

论 著

乳腺癌分子亚型多参数MRI特征的临床研究*

郭 峰^{1,*} 侯信明¹ 王春锋¹
张海芹² 宋张骏³1.聊城市第二人民医院两腺外科
(山东 聊城 252600)2.济南市中心医院乳腺外科
(山东 济南 252100)3.陕西省人民医院乳腺外科
(陕西 西安 710068)

【摘要】目的 探讨乳腺癌的多参数MRI特征(T₂-WI、ADC值和DCE)以及乳腺密度和背景实质增强(BPE)特征在不同乳腺癌(BC)分子亚型中的差异,以期临床诊断提供重要参考。**方法** 本研究为回顾性研究,纳入344例患者。所有患者均接受了多参数乳房MRI (T₂WI、ADC和DCE序列),并根据最新的BIRADS提取特征,使用ROI之间的类内系数(ICC)来评估读者间协议。**结果** 研究人群分为:luminal A 89例(26%), luminal B HER2阳性39例(11.5%), luminal B HER2阴性168例(48.5%), 三阴性(TNBC) 41例(12%), HER2富集7例(2%)。Luminal A肿瘤与特殊的组织学类型、最小的肿瘤大小和持续的力学曲线相关(P均<0.05)。Luminal B HER2阴性肿瘤与最低ADC值相关(0.77×10⁻³mm²/s²),其预测BC分子亚型的准确性为0.583。TNBC与不对称和轻度/显著BPE,圆形/椭圆形肿块,边缘受限和边缘增强相关(P均<0.05)。HER2富集的BC与最大肿瘤大小相关(平均37.28mm, p值=0.02)。**结论** BC分子亚型与T₂WI、ADC和DCE MRI特征相关,ADC有助于预测luminal B HER2阴性病例。

【关键词】 乳腺癌; MRI特征; luminal分型
【中图分类号】 R737.9
【文献标识码】 A
【基金项目】 陕西省2022年度卫生健康
科研项目(2022A010)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.07.035

A Retrospective Study of Multi Parameter MRI Features of Molecular Subtypes of Breast Cancer*

GUO Feng^{1,*}, HOU Xin-ming¹, WANG Chun-feng¹, ZHANG Hai-qin², Song Zhang-jun³.

1.Department of Two Gland Surgery, The Second People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng 252600, Shandong Province, China

2.Department of Breast Surgery, Jinan Central Hospital, Jinan 252100, Shandong Province, China

3.Department of Breast Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the multi parameter MRI features (T₂-WI, ADC value and DCE) of breast tumors, and the differences of breast density and background parenchyma enhancement (BPE) features in different molecular subtypes of breast cancer (BC). **Methods** This study is a retrospective study, involving 344 patients. All patients underwent multiparametric breast MRI (T₂WI, ADC, and DCE sequences) and extracted features based on the latest BIRADS, using intra class coefficients (ICC) between ROIs to evaluate inter reader protocols. **Results** The study population was divided into 89 cases of luminal A (26%), 39 cases of luminal B HER2 positive (11.5%), 168 cases of luminal B HER2 negative (48.5%), 41 cases of triple negative (TNBC) (12%), and 7 cases of HER2 enrichment (2%). Intraluminal A tumors are associated with specific histological types, smallest tumor size, and sustained dynamic curves (all P<0.05). Luminal B HER2 negative tumors are associated with the lowest ADC value (0.77 × The accuracy of predicting the subtypes of BC molecules is 0.583, with a size of 10⁻³mm²/s². TNBC is associated with asymmetric and moderate/significant BPE, round/oval masses, restricted edges, and enhanced edges (all P<0.05). HER2 enriched BC is correlated with the maximum tumor size (average 37.28 mm, P-value=0.02). **Conclusion** BC molecular subtypes are associated with T₂WI, ADC, and DCE MRI features, and ADC is helpful in predicting lung B HER2 negative cases.

Keywords: Breast Cancer; MRI Features; Luminal Classification

BC分子亚型具有独特的发病率、存活率和治疗反应。雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体状态提供预后和预测性信息^[1]。在这一点上, Luminal A亚型是最无痛的BC, 预后最好; TNBC类型预后较差, 经常与基因突变(BRCA 1)有关, HER2阳性亚型受益于靶向抗HER2治疗^[2]。乳腺MRI被推荐用于BC患者的术前分期和随后选择适当的治疗。它提供了乳腺肿瘤的形态和功能特征^[3]。以前发表的工作已经独立地研究了T₂加权图像(WI)特征、表观扩散系数(ADC)或动态对比增强(DCE)模式在预测BC分子亚型中的作用。很少有研究分析联合多参数MRI表现(T₂WI和ADC)与特定BC亚型的相关性^[4]。最近, 据报道^[5], 乳腺实质增强(BPE)的分布和水平与BC亚型有关, 允许进行额外的风险分层和有针对性的筛查测试。我们的目的是评估乳腺肿瘤的多参数MRI特征(T₂-WI、ADC值和DCE)以及不同BC分子亚型之间的BPE特征。

1 资料与方法

1.1 研究资料 这是一项经医院伦理委员会批准的回溯性研究, 不需要书面同意。纳入标准包括2021年1月至2023年6月期间收治的BC患者(无论疾病分期)、术前乳腺MRI T₂WI、DWI/ADC、DCE序列和病理报告。排除标准为MRI图像、病理和免疫组织化学检查不充分或不完整的患者。研究人群共纳入344名乳腺癌患者, 平均年龄为47.8岁(从24岁到77岁), BC肿瘤的平均大小为26毫米(从4.2毫米到115毫米)。HER2阳性39例(11.5%), BHER2阴性168例(48.5%), 三阴性41例(12%), HER2富集7例(2%)。

1.2 研究方法 所有患者均接受1.5T磁共振检查, 使用两台MR机器, 在俯卧位下使用专门用于乳房成像的线圈。乳腺磁共振成像包括5个序列: (1)T₁-WI快速自旋回波; (2)T₂-WI快速自旋回波(TR=5000ms; TE=120ms, 翻转角90°; 平面内分辨率0.6 mm×0.6 mm; 85层, 层厚2 mm; (3)T₂快速反转恢复幅度(TIRM); (4)T₁WI VIBE FS动态序列(TR=4.66ms; TE=2.3ms; 层厚1.3mm, 平扫, 增强后5期[0.2mL/kg, 3mL/S]; 5DWI平面回波成像, 5b因子0,200,400,600,800 S/mm²)。ADC图由MRI供应商提供的方法自动线性计算^[6]。

所有形态MRI特征(乳房密度、BPE、T₂-WI和DCE特征)均由一位具有专科医生使用美国BI-RADS(第5版)报告^[4]。每个有一个以上乳房病变的乳房只被包括在分析中一次; 他们的最高评估被用来保证每一次观察的统计独立性。BPE被记录为对称或不对称, 有轻微、轻度、中度或显著水平。T₂-WI特征包括形态和边缘, 分别记录肿块和非肿块的强化方式、分布和强度(包括动态曲线)。ADC值是通过在对应于肿瘤增强的最暗区域放置0.2mm²的标准化肿瘤内ROI来获得的。排除乳腺实质、肿瘤坏死、出血和脂肪。进行了两次ADC测量, 从病历中回顾年龄和病理数据, 包括组织学肿瘤类型(无特殊类

【第一作者】郭 峰, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 甲状腺、乳腺外科。E-mail: boy3566@126.com

【通讯作者】郭 峰

型-NST或特殊类型)和免疫组织化学结果(ER、PR、HER2状态、Ki-67%增殖指数)^[2]。

1.3 统计学方法 所有数据分析用SPSS 26.0软件进行, P 值<0.05被认为具有统计学意义。用Mann-Whitney U检验比较一种分子BC亚型与所有其他BC分子亚型之间的年龄、大小和ADC值(例如Lumina A BCS的ADC值与所有其他BC分子亚型的ADC值)。采用卡方检验或Fisher's精确检验分析各BC分子亚型与临床病理资料及MRI表现之间的关系。使用二元Logistic分析, 我们进行了单变量和多变量分析, 以证明TNBC的存在与不同因素之间的关联, 如形状/边缘/强化模式。结果以未调整/调整后的赔率比表示。对于有统计学意义的参数, 用AUC计算ROC曲线。阅读器间的一致性使用两个乳房成像仪获得的ADC的ROI之间的组内系数(ICC)来评估。协议强度的标准如下: 0.01-0.20=轻微; 0.21-0.40=一般; 0.41-0.60=中等; 0.61-0.80=实质; 0.81-0.99=近乎完美; 1.0=完美。

2 结果

2.1 5BC分子亚型与MRI表现的关系分析 具体如图1所示, 与其他BC亚型相比, luminal B HER2阳性与年龄较年轻相关(平均年龄44.5岁, P 值=0.02), 而luminal A患者与年龄较大相关(平均年龄50.2岁, P 值<0.01)。大多数患者为无特殊类型(NST) BC组织学类型, 特殊亚型(如乳头状或粘液)与luminal a相关(P <0.01)。

乳腺密度与BC分子亚型无相关性(均 P >0.05)。18例(43.9%)TNBC患者BPE不对称(P =0.000), 21例(51.21%)BPE为中度/显著水平。其他BC分子亚型在BPE对称性或水平上没有统计学上的显著差异。最小的肿瘤与luminal A相关(P <0.01), 最大的肿瘤与HER2富集肿块相关(P =0.002)。块状BC肿瘤, 23例(56%, p =0.01)TNBC呈椭圆形或圆形; 与其他BC亚型相比, NBC有相关的边界(14.6%, P <0.01)。

2.2 5BC分子亚型与MRI表现的关系分析 具体如图2图3所示, 26例(63.4%)和15例(36.5%)的异形性或边缘强化与TNBC相关(P <0.01)。未发现BC肿块内部有深色间隔。对于无肿块强化表现, BC分子亚型之间的分布、强化类型及平均ADC值均无差异(P 均>0.05)。大多数肿瘤的强化曲线为“洗出”(3型), 但只有Luminal A型肿瘤达到统计学意义。此外, Luminal 内A型肿瘤与平台(类型2)动力学曲线(P =0.03)相关。

2.3 luminal B-HER2阴性和其他亚型的ADC值分析 具体如图4图5所示, luminal B-HER2阴性肿瘤的平均ADC值最低(0.77, P <0.01)。以 $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}^2$ 为临界值, 预测luminal BHER2阴性病例的AUC=0.583(P <0.01), 敏感性79.17(95%CI 72.2~85.0), 特异性36.36(95%CI 29.3~43.9), 阳性预测值54.3, 阴性预测值64.6。组内相关系数为0.85-0.91, 加权kappa值为0.78, 标准差为0.03, 95%可信区间为0.717-0.843。

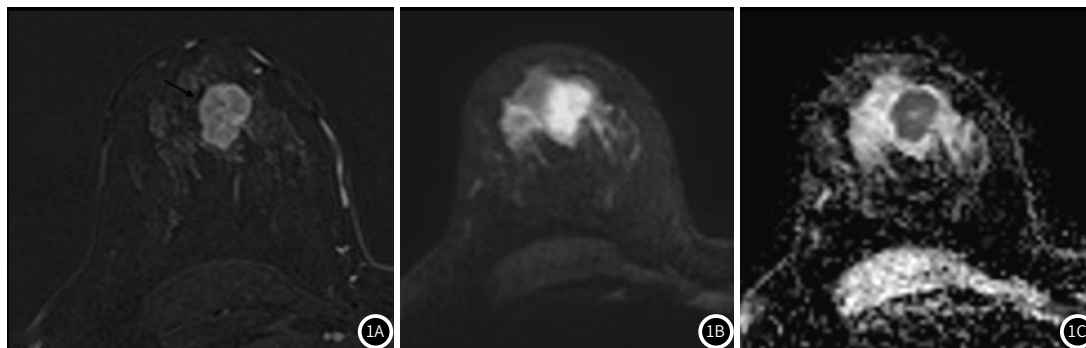


图1A-图1C 33岁女性乳腺癌的三重阴性—减去 T_1 加权对比增强图像(A)显示一个3厘米长的椭圆形(分叶)肿块, 边界清楚, 增强不均匀, DWI(B)和ADC(C)扩散受限。

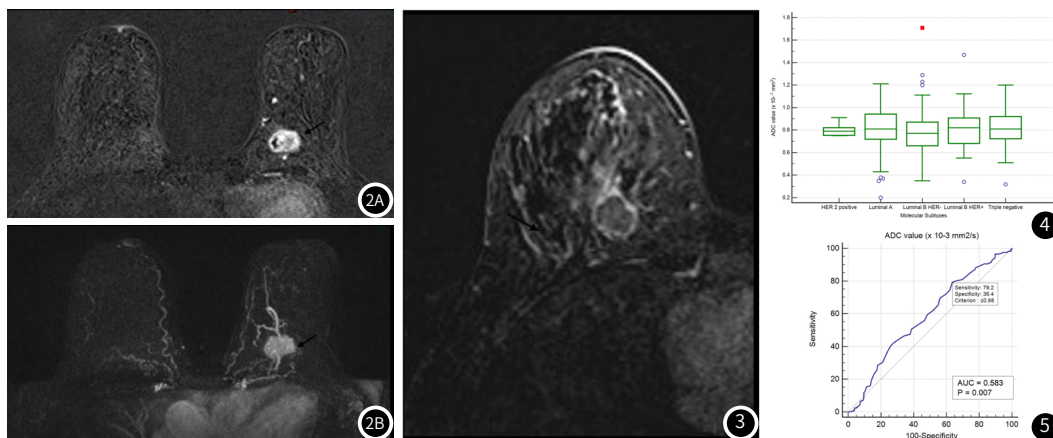


图2A-图2B 一位60岁女性的三阴性乳腺癌—减影 T_1 加权对比增强图像(A)和最大密度投影(MIP)的不均匀强化(B)。

图3 一名32岁女性三阴性乳腺癌, 边缘增强。

图4 Luminal B-HER2阴性和其他亚型BC的ADC值分布。

图5 ROC曲线预测Luminal B-HER2阴性BC。

3 讨论

在目前的研究中,我们发现不同分子亚型BC的T₂WI、ADC值和基于DCE的MRI表现不同^[6]。在单因素分析中,我们发现形态、边缘和强化模式与TNBC之间存在关联。边缘呈椭圆形或分叶状的病灶与形状不规则的病灶相比,发生TNBC的几率高两倍以上。限定的边缘使病变成为TNBC的几率增加了9.7倍^[7]。此外,在边缘强化的病变中,TNBC状态的几率大约是不同的形态的病变的4.3倍。在多变量分析中,边界边界和边缘强化仍然与TNBC独立相关^[8]。至于MRI表现与ER/PR BC的关系,我们的单因素分析显示,形状不规则的病变更有可能是ER/PR阳性。同样,边缘受限的病变ER/PR阳性的几率更高^[9]。然而,在多变量分析中,只有限定的边缘被证明与ER/PR阳性状态独立相关,调整后的OR=6.57, P值<0.01^[10]。

很少有研究将所有五种BC分子亚型都纳入其分析中,大多数论文都集中在区分ER/PR阳性和ER/PR阴性的肿瘤上,以达到统计学意义^[11]。此外,最大的研究人群有187名患者,大多数作者报告了BC分子亚型与一个或两个基于MRI的特征(T₂WI特征,或DWI/ADC或DCE特征)之间的关联^[12]。将344例患者分为5个BC分子亚型,再分为ER/PR阳性组和阴性组,分析其T₂WI、ADC值和DCE表现(强化模式和动态曲线)。我们的结果与其他研究一致^[13],这些研究报告了肿块病变类型(P<0.001),以及TNBC的平滑边缘。此外,据报道^[14],76.8-80%的TNBC患者有边缘强化,并已被建议作为判断TNBC预后的MRI特征。在我们研究的人群中,15例(36.58%)表现为边缘强化,并达到统计学意义(P值<0.01)。据报道,ER/PR阳性肿瘤(包括Luminal A、Luminal B)与特定的MRI征象无关。我们发现这个不规则的形状边界不受限制的肿块与ER/PR阳性组相关(所有P值均<0.05),这与作者的报告一致^[15],即超声或钼靶摄影的毛刺边缘与Luminal 肿瘤相关。持续性强化模式(I型)在两项研究与TNBC病例有关,包括年轻女性人群(<30岁)^[13,16]。在我们的研究中,没有TNBC肿块具有持续性动力学增强,此外,环状强化与TNBC显著相关,这与相关研究观点一致^[17]。这可以由TNBC的异质性组来解释,包括特殊的组织学,如髓样癌。这种异质性的另一种解释是与特定基因改变相关的家族性BC,其中包括一些与良性影像特征相关的TNBC病例,包括动力学^[18]。在MRI上发现HER2富集型肿瘤的动力学曲线模式为更频繁的“消失”或早期快速强化。我们的研究没有达到统计学意义,因为患者数量很少(只有7人)。然而,我们观察到这与ER/PR阴性组有关,包括HER2富集组。关于ADC/DWI有相互矛盾的结果,作者报告的TNBC值更高,作者发现ADC和BC分子亚型之间没有关联^[19]。我们发现Luminal BHER2阴性与最低ADC值有关,从而进一步预测BC分子亚型的准确率为0.583。此外,我们在两个读取器ADC ROI之间获得了几乎完美的一致性,这支持了与更技术的ADC直方图制作相比,这种快速和简单的方法的可重复性和再现性^[15]。BPE可能作为分子BC亚型的影像桥梁,允许在乳腺MRI中进行额外的风险分层。Luminal B HER2阴性肿瘤可能在轻度BPE中占主导地位,而在有明显BPE的患者中可能以TNBC为主^[13]。我们发现不对称和/或中度/标记的BPE与TNBC相关,并进一步与ER/PR阴性组相关。然而,中度/显著的BPE与HER2状态或基础肿瘤(TNBC亚型)之间没有显著的关联,还需要进一步的研究才能得出结论^[14]。最近的论文使用基于放射组学的MRI和机器学习来区分不同的BC分子亚型。有研究发现^[20],在区分Luminal A和Luminal B、Luminal B和三阴性、Luminal B和所有其他Luminal 以及富含HER2的所有其他Luminal 方面,准确率为81-89%。然而,这些技术是耗时的,缺乏标准化的方案仍然是阻碍进入临床实践的关键问题。

综上所述,我们发现BC分子亚型与多参数MRI特征相关,特别是TNBC,并且ER/PR阳性肿瘤与ER/PR阴性肿瘤不同。ADC可以帮助预测luminal B HER2阴性病例,ROI法获得的ADC值仍然是一种可靠的方法。

参考文献

- [1] Ziyadeh S, Malekzadeh R, Ghorbani M, et al. Preparation of MnO(2)@poly-(DMAEMA-co-IA)-conjugated methotrexate nano-complex for MRI and radiotherapy of breast cancer application[J]. MAGMA, 2023, 36(5): 779-795.
- [2] Zhou X, Xu X, Hu Q, et al. Novel manganese and polyester dendrimer-based theranostic nanoparticles for MRI and breast cancer therapy[J]. J Mater Chem B, 2023, 11(3): 648-656.
- [3] Woitek R, Brindle K M. Hyperpolarized carbon-13 MRI in breast cancer[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(13).
- [4] Wekking D, Porcu M, De Silva P, et al. Breast MRI: clinical indications, recommendations, and future applications in breast cancer diagnosis[J]. Curr Oncol Rep, 2023, 25(4): 257-267.
- [5] Tabnak P, HajiEsmailPoor Z, Baradaran B, et al. MRI-based radiomics methods for predicting Ki-67 expression in breast cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Acad Radiol, 2023.
- [6] Su S, Ray J C, Ooi C, et al. Pathology of MRI and second-look ultrasound detected multifocal breast cancer[J]. Acta Oncol, 2023, 62(12): 1840-1845.
- [7] Shi Z, Huang X, Cheng Z, et al. MRI-based quantification of intratumoral heterogeneity for predicting treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Radiology, 2023, 308(1): e222830.
- [8] Sassi A, Salminen A, Jukkola A, et al. Breast density and the likelihood of malignant MRI-detected lesions in women diagnosed with breast cancer[J]. Eur Radiol, 2023, 33(11): 8080-8088.
- [9] Ryoo J A, Kim S Y. Incidental extramammary findings on preoperative breast MRI in breast cancer patients: a pictorial essay[J]. J Korean Soc Radiol, 2023, 84(2): 372-385.
- [10] Ruan D, Sun L. Diagnostic performance of PET/MRI in breast cancer: a systematic review and Bayesian bivariate meta-analysis[J]. Clin Breast Cancer, 2023, 23(2): 108-124.
- [11] Nonnemacher C J, Dale P, Scott A, et al. Pathologic tumor size versus mammography, sonography, and MRI in breast cancer based on pathologic subtypes[J]. Am Surg, 2023, 89(8): 3652-3654.
- [12] Nissan N, Massasa E, Bauer E, et al. MRI can accurately diagnose breast cancer during lactation[J]. Eur Radiol, 2023, 33(4): 2935-2944.
- [13] Narongrit F W, Rispoli J V. Editorial for "MRI-based breast cancer classification and localization by multiparametric feature extraction and combination using deep learning"[J]. J Magn Reson Imaging, 2023.
- [14] Lothar D, Robert M, Elwood E, et al. Imaging in metastatic breast cancer, CT, PET/CT, MRI, WB-DWI, CCA: review and new perspectives[J]. Cancer Imaging, 2023, 23(1): 53.
- [15] Lo G R, Marcus E, Huayanay J, et al. Artificial intelligence-enhanced breast mri: applications in breast cancer primary treatment response assessment and prediction[J]. Invest Radiol, 2023.
- [16] Liu J, Xu M, Ren J, et al. Synthetic MRI, multiplexed sensitivity encoding, and BI-RADS for benign and malignant breast cancer discrimination[J]. Front Oncol, 2022, 12: 1080580.
- [17] Lafci O, Celepli P, Seher O P, et al. DCE-MRI radiomics analysis in differentiating luminal a and luminal b breast cancer molecular subtypes[J]. Acad Radiol, 2023, 30(1): 22-29.
- [18] Huang Y, Zhu T, Zhang X, et al. Longitudinal MRI-based fusion novel model predicts pathological complete response in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a multicenter, retrospective study[J]. Eclinica lMedicine, 2023, 58: 101899.
- [19] Heitkamp A, Madesta F, Amberg S, et al. Discordant and converting receptor expressions in brain metastases from breast cancer: MRI-based non-invasive receptor status tracking[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(11).
- [20] Carmona-Bozo J C, Manavaki R, Miller J L, et al. PET/MRI of hypoxia and vascular function in ER-positive breast cancer: correlations with immunohistochemistry[J]. Eur Radiol, 2023, 33(9): 6168-6178.

(收稿日期: 2023-12-08)

(校对编辑: 翁佳鸿)