

IVIM-DWI 联合 DCE-MRI 对乳腺癌 Nottingham 指数的预测价值

李美芹, 刘莹, 赵凡, 冯海霞, 王婷, 王唯伟

【摘要】 目的: 探讨体素内不相干运动扩散加权成像 (IVIM-DWI) 联合动态增强磁共振成像 (DCE-MRI) 对乳腺癌 Nottingham 指数的预测价值。方法: 搜集 2019 年 10 月—2022 年 6 月在本院经病理证实的 166 例乳腺癌患者的临床和影像资料。所有患者有完整的免疫组化检查资料, 包括雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、人类表皮生长因子受体-2 (HER-2) 和细胞增殖抗原标记物 (Ki-67); 同时获取 Nottingham 指数 (NPI) 值, 根据 NPI 值, 将患者分为 2 组: 预后良好组 ($NPI < 3.4$) 和预后不良组 ($NPI \geq 3.4$)。所有病例术前 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 检查, 分别获得病灶的真实扩散系数 (D)、灌注相关扩散系数 (D^*)、灌注分数 (f) 以及容量转移常数 (K_{trans})、血管外细胞外间隙容积比 (V_e) 和速率常数 (K_{ep}) 共 6 项定量参数值。比较 ER 阴性组与阳性组、PR 阴性组与阳性组、HER-2 阴性组与阳性组、Ki-67 高表达组与低表达组、预后良好组与预后不良组之间 6 项定量参数值的差异。将 NPI 不同表达状态之间有统计学差异的 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 定量参数分别纳入二元 Logistic 回归分析, 获得对预后鉴别诊断价值的独立影响因素, 并分别构建 IVIM-DWI、DCE-MRI 及 IVIM-DWI+DCE-MRI 预测模型。采用受试者工作特征曲线 (ROC) 及曲线下面积 (AUC) 判断各模型对 NPI 的诊断效能, 采用 Delong 检验比较各模型 AUC 的差异。结果: ER 阴性组的 D^* 、f 和 K_{trans} 值显著高于阳性组 ($P < 0.05$); PR 阴性组的 D^* 值显著高于阳性组 ($P < 0.05$); HER-2 阳性组的 K_{trans} 和 V_e 值大于阴性组 ($P < 0.05$); Ki-67 高表达组的 D^* 及 K_{trans} 、 K_{ep} 值大于低表达组, 而 D 值小于低表达组 ($P < 0.05$); 预后不良组的 D^* 及 K_{trans} 、 K_{ep} 值大于预后良好组, 而 D 值小于预后良好组 ($P < 0.05$)。D、 K_{trans} 及 K_{ep} 为鉴别 NPI 表达水平的独立影响因素, 其中 D 值的 AUC 较大, 为 0.852。将上述独立影响因素建模, 其中 IVIM-DWI 模型中仅有 D 值, 而 DCE-MRI 模型为 $K_{trans} + K_{ep}$; 将 IVIM-DWI 和 DCE-MRI 模型联合后, AUC 为 0.888, 诊断效能高于单一模型 ($Z = 1.963, P = 0.049; Z = 3.418, P = 0.006$), 相应的诊断敏感度为 87.5%、特异度为 87.3%、符合率为 82.5%。结论: IVIM-DWI 联合 DCE-MRI 可用于乳腺癌 NPI 的预测, 有利于患者的个体化治疗。

【关键词】 乳腺癌; 体素内不相干运动; 扩散加权成像; 动态对比增强; 预后因子

【中图分类号】 R445.2; R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)12-1548-06

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.12.009

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



Prediction of the Nottingham prognostic index in breast cancer based on intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging and dynamic contrast enhancement imaging LI Mei-qin, LIU Ying, ZHAO Fan, et al. Imaging Department, the Affiliated Hospital of Jining Medical University, Shandong 270029, China

【Abstract】 Objective: To investigate the predictive value of intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging (IVIM-DWI) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) for the Nottingham prognostic index in breast cancer. **Methods:** A total of 166 patients with breast cancer confirmed by pathology were collected from October 2019 to June 2022. All patients had complete immunohistochemical examination information, including estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2), and cell proliferation antigen marker (Ki-67). Based on the Nottingham prognostic index (NPI) value, NPI score < 3.4 was

作者单位: 272029 山东济宁, 济宁医学院附属医院影像科 (李美芹、冯海霞、王唯伟), 肿瘤科 (刘莹、赵凡); 272000 山东济宁, 山东省济宁市兖州区人民医院 (王婷)

作者简介: 李美芹 (1973—), 女, 山东济宁人, 本科, 副主任医师, 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: 济医附院医学英才培养计划项目 (2022-yxyc-010); 济宁医学院附属医院“苗圃”科研计划项目 (MP-2017-015)

considered good prognosis, and NPI score ≥ 3.4 was considered poor prognosis. IVIM-DWI and DCE-MRI scanning were performed in all patients. True diffusion coefficient (D), perfusion-related diffusion coefficient (D^*), perfusion fraction (f), volume transfer constant (K_{trans}), extravascular extracellular space distribute volume per unit tissue volume (V_e) and rate constant (K_{ep}) were analyzed. The quantitative parameters of MRI were compared between ER negative group and positive group, PR negative group and positive group, HER-2 negative group and positive group, Ki-67 high expression group and low expression group, good prognosis group (NPI <3.4) and poor prognosis group (NPI ≥ 3.4). The quantitative parameters of IVIM-DWI and DCE-MRI with statistical differences were placed into the binary Logistic regression equation to obtain independent influencing factors with differential diagnosis value for NPI. The IVIM-DWI, DCE-MRI and IVIM-DWI+DCE-MRI models were constructed based on the above independent factors. The receiver operating characteristic curve (ROC) and area under curve (AUC) were used to evaluate the differential diagnostic efficacy of various models for NPI, and Delong test was used to compare the differences in AUCs. **Results:** D^* , f and K_{trans} values in the ER negative group were higher than that of positive group ($P<0.05$). The HER-2 positive group had higher K_{trans} and V_e values than that of the negative group ($P<0.05$). D^* and K_{trans} and K_{ep} values were higher in the Ki-67 high expression group than those of the lower expression group, while D was smaller than that of the low expression group ($P<0.05$). D^* and K_{trans} and K_{ep} values in high-grade Nottingham group were higher than those of the low-grade Nottingham group and D was less than the low-grade Nottingham group ($P<0.05$). D, K_{trans} and K_{ep} were independent factors to identify the Nottingham index. The D value showed a larger AUC of 0.852. Combining the IVIM-DWI and DCE-MRI models, the AUC was 0.888, and the diagnostic efficacy was higher than that of single model ($Z=1.963, P=0.049; Z=3.418, P=0.006$), the sensitivity was 87.5%, the specificity was 87.3%, and the accuracy was 82.5%. **Conclusion:** IVIM-DWI combined with DCE-MRI can be used to predict NPI of breast cancer, which is beneficial to individualized treatment of patients.

【Key words】 Breast neoplasms; Intravoxel incoherent motion; Diffusion weighted imaging; Dynamic contrast enhancement; Prognostic factors

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 异质性明显, 严重威胁女性的生命健康^[1]。乳腺癌的预后与雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、增殖细胞核抗原(Ki-67 antigen, Ki-67)和人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)等指标相关^[2]。Nottingham 预后指数(Nottingham prognostic index, NPI)作为一项国际公认的乳腺癌预后综合评估指标, 实用性强, 对于患者的预后评估、治疗方案的制订及疗效的监测均具有重要价值^[3]。体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)模型采用双指数曲线拟合方式, 可分离出微循环血流灌注引起的“假扩散”信息^[4]。DCE-MRI可利用药代动力学模型量化评价肿瘤的微血管灌注及渗透情况, 从而对病变性质做出判断^[5]。国内外较多学者对 IVIM-DWI 或 DCE-MRI 单一序列在乳腺癌预后术前评估中的价值进行了研究^[6,7], 但对于两者联合与乳腺癌预后因子的相关性方面的研究尚不多见。

材料与方法

1. 一般资料

选取 2019 年 10 月—2022 年 6 月在本院经病理证实的 166 例女性乳腺癌患者, 年龄 29~79 岁, 平均(51.37 \pm 9.94)岁。纳入标准: ①临床拟诊为乳腺癌且接受 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 检查; ②MRI 检查后 2 周内行穿刺活检或手术并进行了乳腺癌的常规病理检查及免疫组化检测(检测指标包括 ER、PR、HER-2 及 Ki-67)。排除标准: ①MRI 检查前已接受过乳腺病灶的穿刺活检、手术或放化疗; ②MRI 检查序列不全或图像质量不佳。

本研究获得济宁医学院附属医院伦理委员会批准, 并在 MRI 检查前签署了知情同意书。

2. MRI 检查方法

使用 GE Discovery 750W 3.0T MR 扫描仪和 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。横轴面 IVIM-DWI 采用单次激发 SE-EPI 序列, 扫描参数: TR 2500 ms, TE

90 ms, 层厚 4.0 mm, 层间距 0.4 mm, 扫描视野 350 mm×350 mm, 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/mm², 激励次数随着 b 值的增加依次为 1、1、1、1、1、1、2、2、4、5 和 6 次, 扫描时间 6 min 40 s。DCE-MRI 使用 3D 乳腺容积成像 (volume imaging for breast assessment, VIBRANT) 序列, 层厚 1.4 mm, 层间距 0 mm, 视野 350 mm×350 mm, 翻转角 12°, 先扫描 1 期蒙片, 结束后立即通过肘前静脉以 3.0 mL/s 的流率注射 0.1 mmol/kg 剂量的钆喷酸葡胺, 然后在自由呼吸的状态下扫描 45 个时相, 每个时相采集时间为 7 s, 总扫描时间 5 min 15 s。

3. 图像后处理及分析

将采集数据传输至 GE Advantage Windows 4.7 后处理工作站。IVIM-DWI 图像后处理: 利用 Function tools 中的 MADC 软件包, 获得纯扩散系数 (D)、灌注相关扩散系数 (D*) 和灌注分数 (f) 的伪彩图。

结合增强扫描图像, 在 IVIM-DWI 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, 在肿瘤实性成分最大的区域内勾画 ROI, 大小为 50~150 mm²。然后将 ROI 复制到 D、D* 及 f 的伪彩图上获取相应参数值。

DCE-MRI 图像后处理: 利用 Function tools 中的 GenIQ 软件 (GenIQ General 协议, Standard Tofts model), 选择固定的基线 T1 值 (1200 ms) 和基于人群的动脉输入函数 (arterial input function, AIF), 获取参数容量转移常数 (volume transfer constant, K_{trans})、血管外细胞外间隙容积比 (extravascular extracellular space distribute volume per unit tissue volume, V_e)、速率常数 (rate constant, K_{ep}) 的伪彩图。在 45 期动态增强强化最为明显的一期图像上选取肿瘤实性成分最大的层面, 避开出血、坏死、囊变等区域, 在肿瘤实性成分最大的区域内勾画 ROI, 大小为 50~150 mm², 然后将 ROI 复制到 K_{trans}、V_e 及 K_{ep} 的伪彩图上获取相应参数值。每例患者在勾画 ROI 时尽量保证在 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 图像上选择病灶的相同层面及位置。

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, 每个病灶重复测量 3 次, 取 3 次的平均值并记录; 然后对两位医师测量的医师再进行组间一致性分析, 如一致性较好, 则以其中一位医师的测量结果为准。

4. 模型的构建

将不同 NPI 预后组之间有统计学差异的 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 定量参数置入二元 logistic 回归方程中, 获得对 NPI 有鉴别诊断价值的独立影响因素;

将上述独立影响因素分别构建 IVIM-DWI、DCE-MRI 和 IVIM-DWI+DCE-MRI 多参数模型。

5. 病理及免疫组化分析

术后大体标本采用石蜡薄片行 HE 染色。①NPI 分组标准: NPI = 肿瘤最大直径 (cm) × 0.2 + 淋巴结转移情况评分 + 病理分级评分。肿瘤最大径根据手术切除的大体标本测量获得; 淋巴结转移情况是基于术后病理检查结果来确定, 分为 1~3 期, 分别对应于无淋巴结转移、1~3 个淋巴结转移和 >4 个淋巴结转移这 3 种结果, 分别记为 1~3 分; 病理分级为 I、II、III 级, 分别记为 1~3 分。患者的 NPI 评分 < 3.4 判定为预后良好, ≥ 3.4 判定为预后不良^[8]。②ER 和 PR 评估方法: 细胞核染色阳性的肿瘤细胞占比 ≥ 1% 为阳性, < 1% 为阴性。③HER-2 的评判标准: 无染色或 ≤ 10% 的癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色记为 HER-2(0); > 10% 的浸润性癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色记为 HER-2(+); > 10% 的癌细胞呈现弱至中等强度的完整细胞膜染色或 ≤ 10% 的癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色标记为 HER-2(++); > 10% 的癌细胞呈现强、完整、均匀的细胞膜染色标记为 HER-2(+++)。(0) 和 (+) 为 HER-2 阴性, (++) 为 HER-2 阳性, (+++) 为 HER-2 可疑阳性而需进一步行 FISH 检测, FISH 结果显示基因扩增则为 HER-2 阳性, 反之则为阴性。④Ki-67 分组标准: 高倍镜下 (×200) 观察任意 10 个视野, 计算每个视野内 Ki-67 染色阳性细胞数占全部细胞数的比例, 取 10 个视野比例值的平均值, 该值 ≥ 14% 为 Ki-67 高表达, < 14% 为 Ki-67 低表达^[9]。

6. 统计学分析

使用 SPSS 22.0 和 MedCalc 15.0 软件对数据进行统计分析。采用组内相关系数 (interclass correlation coefficient, ICC) 对两位观察者测量的 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 定量参数值的组间一致性进行分析 (0.11~0.40 为一一致性较低, 0.41~0.60 为一一致性中等, 0.61~0.80 为一一致性良好, ICC > 0.80 为一一致性较强)。采用 Kolmogorov-Smirnov Z 检验分析 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 定量参数是否符合正态分布, 再使用 Levene 检验分析参数值的方差齐性, 符合正态分布的参数以均数 ± 标准差表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 不符合正态分布的参数则以 M(P25, P75) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 ROC 曲线分析 IVIM-DWI、DCE-MRI 及 IVIM-DWI + DCE-MRI 模型对 Nottingham 指数预后分组的预测效能, 计算 AUC、敏感度、特异度和符合率。采用 De-long 检验对不同变量或模型之间 AUC 的差异进行分析。以 P < 0.05 为差异具有统计学意义。

结果

1. 临床病理资料

166 例中,143 为浸润性导管癌,11 例为导管原位癌,7 例为浸润性乳头状癌,3 例为浸润性小叶癌,1 例为黏液癌,1 例为筛状癌。根据基因分型,19 例为 Luminal A 型,88 例为 Luminal B 型,26 例为 HER-2 阳性型,33 例为三阴性。按照 Nottingham 指数值,将患者分为预后良好组(40 例)和预后不良组(126 例)。

2. 一致性分析

两位医师测量的 D 、 D^* 、 f 、 K_{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值的 ICC 值(0.811~0.897)均大于 0.80,表明一致性均较强。

3. 不同预后组间 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 参数

表 1 ER 和 PR 不同表达状态组间 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 参数值的比较

参数	ER 阴性组 (n=59)	ER 阳性组 (n=107)	t/Z 值	P 值	PR 阴性组 (n=78)	PR 阳性组 (n=88)	t/Z 值	P 值
$D/\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	0.77 ± 0.34	0.68 ± 0.27	-1.840	0.069	0.74 ± 0.32	0.68 ± 0.28	-1.3007	0.196
$D^*/\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	35.85(24.22,55.08)	23.46(12.40,43.03)	-3.710 Δ	<0.001	32.65(21.00,54.05)	25.40(12.68,42.50)	-3.148 Δ	0.002
f	$42.52\% \pm 16.26\%$	$37.09\% \pm 14.56\%$	-2.134	0.035	$39.10\% \pm 15.76\%$	$38.95\% \pm 15.09\%$	-0.063	0.950
K_{trans}/min	0.46 ± 0.33	0.35 ± 0.21	-2.215	0.029	0.42 ± 0.30	0.36 ± 0.22	-1.333	0.185
K_{ep}/min	0.62 ± 0.37	0.55 ± 0.29	-1.113	0.269	0.58 ± 0.35	0.58 ± 0.30	0.023	0.982
V_e	0.64 ± 0.35	0.60 ± 0.22	-0.726	0.469	0.65 ± 0.32	0.59 ± 0.23	-1.421	0.158

注: Δ 为 Z 值(Mann-Whitney U 检验),其它统计量为 t 值。

的比较

不同免疫组化指标分组及不同 NPI 预后分组之间 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 参数值的比较结果详见表 1~3,典型病例的 MRI 及病理图像见图 1。

ER 阴性组的 D^* 、 f 和 K_{trans} 值高于阳性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PR 阴性组的 D^* 值高于阳性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HER-2 阳性组的 K_{trans} 、 V_e 值大于阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Ki-67 高表达组的 K_{trans} 、 K_{ep} 及 D^* 值大于低表达组,而 D 值小于低表达组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);预后不良组($NPI \geq 3.4$)的 K_{trans} 、 K_{ep} 及 D^* 值大于预后良好组($NPI < 3.4$),而 D 值小于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

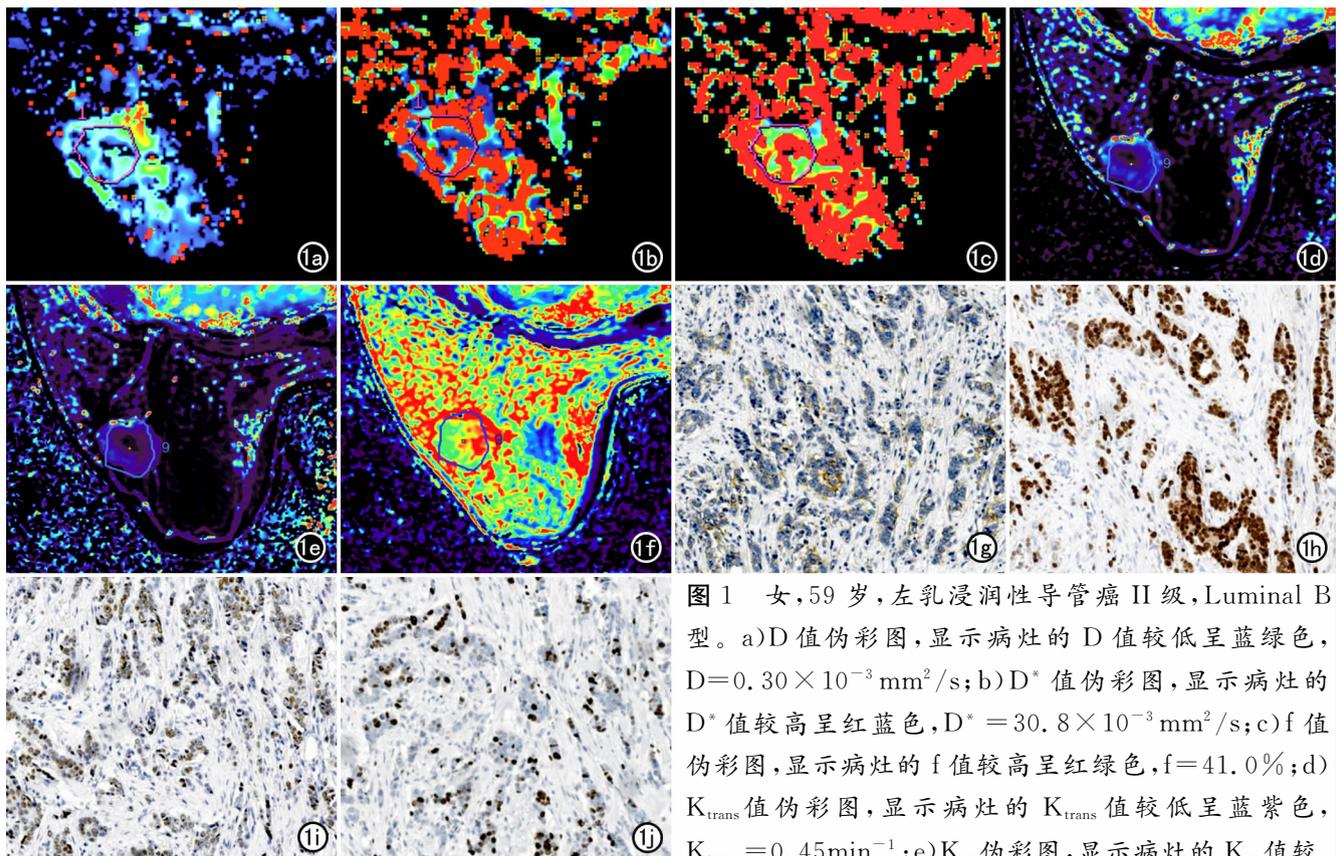


图 1 女,59 岁,左乳浸润性导管癌 II 级,Luminal B 型。a)D 值伪彩图,显示病灶的 D 值较低呈蓝绿色, $D=0.30 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$;b) D^* 值伪彩图,显示病灶的 D^* 值较高呈红蓝色, $D^*=30.8 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$;c)f 值伪彩图,显示病灶的 f 值较高呈红绿色, $f=41.0\%$;d) K_{trans} 值伪彩图,显示病灶的 K_{trans} 值较低呈蓝紫色, $K_{trans}=0.45 \text{min}^{-1}$;e) K_{ep} 伪彩图,显示病灶的 K_{ep} 值较低呈蓝紫色, $K_{ep}=0.56 \text{min}^{-1}$;f) V_e 值伪彩图,显示病灶的 V_e 值较高呈红绿色, $V_e=0.78$;g)ER 染色阳性表现为肿瘤细胞核内出现棕黄色颗粒;h)PR 染色阳性表现为肿瘤细胞核内出现棕黄色颗粒;i)HER-2 染色阴性,表现为肿瘤细胞膜无或呈微弱棕黄色着色;j)Ki-67 为高表达,可见肿瘤细胞核呈棕黄色的细胞较多。

表 2 HER-2、Ki-67 不同表达状态组间 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 参数的比较

参数	HER-2 阴性组 (n=79)	HER-2 阳性组 (n=87)	t/Z 值	P 值	Ki-67 低表达组 (n=50)	Ki-67 高表达组 (n=116)	t/Z 值	P 值
D/ $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	0.71 \pm 0.32	0.71 \pm 0.28	-0.119	0.906	0.89 \pm 0.25	0.63 \pm 0.28	-5.849	0.000
D*/ $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	24.56(13.73,43.48)	35.90(18.08,52.77)	-1.353 Δ	0.176	27.70(13.70,39.90)	30.20(15.65,53.75)	-1.960 Δ	0.022
f	40.97% \pm 17.03%	37.26% \pm 13.53%	-1.545	0.125	37.24% \pm 14.66%	39.79% \pm 15.65%	1.010	0.315
K _{trans} /min	0.34 \pm 0.21	0.44 \pm 0.30	2.520	0.013	0.29 \pm 0.13	0.43 \pm 0.22	2.798	0.007
K _{ep} /min	0.55 \pm 0.31	0.61 \pm 0.34	1.192	0.235	0.48 \pm 0.35	0.62 \pm 0.30	2.412	0.018
V _e	0.55 \pm 0.21	0.67 \pm 0.31	2.940	0.004	0.57 \pm 0.25	0.63 \pm 0.28	1.380	0.171

注： Δ 为 Z 值(Mann-Whitney U 检验)，其它统计量为 t 值。

表 3 不同 NPI 预后组间 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 参数的比较

参数	NPI<3.4(n=40)	NPI \geq 3.4(n=126)	t/Z 值	P 值
D/ $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	0.97 \pm 0.21	0.63 \pm 0.28	8.082	0.000
D*/ $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	26.90(14.40,41.75)	30.20(14.90,49.05)	-2.441 Δ	0.015
f	39.10% \pm 15.17%	39.00% \pm 15.48%	0.037	0.971
K _{trans} /min	0.27 \pm 0.17	0.43 \pm 0.28	-3.596	0.000
K _{ep} /min	0.39 \pm 0.18	0.64 \pm 0.33	-4.546	0.000
V _e	0.60 \pm 0.25	0.62 \pm 0.28	-0.427	0.671

注： Δ 为 Z 值(Mann-Whitney U 检验)，其它统计量为 t 值。

4. IVIM-DWI 及 DCE-MRI 参数对 NPI 预后的诊断效能

将组间差异有统计学意义的 IVIM-DWI 参数(D、D*)和 DCE-MRI 参数(K_{trans} 及 K_{ep})分别或联合纳入 logistic 回归分析,结果显示 D、K_{ep} 和 K_{trans} 值为鉴别 NPI 预后的独立影响因素,相应的回归方程为:P=1/[1+e^{-(1.871-4.118X1+3.007X2+3.211X3)}]。基于回归分析,共构建了 3 种模型,即 DCE-MRI 模型(D)、DCE-MRI 模型(K_{trans}+K_{ep})和联合模型(D+K_{trans}+K_{ep})。

采用 ROC 曲线分析 3 个单项参数及 3 个模型对乳腺癌 NPI 预后分组的诊断效能,结果详见表 4 和图 2~3。三个定量参数中,当 D \leq 0.77 $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、K_{trans} \geq 0.24/min、K_{ep} \geq 0.42/min 时,对 NPI 预后不良的诊断效能最佳,其中以 D 的 AUC 最大,其诊断效能优于 K_{trans} 和 K_{ep} (Z=2.232, P=0.026; Z=2.077, P=0.038)。联合模型的 AUC 为 0.891,诊断效能高于单一模型(Z=1.963, P=0.049; Z=3.418, P=0.006); 敏感度为 87.5%, 特异度为 87.3%, 符合率为 82.5%。

讨论

乳腺癌的免疫组化指标与患者的治疗方案及预后密切相关。本研究中 ER 阳性组的 D*、f 和 K_{trans} 值小于阴性组,病理基础为 ER 阳性表达可通过抑制血管内皮生长因子水平,减少肿瘤的微血供,使 D*、f 和 K_{trans} 值减小^[10]。HER-2 可促进细胞分裂,提升肿瘤组织的微血供,可使肿瘤对内分泌治疗不敏感,但对靶向药物如曲妥珠单抗治疗敏感^[11]。本研究中 HER-2 阳性组 K_{trans} 和 V_e 值大于阴性组,其病理基础是 HER-2 基因诱导血管内皮生长因子生成,增强了瘤内

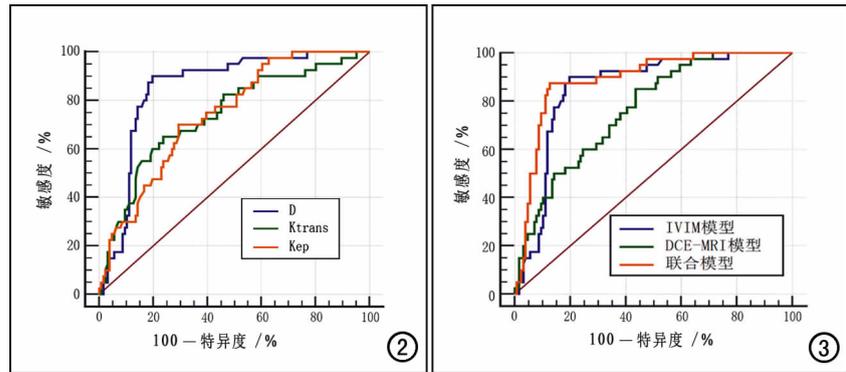


图 2 IVIM-DWI 和 DCE-MRI 参数 D、K_{trans} 和 K_{ep} 的 ROC 曲线, D 值的 AUC 最大。图 3 IVIM-DWI 模型、DCE-MRI 模型及联合模型的 ROC 曲线,联合模型的 AUC 最大。

表 4 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 参数及诊断模型对乳腺癌 NPI 预后的诊断效能

参数	AUC(95%CI)	截断值	敏感度	特异度	符合率
D	0.852(0.788~0.902)	0.77 $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	90.0%	80.2%	75.3%
K _{trans}	0.738(0.665~0.804)	0.24/min	65.0%	76.2%	77.7%
K _{ep}	0.741(0.668~0.806)	0.42/min	70.0%	70.6%	75.9%
IVIM-DWI 模型	0.852(0.788~0.902)	0.77 $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	90.0%	80.2%	75.3%
DCE-MRI 模型	0.763(0.691~0.826)	—	85.0%	56.4%	78.3%
联合模型	0.888(0.830~0.932)	—	87.5%	87.3%	82.5%

微灌注和血管通透性^[12]。Ki-67 是反映肿瘤细胞增殖程度的常用量化指标,本研究发现 Ki-67 高表达组的 D 值小于低表达组,而 D^* 、 K_{trans} 及 K_{ep} 值高于低表达组,与既往的研究结果基本一致^[13-14]。其相应的病理生理机制是肿瘤 Ki-67 的高表达增高了自由水扩散受限程度;此外 Ki-67 高表达的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。

IVIM-DWI 模型的 D 及 DCE-MRI 的 K_{trans} 、 K_{ep} 是评估 NPI 最有价值的定量参数;将上述参数联合后,诊断效能高于 IVIM-DWI 及 DCE-MRI 模型。

NPI 作为一项国际公认的乳腺癌综合预后指标,实用性强,对于患者的预后评估、治疗方案的制定及疗效的监测都有重要价值^[15]。有文献报道 DWI 的 ADC 值、MRS 的 Cho 峰及超声血流信号评分与 NPI 均具有显著相关性^[16,17],但对于 IVIM-DWI 和 DCE-MRI 相关参数与 NPI 的相关性及其对预后的诊断效能的研究较少。肿瘤细胞的异质性、更多的微血管生成、更高的血容量和血管化促进了乳腺癌的增殖和转移,相应 NPI 值便会增高。NPI 值越高,即肿瘤细胞异质性越明显,则 D 值越低;NPI 越高,肿瘤内微灌注程度越高,则相应地 K_{trans} 及 K_{ep} 值越高。本研究中 D、 K_{trans} 及 K_{ep} 为鉴别 NPI 预后的独立影响因素,且 D 的诊断效能最佳,提示其在反映 NPI 上的优势。ROC 曲线分析结果显示,IVIM-DWI 与 DCE-MRI 参数构建联合模型后,诊断效能高于单一模型,特异度及符合率也均能得到大幅提升,更好地弥补了单一模型和单一参数的不足,也证实了 IVIM-DWI + DCE-MRI 联合模型判断预后因子的可行性。

本研究存在一定的局限性:①纳入患者的样本量较小;②IVIM-DWI 模型所选 b 值个数及大小国内外尚无统一标准;③ROI 为手动勾画,具有主观性,且本研究中仅在肿瘤最大层面上进行 ROI 的勾画,没有基于整个肿瘤进行 3D-ROI 的勾画,且 ROI 的选取与病理组织取材部位可能存在一定的差异,可能导致结果的偏倚。

综上所述,联合运用 IVIM-DWI 和 DCE-MRI 定量参数可较好地评估乳腺癌的 Nottingham 指数,在临床实践中可作为常规 MRI 的补充,有助于乳腺癌患者术前个体化治疗及预后预测。

参考文献:

[1] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(1):16-27.

[2] 陈倩,钱伟亮,沈玉英,等. 磁共振功能定量参数与乳腺癌生物预后因子的相关性研究[J]. *临床放射学杂志*, 2018, 37(11):1815-1819.

[3] Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*[J]. 2020, 77(2):181-185.

[4] 马丽颖,孙美玉,王成艳,等. 双指数和拉伸指数模型 IVIM-MRI 对上皮性卵巢癌分型的诊断价值[J]. *放射学实践*, 2023, 38(4):452-458.

[5] 林凯,罗凡,王智文. DCE-MRI 定量和半定量分析对结肠直肠癌恶性肿瘤的鉴别诊断价值[J]. *放射学实践*, 2023, 38(5):587-592.

[6] 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.

[7] Kang SR, Kim HW, Kim HS. Evaluating the relationship between dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) parameters and pathological characteristics in breast cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52(5):1360-1373.

[8] Galea MH, Blamey RW, Elston CE, et al. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1992, 22(3):207-219.

[9] Zhao M, Fu K, Zhang L, et al. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for breast cancer: a comparison with benign lesions and evaluation of heterogeneity in different tumor regions with prognostic factors and molecular classification[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4):5100-5112.

[10] 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.

[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] 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 Radio*, 2021, 31(3):1707-1717.

[13] 宋萌萌,张天月,王丽君,等. IVIM 多参数预测乳腺癌免疫组化指标表达的可行性研究[J]. *磁共振成像*, 2017, 8(3):170-175.

[14] 武峰,李亚光,胡益祺,等. 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[J]. *放射学实践*, 2019, 34(1):30-34.

[15] Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast[J]. *Histopathology*, 2020, 77(2):181-185.

[16] 赵艳,王允芹,姜淑燕,等. 磁共振波谱成像 Cho 峰值与彩色多普勒超声血流评分在乳腺癌的临床应用[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2020, 14(3):242-245.

[17] Okuma H, Sudah M, Kettunen T, et al. Peritumor to tumor apparent diffusion coefficient ratio is associated with biologically more aggressive breast cancer features and correlates with the prognostication tools[J]. *PLoS One*. 2020, 15(6):e0235278[2020 Jun 25]. DOI:10.1371/journal.pone.0235278.

(收稿日期:2022-12-23 修回日期:2023-05-12)