

# 扩散加权成像表观扩散系数 对非肿块强化乳腺癌分子类型的研究

邹玉坚, 郑晓林, 范宪森, 李 晏, 刘碧华

(东莞市人民医院放射科, 广东 东莞 523000)

**摘要:** **目的** 旨在探讨 DWI ADC 对非肿块强化乳腺癌分子分型的价值, 为临床制订治疗方案提供依据。 **方法** 经组织病理学证实的 46 例导管内原位癌(DCIS)和 58 例浸润性导管癌(IDC)行 MRI 平扫、DWI 和动态增强扫描, 均表现为非肿块强化性病变。将患者分为 DCIS 和 IDC 2 组, 根据免疫组织化学肿瘤细胞分子表达类型, 在组内将患者再分为 Luminal A 型、Luminal B 型和非 Luminal 型。于  $b=0 \text{ s/mm}^2$  和  $b=800 \text{ s/mm}^2$  生成 ADC 图, 测量肿瘤实质部分的 ADC 值。对正常乳腺腺体、DCIS 和 IDC 的 ADC 值, 各组内不同分子类型肿瘤组织的 ADC 值及组间同类分子类型肿瘤组织的 ADC 值进行比较。如果病变的 ADC 值具有显著性差异则绘制 ROC 曲线, 分析其诊断效能。 **结果** 测量正常腺体 ROI 104 个, 46 例 DCIS 测量 ROI 共 86 个, 58 例 IDC 测量 ROI 共 115 个, 其 ADC 值分别为  $(1.77 \pm 0.27) \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.08 \pm 0.14) \text{ mm}^2/\text{s}$  和  $(0.89 \pm 0.15) \text{ mm}^2/\text{s}$ , 3 组数据有显著性差异。DCIS 中, Luminal A 型、Luminal B 型和非 Luminal 型 ADC 值依次为  $(1.11 \pm 0.15) \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.04 \pm 0.13) \text{ mm}^2/\text{s}$  和  $(1.04 \pm 0.13) \text{ mm}^2/\text{s}$ , 统计学分析无显著性差异。IDC 中 Luminal A 型、Luminal B 型和非 Luminal 型的 ADC 值依次为  $(0.95 \pm 0.19) \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(0.87 \pm 0.13) \text{ mm}^2/\text{s}$  和  $(0.84 \pm 0.15) \text{ mm}^2/\text{s}$ , 统计学分析具有显著性的差异。DCIS 与 IDC 2 组间同类分子型肿瘤的 ADC 值均有显著性差异。在 ROC 曲线的分析中, IDC 3 种分子类型 ADC 值 AUC 分别为 0.561、0.632 和 0.520, 敏感性均  $>81\%$ , 但特异性较低。 **结论** IDC 组内 ADC 值 Luminal A 型明显高于 Luminal B 型, 非 Luminal 型最低。DCIS 组内的 Luminal A 型、Luminal B 型和非 Luminal 型 ADC 值分别明显高于 IDC 的相应分子类型。故 ADC 值能反映乳腺癌分子类型的信息, 为临床制订治疗方案提供依据。

**关键词:** 乳腺癌; 非肿块强化; 扩散加权成像; 表观扩散系数

**DOI:** 10.3969/j.issn.1002-1671.2019.07.010

**中图分类号:** R737.9; R445.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1671(2019)07-1067-06

## The study of apparent diffusion coefficient in molecular subtype of nonmass enhanced breast cancer

ZOU Yujian, ZHENG Xiaolin, FAN Xianmiao, LI Yan, LIU Bihua

(Department of Radiology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, China)

**Abstract: Objective** To evaluate values of ADC of DWI in molecular subtype of nonmass enhanced breast cancer and provide reference for clinical therapeutic plan. **Methods** Nonmass enhanced breast cancer including 46 cases of ductal carcinoma in situ (DCIS) and 58 cases of invasive ductal cancer (IDC) were proved by histopathology and experienced MRI of routine sequence, DWI and dynamic enhancement. All the patients were divided into both groups, DCIS group and IDC group. According to immunohistochemical characteristic, molecular subtypes, Luminal A, Luminal B and non-Luminal were further grouped in each group. The ADC values of lesions were measured on ADC maps of  $b=0 \text{ s/mm}^2$  and  $b=800 \text{ s/mm}^2$ . The ADC values of normal breast gland, DCIS and IDC, of molecular subtype internal each group, of same molecular subtype between groups were statistically compared. If the data had marked difference, ROC curve of ADC values were drew for testing the efficacy diagnosis. **Results** The ROI measured were 104 positions in normal glands, 86 in DCIS and 115 in IDC in which the ADC were respectively  $(1.77 \pm 0.27) \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $(1.08 \pm 0.14) \text{ mm}^2/\text{s}$  and  $(0.89 \pm 0.15) \text{ mm}^2/\text{s}$  that had statistical difference. The ADC values of Luminal A, Luminal B and non-Luminal in DCIS were respectively  $(1.11 \pm 0.15) \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $(1.04 \pm 0.13) \text{ mm}^2/\text{s}$  and  $(1.04 \pm 0.13) \text{ mm}^2/\text{s}$  that hadn't statistical difference. The ADC values of Luminal A, Luminal B and non-Luminal in IDC were respectively  $(0.95 \pm 0.19) \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $(0.87 \pm 0.13) \text{ mm}^2/\text{s}$  and  $(0.84 \pm 0.15) \text{ mm}^2/\text{s}$  that had statistical difference. The ADC values had statistical difference in same molecular subtype between DCIS and IDC. In analysis of ROC of IDC, AUC of ADC values were respectively 0.561, 0.632 and 0.520, their sensitivity  $>81\%$ , but specificity was lower. **Conclusion** The ADC values of IDC in Luminal A was marked higher than Luminal B and ADC values of non-Luminal was lowest. The ADC values of Luminal A, Luminal B and non-Luminal in DCIS were higher than corresponding molecular subtype of IDC that means ADC values could indicate molecular subtype information of breast cancer and provide reference for clinical therapeutic plan.

**作者简介:** 邹玉坚(1971-), 男, 广东省河源市人, 本科, 主任医师。

**研究方向:** 乳腺疾病及心肺疾病影像诊断。

**通信作者:** 郑晓林, E-mail: 5239717579@qq.com

**基金项目:** 东莞市科技计划重大科研项目(2013108101034)。

**Key words:** breast cancer; nonmass enhancement; diffusion weighted imaging; apparent diffusion coefficient

乳腺癌在 MRI 增强扫描中约 25% 表现为非肿块强化,其分子分型依免疫组织化学的雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(pregnant receptor, PR)及人上皮生长因子受体(human epidermal growth receptor 2, Her-2)的表达程度和细胞分裂指数(Ki-67)百分比而定<sup>[1]</sup>。其中 ER、PR 阳性者分为 Luminal 型,进而根据几种分子的表达特征再分为 Luminal A 型和 Luminal B 型;ER、PR 阴性者为非 Luminal 型<sup>[2]</sup>。临床按分子类型决定治疗方案使疗效有了明显的改善<sup>[3]</sup>。DWI 能反映活体组织内水分子的扩散程度,即间接反映组织的生物学特性,多年来的临床应用证实它在疾病诊断中具有重要价值。ADC 值能量化组织水分子扩散受限的程度,与细胞密度、细胞间隙等多种因素有关<sup>[4]</sup>。有研究表示它与细胞的分化程度和增殖程度具有一定的相关性<sup>[5]</sup>。本文对 104 例乳腺癌的 MRI 进行回顾性分析,探讨不同分子类型的非肿块强化乳腺癌 DWI 的 ADC 值的特征及是否存在差异性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2014 年 1 月至 2017 年 10 月本院诊治的乳腺癌中,有 135 例经病理组织学证实为乳腺癌,行乳腺 MRI 平扫+动态增强检查表现为非肿块样强化患者。所有患者被知情告知,本研究经医院伦理委员会批准。患者均为女性,主要临床表现为乳头溢液、溢血,胀感不适,触及结节或肿块;部分因体检发现乳腺病变。纳入标准为: MRI 表现为非肿块样强化病变,病理诊断明确,首诊且未行治疗或任何其他处理者,原位癌与浸润性癌入组观察共 104 例。具体为导管内原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS) 57 例,11 例从研究删除(2 例原位癌分别合并纤维腺体增生和导管内乳头状瘤、1 例 MRI 未发现明确病灶、3 例 MRI 表现微小病灶及 5 例 DWI 图像模糊,难以准确测量 ADC 值),纳入研究者 46 例,年龄 30~75 岁,平均(48.41±10.03)岁,病变位于左侧乳腺 23 例,右侧乳腺 23 例;浸润性导管癌(invasive ductal cancer, IDC) 78 例,删除 20 例(2 例病理未明确是否为浸润癌、1 例仅有腋窝淋巴结转移的病理诊断而乳腺内病变诊断不明确、2 例表现为局灶性小病灶及 6 例 DWI 图像模糊难以准确测量 ADC 值、4 例免疫组化项目部分缺失、5 例未行免疫组织化学检查),纳入研究者 58 例,年龄 25~68 岁,平均(44.36±10.13)岁,病变位于左侧乳腺 25 例,右侧乳腺 33 例。

### 1.2 MRI 检查

乳腺 MRI 检查使用 3.0T MRI 扫描仪(Verio, SIEMENS 公司生产)和乳腺专用相控阵线

圈。患者俯卧位,双乳自然下垂,乳头位于双穴线圈中心。扫描序列: T<sub>2</sub>WI 自旋回波(spin echo T<sub>1</sub> weighted imaging, SE T<sub>2</sub>WI)+脂肪抑制(fat-suppressed, FS)轴位。DWI, SE 平面回波轴位,扫描序列和与参数: TR 7 100 ms, TE 95 ms, FOV 360 mm×360 mm, 矩阵 128×190, 分辨率 1.2 mm, 层厚 4 mm, 层间距为层厚的 50%, 平均次数 1, NEX 1, b 值为 0, 500 和 800 s/mm<sup>2</sup>。设备以 b 值为 0 s/mm<sup>2</sup> 和 800 s/mm<sup>2</sup> 自动生成 ADC 图。动态增强使用三维 T<sub>1</sub>WI-FS 快速小角度扰相梯度回波,使用 MRI 专用注射器,经肘静脉注入对比剂(钆特酸葡胺,恒瑞公司生产),用量为 0.15 mmol/kg 体质量,流率为 3~4 mL/s。增强延迟扫描使用三维 T<sub>1</sub>WI-FS 快速小角度扰相梯度回波,轴位: TR 8.75 ms, TE 4.21 ms, FOV 350 mm×300 mm, 矩阵 256×256, 分辨率 0.8 mm, FA 15°, 层厚 4 mm, 层间距为层厚的 50%, 平均次数 1, NEX 1, 扫描时间 75 s。

### 1.3 图像观察和分析

由 2 位放射科医生(分别从事乳腺 MRI 诊断 5 年和 10 年)在不知诊断结果的情况下观察:(1)按照 BI-RADS Fifth Edition<sup>[6]</sup> 规定,以明确非肿块强化类型。(2)基本临床资料和 MRI 表现(年龄、部位、分布范围,三维方向最大径线)。(3)测量 ADC 值;参考 T<sub>2</sub>WI 和 DWI,选择病变实质为测量部位,在 DWI 上画取 ROI,以位置复制的方式置于 ADC 图上,尽量将 ROI 范围限制于病变实质内(图 1A~C)。

### 1.4 病理分析

对病理标本作标准化处理,由 2 位病理科医生(分别从事病理诊断 5 年和 10 年)进行诊断。观察中如未见不规则的肿瘤细胞浸润到临近基质或呈指状伸入基质者,诊断为 DCIS。肿瘤细胞侵犯基质、在导管内和乳腺间质内浸润,诊断为 IDC。

标本均行免疫组织化学确定肿瘤的分子类型,项目为 ER、PR 及 Her-2 的表达程度和 Ki-67 百分比。其中 Her-2 为 0 者为阴性表达,Her-2 为 +1 和 +2 者进一步通过基因扩增确定其为阳性或阴性,Her-2 为 +3 者为阳性。

乳腺癌的分子类型分型标准<sup>[3]</sup>: Luminal A 型, ER/PR 阳性且 PR 高表达(>20%), HER-2 阴性, Ki-67 低表达(<14%)。Luminal B 型, ER/PR 阳性, HER-2 阴性,且 Ki-67 高表达(>14%)或 PR 低表达(<20%), 为 Her-2 阴性亚型; ER/PR 阳性, HER-2 阳性,任何状态的 Ki-67,此为 Her-2 阳性亚型。非 Luminal 型, ER 和 PR 均阴性, HER-2 阳性。

### 1.5 患者分组和统计学分析

用相关分析检验 2 位放射科医生所测量的 ADC 值的一致性。

比较不同分子类型 DCIS 和 IDC 的在 MRI 增强的表现,量化资料间的比较使用独立样本 *t* 检验,计数

资料间比较使用 *chi-square* 检验。设  $P < 0.05$  有统计学意义。将所有病例分为 DCIS 和 IDC 2 大组, 每组分为 Luminal A 型、Luminal B 型和非 Luminal 型, 比较每组内不同分子类型乳腺癌的 ADC 值的差异及 2 组间相同分子类型乳腺癌 ADC 值的差异, 3 组间的比较用单因素方差分析, 2 组间的比较用独立样本 *t* 检验, 设  $P < 0.05$  有统计学的意义。如检验结果具有显著性差异, 绘制 ROC 曲线、计算 AUC, 根据最大约登指数评价各参数值的诊断效能。SPSS 13.0 版本软件用于以上统计学处理。

## 2 结果

2 组病变的年龄、部位(左右侧)、大小见表 1, 可见 DCIS 的年龄高于 IDC。病变的分布范围情况包括局灶性、节段性、区域性、多区域性、弥漫性, 各组及组内分型的例数见表 2。DCIS 病变分布范围局限, 局灶性和节段病变例数多于 IDC; IDC 分布范围弥漫, 区域性、多区域性和弥漫性的例数多于 DCIS。在 2 组间病变分布特征例数具显著性差异。DCIS 组内病变分布例数无显著性差异; IDC 的不同分子类型的分布特征具有显著性差异(表 2)。

根据相关分析, 2 位观察者之间的  $k = 0.89$ , 有高度的一致性。46 例 DCIS, 测量 ROI 86 个, 平均 ADC 值为  $(1.08 \pm 0.14) \text{ mm}^2/\text{s}$ , 组内 Luminal A 型 29 个、Luminal B 型 23 个、非 Luminal 型 34 个, ADC 值依次为  $(1.11 \pm 0.15) \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.04 \pm 0.13) \text{ mm}^2/\text{s}$  和  $(1.04 \pm 0.13) \text{ mm}^2/\text{s}$ (图 2A~C)。58 例 IDC, 测量 ROI 115 个, 平均 ADC 值为  $(0.89 \pm 0.15) \text{ mm}^2/\text{s}$ , 组内 Luminal A 型 30 个、Luminal B 型 66 个、非 Luminal 型 19 个, 3 组 ADC 值依次为  $(0.95 \pm 0.19) \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(0.87 \pm 0.13) \text{ mm}^2/\text{s}$  和  $(0.84 \pm 0.15) \text{ mm}^2/\text{s}$ (图 3A~C)。在全部患者中测量正常腺体 104 处, 平均  $(1.77 \pm 0.27) \text{ mm}^2/\text{s}$ 。正常乳腺组织、DCIS 和 IDC 的 ADC 值具有显著性差异

(表 3)。

DCIS 分子类型组内 ADC 值无显著性差异。IDC 分子类型组内 ADC 值有显著性差异。DCIS ADC 值均高于 IDC(表 4)。

以 IDC 组内分子类型为标准绘制 ADC 值的 ROC, 即以其中任何一分子类型 ADC 值作为标准与其他进行比较, 得到 Luminal A 型、Luminal B 型和非 Luminal 型 AUC 为 0.651、0.632 和 0.520(图 4, 5), 前两者 ADC 值诊断的敏感性均  $> 81\%$ 、但特异性仅为 46%; 后者则无意义, 但以 Luminal A 为标准与另 2 种分子类型比较,  $AUC > 50\%$ (图 6)。各种比较的 AUC、约登指数、最佳切入点及敏感性、特异性见表 5。

## 3 讨论

DWI 是反映活体组织水分子扩散程度的序列, 在 MRI 疾病诊断中已常规用于良恶性肿瘤的定性、提高病变检出率和抗肿瘤的疗效评估。既往的研究显示 ADC 恶性肿瘤的 ADC 值明显低于正常组织和良性病变<sup>[7]</sup>。Iima 等将 ADC 值用于乳腺原位癌的恶性程度分级, 结果是高、中低级别原位癌的 ADC 值具有显著性不同<sup>[8]</sup>。另 Mori 等将 ADC 值用于乳腺癌的 Ki-67 的相关研究, 结果是两者具有一定的负相关性<sup>[9]</sup>。为

表 1 DCIS 和 IDC 的概况和统计学检验结果

|      | DCIS          | IDC           | 统计值                 | P 值   |
|------|---------------|---------------|---------------------|-------|
| 例数   | 46            | 58            |                     |       |
| 年龄   | 48.41 ± 10.03 | 44.36 ± 10.13 | $t = 2.036$         | 0.044 |
| 左/右侧 |               |               | $Chi-square = 6.25$ | 0.10  |
| 左侧   | 23            | 23            |                     |       |
| 右侧   | 25            | 33            |                     |       |
| 大小   |               |               |                     |       |
| 横径   | 19.70 ± 12.33 | 30.50 ± 15.16 | $F = -3.912$        | 0.00  |
| 前后径  | 34.40 ± 18.89 | 48.32 ± 21.65 | $F = -3.443$        | 0.001 |
| 上下径  | 30.65 ± 17.85 | 48.87 ± 23.43 | $F = -4.363$        | 0.00  |

表 2 2 组病变及组内不同分子类型的病变分布范围的例数及 *chi-square* 检验结果

| 分布范围/分組 | 例数        | 局灶性 | 节段性 | 区域性 | 多区域性 | 弥漫性 | 组内                  | 组内    | 组间                  | 组间         |
|---------|-----------|-----|-----|-----|------|-----|---------------------|-------|---------------------|------------|
|         |           |     |     |     |      |     | <i>chi-square</i> 值 | P 值   | <i>chi-square</i> 值 | P 值        |
| DCIS    | Luminal A | 16  | 1   | 7   | 4    | 3   | 1                   |       |                     |            |
|         | Luminal B | 15  | 2   | 8   | 2    | 3   | 0                   | 13.54 | 0.035               |            |
|         | 非 Luminal | 17  | 0   | 5   | 3    | 7   | 2                   |       |                     | 22.75 0.00 |
| IDC     | Luminal A | 16  | 0   | 2   | 5    | 6   | 3                   | 18.97 | 0.01                |            |
|         | Luminal B | 32  | 0   | 3   | 11   | 14  | 4                   |       |                     |            |
|         | 非 Luminal | 10  | 1   | 1   | 3    | 2   | 3                   |       |                     |            |

注: DCIS 与 IDC 2 组间病变分布范围的例数有显著性差异,  $P = 0.00 < 0.05$ , DCIS、IDC 组内病变分布范围有显著性差异,  $P = 0.001 < 0.05$

表 3 乳腺正常腺体和 DCIS、IDC 的 ADC 值与单因素方差分析结果

|                           | 正常腺体      | DCIS      | IDC       | 方差齐性检验值 | 方差齐性 P 值 | F 值    | P 值  |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|----------|--------|------|
| 测量数目                      | 104       | 86        | 115       |         |          |        |      |
| ADC 值(mm <sup>2</sup> /s) | 1.77±0.27 | 1.08±0.14 | 0.89±0.15 | 25.13   | 0.00     | 590.96 | 0.00 |

注:方差齐性检验结果为方差不齐,故方差分析结果取方差不齐情况下的结果

表 4 DCIS 和 IDC 分子类型的 ADC 值及组内和组间同种分子类型 ADC 值的比较结果

|      | Luminal A | Luminal B | 非 Luminal | 方差齐性检验值 | 方差齐性 P 值 | F 值   | P 值   |
|------|-----------|-----------|-----------|---------|----------|-------|-------|
| DCIS | 1.11±0.15 | 1.04±0.13 | 1.09±0.14 | 0.235   | 0.791    | 1.646 | 0.199 |
| IDC  | 0.95±0.19 | 0.87±0.13 | 0.84±0.15 | 1.120   | 0.302    | 3.102 | 0.046 |
| t 值  | 3.658     | 5.236     | 5.994     |         |          |       |       |
| P 值  | 0.001     | 0.00      | 0.00      |         |          |       |       |

注:表中横列为组内 ADC 值及显著性检验结果,DCIS 各组内无显著性差异, IDC 组内有显著性差异, Luminal B 和非 Luminal 之间 P 值=0.05,其余有显著性差异。纵列为组间同种分子类型显著性检验,均有显著性差异

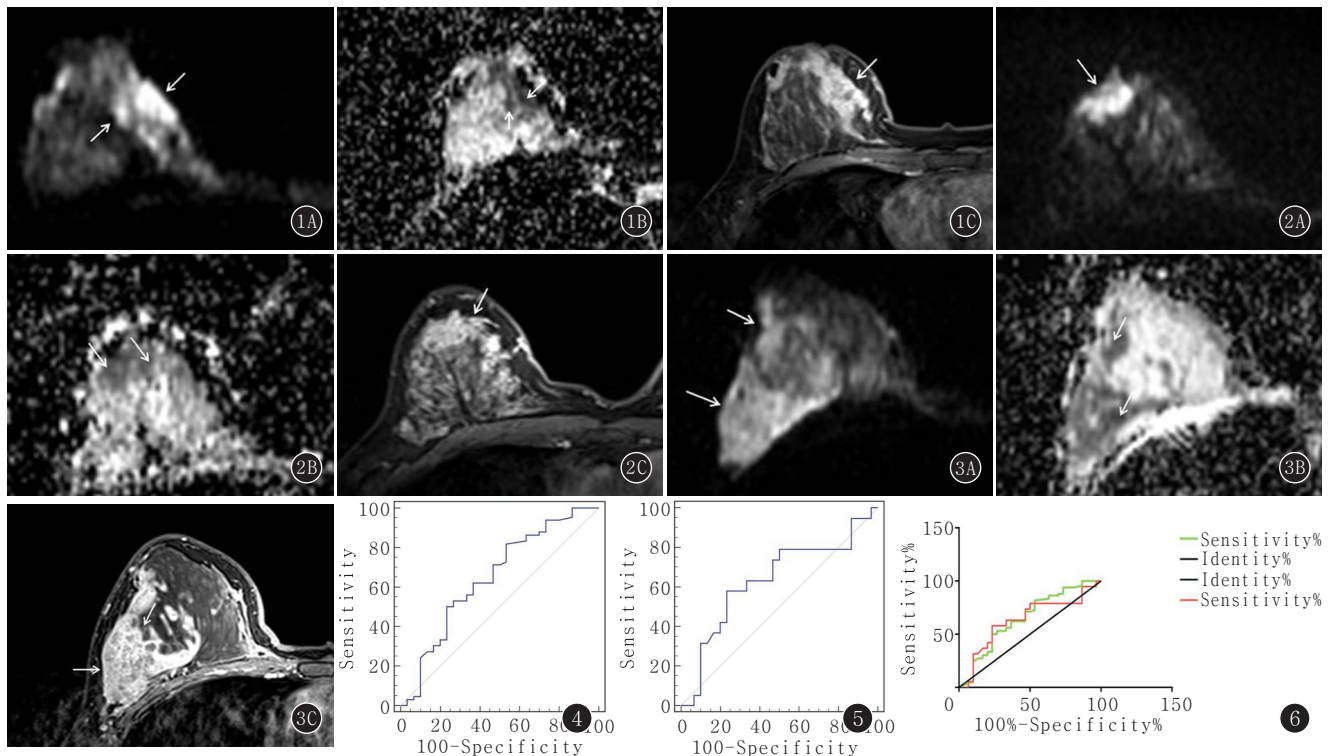


图 1A~C 女,30 岁,右侧乳腺 IDC,Luminal B 型。A.为 DWI(b=800 s/mm<sup>2</sup>),显示肿瘤位于乳腺内侧(箭);B.与 A 同层面 ADC 图,箭头所指为测量 ROI 处;C.与 A 同层面延迟增强,肿瘤表现为非肿块强化(箭) 图 2A~C 女,45 岁,右侧乳腺 DCIS,Luminal A 型。A.为 DWI(b=800 s/mm<sup>2</sup>),显示肿瘤位于乳腺前部(箭);B.与 A 同层面的 ADC 图,病变信号不均匀,箭头所指为测量 ROI 处;C.与 A 同层面延迟增强,肿瘤表现为非肿块强化(箭) 图 3A~C 女,33 岁,右侧乳腺 IDC,Luminal B 型。A.为 DWI(b=800 s/mm<sup>2</sup>),显示肿瘤位于乳腺外侧(箭);B.与 A 同层面的 ADC 图,病变信号不均匀,箭头所指为测量 ROI 处;C.与 A 同层面延迟增强,肿瘤表现为非肿块强化(箭) 图 4 IDC Luminal A 型/Luminal B 型 ADC 值 ROC,AUC 为 65.1%>50% 图 5 IDC Luminal A 型/非 Luminal 型 ADC 值 ROC,AUC 为 63.1%>50% 图 6 IDC Luminal A 型为标准,绘制 Luminal B 型和非 Luminal 型 ADC 值 ROC,AUC>50%,提示 ADC 值在分子类型中存在差别

了提高 MRI 在诊断乳腺癌的应用价值,本文探讨 ADC 值能否作为对乳腺癌不同分子类型的生物学标

记,希望解决乳腺癌术前不能无创性决定乳腺癌分子分型的临床问题。

表 5 ADC 值对 IDC 分子分型的诊断效能

| 分子类型                | AUC   | 约登指数    | ADC 值最佳切入点 | 敏感性(%) | 特异性(%) |
|---------------------|-------|---------|------------|--------|--------|
| Luminal A/Luminal B | 0.651 | 0.284 8 | ≤0.96      | 81.82  | 46.67  |
| Luminal A/非 Luminal | 0.632 | 0.282 1 | ≤0.87      | 81.54  | 46.70  |
| Luminal B/非 Luminal | 0.520 | 1.954   | ≤1.13      | 1.5    | 78.90  |

注:浸润性癌不同分子类型代表 ADC 值鉴别诊断效能, Luminal A/ Luminal B 和 Luminal A/非 Luminal 的 AUC>50%, 有意义。而 Luminal B/非 Luminal 的 AUC 接近 50%, 无意义

乳腺 DCIS 和 IDC 是乳腺癌中主要的病理类型, 占有乳腺癌 85%~90%<sup>[10]</sup>, 大多数乳腺癌在 MRI 表现为非肿块强化的特征, 故本文以 MRI 表现为非肿块强化 DCIS 和 IDC 为研究对象。近年来, 乳腺癌术后辅助全身治疗大大地降低了肿瘤的复发率、死亡率, 提高了患者的生存期, 关键是根据乳腺癌免疫组化分子分型来评估个体化复发风险与决定对不同治疗方案。在乳腺癌的分子类型中, Luminal A 型一般只进行内分泌治疗, Luminal B 型需接受内分泌治疗加化疗, 非 Luminal 型对内分泌治疗不敏感, 则进行化疗加抗 Her-2 治疗<sup>[11]</sup>。非肿块强化乳腺癌是不具有三维性肿块的形态不规则的病变, 内含有正常的乳腺腺体和脂肪组织, 其在 MRI 延迟强化的内部特征上有结节、现状、网格、簇环状等病变结构, 为了提高测量的准确性, 使所测的 ADC 值尽可能反映肿瘤组织, 笔者测量 ADC 值的方法是对乳腺癌所有有价值序列进行观察, 在乳腺癌 MRI 延迟强化图像(此期显示病变最为清楚)选择病变信号均匀的部分(最有代表性的病变)进行测量。

以本资料组病理和分子分型进行分组, 对 ADC 值作比较。结果是正常组织、DCIS 和 IDC 的 ADC 值具有显著性差异, 说明 ADC 值能分辨癌组织的分化程度, 与之前报道一致<sup>[12]</sup>。DCIS 组内 ADC 比较无显著性差异。因为 DCSI 在本质上属于非浸润性病变, 其血供、细胞的增殖程度相对于正常组织来说差别不大, 肿瘤的行为也不具侵袭性, 而 ADC 值能确切的反映这些特点。值得指出的是, 本组结果中在 IDC 的 ADC 值除了与 DCSI 具有差异外, 在组间出现差异, 即 Luminal A 型高于 Luminal B 型, Luminal B 型高于非 Luminal 型, 有统计学意义。进一步用其 ROC 曲线进行分析, Luminal A 型/Luminal B 型和 Luminal A 型/非 Luminal 型 AUC 分别为 0.651 和 0.632, 敏感性均>81%、但特异性较低; Luminal B 型和非 Luminal 型的 ADC 值 ROC 分析无意义, 但以 Luminal A 型为标准进行 ROC 分析, 结果具有差异, 说明本结果 ADC 值对分子

类型的诊断一定的诊断效能。IDC 病变与 DCIS 具有本质的不同, 这些差异表现在其肿瘤血供明显增加、细胞异型性增高和体积增大, 并侵犯了周围结构, 甚至转移, 本组结果显示 ADC 明显降低具有其病理和生物学行为作为基础。笔者对 IDC 分子类型的 ADC 值特异性进行探讨, 发现恶性程度高、治疗效果差者(Luminal B 型、非 Luminal 型)的 ADC 值低于恶性程度相对较低者(Luminal A 型)。通过研究笔者认为 ADC 值有望作为 IDC 分子分型的无创性依据, 也可用于 DCIS 和 IDC 同一分子类型的区分, 为临床治疗提供依据。MRI 有关参数用于乳腺癌分子分型方面的相关报道包括 ADC 值与 Ki-67 分裂指数之间的相关报道<sup>[9]</sup>、动态增强血流动力学参数对乳腺癌的分级进行研究<sup>[13]</sup>, 结果有一定的临床意义。但用 ADC 值用于分子分型的研究, 文献报道较少。

除了对非肿块强化的 DCIS 和 IDC 的分子类型 ADC 值进行研究外, 本文尚分析了 DCIS 和 IDC 的临床资料和 MRI 的其他表现, 结果发现 DCIS 的平均年龄高于 IDC, IDC 的病变分布范围各径线均大于 DCIS。DCIS 和 IDC 的内部特征也具有差别, 其中 DCIS 的不同分子类型内部特征例数与统计学差异, 而 IDC 不同分子类型的病变内部特征的例数具有显著性差异, 说明病变范围、分布特征、内部特征与非肿块样强化乳腺癌的良恶性程度有关。本文的结果提示, DCIS 和 IDC 在多方面具有差异性, 但 DCIS 各分子类型无明显差异, 可能属于非浸润性的病变, 恶性特征不明显的原因。而 IDC 的不同分子类型 MRI 表现和 ADC 值具有显著性的差异, 从诊断和治疗方面出发, 很有必要对不同分子类型进行区分, 说明本结果具有重要的临床意义。

本文的不足之处:(1)因为 MRI 扫描质量、免疫组化项目不全等因素, 剔除病例较多, 样本量减少、随机性下降和组间数差别大。(2)部分病变实质范围小, 使测量准确性降低。(3)对分子分型的研究, 仅用 ADC 值, 未结合血流动力学参数。

总之,非肿块强化 DCIS 和 IDC 的 ADC 值有显著性差异,DCIS 不同分子类型 ADC 值无显著性差异, IDC 不同分子类型 ADC 值有显著性差异, Luminal A 型的 ADC 值高于 Luminal B 型, Luminal B 型高于非 Luminal 型,在诊断效能上有较高的敏感性和特异性。在 DCIS 和 IDC 同分子类型之间,DCIS ADC 值明显高于 IDC。故 ADC 值能作为乳腺癌恶性程度、浸润性癌的分子类型的诊断指标,为临床制定合理的治疗方案提供依据。

#### 参考文献:

- [1] GOLDBIRSCHE A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer—highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8): 1736—1747. DOI: 10.1093/annonc/mdr304.
- [2] 尤超, 彭卫军, 顾雅佳, 等. MRI 乳腺背景实质强化预测新辅助化疗早期疗效的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(3): 183—187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.03.005.
- [3] 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识专家组. 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识(2015 版)[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(9): 755—760. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.09.011.
- [4] YABLONSKIY D A, SUKSTANSKII A L. Theoretical models of the diffusion weighted MR signal[J]. *NMR Biomed*, 2010, 23(7): 661—681. DOI: 10.1002/nbm.1520.
- [5] KUROKI-SUZUKI S, KUROKI Y, NASU K, et al. Detecting breast cancer with non-contrast MR imaging: combining diffusion-weighted and STIR imaging[J]. *Magn Reson Med Sci*, 2007, 6(1): 21—27. DOI: 10.2463/mrms.6.21.
- [6] RAO A A, FENEIS J, LALONDE C, et al. A pictorial review of changes in the BI-RADS fifth edition[J]. *RadioGraphics*, 2016, 36(3): 623—639. DOI: 10.1148/rg.2016150178.
- [7] 王高燕, 董海波, 王洁, 等. 单、多 b 值 DWI 与乳腺不同病变类型的相关性研究[J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(12): 1855—1858. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2017.12.011.
- [8] IIMA M, LE BIHAN D, OKUMURA R, et al. Apparent diffusion coefficient as an MR imaging biomarker of low-risk ductal carcinoma in situ: a pilot study[J]. *Radiology*, 2011, 260(2): 364—372. DOI: 10.1148/radiol.11101892.
- [9] 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. DOI: 10.1148/radiol.11101892.
- [10] VON MINCKWITZ G, UNTCH M, BLOHMER J U, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15): 1796—1804. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
- [11] 朱蓉蓉, 王泽润, 吴东波, 等. 双指数模型 DWI 评估乳腺癌新辅助化疗疗效的应用研究[J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(11): 1796—1798. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2017.11.040.
- [12] 李婷, 鲁伦博, 卓瑶瑶, 等. 扩散峰度成像与扩散加权成像对乳腺癌诊断价值的对比研究[J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(3): 177—182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.03.004.
- [13] 张亚平, 董光, 耿海, 等. DCE-MRI 和 DWI 对乳腺腺病和乳腺癌的诊断价值[J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(4): 533—536, 553. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2017.04.012.

(收稿日期: 2018—04—18; 修回日期: 2019—06—19)