

不同表观扩散系数与乳腺癌淋巴管侵犯的相关性研究

周霖, 熊亮

【摘要】 目的:探讨不同表观扩散系数(ADC)与乳腺癌淋巴管侵犯(LVI)的相关性。**方法:**对本院 87 例乳腺癌患者的磁共振及临床病理资料进行回顾性分析。所有患者均行常规磁共振成像以及扩散加权成像(DWI);分别测量并获取乳腺癌病灶最小 ADC 值(Tumor-ADC_{min})、瘤周腺体最大 ADC 值(Peritumor-ADC_{max}),并计算两者比值 ADC_{ratio}。以术后病理结果为金标准,分别比较 LVI 阳性组以及 LVI 阴性组 Tumor-ADC_{min}、Peritumor-ADC_{max}及 ADC_{ratio}的差异。**结果:**87 例乳腺癌患者,其中 LVI 阳性 51 例,阴性 36 例。LVI 阳性组 Tumor-ADC_{min} 值低于 LVI 阴性组($t=3.311, P=0.001$),分别为 $(0.91 \pm 0.26) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.13 \pm 0.37) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;LVI 阳性组 Peritumor-ADC_{max} 值高于 LVI 阴性组($t=-2.054, P=0.043$),分别为 $(1.57 \pm 0.31) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.44 \pm 0.29) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;LVI 阳性组 ADC_{ratio} 值亦高于 LVI 阴性组($t=-4.532, P<0.001$),分别为 1.81 ± 0.43 、 1.38 ± 0.42 。**结论:**不同 ADC 值对乳腺癌 LVI 具有较高的预测价值,可为评估乳腺癌 LVI 提供参考依据。

【关键词】 表观扩散系数;乳腺癌;淋巴管侵犯

【中图分类号】 R445.2;R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)07-0788-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.07.014

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Correlations between different apparent diffusion coefficients and lymphatic invasion in the breast cancer

ZHOU Lin, XIONG Liang. Department of Radiology, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

【Abstract】 Objective: To explore the value of different apparent diffusion coefficients (ADC) in predicting lymphovascular invasion (LVI) of the breast cancer. **Methods:** The clinical and pathological data of 87 patients with breast cancer in our hospital were retrospectively analyzed. The minimum ADC value of tumors (Tumor-ADC_{min}) and the maximum ADC value of peritumor were measured, and the ratio of them (Peritumor-ADC_{max}/Tumor-ADC_{min}) was calculated, which were defined as the ADC_{ratio}. The differences of Tumor-ADC_{min}, Peritumor-ADC_{max} and ADC_{ratio} between LVI positive and negative group were compared. **Results:** Among 87 cases of the breast cancer, 51 cases were LVI positive and 36 cases were LVI negative. Tumor-ADC_{min} value in LVI positive group was lower than that in LVI negative group [$(0.91 \pm 0.26) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $(1.13 \pm 0.37) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $t=3.311, P=0.001$]. Peritumor-ADC_{max} value in LVI positive group was higher than that in LVI negative group [$(1.57 \pm 0.31) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $(1.44 \pm 0.29) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $t=-2.054, P=0.043$]. ADC_{ratio} value in LVI positive group was also higher than that in LVI negative group [(1.81 ± 0.43) vs (1.38 ± 0.42) , $t=-4.532, P<0.001$]. **Conclusion:** Different ADC values have high predictive value for LVI of the breast cancer, which may provide a reference for quantitative evaluation of LVI of the breast cancer.

【Key words】 Apparent diffusion coefficient; Breast cancer; Lymphovascular invasion

乳腺癌淋巴管侵犯(lymphovascular invasion, LVI)与乳腺癌瘤灶大小、前哨淋巴结转移等多种恶性生物学行为密切相关^[1-2],是导致乳腺癌预后不良的重

要危险因素。既往研究指出^[3-6],乳腺癌边缘发现 LVI 阳性,其肿瘤化疗、手术切除后复发或远处转移率将显著高于 LVI 阴性患者。可见 LVI 阳性对乳腺癌病情评估、治疗策略的制定以及远期预后的评估有着重要参考价值。

目前,对乳腺癌 LVI 的诊断主要是依赖于病理结果,由于穿刺组织的不足、穿刺位置不准确等因素,会

作者单位:442000 湖北,十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)影像中心

作者简介:周霖(1982-),男,湖北十堰人,主治医师,主要从事胸部影像诊断工作。

通讯作者:熊亮, E-mail:2018zhoulin2018@sina.com

导致穿刺组织难以准确反映整个瘤灶的病理状态,易引起评判结果的偏差。磁共振信号差异能反映组织病理学特征,能通过影像学表现实现对微观病理变化的预测,以提供全局性、无创性的诊断信息,正逐渐成为精准医疗发展的一个趋势^[7-8]。扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)是乳腺癌应用比较成熟的磁共振功能序列, DWI 能够通过对组织水分子布朗运动进行监测,并以表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)对不同组织水分子扩散受限程度进行定量分析。ADC 值大小与乳腺癌辅助化疗效果^[9]、病理类型^[10]以及腋窝淋巴结转移^[11]等多种生物学行为密切相关。然而,将 ADC 值运用在乳腺癌 LVI 的预测研究国内尚鲜有文献报道,本研究旨在研究 DWI-ADC 值对浸润性乳腺癌 LVI 的预测价值。

材料与方法

1. 临床资料

收集湖北医药学院附属人民医院 2015 年 1 月—2018 年 1 月诊治的浸润性乳腺癌患者临床、病理学资料以及影像资料。纳入标准:①患者术前均行常规 MR 及 MR-DWI 检查;②患者行病灶手术切除后获取到病理确诊结果(病理类型);③ MR 检查时间与病灶手术切除时间相隔短于 2 周。排除标准:①患者合并其他恶性肿瘤;②患者影像资料或临床病理资料不齐全;③患者入院前行乳腺癌放化疗等相关性治疗。经过本研究入组标准严格筛选后,本研究共计纳入乳腺癌患者 87 例,其中 LVI 阳性 51 例,阴性 36 例,年龄 24~79(49.14±12.09)岁。

2. 磁共振扫描

所有影像学检查均在 3.0T 超导磁共振扫描仪(Skyra, Siemens, 德国)配合 4 通道乳腺专用线圈完成。磁共振扫描参数包括:脂肪抑制(FS) T₁WI (TE 5.0 ms, TR 9.0 ms), FS T₂WI (TE 4500 ms, TR 70 ms), FOV 32 cm×32 cm, 层厚 5 mm。MR-DWI 采用 EPI 序列: TE 8000 ms, TR 96 ms, b 值取 0、700 s/mm², 层厚 5 mm, 扫描时间 132 ms。增强扫描 FOV 34 cm×34 cm, 层厚 5 mm。动态增强扫描 TE 2.6 ms、TR 5.3 ms, FOV 34 cm×34 cm, 层厚 9 mm;经肘静脉注射对比剂(马根维显, 拜耳), 剂量 0.1 mmol/kg, 注射流率 2~3 mL/s。

3. 磁共振图像后处理及数据获取

由两名具有 10 以上影像诊断经验的影像科医师在未知病理结果的情况下进行独立阅片。仔细参照常 规 MR 图像(T₁WI、T₂WI 以及增强), 在工作站自动生成的 ADC maps 上手动勾画感兴趣区域(region of interest, ROI), 并获取不同的 ADC 值。具体方法如下:

①瘤灶最小 ADC 值, 参照文献^[12-13]报道的方法, 仔细避开较为明显的坏死、囊变层面, 选取到最佳病灶层面, 沿病灶边缘整体勾画 ROI, 记录最小 ADC 值, 定义为 Tumor-ADC_{min}。②瘤周腺体最大 ADC 值, 参照文献^[14]报道的方法, 对比 T₂WI 与 T₁WI 增强图像, 在 ADC 图上视觉观察到瘤周腺体组织 ADC 信号稍高处, 放置约 20 mm² 的 ROI, 测量 3 次取其均值, 定义为 Peritumor-ADC_{max}。③计算 ADC_{ratio}, ADC_{ratio} = Peritumor-ADC_{max}/ Tumor-ADC_{min}(图 1~4)。

4. 临床病理学资料评估

患者的临床病理资料包括:年龄、T 分期、前哨淋巴结转移、激素受体(ER、PR、HER2)、Ki-67 以及 LVI。对手术切除病理标本进行取材, 常规石蜡包埋切片, 并行 HE 染色;当显微镜下观察到淋巴管或小血管内存在癌细胞栓塞时, 定义为 LVI 阳性^[1-2]。

5. 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件包, 计数资料以率(%)表示, 采用 Person χ^2 检验对 LVI 阳性组与阴性组基线资料(T 分期、淋巴结转移、ER、PR、HER2、Ki-67)进行差异性检验。以 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行正态性分布检验, 符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用独立样本 *t* 检验对 LVI 阳性组与 LVI 阴性组 ADC 值进行差异性检验。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 基线资料的比较

LVI 阳性组与 LVI 阴性组的乳腺癌年龄、激素受体(ER、PR、HER2)差异无统计学意义(*P* > 0.05), 而 LVI 阳性组与 LVI 阴性组的 T 分期、淋巴结转移以及 Ki-67 表达差异有统计学意义(*P* < 0.05, 表 1)。

表 1 LVI 阳性与阴性乳腺癌患者的基线资料比较

变量	LVI 阳性 (n=51)	LVI 阴性 (n=36)	检验值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	48.61±11.93	49.89±12.44	0.485 ^a	0.629
T 分期			5.999 ^b	0.014
T1	29.4%(15)	55.6%(20)		
T2-3	70.6%(36)	44.4%(16)		
淋巴结转移			9.846 ^b	0.002
不存在	35.3%(18)	69.4%(25)		
存在	64.7%(33)	30.6%(11)		
激素受体			2.626 ^b	0.269
ER	27.5%(14)	36.1%(13)		
PR	37.3%(19)	44.4%(16)		
HER2	35.3%(18)	19.4%(7)		
Ki-67			14.103 ^b	<0.001
<14%	31.4%(16)	72.2%(26)		
≥14%	68.6%(35)	27.8%(10)		

注:^a代表 *t* 值;^b代表卡方值。

2. LVI 阳性组与 LVI 阴性组各 ADC 值的比较

LVI 阳性组 Tumor-ADC_{min} 值低于 LVI 阴性组(*t* = 3.311, *P* = 0.001); 乳腺癌 LVI 阳性 Peritumor-

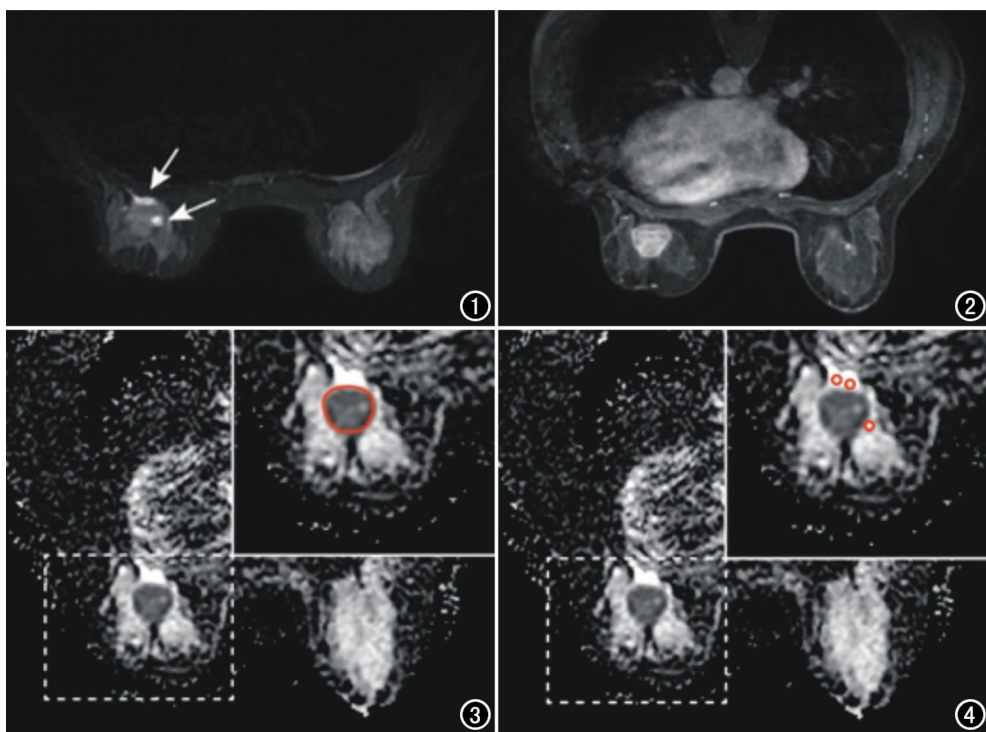


图 1 T_2 WI 示病灶呈稍高信号,病灶周围可见高信号区(箭)。图 2 T_1 WI 增强示瘤灶显著强化。图 3 沿着瘤灶边缘勾画 ROI,工作站自动生成 Tumor-ADC_{min}。图 4 对照 T_2 WI 与 T_1 WI 增强图像,在瘤灶周围 ADC 信号较高处放置 ROI,获取 Peritumor-ADC_{max}。

ADC_{max}值高于 LVI 阴性组($t = -2.054, P = 0.043$); LVI 阳性组 ADC_{ratio}值亦高于 LVI 阴性组($t = -4.532, P < 0.001$),见表 2。

表 2 LVI 阳性与 LVI 阴性组各 ADC 参数值的比较

参数	LVI 阳性 (n=51)	LVI 阴性 (n=36)	t 值	P 值
Tumor-ADC _{min} 值	0.91±0.26	1.13±0.37	3.311	0.001
Peritumor-ADC _{max} 值	1.57±0.31	1.44±0.29	-2.054	0.043
ADC _{ratio} 值	1.81±0.43	1.38±0.42	-4.532	<0.001

讨论

本研究结果显示乳腺癌 LVI 阳性与较高的 T 分期、淋巴结转移以及 Ki-67 高表达有关,与目前的主流研究结果相接近^[15-16]。MRI 对乳腺癌 LVI 的预测亦有相关文献报道,Macchini 等^[17]指出,在动态增强磁共振(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)征象上, LVI 阳性乳腺癌获取到的达峰时间(time to peak, TTP)更短。Cheon 等^[18]研究结果表明,乳腺癌 T_2 WI 序列上出现高信号瘤周水肿带是提示 LVI 的重要征象,并且 T_2 WI 瘤周水肿带与 LVI 同是乳腺癌术后复发的独立风险因子。

本研究通过对比乳腺癌 LVI 阳性组与阴性组 MR-DWI 各 ADC 值的研究发现, LVI 阳性组 Tumor-ADC_{min}值低于 LVI 阴性组。由于乳腺癌的生物学异

构性,造成整个瘤灶肿瘤细胞分布的不均匀,瘤灶内微小液化、囊变以及间质纤维化等不同病理成分均有可能干扰 ADC 值的测量结果;由于肿瘤细胞引起水分子扩散受限程度更明显,其 ADC 值也就更低,因此有学者提出 Tumor-ADC_{min} 能够更客观体现肿瘤细胞密集区,更真实反映肿瘤的恶性生物学行为^[12-13]。此外, Mori 等^[19]指出,乳腺癌 Ki-67 的高表达与较低的 ADC 值相对应,而 Ki-67 的高表达又与 LVI 阳性密切相关,这进一步证实了 LVI 阳性组 Tumor-ADC_{min} 值更低。另一方面,乳腺癌 LVI 阳性 Peritumor-ADC_{max} 值高于 LVI 阴性组;这可能与乳腺癌 LVI 造成的瘤周水肿有关。Cheon 等^[18]发现,当乳腺癌表现为较高的恶性生

物学行为时,会伴随较多新生脉管的生成,以促使癌细胞通过脉管途径发生潜在转移;由于瘤周新生脉管的未成熟、脉管癌栓脱落引起的阻塞等病理因素,易造成瘤周水肿带的形成;这将使得该瘤周区域水分子受限不显著,ADC 值将接近于最大,这也就解释了 LVI 阳性乳腺癌 Peritumor-ADC_{max} 值较高的原因。本研究还发现,乳腺癌 LVI 阳性组与阴性组的 ADC_{ratio} 值具有统计学差异,这可能与以下因素有关:通过公式 $ADC_{ratio} = \text{Peritumor-ADC}_{max} / \text{Tumor-ADC}_{min}$ 可以看出: LVI 阳性组分母更大、而分子更小; LVI 阴性组分母更小、而分子更大。因此, ADC_{ratio} 值在两组之间的可比性更强、差异性也就更大。其次, ADC 值并不是一个绝对的数值,其测量结果可以受磁共振场强、噪声强度、b 值、模数转换编码等因素的影响^[20]。因此, ADC_{ratio} 值作为一种相对数值,能够消除以上混杂因素对 ADC 值的干扰,能够更真实客观反映水分子扩散情况,从而起到标准化的作用,故而对乳腺癌 LVI 的诊断效能更优,与国外类似研究结果相接近^[21-22]。

本研究存在一定的局限性:首先,本研究属于单中心研究,并未对不同磁共振场强、机型以及 b 值选择等进行分层分析,因此可能与其他机构类似的研究存在一定范围的偏差。其次,本研究属于回顾性研究,入组

时间较短,病例数目尚显不足,有待在进一步研究中获取更细化、更丰富的科研成果。

综上所述,乳腺癌 LVI 与乳腺癌多种恶性生物学行为密切相关,MR-DWI 各 ADC 值与乳腺癌 LVI 存在较大的相关性。ADC 值为临床预测乳腺癌 LVI 提供了量化参考依据,当乳腺癌存在较大的 LVI 风险时,手术切除后浸润性癌残留可能性较大^[23],故此类患者手术方式难以选择保乳术,应该以乳腺癌根治术为主,必要时扩大手术切缘,以减少术后复发或远处转移等不良预后的风险^[24]。可见,本研究为 MRI 对乳腺癌病情与预后的判断丰富了理论依据,对指导乳腺癌患者的干预性治疗具有较高价值。

参考文献:

- [1] Reynders A, Brouckaert O, Smeets A, et al. Prediction of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node[J]. *Breast*, 2014, 23(4): 453-459.
- [2] Chue KM, Yong WS, Thihe AA, et al. Predicting the likelihood of additional lymph node metastasis in sentinel lymph node positive breast cancer: validation of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) nomogram[J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(2): 112-119.
- [3] Naoko M, Naoki H, Sachiko O, et al. A nomogram for predicting locoregional recurrence in primary breast cancer patients who received breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(8): 764-769.
- [4] Lin PH, Yeh MH, Liu LC, et al. Clinical and pathologic risk factors of tumor recurrence in patients with node-negative early breast cancer after mastectomy[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(6): 352-357.
- [5] Hamy AS, Lam GT, Laas E, et al. Lymphovascular invasion after neoadjuvant chemotherapy is strongly associated with poor prognosis in breast carcinoma[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 169(2): 1-10.
- [6] Liu YL, Saraf A, Lee SM, et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 157(3): 555-564.
- [7] Giardino A, Gupta S, Olson E, et al. Role of imaging in the era of precision medicine[J]. *Acad Radiol*, 2017, 24(5): 639-649.
- [8] 蒋新华, 李姣, 蔡宏民, 等. 乳腺癌 MRI 影像组学特征与分子标记物的相关性研究[J]. *放射学实践*, 2019, 34(2): 152-156.
- [9] 马晓雯, 罗娅红. MRI 对不同分子亚型乳腺癌 NAC 疗效评价的研究[J]. *放射学实践*, 2017, 32(6): 574-577.
- [10] 马风华, 赵泽华, 李莉, 等. 扩散加权成像对不同病理类型乳腺癌的鉴别诊断价值[J]. *放射学实践*, 2011, 26(3): 306-309.
- [11] 苟军. MRI 在乳腺癌腋窝前哨淋巴结转移的诊断价值[J]. *放射学实践*, 2018(6): 574-578.
- [12] Hahn SY, Ko EY, Han BK, et al. Role of diffusion-weighted imaging as an adjunct to contrast-enhanced breast MRI in evaluating residual breast cancer following neoadjuvant chemotherapy[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(2): 283-288.
- [13] 张卫, 苏丹柯, 罗宁斌, 等. MR 表观扩散系数不同测量方法对乳腺良恶性病变的鉴别诊断价值[J]. *实用放射学杂志*, 2015, (2): 215-218, 241.
- [14] 尹喜, 王成伟, 张林, 等. 用 ADC 差值法鉴别乳腺病灶的良恶性[J]. *实用放射学杂志*, 2014, (5): 770-773.
- [15] Shen SD, Zhong SZ, Wang CZ, et al. Correlation of lymphovascular invasion with clinicopathological factors in invasive breast cancer: A meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 17789-17795.
- [16] Shen S, Xiao G, Du R, et al. Predictors of lymphovascular invasion identified from pathological factors in Chinese patients with breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(2): 2468-2474.
- [17] Macchini M, Ponziani M, Iamurri AP, et al. Role of DCE-MR in predicting breast cancer subtypes[J]. *Radiol Med*, 2018, 23(10): 753-764.
- [18] Cheon H, Kim HJ, Kim TH, et al. Invasive breast cancer: prognostic value of peritumoral edema identified at preoperative MR imaging[J]. *Radiology*, 2018, 287(1): 68-75.
- [19] Mori N, Ota H, Mugikura S, et al. Luminal-type breast cancer: correlation of apparent diffusion coefficients with the Ki-67 labeling index[J]. *Radiology*, 2015, 274(1): 66-73.
- [20] Rosenkrantz AB, Oei M, Babb JS, et al. Diffusion-weighted imaging of the abdomen at 3.0 Tesla: image quality and apparent diffusion coefficient reproducibility compared with 1.5 Tesla[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(1): 128-135.
- [21] Mori N, Mugikura S, Takasawa C, et al. Peritumoral apparent diffusion coefficients for prediction of lymphovascular invasion in clinically node-negative invasive breast cancer[J]. *Eur Radiology*, 2016, 26(2): 331-339.
- [22] Igarashi T, Furube H, Ashida H, et al. Breast MRI for prediction of lymphovascular invasion in breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 107: 111-118.
- [23] Sioshansi S, Ehdaivand S, Cramer C, et al. Triple negative breast cancer is associated with an increased risk of residual invasive carcinoma after lumpectomy[J]. *Cancer*, 118(16): 3893-3898.
- [24] Torabi R, Hsu CH, Patel PN, et al. Predictors of margin status after breast-conserving operations in an underscreened population[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398(3): 455-462.

(收稿日期: 2018-12-10 修回日期: 2018-03-16)