

Multimodal imaging for preoperational prediction of histologic classification of invasive breast cancer

LIANG Yuanyuan¹, LI Changshuai¹, ZHAO Wenjing², ZHANG Min²,
GUO Rong³, NIE Jiaqiu³, YU Yanni³, GENG Hai^{2*}

(1. School of Medical Imaging, Weifang Medical College, Weifang 261053, China;

2. Department of Radiology, 3. Department of Ultrasound,

Weifang People's Hospital, Weifang 261041, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of multimodal imaging for preoperational prediction of histological grading of invasive breast cancer. **Methods** Totally 69 females who underwent mammography, ultrasound and MR examination with single invasive breast cancer confirmed by pathology were retrospectively analyzed before operation. The imaging manifestations and parameters of lesions were compared among different histological grades. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic efficacies of imaging parameters for histological grading of breast cancer. **Results** Among 69 cases of invasive breast cancer, there were 4 cases of grade I, 28 cases of grade II and 37 cases of grade III, all showed mass-like enhancement. Statistically significant differences of suspected micro-calcification, burr sign, axillary lymph node metastasis, apparent dispersion coefficient (ADC), mean dispersion (MD) and mean kurtosis (MK) were found between grade I + II and grade III invasive breast cancer (all $P < 0.05$), while there was no statistical difference of other imaging findings (all $P > 0.05$). The AUC of MK, MD and ADC for predicting histological grade of invasive breast cancer was 0.93, 0.88 and 0.80, respectively (all $P < 0.05$). **Conclusion** Multimodal imaging could be used to predict histological grading of invasive breast cancer.

[Keywords] breast neoplasms; ultrasonography; magnetic resonance imaging; mammography; histological grading

DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2021.10.010

多模态影像学术前评估浸润性乳腺癌组织学分级

梁园园¹, 李昌帅¹, 赵文静², 张敏², 郭荣³,
聂家秋³, 于艳妮³, 耿海^{2*}

(1. 潍坊医学院医学影像学院, 山东 潍坊 261053; 2. 潍坊市人民医院放射科,

3. 超声科, 山东 潍坊 261041)

[摘要] **目的** 观察多模态影像学术前评估浸润性乳腺癌组织学分级的价值。**方法** 回顾性分析 69 例术前接受乳腺 X 射线摄影、超声及 MR 检查, 并经病理证实的单发浸润性乳腺癌女性患者, 对比不同组织学分级病灶的影像学表现及相关影像学参数; 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估影像学参数对乳腺癌组织学分级的诊断效能。**结果** 69 例浸润性乳腺癌中, 组织学分级为 I 级 4 例、II 级 28 例、III 级 37 例, 均表现为肿块样强化。I + II 级与 III 级浸润性乳腺癌之间, 可疑微小钙化及毛刺征、腋窝淋巴结转移及表观弥散系数(ADC)、平均弥散率(MD)、平均峰度(MK)值差异均

[第一作者] 梁园园(1995—), 女, 山东济宁人, 在读硕士。研究方向: 乳腺 MRI。E-mail: 2110256521@qq.com

[通信作者] 耿海, 潍坊市人民医院放射科, 261041。E-mail: wfrmyyfsk@sina.com

[收稿日期] 2021-05-13 **[修回日期]** 2021-08-13

有统计学意义(P 均 <0.05),其余影像学表现差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。MK、MD 及 ADC 预测浸润性乳腺癌组织学分级的 AUC 分别为 0.93、0.88 及 0.80(P 均 <0.05)。结论 多模态影像技术可用于术前评估浸润性乳腺癌的组织学分级。

[关键词] 乳腺肿瘤;超声检查;磁共振成像;乳腺 X 射线摄影;组织学分级

[中图分类号] R737.9; R445 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2021)10-0617-05

乳腺癌发病率居中国女性常见癌症之首,是 30~59 岁女性最常见的死亡原因^[1]。早发现、早治疗可改善乳腺癌预后^[2-3]。乳腺癌组织学分级与其预后关系密切^[4],组织学等级越高,恶性程度越高,预后越差^[5]。乳腺癌术前组织学分级多由侵入性穿刺活检获得^[6],通过影像学表现无创预测乳腺癌组织学分级具有重要临床价值。本研究分析多模态影像学术前评估浸润性乳腺癌组织学分级的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 12 月—2020 年 11 月 69 例于潍坊市人民医院经手术病理证实的女性浸润性乳腺癌患者,年龄 32~63 岁,平均(52.2±6.4)岁;均为单发病灶,最大径 0.6~5.4 cm,平均(2.34±0.95)cm。纳入标准:①术前接受乳腺 X 射线摄影、超声及 MR 检查,各项检查间隔时间不超过 1 周;②临床及影像学资料完整;③于影像学检查后 3 天内行手术或穿刺活检。排除标准:①严重精神疾病或身体情况无法配合检查;②影像学检查前有乳腺手术史(包括穿刺活检)或治疗史;③合并其他恶性肿瘤;④病灶呈非肿块样强化。

1.2 仪器与方法

1.2.1 乳腺 X 射线摄影 采用 Siemens Mammomat Inspiration 数字化乳腺摄影机行双侧乳腺头足(cranio-caudal, CC)位及内外斜(mediolateral oblique, MLO)位摄影,Opdose 全自动数字曝光参数,根据需要手动调整参数。

1.2.2 超声检查 采用 GE Logiq E9 高频超声诊断

仪,ML6-15 线阵探头,频率 7.5~15.0 MHz,根据乳腺组织厚度调整探头频率。嘱患者仰卧,暴露两侧乳腺及腋窝,以乳腺扫描条件行扇形扫查。

1.2.3 MR 检查 采用 GE Discovery 750W 3.0T MR 仪。嘱患者俯卧,使双乳垂于乳腺专用线圈内。扫描序列及参数见表 1。DCE-MRI 扫描时间 60 秒/期,共 8 期(蒙片及 7 期强化)。经肘静脉以流率 2.0 ml/s 注射对比剂钆喷酸葡胺 0.1 mmol/kg 体质量后,跟注 20 ml 生理盐水,依次采集蒙片及行 7 期强化扫描,并绘制时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC)。

1.3 图像分析

1.3.1 乳腺 X 射线摄影 由 2 名有 5 年以上放射科(X 线)工作经验的医师(中级及以上职称)观察病灶有无可疑微小钙化及毛刺征。

1.3.2 超声 由 2 名有 5 年以上工作经验的超声科医师(中级及以上职称)测量乳腺病灶纵横比,判断腋窝淋巴结是否转移。符合下列任意项即考虑淋巴结转移:①淋巴结形态失常,正常结构消失;②淋巴结门消失或回声减低;③皮髓质分界不清;④皮质不对称增厚;⑤淋巴结内部彩色血流信号丰富或周边血供增多。

1.3.3 MRI 由 2 名有 5 年以上 MR 工作经验的影像科医师(中级及以上职称)评价病灶形状、边缘、内部强化方式、TIC 类型、皮肤及乳头是否侵犯等;并于 DWI、DKI 原始图像上勾画 ROI,保持其大小基本一致,测量表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、平均弥散率(mean diffusivity, MD)及平均峰度(mean kurtosis, MK);均于多次测量后取平均值作为结果。

表 1 乳腺 MR 扫描序列及参数

序列	TR (ms)	TE (ms)	FA (°)	层厚 (mm)	层间距 (mm)	FOV (mm×mm)	采集矩阵	激励次数	b (s/mm ²)
轴位 TIW FSE	726.0	6.0	111	4.0	1.0	380×380	256×320	1	—
轴位 T2W-IDEAL	726.0	6.0	111	4.0	1.0	380×380	256×320	1	—
矢状位 T2W	3 246.0	89.0	111	4.0	1.0	260×260	224×288	2	—
轴位 DWI	3 150.0	74.0	—	4.0	1.0	380×380	128×96	4	0, 1 000
轴位 DKI	5 000.0	89.0	—	5.0	0	380×380	128×128	2	0, 400, 800, 1 200, 1 600, 2 000
DCE-MRI	4.2	2.1	10	2.0	0	380×380	320×320	—	—

注:FSE:快速自旋回波(fast spin echo);DWI:弥散加权成像(diffusion weighted imaging);DKI:弥散峰度成像(diffusion kurtosis imaging);DCE:动态对比增强(dynamic contrast enhanced);IDEAL:迭代分解水脂回波不对称和最小平方估计(iterative decomposition of water and fat with echo asymmetric and least-squares estimation)

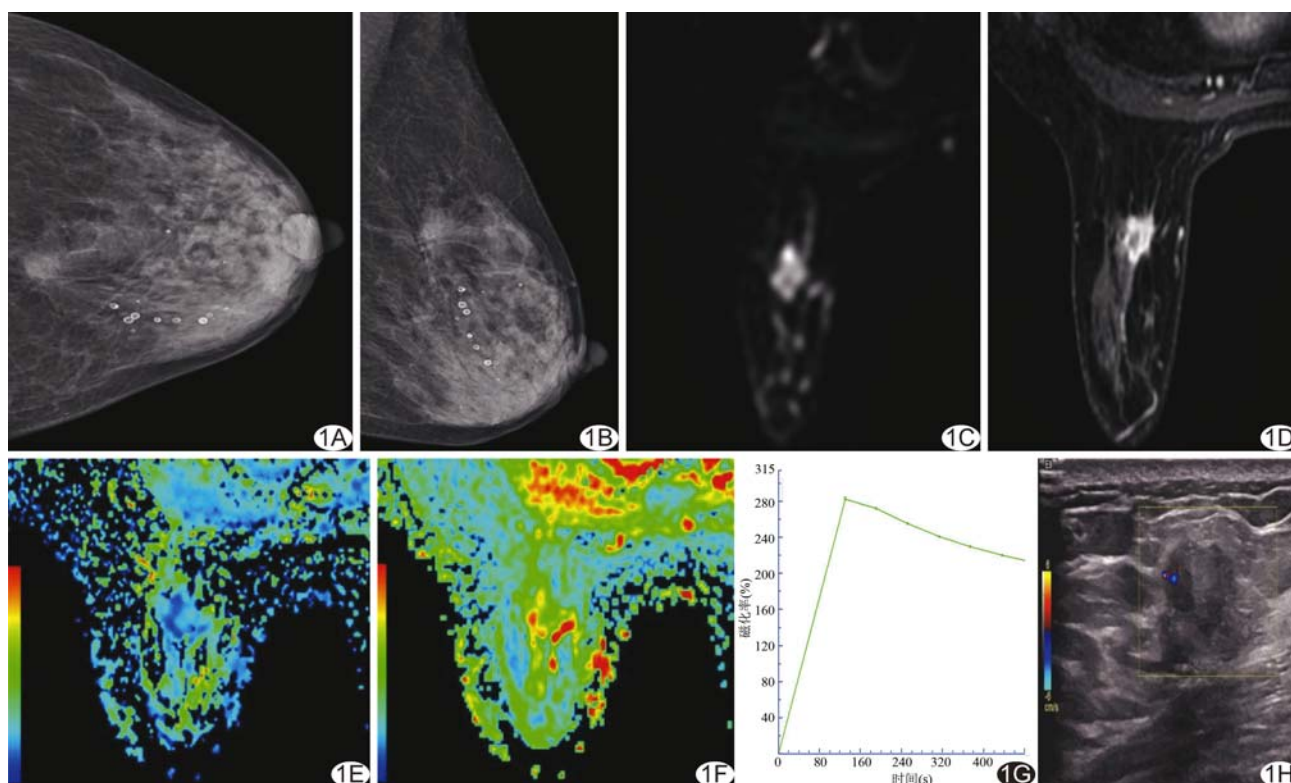


图1 患者女,57岁,左乳乳腺浸润性癌,Ⅱ级 A、B.乳腺CC位(A)及MLO位(B)X线片示左乳内上象限病变形态不规则,呈分叶状;C. DWI示病变高信号;D. DCE-MRI第7期图示病灶明显强化,形态不规则,边缘可见毛刺、分叶;E、F.分别为MD、MK伪彩图,MD=0.81 mm²/s, MK=1.31; G. Ⅲ型TIC; H. 超声声像图示病灶形态不规则,纵横比>1,后方伴声影

1.4 组织学分级 于影像学检查后3天内行手术或穿刺活检,采用诺丁汉联合组织学分级(Nottingham combined histologic grade, NCHG)^[7]对浸润性乳腺癌进行组织学分级。

1.5 统计学分析 采用SPSS 22.0统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,组间比较采用 t 检验。对计数资料采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法进行比较。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,评估ADC、MD及MK对浸润性乳腺癌组织学分级的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

69例浸润性乳腺癌中,组织学分级Ⅰ级4例、Ⅱ级28例(图1)、Ⅲ级37例,均表现为肿块样强化;包括浸润性导管癌41例,浸润性小叶癌17例,浸润性微乳头状癌7例,黏液腺癌、浸润性乳头状癌、腺样囊性癌、炎性乳腺癌各1例。

Ⅰ+Ⅱ级与Ⅲ级浸润性乳腺癌之间,可疑微小钙化及毛刺征、腋窝淋巴结转移及ADC、MK、MD值差异均有统计学意义(P 均 <0.05),其余影像学表现差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表2~4。

ROC曲线结果显示, MK、MD及ADC预测浸润性乳腺癌组织学分级的AUC分别为0.93、0.88及0.80(P 均 <0.05),见表5及图2。

表2 Ⅰ+Ⅱ级与Ⅲ级浸润性乳腺癌乳腺X线表现比较[个(%)]

组织学分级	可疑微小钙化		毛刺征	
	有	无	有	无
Ⅰ+Ⅱ级($n=32$)	12(37.50)	20(62.50)	17(53.13)	15(46.88)
Ⅲ级($n=37$)	23(62.16)	14(37.84)	10(27.03)	27(72.97)
χ^2 值	4.18		4.91	
P 值	<0.05		<0.05	

表3 Ⅰ+Ⅱ级与Ⅲ级浸润性乳腺癌超声表现比较[个(%)]

组织学分级	纵横比		腋窝淋巴结转移	
	>1	≤ 1	是	否
Ⅰ+Ⅱ级($n=32$)	9(28.13)	23(71.88)	12(37.50)	20(62.50)
Ⅲ级($n=37$)	15(40.54)	22(59.46)	27(72.97)	10(27.03)
χ^2 值	1.17		8.79	
P 值	>0.05		<0.05	

表 4 I + II 级与 III 级浸润性乳腺癌 MRI 表现及参数比较

组织学分级	形状[个(%)]			边缘[个(%)]			内部强化方式[个(%)]	
	圆形	卵圆形	不规则形	清晰	不规则	毛刺状	不均质强化	边缘强化
I + II 级 (n=32)	3(9.38)	14(43.75)	15(46.88)	2(6.25)	13(40.63)	17(53.13)	21(65.63)	11(34.38)
III 级 (n=37)	1(2.70)	20(54.05)	16(43.24)	1(2.70)	26(70.27)	10(27.03)	28(75.68)	9(24.32)
t/χ^2 值	—			—			0.84	
P 值	>0.05			<0.05			>0.05	

组织学分级	TIC[个(%)]			皮肤侵犯 [个(%)]	乳头侵犯 [个(%)]	ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	MD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	MK
	I 型	II 型	III 型					
I + II 级 (n=32)	1(3.13)	9(28.13)	22(68.75)	11(34.38)	11(34.38)	0.91 $\pm$ 0.18	1.33 $\pm$ 0.15	0.87 $\pm$ 0.19
III 级 (n=37)	2(5.41)	11(29.73)	24(64.86)	18(48.65)	13(35.14)	0.70 $\pm$ 0.17	0.96 $\pm$ 0.20	1.42 $\pm$ 0.22
t/χ^2 值	—			1.44	0.01	4.91	8.81	—11.23
P 值	>0.05			>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

表 5 ADC、MD、MK 预测浸润性乳腺癌组织学分级的效能

参数	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	最大约登指数	最佳诊断界值	P 值
ADC	0.80	78.05	77.14	0.55	0.75	<0.05
MD	0.88	85.37	85.71	0.71	1.21	<0.05
MK	0.93	90.24	94.29	0.85	1.12	<0.05

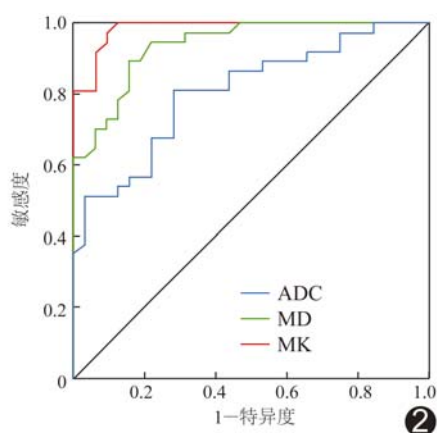


图 2 ADC、MD 及 MK 术前预测浸润性乳腺癌组织学分级的 ROC 曲线

3 讨论

乳腺癌组织学分级为影响患者预后的独立因素^[8],对不同组织学分级肿瘤的手术方式不同,预后亦不同^[9]。乳腺 X 射线摄影为筛查乳腺癌的主要手段,可显示微小钙化及毛刺征,进而发现早期乳腺癌。随着技术的不断进步,超声亦可用于诊断及鉴别诊断乳腺癌。乳腺 MRI 可显示更多信息,观察病灶强化方式及周围情况,对检出小病灶具有重要价值。

毛刺征对乳腺癌组织学分级具有一定提示意义,可作为诊断乳腺癌的重要依据;其形成原因在于病灶周围

大量纤维组织增生及小管形成,而癌细胞在其间浸润生长,存在密度差异而表现为毛刺。本研究发现毛刺征更多见于低级别(I+II级)乳腺癌,可能与低级别乳腺癌相对高级别(III级)者生长缓慢、周围纤维组织增生相对显著有关,与 AU 等^[10]的研究结果相符。

微小钙化是诊断乳腺癌的重要依据。陈卫国等^[11]认为多形性微钙化多见于浸润性癌,其形成原因多为肿瘤生长速度较快、血供不足^[12]。本研究发现微小钙化更多存在于高级别乳腺癌,与尉志红等^[13]的结果不同,但本组病例数较少,代表性不足,尚需进一步观察。

乳腺癌腋窝淋巴结转移与治疗方式及预后有关^[14]。阮玫等^[15]认为淋巴结皮质增厚(>0.54 cm)及淋巴结周围脂肪间隙模糊高度提示淋巴结转移。本研究发现腋窝淋巴结转移与浸润性乳腺癌组织学分级相关,高级别乳腺癌更易发生腋窝淋巴结转移,可能与其恶性度更高、更早侵犯邻近淋巴组织有关。韦军等^[16]指出,病理分级 III 级是早期乳腺癌腋窝淋巴结转移的独立危险因素。

DWI 可反映活体组织中水分子扩散水平。本研究中 I + II 级浸润性乳腺癌 ADC 值高于 III 级,与陈雅青等^[17]的结果一致,原因可能在于分级较高的乳腺癌缺乏管样及腺体样结构,而其核多形性及有丝分裂计数较高,内部结构排列更为紧密^[18],导致弥散受限更为明显。DKI 以水分子非高斯分布为理论基础,可准确反映人体环境中水分子扩散情况^[19]。MK 值是 DKI 的最重要参数之一,其大小与组织结构复杂度呈正比^[20];MD 值则是经过校正的 ADC 值。本研究发现 I + II 级浸润性乳腺癌 MK 值高于 III 级而 MD 值低于 III 级;ROC 曲线结果显示,MD 值预测浸润性乳腺癌组织学分级的 AUC 为 0.93,MD 值的 AUC 为 0.88,表明 MK、MD 值

均可用于评估浸润性乳腺癌组织学分级。

综上,多模态影像学技术可用于评估浸润性乳腺癌组织学分级。但本研究样本量小,且未分析多种影像学技术联合诊断的效能,有待进一步完善。

[参考文献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1):7-30.
- [3] 刘力, 刘国文, 谭米多. 乳腺癌的综合治疗现状[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2013, 5(1):60-63.
- [4] GUPTA D, GUPTA V, MARWAH N, et al. Correlation of hormone receptor expression with histologic parameters in benign and malignant breast tumors[J]. Iran J Pathol, 2015, 10(1):23-34.
- [5] RUIBAL A, ARIAS J I, DEL RÍO M C, et al. Histological grade in breast cancer: Association with clinical and biological features in a series of 229 patients[J]. Int J Biol Markers, 2001, 16(1):56-61.
- [6] RAKHA E A, ALESKANDARANI M, TOSS M S, et al. Breast cancer histologic grading using digital microscopy: Concordance and outcome association[J]. J Clin Pathol, 2018, 71(8):680-686.
- [7] 杨俊娥, 陆苏, 刘红, 等. 不同新辅助化疗方案治疗乳腺癌近期疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(7):405-408.
- [8] 施红旗, 刘庆伟, 楼善贤. 乳腺癌组织学分级及预后因素分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2004, 18(5):357-358.
- [9] 辛灵, 刘荫华. 乳腺癌诊断与外科治疗的基本问题[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(2):153-155.
- [10] AU F W, GHAI S, LU F I, et al. Histological grade and immunohistochemical biomarkers of breast cancer: Correlation to ultrasound features[J]. J Ultrasound Med, 2017, 36(9):1883-1894.
- [11] 陈卫国, 秦耿耿, 徐维敏, 等. 非肿块型钙化性乳腺癌微钙化 X 线表现与病理结果对照[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(4):523-527.
- [12] HASHIMOTO Y, MURATA A, MIYAMOTO N, et al. Clinical significance of microcalcifications detection in invasive breast carcinoma[J]. Yonago Acta Med, 2015, 58(2):89-93.
- [13] 尉志红, 严继萍. 乳腺浸润性导管癌影像学表现与组织学分级的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(2):240-244.
- [14] 张东蕾, 钱银锋, 李伟, 等. 影响乳腺癌腋窝淋巴结转移的因素分析及不同诊断方式的对比研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2021, 32(2):94-99.
- [15] 阮玫, 汪登斌, 陈文辉, 等. MRI 鉴别诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移[J]. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14(8):484-488.
- [16] 韦军, 王聪, 谢贤鑫, 等. 早期乳腺癌腋窝淋巴结转移风险因素及风险预测模型的建立[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(4):684-689.
- [17] 陈雅青, 陈建军, 王兆宇. ADC 值与肿块样强化乳腺非特殊型浸润性癌预后因子相关性研究[J]. 影像诊断与介入放射学, 2016, 25(4):287-292.
- [18] SUN K, CHEN X, CHAI W, et al. Breast cancer: Diffusion kurtosis MR imaging-diagnostic accuracy and correlation with clinical-pathologic factors[J]. Radiology, 2015, 277(1):46-55.
- [19] 宋赣军, 史军华, 李强, 等. 三种扩散成像技术在乳腺良恶性病变鉴别诊断中的对比研究[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(6):1010-1014.
- [20] YOON H, YOON D, YUN M, et al. Metabolomics of breast cancer using high-resolution magic angle spinning magnetic resonance spectroscopy: Correlations with ¹⁸F-FDG positron emission tomography-computed tomography, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging MRI[J]. PLoS One, 2016, 11(7):e0159949.

关键词

关键词又称主题词,是位于摘要之后,在论文中起关键作用的、最能说明问题的、代表论文特征的名词或词组。它通常来自于题目,也可以从论文中挑选。一般每篇论文要求 2~5 个关键词。每个关键词都可以作为检索论文的信息,若选择不当,会影响他人的检索效果。医学上现在主要使用美国《医学索引》(Index Medicus)的医学主题词表(Medical Subject Headings, MeSH)最新版作为规范,亦可参考中国医学科学院情报研究所翻译地英汉对照《医学主题词注释字顺表》。非主题词表的关键词为自由词,只有必要时,才可排列于最后。有些新词也可选用几个直接相关的主题词进行搭配。