

# 磁共振增强特征和 ADC 值与乳腺癌分子分型相关性的 logistic 分析

贾桂静, 龚静山, 陈超, 胡锦涛, 丁晖, 徐坚民

**【摘要】** 目的:探讨乳腺癌 MRI 增强特征和 ADC 值与分子分型之间的相关性。方法:90 例共 95 个乳腺癌病灶纳入本研究,并根据免疫组化结果分为 3 组:HR 组、TN 组和 Herb-2 组。比较各组间病灶的 MRI 增强特征及 ADC 值的差异。将有统计学意义的变量引入多分类 logistic 回归分析,寻找预测肿瘤分子特征的危险因素。结果:95 个病灶中 HR 组 61 个, TN 组 13 个, Herb-2 组 24 个。单因素分析结果显示,病灶的强化方式及乳腺背景实质强化(BPE)在各组间的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), ADC 值在不同组间差异无统计学意义。多分类 logistic 回归分析显示,与 Herb-2 组比较,HR 组倾向于肿块样强化( $OR = 4.594, 95\% CI: 1.368 \sim 15.427; P = 0.014$ ), BPE 为 2 级时,乳腺癌分子分型为 HR 的概率增加( $OR = 5.581, 95\% CI: 1.120 \sim 27.814; P = 0.036$ ), TN 组倾向于肿块样强化( $OR = 6.984, 95\% CI: 1.208 \sim 40.37; P = 0.030$ )。TN 组 ADC 值在 3 组中最低,但是 3 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:依据 MRI 增强特征鉴别乳腺癌分子亚型是可行的。

**【关键词】** 乳腺癌; 动态增强扫描; 磁共振成像; 分子分型; 表观扩散系数; Logistic 回归分析

**【中图分类号】** R737.9; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)12-1343-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.12.013

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Logistic analysis of correlaiton of enhanced MRI features and ADC value with molecular subtyping of breast cancer** JIA Gui-jing, GONG Jing-shan, CHEN Chao, et al. Department of Radiology, Shenzhen

People's Hospital, Guangdong 518020, China

**【Abstract】 Objective:** The aim of this study was to investigate the correlation between enhanced MRI features and ADC value with molecular subtyping of breast cancer. **Methods:** 95 lesions of 90 cases were included and divided into 3 groups based on immunohistochemical: HR group, TN group and Herb-2 group. Enhanced MRI features and ADC value were compared between any two groups. Variables with statistical significance were introduced into the multinomial logistic regression equation in search for the risk factors of predicting tumor molecular characteristics. **Results:** There were 61 cases in HR group, 13 in TN group and 24 in Herb-2 group out of 95 lesions. Univariate analysis showed a significant difference ( $P < 0.05$ ) between enhancement pattern and background parenchymal enhancement (BPE), and that there was no significant difference in ADC values between different groups. Multinomial logistic regression analysis indicated that HR group tended to appear as mass-like enhancement [ $OR = 4.594 (95\% CI: 1.368 \sim 15.427), P = 0.014$ ] compared with Herb-2 group. The probability of molecular subtyping to HR increased with BPE of grading 2 ( $OR = 5.581, 95\% CI: 1.120 \sim 27.814; P = 0.036$ ). TN group tended to appear as mass-like enhancement ( $OR = 6.984, 95\% CI: 1.208 \sim 40.37; P = 0.030$ ). TN group had the lowest ADC value in three groups but without significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** It is feasible to identify the molecular subtypes of breast cancer according to enhanced MRI characteristics.

**【key words】** Breast cancer; Molecular subtyping; Dynamic contrast-enhanced; Magnetic resonance imaging; Apparent diffusion coefficient; Logistic regression analysis

作者单位:518020 广东,深圳市人民医院放射科(贾桂静,龚静山,丁晖,徐坚民),病理科(胡锦涛);063000 河北,华北理工大学附属医院质控科(陈超)

作者简介:贾桂静(1975-),女,天津人,硕士研究生,副主任医师,主要从事乳腺及神经系统疾病诊断工作。

通讯作者:龚静山, E-mail: jshgong@sina.com

基金项目:深圳市科创委科技计划项目(JCYJ20150403101146280)

乳腺癌为一种高度异质性病变,有多种分子分型<sup>[1]</sup>,且其治疗反应和预后也不同,因此明确乳腺癌的分子分型对于为患者进行个性化治疗至关重要<sup>[2]</sup>。目前乳腺癌的分子分型主要依赖组织病理学检查,需要通过有创的手段,如手术或切检,获得足够量的组织细胞来进行免疫组化或基因检测,但是组织病理学检查耗时和昂贵,不适合反复进行;此外,依赖组织病理学检查获得的分子分型可能会存在抽样误差(sampling error),尤其是穿刺活检获得的组织学标本。MRI 已成为乳腺癌术前诊断、分期和术后或治疗后评价的首选影像学检查。利用乳腺癌 MRI 特征预测肿瘤的分子分型和治疗反应,已成为国内外研究的热点<sup>[3-10]</sup>。由于对乳腺癌分子特征和治疗反应的认识水平逐渐深入,2015 年起《St. Gallen 早期乳腺癌国际专家共识》将 HR+/Herb-2+ 组从 Lumia B 型中单独分出,指明其需进行靶向治疗<sup>[11]</sup>。本研究中依据免疫组化结果及临床诊治需求,将乳腺癌分为 HR+ 组(HR+/Herb-2-)、Herb-2+ 组(HR±/Herb-2+)和三阴性乳腺癌(TN)组(HR-/Herb-2-),探讨乳腺癌 MRI 增强特征和 ADC 值与分子分型的相关性。

## 材料与方法

### 1. 一般资料

将 2013 年 1 月—2017 年 6 月在本院收治且经病理证实为浸润性乳腺癌、临床和 MRI 资料完整的 99 例患者纳入分析,其中 3 例增强检查失败、6 例肿块最大径 < 1 cm 而被剔除,最终共 90 例患者纳入本研究,其中 26 例为多灶或多中心性乳腺癌(4 例为双侧乳腺癌),同侧多发病灶形态相同时选取最大病灶进行测量,双侧乳腺癌或同侧病灶形态不同时则分开测量,同一例患者只记录 1 个层面的背景实质强化(background parenchymal enhancement, BPE)状态。90 例患者共分析和记录了 95 个病灶的数据。患者年龄 23~68 岁,平均(43.69±9.10)岁。

### 2. 设备及检查方法

将 2013 年 1 月—2017 年 6 月在本院收治且经病理证实为浸润性乳腺癌、临床和 MRI 资料完整的 99 例患者纳入分析,其中 3 例增强检查失败、6 例肿块最大径 < 1 cm 而被剔除,最终共 90 例患者纳入本研究,其中 26 例为多灶或多中心性乳腺癌(4 例为双侧乳腺癌),同侧多发病灶形态相同时选取最大病灶进行测量,双侧乳腺癌或同侧病灶形态不同时则分开测量,同一例患者只记录 1 个层面的背景实质强化(background 使用 Siemens 1.5T Avanto 及 3.0T Skyra 磁共振扫描仪和乳腺专用线圈。受检者取俯卧位,双侧乳腺尽量包于线圈内,利用固定装置适当加压固定。

平扫序列包括横轴位 SE 序列 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI 及压脂 T<sub>2</sub>WI;动态增强扫描采用横轴位 3D FLASH T<sub>1</sub>WI 序列,行 6 期横轴位动态扫描及 1 期矢状位延迟扫描,扫描参数:TR 5.16 ms,TE 2.38 ms,翻转角 10°,视野 340 mm×340 mm,层厚 1.10 mm;多 b 值横轴位 DWI 扫描(b 值分别为 50、500、1000 和 1500 s/mm<sup>2</sup>);总扫描时间约 30 min。

### 3. 图像分析和数据测量

ADC 值测量:由 1 位具有 10 年乳腺影像诊断经验的医师对病灶进行测量,选取病灶扩散受限最明显的层面,在病灶实质内勾画 ROI,直径 0.2~0.5 cm,尽量避开肿瘤内的囊变、坏死区,ROI 大小根据病灶适当调整,同一病灶不同区域反复测量 3 次,取最低 ADC 值。

MRI 增强特征:依据 MRI BI-RADS 第 5 版标准<sup>[12]</sup>,评价内容包括背景实质强化(BPE)、强化方式及动态增强血流动力学指标。在增强后第 2 期减影图像上,根据乳腺正常实质强化程度,将 BPE 分为 4 级:1 级,几乎没有强化;2 级,有少量强化;3 级,呈中等强化;4 级,有显著强化。增强方式分为肿块样强化及非肿块样强化两类。血流动力学评估包括时间-信号强度曲线(TIC 曲线)类型、早期强化率及强化峰值。本研究中早期强化率及峰值的测量均在增强后第 2 个序列的增强图像上进行。

分子分型:参考 2015 年 St. Gallen 早期乳腺癌国际专家共识<sup>[11]</sup>,根据乳腺癌免疫组化检测结果,将患者分为 HR+ 组(HR+/Herb-2-)、Herb-2+ 组(HR±/Herb-2+)和 TN(三阴性乳腺癌)组(HR-/Herb-2-);本研究中 Ki-67 的临界值为 20%。

### 4. 统计学方法

本研究采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的定量资料,以均数±标准差格式表示,组间差异的比较采用单因素方差分析;定性资料以样本量(百分比)的形式表示,组间差异的比较采用交叉表卡方检验,期望频数不满足要求时采用确切概率法。最终以单因素方差分析筛选出的有统计学意义的变量作为自变量,以 3 组分子分型(HR, TN, Herb-2)作为因变量,建立多分类 Logistic 回归方程。所有统计学检验结果以 P<0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1. 分子分型和分组

95 个病灶经免疫组化法检测,HR 阳性且 Herb-2 阴性病灶(HR 组)61 个,三阴性乳腺癌(TN 组)13 个(其中浸润性导管癌 12 个,小叶癌 1 个),Herb-2 阳性而 HR 阴性或阳性病灶(Herb-2 组)21 个。

表1 三组间计量指标的比较

指标	3组均值	HR组	TN组	Herb-2组	F值	P值
ADC( $10^{-6}$ mm <sup>2</sup> /s)	851.39±266.94	877.76±308.71	784.18±202.60	816.43±134.29	0.888	0.415
早期强化率(%)	176.78±61.15	176.72±61.847	162.78±47.65	185.62±67.28	0.555	0.576
强化峰值	624.34±267.2	578.74±230.39	694.85±234.13	713.14±354.32	2.585	0.081

## 2. MRI特征与分子分型的相关性

MRI特征与分子分型的相关性的单因素方差分析结果见表1,  $\chi^2$  检验结果见表2, 典型图像见图1~4。强化方式(肿块和非肿块样强化)和BPE在不同分子分型间的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 三组间增强特征相关指标的比较

指标	HR	TN	Herb-2	合计	P值
强化方式					0.048 <sup>b</sup>
肿块强化	46	10	10	66	
非肿块强化	15	3	11	29	
TIC曲线					0.419 <sup>a</sup>
1型	1	1	1	3	
2型	35	5	12	52	
3型	25	7	8	40	
BPE					0.034 <sup>a</sup>
1级	6	0	5	11	
2级	25	3	4	32	
3级	17	3	4	24	
4级	9	7	6	22	

注:<sup>a</sup>采用“确切概率法”进行组间比较。<sup>b</sup>采用卡方检验。

多分类 logistic 回归分析结果见表3。与 Herb-2 组比较, HR 组倾向表现为肿块样强化(OR=4.594, 95%CI:1.368~15.427;  $P=0.014$ ); 且两组间 BPE 差异有统计学意义( $P=0.036$ ), BPE 为 2 级时, 乳腺癌分子分型为 HR+ 的概率增加。与 Herb-2 组比较, TN 组倾向于肿块样强化(OR=6.984, 95%CI:1.208~40.37,  $P=0.030$ )。最终建立多分类 logistic 回归方程:  $\text{logit}(P1/P3) = -0.441 + 1.525 \times \text{强化方式} - 0.299 \times \text{BPE1级} + 1.719 \times \text{BPE2级} + 1.139 \times \text{BPE3级}$ 。  $\text{logit}(P2/P3) = -2.028 + 1.944 \times \text{强化方式}$ , 其中  $p1/p3$  是 HR 型相对于 Herb-2 型发生的概率,  $p2/p3$  是 TN 型相对于 Herb-2 型发生的概率。

表3 多分类 logistics 分析结果

	P值	B值	OR值
HR+组			
截距	0.536	-0.441	—
强化方式*	0.014	1.525	4.594
BPE 1级	0.744	-0.299	0.741
BPE 2级*	0.036	1.719	5.581
BPE 3级	0.177	1.139	3.125
BPE 4级	—	0 <sup>b</sup>	—
TN组			
截距	0.060	-2.028	—
增强方式*	0.030	1.944	6.984
BPE 1级	—	-21.324	0.000
BPE 2级	0.497	-0.705	0.494
BPE 3级	0.391	-0.888	0.412
BPE 4级	—	0 <sup>b</sup>	—

注:\*与 Herb-2 组之间的差异有统计学意义( $P < 0.05$ );<sup>b</sup>因为此参数冗余,所以将其设为 0。

## 讨论

近年来随着 DNA 芯片技术的广泛开展和临床应用,使得临床对肿瘤的分子特征有更深入的认识<sup>[13]</sup>。由于乳腺癌具有较高的异质性,相同组织病理学类型和分期的肿瘤可能具有不同的预后和治疗反应,而肿瘤的分子特征是影响患者预后和对治疗反应的重要因素,因此,明确肿瘤的分子分型有利于临床开展个性化治疗。肿瘤的基因检测不仅费时和价格昂贵,而且不能克服组织学标本带来的抽样误差和反映异质性较高的乳腺癌的全貌,因此,在临床应用中存在一定的局限性。MRI 以其无创、无辐射和优良的软组织和空间分辨力等优点,成为乳腺癌术前诊断和分期、术后随访及治疗反应评价的首选影像学手段。因此,利用 MRI 特征探索乳腺癌的分子特征,为临床个性化治疗提供决

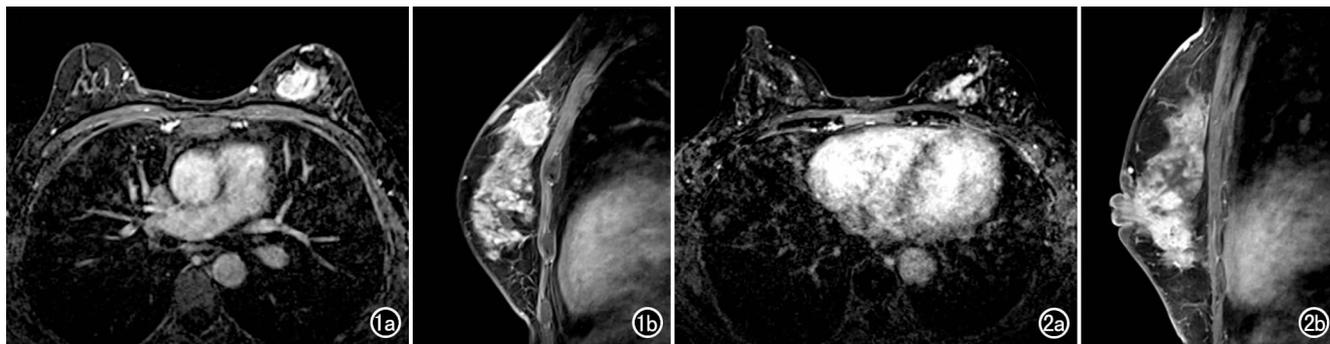


图1 女,43岁,HR阳性乳腺癌患者。a)增强扫描第2期横轴面图像,显示左乳内上不规则形肿块,强化不均匀,BPE 4级;b)增强扫描延迟期矢状面图像,显示肿块边缘有毛刺。图2 女,48岁,Herb-2阳性、HR阳性乳腺癌患者。a)增强扫描第2期横轴面图像,显示左乳内下象限病灶呈非肿块样强化,BPE 3级;b)增强扫描延迟期矢状面图像,显示乳腺内非肿块样强化病灶呈段状分布。

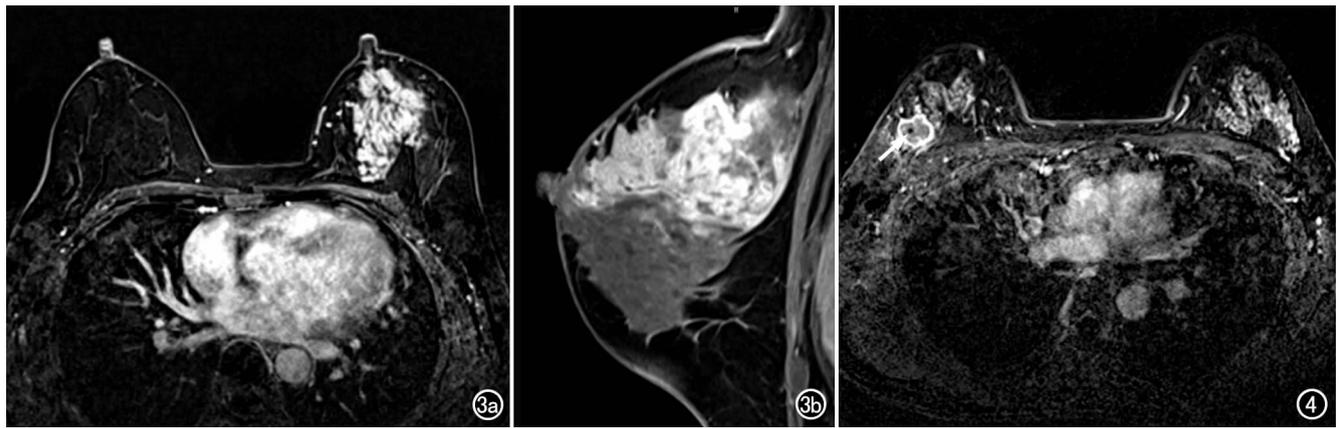


图3 女,53岁,Herb-2阳性/HR阴性乳腺癌患者。a)增强扫描第2期横轴面图像,显示左乳上部非肿块样强化病灶,BPE 1级;b)增强扫描延迟期矢状面图像,显示非肿块样强化病灶呈段状分布。

图4 女,40岁,TN型乳腺癌患者。增强扫描第5期横轴面图像,显示右乳外上象限内肿块,边缘明显环形强化,内部强化均匀、因对比剂流出呈较低信号,肿块内点样低信号(箭)为穿刺后该变,BPE 3级。

策支持具有重要意义。

本研究通过采用对临床治疗方案具有指导意义的HR+型、Herb-2+型及TN型乳腺癌三种分组方法,比较不同组间乳腺癌的MRI特征,95个病灶中,早期强化率、强化峰值及TIC曲线在各组间的差异均无统计学意义,而增强后表现为肿块或非肿块样强化的比例,在三组间的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。本研究结果表明,与Herb-2+型乳腺癌比较,HR+型主要表现为肿块强化和2型BPE,TN型乳腺癌主要表现为肿块样强化;与HR型及TN型乳腺癌相比,Herb-2+乳腺癌多表现为非肿块强化。本组结果与文献报道基本一致<sup>[14-15]</sup>。上述结果可能与不同类型的肿瘤生长方式不同有关。Tot<sup>[16]</sup>认为早期Herb-2阳性乳腺癌为典型的小叶生长模式,通常呈弥漫性生长,且更易伴随导管内原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS),而DCIS的典型表现即为非肿块样强化,以此方法区分Herb-2阳性与阴性肿瘤简单有效。

本研究中,另一MRI增强特征BPE在Herb-2+组与HR+组的差异有统计学意义。Herb-2组中BPE 1级的例数为5例,高于2和3级BPE的例数(分别为4例),而HR组中BPE 1级的例数(6例)明显少于2和3级BPE(分别为25和17例)。BPE实际是腺体组织活动性的反应,BPE程度与激素水平关系密切。有学者推测BPE程度的增加可能提示患激素受体阳性肿瘤的风险增加,本研究结果支持这一推测。与Herb-2组比较,当BPE的级别升高,乳腺癌分子分型为HR的概率增加<sup>[17-19]</sup>。

此外,虽然本研究中ADC值在不同分子分型组间的差异无统计学意义,但TN组的ADC值低于其它2组,与kato等<sup>[20]</sup>的结果相似,他进一步将TN组患

者又分为导管型及特殊型乳腺癌2个亚组,发现导管型的最小ADC值明显低于特殊型及其它各型,认为这与导管型TN恶性程度高有关。本研究中TN组中除1例为特殊型外,其余均为导管癌,因此基本就是反映了导管型TN的ADC水平,符合kato等<sup>[20]</sup>的研究结果。

本研究为回顾性研究,有一定不足之处:样本量较小,可能存在病例选择的偏倚;其次,对于其它强化特征(形状、边缘、内部强化特征等)未进行研究,尚有待在今后的研究中进一步深入;最后,本研究中TN型乳腺癌患者的例数较少,可能是导致3组间ADC值差异无统计学意义的原因,有待今后扩大样本量进一步深入研究。

综上所述,不同乳腺癌分子分型间的MRI增强特征存在差别,用肿块或非肿块增强方式鉴别Herb-2型及非Herb-2型乳腺癌简单有效,与Herb-2+型相比,高级别BPE与HR+乳腺癌相关;虽然本研究中ADC值在不同分子分型组间的差别无统计学意义,但TN组的ADC值低于其它2组。MRI特征与乳腺癌的分子特征之间可能有一定相关性,有助于HR+型、Herb-2+及三阴性乳腺癌的鉴别,能为临床乳腺癌患者的个性化治疗的决策提供指导。

#### 参考文献:

- [1] van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer[J]. Nature, 2002, 415(6871):530-536.
- [2] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors[J]. Nature, 2012, 490(7418):61-70.
- [3] 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.

- [4] 杨培,常晓丹,付姣慧,等. DCE-MRI 参考区域模型联合 DWI 对 luminal 型乳腺癌的应用研究[J]. 放射学实践, 2018, 34(7): 688-693.
- [5] Trop I, LeBlanc SM, David J, et al. Molecular classification of infiltrating breast cancer: toward personalized therapy [J]. *Radiographics*, 2014, 34(5): 1178-1195.
- [6] Grimm LJ, Johnson KS, Marcom PK, et al. Can breast cancer molecular subtype help to select patients for preoperative MR Imaging[J]. *Radiology*, 2015, 274(2): 352-358.
- [7] Yamamoto S, Maki DD, Korn RL, et al. Radiogenomic analysis of breast cancer using MRI: a preliminary study to define the landscape[J]. *AJR*, 2012, 199(3): 654-663.
- [8] Kim JY, Kim SH, Kim YJ, et al. Enhancement parameters on dynamic contrast enhanced breast MRI: do they correlate with prognostic factors and subtypes of breast cancers[J]. *Magn Reson Imaging*, 2015, 33(1): 72-80.
- [9] Macchini M, Ponziani M, Iamurri AP, et al. Role of DCE-MR in predicting breast cancer subtypes[J]. *Radiol Med*, 2018, 123(10): 753-764.
- [10] Bae MS, Seo M, Kim KG, et al. Quantitative MRI morphology of invasive breast cancer: correlation with immunohistochemical biomarkers and subtypes[J]. *Acta Radiol*, 2015, 56(3): 269-275.
- [11] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1533-1546.
- [12] American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). 5th ed[C]. Reston, VA: American College of Radiology, 2013.
- [13] Schena M, Shalon D, Davi RW; et al. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray [J]. *Science*, 1995, 270(5235): 467-470.
- [14] Navarro Vilar L, Alandete Germán SP, Medina García R, et al. MR imaging findings in molecular subtypes of breast cancer according to BIRADS system[J]. *Breast J*, 2017, 23(4): 421-428.
- [15] Ko ES, Lee BH, Kim HA, et al. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(5): 1111-1117.
- [16] Tot T. Early (<10mm) HER2-positive invasive breast carcinomas are associated with extensive diffuse high-grade DCIS: implications for preoperative mapping, extent of surgical intervention, and disease-free survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(8): 2532-2539.
- [17] Bennani-Baiti B, Dietzel M, Baltzer PA. MRI background parenchymal enhancement is not associated with breast cancer [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158573. DOI: 10.1371/journal.pone.0158573.
- [18] Hegenscheid K, Schmidt CO, Seipel R, et al. Normal breast parenchyma: contrast enhancement kinetics at dynamic MR mammography—influence of anthropometric measures and menopausal status[J]. *Radiology*, 2013, 266(1): 72-80.
- [19] Öztürk M, Polat AV, Süllü Y, et al. Background parenchymal enhancement and fibroglandular tissue proportion on breast MRI: correlation with hormone receptor expression and molecular subtypes of breast cancer[J]. *J Breast Health*, 2017, 13(1): 27-33.
- [20] Kato F, Kudo K, Yamashita H, et al. Differences in morphological features and minimum apparent diffusion coefficient values among breast cancer subtypes using 3-tesla MRI[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(1): 96-102

(收稿日期: 2019-05-02 修回日期: 2019-06-30)