

乳腺 MRI 在预测导管内癌早期浸润中的价值

郝雯,赵斌,王翠艳,李慧华,邱秀玲

(山东省医学影像学研究所磁共振研究室,山东 济南 250021)

摘要:目的 比较单纯导管内癌(DCIS)和 DCIS 早期浸润的形态学及动态强化特点,探讨乳腺 MRI 在预测早期浸润中的价值。方法 对经手术病理证实、术前行乳腺 MRI 的 82 个单纯 DCIS 病灶(N1 组)和 51 个 DCIS 早期浸润病灶(N2 组),结合美国放射学会乳腺影像报告与数据系统(ACR BI-RADS),描述病变的形态学特征和时间信号强度曲线,采用单变量和多变量 Logistic 回归进行回顾性分析。结果 病灶大小和延迟期曲线具有预测早期浸润的潜力, ≥ 1.9 cm 的病变出现早期浸润的可能性明显高于 < 1.9 cm 的病变($OR = 2.285, 95\% CI: 1.119 \sim 4.663$);延迟期曲线呈平台型及流出型的病变出现早期浸润的可能性分别为流入型病变的 2.657 倍($95\% CI: 1.089 \sim 6.482$)及 4.773 倍($95\% CI: 1.880 \sim 12.118$)。非肿块样强化是 DCIS 及 DCIS 早期浸润最主要的强化方式。两组间各形态学特点的差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。结论 乳腺 MRI 所显示的病灶大小及延迟期曲线具有预测 DCIS 早期浸润的潜力。

关键词:乳腺;导管内癌;磁共振成像;决策分析

中图分类号:R445.2

文献标志码:A

Potential of breast MRI in predicting the presence of early invasion in ductal carcinoma in situ

HAO Wen, ZHAO Bin, WANG Cuiyan, LI Huihua, QIU Xiuling

(Department of MR Imaging, Shandong Medical Imaging Research Institute, Jinan 250021, Shandong, China)

Abstract: Objective To evaluate the potential of breast MRI in predicting the presence of invasion by comparing the morphologic and kinetic characteristics between pure ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with early invasion.

Methods Preoperative breast MRI of 82 pure DCIS lesions(N1 group) and 51 DCIS lesions with early invasion (N2 group) were reviewed retrospectively. The morphologic characteristics and time-intensity curve (TIC) of all lesions were described in accordance with American College of Radiology Breast Imaging Report and Data System (ACR BI-RADS). All cases were confirmed by surgery and pathology. Statistical analyses were performed through univariate and multivariate logistic regression approach. **Results** Lesion size and delayed TIC were associated with the presence of early invasion. Compared with lesion size < 1.9 cm, the probability of invasion was higher for lesion size ≥ 1.9 cm ($OR = 2.285, 95\% CI: 1.110-4.663$). Compared with persistent TIC, the probability of invasion of washout TIC was 4.773 times ($95\% CI: 1.880-12.118$) and the probability of plateau TIC was 2.657 times ($95\% CI: 1.089-6.482$). The majority of both pure DCIS and DCIS with early invasion were depicted as non-mass-like enhancement, and there was no significant difference in morphology between two types of lesions($P > 0.05$). **Conclusion** Lesion size and delayed TIC on breast MRI have the potential in predicting the presence of early invasion in DCIS.

Key words: Breast; Ductal carcinoma in situ; MRI; Decision analysis

随着乳腺癌筛查的推广,近十年乳腺导管内癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)的诊断率明显升高,国内报道的数据显示,目前 DCIS 约占新诊乳腺癌的 10%~15%^[1]。如果导管内癌的肿瘤细胞穿过基底膜浸润管周实质则称为微浸润导管内癌,这类病变约占新诊乳腺癌的 1%^[2]。一般认为此时病变处在由 DCIS 向浸润性导管癌转化的过程中,具有不同于 DCIS 的生物学行为,总体预后较好,但前哨淋巴结转移率升高,无病存活率和总存活率降低^[3-4]。乳腺病变在动态增强磁共振上的形态学及血流动力学特点与肿瘤恶性程度及侵袭性具有一定相关性^[5-7],如果能够利用病变的磁共振影像学特点预测微浸润风险,将有助于提示预后以及是否需要行淋巴结活检。目前对微浸润的定义尚未完全统一,国内病理学亦有早期浸润或灶性浸润的诊断且各单位诊断标准并不一致。因此,本研究将微浸润导管癌及病理结果为 DCIS 早期或灶性浸润的病灶均归入早期浸润范围,就 DCIS 和 DCIS 早期浸润的 MRI 表现进行回顾性分析,评估乳腺 MRI 在预测 DCIS 早期浸润中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 10 月至 2013 年 4 月于山东省医学影像学研究所磁共振研究室行乳腺 MRI 检查的 130 例患者,经手术病理证实单纯 DCIS 病灶 82 个(N1 组)、DCIS 早期浸润病灶 51 个(N2 组),共 133 个病灶。所有患者均为女性,21~81 岁,平均 47.5 岁。术前 1 周内行乳腺 MRI 检查。

1.2 设备与检查方法 使用 GE Signa 3.0T 磁共振和专用乳腺线圈,患者采取俯卧位,双侧乳腺自然悬垂于线圈空洞内,无压迫固定。常规平扫包括轴位 STIR (TR 8 200 ms; TE 35.0~37.2 ms; FoV 320~340 mm; 矩阵 320×192; 层厚 4 mm; 层间隔 1 mm)、T₁WI (TR 400~500 ms; TE 8~9 ms; FoV 320~340 mm; 矩阵 320×256; 层厚 4 mm; 层间隔 1 mm),矢状位 T₂WI 脂肪抑制序列 (TR 3 200~3 400 ms; TE 105~107 ms; FoV 220 mm; 矩阵 320×192; 层厚 4 mm; 层间隔 0.5 mm)。采用 3D 快速梯度回波序列 (VIBRANT, TR 4.1 ms; TE 2.1 ms; 翻转角 10°; FOV 340 mm; 矩阵 320×256; 层厚 1.6 mm; 无层间隔; 每期 53 s) 进行轴位多期动态增强扫描及矢状位延迟单期扫描。检查前用静脉留置针建立手背静脉通道。对比剂使用 GD-DTPA, 剂量 0.1 mmol/kg, 高压注射器注射速度 3 mL/s (27

例患者由于血管条件差,注射速度降为 2.5 mL/s), 对比剂注射完成后立即以同样流速注射 20 mL 生理盐水冲管。注药 10 s 后进行扫描,注药前、后共连续采集 9~11 次。

在 Advanced Workstation 4.5 工作站使用 Functool 软件对动态强化图像进行后处理,在病灶早期强化最明显的区域手动选取感兴趣区 (ROI), 得到病灶的时间-信号强度曲线 (TIC)。

1.3 影像评估 由 2 名影像医师(均有 5 年以上乳腺 MRI 影像诊断经验)在不知道病理结果及其他影像检查结果的前提下按照美国放射学会乳腺影像报告与数据系统 (ACR BI-RADS) 标准术语^[8]对每个病灶的形态学特征和 TIC 进行描述并给出 BI-RADS 分级。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21 软件,对所有参数进行单变量 Logistic 回归分析, $P < 0.15$ 进入多变量逐步 Logistic 回归,筛选出具有统计学意义的变量,建立预测模型。评价筛选变量的诊断敏感性、特异性、阳性预测值 (PPV) 及阴性预测值 (NPV)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BI-RADS 分级 N1 组 82 个病灶中,11 个 (13%) 为 BI-RADS 3 级,45 个 (55%) 为 4 级,26 个 (32%) 为 5 级;N2 组 51 个例病灶中,3 个 (6%) 为 3 级,14 个 (27%) 为 4 级,34 个 (67%) 为 5 级。如以 BI-RADS 4 级及 5 级作为恶性病变的正确诊断,乳腺 MRI 对本研究 DCIS 及 DCIS 早期浸润的正确诊断率可达 89.5% (119/133)。

2.2 病灶大小 根据 ROC 分析,病灶大小以 1.9 cm 为分界值时对良恶性病变的诊断准确性最高 (60.9%, 81/133),本研究将病灶大小 < 1.9 cm 定义为 0, ≥ 1.9 cm 定义为 1,以二分类变量的形式进行单变量 Logistic 回归分析,结果显示, ≥ 1.9 cm 的病变出现早期浸润的可能性明显高于 < 1.9 cm 的病变 (表 1), 诊断敏感性为 0.569, 特异性为 0.634, PPV 为 0.492, NPV 为 0.703。

表 1 病灶大小单变量 Logistic 回归分析结果 [n (%)]

| 病灶大小 (cm) | N1 组 (n=82) | N2 组 (n=51) | P | OR (95% CI) |
|-----------|-------------|-------------|-------|---------------------|
| < 1.9 | 52 (63) | 22 (43) | | 1 |
| ≥ 1.9 | 30 (37) | 29 (57) | 0.023 | 2.285 (1.119~4.663) |

2.3 形态学特点 无论是否出现早期浸润,非肿块样强化都是 DCIS 最主要的强化方式,仅少部分病

变表现为肿块样强化。N1组82个病灶中66个(80%)呈非肿块样强化,16个(20%)呈肿块样强化;N2组51个病灶中37个(73%)呈非肿块样强化,14个(27%)呈肿块样强化。本次研究无点状强化的病灶。Logistic回归分析中,两组间差异无统计学意义($P=0.289$)。

如表2所示,非肿块样强化病灶的分布类型,N1组以导管样强化最常见,其次为段样强化和局灶性强化;N2组则以段样强化最常见,其次为导管样强化和局灶性强化。非肿块样强化的内部强化特点,N1组以簇状强化最常见,其次为不均匀强化和斑点状强化;N2组同样以簇状强化最常见,其次分别为斑点状强化和不均匀强化。肿块样强化病灶的形态、边缘和内部强化特点见表2,对各个形态学特点进行的单变量Logistic回归分析,两组间差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

表2 形态学特征单变量Logistic回归分析结果[n(%)]

| 形态学特征 | N1组(n=82) | N2组(n=51) | P |
|--------|-----------|-----------|-------|
| 非肿块样强化 | | | |
| 分布方式 | | | 0.190 |
| 局灶性 | 13(20) | 6(16) | |
| 线样 | 10(15) | 3(8) | |
| 导管样 | 21(32) | 9(24) | |
| 段样 | 16(24) | 15(41) | |
| 区域性 | 6(9) | 4(11) | |
| 内部强化特点 | | | 0.955 |
| 均匀 | 3(5) | 1(3) | |
| 不均匀 | 14(21) | 8(22) | |
| 斑点状 | 14(21) | 9(24) | |
| 簇状 | 26(39) | 15(41) | |
| 网格状 | 9(14) | 4(11) | |
| 肿块样强化 | | | |
| 形态 | | | 0.201 |
| 圆形/卵圆形 | 7(43) | 3(21) | |
| 分叶状 | 3(19) | 3(21) | |
| 不规则 | 6(38) | 8(57) | |
| 边缘 | | | 0.266 |
| 光滑 | 2(13) | 0(0) | |
| 不规则 | 8(50) | 7(50) | |
| 毛刺 | 6(38) | 7(50) | |
| 内部强化 | | | 0.266 |
| 均匀 | 3(19) | 3(21) | |
| 不均匀 | 6(38) | 8(57) | |
| 环形 | 7(44) | 3(21) | |

2.4 TIC类型 所有病灶均进行了TIC分析。由于N1组仅5个呈早期慢速强化,N2组无此类型病灶,且一般认为早期慢速和中速强化均为良性表现,因此将两者并为一类讨论。Logistic回归分析显示,

与早期慢速/中速强化相比,快速强化病变出现早期浸润的可能性更高($OR=1.886$),但这种差异并不具有统计学显著性($P=0.124$);延迟期曲线呈平台型及流出型均为出现早期浸润的危险因素,可能性分别为流入型病变的2.657倍及4.773倍,这种差异具有统计学意义($P=0.032, P=0.001$)(表3)。延迟期曲线诊断敏感性0.784、特异性0.488,流入型曲线对早期浸润的NPV为0.784,平台型和流出型的PPV分别为0.422和0.568。

表3 TIC类型单变量Logistic回归分析结果[n(%)]

| TIC类型 | N1组 (n=82) | N2组 (n=51) | P | OR(95%CI) |
|-------|---------------|---------------|-------|---------------------|
| 早期 | | | | |
| 慢速/中速 | 28(34) | 11(8) | | |
| 快速 | 54(66) | 40(63) | 0.124 | 1.886(0.840~4.232) |
| 延迟期 | | | 0.004 | |
| 流入型 | 40(54) | 11(26) | | 1 |
| 平台型 | 26(39) | 19(50) | 0.032 | 2.657(1.089~6.482) |
| 流出型 | 16(7) | 21(24) | 0.001 | 4.773(1.880~12.118) |

2.5 多变量Logistic回归 将病灶大小、早期曲线类型及延迟期曲线类型共同选入DCIS早期浸润的预测模型,选用逐步向前的方法进行筛选。另外,由于年龄是常见的混淆因素,虽然在本研究中其作用并不显著,但在多变量回归分析时仍将此变量保留在模型中,所得结果均为年龄校正的OR值。最终延迟期曲线及病灶大小保留在模型内,OR分别为2.338和2.153(表4),表明二者对DCIS早期浸润均具有预测能力。

表4 多变量逐步Logistic回归结果

| 变量 | 回归系数 | 标准误 | Wald χ^2 | P | OR(95%CI) |
|-------|-------|-------|---------------|-------|--------------------|
| 延迟期曲线 | 0.849 | 0.256 | 10.973 | 0.001 | 2.338(1.415~3.865) |
| 病灶大小 | 0.767 | 0.382 | 4.036 | 0.045 | 2.153(1.019~4.550) |

3 讨论

DCIS是一种非浸润性病变,但同时具有发展为浸润性癌的倾向。术前粗针活检和术中冰冻切片都有可能漏诊小的浸润灶,而即使是 <1 mm的微浸润也会导致淋巴结转移率上升,因此对DCIS早期浸润患者进行前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)有其合理性和必要性^[4-5,9]。有研究提出对出现下列情况的高风险患者进行预防性SLNB:欲行乳腺切除术、高级别DCIS、临床触及肿块、乳腺X线摄影显示的肿块、活检证实的体积较大的DCIS^[10]。这种方法虽然能够提高转移淋巴结

的检出率,但同时也引起了过度治疗的问题。因此寻求一种无创性方法以预测病变是否出现早期浸润成为目前亟待解决的问题。

MRI 已广泛应用于乳腺良恶性病变的诊断与鉴别诊断。动态增强 MRI 能够反映病变的生物学信息,从而为区分 DCIS 与 DCIS 早期浸润提供了技术上的可行性。以往研究集中于 DCIS 的 MRI 检出率和表现等,较少单独讨论 DCIS 与 DCIS 早期浸润之间的差别。本研究结合 ACR BI-RADS 分级,回顾性分析 DCIS 和 DCIS 早期浸润的形态学及动态强化特点,探讨乳腺 MRI 在预测 DCIS 早期浸润中的价值。

一般来说,DCIS 病灶体积越大,发生浸润的可能性就越高^[11]。本研究显示,通过影像学方法估计病灶大小也具有预测 DCIS 早期浸润的潜力。Chan 等^[12]分析了 112 例 DCIS 病变的乳腺 X 线片表现,认为最大径 >2 cm 是 DCIS 病灶出现早期浸润的界值。Goto 等^[13]对 92 例活检证实的 DCIS 在动态增强 MRI 上的病灶大小进行测量,证实出现浸润成分的 DCIS 病变病灶体积大于单纯 DCIS 病变,说明病灶大小是 DCIS 早期浸润危险因素。本研究中,通过单变量回归分析证实,≥1.9 cm 病灶出现早期浸润的可能性是 <1.9 cm 病灶的 2.285 倍,而且病灶大小保留在多变量逐步回归模型中,进一步证实了其对 DCIS 早期浸润的预测能力。与传统成像方法相比,乳腺 MRI 对病灶范围的评价更加准确,因此能够更可靠地预测 DCIS 早期浸润的出现。对于病灶大于 1.9 cm 的患者,即使活检证实为单纯 DCIS 也应警惕存在早期浸润的可能,必要时进行 SLNB。

按照 ACR BI-RADS 词典,首先应明确病变的形态学分类,即肿块样强化或非肿块样强化。肿块样强化是浸润性导管癌的最常见表现,而单纯 DCIS 主要表现为非肿块样强化,可占 68.4% ~ 87.7%^[14-16]。由于 DCIS 早期浸润仍以 DCIS 成分为主,本研究中非肿块样强化分别占两组病变的 80% 和 72%,且强化分布方式和内部强化形式极为相似;少数肿块样强化病灶以非特异性的不规则形和不均匀强化为主。虽然形态/边缘不规则、边缘毛刺或环形强化等是浸润性乳腺癌的特异性表现,对良恶性病变具有较明确的鉴别意义,但无法区分 DCIS 和 DCIS 早期浸润。

在肿瘤生长过程中,肿瘤细胞可释放多种生长因子作用于血管内皮细胞,促进微血管的形成、血管通透性增加及血管存活。这一过程与肿瘤生长、演进及转移有着密切的关系。作为浸润性癌的前驱病

变,DCIS 发展为浸润癌的机制尚不十分清楚,但与单纯 DCIS 相比,微浸润导管癌具有更高的增殖能力^[17],由 CD105 标记的组织微血管密度(MVD)也明显升高^[18],提示这类病变本身或在其突破基底膜发生浸润之后,肿瘤周围新生血管就会增加明显以提供营养满足肿瘤细胞的快速增生。乳腺动态增强 MRI 能够无创性监测肿瘤血管,所得到的动态强化参数反映了病变血管化程度及内皮细胞完整性,与 MVD 及血管内皮生长因子的表达之间具有一定相关性^[19]。本研究中,比较单纯 DCIS 与 DCIS 早期浸润的曲线类型发现,后者表现为快速强化、流出型曲线的比例高于前者,这种差异能够用于鉴别这两种形态学表现非常类似的病变。单变量 Logistic 回归分析显示,与延迟期流入型曲线相比,平台型及流出型曲线均为早期浸润的危险因素。经过多变量逐步回归的筛选,延迟期曲线进入模型且具有较高的 OR 值,证明其对早期浸润具有预测能力。Deurloo 等^[10]研究结果同样显示,延迟期曲线能够用于鉴别单纯 DCIS 与 DCIS 浸润,且流入型曲线是排除 DCIS 出现浸润性改变的最可靠征象,对浸润癌出现的 NPV 可达到 0.985。本研究中,流出型曲线具有中等程度的 PPV (0.568),流入型曲线具有较高的 NPV (0.784),以此可作为判断 DCIS 早期浸润风险高低的依据。

本研究为回顾性分析,非肿块样强化病变数量较少,且两组病例数分布欠均衡,另外,一些自变量的水平数较多而对应例数较少,影响了回归分析的稳定性,因此所得结论尚需更大样本例数的研究进一步验证。总之,乳腺 MRI 所显示的病灶大小及延迟期曲线类型具有预测 DCIS 早期浸润的潜力。但两种病变均以非肿块样强化为主,形态学表现无明显差异。

参考文献:

- [1] Fan L, Zheng Y, Yu K D, et al. Breast cancer in a transitional society over 18 years: trends and present status in Shanghai, China [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117(2):409-416.
- [2] Bianchi S, Vezzosi V. Microinvasive carcinoma of the breast [J]. *Pathol Oncol Res*, 2008, 14(2):105-111.
- [3] van la Parra R F, Ernst M F, Barneveld P C, et al. The value of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion of the breast [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(6):631-635.
- [4] 孙晓,王永胜,周正波,等. 乳腺导管内癌前哨淋巴结活检术的临床意义[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2010, 4

- (1):28-31.
- [5] Turnbull L W. Dynamic contrast-enhanced MRI in the diagnosis and management of breast cancer[J]. *NMR in Biomedicine*, 2009, 22(1): 28-39.
- [6] Wang L C, DeMartini W B, Partridge S C, et al. MRI-detected suspicious breast lesions: predictive values of kinetic features measured by computer-aided evaluation[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(3):826-831.
- [7] Teifke A, Behr O, Schmidt M, et al. Dynamic MR imaging of breast lesions: correlation with microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis[J]. *Radiology*, 2006, 239(2):351-360.
- [8] Ikeda D M, Hylton N M, Kuhl C K, et al. BIRADS: magnetic resonance imaging[A]. D'Orsi C J, Mendelson E B, Ikeda D M, et al. *Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS—breast imaging atlas*[M]. Reston: American College of Radiology, 2003.
- [9] Ballehaninna U K, Chamberlain R S. Utility of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in ductal carcinoma in situ of the breast[J]. *Clin Breast Cancer*, 2013, 13(5):350-358.
- [10] Deurloo E E, Sriram J D, Teertstra H J, et al. MRI of the breast in patients with DCIS to exclude the presence of invasive disease[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(7):1504-1511.
- [11] Maffuz A, Barroso-Bravo S, Najera I, et al. Tumor size as predictor of microinvasion, invasion, and axillary metastasis in ductal carcinoma in situ[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2006, 25(2): 223-227.
- [12] Chan M Y, Lim S. Predictors of invasive breast cancer in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by core biopsy[J]. *Asian J Surg*, 2010, 33(2):76-82.
- [13] Goto M, Yuen S, Akazawa K, et al. The role of breast MR imaging in pre-operative determination of invasive disease for ductal carcinoma in situ diagnosed by needle biopsy[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(6):1255-1264.
- [14] 许玲辉, 彭卫军, 顾雅佳, 等. 乳腺导管原位癌的MRI表现[J]. *中华放射学杂志*, 2011, 45(2):159-163.
- [15] 张爱莲, 刘梦琦, 杨娜, 等. 乳腺导管内癌的MRI表现[J]. *中国医学影像学杂志*, 2012, 20(9): 653-656.
- [16] 阙庆华, 许玲辉, 彭卫军, 等. 乳腺导管原位癌的MRI分析[J]. *实用放射学杂志*, 2010, 26(11):1643-1646.
- [17] Okumura Y, Yamamoto Y, Zhang Z, et al. Identification of biomarkers in ductal carcinoma in situ of the breast with microinvasion[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 287. doi:10.1186/1471-2407-8-287.
- [18] 张江宇, 王颀, 朱彩霞, 等. 血管内皮标记物在乳腺癌演变中的表达及意义[J]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2007(2):25-27.
- [19] 王丽, 翟仁友, 蒋涛, 等. 乳腺磁共振动态增强半定量参数与血管内皮生长因子表达的相关性[J]. *实用放射学杂志*, 2008, 24(7):946-963.

(编辑:顾黎)

(上接第101页)

- [17] Rau K M, Huang C C, Chiu T J, et al. Neovascularization evaluated by CD105 correlates well with prognostic factors in breast cancers[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(2):231-236.
- [18] Wang L, Liu X, Wang H, et al. Correlation of the expression of vascular endothelial growth factor and its receptors with microvessel density in ovarian cancer[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(1):175-180.
- [19] 李佳, 黎明, 郝香兰, 等. 大肠癌 PARP 与微血管形成的关系[J]. *第四军医大学学报*, 2008, 29(2):167-170.
- [20] Quiles-Perez R, Muñoz-Gómez J A, Ruiz-Extremera A, et al. Inhibition of adenosine diphosphate-ribose polymerase decreases hepatocellular carcinoma growth by modulation of tumor-related gene expression[J]. *Hepatology*, 2010, 51(1):255-266.
- [21] Claesson-Welsh L, Welsh M. VEGFA and tumor angiogenesis[J]. *J Intern Med*, 2013, 273(2):114-127.

(编辑:徐苗蓁)