

论 著

MRI动态增强鉴别乳腺肿瘤及对肿瘤病理分级的作用

1. 青海省中医院放射科

(青海 西宁 810000)

2. 广东省人民医院影像科

(广东 广州 510317)

史 纲¹ 方 金²

【摘要】目的 评价MRI动态增强鉴别乳腺良恶性肿瘤和病理分级的作用。**方法** 回顾性分析我院2012年1月1日至2014年12月31日期间经病理证实行影像学动态增强MRI检查的患者85例,选择第1个动态序列最大轴面肿瘤,选择3个明显强化和3个强化最弱的区域勾画兴趣区域(ROI)计算ROI的各参数。以病理检查结果为金标准,采用受试者曲线下面积(ROC)评估初始斜率、流入/流出斜率梯度、曲线形态、环形强化、不均匀强化程度来鉴别乳腺肿瘤良恶性。45例浸润性导管癌患者不同病理分级各参数的比较采用 χ^2 或Kruskal-Wallis秩和法分析各动态参数等非参数资料, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果** 所有参数中热点初始斜率ROC曲线下面积(AUC)最大(0.675),其敏感度和特异度分别为68.6%和67.6%,对鉴别乳腺良性和恶性肿瘤的意义较大,但与其他参数差异未见统计学意义(P 值均 > 0.05)。45例浸润性导管癌患者中,I、II、III级分别为13、17、15例,冷点初始斜率中位数为 6.2×10^{-3} 、 5.5×10^{-3} 、 1.6×10^{-3} ,流入斜率梯度中位数为6.7、9.9、16.8,差异均有统计学意义($P < 0.05$);强化特征内部均匀性,I级表现为均匀、较不均匀、极不均匀分别为3、7、3例,II级为1、11、5例,III级为0、5、10例,差异有统计显著性意义($P < 0.05$)。**结论** MRI动态增强扫描利用相应参数特征有助于鉴别乳腺肿瘤良恶性和病理分级。

【关键词】 乳腺肿瘤;核磁共振成像;病理分级

【中图分类号】 R445.2; R73

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2015.08.015

通讯作者: 方 金

Clinical Value of Dynamic Contrast-enhanced MRI in Differentiating between Benign and Malignant Breast Tumors and Predicting the Histological Grade for Breast Cancer Patients

SHI Gang¹, FANG Jin². 1 Department of Radiology, Qinghai Provincial Hospital of traditional Chinese medicine, Xining Qinghai, 810000 China; 2 Department of Imaging, Guangdong General Hospital, Guangzhou Guangdong, 510317 China

[Abstract] **Objective** To evaluate clinical value of dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) to identify benign and malignant breast tumor and predicting histological grades for breast cancer patients. **Methods** DCE-MRI from 86 patients who admitted from Jan. 1, 2012 to Dec. 31, 2014, in our hospital, were retrospectively analyzed. in the first dynamic phase, the strengthened and weakest 3 areas (hot spot, cold spot) in the maximum axial tumors were selected as ROIs. Then the parameters of the ROI were calculated and compared. The ROC curve analysis was applied to test the diagnostic power of DCE-MRI parameters (initial slope, inflow/washout slope ratio, fast inflow/washout, ring enhancement, internal homogeneity) for differentiating benign breast tumors from malignant ones. χ^2 or Kruskal-Wallis test were used to analyze categorical data. **Results** the area under ROC curve (AUC) of hot spot initial slope is 0.675, biggest among all MRI parameters ($P > 0.05$). its sensitivity and specificity were 68.6% and 67.6% respectively. The cold initial slope, inflow slope ratio and internal homogeneity showed a significant correlation with histologic grade ($P < 0.05$). the median and quartile of cold initial slope in pathologic I, II and III were 6.2×10^{-3} , 5.5×10^{-3} and 1.6×10^{-3} ; inflow slope ratio: 6.7, 9.9 and 16.8; pathologic I, II and III showed 3, 7 and 3 patients with homogeneity enhancement; intermediate enhancement: 1, 11 and 5 patients; heterogeneity enhancement: 0, 5 and 10 patients. **Conclusion** The DCE-MRI is a potential tool in helping differentiate malignant tumors from benign ones, and predict the histologic grade in breast cancers.

[Key words] Breast Tumors; Magnetic Resonance Imaging; Histological Grade

近年来,乳腺癌发病率明显呈上升趋势,已经成为危害女性健康的主要的恶性肿瘤之一^[1],而肿瘤的早期诊断是进行合理而有效治疗的前提,但乳腺癌患者往往难以进行大体病理诊断,在一定程度上给乳腺的良性、恶性肿瘤的鉴别和肿瘤的病理分级造成了困难,给乳腺癌患者的诊断和治疗造成了影响^[2]。乳腺进行动态MRI影像特征观察,有助于反映病变肿瘤组织的细微结构和功能状况,有利于乳腺肿瘤的明确诊断和进行积极的合理治疗^[3]。本文旨在通过动态MRI观察肿瘤组织内强化最明显区和强化最弱区(即热点和冷点),进行评估探讨动态MRI在鉴别乳腺良性、恶性肿瘤和提示病理分级的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性整理我院2012年1月1日至2014年12月31日期间,收治的乳腺肿瘤并于化学治疗前进行影像学动态增强MRI检查的患者85例(共101个病灶),所有病例均经手术或者穿刺活检经组织病理学和临床资料等方面确诊。本组对象中,男性52例,女性33例;年龄26~76岁,平均年龄(56.7 $\pm$ 11.5)岁。32例为手术病理诊断,53例为

穿刺病理诊断，病理诊断恶性肿瘤51例，良性肿瘤34例。45例浸润性导管癌患者病理分级^[4]，分为3级即高分化为I级，中等分化II级，低分化为III级，分别为13例、17例和15例。乳腺肿瘤病理检出构成及病灶数见表1。

1.2 影像学诊断

1.2.1 MRI设备和参数设定：应用SIEMENS ACANTO 1.5T超导磁共振成像扫描仪，采用8通道腹部相控阵线圈。患者取俯卧位姿势，足部先进入扫描仪，采用轴面乳腺三维容积超快速多期动态增强技术(3D-LAVA)序列行动态增强MRI扫描，采用顺磁性对比剂Gd-DTPA 0.1mmol / kg体重，以流率2ml/s的速度用磁共振专用高压注射器注入前臂静脉，然后立即注入20ml盐水冲洗穿刺静脉和连接管道，延迟15s~20s后开始动态扫描。扫描参数TR 3.8ms，TE 1.8ms，翻转角(FA)15，FOV

36cm~44cm，矩阵320×224，层厚4cm，层间距2cm，信号采集次数(NEX)=0.73。一次屏气扫描12~15s，对比剂注射后约15s、40s、65s和90s动态扫描动脉早期、动脉晚期、门静脉期和延迟期(平衡期)。

1.2.2 MRI影像分析与处理：

患者均选择乳腺肿瘤轴面最大直径处进行研究。MRI扫描时选择第1个动态序列最大轴面肿瘤，选择3个明显强化和3个强化最弱的区域勾画兴趣区域(ROI)，计算ROI的研究参数^[5]。(1)增强比(En)：为动态时相信号强度与基线信号强度的比值；(2)初始斜率(Slopem)：为增值比(En)峰值与达到峰值所需时间之比。具有最大初始斜率和最小初始斜率作为ROI分别作为热点和冷点；(3)流出斜率：为最大信号强度值与最后1个时相信号强度的比值；(4)流入斜率梯度：为热点初始斜率

和冷点初始斜率的比值；(5)流出斜率梯度：为热点流出斜率和冷点流出斜率的差值除以热点流出斜率的值。为了尽可能避免容积效应，应选择ROI最小面积。动态增强MRI扫描均于治疗前完成并记录，以避免因治疗而引起的偏倚。肿瘤的动态增强强化特征主要按照环形强化、快进快出和内部均匀性等特征进行评估。所有对肿瘤的测量和评估均有两名不知结果的医师进行测量后，取平均值作为测量值。

1.3 统计学方法

采用SPSS20.0和stata12.0统计软件对数据进行处理和分析。以病理组织学检查为金标准，采用受试者工作曲线(ROC)下面积、参数的敏感性和特异性来评价个参数对乳腺良性和恶性肿瘤的诊断价值。以热点初始斜率(slope)作为基线，其他参数产生的ROC曲线下面积与其比较，采用Stata12.0软件

表1 乳腺肿瘤病变病理检出结果

肿瘤性质	病种	例数	构成比 (%)	病灶数 (枚)
良性		34	40.0	38
	炎症病变	4	4.7	6
	纤维腺瘤	8	9.4	9
	导管内乳头状瘤	22	25.9	23
恶性		51	60.0	63
	浸润性导管癌	45	52.9	52
	导管内乳头状癌及原位癌	4	4.7	8
	恶性间叶性肿瘤	1	1.2	1
	黏液癌	1	1.2	2

表2 动态增强MRI各扫描参数鉴别乳腺良性和恶性肿瘤的价值 (n=85)

动态增强MRI参数	敏感度	特异度	ROC曲线下面积 (AUC)	χ^2	P
热点初始斜率	68.6% (35/51)	67.6% (23/34)	0.675	-	-
冷点初始斜率	52.9% (27/51)	47.1% (16/34)	0.554	0.09	0.765
流入斜率梯度	80.4% (41/51)	44.1% (15/34)	0.615	1.93	0.169
流出斜率梯度	92.2% (47/51)	20.6% (7/34)	0.555	2.45	0.118
热点流出斜率	58.8% (30/51)	52.9% (18/34)	0.553	2.36	0.125
冷点流出斜率	52.9% (27/51)	47.1% (16/34)	0.495	1.07	0.301
曲线形态	88.2% (45/51)	41.2% (14/34)	0.639	0.18	0.668
环形强化	33.3% (17/51)	79.4% (27/34)	0.561	2.60	0.107
不均匀强化程度	39.2% (20/51)	47.1% (16/34)	0.458	2.08	0.149

表3 不同病理分级乳腺肿瘤患者MRI动态扫描参数比较

病理分级	例数	冷点初始斜率		热点初始斜率		冷点流出斜率		热点流出斜率		流入斜率梯度		流出斜率梯度	
		$(\times 10^{-3})$		$(\times 10^{-3})$		$(\times 10^{-3})$							
		M	四分位间距	M	四分位间距	M	四分位间距	M	四分位间距	M	四分位间距	M	四分位间距
I级	13	6.2	4.0-7.6	46.7	33.5-70.5	27.3	8.9-86.3	0.5	0.5-0.6	6.7	5.3-17.6	0.9	0.8-1.0
II级	17	5.5	2.5-7.6	38.2	25.6-56.3	15.1	3.6-25.4	0.4	0.3-0.4	9.9	5.4-10.5	1.0	0.8-1.0
III级	15	1.6	0.9-5.3	53.1	39.8-73.9	5.1	2.0-31.8	0.3	0.2-0.4	16.8	11.2-49.6	1.0	0.9-1.0
χ^2		6.763		0.943		4.191		1.888		6.763		4.050	
P		0.034		0.624		0.123		0.389		0.034		0.132	

表4 不同病理分级乳腺肿瘤患者MRI强化特征比较

病理分级	例数	环形强化		快进快出		内部均匀性		
		有	无	有	无	均匀	较不均匀	极不均匀
I级	13	2	11	5	8	3	7	3
II级	17	3	14	13	4	1	11	5
III级	15	3	12	9	6		5	10
χ^2		0.102		4.436		10.085		
P		0.950		0.109		0.039		

对两组ROC下面积进行比较,应用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。不同病理分级各参数的比较采用卡方(χ^2)或Kruskal-Wallis秩和法分析各动态参数等非参数资料, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 动态增强MRI扫描参数鉴别乳腺良性和恶性肿瘤的价值 在动态增强MRI各扫描参数中,热点初始斜率约登指数最高,为0.362,其敏感度和特异度分别为68.6%和67.6%,对鉴别乳腺良性和恶性肿瘤的意义较大。其ROC曲线下面积(AUC)为0.675,但其他参数与之比较未见统计学意义,见表2。

2.2 不同病理分级患者MRI动态参数及强化特征的比较 随病理分级的增强,从I级到III级,冷点初始斜率逐渐减小,流入斜率梯度逐渐增加,差异有统计学意义($P < 0.05$);乳腺肿瘤MRI扫描强化内部均匀程度存在差异,差异有统计显著性意义(P

< 0.05)。见表3、4。

3 讨 论

乳腺癌患者近年来逐渐增高,动态增强MRI技术应用了临床肿瘤的诊断越来越得到重视。尽管其平扫技术MRI T1WI对解剖部位的分辨能力特别强,可以较好的分辨解剖部位的轮廓,并清晰的显示病灶的形态;T2WI能较好的显示乳腺及肿瘤组织的内部结构,但仍然有20~40%的乳腺肿瘤病变凭借肉眼观察和T1与T2计算值难以确定其性质^[6]。研究表明MRI平扫对乳腺肿瘤的定性诊断率大约75.8%^[6],主要是因为不同病理组织在MRI成像时显示相似的信号,主观对比信号差异鉴定病变部位的性质,造成的误差也较大,仅仅依靠T1和T2信号进行判断还存在不足。随着动态增强MRI的应用推广,乳腺三维容积超快速多期动态增强技术(3-D breast acquisition with volume acceleration, 3D-LAVA)的应用取得了较好的效果,采用LAVA序列的三维立体梯度回波数

据采集序列,利用顺磁性对比剂(Gd-DTPA)增加肿瘤供血和正常乳腺组织供血的差别,增强了肿瘤组织与邻近乳腺组织的对比度,提高了对乳腺肿瘤的定性和与周围组织的鉴别诊断能力^[4,7]。有研究认为大部分良性局灶性乳腺肿瘤可以采用弥散加权成像(DWI)进行评估,对于难以区分良恶性的局灶性乳腺肿瘤利用动态增强对比MRI效果较好,动态增强MRI鉴别诊断作用优于DWI技术^[8]。

肿瘤血管具有双重特性:①血管密度增加,对比剂流入量增加。②血管通透性增加,肿瘤对比剂的渗出增加,同时肿瘤毛细血管内存在动静脉交通,常引起“灌注短路”^[9]。乳腺癌由于肿瘤血供丰富,生长到一定程度时,由于供氧供血不足肿瘤内部可出现液化、坏死、钙化。Gd-DTPA对乳腺肿瘤本身并无生物学特异性,它在机体内随机分布的条件是丰富的血供、一定的血管通透性和必要的细胞外间隙^[10]。MRI动态增强扫描是从肿瘤血流动力学特征进行分析的成像方法,肿瘤出现强化主要依靠肿瘤组织内血管密度和对比剂进入组织细胞外间隙的多少^[11]。病变强化的程度、快慢取决于病变组织内的血管密度和组织细胞外间隙的渗透情况。由于乳腺癌组织中微血管密度较良性病变高,肿瘤毛细血管内皮通透性高,对比剂通过

病灶区较为迅速,因此病灶多呈不均匀强化,且肿瘤多为浸润性生长,不断破坏周边正常组织,与周边组织分界不清,形态上可呈现分叶形或不规则形,边缘粗糙或毛刺征。而良性病灶组织成分简单,多呈均匀强化,边缘光滑,边界较清。

有报道显示,学者利用动态增强MRI对肿瘤组织的特征进行评估时,多数集中于对肿瘤热点的评估,而忽视了冷点和强化特征等方面的评估^[12]。冷点是放射强化较弱的区域,可能是放射性糖类物质低摄取形成,Yu等^[13]报道在乳腺癌中冷点预示患者预后不良,冷点可能是肿瘤组织坏死的特殊表现,何东峰等^[14]研究认为MRI动态增强扫描中冷点及不均匀性参数和肿瘤的病理分级具有较高相关性。本次研究显示,在乳腺肿瘤组织动态增强MRI扫描发现,利用热点初始斜率参数可以较好的判断乳腺良性肿瘤和恶性肿瘤,具有相对较高的敏感度和特异度,同时采集时相全、扫描速度快^[15]。研究中选择最小的ROI是为了避免容积效应的发生,在肿瘤组织的热点旁边可能同时存在冷点的现象。在对乳腺癌不同病理分级的分析中,与低分化(III级)相比,高分化(I级)肿瘤组织的冷点初始斜率较低,其增殖比(En)峰值达到峰值所需的时间较长,肿瘤组织内部呈现极不均匀性增多,提示肿瘤动态增强MRI参数冷点初始斜率及强化增强特征内部均匀性与肿瘤病理分级有关。秦乃姗等^[16]研究利用测量肿瘤直径缩小程度和肿瘤细胞密度变化评估治疗效果后,认为利用肿瘤影像学诊断和病理诊断相结合的评估较好。

总之,本次研究提示乳腺肿瘤患者MRI扫描热点初始斜率具有较好的敏感度和特异度,在临床

上鉴别乳腺良性和恶性肿瘤具有一定的参考价值。冷点初始斜率和流入斜率梯度2个参数大小可以预测肿瘤病理分级程度,低冷点初始斜率、高流入斜率梯度意味着病理分级低,肿瘤分化程度低。由于本次研究样本量相对比较小,尤其是病理分化程度主要选择乳腺癌患者,对研究结果可能会造成一定的选择偏倚,相关研究还有待进一步深入。

参考文献

1. 许菊萍,王辉,王雪伟等.术中超声在乳癌前哨淋巴结活检术中的应用价值[J].郑州大学学报(医学版),2013,48(5):709-711.
2. Pinker K, Bogner W, Baltzer P, et al. Improved differentiation of benign and malignant breast tumors with multiparametric 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging: a feasibility study[J].Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 2014,20 (13):3540-3549.
3. Sinha S, Sinha U. Recent advances in breast MRI and MRS[J]. NMR Biomed. 2009,22(6):3-16.
4. El Khouli RH, Macura KJ, Kamel IR, et al. 3-T dynamic contrast-enhanced MRI of the breast: pharmacokinetic parameters versus conventional kinetic curve analysis[J]. AJR. 2011,197(5): 1498-1505.
5. Yuan Y, Yue XH, Tao XF. The diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI for thyroid tumors[J].Eur J Radiol, 2012,81(11): 3313-3318.
6. 林东升,李群,李爱银等.MR动态增强扫描与钼靶成像对检出乳腺癌的对比研究[J].中国CT和MRI杂志,2009,7(3):43-45.
7. 李志宇,何之彦,李康安等.乳腺癌癌周间质的动态增强MRI及扩散加权成像[J].放射学实践,2014,29(10):1132-1134.
8. 张海燕,汪秀玲.磁共振动态增

强及扩散加权成像在乳腺癌中的应用[J].中国CT和MRI杂志,2014,(7):114-117.

9. Menezes GL, Knuttel FM, Stehouwer BL, et al. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. World journal of clinical oncology, 2014,5 (2):61-70.
10. Lee HS, Ko BS, Ahn SH, et al. Diagnostic performance of breast-specific gamma imaging in the assessment of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Breast cancer research and treatment 2014,145 (1):91-100.
11. Parikh J, Selmi M, Charles-Edwards G, et al. Changes in primary breast cancer heterogeneity may augment midtreatment MR imaging assessment of response to neoadjuvant chemotherapy[J]. Radiology 2014,272 (1):100-112.
12. Taneja S, Jena A, Zaidi SM, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in patients with recently diagnosed breast cancer[J]. Indian J Radiol Imaging, 2012,22(5): 69-73.
13. Yu L, Yang W, Cai X, et al. Centrally necrotizing carcinoma of the breast: clinicopathological analysis of 33 cases indicating its basal-like phenotype and poor prognosis[J]. Histopathology, 2010, 57(8):193-201.
14. 何东峰,马大庆,靳二虎.动态增强MRI在鉴别乳腺良、恶性肿瘤和提示恶性肿瘤病理分级中的作用[J].中华放射学杂志,2012,46(12):1075-1077.
15. 周礼金,李晓杰,纪婷等.磁共振动态增强VIEWS及弥散加权成像DWI在乳腺癌保乳术前评估的价值[J].中国CT和MRI杂志,2015,(5):74-76
16. 秦乃姗,王霄英,武春雪,等.乳腺癌新辅助化疗早期肿瘤直径MRI变化率和病理分级评价化疗疗效的意义[J].中华放射学杂志,2010,44(5):455-457.

(本文编辑:汪兵)

【收稿日期】2015-07-04