

多模态 MRI 定量参数与乳腺癌 HER-2 表达状态的相关性分析

杨自力, 邵凯, 朱来敏, 于昊, 王唯伟

【摘要】 目的:探讨多模态 MRI (IVIM+DKI+DCE-MRI) 定量参数对乳腺癌 HER-2 表达状态的预测价值。**方法:**回顾性分析本院经病理证实的 97 例乳腺癌患者的临床和影像学资料。其中, HER-2 阳性组 51 例, HER-2 阴性组 46 例。所有患者行 IVIM-DWI、DKI 及 DCE-MRI 检查。采用 χ^2 检验或 t 检验比较两组的临床资料、时间-信号强度曲线 (TIC) 的类型及多模态 MRI 定量参数值 [真实扩散系数 (ADC_{slow})、灌注相关扩散系数 (ADC_{fast})、灌注分数 (f)、平均扩散峰度 (MK)、平均扩散率 (MD)、容量转移常数 (K_{trans})、血管外细胞外间隙容积比 (V_e) 和速率常数 (K_{ep})] 的差异。将组间差异有统计学意义的各序列 MRI 定量参数分别构建 IVIM-DWI、DKI 和 DCE-MRI 预测模型, 采用 ROC 曲线分析各个模型的诊断效能。**结果:**HER-2 阳性组中病灶边界欠清、脉管和/或神经侵犯、淋巴结转移及 Ki-67 高表达 ($Ki-67 > 14\%$) 的出现率均较 HER-2 阴性组更高, 且组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。HER-2 阳性组的 ADC_{slow} 和 MK 值低于阴性组, 而 ADC_{fast} 、 K_{trans} 、 K_{ep} 和 V_e 值高于阴性组, 且组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。 ADC_{slow} 和 MK 值与 HER-2 阳性表达呈轻度负相关, 而 ADC_{fast} 、 K_{trans} 、 K_{ep} 和 V_e 值与 HER-2 阳性表达呈正相关 ($|r|$ 为 $0.209 \sim 0.383$, P 均 < 0.05)。当 $ADC_{slow} \leq 0.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $ADC_{fast} \geq 16.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $MK \leq 0.61$ 、 $K_{trans} \geq 0.259/\text{min}$ 、 $K_{ep} \geq 0.453/\text{min}$ 和 $V_e \geq 0.447$ 时, 提示 HER-2 基因阳性表达的可能性大, 其中以 DCE-MRI 定量参数 V_e 的 AUC 最大, 为 0.724。DCE-MRI 模型 ($K_{trans} + K_{ep} + V_e$) 的 AUC 为 0.791, 高于 IVIM-DWI ($ADC_{slow} + ADC_{fast}$) 模型 (0.728) 和 DKI (MK) 模型 (0.625)。IVIM-DWI+DKI+DCE-MRI 联合模型的 AUC 为 0.852, 高于各单一模型 ($Z = 1.908 \sim 3.595$, P 均 < 0.05), 相应的诊断敏感度为 84.3%、特异度为 69.6%、符合率为 75.3%。**结论:**IVIM-DWI 联合 DKI、DCE-MRI 定量参数构建联合模型可用于 HER-2 阳性表达的预测, 有利于患者的个体化治疗。

【关键词】 乳腺癌; 磁共振成像; 体素内不相干运动; 扩散峰度成像; 动态增强扫描; 人类表皮生长因子受体-2

【中图分类号】 R445.2; R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)08-1006-07

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.08.009

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Correlation between multiple parameters of magnetic resonance imaging and HER-2 expression status of breast cancer YANG Zhi-li, SHAO Kai, ZHU Lai-min, et al. Imaging Department, the Affiliated Hospital of Jining Medical University, Shandong 270029, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to investigate predictive value of quantitative parameters of multi-model MRI including intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging (IVIM-DWI), diffusion kurtosis imaging (DKI) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) for the expression level of HER-2 in breast cancer. **Methods:** A total of 97 cases of breast cancer patients confirmed by pathology were collected, including 51 cases in the positive HER-2 group and 46 cases in the negative HER-2 group. All patients underwent MRI scan with sequences of IVIM-DWI, DKI and DCE-MRI. The differences of the clinicopathological characteristics, time signal intensity curve (TIC) type and multi-model MRI quantitative parameters between the positive HER-2 group and the negative HER-2 group were analyzed by χ^2 -test or t -test of two independent samples, including true diffusion coefficient (ADC_{slow}), perfusion-related diffusion coefficient

作者单位: 272029 山东济宁, 济宁医学院附属医院影像科

作者简介: 杨自力 (1985-), 男, 山东济宁人, 主治医师, 主要从事影像诊断工作。

通讯作者: 王唯伟, E-mail: 1027070940@qq.com

基金项目: 国家自然科学基金 (82001805); 济宁医学院附属医院博士科研启动基金 (2018-BS-010); 山东省中医药科技项目 (Q-2022132); 济宁市重点研发计划项目 (2021YXNS035)

(ADC_{fast}), perfusion fraction (f), mean diffusion rate (MD), mean kurtosis value (MK), volume transfer constant (K_{trans}), extravascular extracellular space distribute volume per unit tissue volume (V_e) and rate constant (K_{ep}). The parameters with statistically significant differences between the two groups were formed into IVIM-DWI, DKI, and DCE-MRI models, and the diagnostic efficacy of these models were analyzed by ROC curves. **Results:** The boundary of breast cancer in the HER-2 positive group was not clear, vascular and nerve invasions were more common, lymph node metastasis and Ki-67 high expression ($Ki-67 > 14\%$) were also more common, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The values of ADC_{slow} and MK in the HER-2 positive group were lower than those in the negative group, while the values of ADC_{fast} , K_{trans} , K_{ep} and V_e were higher than those in the negative group, with statistical significance ($P < 0.05$). ADC_{slow} and MK were negatively correlated with HER-2. The ADC_{fast} and K_{trans} , K_{ep} and V_e values were positively correlated with HER-2 ($|r| = 0.209 \sim 0.383$). When $ADC_{slow} \leq 0.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $ADC_{fast} \geq 16.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $MK \leq 0.61$, $K_{trans} \geq 0.259/\text{min}$, $K_{ep} \geq 0.453/\text{min}$ or $V_e \geq 0.447$, HER-2 gene expression tends to be positive, among which the AUC of V_e was the largest (0.724). The AUC of the DCE-MRI model (constructed with K_{trans} , K_{ep} and V_e) was 0.791, which was higher than that of the IVIM-DWI (constructed with ADC_{slow} and ADC_{fast}) model (0.728) and DKI (MK) model (0.625). The AUC of combination model of IVIM-DWI, DKI and DCE-MRI was 0.852, and the corresponding sensitivity, specificity and accuracy was 84.3%, 69.6% and 75.3%, respectively, and the diagnostic efficiency of this combined model was higher than that of each of the single model ($Z = 1.908 \sim 3.595$, all $P < 0.05$). **Conclusion:** IVIM-DWI combined with DKI and DCE-MRI can be used to predict the expression of HER-2, which is beneficial to individualized treatment of patients.

【Key words】 Breast neoplasms; Magnetic resonance imaging; Intravoxel incoherent motion; Diffusion Kurtosis imaging; Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging; Human epidermal growth factor receptor-2

人类表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 是一种原癌基因, 其扩增或过表达与乳腺癌的发生、发展及预后密切相关^[1]。术前采用功能 MRI 定量指标预测乳腺癌 HER-2 的表达状态对制订个性化治疗方案具有重要价值。体素内不相干运动模型 (intravoxel incoherent motion, IVIM) 通过双指数曲线拟合方式可分离出与微循环血流灌注情况相关的“假扩散”效应^[2]。乳腺肿瘤的复杂性往往使瘤内部分水分子呈非高斯运动, 扩散峰度成像 (diffusion kurtosis imaging, DKI) 基于水分子非高斯分布模型, 能更真实地反映乳腺肿瘤微环境的变化^[3]。DCE-MRI 可利用药代动力学模型量化评价肿瘤的微循环灌注及渗透情况, 从而可为病变性质的判断提供重要信息^[4]。大部分国内外学者的研究中采用的是单一 IVIM、DKI 或 DCE-MRI 序列对乳腺癌 HER-2 的表达状态进行评估, 但基于单一序列构建的诊断模型的 AUC 均小于 0.8^[5-7], 将上述序列联合以构建多参数 MRI 模型对乳腺癌进行研究尚鲜有文献报道, 故本研究拟探究联合 IVIM-DWI、DKI 和 DCE-MRI 多项定量参数构建的联合诊断模型对乳腺癌 HER-2 表达状态的诊断价值。

材料与方法

1. 一般临床资料

将 2019 年 10 月—2021 年 2 月在本院经病理证实为乳腺癌的 97 例女性患者纳入本研究。其中, HER-2 阳性组 51 例, 平均年龄 (51.31 ± 10.24) 岁; HER-2 阴性组 46 例, 平均年龄 (50.54 ± 9.44) 岁。纳入标准: ①临床拟诊为乳腺癌且接受 IVIM-DWI、DKI 和 DCE-MRI 检查; ②MRI 检查后 2 周内行穿刺活检或手术治疗并进行常规病理检查和免疫组化检测。排除标准: ①MRI 检查前已接受过穿刺活检、手术治疗或放化疗; ②MRI 扫描序列不全或图像质量不佳。本研究中 59 例患者行手术切除, 38 例行穿刺活检。

2. MRI 检查方法

使用 GE Discovery 750W 3.0T 超导型 MR 扫描仪及 16 通道的双乳相控阵线圈。患者取俯卧位, 双侧乳房自然悬垂于乳腺线圈内, 足先进。主要扫描序列和参数如下。①横轴面 IVIM-DWI 采用单次激发 SE-EPI 序列: TR 2500 ms, TE 90 ms, 矩阵 128×128 , 12 个 b 值分别为 0、30、50、80、100、150、200、500、800、1000、1500 和 2000 s/mm^2 , 激励次数随着 b 值的增加

依次为 1、1、1、1、1、1、1、2、2、4、5 和 6 次,扫描时间 6 min 40 s;②DKI: b 值选取 0、1000 和 2000 s/mm², 30 个方向的扩散敏感梯度场,激励次数 2, TR 5000 ms, TE 89.9 ms, 矩阵 128 × 128, 扫描时间 5 min 55 s; IVIM-DWI 及 DKI 序列层厚均为 4 mm, 层间距 0.4 mm, 扫描视野 350 mm × 350 mm。③DCE-MRI 使用容积乳腺成像 (volume imaging for breast assessment, VIBRANT) 序列, 先扫描 1 期蒙片, 结束后立即经肘前静脉以 3.0 mL/s 的流率、0.1 mmol/kg 的剂量注射钆喷酸葡胺, 然后在自由呼吸状态下扫描 45 个期相的动态增强图像, 每期 7 s, 扫描时间 6 min 15 s; 扫描参数: 层厚 1.4 mm, 层间距 0 mm, 视野 350 mm × 350 mm。

3. 图像处理及分析

将采集的数据传输至 GE AW 4.6 后处理工作站。由 2 位乳腺影像诊断医师 (5 年以上影像诊断工作经验) 在不知病理结果的情况下, 进行图像分析和数据测量。对 IVIM-DWI 数据的后处理分别使用 Function tools 中的 MADC、DKI 和 GenIQ 程序获取表观扩散系数 (ADC)、单纯扩散系数 (ADC_{slow})、灌注相关扩散系数 (ADC_{fast})、灌注分数 (f)、平均扩散率 (mean diffusivity, MD)、扩散峰度 (MK)、容量转移常数 (K_{trans})、血管外细胞外间隙容积比 (V_e) 和速率常数 (K_{ep}) 的伪彩图。在 IVIM-DWI 灰度图 ($b=1000$ s/mm²) 和 DKI 灰度图 ($b=1000$ s/mm²) 上选取病灶实性成分最大的层面, 避开出血、坏死、囊变等区域, 在肿瘤实性区域分别勾画 3 个 ROI; 对 DCE-MRI 图像的分析, 我们使用了 Tofts 模型及固定的基线 T1 值和基于人群的动脉输入函数, 并在 45 期 DCE-MRI 图像中选取肿瘤强化最为明显的一期图像, 于肿瘤内实性成分最大的层面进行 ROI 的勾画和定量参数的测量。选取蒙片及第 1、5、10、15、20、25、30、35、40 和 45 期动态增强图像生成时间-信号强度曲线 (TIC)。每例患者在勾画 ROI 时尽量保证在三组图像 (IVIM-DWI、DKI 及 DCE-MRI) 上选择病灶的相同层面及位置; 将 IVIM-DWI、DKI 及 DCE-MRI 三个序列上勾画的 ROI 复制到相应的定量参数伪彩图上, 获得 ROI 的 ADC、ADC_{slow}、ADC_{fast}、 f 、MD、MK、 K_{trans} 、 K_{ep} 和 V_e 值。每个病灶的每项参数重复测量 3 次, 取 3 次的平均值; 然后, 对两位医师对各项参数的测量结果进行组间一致性分析, 如一致性较好, 则以年资较高医师的测量结果为准, 进行后续的分析。

4. 病理及免疫组化分析

根据美国肿瘤研究联合会 (AJCC) 癌症分期标准确定乳腺癌的组织学类型及 TNM 分期^[8]。免疫组化 (immunohistochemistry, IHC) 检测中, 采用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结法检测 HER-2 的表达水

平, 并采用荧光原位杂交方法 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测其基因扩增情况。本研究中 HER-2 表达阳性的标准为免疫组化结果中 IHC 3+ 或 IHC 2+ 且 FISH 结果为阳性; HER-2 表达阴性的标准为 IHC 0、1+ 或 2+ 且 FISH 结果为阴性^[9]。Ki-67 表达情况的评估标准: 分为高表达和低表达两组, 在高倍镜下计算任意 10 个视野内 Ki-67 表达阳性的细胞数所占比例, 取 10 次结果的平均值, Ki-67 阳性细胞数占比 ≥ 14% 为高表达, < 14% 为低表达。

5. 统计学方法

使用 SPSS 20.0 和 MedCalc 19.5.1 软件对数据进行统计分析。对 HER-2 不同表达状态组之间临床病理资料及 DCE-MRI 的 TIC 曲线类型的比较采用 χ^2 检验。采用组内相关系数 (interclass correlation coefficient, ICC) 对两位观察者测量的各项定量参数值的组间一致性进行分析 (0.11~0.40 为一致性较低, 0.41~0.60 为一致性一般, 0.61~0.80 为一致性良好, ICC > 0.80 属于一致性较强)。计量资料的正态分布分析采用 Kolmogorov-Smirnov Z 检验, 并运用 Levene 检验分析其方差齐性, 符合正态分布的变量以均数 ± 标准差的形式来描述。对各项定量参数在不同 HER-2 表达状态组之间的比较采用独立样本 t 检验。采用 Pearson 秩相关分析对 HER-2 不同表达状态与各项 MRI 定量参数的相关性进行检验, $0.8 \leq |r| \leq 1.0$ 为高度相关, $0.5 \leq |r| < 0.8$ 为中度相关, $0.2 \leq |r| < 0.5$ 为低度相关, $|r| < 0.2$ 为极弱相关。将各 MRI 序列定量参数中组间比较差异有统计学意义者分别构建 IVIM-DWI、DKI 和 DCE-MRI 预测模型及 3 序列联合预测模型, 并采用二元 logistic 回归分析获取单个定量参数及 3 个预测模型的概率值, 然后绘制 ROC 曲线分析 MRI 定量参数对 HER-2 表达状态的诊断价值, 获取鉴别诊断的最大约登指数及截断值, 并计算曲线下面积 (AUC) 及敏感度、特异度和符合率; 对 AUC 的差异性分析采用 Delong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 临床病理资料的比较

HER-2 阳性组和 HER-2 阴性组之间各项临床和病理资料的比较结果见表 1。HER-2 阳性组的脉管神经侵犯和淋巴结转移较阴性组更多见, 且出现率在两组间的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); HER-2 阳性组中 Ki-67 高表达 (Ki-67 > 14%) 的比例高于阴性组, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组间患者的年龄、肿瘤的病理分级及分期的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表1 HER-2不同表达状态组临床病理资料的比较

指标	HER-2 阳性组	HER-2 阴性组	χ^2/t 值	P值
年龄/岁	51.31±10.24	50.54±9.44	-0.114	0.909
脉管神经侵犯/例			4.263	0.039
无	34	39		
有	17	7		
淋巴结转移/例			4.537	0.033
有	31	18		
无	20	28		
病理分级/例			1.639	0.201
低级别	31	22		
高级别	20	24		
TNM分期/例			0.059	0.808
I~II期	11	9		
III~IV期	40	37		
Ki-67/例			3.981	0.046
>14%	44	32		
≤14%	7	14		

2. IVIM、DKI及DCE-MRI参数的组间比较

ADC、ADC_{slow}、ADC_{fast}、f值及MD、MK值和K_{trans}、K_{ep}及V_e值的ICC值均大于0.80(范围为0.805~0.964),一致性较强。HER-2阳性组的ADC_{slow}和MK值小于阴性组,而ADC_{fast}、K_{trans}、K_{ep}和V_e值高于阴性组,差异有统计学意义(P<0.05)。TIC曲线形态、ADC、f和MD值在两组间的差异均无统计学意义(P>0.05)。

3. 相关性分析

各项MRI定量参数与HER-2表达情况的相关性详见表2和图1~2。ADC_{slow}和MK值与HER-2阳性表达均呈低度负相关(r=-0.277, P=0.006; r=-0.209, P=0.040); ADC_{fast}、K_{trans}、K_{ep}和V_e值与HER-2阳性表达均呈低度正相关(r=0.299, P=0.003; r=0.279, P=0.006; r=0.224, P=0.027; r=0.383, P=0.001)。

4. 各项MRI定量参数的诊断效能分析

各项MRI定量参数的诊断效能分析结果详见表3和图3。当ADC_{slow}≤0.68×10⁻³mm²/s、ADC_{fast}≥16.4×10⁻³mm²/s、MK≤0.61、K_{trans}≥0.259/min、K_{ep}≥0.453/min或V_e≥0.447时,倾向于HER-2阳性表达。其中,以DCE-MRI定量参数V_e的AUC(0.724)为最大,相应的特异度和符合率也最高,分别为84.8%和68.0%。

5. 模型的构建和效能分析

将IVIM、DKI及DCE-MRI三个序列中对HER-2表达状态有鉴别诊断价值的参数分别纳入逻辑回归分析以构建诊断模型,对其诊断效能的分析结果详见表3和图4。其中IVIM-DWI模型中的纳入的参数为ADC_{slow}和ADC_{fast},模型的AUC为0.728;DKI模型中仅纳入MK,其AUC为0.625;DCE-MRI模型中的纳入的参数为K_{trans}、K_{ep}和V_e,其AUC为0.791,相应的

表2 不同HER-2表达状态之间多模态MRI定量参数的比较

指标	HER-2 阳性组	HER-2 阴性组	差异性检验		相关性分析	
			t值	P值	r值	P值
TIC曲线类型/例			0.384*	0.535	-0.063	0.540
速升-平台型	22	17				
速升-速降型	29	29				
ADC/×10 ⁻³ mm ² /s	1.01±0.33	1.02±0.34	-0.161	0.872	-0.017	0.872
ADC _{slow} /×10 ⁻³ mm ² /s	0.62±0.27	0.80±0.38	-2.805	0.006	-0.277	0.006
ADC _{fast} /×10 ⁻³ mm ² /s	39.62±32.63	22.76±19.35	3.053	0.003	0.299	0.003
f	37.22%±15.51%	43.49%±27.25%	-1.408	0.162	-0.143	0.162
MD/×10 ⁻³ mm ² /s	2.42±1.03	2.39±0.77	0.146	0.884	0.015	0.884
MK	0.68±0.24	0.78±0.22	-2.084	0.040	-0.209	0.040
K _{trans} /min ⁻¹	0.30±0.19	0.21±0.13	2.834	0.006	0.279	0.006
K _{ep} /min ⁻¹	0.50±0.25	0.40±0.19	2.242	0.027	0.224	0.027
V _e	0.63±0.20	0.48±0.17	4.043	0.001	0.383	0.001

注:*为卡方值。

表3 IVIM、DCE-MRI及DKI参数和各预测模型对HER-2表达状态的诊断效能

参数/模型	AUC		截断值	最大约登指数	敏感度	特异度	符合率
	均值	95%CI					
ADC _{slow}	0.640	0.537~0.735	0.68×10 ⁻³ mm ² /s	0.273	68.6%	58.7%	56.7%
ADC _{fast}	0.666	0.563~0.759	16.4×10 ⁻³ mm ² /s	0.291	72.6%	56.5%	61.9%
K _{trans}	0.668	0.565~0.760	0.259/min	0.312	52.9%	78.3%	62.9%
K _{ep}	0.610	0.506~0.707	0.453/min	0.253	47.1%	78.3%	56.7%
V _e	0.724	0.624~0.810	0.447	0.397	54.9%	84.8%	68.0%
IVIM-DWI模型	0.728	0.629~0.814	0.356	0.336	63.0%	70.6%	63.9%
DCE-MRI模型	0.791	0.697~0.867	0.463	0.463	74.5%	71.7%	72.2%
DKI模型	0.625	0.521~0.722	0.607	0.216	80.4%	41.2%	54.6%
联合模型*	0.852	0.765~0.916	0.539	0.539	84.3%	69.6%	75.3%

注:*联合模型纳入的参数包括ADC_{slow}、ADC_{fast}、MK、K_{trans}、K_{ep}、V_e。

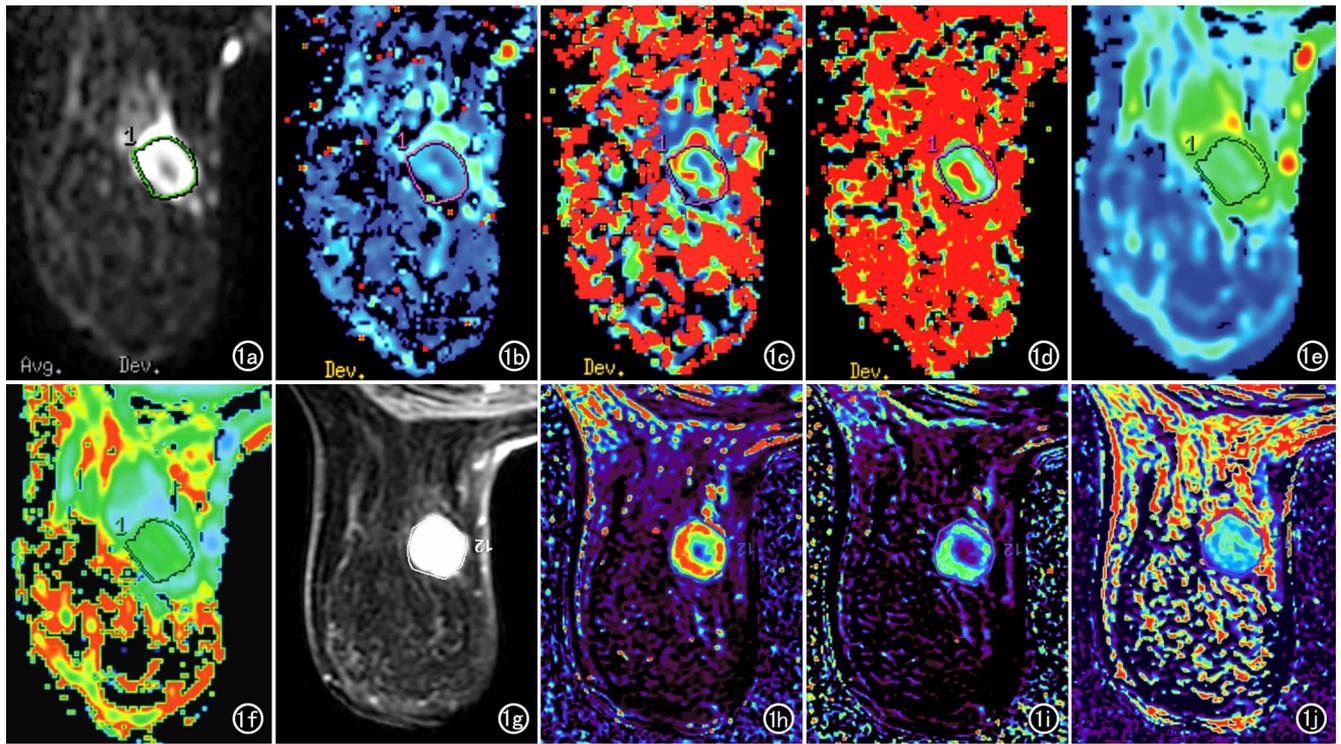


图 1 女性患者,64 岁,左乳浸润性导管癌 III 级,Luminal B 型(HER-2 表达阴性)。a)IVIM-DWI 灰度图($b=1000 \text{ s/mm}^2$),示左侧乳腺内病灶呈混杂高信号;b) ADC_{slow} 伪彩图,示病灶的 ADC_{slow} 值较高呈蓝绿色,ROI1 的 $\text{ADC}_{\text{slow}}=0.69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;c) ADC_{fast} 伪彩图,示病灶的 ADC_{fast} 值较高呈蓝绿色,ROI-1 的 $\text{ADC}_{\text{fast}}=14.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;d)f 值伪彩图,示病灶的 f 值较高呈黄绿色,ROI-1 的 $f=22.2\%$;e)MD 伪彩图,示病灶的 MD 值较高呈蓝绿色, $\text{MD}=1.58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;f)MK 伪彩图,示病灶的 MK 值较高呈绿色, $\text{MK}=0.99$;g)DCE-MRI 原始图像,示病灶呈明显均匀强化;h) K_{trans} 伪彩图,示病灶的 K_{trans} 值较高呈红色, $K_{\text{trans}}=0.193/\text{min}$;i) K_{ep} 值伪彩图,示病灶的 K_{ep} 值较高呈蓝绿色, $K_{\text{ep}}=0.633/\text{min}$;j) V_e 值伪彩图,示病灶的 V_e 值较低呈蓝绿色, $V_e=0.373$ 。

特异度和符合率分别为 71.7% 和 72.2%,均高于 IVIM-DWI 模型及 DKI 模型。

将 IVIM-DWI、DKI 和 DCE-MRI 模型中的定量参数进行联合,构建的联合模型的 AUC 为 0.852,诊断效能高于各单序列模型($Z=1.908 \sim 3.595$, P 均 < 0.05),诊断敏感度为 84.3%、特异度为 69.6%、符合率为 75.3%,详见表 3 和图 4。

讨论

本研究分析了 IVIM-DWI、DKI 及 DCE-MRI 三个序列的定量参数对乳腺癌 HER-2 表达状态的诊断价值,结果显示 IVIM-DWI 序列的 ADC_{slow} 、 ADC_{fast} ,DKI 序列的 MK 及 DCE-MRI 序列的 K_{trans} 、 K_{ep} 和 V_e ,均与 HER-2 表达状态具有一定的相关性;且当 $\text{ADC}_{\text{slow}} \leq 0.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $\text{ADC}_{\text{fast}} \geq 16.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $\text{MK} \leq 0.61$ 、 $K_{\text{trans}} \geq 0.259/\text{min}$ 、 $K_{\text{ep}} \geq 0.453/\text{min}$ 或 $V_e \geq 0.447$ 时,乳腺癌 HER-2 倾向于阳性表达,其中 DCE-MRI 的 V_e 对预测 HER-2 阳性表

达的 AUC 最大,特异度和符合率也最高;DCE-MRI 模型的诊断效能高于 IVIM 及 DKI 模型。此外,本研究联合 IVIM-DWI、DKI 及 DCE-MRI 三个序列的定量参数构建联合模型对乳腺癌的 HER-2 表达状态进行判断,结果显示联合模型的 AUC 高于各单序列模型,表明联合模型的诊断效能得到进一步提升。

HER-2 可诱导血管内皮细胞生长因子生长,促进肿瘤边缘新生大量微血管,还可以促进细胞分裂,抑制细胞凋亡,提高癌细胞的增值率,增强其侵袭能力。本研究结果显示,HER-2 阳性组中脉管及神经侵犯及 Ki-67 高表达者较多见,说明 HER-2 阳性表达的乳腺癌具有易浸润和转移的特性,基于上述病理特征,有学者认为 HER-2 基因是评估乳腺癌患者预后的独立影响因素^[10]。临床上内分泌治疗对 HER-2 阳性表达的乳腺癌患者的效果欠佳,但靶向药物曲妥珠单抗对其疗效较好^[11]。

单指数 DWI 模型可从分子水平对乳腺癌进行定量分析,临床应用广泛,但其对 HER-2 基因表达的诊

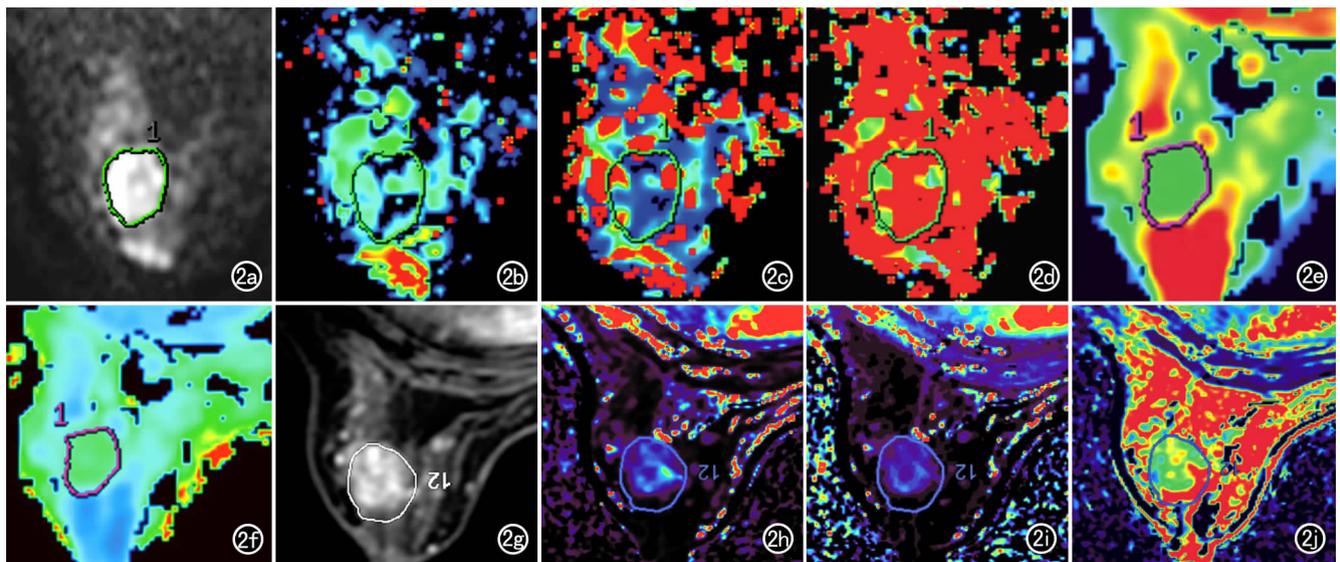


图2 女性患者,37岁,左乳浸润性导管癌Ⅲ级,HER-2强阳性型。a)IVIM-DWI灰度图($b=1000\text{ s/mm}^2$),示乳腺内病灶呈混杂高信号;b)ADC_{slow}伪彩图,示病灶的ADC_{slow}值较高呈蓝绿色,ROI-1的ADC_{slow} $=0.37\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$;c)ADC_{fast}伪彩图,示病灶的ADC_{fast}值较高呈蓝绿色,ROI-1的ADC_{fast} $=47.2\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$;d)f值伪彩图,示病灶的f值较高呈红蓝色,ROI-1的f $=48.8\%$;e)MD伪彩图,示病灶的MD值较高呈绿色,ROI-1的MD $=2.40\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$;f)MK伪彩图,示病灶的MK值较高呈蓝绿色,ROI-1的MK $=0.54$;g)DCE-MRI强化原始图,显示乳腺内病灶呈明显强化;h)K_{trans}伪彩图,示病灶的K_{trans}值较低呈蓝绿色,ROI-1的K_{trans} $=0.322/\text{min}$;i)K_{ep}值伪彩图,示病灶的K_{ep}值较低呈蓝紫色,ROI-1的K_{ep} $=0.407/\text{min}$;j)V_e值伪彩图,示病灶的V_e值较高呈黄蓝色,ROI-1的V_e $=0.790$ 。

断价值尚存在争议。本研究结果显示ADC值并不能用于HER-2表达状态的预测,与Horvat等^[12]学者的研究结果基本一致,究其原因,HER-2阳性表达的肿瘤细胞具有明显的异性性,使肿瘤组织局部水分子扩散明显受限,而肿瘤内丰富的血供却促进水分子的高斯运动,上述两种病理改变强度不同,导致了ADC值的变化不同。

IVIM-DWI采用的是双指数数学模型,可区分肿

瘤内水分子的真实扩散情况与微循环灌注,从成像原理上而言,可弥补单指数DWI的不足。本研究中HER-2阳性组的ADC_{slow}值小于阴性组,病理基础为HER-2阳性表达的肿瘤细胞排列较为紧密,细胞异形性显著,细胞外自由水(真实)扩散受限较HER-2阴性表达的肿瘤组织明显,与余哲歆等^[5]的研究结果相一致。本研究中还发现HER-2阳性组的ADC_{fast}值较阴性组高,原因是HER-2基因表达可使肿瘤内毛细血管容积及微循环灌注量增加。

在本研究中HER-2阳性组的MK值低于阴性组,与刘庆旭等^[13]学者的研究结果相仿。但也有部分研究中发现MK值在HER-2阳性组与阴性组之间的差异不具有统计学意义^[14-15]。导致研究结果出现不一致的原因可能是HER-2阳性表达的肿瘤组织具有微结构复杂且微循环灌注丰富的病理特征,而上述两种病理特征对于水分子非高斯运动的影响不同,如HER-2阳性细胞的密实性及高异形性会增加水分子运动受限的程度,而瘤内丰富的微循环灌注则会促进瘤内水分子的运动,减弱

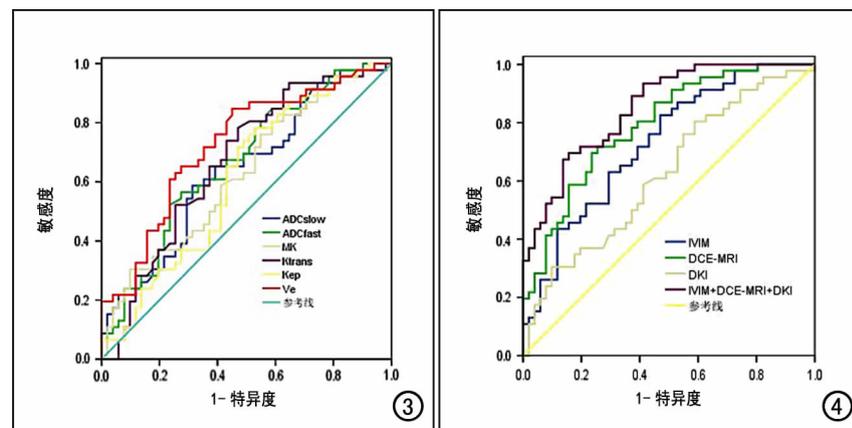


图3 IVIM-DWI、DCE-MRI和DKI定量参数预测HER-2阳性表达的ROC曲线,其中V_e的AUC最大。图4 各单序列模型及联合模型预测HER-2阳性表达的的ROC曲线,显示DCE-MRI模型的AUC高于IVIM模型及DKI模型,而联合模型的AUC高于各单序列模型。

其扩散受限的程度^[16];两者的作用效果相反,两种因素在肿瘤内的不同比重即可能导致研究结果出现一定的差异。

TIC 曲线是 DCE-MRI 提供的半定量指标,现已广泛应用于乳腺良恶性肿瘤的鉴别诊断,此项指标在诊断 HER-2 基因表达状态方面具有一定的局限性。本研究中 HER-2 阳性组与阴性组之间 TIC 曲线类型的差异无统计学意义($P>0.05$),与程雪等^[17]学者的研究结果相一致。定量 DCE-MRI 不仅可提供 TIC 类型这项半定量参数,而且可提供反映局部血流量和血管通透性的定量参数,其中恶性程度高的肿瘤新生血管丰富、血流灌注量大、毛细血管通透性高,表现为 K_{trans} 和 K_{ep} 值较高,而 V_e 值作为 K_{trans} 与 K_{ep} 的比值,数值可降低,亦可增高。本研究结果显示,HER-2 阳性组的 K_{trans} 、 K_{ep} 和 V_e 值均高于阴性组,其中 V_e 值的诊断效能较高。相关的病理基础是 HER-2 基因诱导血管内皮生长因子生成,从而促进肿瘤新生血管的生成,增强了瘤内微循环灌注和血管通透性。王倩等^[18]学者的研究中仅发现 V_e 对 HER-2 表达状态有鉴别价值,而李丽环^[19]等学者认为各项 DCE-MRI 定量参数对 HER-2 基因表达状态无显著鉴别诊断价值。本研究与上述文献报道结果不一致,原因可能是本研究中纳入的 HER-2 阴性组患者多数无基因扩增,而阳性组患者多数有基因扩增,增强了 HER-2 的蛋白质表达与基因扩增的一致性,研究结果更为可靠。

本研究具有一定的局限性:①样本量偏小;②多 b 值 IVIM-DWI 和 DKI 检查中所选 b 值的个数及大小目前尚无统一标准,可能导致不同的研究结果之间存在差异;③本研究中 ROI 勾画是选取肿瘤面积最大的 3 个层面,并没有覆盖整个肿瘤体积,故各定量参数测量位置与病理组织取材之间可能存在一定的差异,有可能导致错配问题。

综上所述,联合 IVIM-DWI、DKI 和 DCE-MRI 定量参数构建的联合模型可定量评估乳腺癌 HER-2 的表达状态,在临床实践中作为常规 MRI 序列的补充,有助于 HER-2 阳性患者术前个体化治疗方案的制订及预后预测。

参考文献:

[1] 薛珂,李卓琳,李振辉,等.多参数 MRI 影像学特征识别 HER-2 过表达型乳腺癌[J].放射学实践,2020,35(2):186-189.

[2] 陈俊羽,殷江浩,李侠.体素内不相干运动成像在预测肝癌微血管侵犯中的价值[J].放射学实践,2022,37(11):1396-1399.

[3] 李昌帅,梁园园,张亚平,等. DKI 对动态增强时间-信号曲线呈平台型乳腺纤维腺瘤及乳腺癌的诊断价值[J].医学影像学杂志,2021,31(3):439-444.

[4] 刘雅怡,徐文坚,郝大鹏. DCE-MRI 定量参数评价软组织肿瘤生物学行为研究进展[J].放射学实践,2021,36(10):1326-1329.

[5] 余哲歆,刘进康,周晖,等.体素内不相干运动与动态增强对乳腺癌免疫组化指标的预测价值[J].中国医学影像学杂志,2019,27(7):522-526,528.

[6] Kang HS, Kim JY, Kim JJ, et al. Diffusion kurtosis MR imaging of invasive breast cancer: correlations with prognostic factors and molecular subtypes[J]. J Magn Reson Imaging, 2022, 56(1): 110-120.

[7] Du S, Gao S, Zhang L, et al. Improved discrimination of molecular subtypes in invasive breast cancer: comparison of multiple quantitative parameters from breast MRI[J]. Magn Reson Imaging, 2021, 77(1): 148-158.

[8] 寻静,王唯伟,朱来敏,等.基于扩散加权成像 MR 模型对乳腺癌基因分型及预后的判断价值[J].医学影像学杂志,2022,32(11):1923-1929.

[9] Amio MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual 8th ed[M]. New York: Springer, 2017.

[10] You C, Li J, Zhi W, et al. The volumetric-tumor histogram-based analysis of intravoxel incoherent motion and non-Gaussian diffusion MRI: association with prognostic factors in HER2-positive breast cancer[J/OL]. J Transl Med, 2019, 17(1): e182. DOI: 10.1186/s12967-019-1911-6.

[11] Chang RF, Chen HH, Chang YC, et al. Quantification of breast tumor heterogeneity for ER status, HER2 status, and TN molecular subtype evaluation on DCE-MRI[J]. Magn Reson Imaging, 2016, 34(6): 809-819.

[12] 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.

[13] 刘庆旭,安丽华,赵凡,等. DKI 联合 DCE-MRI 对乳腺癌 HER-2 基因表达的诊断价值[J].医学影像学杂志,2022,32(9):1530-1534.

[14] Suo S, Zhang D, Cheng F, et al. Added value of mean and entropy of apparent diffusion coefficient values for evaluating histologic phenotypes of invasive ductal breast cancer with MR imaging[J]. Eur Radiol, 2019, 29(3): 1425-1434.

[15] Huang Y, Lin Y, Hu W, et al. Diffusion kurtosis at 3.0T as an in vivo imaging marker for breast cancer characterization: correlation with prognostic factors[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(3): 845-856.

[16] Meng N, Wang X, Sun J, et al. A comparative study of the value of amide proton transfer-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging in the diagnosis and evaluation of breast cancer[J]. Eur Radiol, 2021, 31(3): 1707-1717.

[17] 程雪,余日胜,徐民,等.乳腺癌的功能磁共振成像征象与人表皮生长因子受体 2 表达差异的相关性分析[J].中华医学杂志,2019,(31):2440-2444.

[18] 王倩,刘万花,王瑞,等. 3.0T 动态增强 MRI 定量参数、表观扩散系数与乳腺癌预后因子及分子分型的相关性[J].中国医学影像学杂志,2019,27(7):517-521.

[19] 李丽环,刘万花,王瑞,等. MRI 定量增强参数与乳腺癌预后因子及分子分型的相关性[J].中华放射学杂志,2016,50(5):329-333.