

论 著

DCE-MRI联合外周血循环肿瘤细胞预测乳腺癌术后复发、转移的价值*

陆国芬¹ 温中炎² 马德奎^{3,*}

1.广东医科大学(广东 湛江 524023)

2.广东医科大学附属肇庆市第一人民医院
医学影像科(广东 肇庆 526060)3.广东医科大学附属肇庆市第二人民医院
乳腺外科(广东 肇庆 526060)

【摘要】目的 探讨动态增强磁共振成像(DCE-MRI)联合外周血循环肿瘤细胞(CTC)预测乳腺癌术后复发、转移的价值。方法 回顾性分析2017年4月~2021年5月在我院就诊的30例乳腺癌术后随访1年发生复发、转移患者的临床资料进行研究,将其分为发生组。另选同期87例术后随访1年未发生复发、转移患者,将其分为未发生组。所有患者术前均接受DCE-MRI检查,术后5天检测外周血CTC。比较两组患者的DCE-MRI影像学特征、DCE-MRI血流动力学参数、外周血CTC计数。使用多因素Logistic回归分析乳腺癌术后复发转移的影响因素。使用受试者工作特征(ROC)曲线分析DCE-MRI联合外周血CTC预测乳腺癌术后复发、转移的价值。结果 发生组患者与未发生组患者病灶形态学特征、边缘特征、内部强化特征、背景实质强化、乳血管增加、时间-信号强度曲线(TIC)类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。发生组患者与未发生组患者最大对比剂浓度(Slope_{max})、TIC曲线下面积(TIC-AUC)、TIC曲线最大斜率值(TIC-Cone_{max})、外周血CTC计数比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示Slope_{max}、TIC-AUC、TIC-Cone_{max}、外周血CTC计数与乳腺癌术后复发转移独立相关($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示Slope_{max}、TIC-AUC、TIC-Cone_{max}、外周血CTC计数及其联合预测乳腺癌术后复发、转移的ROC-AUC分别为0.766、0.699、0.810、0.690、0.826,具有一定预测价值($P<0.05$)。结论 DCE-MRI联合外周血CTC对乳腺癌术后复发、转移有一定预测价值。

【关键词】动态增强磁共振成像; 循环肿瘤细胞; 乳腺癌; 预后

【中图分类号】R737.9

【文献标识码】A

【基金项目】肇庆市科技创新指导类项目“乳腺癌患者不同手术方式后CTC数量及型别与患者疗效的相关性”(202004030801)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.05.025

Predictive Value of DCE-MRI Combined with Peripheral Blood CTC in Postoperative Recurrence and Metastasis of Breast Cancer*

LU Guo-fen¹, WEN Zhong-yan², MA De-kui^{3,*}

1.Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China

2.Department of Medical Imaging, The First People's Hospital of Zhaoqing Affiliated to Guangdong Medical University, Zhaoqing 526060, Guangdong Province, China

3.Department of Breast Surgery, The Second People's Hospital of Zhaoqing Affiliated to Guangdong Medical University, Zhaoqing 526060, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the predictive value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) combined with peripheral blood circulating tumor cells (CTC) in postoperative recurrence and metastasis of breast cancer. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of patients with breast cancer in the hospital between April 2017 and May 2021, including 30 cases with recurrence and metastasis within 1 year of follow-up in occurrence group, and 87 cases without recurrence or metastasis in non-occurrence group. All patients underwent DCE-MRI before surgery and detection of peripheral blood CTC after the surgery. DCE-MRI characteristics, DCE-MRI hemodynamic parameters and count of peripheral blood CTC were compared between the two groups. The influencing factors of postoperative recurrence and metastasis of breast cancer were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. The predictive value of DCE-MRI combined with peripheral blood CTC for postoperative recurrence and metastasis was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** There was no significant difference in morphological characteristics of lesions, edge characteristics, internal enhancement characteristics, background parenchymal enhancement, increase of milk vessels or time-intensity curve (TIC) types between occurrence group and non-occurrence group ($P>0.05$), but there were significant differences in maximum concentration of contrast agent (Slope_{max}), area under TIC curve (TIC-AUC), the maximum slope of TIC curve (TIC-cone_{max}) and count of peripheral blood CTC ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that Slope_{max}, TIC-AUC, TIC-Cone_{max} and count of peripheral blood CTC were independently correlated with postoperative recurrence and metastasis of breast cancer ($P<0.05$). The results of ROC curves analysis showed that ROC-AUC values of Slope_{max}, TIC-AUC, TIC-Cone_{max}, count of peripheral blood CTC and combined detection for predicting postoperative recurrence and metastasis of breast cancer were 0.766, 0.699, 0.810, 0.690 and 0.826, all showing certain predictive value ($P<0.05$). **Conclusion** DCE-MRI combined with peripheral blood CTC has certain predictive value for postoperative recurrence and metastasis of breast cancer.

Keywords: Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging; Circulating Tumor Cell; Breast Cancer; Prognosis

据流行病学报告数据显示, 2020年全世界范围内乳腺癌发病率已位列第一, 成为全球第一大癌症^[1]。我国是乳腺癌负担大国, 乳腺癌年发生率占全部恶性肿瘤的一成, 且数量仍在持续上升, 严重影响我国女性健康^[2]。乳腺癌患者早期通常无明显症状, 表现为乳房肿块, 或皮肤异常、乳头异常、乳晕异常等局部症状, 易被患者忽视。发展至中晚期可导致患者出现体热、厌食、乏力、贫血等症状^[3]。尽管近年来乳腺癌的治疗取得了重大进展, 现阶段可采取多种治疗方法联合治疗模式, 兼顾全身及局部。但目前乳腺癌患者5年生存率仍处于较低水平^[4]。其主要原因在于, 乳腺癌早期症状并不明显, 多数患者在就诊时病情已进展至中晚期, 错过了最佳治疗时期且晚期乳腺癌易发生远端转移。因此尽早诊断治疗对患者肿瘤复发、转移及预后仍有重要意义^[5]。近年来随着磁共振成像技术的不断发展, 动态增强磁共振成像(DCE-MRI)已逐渐应用于乳腺癌当中, 但研究主流方向为乳腺癌鉴别诊断, 鲜少见DCE-MRI在乳腺癌术后复发、转移评估中的应用^[6]。循环肿瘤细胞(CTC)是现代医学技术发展下在恶性肿瘤患者血液中检测到的微转移细胞, 其主要从实体瘤、转移病灶中进入到人体外周血, 与患者发生转移密切相关^[7]。基于此, 本研究探讨DCE-MRI联合外周血CTC预测乳腺癌术后复发、转移的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2017年4月至2021年5月在肇庆市第一人民医院就诊的30例乳腺癌术后随访1年发生复发、转移患者的临床资料进行研究, 将其分为发生组。另选同期87例术后随访1年未发生复发、转移患者, 将其分为未发生组。

纳入标准: 符合乳腺癌指南中相关标准^[8]经病理学、细胞学确诊为乳腺癌且年龄 ≥ 18 岁; 初诊患者, 无既往治疗史; 诊断无远处转移; 符合手术指征在我院行乳腺癌手术。排除标准: 合并其他恶性肿瘤或合并心肝肾功能障碍等严重疾病患者或合并血液系统、免疫系统疾病患者; MRI成像质量不佳或有DCE-MRI检查禁忌症; 随访依从性差,

【第一作者】陆国芬, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 乳腺癌方向。E-mail: 49088238@qq.com

【通讯作者】马德奎, 男, 主任医师, 主要研究方向: 乳腺癌方向。E-mail: 015501@163.com

资料不完整患者。患者均知情同意。随访1年，按照患者术后1年是否发生复发、转移将其分为发生组与未发生组。

1.2 方法

1.2.1 DCE-MRI检测方法 术前所有患者使用美国GE公司3.0T磁共振扫描仪进行检查，取俯卧位双乳腺专用线圈，头先进，双乳自然下垂，使用3D TFE序列，重复时间6.9ms，回波时间3.4ms，层厚2mm，层间距0mm，视野34cm×34cm，矩阵340×348，单个时相扫描80s，间隔0s，共7个时相。对比剂静脉注射，2.5mL/s注射0.1mmol/kg。由两名高年资经验丰富的影像学医师阅片，分别进行阅片后讨论得出统一结论。借助乳腺影像报告数据系统分析影像学特征。图像上传至工作站，绘制时间-信号强度曲线(TIC)，使用Omni-Kinetics软件，运用Reference region模型，自动生成血浆容积分数(Vp)、达峰时间(TTP)、速率常数(Kep)、最大对比剂浓度(Slope_{max})、TIC曲线下面积(TIC-AUC)、TIC曲线最大斜率值(TIC-Cone_{max})。

1.2.2 外周血CTC检测方法 术后5d采集患者外周血标本与抗凝管，充分混匀室温保存，24h内送检。CTC检测采用CanpatrolTM 二代CTCs分型检测技术。CanpatrolTM CTCs检测技术包括CTCs分离和分型鉴定两个部分。在CTCs分离部分，抽取外周血后，首先裂解外周血中的红细胞，通过纳米技术根据CTCs与白细胞的大小差异进行CTCs分离和富集。在CTCs分型和鉴定部分，采用一种新型的多重mRNA原位分析(multiple mRNA in situ analysis, MRIA)方法，对富集的CTCs进行特异性基因核酸定位，采用同时标记

多种针对CTCs的RNA探针，分别对表达上皮型基因(如EpCAM、CK8/18/19)的CTCs和表达间质型(如Vimentin、Twist)的CTCs进行不同荧光染料标记。RNA探针与目的基因杂交后，通过荧光信号放大体系，完成单拷贝mRNA级别的高检测灵敏度分型鉴定。

1.3 统计学方法 本研究选用SPSS 23.0及MedCalc18.2软件进行分析，计量资料采用($\bar{x} \pm s$)来表示，t检验；计数资料以%表示， χ^2 检验。使用多因素Logistic回归分析乳腺癌术后复发转移的影响因素。使用受试者工作特征(ROC)曲线分析DCE-MRI联合外周血CTC预测乳腺癌术后复发、转移的价值。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 发生组患者与未发生组患者年龄、身体质量指数、瘤体最大径、临床分期、手术方式(保留乳头乳晕皮下腺体切除术NSM、改良根治术、保乳术)、家庭居住地、婚姻状况、术后辅助治疗比较，差异无统计学意义(P>0.05)，见表1。

2.2 两组DCE-MRI影像学特征比较 发生组患者与未发生组患者病灶形态学特征、边缘特征、内部强化特征、背景实质强化、乳血管增加、TIC曲线类型比较，差异无统计学意义(P>0.05)，见表2。

2.3 两组DCE-MRI血流动力学参数及外周血CTC计数比较 发生组患者与未发生组患者Slope_{max}、TIC-AUC、TIC-Cone_{max}、外周血CTC计数比较，差异有统计学意义(P<0.05)，见表3。

表1 两组基线资料比较[例(%)]

项目	发生组(n=30)	未发生组(n=87)	χ^2/t	P
年龄(岁)	55.82±9.48	56.71±7.55	0.520	0.604
身体质量指数(kg/m ²)	23.41±3.05	23.04±3.28	0.542	0.589
瘤体最大径(cm)	3.56±0.87	2.62±0.74	5.730	<0.001
临床分期			0.808	0.668
I 期	4(13.33)	10(11.49)		
II 期	18(60.00)	46(52.87)		
III期	8(26.67)	31(35.63)		
手术方式			0.099	0.952
NSM	17(56.67)	52(59.77)		
改良根治术	12(40.00)	32(36.78)		
保乳术	1(3.33)	3(3.45)		
家庭居住地			0.113	0.737
城市	21(70.00)	58(66.67)		
农村	9(30.00)	29(33.33)		
婚姻状况			0.607	0.895
已婚	18(60.00)	50(57.47)		
未婚	4(13.33)	9(10.34)		
离婚	5(16.67)	15(17.24)		
丧偶	3(10.00)	13(14.94)		
术后辅助治疗			0.415	0.519
有	26(86.67)	79(90.80)		
无	4(13.33)	8(9.20)		

表2 两组DCE-MRI影像学特征比较[例(%)]

项目	发生组(n=30)	未发生组(n=87)	χ^2	P
病灶形态学特征			0.137	0.934
(类)圆形	3(10.00)	8(9.20)		
分叶状	4(13.33)	14(16.09)		
不规则	23(76.67)	65(74.71)		
边缘特征			0.037	0.983
光滑	2(6.67)	5(5.75)		
星芒状	2(6.67)	6(6.90)		
不规则	26(86.67)	76(87.36)		
内部强化特征			0.063	0.802
环形强化	13(43.33)	40(45.98)		
非环形强化	17(56.67)	47(54.02)		
背景实质强化			0.791	0.374
轻度或无	21(70.00)	53(60.92)		
中重度	9(30.00)	34(39.08)		
乳血管增加			1.213	0.271
轻中度	11(36.67)	42(48.28)		
重度	19(63.33)	45(51.72)		
TIC曲线类型			0.958	0.619
流出	12(40.00)	38(49.35)		
流入	2(6.67)	6(6.90)		
平台	16(53.33)	33(42.86)		

表3 两组DCE-MRI血流动力学参数及外周血CTC计数比较

组别	例数	Vp	TTP(min)	Kep(mL/min)	Slope _{max} (mmol/min)	TIC-AUC	TIC-Cone _{max} (mmol)	CTC计数(个/7.5mL)
发生组	30	0.45±0.11	1.98±0.43	0.09±0.03	0.07±0.02	0.19±0.06	0.05±0.02	8.74±1.93
未发生组	87	0.48±0.09	2.05±0.44	0.08±0.03	0.09±0.03	0.27±0.09	0.08±0.03	6.52±2.67
t		1.485	0.756	1.574	3.396	4.527	5.093	4.187
P		0.140	0.451	0.118	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 乳腺癌术后复发转移的多因素Logistic回归分析 多因素Logistic回归分析结果显示Slope_{max}、TIC-AUC、TIC-Cone_{max}、外周血CTC计数与乳腺癌术后复发转移独立相关(P<0.05)。见表4。

2.5 DCE-MRI血流动力学参数及外周血CTC计数对乳腺癌术后复发、转移的预测效能 ROC曲线分析结果显示Slope_{max}、TIC-AUC、TIC-Cone_{max}、外周血CTC计数及其联合预测乳腺癌术后

复发、转移的ROC-AUC分别为0.766、0.699、0.810、0.690、0.826，具有一定预测价值(P<0.05)。见表5、图1。

2.6 典型患者病例 患者女性，42岁，影像可见：右侧乳腺内上象限见团块状的异常信号影，病灶最大范围约2.1×1.6cm，形态不规则，边缘不清。考虑乳腺浸润性导管Ca(BI-RADS MRI 5类)。见图2-6。

表4 乳腺癌术后复发转移的多因素Logistic回归分析

因素	β	SE	Wald x ²	OR	95%CI上限	95%CI下限	P
Slope _{max}	-1.191	0.369	10.418	0.304	0.147	0.626	0.001
TIC-AUC	-1.341	0.398	11.352	0.262	0.120	0.571	0.001
TIC-Cone _{max}	-0.850	0.301	7.975	0.427	0.237	0.771	0.005
CTC计数	-0.776	0.258	9.047	0.460	0.278	0.763	0.003

表5 DCE-MRI血流动力学参数及外周血CTC计数对乳腺癌术后复发、转移的预测效能

指标	ROC-AUC	P值	95%可信区间	截断值	敏感度(%)	特异度(%)
Slope _{max}	0.766	<0.001	0.679~0.853	≤0.08	76.67	65.52
TIC-AUC	0.699	<0.001	0.603~0.796	≤0.23	76.67	60.92
TIC-Cone _{max}	0.810	<0.001	0.731~0.888	≤0.06	76.67	70.11
CTC计数	0.690	<0.001	0.588~0.793	>7.19	70.00	62.07
联合	0.826	<0.001	0.876~0.973	-	96.67	57.47

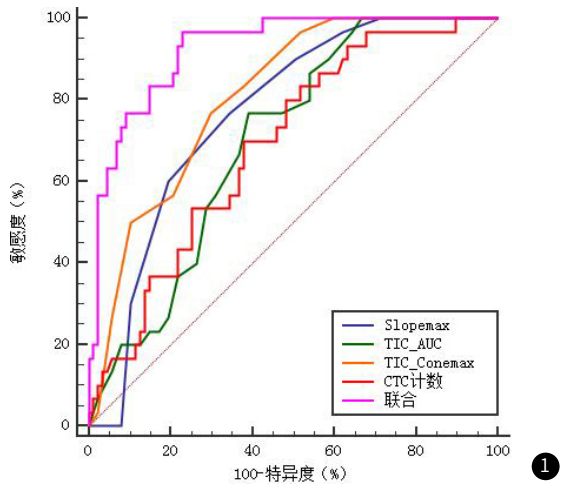


图1 DCE-MRI血流动力学参数及外周血CTC计数预测乳腺癌术后复发、转移的ROC曲线。

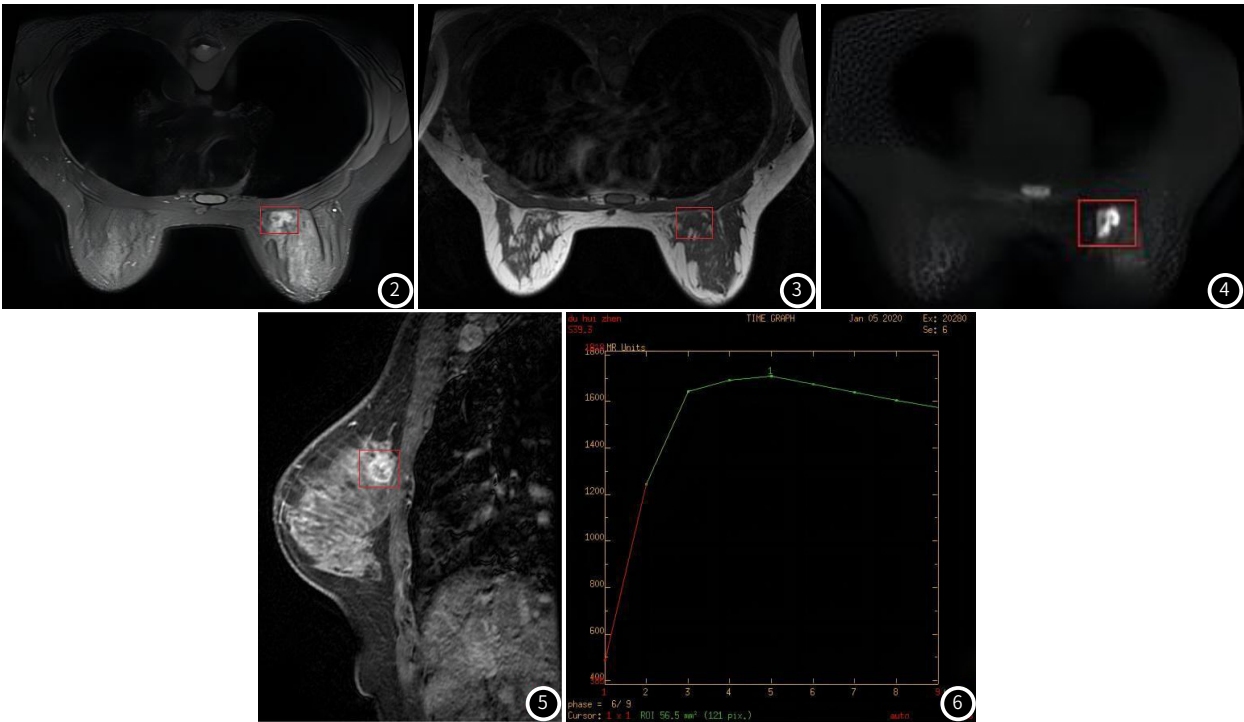


图2 病灶T2WI压脂为不均匀高信号，内见小片状的低信号。图3 病灶T1WI为略低信号。图4 病灶DWI为不均匀高信号。图5 病灶增强扫描病灶呈不均匀强化。图6 病灶TIC强化曲线呈II型。

3 讨 论

乳腺癌已成为世界范围内造成女性死亡的主要原因,患者患病后会出现各项生理不适,对患者及其家庭造成极大负担。同时乳腺癌手术后复发在临床较为常见,严重影响患者生存期,因此提高预后评估对于临床治疗方案及时调整极为重要^[9-10]。现阶段,临床预测恶性肿瘤复发风险主要依赖影像学技术综合病理学特征,然而尚未对乳腺癌患者转移、复发的预测均存在一定局限性,对患者生存期延长获益不足^[11]。DCE-MRI是新型诊断技术,其可综合形态学特征、信号特征、血流动力学多个方面进行评估^[12]。CTC广泛存在于多种恶性肿瘤当中,是产生和游走是转移发生的前提^[13]。

本研究结果显示,发生组患者与未发生组患者病灶形态学特征、边缘特征、内部强化特征、背景实质强化、乳血管增加、TIC曲线类型比较,差异无统计学意义。这一研究结果提示了DCE-MRI影像学特征对于乳腺癌患者术后预后的评估价值较低,与既往学者研究结果相同^[14]。本研究结果显示,发生组患者与未发生组患者Slope_{max}、TIC-AUC、TIC-Cone_{max}、外周血CTC计数比较,差异有统计学意义。这一研究结果提示发生复发、转移的乳腺癌患者术前DCE-MRI血流动力学参数、外周血CTC计数与未发生复发、转移的乳腺癌患者不同。Slope_{max}反映的是局部毛细血管通透性与组织血流灌注,其与局部供血程度呈正相关;TIC-AUC反映的是单位时间内局部血流灌注量;TIC-Cone_{max}反映的是瘤体内对比剂浓度^[15]。随着现代免疫学和分子技术的不断发展,临床医学在诸多恶性肿瘤患者外周血内发现CTC,肿瘤细胞内CTC进入外周血循环通常会短期内死亡,剩余极少部分存活细胞相互聚集则会形成小癌栓,是乳腺癌患者发生远端转移的重要环节^[16]。作为预测指标,外周血CTC标本获取容易,通过现代化全自动检测设备检测方法较为简单。且本研究多因素Logistic回归分析结果显示Slopemax、TIC-AUC、TIC-Cone_{max}、外周血CTC计数与乳腺癌术后复发转移独立相关。同时联合ROC分析发现Slope_{max}、TIC-AUC、TIC-Cone_{max}、外周血CTC计数及其联合预测乳腺癌术后复发、转移的ROC-AUC分别为0.766、0.699、0.810、0.690、0.826,具有一定预测价值。肖虎等^[17]学者认为Slope_{max}、TIC-AUC、TIC-Cone_{max}降低与乳腺癌患者复发相关,与本研究结果相似。这是因为肿瘤侵犯至淋巴管、引流静脉会导致淋巴管、引流静脉受阻,增加了转移风险,而淋巴管、引流静脉受阻会导致对比剂流入与回流受阻,表现为Slope_{max}、TIC-AUC、TIC-Cone_{max}降低。

综上所述,DCE-MRI联合外周血CTC对乳腺癌术后复发、转移有一定预测价值。临床可综合影像学技术、外周血CTC用于乳腺癌手术患者的早期评估,对高风险患者做出针对性预防,以提高患者生存期。另一方面本次研究也存在不足之处:(1)本次研究属于单中心分析,涉及的样本量太少,研究结果不具备广泛代表性;(2)本研究采取回顾性分析法研究患者临床资料,研究结果随机性不足。后续应开展多中心前瞻性研究进一步深入探讨。

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] 高艳多, 阎炯, 赵胜, 等. 1990-2019年中国女性乳腺癌发病和死亡趋势的年龄-时期-队列模型分析 [J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23 (12): 909-916.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组, 邵志敏. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2024年版) [J]. 中国癌症杂志, 2023, 33 (12): 1092-1186.
- [4] 张敏, 邵祺. 人乳腺珠蛋白、CXC趋化因子配体16和特异性周期蛋白在乳腺癌患者外周表达的临床意义 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38 (23): 2795-2798.
- [5] 杜欣, 余建群, 周燚. 核磁共振弥散加权成像联合血清肿瘤标志物检测在乳腺癌诊断中的应用 [J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17 (3): 98-101.
- [6] 王洁, 唐文伟, 田忠甫, 等. 乳腺癌DCE-MRI参数及ADC与病理分子预后标记物的相关性分析 [J]. 磁共振成像, 2021, 12 (3): 76-79.
- [7] 王浩, 李南林, 曹海玲. 循环肿瘤细胞与三阴性乳腺癌预后及肿瘤状态的关系分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27 (18): 39-43.
- [8] 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 (2015版) [J]. 中国癌症杂志, 2015, 25 (9): 692-754.
- [9] 郭檬檬, 姚昶. 血清分泌体miR-155、miR-222表达对乳腺癌术后复发转移的预测价值 [J]. 安徽医药, 2022, 26 (10): 1997-2000.
- [10] 范兴超, 邹力君. 浸润性乳腺癌保乳手术切缘性质与术前磁共振影像特征的关系及预测价值 [J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 26 (8): 637-640.
- [11] 赵巧英, 赵冰, 吴刚, 等. 超声剪切波弹性成像定量参数对乳腺癌系统性治疗后局部区域复发的预测价值 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 37 (4): 377-382.
- [12] 罗红兵, 刘圆圆, 青浩渺, 等. 乳腺癌腋窝淋巴结的DCE-MRI影像组学特征对诊断其转移状态价值的初步研究 [J]. 临床放射学杂志, 2021, 40 (3): 442-447.
- [13] 连婧, 郝彦凤, 马海霞, 等. 循环肿瘤细胞/细胞群与乳腺癌患者临床病理特征的相关性及预后分析 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21 (21): 3629-3631.
- [14] Lee J, Kim SH, Kang BJ. Prognostic factors of disease recurrence in breast cancer using quantitative and qualitative magnetic resonance imaging (MRI) parameters [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1): 7598.
- [15] Gennaro M, Meneghini E, Baili P, et al. High consistency between characteristics of primary intraductal breast cancer and subtype of subsequent ipsilateral invasive cancer [J]. Tumori, 2020, 106 (1): 64-69.
- [16] 张洁, 杨猛, 彭维朝, 等. 乳腺癌患者循环肿瘤细胞阳性率与预后的关系 [J]. 中日友好医院学报, 2021, 35 (1): 24-27, 封3.
- [17] 肖虎, 戴帆琦, 程涛, 等. 术前DCE-MRI联合miR-34a在乳腺癌术后复发转移危险度分层中作用研究 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (12): 85-88.

(收稿日期: 2024-05-13)

(校对编辑: 翁佳鸿)