论著

动态增强磁共振联合 体素内不相干运动成 像对三阴性乳腺癌的 诊断价值*

杨自力 寻 静 史志涛 胡喜斌 王唯伟* 济宁医学院附属医院影像科 (山东济宁 272029)

【摘要】 目的 探讨动态增强磁共振成像(DCE-MRI) 联合体素内不相干运动(IVIM)对三阴性(TNBC)及 非三阴性乳腺癌的鉴别诊断价值。方法 回顾性分 析本院经病理证实的乳腺癌患者180例,TNBC组 49例,非TNBC组131例,所有患者均行DCE-MRI 及IVIM及检查。分析两组间的临床病理资料、常 规MRI征象和IVIM、DCE-MRI模型诸定量参数。结 果 TNBC组的病灶不规则形较非TNBC组少见,强 化多不均匀,环形强化占比较大,两组间差异有统 计学意义(P=0.001, P=0.007)。TNBC组的Ve值小 于非TNBC组(P<0.001),呈低度负相关(r=-0.439, P<0.001); TNBC组的D、f、Kep值高于非TNBC组 (P=0.002~0.016),呈低度正相关(r=0.186~0.257, P<0.05)。D*、K^{trans}值在两组间差异不具有统计学 差异(P>0.05)。D≥0.86×10⁻³mm²/s、f≥38.1%、 Kep≥0.359/min、Ve≤0.589为鉴别TNBC和非TNBC 的独立影响因素,其中Ve值的AUC为0.784,大于 其他定量参数(Z=2.201~2.752, P=0.006~0.028)。 DCE-MRI模型AUC为0.817,大于IVIM模型 (AUC=0.657)和常规MRI模型(AUC=0.689),差异 具有统计学意义(Z=2.657; P=0.008; Z=2.516, P=0.012)。联合DCE-MRI、IVIM模型,AUC为 0.862,诊断效能均高于单一模型(Z=2.194~4.649, P<0.05),敏感度为83.7%,特异度为74.8%,准 确度为80.0%。 结论 DCE-MRI、IVIM模型可用于 TNBC的诊断,其中DCE-MRI模型的Ve值诊断效能最 高,IVIM联合DCE-MRI模型对鉴别TNBC及非TNBC 的诊断效能优于单一模型。

 【关键词】乳腺癌,三阴性;磁共振成像; 体素内不相干运动; 动态增强磁共振成像
【中图分类号】R737.9;R445.2
【文献识别码】A
【基金项目】山东省中医药科技项目(Q-2022132); 济医附院医学英才培养计划项目 (2022-yxyc-010)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.06.029

The Values of Dynamic Contrast Enhancement Magnetic Resonance Imaging and Intravoxel Incoherent Motion to the Diagnosis of Triple Negative Breast Cancer*

YANG Zi-li, XUN Jing, SHI Zhi-tao, HU Xi-bin, WANG Wei-wei*.

Department of Imaging, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, Shandong Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate predictive value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging(DCE-MRI)and intravoxel incoherent motion(IVIM)for the diagnosis of triple negative breast cancer. Methods A total of 180 cases of breast cancer patients confirmed by pathology were collected, including 49 cases in the triple negative (TNBC) group and 131 cases in the non-TNBC group. DCE-MRI and IVIM scanning were performed in all patients. The clinicopathological characteristics and conventional MRI features and the quantitative parameters of IVIM and DCE-MRI models were analyzed. Results The Ve value of the TNBC group was lower than that of the non-TNBC group (P<0.001), showing a low degree of negative correlation (r=-0.439, P<0.001). The D, f, and Kep values of the TNBC group were higher than those of the non-TNBC group (P=0.002~0.016), showing a low degree of positive correlation (r=0.186~0.257, P<0.05). There was no statistical difference in D* and K^{trans} values between the two groups (P>0.05). D≥0.86×10⁻ ³mm²/s, f≥38.1%, K_{ep}≥0.359/min, V_e≤0.589 are independent influencing factors for the identification of TNBC and non-TNBC. The AUC of Ve value was 0.784, which was higher than other quantitative factors (Z=2.201~2.752, P=0.006~0.028). The AUC of the DCE-MRI model was 0.817, which was greater than that of the IVIM model(AUC=0.657) and conventional MRI model(AUC=0.689), the difference was statistically significant (Z=2.657, P=0.008; Z=2.516, P=0.012). The AUC of the combining IVIM and DCE-MRI models was 0.862, the diagnostic performance was higher than the single model (Z=2.194~4.649, P<0.05), the sensitivity was 83.7%, the specificity was 74.8%, and the accuracy was 80.0%. Conclusion DCE-MRI and IVIM models can be used for the diagnosis of TNBC. Among them, the Ve value of DCE-MRI model has the highest diagnostic efficiency. The diagnostic efficiency of DCE-MRI combined with IVIM model to differentiate TNBC and non-TNBC is better than that of a single model.

Keywords: Breast Neoplasms; Triple Negative; Magnetic Resonance Imaging; Intravoxel Incoherent Motion; Dynamic Contrast Enhancement Magnetic Resonance Imaging

三阴型乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)异质性显著,易复发、转移, 治疗上仅对化疗敏感,预后较其他基因型差^[1]。无创磁共振成像技术因其组织分辨率 高,在乳腺癌的诊断方面有重要价值;近年来随着功能MRI的发展,运用定量MRI来预测 TNBC成为临床研究的热点^[2]。定量动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)在获取时间-信号强度曲线的形态学特征的基 础上,运用定量参数K^{trans}、K_{ep}、V_e来评价乳腺癌的微灌注及微血管通透性^[3];体素内不 相干运动模型(intravoxel incoherent motion, IVIM)可将微循环血流灌注引起的"假扩 散"与瘤内水分子"真扩散"分开^[4]。国内外学者多采用单一DCE-MRI、IVIM序列对乳腺 癌分子分型进行判断^[5-6],关于两者联合对TNBC诊断的研究鲜有报道;所以本研究拟联合 DCE-MRI及IVIM诸定量参数对TNBC和非TNBC进行鉴别。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取济宁医学院附属医院2019年10月至2022年7月经病理证实的180例女 性乳腺癌患者,其中TNBC组49例,平均年龄(50.9±9.6)岁,非TNBC组患者131例,平 均年龄约(51.4±9.6)岁。

纳入标准:所有患者的MRI检查均有IVIM、DCE-MRI序列,并在MRI检查后通过手术或穿刺活检获取病理类型,其中非特殊类型浸润性癌164例,浸润性小叶癌、乳头状癌、髓样癌各2例,筛状癌、粘液癌各1例,导管原位癌8例。所有患者均做免疫组化检测,获取ER、PR和HER-2,Ki-67。排除标准:MRI图像质量不佳影响病变评估。MRI检查前接受穿刺活检、手术或放化疗的患者。

1.2 MRI检查方法 采用 GE Discovery 750W 3.0T MR扫描仪和双乳相控阵线圈(8通 道)。横断位IVIM的TR/TE为2500 ms/90 ms,层厚/层间距为4mm/0.4mm,矩阵为 128×128,扫描视野(FOV)为350mm×350mm;共选择12个b值,高b值(b>200)为 500、700、1000、1500、2000s/mm²,低b值(b≤200)为20、30、50、70、100、 150、200;激励次数(NEX)随着b值的增加而增加,其中7个低b值激励次数为1,而5个 高b值依次为2、2、4、5、6次。DCE-MRI使用VIBRANT序列,层厚均为1.4mm,层间 距为0mm,FOV 为350mm×350mm,翻转角2°,造影剂为钆喷酸葡胺,注射速率为 3mL/s,剂量为0.1 mmol/kg共扫描45个时相,每个动态时相采集 7s。 1.3 图像处理及分析 由两名具有多年MRI诊断工作经验的放射 科医生对乳腺癌的MRI特征进行分析。如果意见不一致,经过相 互商议得出一致结论作为最终结果。根据BI-RADS第五版磁共振 成像乳腺影像报告与数据系统,评估每个乳腺癌的肿瘤大小(长 径),形态(类圆形/分叶状或不规则形),肿瘤边缘(清晰或欠清/模 糊),强化特点,时间强度曲线(TIC)(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ)。将采集数据 传至GE ADW 4.7后处理工作站,利用Function tools中的MADC 和GenIQ软件包,在b值均为1000s/mm²的IVIM灰度图及动态增 强强化最为明显的一期图像上选取实性成分最大的层面上勾画感 兴趣区(region of interest, ROI),获取纯扩散系数(D)、灌注相 关扩散系数(D*)、灌注分数(f)、容量转移常数(K^{trans})、血管外细 胞外间隙容积比(Ve)、速率常数(Kep)的伪彩图。每个ROI大小约 50~150mm²,注意避开出血、坏死/囊变等区域;每位患者在勾 画ROI时尽量保证在IVIM及DCE-MRI图像上选择病灶的相同层面 及位置。每个病灶重复测量3次,取3次的平均值并记录。

1.4 TNBC病理及基因表达分析 所有标本进行固化、切片、常规 HE 染色以及免疫组织化学染色。根据美国肿瘤研究联合会(AJCC) 癌症分期标准确定乳腺癌病理分级(Ⅰ及Ⅱ级为低级别,Ⅲ级为高 级别)及TNM分期(1~2期为低分期,3~4期为高分期)^[7]。ER、PR和 HER-2均阴性,Ki-67任意表达为TNBC,余为非TNBC^[8]

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0和MedCalc 19.5.1软件对数据进行 统计分析,P<0.05为差异有统计学意义。临床病理资料中的分类变 量差异性分析运用 × ²检验。两位观察者对于定量参数的组间一致 性采用ICC分析(0.11~0.4为一致性较低, 0.41~0.60为一致性一般, 0.61~0.80为一致性良好,ICC>0.80属于一致性较强)。计量资料的 差异性分析采用独立样本t检验及Mann-Whitney U 检验。分子分型 与DCE-MRI、IVIM定量参数之间的相关性采用Pearson秩相关分析 ^[7]。采用二元Logistic回归分析获得有独立鉴别诊断价值的参数。 通过受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)判断独立影响 因素的诊断效能。AUC的差异性分析采用Delong检验。

2.1 TNBC与非TNBC之间临床病理资料的比较 TNBC组病理分

级及TNM分期多呈高级别,而非TNBC组多呈低级别,有统计学 差异(P=0.008, 0.006)。两组间患者年龄和淋巴结转移不具有统 计学差异(P>0.05), 见表1。

2.2 TNBC组与非TNBC组间的常规MRI对比分析 TNBC组病 灶多呈类圆形或分叶结节状,不规则形较非TNBC组少见,两组 间病变形态存在统计学差异(P=0.001); TNBC组瘤内强化多不均 匀,环形强化占比较大,两组间差异有统计学意义(P=0.007)。两 组病变边缘特征、大小、半定量动脉增强TIC曲线类型之间差异 不具有统计学差异(P>0.05);将病变边缘特征及强化方式纳入常 规MRI模型,其ROC曲线下面积为0.689,敏感度为85.7%,特异 度为43.5%,准确度为73.3%(表2)。

2.3 TNBC与非TNBC之间DCE-MRI及IVIM参数的比较及 相关性分析 K^{trans}、K_{ep}、V_e及D、D*、f值值的ICC值范围为 0.793~0.885, 一致性较好。TNBC组的V。值小于非TNBC组 (P<0.001),呈低度负相关(r=-0.439, P<0.001);而TNBC组的 D、f、Ken值高干非TNBC组(P=0.002~0.016),呈低度正相关 (r=0.186~0.257, P<0.05)。D*、K^{trans}值在两组间差异不具有统 计学差异(P>0.05)。见表3,(图1,2)。

2.4 DCE-MRI与IVIM模型对TNBC及非TNBC的鉴别诊断 **效能分析** 当D≥0.86×10⁻³mm²/s、f≥38.1%、K_{ep}≥0.359/ min、V_e≤0.589时,倾向于TNBC,将上述参数行Logistic 回归分析,发现均为鉴别TNBC和非TNBC的独立影响因素, Logistic回归方程: P=1/[1 + e-(1.801 -1.566X1 -0.038×2 -2.795 × 3+6.584 × 4)],其中V。值的AUC为0.784,大干其他定 量参数(Z=2.201~2.752, P=0.006~0.028),敏感度、准确度最 高,分别为95.9%、72.8%。将对TNBC有鉴别诊断价值的参数放 入IVIM及DCE-MRI模型内,其中IVIM模型为D+f,AUC为0.657; DCE-MRI模型为Kep+Ve,AUC为0.817,大于IVIM模型及常规MRI 模型,差异具有统计学意义(Z=2.657, P=0.008; Z=2.516, P=0.012)。而将DCE-MRI、IVIM模型模型联合,AUC为0.862, 诊断效能均高于DCE-MRI、IVIM及常规MRI单一模型(Z=2.194, P=0.028; Z=4.649, P<0.001; Z=3.580, P=0.003), 敏感度为 83.7%, 特异度为74.8%, 准确度80.0%, 见表4, 图3。

表1 TNBC	之间临床病理	表2 TNBC与非TNBC之间的常规MRI特征差异性分析							
参数	组别		t/x ² P		常规MRI参数	TNBC(n=49)	非TNBC(n=131)	t / x ²	P值
	TNBC	非TNBC	,		形态 类圆形	12	50	13.225	0.001
年龄(岁)	50.9±9.6	51.4±9.6	-0.300	0.765	分叶结节状	23	26		
淋巴结转移					不规则形	14	55		
有淋巴结转移	25	72	0.223	0.637	辺缘特征 乼晰	16	60	2 527	0 1 1 2
无淋巴结转移	24	59			不清晰	33	71	2.521	0.112
病理分级					强化方式	_			
Ⅰ-Ⅱ级	15	69	6.972	0.008	均匀	7	44	9.815	0.007
III级	34	62			不均匀 环形强化	28 14	70 17		
TNM分期					TIC类型				
1-2期	28	102	7.631	0.006	缓升型	0	0		0.406
3-4期	21	29			<u>一口</u> 流出型	23 26	60		
					病灶大小(cm)	2.83 ± 1.2	28 276±1.35	0.340	0.739

表3 TNBC与非TNBC之间DCE-MRI及IVIM参数的差异性及相关性分析										
组别	TNBC	非TNBC	Z/t	Р	r	Р				
例数	49	131								
K ^{trans} (min⁻¹)	0.37 ± 0.17	0.34±0.27	1.006	0.316	0.169	0.054				
K _{ep} (min ⁻¹)	0.65 ± 0.31	0.49 ± 0.30	3.145	0.002	0.257	< 0.001				
V	0.42 ± 0.12	0 65 + 0 28	5 711	~0.001	0 130	~0.001				

	Ve	0.42 ± 0.12	0.65 ± 0.28	-5.744	< 0.001	-0.439	< 0.001
	D(×10 ⁻³ mm ² /s)	0.79±0.35	0.64 ± 0.28	2.877	0.005	0.200	0.007
	D [*] (×10 ⁻³ mm ² /s)	26.90(14.30,46.60)	35.60(23.61,63.01)	-2.158	0.051^{*}	0.169	0.054
	f(%)	44.12±16.31	37.59±14.39	2.466	0.016	0.186	0.013
注:*代表Mann-Whitney U检验。							

表4 DCE-MRI与IVIM模型对TNBC及非TNBC的鉴别诊断效能分析

参数	AUC	95%CI	Cutoff值	最大约登指数	敏感度	特异度	准确度	Р
K _{ep}	0.667	0.593~0.735	0.359(min ⁻¹)	0.415	87.8%	38.9%	64.4%	0.002
Ve	0.784	0.717~0.842	0.589	0.524	95.9%	56.5%	72.8%	< 0.001
D	0.630	0.555~0.700	0.86×10 ⁻³ mm ² /s	0.245	42.9%	81.7%	70.6%	0.001
f	0.621	0.545 ~0.692	38.1%	0.246	67.4%	57.3%	71.3%	0.011
DCE-MRI	0.817	0.753~0.871		0.486	95.9%	52.7%	77.2% ·	< 0.001
IVIM	0.657	0.583~0.726		0.514	59.2%	67.9%	73.9%	0.008
联合	0.862	0.803~0.909		0.524	83.7%	74.8%	80.0%	<0.001
			•					

注: DCE-MRI模型为Kep+Ve; IVIM模型为D+f; 联合模型为DCE-MRI+IVIM。

2 结 果



100 100 80 80 60 敏感性 40 DCE-MRI 模型 Kep 20 IVIM模型 DCE-MRI+IVIM模型 常规MRI模型 20 40 60 80 100 20 40 60 100 100-特异性 100-特异性

- 图1 女,33岁,左乳浸润性导管癌III级,TNBC。图1A-1F 为D、D*、f和K^{trans}、 K_{ep}、V_e值伪彩图,D=0.86×10⁻³mm²/s,D*=18.2×10⁻³mm²/s,f=57.8%; K^{trans}=0.138/min,K_{ep}=0.279/min,V_e=0.533。
- **图2** 女,71岁,左乳浸润性导管癌III级,HER-2阳性型。**图2A-2F** 为D、D*、f 及K^{trans}、K_{ep}、V_e值伪彩图,D=0.68×10⁻³mm²/s,D*=14.2×10⁻³mm²/s,f=33.9%; K^{trans}=0.268/min,K_{ep}=0.519/min,V_e=0.561。
- 图3 左侧为D, f, K_{ep}和V_e值的ROC曲线。右侧为DCE-MRI, IVIM和DCE-MRI+IVIM及常规MRI模型的ROC曲线。

3 讨 论

本研究中发现TNBC的病理分级较非TNBC高,说明TNBC恶 性程度更高,预后更差^[9]。此外,TNBC与非TNBC的常规MRI亦 有所差异,本研究中TNBC多呈类圆形或分叶结节状,提示肿块 形状规则不可轻易作为诊断乳腺肿块良性的征象,需进一步结合 其他征象来排除恶性恶性^[10]。本研究还发现TNBC强化多呈不均 匀或环形强化,病理基础与肿瘤内中央坏死、周围大量血管生成 和纤维组织增生有关^[11]。但因乳腺癌的异质性及其主观分析等原 因,常规MRI模型对于TNBC的诊断效能尚低,本研究的常规MRI 模型AUC仅为0.689,而DCE-MRI、IVIM两序列联合可从分子水平 进行优势互补,为TNBC的精准诊断提供新思路;本研究还发现 DCE-MRI联合IVIM模型对TNBC的诊断效能高于常规MRI模型,且 两模型的定量参数测量时更为客观,值得进一步探讨。

本研究中非TNBC组的D、f值小于TNBC组,病理基础为病理 基础非TNBC组中Luminal A型及Luminal B型的ER/PR呈阳性表 达,可促进肿瘤细胞增殖,肿瘤组织更为密实,增强了水分子真实 扩散受限程度,同时还可通过抑制VEGF的表达水平,减少肿瘤微 血供,与Zhao、Uslu等^[12-13]学者研究结果相一致。ROC显示D值的 AUC高于f,原因可能在于乳腺癌病理异型性,致使f值不稳定。

定量DCE-MRI的诸定量参数相较于TIC曲线的形态学特征, 反应肿瘤血供情况更为精准^[14]。本研究中TNBC组K_{ep}高于非 TNBC,考虑与ER/PR阴性表达有关。但TNBC组K^{trans}与非TNBC 组差异不具有统计学意义,与王倩^[15]等学者研究结果不一致,原 因可能是本研究非TNBC中包含HER-2阳性患者,而HER-2诱导血 管内皮生长因子形成,增强了瘤内微灌注,致使K^{trans}上升,虽然 ER/PR阳性患者微灌注减低,但与HER-2阳性型患者相加后,使 总体微灌注与TNBC组相仿,所以两组间K^{trans}不具有统计学差异 ^[16]。笔者还发现TNBC的Ve值低于非TNBC,而Ve值的减低与细胞 环境活跃程度呈负相关,表明Ve值降低是乳腺癌预后差的预测因 素^[17]。ROC显示本研究中Ve的诊断效能高于DCE-MRI模型的Kep值 及IVIM模型的D、f值,显示出Ve对三阴性乳腺癌诊断的优势。此 外,本研究还发现DCE-MRI模型的诊断效能、特异度及准确度高 于IVIM模型;且将两个模型联合,诊断效能及准确度能得到大幅 提升,弥补了单一模型的不足。

综上所述,DCE-MRI、IVIM模型可定量鉴别三阴性和非三阴

性乳腺癌,其中DCE-MRI的V_e的诊断效能最高;DCE-MRI模型诊断 效能高于IVIM,且将DCE-MRI、IVIM联合后诊断效能高于单一模 型,在临床实践中可作为常规MRI的有效补充,值得临床推广。

参考文献

- [1]周晶,刘泽华,谭红娜,等.多参数MRI影像组学特征术前预测三阴性和非三阴性乳腺 癌的价值[J].中华放射学杂志,2020,54(12):1179-1184.
- [2] 熊爱华.三阴性乳腺癌的DCE-MRI与DWI特征分析[J].中国医师杂志,2019,21(4):618-620.
- [3] 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.
- [4] 纵然,杨丽萍,束宏敏,等. HER-2阳性浸润性乳腺癌患者MRI影像多参数特征分析 [J].中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (6): 81-82, 92.
- [5]Kim Y,Ko K,Kim D, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of breast cancer: association with histopathological features and subtypes [J]. Br J Radiol, 2016, 89 (1063): 20160140.
- [6] 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]. 中国临床医学影像杂志, 2021, 32(1): 10-13.
- [7] 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].中国临床医学影像杂志,2022,33(3):166-171.
- [8] 乳腺癌诊疗指南 (2022年版) [J]. 中国合理用药探索, 2022, 19 (10): 1-26.
- [9] 赵艳玲, 赵年, 陈涛, 等. 三阴性乳腺癌及非三阴性乳腺癌MRI影像学特点分析[J]. 中 国CT和MRI杂志, 2021, 19 (12): 81-83, 159.
- [10] 李万忠. 3.0T MRI对三阴性乳腺癌患者的诊断价值[J].中国CT和MRI杂志, 2020, 18 (3): 79-81, 112.
- [11]武文斌,胡培,景红霞,等.多模态影像在三阴性乳腺癌诊断中的应用价值[J].中华 实用诊断与治疗杂志,2021,35(12):1212-1217.
- [12] Zhao M, Fu K, Zhang L, et al. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for breast cancer: a comparison with benign lesions and evaluation of heterogeneity in different tumor regions with prognostic factors and molecular classification[J]. Oncol Lett, 2018, 16 (4): 5100-5112.
- [13] Uslu H, Önal T, Tosun M, et al. Intravoxel incoherentmotion magnetic resonance imaging for breast cancer: a comparison with molecular subtypes and histological grades [J]. Magn Reson Imaging, 2021, 78 (2): 35-41.
- [14] 武峰,李亚光,胡益祺,等.CDT-VIBE序列DCE-MRI:血流动力学参数与乳腺癌预后因 子的相关性[J].放射学实践,2019,34(1):30-34.
- [15] 王倩, 刘万花, 王瑞, 等. 3. 0T动态增强MRI定量参数、表观扩散系数与乳腺癌预后 因子及分子分型的相关性[J]. 中国医学影像学杂志, 2019, 27 (7): 517-521.
- [16] 冯海霞, 顾龙, 安丽华, 等. 体素内不相干运动联合动态对比增强磁共振成像对乳腺 癌HER-2基因表达的诊断价值[J]. 临床放射学杂志, 2022, 41 (8): 1432-1437.
- [17]李爱静,潘宇宁,陈斌,等.动态增强磁共振成像参照物模型定量参数与乳腺癌预后因素及分子病理分型的关系[J].浙江大学学报(医学版),2017,46(5):505-510.

(收稿日期: 2023-07-03) (校对编辑: 孙晓晴)