

论 著

基于动态增强磁共振成像鉴别HER2阳性乳腺癌

郭浩东¹ 袁晓凡¹ 朱建国¹
蔡康杰¹ 崔梦涵² 李海歌^{1,*}1.南京医科大学第二附属医院医学影像科
(江苏 南京 210011)2.南京医科大学第二附属医院病理科
(江苏 南京 210011)

【摘要】目的 评价基于动态增强磁共振成像(DCE-MRI)的定量、半定量参数在鉴别HER2阳性乳腺癌中的作用。**方法** 采用回顾性研究方法,收集女性乳腺癌患者147例。所有患者接受3.0T MRI检查,采集到的DCE-MRI的参数包括:容积转运常数(K^{trans})、速率常数(k_{ep})、血管外细胞外容积分数(v_e)、血浆容积分数(v_p)、达峰时间(TTP)、最大浓度(MAX Conc)、增强曲线下初始面积(AUC)、最大斜率(MAX Slope)。将患者分别分为两组(HER2阳性组vs.非HER2阳性组)。采用单因素分析参数组间差异;进一步采用二元Logistic回归,并构建联合诊断模型,评估DCE-MRI定量、半定量参数及联合诊断模型鉴别HER2阳性乳腺癌的价值。**结果** 两组的组间比较中,8个定量、半定量参数具有统计学差异; k_{ep} 、TTP和联合模型对于HER2阳性乳腺癌具有诊断价值(AUC=0.763、0.733、0.832,经DeLong检验比较, P 均 <0.020)。**结论** DCE-MRI定量参数、半定量参数是HER2阳性乳腺癌的独立诊断因素; k_{ep} 、TTP和联合诊断模型对HER2阳性乳腺癌具有诊断价值,且联合模型的诊断效能更高。

【关键词】 动态增强磁共振成像;速率常数(k_{ep});
乳腺癌分子分型;HER2阳性乳腺癌

【中图分类号】 R445.2; R737.9

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.07.031

Study on Identification of HER2 Positive Breast Cancer Using Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging

GUO Hao-dong¹, YUAN Xiao-fan¹, ZHU Jian-guo¹, CAI Kang-jie¹, CUI Meng-han², LI Hai-ge^{1,*}.

1.Department of Medical Imaging, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China

2.Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To evaluate the role of quantitative and semi quantitative parameters based on dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in discriminating three negative breast cancer and HER2 positive breast cancer. **Methods** A retrospective study was conducted to collect 147 female breast cancer patients (mean age 52.91 ± 28.09 years). All patients underwent 3.0T MRI examination. The parameters of DCE-MRI included: volume transport constant (K^{trans}), rate constant (k_{ep}), extravascular extracellular volume fraction (v_e), plasma volume fraction (v_p), time to peak (TTP), maximum concentration (Max conc), initial area under enhancement curve (AUC), time to peak (TTP) The maximum slope has four semi quantitative parameters. According to the results of immunohistochemistry, the patients were divided into 2 groups (HER2 positive group vs non HER2 positive group). Univariate analysis was used to analyze the differences between groups; Two variables Logistic regression was used to deal with data with statistical difference between groups, and to study the value of parameters in molecular typing of breast cancer. **Results** K^{trans} , k_{ep} , v_e , v_p , TTP, MAX Conc, AUC, and MAX Slope were statistically different between the HER2-positive breast cancer group and the non-HER2-positive breast cancer group. k_{ep} , TTP and the combined model were diagnostic for HER2-positive breast cancer (AUC = 0.763, 0.733, 0.832, all $P < 0.020$, by DeLong test). **Conclusion** DCE-MRI quantitative parameters and semi-quantitative parameters are independent diagnostic factors of HER2-positive breast cancer. The k_{ep} , TTP and combination diagnostic models have diagnostic value for HER2-positive breast cancer, and the combined models have higher diagnostic efficiency.

Keywords: Dynamic Contrast-enhanced MRI; Rate Constant (k_{ep}); Molecular Typing of Breast Cancer; HER2 Positive Breast Cancer

乳腺癌是我国女性致死率最高的恶性肿瘤^[1]。而乳腺癌病理的分子亚型分型与患者治疗方案及预后的关系密切,2021年全国乳腺癌大会暨中国临床肿瘤学会乳腺癌年会提出的HER2阳性晚期乳腺癌诊疗指南更新要点中指出,新一代抗体偶联药物丰富了HER2阳性晚期乳腺癌的治疗选择,可极大延长这部分患者的生存期^[2]。

目前,MR检查被广泛应用于在乳腺癌的术前分期^[3]、治疗监测^[4-5]、检测有无复发。动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced MR, DCE-MRI)对病灶的新生血管提供特异性的形态学信息以及功能学信息^[6],因此也被用于病灶的良恶性鉴别^[7],活动性分级^[8],预后因子相关性分析^[9]以及疗效的评估^[10]。

在本研究中,使用DCE-MRI技术对乳腺病灶进行分析,评价经DCE-MRI得到的参数在对鉴别HER2阳性乳腺癌中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年12月至2019年12月于我院就诊,并术前先行3.0T DCE-MRI乳腺检查的女性乳腺癌患者,共147例。

纳入标准:乳腺检查前未进行过手术或穿刺、放疗;乳腺DCE-MRI检查的扫描参数一致、完整;于我院乳腺外科手术,且病理资料完整。排除标准:乳腺病灶体积小,勾画肿瘤边界时困难;乳腺检查结果图像质量差,不能用于分析。

结果,经排除直径小于0.5cm的病灶(25例)、非肿块样强化病变(20例)、MRI图像质量差(4例)以及病理分级及免疫组化表型描述模糊(2例),最终96例患者被纳入研究,其中HER2阳性39例(42个病灶)、HER2阴性57例(59个病灶)。

1.2 检查方法 扫描序列及参数:采用3.0 T MR(Signa, GE, 美国)进行检查,常规MR扫描参数如下: T₂WI: TR/TE=4000/70ms,层厚=5mm,间距=0.5mm,视野(field angle of view, FOV)=340 × 340,矩阵=448 × 448,激励次数=1次。DCE-MRI参数: TR/TE = 4.5/1.6ms,用可变翻转角法计算T1 mapping,翻转角度=3°、5°、8°、10°、12°、15°,层厚=3.0mm,间距=10.0mm,矩阵=448 × 344,FOV=340 × 340,激励次数=1。用高压注射器以3.0mL/s的流速静脉注射Gd-DTPA(0.15mmol/kg),最后用20mL生理盐水冲洗。

1.3 图像处理 本研究中的定量、半定量参数由GE公司离线软件包(omni kinetics, OK)处理乳腺检查图像的DICOM的原始数据得到。数据采集方面如下:两名具有五年以上乳

【第一作者】郭浩东,男,住院医师,主要研究方向:乳腺影像学。E-mail: 18505168268@163.com

【通讯作者】李海歌,女,主任医师,主要研究方向:乳腺影像学。E-mail: lihaige@njmu.edu.cn

腺影像诊断经验的影像科医师,采用双盲法,均不知道另一位医师数据结果及术后肿瘤病理。使用OK软件打开患者的乳腺检查图像。参照降主动脉血流,选择血流动力学双室(extended tofts linear)模型,自动生成动脉输入函数(arterial input function, AIF)。结合患者原始图像,选取病灶显示最佳层面及上、下共3层,尽量避开囊变、坏死区,分别勾画感兴趣区,并且得到病灶处的参数(图1)。OK软件处理DCE-MRI的原始DICOM数据后得到如下参数:容积转运常数(transfer constant, K^{trans}),速率常数(interstitium-to-plasma rate constant, k_{ep}),血管外细胞外容积分数(fractional extracellular space volum, v_e),血浆容积分数(blood plasma volume fractio, v_p)4个定量参数及达峰时间(time to peak, TTP),最大浓度(maximum concentration, MAX Conc),增强曲线下初始面积(area under the cure, AUC),最大斜率(maximum slope, MAX Slope)等4个半定量参数,见图1。

1.4 统计学分析 采用SPSS(22.0版本)统计软件对数据进行处理分析, $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评价两位影像科医师的结果, ICC系数 >0.75 代表数据重复性好, ICC <0.4 代表重复性差; 统计分析采用两位医师测量的算术平均值。采用Kolmogorov-Smirnov检验,符合正态分布的数据以均值±标准差表示,不符合的数据以中位值(四分位距)的形式表示。DCE-MRI参数不同分子亚型的组间比较, HER2阳性组vs非HER2阳性组: 数据呈正态分布且组间数据方差齐同(Levene检验)则采用方差(analysis of variance, ANOVA)分析, 否则采用非参数(Kruskal-Wallis)检验; 对有组间差异的参数, 采用二元Logistic回归并构建联合参数; 采用受试者工作特征(receiver

operator characteristic, ROC)曲线, 通过DeLong检验比较曲线下面积(area under curve, AUC), 评估各参数及联合参数对HER2阳性乳腺癌的诊断价值。

2 结果

ICC检验显示DCE-MRI定量参数一致性(可重复性)良好, 8个定量参数ICC系数为系数在0.846~0.952之间(95%置信区间在0.840与0.976之间), 见表1。

HER2阳性乳腺癌组与非HER2阳性乳腺癌组间比较中, K^{trans} 、 k_{ep} 、 v_e 、 v_p 、TTP、MAX Conc、AUC和MAX Slope均具有统计学差异(图2)。其中, K^{trans} (HER2阳性vs.非HER2阳性: 0.423min^{-1} vs. 0.222min^{-1} , $P < 0.001$)、 k_{ep} (HER2阳性vs.非HER2阳性: 0.353min^{-1} vs. 0.112min^{-1} , $P < 0.001$)、 v_e (HER2阳性vs.非HER2阳性: 0.358 vs. 0.312 , $P = 0.120$)、 v_p (HER2阳性vs.非HER2阳性: 0.046 vs. 0.005 , $P < 0.001$)、TTP(HER2阳性vs.非HER2阳性: 1.575 s vs. 0.916 s , $P < 0.001$)、MAX Conc(HER2阳性vs.非HER2阳性: 0.907 vs. 0.507 , $P = 0.015$)、AUC(HER2阳性vs.非HER2阳性: 3.295 vs. 2.129 , $P = 0.011$)、MAX Slope(HER2阳性vs.非HER2阳性: 1.578 vs. 0.409 , $P < 0.001$)均为HER2阳性组的值高于非HER2阳性组(表3)。联合诊断模型= $4.34 * k_{ep} + 1.37 * TTP$; ROC曲线显示 k_{ep} 、TTP和联合诊断模型对HER2阳性乳腺癌具有诊断价值(AUC=0.832、0.763、0.832), 且联合模型的诊断效能更高(经DeLong检验, $P < 0.02$)(图3)。 k_{ep} 和TTP对于HER2性乳腺癌病灶的诊断效能无统计学差异($P = 0.56$)。定量参数 k_{ep} 的敏感性(69.0%)高于半定量参数TTP(64.8%)和联合诊断模型模型(63.4%); 联合诊断模型的特异性(93.3%)高于定量参数 k_{ep} (80.0%)和半定量参数TTP(80.0%)(表4)。

表1 两位放射科医师测量乳腺病灶DCE-MRI参数的一致性检验

参数	ICC系数	95% CI
$K^{trans}(\text{min}^{-1})$	0.864	0.840~0.912
$k_{ep}(\text{min}^{-1})$	0.923	0.899~0.935
v_e	0.915	0.890~0.929
v_p	0.952	0.922~0.976
TTP(s)	0.933	0.917~0.959
MAXConc	0.901	0.893~0.922
AUC	0.911	0.903~0.924
MAXSlope(s^{-1})	0.946	0.921~0.967

注: ICC= intraclass correlation coefficient = 组内相关系数

95% CI = 95% confidence interval = 95%置信区间

表2 HER2阳性、非阳性患者人口学、DCE-MRI参数的比较

	HER2阳性	非HER2阳性	t值/ χ^2	P值
人口学资料				
性别(男/女)	0/42	0/59		NA
年龄(岁)	50.60±11.06	53.89±9.61	2.250	0.137#
定量参数 $K^{trans}(\text{min}^{-1})$	0.429359(1.033585)	0.222403(0.137415)	17.383	$<0.001^*$
定量参数 $k_{ep}(\text{min}^{-1})$	0.352929(0.442408)	0.112007(0.117107)	27.687	$<0.001^*$
定量参数 v_e	0.357978(0.154205)	0.311673(0.125361)	2.413	0.120
定量参数 v_p	0.046187(0.217173)	0.005238(0.010971)	18.903	$<0.001^*$
半定量参数 TTP(s)	1.575100(0.789660)	0.915527(0.976311)	19.752	$<0.001^*$
半定量参数 MAXConc	0.907270(1.791240)	0.506505(1.125020)	5.906	0.015*
半定量参数 AUC	3.295070(7.160960)	2.129355(4.472288)	6.536	0.011*
半定量参数 MAXSlope(s^{-1})	1.578270(4.713320)	0.409800(0.775100)	14.198	$<0.001^*$

注: 符合正态分布的数据以均值±标准差表示, 不符合则以中位值(四分位距)表示;

NA: 不适用 #; 年龄组间(HER2阳性、非HER2阳性)比较采用方差(analysis of variance, ANOVA)检验; *; 其余数据组间比较采用非参数(Kruskal-Wallis)检验。

表3 二元Logistics回归结果

参数	估算值	P值	95%CI
定量参数 $k_{ep}(\text{min}^{-1})$	4.34	<0.001	3.98~4.42
半定量参数 TTP(s)	1.37	0.021	1.10~1.53

注: 95% CI = 95% confidence interval = 95%置信区间

表4 定量、半定量参数及联合诊断模型对HER2阳性乳腺癌诊断效能的比较

	AUC	敏感性	特异性	P值	95%CI
定量参数 k_{ep}	0.763	0.690	0.800	<0.001	0.762~0.846
半定量参数TTP	0.733	0.648	0.800	0.021	0.695~0.831
联合诊断模型	0.832	0.634	0.933	0.015	0.794~0.882

注: 95% CI = 95% confidence interval = 95%置信区间

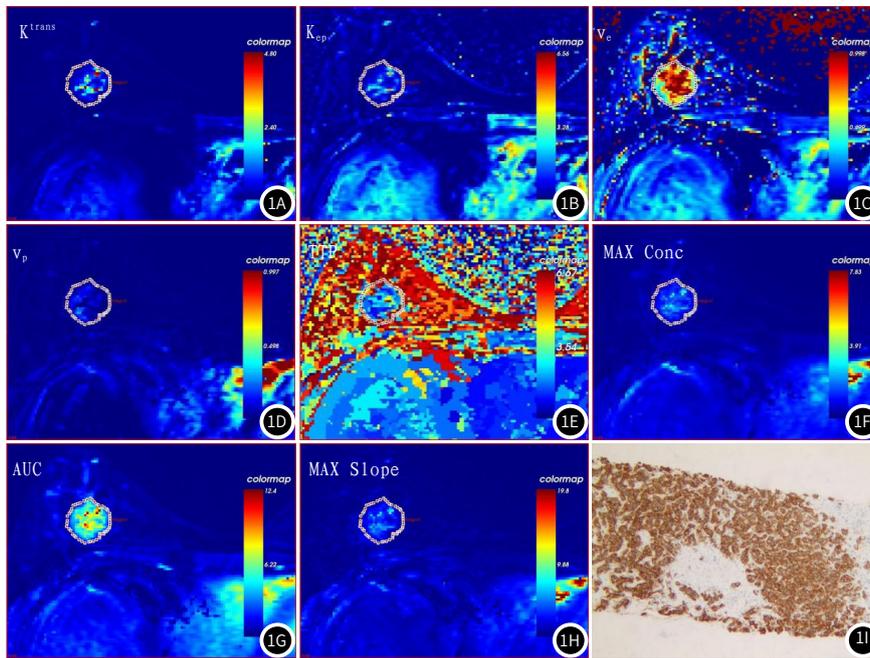


图1 瘤区勾画生成的DCE-MRI伪彩图及患者病理图；**图1A-图1I** 女，43岁，HER2阳性乳腺癌。图1A-1H为避开病灶囊变坏死，勾画ROI得到的 K^{trans} 、 k_{ep} 、 v_e 、 v_p 、TTP、MAX Conc、AUC、MAX Slope伪彩图；1I为瘤体组织切片光学显微镜下Giemsa染色图，提示病人HER2阳性乳腺癌（肿瘤细胞呈金黄色）。

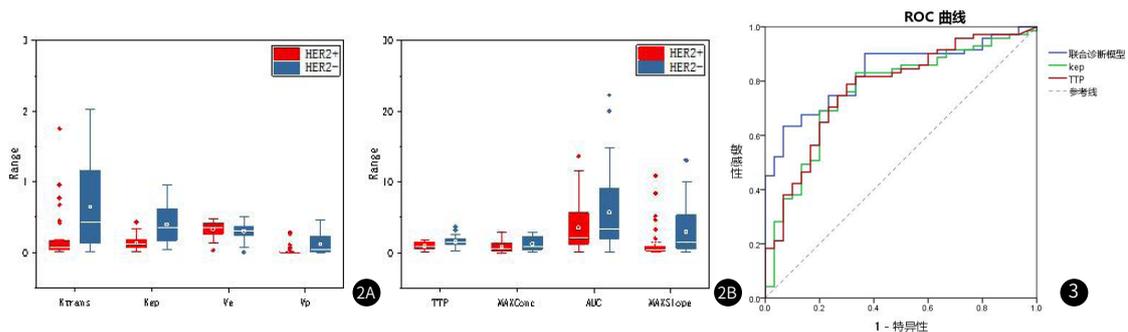


图2A-图2B K^{trans} 、 k_{ep} 、 v_e 、 v_p 、TTP、MAX Conc、AUC、MAX Slope箱线图。

图3 ROC曲线。联合诊断模型= $4.34 * k_{ep} + 1.37 * TTP$ ；经DeLong检验，联合诊断模型的AUC高于 k_{ep} 和TTP (0.832vs. 0.763; 0.832vs. 0.733, P 均 < 0.02)。

3 讨论

本研究按照免疫组化结果将乳腺癌病灶分别分为HER2阳性组和HER2非阳性组，基于DCE-MRI的定性和定量参数的比较，从而分别进行乳腺癌病灶的分子分型判别，结果显示 k_{ep} 对HER2阳性乳腺癌具有诊断价值。

由于单纯依靠扩散提供的营养物质，肿瘤不能生长超过2mm，血管生成成为肿瘤持续生长的关键。新生血管的壁趋于渗漏，通透性的增加导致早期和快速的磁共振增强。药代动力学参数在描述乳腺癌血管生成方面非常有用，并已被证明与乳腺癌的扩散和患者预后相关^[11]。

在既往的研究中，Monti^[12]等人纳入了49例病灶，分析了基于DCE-MRI药代动力学模型来鉴别组织学结果的可行性，提出可以进一步构建模型分析亚型的可能性。除此之外，Kang^[13]等提出DCE-MRI灌注参数可能在实际应用中决定抗血管生成治疗的成功、治疗或新辅助化疗的反应，甚至长期生存结果，因为在HER2阳性的肿瘤中，血管成熟度与其他非血管干扰剂因素呈正相关性，本研究结果与其是相符的。这可能和HER2阳性的病灶中血流动力学发生改变，也就反映到DCE-MRI的定量参数、半定量参数当中有关。

Du^[14]等人的研究发现， k_{ep} 值与HER2的表达在统计学上存在正相关，除此之外，Zhou^[15]等研究显示 k_{ep} 和TTP是区分HER2分子亚型乳腺癌的独立诊断因素。本研究与这些观点是一致的， k_{ep}

反映了药物从组织间隙返回血管的速率，在除外血管自身因素的情况下，非血管因素如受体蛋白、载体蛋白、信号通路等，也可能使得 k_{ep} 的值产生改变，都是由于血流动力学收到了影响；而TTP是病灶中对比剂浓度达到最高时所需要的时间，与HER2阳性肿瘤的细胞形态大小、密集程度都是有关系的。

Nagasaka^[5]等人发现，在鉴别乳腺癌分子亚型分类时，与 K^{trans} 和 k_{ep} 相比， v_e 更具有相关性。本研究结果与其不同，这可能与ROI绘制时选取瘤体的位置的不同、药代动力学分析软件的差异以及各乳腺癌分子亚型间本身的异质性是有关系的。

本研究与既往研究的不同之处在于：在研究对象方面，纳入了更多参数，既包括 K^{trans} 、 k_{ep} 、 v_e 、 v_p 定量参数，又包括了TTP、MAX Conc、AUC、MAX Slope半定量参数；本研究以降主动脉为参照建立动脉输入函数模型，一定程度上消除了研究对象的个体间差异。在研究方法方面，本研究不仅局限于单因素分析各参数与HER2阳性乳腺癌分子亚型的关系，还采用多因素分析评价各参数与HER2阳性乳腺癌分子亚型的诊断效能，更进一步探究了DCE-MRI与HER2阳性乳腺癌两者之间的关系。

(下转第117页)

