

◁ 乳腺影像学 ▷

定量 MRI 预测 I ~ III 期乳腺癌分子亚型和预后的可行性研究

周 哲, 靳 园, 王唯伟, 孙占国
(济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272029)

【摘要】 目的:探讨体素内不相干运动(IVIM)成像和动态对比增强 MRI(DCE-MRI)评估 I ~ III 期乳腺癌分子亚型和预后的可行性及价值。方法:回顾性分析 2020 年 1 月—2022 年 3 月在我院行 IVIM 和 DCE-MRI 检查并经手术病理证实的 144 例乳腺癌患者的资料,测量 IVIM 参数真实扩散系数(D)、假扩散系数(D*)、灌注分数(f),测量 DCE-MRI 定量参数容量转移常数(K^{trans})、速率常数(Kep)、血管外细胞外容量比(Ve)。采用 Logistic 回归分析确定预测分子亚型和预后的独立影响因素,建立预测模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析模型的诊断效能,采用 DeLong 检验比较 ROC 曲线下面积(AUC)。结果:Logistic 回归分析结果显示,D、 K^{trans} 和 Ve 均为 Luminal 型和三阴性型乳腺癌的独立预测因素($P=0.003$ 、 <0.001 、 0.002 ; $P=0.027$ 、 0.002 、 <0.001)。D+ K^{trans} +Ve 联合模型诊断 Luminal 型和三阴性型乳腺癌的 AUC 分别为 0.883、0.850。D 和 K^{trans} 为预测 HER2 过表达型乳腺癌的独立影响因素,D+ K^{trans} 联合模型具有最佳的诊断效能,AUC 为 0.913。 K^{trans} 为预测诺丁汉预后指数(NPI)的独立影响因素,AUC 为 0.790;D 为预测 Ki-67 表达情况的独立影响因素,AUC 为 0.747。结论:IVIM 和 DCE-MRI 联合模型对 I ~ III 期乳腺癌分子亚型和预后具有较好的预测效能,可在一定程度上指导临床制定治疗决策。

【关键词】 乳腺肿瘤;磁共振成像

【中图分类号】 R737.9;R445.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1008-1062(2024)03-0163-06

DOI:10.12117/jccmi.2024.03.003

Feasibility study of quantitative MRI in predicting molecular subtypes and prognosis of stage I ~ III breast cancer

ZHOU Zhe, JIN Yuan, WANG Wei-wei, SUN Zhan-guo

(Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong 272029, China)

Abstract: Objective: To explore the feasibility and value of intravoxel incoherent motion(IVIM) and dynamic contrast enhanced MRI(DCE-MRI) in evaluating molecular subtypes and prognosis of stage I ~ III breast cancer. **Methods:** From January 2020 to March 2022, data of 144 patients with breast cancer confirmed by surgical pathology in the Affiliated Hospital of Jining Medical University were retrospectively analyzed. All patients received IVIM and DCE-MRI scans, and the quantitative parameters of IVIM(true diffusion coefficient(D), pseudo diffusion coefficient(D*), perfusion fraction(f) and the quantitative parameters of DCE-MRI (volume transfer constant (K^{trans}), rate constant (Kep), extracellular extravascular volume fraction (Ve)) were measured. Independent risk factors for predicting molecular subtypes and prognosis were screened using logistic regression and the predictive models were built. The receiver operator characteristic (ROC) curves were drawn to evaluate the diagnostic efficiency of models, and DeLong test was used to compare area under the ROC curve (AUC). **Results:** Logistic regression results showed that D, K^{trans} and Ve were independent risk factors for Luminal and triple-negative types, respectively($P=0.003$, <0.001 , 0.002 ; $P=0.027$, 0.002 , <0.001). D+ K^{trans} +Ve showed the best prediction for Luminal (AUC=0.883) and triple-negative subtypes (AUC=0.850). Meanwhile, D and K^{trans} were independent risk factors for HER2 overexpression type, and the D+ K^{trans} model showed an optimal diagnostic efficiency, with an AUC of 0.913. Additionally, K^{trans} was an independent factor for predicting Nottingham prognostic index (NPI), with an AUC of 0.790; and D was the only independent risk factor for predicting the expression of antigen Ki-67 with an AUC of 0.747. **Conclusions:** The combined IVIM and DCE-MRI diagnostic model showed favorable diagnostic efficiency in predicting molecular subtypes and prognosis of stage I ~ III breast cancer, which might be helpful with the clinical therapy decision-making in a certain degree.

Key words: Breast Neoplasms; Magnetic Resonance Imaging

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,患病率逐年上升。不同分子亚型乳腺癌的治疗方案各异,术前明确分子亚型和预后情况可有效指导临床制定个体化

治疗方案^[1-2]。诺丁汉预后指数(Nottingham prognostic index,NPI)基于组织病理学因素(肿瘤大小、淋巴结分期和肿瘤分级)^[3-6],对可手术的 I ~ III 期乳腺癌患

【收稿日期】 2023-08-22;**【修回日期】** 2023-09-01

【作者简介】 周哲(1993-),男,山东济宁人,医师。E-mail:zhouzhe19931207@163.com

【通信作者】 孙占国,济宁医学院附属医院医学影像科,272029。E-mail:yingxiangszg@163.com

【基金项目】 济宁医学院附属医院“苗圃”科研计划项目(MP-MS-2021-008);济宁市重点研发计划项目(2022YXNS076);

贺林院士新医学科研项目(JYHL2022FMS07)。

者进行预后分组,其准确性已得到证实^[3],并在大型独立多中心研究中得到验证^[4,7]。体素内不相干运动(Intravoxel incoherent motion,IVIM)可通过多 b 值采集分别获取水分子扩散和组织灌注信息,更准确地反映肿瘤微观结构^[8]。动态对比增强 MRI(Dynamic contrast-enhanced MRI,DCE-MRI)可利用药代动力学模型获得血流动力学参数,定量评价肿瘤微血管灌注,与 IVIM 存在优势互补^[9]。本研究以乳腺癌患者为研究对象,旨在探讨定量 MRI 参数预测 I~III 期乳腺癌分子亚型及预后的可行性及其价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 1 月—2022 年 3 月在我院确诊的 222 例乳腺癌患者的临床及影像资料。纳入标准:①术前接受完整的乳腺 MRI 检查(包括常规平扫、IVIM 和 DCE-MRI 序列);②经手术病理证实为乳腺癌;③非孕期、非哺乳期女性;④TNM 分期为 I~III 期。排除标准:①MRI 检查前接受穿刺活检或手术、放疗等治疗(27 例);②MRI 图像质量不佳者(10 例);③乳腺病变最大径<1 cm(21 例);④非肿块样强化病变(20 例;为消除因非肿块样强化灶边界模糊导致的测量误差^[10])。最终,共 144 例乳腺癌患者被纳入研究,均为女性,年龄 29~79 岁,平均(51.40±9.76)岁。本研究获医院伦理委员会批准(伦理批准号:2021C019),免除患者本人或家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 扫描序列及参数

采用 3.0T MR 扫描仪(MR750w,GE Healthcare,美国)和乳腺专用 8 通道相控阵线圈,行乳腺横轴位 T₁WI、T₂WI、IVIM 及 DCE-MRI 扫描。IVIM 及 DCE-MRI 扫描参数:①IVIM,TR 2 500 ms,TE 90 ms,层厚 4 mm,层间距 0.4 mm,FOV 35 mm×35 mm,矩阵 128×128,b 值分别为 20 s/mm²、30 s/mm²、50 s/mm²、70 s/mm²、100 s/mm²、150 s/mm²、200 s/mm²、500 s/mm²、700 s/mm²、1 000 s/mm²、1 500 s/mm²、2 000 s/mm²。②DCE-MRI,TR 7.2 ms,TE 1.2 ms,层厚 0.7 mm,层间距 0,FOV 34 mm×34 mm,矩阵 320×320。预扫描后行 45 期连续动态增强扫描,经高压注射器注入对比剂 Gd-DTPA(钆喷酸胺,马根维显,德国 Bayer 公司),剂量 0.1 mmol/kg,流率 3 mL/s,以相同的流率加注生理盐水 20 mL,每期采集时间为 7 s,总采集时间为 375 s。

1.2.2 图像处理及数据采集

将数据传至 GE AW4.6 后处理工作站,利用 Function tool 中的 MADC 软件生成 IVIM 参数伪彩图,IVIM 参数的计算公式: $S_t/S_0=(1-f)\exp(-bD)+f$

$\exp(-b(D^*+D))$,利用该双指数模型得到真实扩散系数(D)、假扩散系数(D^{*})和灌注分数(f)。采用 GenIQ 软件生成 DCE-MRI 参数伪彩图,DCE-MRI 定量参数采用双室药代动力学模型获得,计算公式: $dC_{vdt}=K^{trans}C_p-KepC_t;C_t(t)=K^{trans}(C_p(t)\times e^{-(Kep t)});Kep=K^{trans}/V_e$ 。由两名具有多年工作经验的乳腺影像诊断医师分别在 IVIM 灰度图(b=1 000 s/mm²)和 DCE-MRI 早期对比增强图像上手动勾画两序列的感兴趣区(Region of interest,ROI),IVIM 和 DCE-MRI 图像的 ROI 形态应尽可能一致,使用 3D 同步视图(GE Healthcare)将 IVIM 和 DCE-MRI 的 ROI 分别复制到相应参数伪彩图上(图 1a~1h)。ROI 应尽可能包括肿瘤实体部分,同时避免大血管、囊变和出血区域。对于多灶性或多中心性癌灶,仅分析体积最大的肿瘤。为了减少 ROI 选择偏差引起的测量误差,同时测量病变最大横截面及其上、下两个连续层面的 D、D^{*}、f 及 K^{trans}、Kep、V_e 值,取平均值纳入分析。

1.3 病理分析

雌激素受体(Estrogen receptor,ER)及孕激素受体(Progesterone receptor,PR)阳性为侵袭性阳性肿瘤细胞核≥1%,反之为阴性^[11]。人类表皮生长因子受体-2(HER2)表达评分+++为 HER2 表达阳性,评分 0 和+为 HER2 表达阴性;评分++者进一步行 FISH 检测,若基因扩增则为阳性,反之为阴性。Ki-67 阳性定义为细胞核出现棕黄色颗粒,将阳性细胞数<20%判定为低表达,≥20%判定为高表达^[12]。根据 2017 年 St. Gallen 专家共识,将乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER2 过表达型和三阴性型 4 种分子亚型^[13](图 1i~1l)。采用 NPI 评分进行预后评估,NPI=肿瘤最大直径(cm)×0.2+淋巴结状态(I~III 期)+组织学分级(I~III 级),NPI 评分<3.5 判定为预后良好,NPI 评分 3.5~<5.5 为预后中等,NPI 评分≥5.5 为预后不良^[14]。本研究根据 NPI 评分分为预后良好组(NPI 评分<3.5)和预后不佳组(NPI 评分≥3.5)。

1.4 统计学方法

使用 IBM SPSS 25.0 和 MedCalc 19.5.1 软件进行统计学分析。采用组内相关系数(ICC)检验两名观察者对 MRI 定量参数测量的一致性,ICC>0.75 为一致性良好。连续变量正态性检验采用 Kolmogorov Smirnov 检验,符合正态分布的资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,不符合者用 M(Q1,Q3)表示。计数资料采用频数表示。不同分子亚型间 IVIM 和 DCE-MRI 定量参数的差异性比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。不同预后因素间 IVIM 和 DCE-MRI 定量参数的差异性比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用多因素 Logistic 回归分析确定分子亚型和预后的独立影

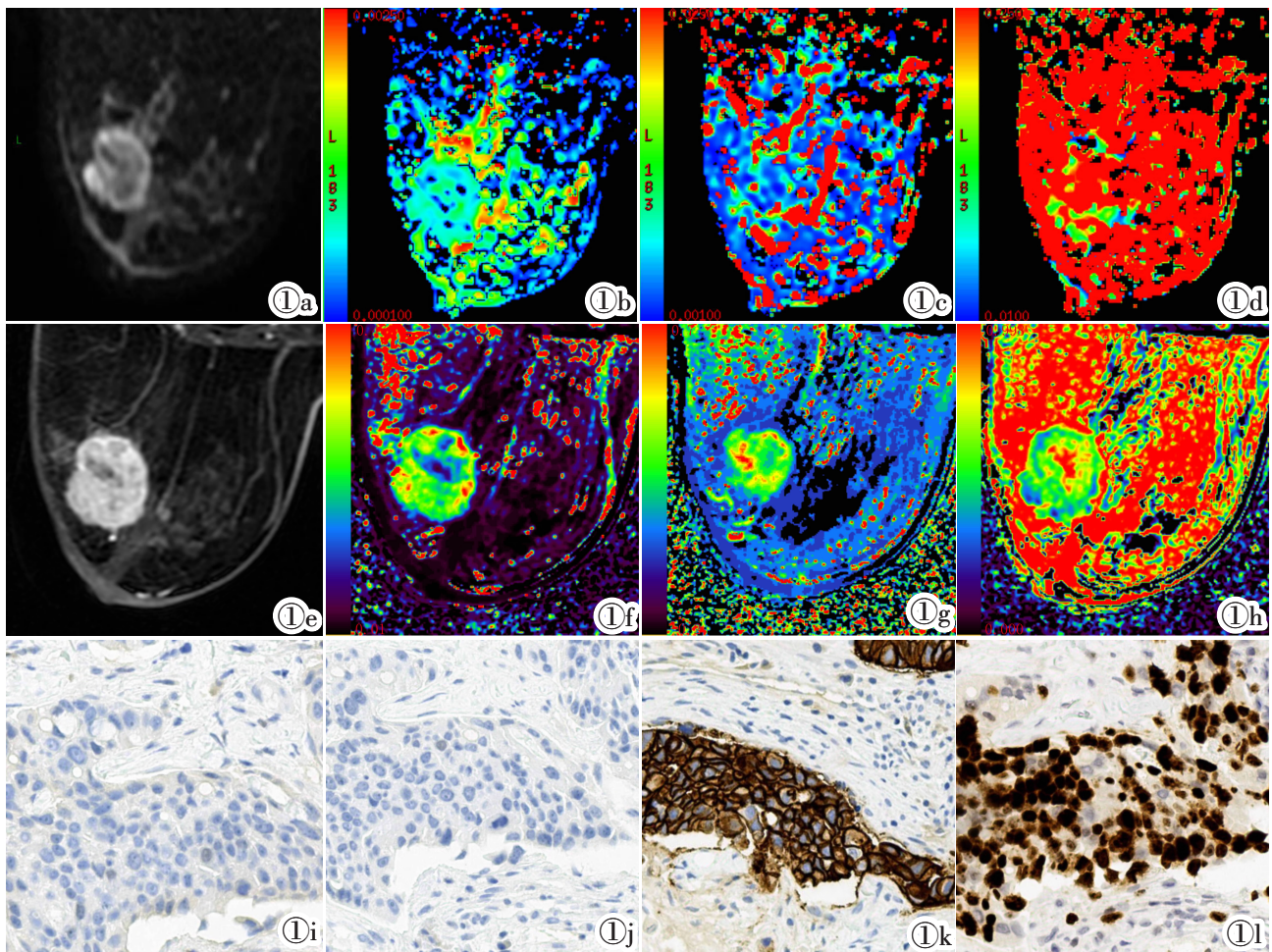


图 1a~1l 女,52 岁,左乳浸润性导管癌(HER2 过表达型)。图 1a~1d:IVIM 灰度图($b=1\ 000\ \text{s/mm}^2$),D 值 $0.57\times 10^{-3}\ \text{mm}^2/\text{s}$,D* 值 $9.08\times 10^{-3}\ \text{mm}^2/\text{s}$,f 值 42.7%;图 1e~1h:DCE 早期增强期相图, K^{trans} 值 $0.368\ \text{min}^{-1}$,Kep 值 $0.519\ \text{min}^{-1}$,Ve 值 0.561;图 1i~1l:ER(1+,<1%),PR(-),HER2(+++),Ki-67(+,约 90%)(IHC 染色)。

Figure 1a~1l. A 52-year-old female with invasive ductal carcinoma of the left breast (HER2 overexpression type). Figure 1a~1d: gray scale map of IVIM ($b=1\ 000\ \text{s/mm}^2$), D value: $0.57\times 10^{-3}\ \text{mm}^2/\text{s}$, D* value: $9.08\times 10^{-3}\ \text{mm}^2/\text{s}$, f value: 42.7%; Figure 1e~1h: early enhanced phase of DCE, K^{trans} value: $0.368\ \text{min}^{-1}$, Kep value: $0.519\ \text{min}^{-1}$, Ve value: 0.561; Figure 1i~1l: ER(1+, <1%), PR(-), HER2(+++), Ki-67(+, about 90%)(IHC).

响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各参数及模型的诊断效能,曲线下面积(AUC)比较采用 Delong 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征

144 例乳腺癌患者中,Luminal A 型 17 例(11.8%),其中浸润性导管癌 12 例、导管原位癌 2 例、浸润性乳头状癌 3 例;Luminal B 型 74 例(51.4%),其中浸润性导管癌 64 例、导管原位癌 4 例、浸润性小叶癌 1 例、浸润性乳头状癌 1 例、黏液癌/髓样癌/筛状癌 4 例;HER2 过表达型 22 例(15.3%),其中浸润性导管癌 20 例、导管原位癌 1 例、浸润性小叶癌 1 例;三阴性型 31 例(21.5%),其中浸润性导管癌 30 例、黏液癌/髓样癌/筛状癌 1 例(表 1)。

2.2 乳腺癌不同分子亚型间 IVIM 和 DCE-MRI 定量参数比较

两名观察者对 D、D*、f、 K^{trans} 、Kep 和 Ve 的测量结

果一致性良好,ICC 范围 0.934~0.977。Luminal A 型的 D* 值显著低于 HER2 过表达型和三阴性型($P<0.05$)。Luminal A 型和 Luminal B 型(统称 Luminal 型)的 K^{trans} 值显著低于 HER2 过表达型和三阴性型(统称非 Luminal 型)($P<0.05$)。与 HER2 过表达型和三阴性型相比,Luminal B 型的 D 和 Kep 值减低($P<0.05$)。Luminal B 型的 Ve 值低于 HER2 过表达型,但高于三阴性型($P<0.05$)(表 2)。

2.3 乳腺癌不同预后因素组间 IVIM 和 DCE-MRI 定量参数比较

NPI 评分预后不佳组的 D、 K^{trans} 和 Kep 值均显著高于预后良好组,差异有统计学意义($P=0.011$ 、 <0.001 、 0.003)。Ki-67 高表达组的 D 值明显低于 Ki-67 低表达组,差异有统计学意义($P<0.001$)(表 2)。

2.4 IVIM 和 DCE-MRI 定量参数对乳腺癌不同分子亚型的诊断效能分析

Logistic 回归分析示,D、 K^{trans} 和 Ve 均为 Luminal 型和三阴性型乳腺癌的独立影响因素。D 和 K^{trans} 为

表 1 不同分子亚型乳腺癌患者的临床病理特征

特征	Luminal A 型(n=17)	Luminal B 型(n=74)	HER2 过表达型(n=22)	三阴性型(n=31)	
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	49±8	52±10	53±10	51±10	
最长径(cm, $\bar{x}\pm s$)	2.14±1.08	2.66±1.17	2.81±1.38	2.92±1.40	
病理类型(例)	浸润性导管癌	12	64	20	30
	导管原位癌	2	4	1	0
	浸润性小叶癌	0	1	1	0
	浸润性乳头状癌	3	1	0	0
	黏液癌/髓样癌/筛状癌	0	4	0	1
病理分级(例)	I~II	14	34	7	9
	III	3	40	15	22
TNM 分期(例)	I~II	14	54	15	13
	III	3	20	7	13
ER(例)	阴性(-)	0	1	22	31
	阳性(+)	17	73	0	0
PR(例)	阴性(-)	0	12	22	31
	阳性(+)	17	62	0	0
HER2(例)	阴性(-)	17	22	0	31
	阳性(+)	0	52	22	0
Ki-67(例)	阴性(-)	17	8	4	4
	阳性(+)	0	66	18	27

注:TNM 为肿瘤淋巴结转移分类。

表 2 乳腺癌不同分子亚型及预后因素间 IVIM、DCE-MRI 定量参数比较

组别	例数	D($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	D* ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	f(%)	K ^{trans} (min ⁻¹)	Kep(min ⁻¹)	Ve	
分子亚型	Luminal A 型	17	0.70±0.28	18.57±11.52	28.93(22.30, 33.30)	0.23±0.09	0.48±0.27	0.55±0.19
	Luminal B 型	74	0.52(0.42, 0.70)	29.30(14.98, 52.78)	36.85(29.25, 43.63)	0.22(0.16, 0.33)	0.37(0.28, 0.60)	0.57(0.40, 0.81)
	HER2 过表达型	22	0.85±0.35	41.26±18.74	36.80±12.69	0.53(0.45, 0.72)	0.59±0.30	0.79(0.53, 0.98)
	三阴性型	31	0.68(0.55, 0.96)	41.02±26.17	40.32(34.15, 45.55)	0.39±0.18	0.52(0.38, 0.78)	0.41±0.10
	P 值		0.001 ¹	0.022 ¹	0.080 ¹	<0.001 ¹	0.009 ¹	<0.001 ¹
NPI 评分	预后良好	34	0.57±0.28	22.92(12.68, 46.90)	38.19±14.40	0.18(0.14, 0.21)	0.38±0.22	0.51±0.21
	预后不佳	110	0.62(0.49, 0.87)	32.64(17.78, 48.26)	37.00(29.46, 45.05)	0.34(0.23, 0.48)	0.45(0.34, 0.70)	0.55(0.41, 0.80)
	P 值		0.011 ²	0.210 ²	0.953 ²	<0.001 ²	0.003 ²	0.720 ²
Ki-67 表达	≥14%	111	0.56(0.45, 0.72)	27.30(14.15, 40.63)	29.97(23.43, 37.15)	0.31(0.19, 0.47)	0.44(0.32, 0.65)	0.53(0.41, 0.79)
	<14%	33	0.90±0.34	32.59(17.15, 53.33)	38.90(31.08, 46.15)	0.23(0.17, 0.37)	0.40(0.27, 0.68)	0.55±0.22
	P 值		<0.001 ²	0.018 ²	0.164 ²	0.113 ²	0.489 ²	0.573 ²

注:1:为 Kruskal-Wallis H 检验;2:为 Mann-Whitney U 检验。

预测HER2 过表达型乳腺癌的独立影响因素。

K^{trans} 预测 Luminal 型的 AUC 为 0.829, 显著高于 D($Z=2.610, P=0.009$) 和 Ve($Z=3.830, P<0.001$)。D+K^{trans}+Ve 联合模型的 AUC 为 0.883, 显著高于 D($Z=4.525, P<0.001$)、K^{trans}($Z=2.104, P=0.035$) 或 Ve($Z=5.721, P<0.001$)。D+K^{trans}+Ve 联合模型的准确度为 81.3%, 高于 D、K^{trans} 或 Ve 单一参数(图 2a)。

Ve 预测三阴性型的 AUC 为 0.768, 显著高于 D($Z=2.184, P=0.029$), 但与 K^{trans} 比较无统计学差异($Z=1.680, P=0.093$)。D+K^{trans}+Ve 联合模型预测三阴性型的 AUC 为 0.850, 显著高于 D($Z=4.285, P<0.001$)、K^{trans}($Z=4.091, P<0.001$) 或 Ve($Z=2.468, P=0.014$)。D+K^{trans}+Ve 联合模型的准确度为 84.7%, 高于 D、K^{trans} 或 Ve 单一参数(图 2b)。

D+K^{trans} 联合模型预测 HER2 过表达型的 AUC 为 0.913, 显著高于 D($Z=3.474, P<0.001$), 但与 K^{trans} 比较无统计学差异($Z=1.377, P=0.169$)。D+K^{trans} 联合模型的准确度为 87.5%, 高于 D 或 K^{trans} 单一参数

(图 2c, 表 3)。

2.5 IVIM 和 DCE-MRI 定量参数对 NPI 评分和 Ki-67 表达情况的诊断效能分析

Logistic 回归分析示, K^{trans}($OR=269.831, P=0.008$) 是 NPI 的独立影响因素, 当 K^{trans} ≥ 0.202 min⁻¹ 时, 倾向于诊断 NPI 预后不佳, AUC 为 0.790。D($OR=52.273, P<0.001$) 是鉴别 Ki-67 表达情况的独立影响因素, 当 D $\leq 0.70 \times 10^{-3}$ mm²/s 时, Ki-67 倾向于高表达, AUC 为 0.747(表 3)。

3 讨论

本研究以 I~III 期乳腺癌患者为研究对象, 回顾性分析了术前 IVIM 和 DCE-MRI 定量参数在乳腺癌不同分子亚型、NPI 评分及 Ki-67 表达中的差异性。结果显示, IVIM 和 DCE-MRI 定量参数在乳腺癌不同分子亚型、NPI 评分及 Ki-67 表达中存在不同程度差异; 多因素 Logistic 分析显示, D+K^{trans}+Ve 联合模型在鉴别 Luminal 型、三阴性型乳腺癌中具

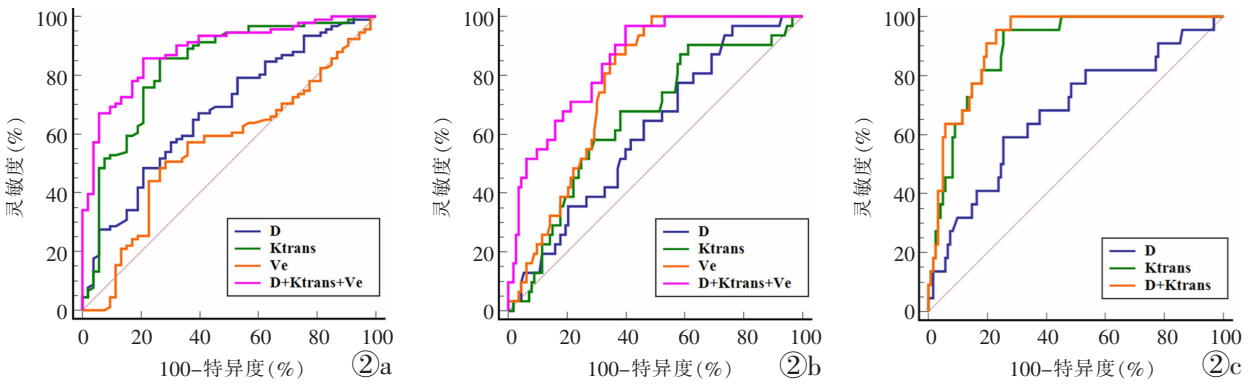


图 2a~2c 分别为 IVIM 和 DCE-MRI 定量参数预测 Luminal 型、三阴性型和 HER2 过表达型乳腺癌的 ROC 曲线。

Figure 2a~2c. ROC curves of IVIM and DCE-MRI quantitative parameters in predicting Luminal type, triple-negative type, and HER2 overexpression type breast cancer.

表 3 不同分子亚型、NPI 评分和 Ki-67 表达乳腺癌 IVIM 和 DCE-MRI 定量参数的诊断效能比较

模型		AUC	95%CI	Cut off	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
Luminal 型与非 Luminal 型	D	0.674	0.591~0.750	0.526	48.35	79.25	66.0
	K^{trans}	0.829	0.757~0.886	0.362	85.71	73.58	79.9
	Ve	0.555	0.470~0.638	0.569	50.55	71.70	63.2
	$D+K^{trans}+Ve$	0.883	0.819~0.930	-	85.71	79.25	81.3
三阴性型与非三阴性型	D	0.608	0.523~0.688	0.438	96.77	23.89	78.5
	K^{trans}	0.651	0.568~0.729	0.305	67.74	61.95	77.8
	Ve	0.768	0.690~0.834	0.589	100.00	51.33	77.1
	$D+K^{trans}+Ve$	0.850	0.781~0.904	-	96.77	60.18	84.7
HER2 过表达型与其他亚型	D	0.673	0.590~0.749	0.745	59.09	74.59	85.4
	K^{trans}	0.893	0.830~0.938	0.362	95.45	74.59	86.8
	$D+K^{trans}$	0.913	0.855~0.954	-	95.45	77.05	87.5
NPI 评分	K^{trans}	0.790	0.715~0.854	0.202	76.47	80.91	75.7
Ki-67	D	0.747	0.668~0.816	0.697	73.87	72.73	81.3

有较好的诊断效能; $D+K^{trans}$ 联合模型在鉴别 HER2 过表达型乳腺癌中具有较好的诊断效能。此外, K^{trans} 为 NPI 评分的独立影响因素, D 和 K^{trans} 为 Ki-67 表达情况的独立影响因素。

本研究中, Luminal A 型的 D* 值低于非 Luminal 型, 与 Iima 等^[15]的研究结果相仿, 可能与 Luminal A 型 ER/PR 的表达抑制了血管生成, 引起微灌注减低有关。与非 Luminal 型相比, Luminal B 型的 D 和 K^{trans} 值显著减小, 可能是由于 Ki-67 的高表达和 ER/PR 阳性引起肿瘤细胞密度增大、血管生成减少, 导致细胞内部水分子扩散受限和对比剂回流血管速度变慢所致^[16], 与既往研究结果一致^[9,17]。本研究中, Luminal 型的 K^{trans} 值明显低于非 Luminal 型, 这可能与 HER2 过表达型和三阴性型肿瘤细胞增殖旺盛, 血管内皮生长因子水平较高、血管通透性增加, 进而导致肿瘤呈高血流灌注状态有关^[10]。

HER2 过表达型的 K^{trans} 和 D 值明显高于其他亚型, 其中 K^{trans} 的诊断灵敏度和准确度均高于 D 值, 因此, 我们推测 K^{trans} 是鉴别 HER2 过表达型较优越的定量参数, 但与 Yang 等^[9]及 Du 等^[16]的研究结果不相符, 造成这种差异的原因可能与各分子亚型样本量差异较大、ROI 位置选择和乳腺癌的异质

性等因素有关。本研究显示与其他亚型相比, 三阴性型的 Ve 值更低, 与侵袭性乳腺癌毛细血管密度大、微血管灌注高、细胞排列紧密的病理基础相符^[18-19]。然而, Ve 值易受瘤周水肿的影响^[20], 能否作为三阴性型乳腺癌的可靠预测因子尚存争议。

NPI 作为一种国际公认的乳腺癌预后指标, 对预后评估和制定治疗方案具有重要价值。既往研究表明, DWI 的 ADC 值和 DCE-MRI 的背景实质增强可以反映 NPI^[21-22]。本研究中, 预后不佳组的 K^{trans} 和 K^{ep} 值显著高于预后良好组, 可能的病理基础为 NPI 越高, 肿瘤新生毛细血管密度越高、毛细血管灌注量越大^[23]。本研究还发现预后不佳组的 D 值明显高于预后良好组, 分析原因可能为预后不佳组虽然肿瘤细胞密度增加, 但大多数细胞容易坏死且肿瘤血管迂曲, 因此细胞内水分子扩散程度可能减低。本研究显示 K^{trans} 值预测 NPI 的 AUC 显著大于 D 值, 说明在预测 NPI 方面, 微血流灌注的评估可能比水分子高斯扩散程度具有更重要的价值。

Ki-67 是反映肿瘤细胞增殖程度的量化指标, Ki-67 表达水平越高, 肿瘤细胞增殖越活跃, 预后越差^[24]。本研究发现 D 值在 Ki-67 高表达组中较低, 且 D 值是鉴别 Ki-67 表达状态的独立影响因子, 与

Meng^[25]及 Zhang^[26]的研究结果相似。Ki-67 高表达的肿瘤细胞往往具有较高的增殖能力和致密的组织结构,使水分子在细胞内的扩散受到限制。因此,与 Ki-67 低表达组相比,高表达组的 D 值较低。然而,有文献报道 Ki-67 表达与 D 值呈负相关^[27],还有研究结果显示二者无显著相关性^[28],分析原因可能与研究样本量、b 值的选择和 ROI 勾画等因素有关。

本研究存在一定局限性:①纳入的乳腺癌各分子亚型及各病理类型之间数量差异较大,可能会对统计分析结果的可靠性造成一定影响;②对于 IVIM 扫描中使用 b 值的个数和数值设置目前还没有统一的标准,本研究所使用 b 值的可重复性有待进一步验证;③没有勾画每个病灶的 3D-ROI,可能不足以充分反映肿瘤的异质性和全貌信息。因此,进一步扩大研究样本量,并进行病灶的 3D-ROI 勾画,同时将定量参数与影像组学特征相结合,将是未来研究的重点。

综上,基于 IVIM 和 DCE-MRI 定量参数建立的联合模型对 I~III 期乳腺癌分子亚型和预后具有较好的预测效能,可一定程度上指导临床制定治疗决策。

[参考文献]

[1]国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会. 中国乳腺癌规范诊疗质量控制指标(2022 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(3): 203-208.

[2]吕秀花,赵海峰,徐凤娟,等. MRI 对乳腺导管原位癌的诊断价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2020, 31(10): 700-702.

[3]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.

[4]Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, et al. The Nottingham prognostic index applied to 9 149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group(DBCG)[J]. Breast Cancer Res Treat, 1994, 32(3): 281-290.

[5]D'Eredita G, Giardina C, Martellotta M, et al. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham prognostic index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution[J]. Eur J Cancer, 2001, 37(5): 591-596.

[6]Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, et al. A prognostic index in primary breast cancer[J]. Br J Cancer, 1982, 45(3): 361-366.

[7]Brown J, Jones M, Benson EA. Comment on the Nottingham prognostic index[J]. Breast Cancer Res Treat, 1993, 25(3): 283.

[8]Zhang Q, Ouyang H, Ye F, et al. Feasibility of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in distinguishing adenocarcinoma originated from uterine corpus or cervix [J]. Abdom Radiol(NY), 2021, 46(2): 732-744.

[9]Yang Z, Chen X, Zhang T, et al. Quantitative Multiparametric MRI as an Imaging Biomarker for the Prediction of Breast Cancer Receptor Status and Molecular Subtypes [J]. Front Oncol, 2021, 11: 628824.

[10]Wang W, Lv S, Xun J, et al. Comparison of diffusion kurtosis imaging and dynamic contrast enhanced MRI in prediction of prognostic factors and molecular subtypes in patients with breast cancer[J]. Eur J Radiol, 2022, 154: 110392.

[11]Allison KH, Hammond M, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(12): 1346-1366.

[12]Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, et al. Optimal Ki67 cut-

off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 157(2): 363-371.

[13]Curiglianno G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 [J]. Ann Oncol, 2017, 28(8): 1700-1712.

[14]Jarroudi OA, Zaimi A, Brahmi SA, et al. Nottingham Prognostic Index is an Applicable Prognostic Tool in Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(1): 59-63.

[15]Lima M, Kataoka M, Kanao S, et al. Intravoxel Incoherent Motion and Quantitative non-Gaussian Diffusion MR Imaging: Evaluation of the Diagnostic and Prognostic Value of Several Markers of Malignant and Benign Breast Lesions [J]. Radiology, 2018, 287(2): 432-441.

[16]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: 148-158.

[17]Wang W, Zhang X, Zhu L, et al. Prediction of Prognostic Factors and Genotypes in Patients With Breast Cancer Using Multiple Mathematical Models of MR Diffusion Imaging[J]. Front Oncol, 2022, 12: 825264.

[18]Koo HR, Cho N, Song IC, et al. Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers [J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(1): 145-151.

[19]许华,陈士新,付伟,等. DCE-MRI 对乳腺癌分子分型及组织学分级的鉴别诊断价值评估 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2021, 32(1): 10-13.

[20]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.

[21]Cipolla V, Santucci D, Guerrieri D, et al. Correlation between 3T apparent diffusion coefficient values and grading of invasive breast carcinoma[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(12): 2144-2150.

[22]van der Velden BHM, Elias SG, Bismeyer T, et al. Complementary Value of Contralateral Parenchymal Enhancement on DCE-MRI to Prognostic Models and Molecular Assays in High-risk ER+/HER2-Breast Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(21): 6505-6515.

[23]Kidd LR, Brock GN, van Cleave TT, et al. Angiogenesis-associated sequence variants relative to breast cancer recurrence and survival[J]. Cancer Causes Control, 2010, 21(10): 1545-1557.

[24]Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype [J]. Cancer Biol Med, 2016, 13(4): 496-504.

[25]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.

[26]Zhang D, Geng X, Suo S, et al. The predictive value of DKI in breast cancer: Does tumour subtype affect pathological response evaluations?[J]. Magn Reson Imaging, 2022, 85: 28-34.

[27]Zhang K, Dai Y, Liu Y, et al. Soft tissue sarcoma: IVIM and DKI parameters correlate with Ki-67 labeling index on direct comparison of MRI and histopathological slices [J]. Eur Radiol, 2022, 32(8): 5659-5668.

[28]Song SE, Cho KR, Seo BK, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion weighted MRI of invasive breast cancer: Correlation with prognostic factors and kinetic features acquired with computer-aided diagnosis [J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(1): 118-130.