

论 著

体素内不相干运动定量参数评估浸润性乳腺癌 Luminal分型研究*

汤子建 谢朝邦 张体江*

遵义医科大学附属医院放射科/贵州省医学影像中心(贵州 遵义 563000)

【摘要】目的 探讨体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)定量参数鉴别Luminal型与非Luminal型浸润性乳腺癌的价值。**方法** 收集经病理证实为浸润性乳腺癌患者148例,其中Luminal型乳腺癌86例,非Luminal型乳腺癌62例。测量感兴趣区的IVIM参数值[真扩散系数(slow ADC, D)、假扩散系数(fast ADC, D*)和灌注分数(perfusion fraction, f)],比较两组间各参数的差异,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价各参数及两者联合对Luminal型与非Luminal型乳腺癌的鉴别效能。**结果** Luminal型乳腺癌组的D值 $[(0.71 \pm 0.09) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}]$ vs $(0.84 \pm 0.10) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}]$ 和f值 $[18.56(16.00, 23.94)]$ vs $24.90(21.01, 32.98)]$ 均低于非Luminal型组,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),而D*值在两组间差异无统计学意义。ROC结果显示联合D及f值的曲线下面积(area under the curve, AUC)、特异性及敏感度分别为0.866、81.4%、79.0%。**结论** 体素内不相干运动定量参数D值和f值可帮助鉴别Luminal型与非Luminal型乳腺癌,两者联合诊断效能更佳。

【关键词】 乳腺癌; Luminal型; 体素内不相干运动; 分子分型

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【基金项目】 遵义科合HZ字(2021)28号

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.07.032

Quantitative Parameters of Incoherent Voxel Movement to Evaluate Luminal Typing of Invasive Breast Cancer*

TANG Zi-jian, XIE Chao-bang, ZHANG Ti-jiang*

Department of Radiology, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Medical Imaging Center of Guizhou Province, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the value of quantitative parameters of intravoxel incoherent motion (IVIM) in differentiating Luminal and non-Luminal invasive breast cancer. **Methods** A total of 148 patients with invasive breast cancer confirmed by pathology were collected, including 86 cases of Luminal type breast cancer and 62 cases of non-Luminal type breast cancer. Measure IVIM parameter values [slow ADC (D), fast ADC (D*) and perfusion fraction (f)] in the region of interest. The differences of each parameter between the two groups were compared, and receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to evaluate the differential efficacy of each parameter and their combination in Luminal and non-Luminal breast cancer. **Results** The values of D $[(0.71 \pm 0.09) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}]$ vs $(0.84 \pm 0.10) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}]$ and f $[18.56(16.00, 23.94)]$ vs $24.90(21.01, 32.98)]$ in the Luminal type breast cancer group were both lower than those in the non Luminal type group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). However, there was no significant difference in D* values between the two groups. The ROC results showed that the area under the curve (AUC), specificity and sensitivity of combined D and f values were 0.866, 81.4% and 79.0%, respectively. **Conclusion** The IVIM quantitative parameters, D and f values, can help distinguish Luminal type from non Luminal type breast cancer, with the combination approach providing better diagnostic efficacy.

Keywords: Breast Cancer; Luminal Subtype; Intravoxel Incoherent Motion; Molecular Subtype

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,其死亡率也位于女性癌症死亡的首位^[1-2]。临床上根据免疫组化将乳腺癌分为Luminal A型、Luminal B型、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)过表达型和三阴性^[3]。Luminal A、B型合称为Luminal型乳腺癌,后两型又称为非Lumina型。Luminal型乳腺癌是最常见的亚型,约占乳腺癌总体的60%-70%^[4]。由于激素受体(ER、PR)表达水平较高,所以对内分泌治疗敏感(他莫昔芬被认为是Luminal型乳腺癌治疗的一线药物),总体预后较好^[5]。而非Luminal型乳腺癌恶性程度较高,侵袭性强,临床分期较晚,多使用靶向治疗及新辅助化疗,预后较差。若能在术前经影像学检查鉴别两者,将对临床治疗方案的制订起到重要指导作用。既往大量研究表明扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)的表观扩散系数(ADC)值在乳腺癌分子分型中具有一定价值,但研究的结果却不尽一致^[6-9]。DWI由于受血液灌注而致“假扩散”的影响,致使ADC值不能真实反映水分子扩散情况。体素内不相干运动模型可将血液灌注和水分子扩散分离,定量评估两种微观运动形式的成分比率,从而可更确切、真实地反应肿瘤组织的扩散灌注情况^[10]。本研究旨在探讨IVIM定量参数评估浸润性乳腺癌Luminal分型的价值,以为乳腺癌的个体化、精准治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 分析2017年1月至2022年7月于遵义医科大学附属医院行乳腺MRI检查患者,所有患者均在检查前签署知情同意书。经过严格的纳入排除标准,最终148例患者进入研究,均为女性,具体纳排标准见表1。其中Luminal型乳腺癌86例,年龄范围31~75岁,中位年龄50岁;非Luminal型乳腺癌62例,年龄范围28~77岁,中位年龄48岁。

1.2 检查方法 使用GE3.0T Signa HDxt超导型磁共振扫描仪,配备专用8通道双侧乳腺相控线圈。嘱患者俯卧位躺于MR检查床,保持足先进,同时使双侧乳房自然悬垂于线圈中心,最后予以佩戴降噪耳塞。扫描参数:(1)轴位T₁WI:重复时间500ms,回波时间7.6ms,层厚5mm,矩阵320×256,激励次数1;(2)轴位T₂WI脂肪抑制:重复时间8100ms,回波时间35ms,层厚5mm,矩阵320×192,激励次数2;(3)轴位DWI:b=0、1000s/mm²,重复时间6375ms,回波时间69.8ms,层厚5mm,层间距1mm,矩阵128×128;(4)IVIM:b值12个(分别为0, 10, 30, 50, 80, 100, 150, 200, 400, 600, 800, 1000s/mm²),重复时间4850ms,回波时间69.8ms,层厚5mm,层间距1mm,矩阵128×128;(5)乳腺容积DCE-MRI:①轴位增强:重复时间4.3ms,回波时间2.1-12.0ms,层厚1.2mm,层间距0mm,矩阵384×320;②矢状位增强:重复时间5.2ms,回波时间1.9ms,层厚1.6mm,层间距0mm,矩阵256×224。注射对比剂前行蒙片扫描,观察图像满意后,注射对比剂后开始7个时相(每个时相59s)的连续增强扫描。

1.3 图像后处理 将扫描所得的DWI及IVIM序列图像传至GE ADW 4.4工作站,利用工作站自带的Functool软件进行图像后处理,自动生成ADC、IVIM相关参数(D、D*和f)的伪

【第一作者】汤子建,女,主治医师,主要研究方向:乳腺影像诊断。E-mail: 772668067@qq.com

【通讯作者】张体江,男,主任医师,主要研究方向:放射诊断。E-mail: tijzhang@163.com

彩图。参照动态增强图像，选取病灶强化最明显区域手动勾画肿瘤感兴趣区(由两名具有10年以上工作经验放射科高年资乳腺医师)，勾画ROI时尽量避免病灶内部的强化血管、肿瘤出血、坏死及囊变区域。所有数据进行3次测量，最后取其平均值。

1.4 免疫组化结果判断及分子分型 由2名高年资病理医师对最终纳入本研究的病理切片独立进行ER、PR、HER-2及Ki-67等观察指标评估。ER、PR判读标准^[11]：当细胞核内出现<1%细胞核染色判为阴性，反之则为阳性；HER-2判读标准^[12]：HER-2(3+)或(2+)并荧光原位杂交技术(FISH)检测基因扩增为阳性时判读为HER-2阳性，HER-2(-/1+)或FISH检测基因扩增为阴性时则判读为HER-2阴性。Ki-67判读标准^[13]：≤20%的肿瘤细胞核着色为低表达，>20%为高表达。

1.5 统计分析 应用SPSS 29.0软件行统计分析。定量资料采用Kolmogorov-Smimov检验进行正态性检验，如符合正态分布数据以均值±标准差表示，组间比较采用独立样本t检验；如为偏态分布，则以中位数及四分位数间距[M(Q1, Q3)]进行表示，组间比较则采用非参数检验(Mann-Whitney U检验)。分类变量(组织学分级、淋巴结转移情况)采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。以双尾P<0.05为差异有统计学意义。最后，绘制受试者工作特征曲线

(ROC)评估存在统计学差异的参数值对于Luminal型和非Luminal型乳腺癌鉴别诊断效能。

2 结果

2.1 Luminal型和非Luminal型乳腺癌组临床病理特征比较 Luminal型乳腺癌组织学分级多为II级，淋巴结转移阴性常见；而非Luminal型乳腺癌组织学分级多为III级，淋巴结转移阳性多见，两组间差异具有统计学意义(P均<0.05)。患者年龄两组间无统计学意义(P>0.05)。见表2。

2.2 Luminal型和非Luminal型乳腺癌组IVIM模型参数比较 Luminal型乳腺癌组的D值和f值均低于非Luminal型组，组间差异具有统计学意义(P均<0.05)，而D*值在两组间差异无统计学意义。见表3。Luminal型和非Luminal型乳腺癌影像表现分别见图1、2。

2.3 ROC曲线分析及诊断效能 对存在统计学差异的参数进行ROC曲线分析，其中D值鉴别效能优于f值，最佳临界值为0.785，对应的曲线下面积(AUC)为0.824，特异性为82.6%，敏感度为71.0%。联合D值与f值，AUC值提高到0.866，特异性、敏感度分别为81.4%、79.0%。各参数对浸润性乳腺癌Luminal分型鉴别诊断效能见表4，ROC曲线见图3。

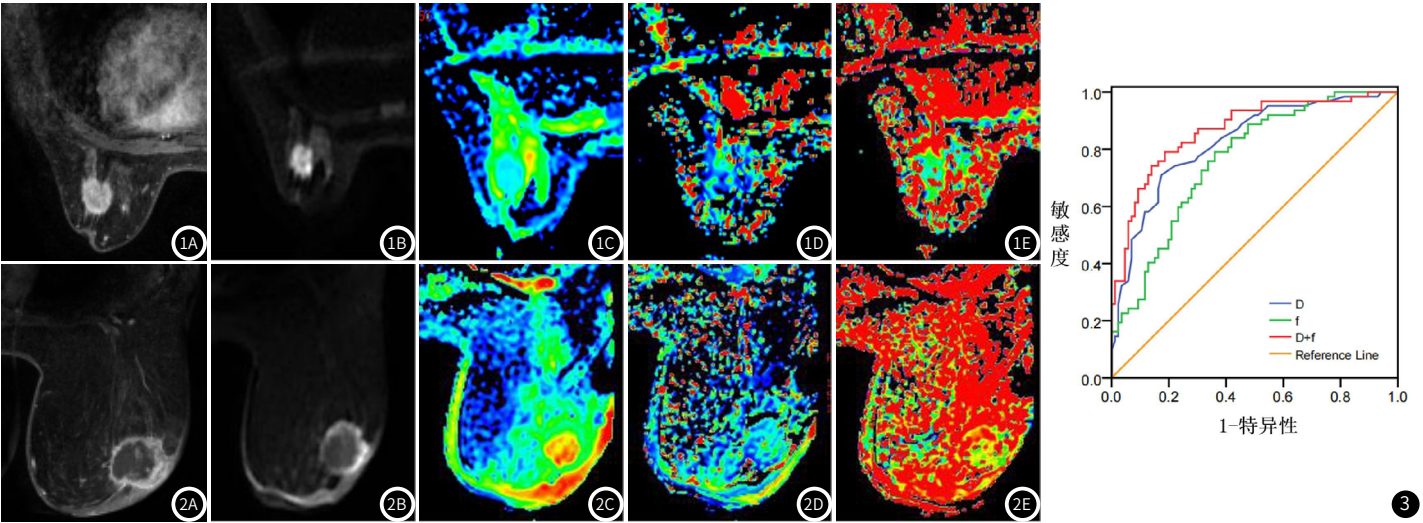


图1A-图1B 38岁女患，左乳浸润性导管癌II级，Luminal B型(Luminal型)。图1A为脂肪抑脂动态增强扫描第6期图像，示左乳肿块样强化灶，形态不规则，边缘毛刺，增强扫描不均匀强化；图1B为DWI图像(b值为1000)，示病变呈高信号；图1C-E分别为D、D*、f值伪彩图，其值分别为 $0.58 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 $5.3 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、7.8%。
图2A-图2B 65岁女患，右乳浸润性导管癌II级，三阴性型(非Luminal型)。图2A为脂肪抑脂动态增强扫描第6期图像，示右乳肿块样强化灶，形态呈圆形，边缘不规则，增强扫描呈环形强化；图2B为DWI图像(b值为1000)，示病变边缘呈高信号；图2C-图2E分别为D、D*、f值伪彩图，其值分别为 $1.03 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、 $15.9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、23.9%。
图3 IVIM模型对Luminal型和非Luminal型乳腺癌鉴别诊断的受试者工作特征(ROC)曲线。

表1 患者纳入排除标准		表2 Luminal型和非Luminal型乳腺癌组临床病理特征比较			
纳入标准	排除标准	临床病理特征	Luminal型	非Luminal型	Z/ χ^2 值 P
术前行乳腺IVIM扫描	新辅助化疗、	例数n	86	62	
病理结果为浸润性乳腺癌，且病理资料完整	内分泌治疗或手术后的患者	年龄/岁	50(44, 59)	48(41, 56)	-1.362 0.173
病灶直径≥1cm	图像伪影重，影响结果评估	组织学分级			-2.151 0.031*
		I级	6	2	
		II级	49	27	
		III级	31	33	
		淋巴结转移情况			
		阴性	58	26	9.550 0.002*
		阳性	28	36	

注：*表示P<0.05，差异有统计学意义。

表3 Luminal型和非Luminal型乳腺癌组IVIM模型参数比较

参数	Luminal型	非Luminal型	Z/× ² 值	P
D(×10 ⁻³ mm ² /s)	0.71±0.09	0.84±0.10	7.983	0.000 [*]
D*(×10 ⁻³ mm ² /s)	13.08(9.45, 15.58)	13.47(9.66, 16.43)	-1.250	0.211
f(%)	18.56(16.00, 23.94)	24.90(21.01, 32.98)	-5.453	0.000 [*]

注：*表示P<0.05，差异有统计学意义。

表4 IVIM模型对浸润性乳腺癌Luminal分型的诊断效能分析

参数	AUC	95%CI	临界值	特异性	敏感度	P
D(×10 ⁻³ mm ² /s)	0.824	0.757~0.892	0.785	82.6%	71.0%	0.000 [*]
f(%)	0.743	0.665~0.821	20.635	61.6%	79.0%	0.000 [*]
D+f	0.866	0.807~0.926		81.4%	79.0%	0.000 [*]

注：*表示P<0.05，差异有统计学意义。

3 讨 论

不同分子亚型的乳腺癌生物学特征各异，可表现出不同的临床进程、治疗反应和预后特点^[14]。Luminal型乳腺癌又称激素受体阳性(HR+)乳腺癌，是发病率最高的乳腺癌亚型。研究^[15-16]表明Luminal型与非Luminal型乳腺癌治疗方案和临床预后截然不同，前者对内分泌治疗敏感，预后较好；后者对内分泌治疗无明显反应，预后差。本研究中，Luminal型乳腺癌组织学分级以Ⅱ级多见(57.0%)，淋巴结转移多为阴性，而非Luminal型乳腺癌组织学分级Ⅲ级占53.2%，淋巴结转移阳性为主，与文献报道类似^[17]。

DWI在鉴别乳腺肿瘤良恶性及评估乳腺癌新辅助化疗疗效方面已得到广泛应用，其定量参数ADC值在鉴别乳腺癌分子分型中具有一定价值。刘宏等^[18]对比分析88例Luminal型乳腺癌和30例非Luminal型乳腺癌的ADC值，结果显示Luminal型乳腺癌组的ADC_{min}和ADC_{mean}值均低于非Luminal型乳腺癌组。Horvat等^[19]报道ADC_{max}可以区分Luminal型与非Luminal型乳腺癌，前者ADC值较低，而后者则较高。但是，王明月等^[17]研究表明ADC_{standant}值对两者无鉴别诊断价值。这可能是由于ADC值受到毛细血管灌注的影响，并不能准确反映组织内水分子运动的真实情况。因此，DWI对乳腺癌Luminal分型的诊断价值有待商榷。

乳腺癌Luminal分型的区分具有至关重要的临床意义，因为这些肿瘤以内分泌治疗为主，并且从细胞毒性化疗中获益较少。DWI技术的改进可能会提高ADC指标的准确性，从而在肿瘤亚型的术前分类中具有临床适用性。IVIM作为一种双指数模型DWI，是更高级别的扩散加权模型，能够将真实水分子扩散和组织内灌注效应导致的伪扩散行为区分开，进而使得肿瘤组织的扩散灌注情况得到更真实、准确地反应。Qin等^[9]分析IVIM定量参数直方图与乳腺癌预后因素及分子分型的相关性研究发现，ER、PR阳性组的D_{25th}、D_{median}、D_{mean}、D_{75th}明显低于阴性组。在分子亚型方面，Luminal型乳腺癌的D_{25th}、D_{median}、D_{mean}、D_{75th}明显低于非Luminal组，而D*和f值所有直方图参数在两者间均无统计学意义。ER过表达一方面可以抑制血管生成以减少灌注贡献，同时又可增加细胞密度以限制水扩散，低灌注贡献和高细胞组成都可能导ER阳性组中D值的降低^[19]。由于激素受体效应的相似性，PR阳性肿瘤也与ER阳性肿瘤有相同的趋势。Luminal型乳腺癌被定义为ER和/或PR阳性，IVIM-D的直方图指标可用于区分Luminal和非Luminal类型，类似于区分ER和PR状态。Wang等^[20]的研究指出，Luminal B型的D值低于其他基因型，Luminal A型显示最低的D*和f值，非Luminal乳腺癌的D*值高于Luminal A/B型。由于HER-过度表达和三阴性型表现出更高的血管生成，以及上述提及的ER可以抑制血管生成，所以最后导致Luminal型乳腺癌灌注减低，D*及f值相应降低。本研究中，Luminal型乳腺癌的D值和f值明显低于非Luminal型，两者联合诊断的AUC为0.866，特异性为81.4%，敏感度为79.0%，与上述研究结果相似。但是，D*值在二者中无统计学差异。笔者推测可能由于f值反映血流速度和毛细血管数量，而非Luminal型乳腺癌恶性程度较高，常伴有血管异常增生导致f值升高。D*值虽然也与灌注有关，但测量的重复性较差，且D*值是可变的，所以诊断效能不高。

本研究存在一些局限性，(1)本研究为单中心回顾性研究，且样本量相对较少，故结果可能出现一定偏倚，待继续扩大样本量；(2)直方图能利用整个肿瘤体积的全部信息，可以更好的描述异质性，而本研究采用IVIM模型参数的平均值，将在后续研究中进一步探讨。

综上所述，体素内不相干运动定量参数在鉴别浸润性乳腺癌Luminal分型中具有一定的潜在价值，可以为制定合理的手术前治疗方案和肿瘤的预后评估提供影像学线索。

参考文献

[1]Sung H,Ferlay J,Siegel RL,et al.Global cancer statistics 2020:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.

[2]Qiu H,Cao S,Xu R.Cancer incidence,mortality,and burden in China:a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020[J].Cancer Commun (Lond),2021,41(10):1037-1048.

[3]Burstein HJ,Curigliano G,Thürlimann B,et al.Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer:The St.Gallen international consensus guidelines for treatment of early breast cancer 2021[J].Ann Oncol,2021,32(10):1216-1235.

[4]Ignatiadis M,Sotiriou C.Luminal breast cancer:from biology to treatment[J].Nat Rev Clin Oncol,2013,10(9):494-506.

[5]赵毅,邓鑫.乳腺癌分子分型与治疗策略[J].中国实用外科杂志,2015,35(7):704-708.

[6]Molinari C,Clauser P,Girometti R,et al.MR mammography using diffusion-weighted imaging in evaluating breast cancer:a correlation with proliferation index[J].Radiol Med,2015,120(10):911-918.

[7]Kato F,Kudo K,Yamashita H,et al.Differences in morphological features and minimum apparent diffusion coefficient values among breast cancer subtypes using 3-tesla MRI[J].Eur J Radiol,2016,85(1):96-102.

[8]刘瑜琳,章蓉,卢冬梅,等.乳腺癌全肿瘤体素内不相干运动-弥散加权成像(IVIM-DWI)直方图定量参与ER、PR和HER-2表达的相关性[J].中国医学影像技术,2021,37(3):380-385.

[9]Qin Y,Wu F,Hu Q,et al.Histogram analysis of multi-model high-resolution diffusion-weighted MRI in breast cancer:correlations with molecular prognostic factors and subtypes[J].Front Oncol,2023,13:1139189.

[10]Le Bihan D,Breton E,Lallemant D,et al.MR imaging of intravoxel incoherent motions:application to diffusion and perfusion in neurologic disorders[J].Radiology,1986,161(2):401-407.

[11]杨文涛,步宏.乳腺癌雌、孕激素受体免疫组化检测指南[J].中华病理学杂志,2015(4):237-239.

[12]《乳腺癌HER检测指南(版)》编写组.乳腺癌HER2检测指南(2019版)[J].中华病理学杂志,2019,48(3):169-175.

[13]中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(10):954-1040.

[14]Goldhirsch A,Wood WC,Coates AS,et al.Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer:highlights of the St.Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011[J].Ann Oncol,2011,22(8):1736-1747.

[15]Waks AG,Winer EP.Breast Cancer Treatment:a Review[J].JAMA,2019,22;321(3):288-300.

[16]Jebiasi M,Polanczyk CA,Ziegelmann P,et al.Efficacy of anti-HER2 agents in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early and locally advanced HER2-positive breast cancer patients:a network meta-analysis[J].Front Oncol,2018,22(8):156.

[17]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.

[18]刘宏,刘显旺,刘光耀,等.表观扩散系数术前区分Luminal型与非Luminal型乳腺癌及其与Ki-67增殖指数的相关性研究[J].磁共振成像,2023,14(4):51-56.

[19]Horvat JV,Bernard-Davila B,Helbich TH,et al.Diffusion-weighted imaging (DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC) mapping as a quantitative imaging biomarker for prediction of immunohistochemical receptor status,proliferation rate,and molecular subtypes of breast cancer[J].J Magn Reson Imaging,2019,50(3):836-846.

[20]Wang W,Zhang X,Zhu L,et al.Prediction of prognostic factors and genotypes in patients with breast cancer using multiple mathematical models of mr diffusion imaging[J].Front Oncol,2022,12:825264.

(收稿日期:2023-08-28)
(校对编辑:翁佳鸿)