论著

基于多参数磁共振成像 对三阴性乳腺癌的诊断 价值*

王正通 王唯伟 邵 凯 陈月芹 史志涛 于 吴 陈 霖 孙占国* 济宁医学院附属医院医学影像科 (山东济宁 272100)

【摘要】目的 探讨MRI多参数及其联合对TNBC的诊 断价值。方法 回顾性分析经病理证实的乳腺癌患者 160例,其中TNBC45例,非TNBC115例。所有患者 均行MRI检查并进行分析。结果 TNBC组的肿瘤形状 多表现为类圆形,边缘光滑,增强多为环形强化, 差异均有统计学意义(P<0.05); TNBC组的D值、f值 及MD值高于非TNBC组,而MK值低于非TNBC组, 以上差异均有统计学差异(P<0.05);常规MRI模型 AUC为0.816,大于形状、边缘及强化方式单一特征 的AUC(P均<0.001);IVIM+DKI模型AUC为0.870, 大于单一模型的AUC,且与DKI模型差异具有统计学 意义(P<0.001);此外,IVIM+DKI模型诊断效能均高 于单一参数D、f、MD及MK(P均<0.001);联合模 型的AUC为0.971,诊断效能高于单一模型的AUC(P 均<0.001)。结论基于多参数MRI模型可用于TNBC 的诊断,而联合模型的诊断效能均优于单一模型, 有利于TNBC患者的个性化诊疗和预后评估。

【关键词】三阴性乳腺癌;常规MRI; 体素内不相干运动;扩散峰度成像 【中图分类号】R737.9;R445.2 【文献标识码】A 【基金项目】山东省中医药科技项目(Q-2022132); 济宁市重点研发计划项目 (2023YXNS095、2023YXNS133)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.12.027

Diagnostic Value of Multi Parameter Magnetic Resonance Imaging in Triple Negative Breast Cancer*

WANG Zheng-tong, WANG Wei-wei, SHAO Kai, CHEN Yue-qin, SHI Zhi-tao, YU Hao, CHEN Lin, SUN Zhan-guo^{*}.

Department of Radiology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272100, Shandong Province, China

ABSTRACT

Objective To invstigate the diagnostic value of MRI multi parameters and their combination in TNBC. **Methods** A retrospective analysis was made on 160 cases of breast cancer confirmed by pathology, including 45 cases of TNBC and 115 cases of non TNBC. All patients underwent MRI examination and analysis. **Results** In the TNBC group, the tumor shape was mostly circular, the edge was smooth, and the enhancement was mostly circular, the differences were statistically significant (P<0.05); the D value, f value, and MD value of the TNBC group were higher than those of the non TNBC group, while the MK value was lower than that of the non TNBC group, with statistical differences (P<0.05); the AUC of conventional MRI model was 0.816, which was larger than that of single features of shape, edge and enhancement mode (P<0.001); the AUC of IVIM+DKI model was 0.870, which was larger than that of single model, and the difference was statistically significant (P<0.001); in addition, the diagnostic efficiency of IVIM+DKI model was 0.971, and the diagnostic efficiency was higher than that of the single model (P<0.001). **Conclusion** The multi-parameter MRI model can be used for the diagnosis of TNBC, and the combined model has better diagnostic efficacy than the single model, which is conducive to the personalized diagnosis and treatment and prognosis assessment of TNBC patients.

Keywords: Triple Negative Breast Cancer; Conventional MRI; Intravoxel Incoherent Motion; Diffusion Kurtosis Imaging

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是一种高危的乳腺癌亚型,约占 乳腺癌的15%~20%,因其组织学分级常表现高、分化程度低、复发和转移率高,且患者 存活期较短,故已成为近年来研究的热点^[1]。超声、钼靶、磁共振(magnetic resonance imaging,MRI)已成为临床筛选、诊断及鉴别诊断乳腺癌最常用的检查方法。超声、钼 靶具有无创、便捷、可操作性高等优势。MRI检查受医生主观因素较小,软组织分辨率 高,可多参数、多方位成像,在诊断体积小、边缘不清及近胸壁的乳腺肿瘤等方面优于 超声、钼靶;MRI亦可清晰显示肿瘤的形态、边缘及肿瘤与周围组织的关系,能更好的 评估肿瘤周围侵犯及转移的情况,故MRI具有无可比拟的优势性^[2]。近年来常规MRI在乳 腺癌分型、临床诊疗方案制定及疗效预测上应用较广泛,对于TNBC诊断的报道也逐渐增 多^[3-4]。随着MRI技术的不断优化及功能成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的不断发展,越来越多新的fMRI成像技术相继出现并应用于乳腺癌相关研究, 如体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion imaging, IVIM)及扩散峰度成像 (diffusion kurtosis imaging, DKI)。IVIM能够将真正的水分子扩散分离出来,DKI能够描 述水分子真实的非高斯分布,获得更准确的扩散信息,更真实的反映复杂的组织微观结 构和微循环变化^{。」}。国内外文献中多为单一常规MRI、IVIM及DKI检查序列对三阴性乳腺 癌诊断价值的研究,而关于上述序列对三阴性乳腺癌诊断效能的比较或联合诊断效能分 析鲜有报道,故本研究拟在探讨常规MRI、IVIM、DKI多参数及其联合对三阴性乳腺癌的 诊断价值,进而使多参数MRI对乳腺癌的个性化诊疗和预后评估提供一定的帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2021年1月至2023年8月在济宁医学院附属医院就诊的160 例乳腺癌患者的临床、MRI及病理资料,患者均为女性,年龄29-79岁,平均年龄 51.5±9.5岁,所有患者均行常规MRI、IVIM及DKI检查。

纳入标准:均进行MRI检查,MRI检查前均未进行过穿刺活检、放化疗及手术等治 疗;MRI检查后2周内行手术或穿刺活检并进行病理基因检测;患者临床资料、MRI检查 序列及病理结果均完整。排除标准:MRI图像质量不佳,影响数据测量。本研究获得济宁 医学院附属医院伦理委员会批准(伦理批准号:2021C019),并由本人或家属签署知情同 意书。

1.2 仪器与方法 采用GE Discovery 750W 3.0T MR扫描仪。患者均取俯卧位,双侧乳腺 置于8通道专用相控阵线圈。MRI序列包括T₁WI、T₂WI、DCE-MRI、IVIM及DKI。扫描参 数: (1)横断位T₁WI的TR、TE分别为420ms、10ms,矩阵320×288; (2)横断位T₂WI的 TR、TE分别为3600ms、73ms,矩阵320×288; (3)横断位DCE-MRI的TR、TE分别为 7.2ms、2.4ms,矩阵320×320,采集7期图像,扫描时间为6min14s; (4)横断位IVIM 的TR、TE分别为2500ms、90ms,矩阵128×128,12个b值分 别为20、30、50、70、100、150、200、500、700、1000、 1500、2000s/mm²,激励次数随诊b值的增加依次为1、1、1、 1、1、1、1、2、2、4、5、6次,扫描时间为6min40s;(5)横断 位DKI的TR、TE分别约为5000ms、89.9ms,矩阵128×128, b=0、1000、2000s/ms,每个b值均施加30个方向的扩散敏感 梯度场,扫描时间5min55s,激励次数2次。以上序列层厚均为 4mm,层间距0.4mm,扫描视野(FOV)为350mm×350mm。

1.3 图像处理及特征提取参考MRI乳腺BI-RADS标准,病变形态 分为肿块型、非肿块型;病变数目分为单灶、多灶/多中心;病变 形状分为类圆形、分叶状及不规则形;边缘分为光滑、毛刺及不 规则;强化方式分为均匀、不均匀及环形强化;肿瘤内T₂WI信号 分为高信号、中等/低混杂信号。时间-信号强度曲线(TIC)分为III 型,I型为持续上升型,II型为平台型,III型为流出型。

将采集数据传输至GE AW4.6后处理工作站,利用Function tool中的MADC及DKI计算IVIM及DKI模型各项参数值。由2名分别 5年和8年以上工作经验的诊断医师分别勾画肿瘤感兴趣区ROI, 达成意见一致。在IVIM灰度图(b=1000)上选取肿瘤最大的三个层 面,选取肿瘤实性部分勾画ROI,尽量避开出血、坏死及囊变区, ROI大小约为30~50mm²,然后将ROI复制到D、D*及f伪彩图上。 以同样的方法,在DKI灰度图(b=1000)上勾画ROI,然后将ROI复 制到MD、MK伪彩图上。将以上测得的定量参数值取其平均值。

1.4 病理学分析术后标本采用石蜡薄片行HE染色,根据ER、PR及HER-2表达水平进行分组。ER、PR及HER-2表达均为阴性定义为TNBC组,余均为非TNBC组。

1.5 统计学方法 采用SPSS 23.0、MedCalc 19.5.1软件对数据进 行统计学分析。计数资料均用频数表示运用 x²检验; 计量资料 均行正态分布检验(Shapiro-Wilk检验), 符合正态分布的数据用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示并行独立样本t检验,非正态分布数据用M(Q1,Q3) 表示并行Mann-Whitney U检验进行比较;采用组内相关系数 (intraclass correlation coefficient ICC)评价2名医生测量的重复 性,ICC<0.20为重复性差,0.20~0.40为重复性一般,0.41~0.75 为重复性好,>0.75为重复性非常好^[6];通过绘制受试者工作特 征曲线(receiver operating characteristic,ROC)曲线,比较常规 MRI、IVIM及DKI多参数及其联合对三阴性乳腺癌的诊断效能并计 算诊断界值(根据约登指数最大值法选取诊断界值);采用Delong 检验比较上述参数ROC曲线下面积(area under the ROC,AUC)差 异。所有统计结果均以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 TNBC及非TNBC之间常规MRI特征的对比分析 TNBC组与非TNBC组肿瘤形状、边缘及强化方式比较均有统计学差异 (P<0.05)。TNBC形状多表现为类圆形,边缘光滑,DCE-MRI多表 现为环形强化; 而两组形态、分布、T₂WI信号及TIC曲线类型对 比均无统计学差异(P>0.05)。见表1。

2.2 TNBC及非TNBC之间IVIM及DKI各参数的对比分析 2名 医生测量的D、D*、f、MD及MK各参数值ICC分别为0.920、0.871、0.823、0.902及0.912,一致性非常好;TNBC组的D值、f值及MD值均高于非TNBC组,而TNBC组的MK值低于非TNBC组,差异均有统计学差异(P<0.05);两组间D*值差异无统计学差异(P>0.05)。见表2,图1-图2。

表1 TNBC与非TNBC之间的常规MRI特征比较						
特征	TNBC组	非TNBC组	t/ x ²	Р		
形态			0.748ª	0.387		
肿块型	40	107				
非肿块型	5	8				
分布			0.015ª	0.902		
单灶	38	98				
多灶/多中心	7	17				
形状			9.107ª	0.011		
类圆形	14	27				
分叶状	17	27				
不规则形	14	61				
边缘			6.459 ^a	0.040		
光滑	16	18				
毛刺	13	40				
不规则	16	57				
强化方式			7.644ª	0.022		
均匀	7	21				
不均匀	19	70				
环形	19	24				
T ₂ WI信号强度			2.886ª	0.89		
高信号	17	28				
中等/低信号	28	87				
TIC类型			-	0.938		
I型	1	2				
II 型	23	62				
III型	21	51				

注:TNBC:三阴性乳腺癌;非TNBC:非三阴性乳腺癌;

^a: x²值;^b: t值;-: 采用Fisher确切概率法,无统计值。

2.3 常规MRI、IVIM、DKI多参数及其联合对TNBC的鉴别诊 断效能分析 常规MRI中病变形状的AUC为0.617,病变边缘的 AUC为0.609,强化方式的AUC为0.616,常规MRI模型AUC为 0.816,大于形状、边缘及强化方式的AUC(Z=3.031, P=0.002; Z=3.302, P=0.001; Z=5.011, P<0.001)。当D≥0.62×10⁻³mm²/ s、f≥35.1%、MD≥2.12×10⁻³mm²/s及MK≤0.71时,乳腺肿 瘤倾向于TNBC,以上参数AUC分别约为0.766、0.729、0.700、 0.707,其中D值AUC最大; IVIM模型为D+f,AUC为0.838; DKI 模型为MD+MK,AUC为0.707;IVIM+DKI模型为D+f+MD+MK, AUC为0.870,大于IVIM模型、DKI模型,与DKI模型差异具有统 计学意义(Z=3.495、P<0.001),但与IVIM模型差异不具有统计学 意义(Z=1.863, P=0.063);此外,IVIM+DKI模型诊断效能均高于 单一参数D、f、MD及MK(Z=3.133、3.760、3.597、3.893, P均 <0.001)。联合模型为常规MRI+IVIM+DKI模型,AUC为0.971,诊 断效能高于常规MRI模型、IVIM+DKI模型(Z=3.485、4.786, P均 <0.001),但常规MRI模型与IVIM+DKI模型差异不具有统计学意义 (Z=1.090, P=0.276),其中IVIM+DKI模型的特异度(88.89%)、准 确度(82.5%)高于常规MRI模型。见表3、图3A-3B。

表2	TNBC与非	「NBC之间的IV	IM及DKI参数比较
----	--------	-----------	------------

组别	D(×10 ⁻³ mm ² /s)	D*(×10 ⁻³ mm ² /s)	f(%)	$MD(\times 10^{-3}mm^2/s)$	МК
TNBC组	0.889±0.307	31.04(20.35/54.79)	46.991±14.351	2.665±0.642	0.587±0.163
非TNBC组	0.626±0.266	29.3(16.3/47.8)	35.457±12.829	2.223±0.674	0.732 ± 0.232
t	7.557 ^b	-0.647 ^c	0.660 ^b	5.279 ^b	3.707 ^b
Р	<0.001	0.518	<0.001	<0.001	<0.001

注: TNBC: 三阴性乳腺癌; 非TNBC: 非三阴性乳腺癌; ^b: t值; ^c: U值。

表3 常规MRI与IVIM及DKI对INBC及非INBC的鉴别诊断效能分析								
	AUC	95%CI	Cutoff值	最大约登指数	敏感度	特异度	准确度	P值
形状	0.617	0.573~0.693	0.658	0.219	53.04%	68.89%	74.6%	0.017
边缘	0.609	0.529~0.685	0.5	0.199	84.35%	35.56%	74.6%	0.024
强化方式	0.616	0.535~0.691	0.581	0.214	79.13%	42.22%	74.6%	0.014
D(×10 ⁻³ mm ² /s)	0.766	0.693~0.830	0.62	0.432	56.52%	86.67%	73.4%	<0.001
f(%)	0.729	0.635~0.796	35.1%	0.375	53.04%%	84.44%	77.4%	<0.001
$MD(\times 10^{-3}mm^2/s)$	0.700	0.622~0.769	2.12	0.361	53.91%	82.22%	72.6%	<0.001
МК	0.707	0.630~0.776	0.71	0.415	54.78%	86.67%	73.2%	<0.001
常规MRI模型	0.816	0.747~0.816	0.632	0.413	79.13%	62.22%	80.5%	<0.001
IVIM模型	0.838	0.771~0.891	0.754	0.605	78.26%	82.22%	79.9%	<0.001
DKI模型	0.752	0.687~0.817	0.81	0.464	53.33%	93.33%	73.4%	<0.001
IVIM+DKI模型	0.870	0.808~0.918	0.8	0.637	74.78%	88.89%	82.5%	<0.001
联合模型	0.971	0.931~0.991	0.755	0.842	88.70%	95.56%	89.5%	<0.001

注:常规MRI模型:形状+边缘+强化方式;IVIIM模型:D+f;DKI:MD+MK;IVIM+DKI模型:D+f+MD+MK;联合模型:常规MRI模型+IVIM模型+DKI模型。





图1A-图1B 女, 62岁, 乳腺浸润性癌(非特殊类型), 三阴性型。图1A-1E为IVIM模型的D、D*、f及DKI模型的MD、MK值伪彩图, D=1.38×10⁻³mm²/s, D*=35.6×10⁻³mm²/s, f=32.6%, MD=3.01×10⁻³mm²/s, MK=0.32。 **图2A-图2B** 女, 59岁, 乳腺浸润性癌(非特殊类型), HER-2阳性型。图2A-2E为IVIM模型的D、D*、f及DKI模型的MD、MK值伪彩图, D=0.65×10⁻³mm²/s, D*=27.7×10⁻³mm²/s, f=25.6%, MD=2.55×10⁻³mm²/s, MK=0.59。 **图3A-图3B** 3A为联合模型、常规MRI模型、IVIM使型及DKI模型的ROC曲线; 3B为IVIM+DKI模型、D、f, MD及MK模型的ROC曲线。

3 讨 论

与其他亚型乳腺癌相比,TNBC被视为特殊类型的乳腺癌, 常认为是乳腺癌中最严重的亚型,具有独特的临床及病理学特征 ^[7]。本研究结果显示,TNBC形状多表现为类圆形,边缘光滑, DCE-MRI多为环形强化。占丹等^[8]报告18例TNBC中16例(89%) 表现为圆形/类圆形,14例(67%)呈边缘光滑,其中9例(50%)增 强呈边缘环形强化,提示形状规则、边缘光滑的乳腺肿瘤不可轻 易定性为良性,需结合其他征象、定量指标来综合评估肿瘤的良 恶性;另外,研究表明^[9-10]乳腺肿瘤环形强化可作为TNBC的重要 MRI模型AUC高于任何单一特征AUC,且差异具有统计学意义(P 均<0.01),显示出常规MRI特征联合在TNBC诊断中的优势,降 低了凭单一特征诊断TNBC的误诊率。

理论上肿瘤恶性程度越高或侵袭性越强,肿瘤排列越致密, 肿瘤细胞间隙越小,水分子扩散受限越明显,但本组病例TNBC 组IVIM中的D值高干非TNBC组,与国内外相关文献的研究结果一 致^[11-13]。分析其可能的原因是TNBC肿瘤内更易发生坏死,坏死 区肿瘤细胞密度减低,细胞外周围间隙扩大,真实水分子扩散度 增加,D值相对增高。本组病例TNBC组IVIM中的f值高于非TNBC 组,与Ma等、Zhao等^[12-13]研究结果一致,且Zhao等^[13]研究发现 TNBC肿瘤边缘部分实性组织的新生血管微灌注高于其他亚型,并 明显高于TNBC肿瘤自身组织。但Ulsu等^[14]研究发现TNBC的f值低 于其他亚型(f值为21.5%)。分析其可能的原因是TNBC中心坏死核 心范围较大时,灌注相应减少有关。组织微结构越复杂,非高斯 运动越显著,MK值会越高,相应MD值越低^[5]。本组TNBC组的MK 值低干非TNBC组,MD值高干非TNBC组,与文献报道一致^[15];分 析其可能的原因是,TNBC肿瘤易发生坏死,肿瘤细胞排列相对疏 松,扩散受限程度相应减低,且TNBC肿瘤的微灌注量及毛细血管 容积增高,使肿瘤内水分子运动倾向于高斯运动,非高斯运动效 应相应减低。通过对上述单一定量参数的诊断效能分析发现IVIM 及DKI模型的单一定量参数对诊断TNBC亦会存在一定的偏差及不 稳定。本研究ROC显示,IVIM+DKI模型的AUC高达0.870,明显高 于各单一定量参数的AUC,显示出定量联合MR模型在TNBC诊断 中的优势,降低了凭单一定量参数诊断TNBC的误诊率。

本研究ROC显示联合模型的AUC均高于常规MRI模型、 IVIM+DKI模型、IVIM模型及DKI模型,且差异均具有显著统计学 意义(P均<0.001)。且其敏感度、特异度及准确度均高于单一模 型。因此,联合常规MRI及IVIM+DKI更有助于提高对TNBC的诊 断效能。

本研究有一定的局限性:TNBC样本量较少,可能会对研究 结果造成一定的影响,待继续扩大样本量;感兴趣ROC的勾画具 有一定的主观性,与病理切片存在一定的差异,对结果分析会造 成较小的影响。

总之,TNBC与非TNBC患者的常规MRI、IVIM及DKI多参数 结果差异性较大,可有效辅助TNBC的诊断及鉴别诊断,且常规 MRI+IVIM+DKI对鉴别TNBC及非TNBC的诊断效能优于单一模 型,更有利于TNBC患者的个性化诊疗和预后评估。

- [1] Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer [J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(3):607-617.
- [2] 吕赛群,李立,植彪,等.三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌mp-MRI征象的Logistic回 归分析模型的建立及其预测价值[J].临床放射学杂志,2023,42(2):239-243.
- [3] 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.
- [4]Lee YJ, Youn IK, Kim SH, et al. Triple-negative breast cancer: pretreatment magnetic resonance imaging features and clinicopathological factors associated with recurrence [J]. Magn Reson Imaging, 2020, 66: 36-41.
- [5] Wu S, Crespi CM, Wong WK. Comparison of methods for estimating the intraclass correlation coefficient for binary responses in cancer prevention cluster randomized trials[J]. Contemp Clin Trials, 2012, 33(5):869-80.
- [6] 柯承露,李静. IVIM及DKI在乳腺病变的临床研究进展[J].磁共振成像, 2018, 9(2): 153-156.
- [7] Huang M, Haiderali A, Fox GE, et al. Economic and humanistic burden of triple-negative breast cancer: a systematic literature review[J]. Pharmacoeconomics, 2022, 40(5): 519-558.
- [8]占丹,黄艳芳,李平,等.多模态MRI技术在三阴性与非三阴性乳腺癌中的诊断价值对 比[J].实用放射学杂志,2021,37(9):1455-1458.
- [9] 李万忠. 3.0T MRI对三阴性乳腺瘤患者的诊断价值[J].中国CT和MRI杂志, 2020, 18 (3): 79-81, 112.
- [10] Ab Mumin N, Ramli Hamid MT, Wong JHD, et al. Magnetic resonance imaging phenotypes of breast cancer molecular subtypes: a systematic review[J] Acad Radiol, 2022, 29, Suppl 1: S89-S106.
- [11] 衣海燕, 蒋丰洋. 三阴性乳腺癌多参数及功能磁共振成像诊断研究进展[J]. 中国中 西医结合影像学杂志, 2023, 21(1):83-86.
- [12] Ma Y, Shan D, Wei J, et al. Application of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in differential diagnosis and molecular subtype analysis of breast cancer[J]. Am J Transl Res, 2021, 13 (4): 3034-3043.
- [13] 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.
- [14] Uslu H, Önal T, Tosun M, et al. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for breast cancer: a comparison with molecular subtypes and histological grades [J]. Magn Reson Imaging, 2021, 78: 35-41.
- [15]李婷,鲁伦博,卓瑶瑶,等.扩散峰度成像与扩散加权成像对乳腺癌诊断价值的对比研究[J].中华放射学杂志,2018,52(3):177-182.

(收稿日期: 2023-11-24) (校对编辑: 江丽华)