

• 乳腺影像学 •

CDT-VIBE 序列 DCE-MRI: 血流动力学参数与乳腺癌预后因子的相关性

武峰, 李亚光, 胡益祺, 艾涛, 夏黎明

【摘要】 目的:基于 CAIPIRINHA-Dixon-TWIST-VIBE(CDT-VIBE)序列高分辨率动态增强磁共振成像(DCE-MRI),分析乳腺癌血流动力学参数与预后因子的相关性。**方法:**对 96 例经组织病理证实为浸润性乳腺癌的患者,采用容积内插屏气扫描(CDT-VIBE)序列结合超快速并行采集(CAIPIRINHA)、水-脂分离(Dixon)及时间分辨交叉随机轨迹成像(TWIST)三种技术进行 3.0T DCE-MRI 检查,共采集 35 期图像(空间分辨率为 $1.0\text{ mm} \times 1.0\text{ mm} \times 1.5\text{ mm}$,每期扫描时间 11.24 s)。测量所有病灶的血流动力学参数(K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e)。对乳腺肿瘤的病理标本进行免疫组化检查,获得雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体(Her-2)和 Ki-67 的值。采用 t 检验比较乳腺癌 ER、PR、HER-2 和 Ki-67 不同表达状态间 DCE-MRI 定量参数的差异。**结果:**PR 阴性组($n=28$)和 PR 阳性组($n=42$)的 K^{trans} 值(0.40 ± 0.16 vs 0.32 ± 0.11) min^{-1} 和 K_{ep} 值(0.96 ± 0.26 vs 0.81 ± 0.26) min^{-1} 的差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间 V_e 值的差异无统计学意义($P > 0.05$)。Ki-67 低表达组($n=22$)和高表达组($n=48$)的 K^{trans} (0.39 ± 0.14 vs 0.27 ± 0.11) min^{-1} 、 K_{ep} (0.93 ± 0.26 vs 0.76 ± 0.27) min^{-1} 和 V_e (0.44 ± 0.11 vs 0.38 ± 0.10) 值的组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各定量参数在 ER 和 Her-2 不同表达状态之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**乳腺癌的高分辨率 DCE-MRI 定量参数值与预后因子(PR、Ki-67)之间具有一定的相关性,提示其在乳腺癌的个体化治疗中具有潜在的应用价值。

【关键词】 乳腺癌; 磁共振成像; 动态增强扫描; 免疫组化检查; 预后因子

【中图分类号】 R737.9; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)01-0030-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.01.006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Correlation of pharmacokinetic parameters with prognostic factors of breast cancers: a retrospective study in dynamic contrast-enhanced MRI with CAIPIRINHA-Dixon-TWIST-VIBE technique WU Feng, LI Ya-guang, HU Yi-qi, et al. Department of Radiology, Hubei Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Hubei 441021, China

【Abstract】 Objective: To investigate the correlation between prognostic factors and hemodynamic parameters of breast cancer using dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) based on CAIPIRINHA-Dixon-TWIST-VIBE (CDT-VIBE) technique. **Methods:** A total of 96 patients with invasive ductal carcinoma (DCIS) confirmed by histopathology were enrolled in this study with their informed consent. All patients underwent breast DCE-MRI using a prototype CDT-VIBE sequence at a 3.0T MR scanner, 35 phases was scanned with acquisition time of 11.24s in each phase and spatial resolution of $1.0\text{ mm} \times 1.0\text{ mm} \times 1.5\text{ mm}$. Hemodynamic parameters of breast lesions including volume transfer constant between extracellular extravascular space (EES) and plasma (K^{trans}), constant flux rate between EES and plasma (K_{ep}) and EES volume per unit volume of tissue (V_e) were then calculated using the functional Tissue 4D software. The prognostic factors including estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), Ki-67, human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) were obtained from histopathological reports. Single-sample K-S test and paired t -test with Bonferroni correction were used for statistical analysis. **Results:** K^{trans} and K_{ep} values were higher in PR-negative

作者单位: 441021 湖北,襄阳市中心医院,湖北文理学院附属医院放射科(武峰);河北,河北医科大学第一附属医院放射科(李亚光);430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科(胡益祺、艾涛、夏黎明)

作者简介: 武峰(1974—),男,湖北襄阳人,硕士,副主任医师,主要从事骨骼肌肉及胸部影像学研究工作。

通讯作者: 胡益祺, E-mail: huyiqi199248@163.com

tumors ($n=28$) than those in PR-positive tumors ($n=42$) with statistically significant difference (0.40 ± 0.16 vs 0.32 ± 0.11 , 0.96 ± 0.26 vs 0.81 ± 0.26 ; both $P < 0.05$). However, no significant difference of V_e values was showed between PR-negative and PR-positive tumors. K^{trans} , K_{ep} and V_e values in Ki-67 negative tumors ($n=22$) were lower when compared to Ki-67 positive tumors ($n=48$) with statistically significant difference (0.39 ± 0.14 vs 0.27 ± 0.11 , 0.93 ± 0.26 vs 0.76 ± 0.27 , 0.44 ± 0.11 vs 0.38 ± 0.10 ; all $P < 0.05$). The other prognostic factors (ER and HER-2) showed no significant difference in quantitative parameters (K^{trans} , K_{ep} , V_e) between positive and negative group. **Conclusion:** Significant correlations exists between quantitative parameters (K^{trans} , K_{ep}) of high spatial and temporal resolution DCE-MRI and prognostic factors (PR, Ki-67) in breast cancers. These imaging tools may provide a non-invasive method for evaluating the efficacy of neoadjuvant therapy.

【Key words】 Breast cancer; Magnetic resonance imaging; Dynamic contrast-enhanced scanning; Immunohistochemical examination; Prognostic factors

相对于传统的乳腺癌预后指标,雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)和细胞增殖抗原标记物(Ki-67)等预后因子越来越多的应用于患者治疗方案的制订和疗效的评估^[1]。ER、PR 和 HER-2 等预后因子与乳腺肿瘤生长方式、生长速度、恶性程度等生物学行为密切相关,其存在和表达可以进一步引起组织病理学改变。因此,准确获取肿瘤细胞的分子标记物的特征对乳腺癌的临床决策起着重要作用。目前,临床上通常采用空心针穿刺活检术或手术后多点取材的方法获得乳腺肿瘤的生物标记或分子分型特征。但是,由于取样数量和部位的限制及肿瘤异质性的存在,对最具进展性、高度侵袭性的区域有可能漏检^[2]。

动态增强磁共振成像借助血管内对比剂和磁共振快速采集技术,通过适当的药代动力学模型,可获得反映病灶血流灌注和血管通透性的定量参数(K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e),从而能全面、无创地反映肿瘤内不同区域组织细胞的生物学行为。本研究拟采用高时间和空间分辨率的 DCE-MRI 技术,初步探讨血流动力学定量参数与乳腺癌预后因子之间的关系。

材料与方法

1. 临床资料

回顾性分析 2014 年 12 月—2016 年 7 月在本院行 DCE-MRI 检查且经手术病理证实的 96 例浸润性乳腺癌患者的病例资料。所有病灶经手术切除并进行组织病理及免疫组化检查。将病灶坏死范围较大(3 例)、直径小于 1 cm(5 例)和呈非肿块样强化(7 例)及 MR 图像上运动伪影严重(2 例)病例剔除,最终 71 例患者(71 个病灶)被纳入本研究。

患者年龄 19~65 岁,中位年龄 48 岁;病灶最大径

10~92 mm,中位值 41 mm。病理结果显示,ER 阳性 44 例(63.8%),阴性 25 例(36.2%);PR 阳性 42 例(60.9%),阴性 27 例(39.1%);Her-2 阳性 25 例(36.2%),阴性 45 例(63.8%);Ki-67 阳性 48 例(69.6%),阴性 22 例(30.4%)。

2. 检查方法

使用 Siemens Skyra 3.0T MR 扫描仪和 4 通道乳腺专用相控阵线圈。患者取俯卧位,双乳自然悬垂于线圈内。扫描方案如下。①常规三平面定位像;②横轴面脂肪抑制 FSE T_2WI :TR 3700 ms,TE 101 ms,视野 320 mm×320 mm,层厚 4.0 mm,扫描时间 2 min 6 s;③多反转角 T_1 -mapping:TR 5.40 ms,TE 2.46/3.69 ms,TA 1 min 5 s,视野 320 mm×320 mm,层厚 1.5 mm,反转角 $2^\circ/14^\circ$;④基于 CDT-VIBE 的 DCE-MRI:TR 5.4 ms,TE 2.46/3.69 ms,视野 320 mm×320 mm,反转角 9° ,层厚 1.5 mm,空间分辨率 1.0 mm×1.0 mm×1.5 mm,11.2 s/期,共扫描 35 期,总扫描时间为 7 min 20 s。扫描 3 期后,由高压注射器经肘静脉注入钆双胺注射液(欧乃影,Gd-DTPA-BMA),剂量 0.1 mmol/kg,注射流率 2.5 mL/s,随后以相同流率注射 20 mL 生理盐水冲管。

3. 图像后处理

将 T_1 -mapping 及 35 期 DCE-MRI 图像传到系统工作站,选择 Tissue 4D 软件进行数据后处理。采用 Tofts 双室药代动力学模型,并选取人群平均动脉输入函数(population arterial input function)进行计算,获得以下血流动力学参数:①容量转移常数(inflow transfer constant, K^{trans}),代表对比剂从血浆(中央室)渗漏到外周室的转运系数,单位为 min^{-1} ;②再分布常数(outflow rate constant, K_{ep}),代表对比剂从外周室返回中央室的速率常数;③血管外细胞外间隙容积比(the extravascular space volume per unit volume of tissue, V_e),每单位体积组织内血管外细胞外间隙的

大小。 K^{trans} 、 K_{ep} 和 V_e 三者关系满足下式： $V_e = K^{trans} / K_{ep}$ 。ROI 的选取及基本要求：选择每个病灶的最大层面及其相邻层面，共三个层面，手动沿病灶边缘勾划感兴趣区，避开病灶内明显坏死区及血管、钙化灶，尽可能地包含整个病灶。取三个层面的平均值作为最后参数值。

4. 免疫组化分析

采用常规免疫组化 SP 法对 ER、PR、Her-2 和 Ki-67 进行检测。参照 2010 年《ASCO/CAP 乳腺癌激素受体 IHC 检测指南》^[3]，ER 和 PR 评估方法：肿瘤细胞核 $\geq 1\%$ 为阳性， $< 1\%$ 为阴性；Her-2 的评判标准：（-）和（+）为 Her-2 阴性，（++）为 Her-2 阳性，（+++）为 Her-2 可疑阳性，需进一步行 FISH 检测，FISH 结果显示基因扩增则为 Her-2 阳性，反之则为阴性^[4]。参照 2011 年 St. Gallen 国际乳腺会议确定标准，在高倍镜下，计算任意 10 个视野的阳性细胞数所占比例的平均值：阳性细胞百分比 $< 14\%$ 为低表达， $\geq 14\%$ 为高表达^[5]。

5. 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。对计量资料进行正态性检验。采用独立样本 t 检验比较 ER、PR

和 Her-2 阴性和阳性组间及 Ki-67 高、低表达组间定量参数的差异。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

统计分析结果显示， K^{trans} 、 K_{ep} 和 V_e 测量值均符合正态分布。各项预后因子的不同表达情况下血流动力学参数值及统计分析结果见表 1~4。

表 1 不同表达状态 ER 组的血流动力学参数分析

指标	阳性	阴性	t 值	P 值
K^{trans}	0.36 ± 0.17	0.34 ± 0.12	0.291	0.772
K_{ep}	0.93 ± 0.31	0.84 ± 0.25	1.373	0.174
V_e	0.39 ± 0.09	0.43 ± 0.11	1.677	0.098

表 2 不同表达状态 PR 组的血流动力学参数分析

指标	阳性	阴性	t 值	P 值
K^{trans}	0.40 ± 0.16	0.32 ± 0.11	2.537	0.013
K_{ep}	0.96 ± 0.26	0.81 ± 0.26	2.365	0.021
V_e	0.42 ± 0.09	0.43 ± 0.12	0.054	0.957

表 3 不同表达状态 Her-2 组的血流动力学参数分析

指标	阳性	阴性	t 值	P 值
K^{trans}	0.34 ± 0.10	0.37 ± 0.19	0.567	0.575
K_{ep}	0.87 ± 0.24	0.87 ± 0.32	0.090	0.929
V_e	0.41 ± 0.10	0.44 ± 0.12	0.861	0.392

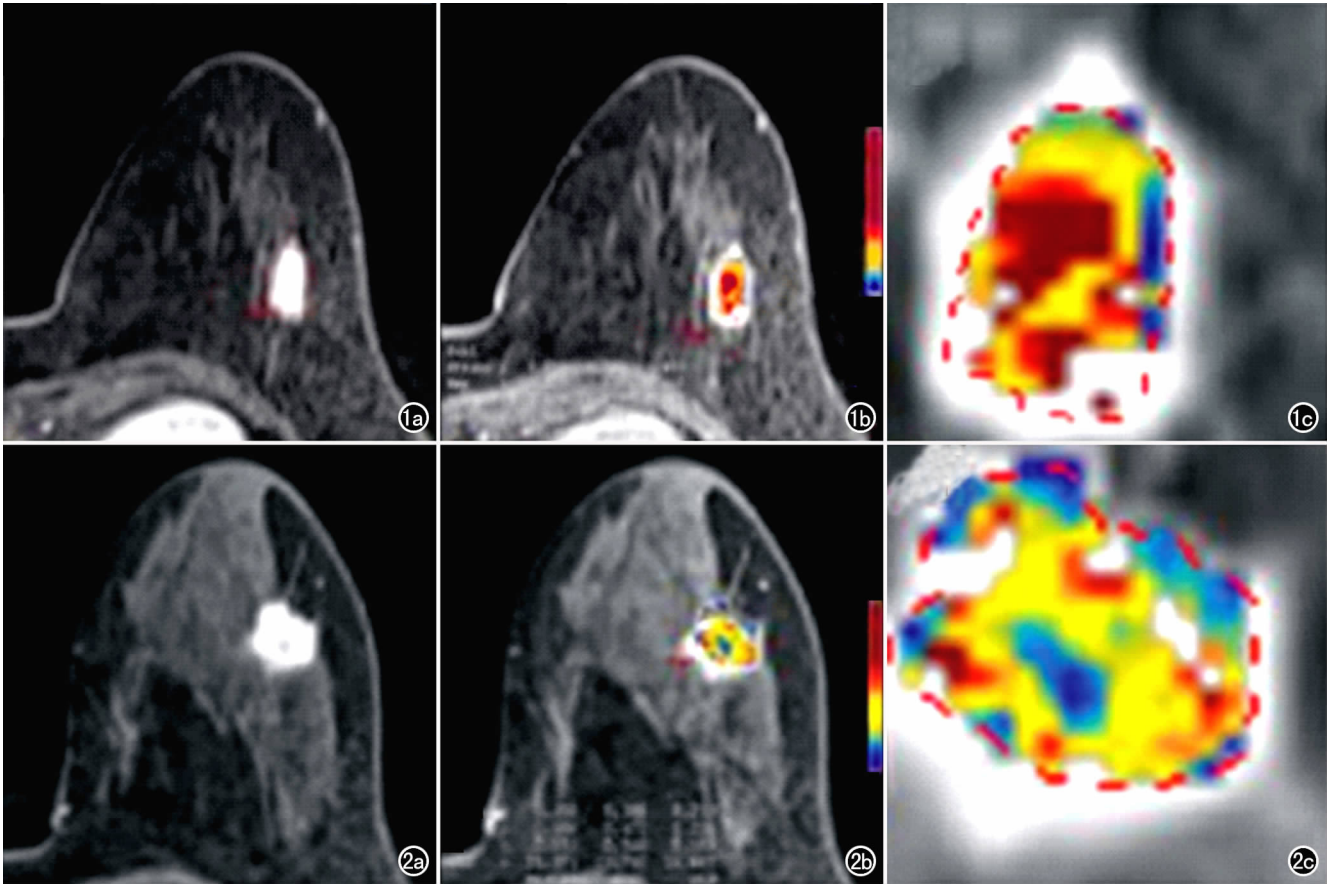


图 1 左乳浸润性乳腺癌 (PR-)。a) 乳腺动态增强图像；b) 定量参数图 ($K^{trans} = 0.651\text{min}^{-1}$, $K_{ep} = 1.413\text{min}^{-1}$, $V_e = 0.452$)；c) 伪彩图。图 2 左乳浸润性乳腺癌 (PR+)。a) 乳腺动态增强图像；b) 定量参数图 ($K^{trans} = 0.344\text{min}^{-1}$, $K_{ep} = 0.638\text{min}^{-1}$, $V_e = 0.534$)；c) 伪彩图。

表 4 不同表达状态 Ki-67 组的血流动力学参数分析

指标	阳性	阴性	t 值	P 值
K ^{trans}	0.27±0.11	0.39±0.14	3.296	0.002
K _{ep}	0.76±0.27	0.93±0.26	2.545	0.013
V _e	0.38±0.10	0.44±0.11	2.032	0.046

PR 阴性组中乳腺癌病灶的 K^{trans}、K_{ep} 值显著高于 PR 阳性组(图 1~2),差异有统计学意义($P<0.05$);而两组之间 V_e 值的差异无统计学意义($P>0.05$)。Ki-67 低表达组的 K^{trans}、K_{ep} 和 V_e 值均显著低于 Ki-67 高表达组,组间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。ER 及 Her-2 不同表达状态组间 K^{trans}、K_{ep} 和 V_e 值的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

DCE-MRI 是一种反映组织微循环血流灌注情况的成像技术,其信号的变化可用药代动力学模型转化为对比剂浓度,计算后可获得反映血流动力学特征的定量参数,从而能够无创、准确地反映病灶内不同组织细胞的生物学行为^[6-7]。

临床上通常采用 ER 和 PR 作为指导乳腺癌的内分泌治疗及评估预后的指标。ER 和 PR 阳性的患者可以接受内分泌治疗,疗效和预后较好,生存率高^[8]。本研究结果显示,ER 阴性组与阳性组之间各项血流动力学参数的差异无统计学意义,而 PR 阴性组的 K^{trans} 和 K_{ep} 明显高于 PR 阳性组($P<0.05$),提示 PR 阴性的乳腺癌,肿瘤微血管生长快,血管内皮细胞发育不完善,微血管通透性增加,对比剂在中央室和周围室之间交换速度增加。临床上,PR 表达状况通常作为辅助 ER 预测乳腺癌内分泌治疗疗效的指标。但也有研究结果显示 PR 的表达状态不仅仅接受 ER 的激活,还受 cAMP 介导的其它通路的调节^[9]。本研究结果显示,与 PR 阳性组相比,PR 阴性组中肿瘤新生血管更丰富,其 K^{trans} 和 K_{ep} 值较高。

HER-2 是评估乳腺癌预后的独立性因素之一,属于表皮生长因子受体,与乳腺癌进展及预后有着密切关系^[10]。因此,HER-2 阳性者易发生肿瘤转移,患者的预后较差。另外。临床上常根据 HER-2 的表达状况选择用药方案,对 HER-2 阳性患者进行曲妥珠单抗药物靶向治疗。本研究显示 HER-2 阴性和阳性组间血流动力学参数的差异均无统计学意义,而这可能是因为 HER-2 的作用途径与肿瘤进展过程中微血管的生成无明显相关性^[11]。

Ki-67 抗原为细胞核内增殖相关蛋白,是判断肿瘤细胞活性增殖活性及预后的指标。有研究表明,Ki-67 高表达者发生肿瘤复发的可能性大,患者预后不佳^[12]。本研究结果显示,Ki-67 高表达者的 K^{trans}、K_{ep}

和 V_e 值明显高于 Ki-67 低表达者。这可能提示 Ki-67 高表达者乳腺癌病灶内微血管密度高,血管壁通透性增加,局部血供丰富。

虽然 DCE-MRI 定量参数在一定程度上与乳腺癌预后因子具有良好的相关性,但是其结果受扫描技术的影响较大,不同研究者之间的结论存在较大的差异^[13]。其中,时间分辨率是影响动态增强 MRI 定量参数及其诊断效能的重要因素^[14];高时间分辨率序列采样频率增高,因此所获得的定量参数能更真实地反映组织血流动力学特征。目前临床实践中,DCE-MRI 常采用 3D GRE 序列,其优势在于具有较高的空间分辨率,有利于乳腺病灶内部细微结构的观察和小病灶的检出;然而,其时间分辨率一般较低(60~90 s/期),无法真实描述病灶内血流动力学的流入曲线,显著降低 DCE-MRI 定量分析的准确性^[15]。而此项技术的局限性是时间分辨率的提高会导致扫描序列的空间分辨率降低。郝雯等^[16]的研究显示,时间分辨率的降低会引起部分组织的信号数据失真,时间分辨率在 24s 以上基本上能获取稳定的血流动力学参数值。本研究中采用基于并行采集技术(controlled aliasing in parallel imaging results in higher acceleration, CAIPIRINHA)、水脂分离技术(Dixon)及随机轨迹时间分辨成像技术(time-resolved imaging with interleaved stochastic trajectories, TWIST)结合的容积插入法屏气扫描(volumetric interpolated breath-hold examination, VIBE)技术(简称 CDT-VIBE),从而实现了超快速(11.2 s/期)、高空间分辨率(1.0 mm×1.0 mm×1.5 mm)扫描^[17]。这样所获取的 DCE-MRI 定量参数更能反映病灶的血流动力学特征,提高定量分析的准确性和可靠性。

本研究仍存在不足之处:①仅采用了经典的 Tofts 两室模型,而与采用其它模型得出的结论是否有差异还需要进一步证实;②受限于空间分辨率的影响,本研究采用 Population AIF 进行定量分析,在一定程度上降低了研究结果的准确性和敏感性;③本研究仅采用均值分析对不同样本之间的差异进行比较,缺乏相关关系或回归分析,不能真实反映定量参数与乳腺癌预后因子之间相关性的大小。鉴于本研究中采用的序列是一项 DCE-MRI 新技术,对其测量的血流动力学参数与预后因子的相关性进行了初步探讨,在后面的工作中我们将进一步完善实验设计和方法,争取更准确地评估 DCE-MRI 与乳腺癌预后因子之间的相关性。

综上所述,采用超快速、同步水脂分离的高空间分辨率扫描技术(CDT-VIBE)DCE-MRI 获得的血流动力学定量参数能在一定程度上反映乳腺癌肿瘤细胞分

子标记物的表达水平,将有可能为进一步完善乳腺癌的分子分型以及疗效预测、评估提供了新的方法。

参考文献:

- [1] Bae MS, Moon WK, Chang JM, et al. Mammographic features of calcifications in DCIS; correlation with oestrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status[J]. Eur Radiol, 2013, 23(8):2072-2078.
- [2] Chung GG, Zerkowski MP, Ghosh S, et al. Quantitative analysis of estrogen receptor heterogeneity in breast cancer[J]. Lab Invest, 2007, 87(7):662-669.
- [3] Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, et al. American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. J Oncol Pract, 2010, 6(4):195-197.
- [4] Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(31):3997-4013.
- [5] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. Ann Oncol, 2011, 22(8):1736-1747.
- [6] 杜铁桥, 丁宝芝, 桑春玉, 等. 乳腺 MRI 动态增强对良恶性病变的鉴别价值[J]. 放射学实践, 2009, 24(2):170-174.
- [7] 胡益祺, 李嫣, 冯梦丹, 等. RSNA2016 乳腺影像学[J]. 放射学实践, 2017, 32(2):102-109.
- [8] Hwang SH, Park DJ, Jee YS, et al. Risk factors for operative complications in elderly patients during laparoscopy-assisted gastrectomy[J]. J Am Coll Surg, 2009, 208(2):186-192.
- [9] Iwase H, Greenman JM, Barnes DM, et al. Sequence variants of the estrogen receptor (ER) gene found in breast cancer patients with ER negative and progesterone receptor positive tumors[J]. Cancer Lett, 1996, 108(2):179-184.
- [10] Hayes DF, Yamauchi H, Broadwater G, et al. Circulating HER-2/erbB-2/c-neu (HER-2) extracellular domain as a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer: cancer and leukemia group B study 8662[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(9):2703-2711.
- [11] 韦苇, 谢东, 苏丹柯, 等. 乳腺癌 MRI 非形态学特征与 C-erbB-2 表达的相关性研究[J]. 磁共振成像, 2014, 5(4):269-273.
- [12] Hanprasertpong J, Tungsinnunkong K, Chichareon S, et al. Correlation of p53 and Ki-67 (MIB-1) expressions with clinicopathological features and prognosis of early stage cervical squamous cell carcinomas[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2010, 36(3):572-580.
- [13] Lee HS, Kim SH, Kang BJ, et al. Perfusion parameters in dynamic contrast-enhanced MRI and apparent diffusion coefficient value in diffusion-weighted MRI: association with prognostic factors in breast cancer[J]. Acad Radiol, 2016, 23(4):446-456.
- [14] El Khouli RH, Macura KJ, Barker PB, et al. Relationship of temporal resolution to diagnostic performance for dynamic contrast enhanced MRI of the breast[J]. J Magn Reson Imaging, 2009, 30(5):999-1004.
- [15] Kuhl CK, Schild HH, Morakkabati N. Dynamic bilateral contrast-enhanced MR imaging of the breast: trade-off between spatial and temporal resolution[J]. Radiology, 2005, 236(3):789-800.
- [16] 郝雯, 赵斌, 王光彬, 等. 乳腺动态增强 MRI 时间分辨率对乳腺良、恶病变药代动力学定量参数及诊断效能的影响[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(11):823-827.
- [17] Michaely HJ, Morelli JN, Budjan J, et al. CAIPIRINHA-Dixon-TWIST (CDT)-volume-interpolated breath-hold examination (VIBE): a new technique for fast time-resolved dynamic 3-dimensional imaging of the abdomen with high spatial resolution [J]. Invest Radiol, 2013, 48(8):590-597.

(收稿日期:2018-04-25 修回日期:2018-07-05)