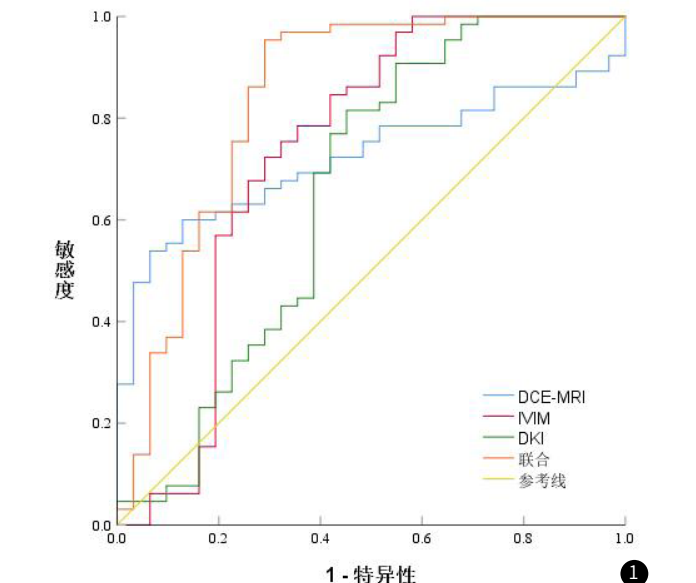


图1 DCE-MRI、IVIM及DKI参数对BRCA与良性的鉴别效能分析

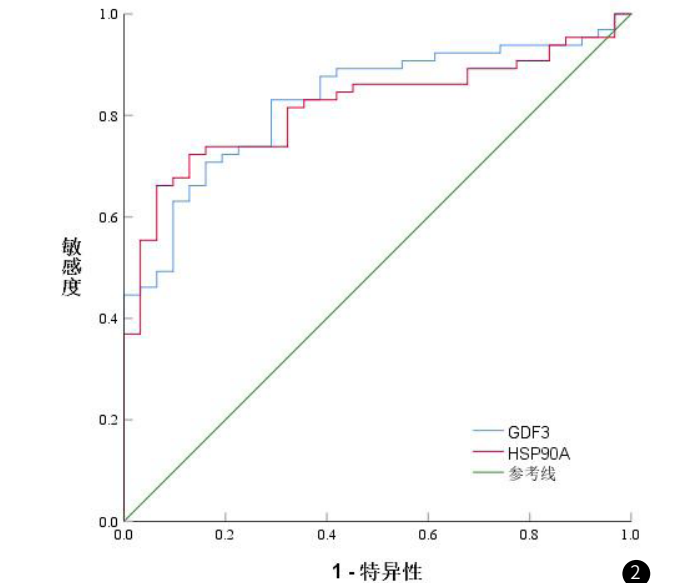


图2 血清GDF3、HSP90A水平诊断BRCA的ROC曲线

表3 多模态MRI单独及联合血清GDF3、HSP90A检测的诊断情况比较					
		金标准		Kappa值	P值
		阳性	阴性		
多模态MRI	阳性	53	5	0.618	0.000
	阴性	12	26		
GDF3	阳性	46	5	0.489	0.000
	阴性	19	26		
HSP90A	阳性	43	2	0.511	0.000
	阴性	22	29		
MRI+血清GDF3、HSP90A	阳性	59	6	0.714	0.000
	阴性	6	25		

表4 多模态MRI单独及联合血清GDF3、HSP90A水平对BRCA的诊断效能					
诊断方法	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
多模态MRI	81.54(53/65)	83.87(26/31)	82.29(79/96)	91.38(53/58)	68.42(26/38)
GDF3	70.77(46/65)	83.87(26/31)	75.00(72/96)	90.20(46/51)	57.78(26/45)
HSP90A	66.15(43/65)	93.55(29/31)	75.00(72/96)	95.56(43/45)	56.86(29/51)
MRI联合血清GDF3、HSP90A	90.77(59/65)*	80.65(25/31)	87.50(84/96)*	90.77(59/65)	80.65(25/31)*

注：与多模态MRI、GDF3、HSP90A相比，*P<0.05。

3 讨 论

大部分晚期BRCA无法治愈，临床以延长患者寿命、提高生活质量为主，因此BRCA的早期诊断、及时治疗对于改善BRCA患者预后十分重要^[9]。MRI图像分辨率较高，在病灶识别和诊断方面具有独特优势，然而具有灵敏度低的局限性^[10]。血清因子检查简便无痛，敏感度高，因此本研究分析多模态MRI结合血清因子对于BRCA的诊断价值。

MRI具有较高的软组织分辨率，可以使用多序列成像对比来获取病灶信息，从而对疑似癌患者进行更准确的分析、诊断^[11]。联合使用增强MRI动态成像对比、MRI弥散加权成像及MRI波谱分析的多模态MRI，能更加有效的观察患者的肿瘤形态、密度及疾病分型等，从而较大幅度提升对BRCA的临床诊断准确率^[11-12]。DCE-MRI定量可反映肿瘤微血管灌注程度，其中K_{ep}值体现对比剂的交换速率^[13]；DWI可有效鉴别乳腺良恶性病变^[14]；IVIM成像则使用多个b值来分离灌注和扩散，能更准确地反映水分子扩散信息^[15]。在本研究中，多模态MRI检出恶性病灶55例，良性病灶41例。BRCA组K_{ep}高于良性组，ADC_{slow}、MK低于良性组，与前人研究结果一致^[13]，推测可能是恶性病灶的乳腺组织具有更高的细胞密度，而水分子的扩散受到大分子物质吸附的限制^[16]，以上均提示K_{ep}、ADC_{slow}、MK均可能用来鉴别诊断肿瘤的良恶性。进一步分析结果提示，DCEMRI+IVIM+DKI对BRCA的诊断效能高于单一态MRI，AUC为0.839，Kappa值为0.618，准确度82.29%，与病理结果一致性较高，提示多模态MRI对BRCA具有一定的诊断价值。

GDF3属于TGF-β家族成员，在BRCA组织中异常表达，参与肿瘤后期免疫抑制、血管生成及刺激发炎等过程^[17]。热休克蛋白90(HSP90)可上调乳腺肿瘤中的癌蛋白，促进乳腺细胞的恶性转化，其可诱导亚型HSP90A由癌细胞分泌，可激活许多致癌蛋白，刺激细胞存活、增殖、生长、侵袭、转移，从而影响肿瘤发展^[5,18]。在本研究中，BRCA组血清GDF3、HSP90A水平均显著高于对照组，与前人研究结果一致^[19-20]。既往研究^[17,20]表明，血清GDF3在BRCA诊断中特异度以及准确率较好，但敏感度较低，HSP90A水平也可作为BRCA诊断和预后生物标志物。本研究分析发现，血清GDF3、HSP90A水平诊断BRCA的特异度均较高，但敏感度、准确率均有待提高，因此需联合其他指标共同检测。近年，越来越多的研究着眼于影像学联合血清分子对癌症进行早期诊断，MRI的高灵敏度与血清分子诊断的高特异度相结合有利于提高BRCA诊断准确度的提高。Zhang等^[21]研究显示，DCE-MRI诊断成像、DWI、血清因子CA125和CA199联合可直接反映BRCA患者新辅助化疗后的病变情况(如癌细胞转移的风险等)。在本研究中，多模态MRI联合血清GDF3、HSP90A水平诊断BRCA的灵敏度90.77%、准确率87.50%，均显著高于多模态MRI及血清因子单独诊断，提示联合诊断可以部分弥补单独诊断的缺点，提高敏感度和准确度，从而降低漏诊率，具有较高临床应用价值。

综上所述，多模态MRI联合血清GDF3、HSP90A水平诊断BRCA具有较高的敏感度和准确度，具有一定临床应用价值。然而本研究纳入的病例数量有限，下一步将进行外部验证，进一步分析模态MRI联合血清GDF3、HSP90A水平的诊断价值。

参考文献

[1]李琰,杜森,周青,等.动态增强MRI参数在乳腺癌早期诊断及预后评估中的应用[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(5):79-81.

[2]Katsura C,Ogunmwoyi I,Kankam HK,et al.Breast cancer:presentation,investigation and management[J].Br J Hosp Med (Lond),2022,83(2):1-7.

[3]左颖,蒋雅玲,李贞,等.乳腺癌患者治疗前糖化血红蛋白与血清血脂的相关性分析[J].罕少疾病杂志,2023,30(1):34-36.

[4]Conti A,Duggento A,Indovina I,et al.Radiomics in breast cancer classification and prediction[J].Semin Cancer Biol,2021,72(1):238-250.

[5]Barzaman K,Karami J,Zarei Z,et al.Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments[J].Int Immunopharmacol,2020,84(1):106535.

[6]Seclì L,Fusella F,Avallè L,et al.The dark-side of the outside:how extracellular heat shock proteins promote cancer[J].Cell Mol Life Sci,2021,78(9):4069-4083.

[7]王海,汤新星,刘红莲,等.磁共振联合血清GDF3、CYFRA211、CEA检测在乳腺癌诊断中的临床意义[J].肿瘤药学,2017,7(6):708-712.

[8]邹紫勤,杨宇,黄艳芳.8多模态磁共振成像在HER-2阳性乳腺癌中的应用研究进展[J].中国临床影像学杂志,2023,21(7):177-179.

[9]李健斌,江泽飞.早期乳腺癌治疗10个热点问题的冷思考[J].中华外科杂志,2022,60(3):213-218.

[10]Dwork N,Gordon JW,Tang S,et al.Di-chromatic interpolation of magnetic resonance metabolic images[J].MAGMA,2021,34(1):57-72.

[11]刘靓,朱丹,沈晶,等.多模态MRI技术在乳腺非肿块性强化病变良恶性鉴别中的临床研究[J].中国临床影像学杂志,2020,31(1):15-19.

[12]刘颖,董苑.US联合MRI对乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结状态的评估[J].罕少疾病杂志,2021,28(5):45-47.

[13]王明月,李旭,庄玉慧,等.多模态磁共振成像在Luminal型与非Luminal型乳腺癌鉴别诊断中的价值[J].中国临床影像学杂志,2022,33(3):166-171.

[14]Feeney C,Lingam RK,Lee V,et al.Non-EPI-DWI for Detection,Disease Monitoring, and Clinical Decision-Making in Thyroid Eye Disease[J].AJNR Am J Neuroradiol,2020,41(8):1466-1472.

[15]Iima M.Quantitative non-Gaussian diffusion and intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging: differentiation of malignant and benign breast lesions [J].Invest Radiol,2015,50(4):205-211.

[16]Choi BB.Effectiveness of ADC Difference Value on Pre-neoadjuvant Chemotherapy MRI for Response Evaluation of Breast Cancer[J].Technol Cancer Res Treat,2021,20:15330338211039129.

[17]毛平,成莉,黄秀兰,等.CA153、TSGF、HE4和GDF3联合检测在乳腺癌诊断中的意义[J].国际检验医学杂志,2019,40(6):758-761.

[18]Liu H,Zhang Z,Huang Y,et al.Plasma HSP90AA1 Predicts the Risk of Breast Cancer Onset and Distant Metastasis[J].Front Cell Dev Biol,2021,9(1):639596.

[19]丁恒一,高萍,王建新.益气安神汤对气血两虚型乳腺癌疗效及血清HER-2变化的研究[J].中华中医药学刊,2020,38(10):127-130.

[20]马玲,焦大海,张培新,等.血清标记物CA15-3、HSP90A、OPN、SLPI对乳腺癌的早期预测作用[J].中国实验诊断学,2022,26(1):20-23.

[21]Zhang J,Huang Y,Chen J,et al.Potential of combination of DCE-MRI and DWI with serum CA125 and CA199 in evaluating effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J].World J Surg Oncol,2021,19(1):284.

(收稿日期: 2022-10-25)
(校对编辑: 谢诗婷)