

· 临床研究 ·

基于体素内不相干运动模型的扩散加权成像定量参数对老年乳腺癌患者的诊断价值及其与肿瘤恶性程度的相关性

颜景春¹, 赵静^{2*}, 崔志超³, 杜建文⁴

(¹唐山市中医医院放射科, 河北 唐山 063000; ²唐山市职业技术学院临床系, 河北 唐山 063004; ³唐山市人民医院乳腺科, 河北 唐山 063000; ⁴承德市中心医院超声科, 河北 承德 067024)

【摘要】 目的 探讨基于体素内不相干运动模型的扩散加权成像 (IVIM-DWI) 定量参数对老年乳腺癌的诊断价值及其与肿瘤恶性程度的相关性。方法 选择河北省4所医院2015年4月至2020年2月收治的102例老年乳腺癌患者为乳腺癌组, 选择同期95例乳腺良性病变患者为对照组。分析IVIM-DWI定量参数对老年乳腺癌患者的诊断效能及其与乳腺癌恶性程度的相关性。采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。计量资料比较采用 t 检验。采用Pearson相关分析IVIM-DWI定量参数与组织标本中增殖基因(*Notch1*、*CXCL1*)、侵袭基因(*FOXF1*、*NUAK1*)及自噬基因(*ATG4D*、*ATG2B*)的相关性。结果 乳腺癌组表现扩散系数(ADC)值、真实扩散系数(D)值、灌注相关扩散系数(D^*)值及自噬相关基因4D(*ATG4D*)、自噬相关基因2B(*ATG2B*)表达量均低于对照组;灌注分数(f)值及*Notch1*、*CXCL1*、*FOXF1*、*NUAK1*表达量高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson相关分析显示,老年乳腺癌患者ADC值、D值、 D^* 值、 f 值与组织标本中*Notch1*、*CXCL1*、*FOXF1*、*NUAK1*基因表达量呈正相关($P < 0.05$),与组织标本中*ATG4D*、*ATG2B*表达量呈负相关($P < 0.05$)。ROC曲线下D值的曲线下面积(AUC)最大,AUC为0.952,灵敏度为96.05%,特异度为85.38%。浸润性导管癌、组织学分级 G_3 、临床分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移的乳腺癌患者D值明显低于病理其他类型、组织学分级 G_{1+2} 、临床分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 老年乳腺癌患者IVIM-DWI定量参数值异于乳腺良性病变患者,且其参数变化与肿瘤恶性程度直接相关,可作为临床早期筛查与恶性程度评估的有效手段。

【关键词】 老年人;乳腺癌;乳腺良性病变;IVIM-DWI定量参数;增殖基因;侵袭基因

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.06.092

Diagnostic value of IVIM-DWI quantitative parameters for elderly breast cancer and their correlation with tumor malignancy

YAN Jing-Chun¹, ZHAO Jing^{2*}, CUI Zhi-Chao³, DU Jian-Wen⁴

(¹Department of Radiology, Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan 063000, Hebei Province, China; ²Faculty of Clinical Medicine, Tangshan Vocational and Technical College, Tangshan 063004, Hebei Province, China; ³Department of Breast, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China; ⁴Department of Ultrasonography, Chengde Central Hospital, Chengde 067024, Hebei Province, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the value of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging (IVIM-DWI) quantitative parameters in the clinical diagnosis of elderly breast cancer and their relationship with tumor malignancy. **Methods** A total of 102 elderly patients with breast cancer admitted to four hospitals of Hebei Province from April 2015 to February 2020 were recruited and assigned into the breast cancer group, and another 95 patients with benign breast lesions during the same period served as the control group. The diagnostic efficiency of IVIM-DWI quantitative parameters and their correlation with tumor malignancy were analyzed. SPSS statistics 21.0 was used for data analysis. Measurement data was tested by student's t test. Pearson correlation analysis was adopted to analyze the correlation of IVIM-DWI quantitative parameters with the expression of proliferation genes (*Notch1*, *CXCL1*), invasion genes (*FOXF1*, *NUAK1*) and autophagy genes (*ATG4D*, *ATG2B*) in the breast cancer tissues. **Results** The apparent diffusion coefficient (ADC) value, diffusion coefficient (D) value, perfusion related diffusion coefficient (D^*) value and expression levels of *ATG4D* and *ATG2B* were significantly lower, while perfusion fraction (f) value and expression levels of *Notch1*, *CXCL1*, *FOXF1* and *NUAK1* were obviously higher in the breast cancer group than the control group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that

收稿日期: 2021-09-03; 接受日期: 2021-12-06

基金项目: 河北省医学科学研究课题(20191301)

通信作者: 赵静, E-mail: 1460389653@qq.com

ADC value, D value, D^* value, f value were positively correlated with the expression levels of *Notch1*, *CXCL1*, *FOXF1* and *NUAK1* and negatively with those of *ATG4D* and *ATG2B* in the tissue specimens of the elderly breast cancer patients ($P < 0.05$). The D value under the receiver operating characteristic (ROC) curve had the largest AUC of 0.952, a sensitivity of 96.05%, and a specificity of 85.38%. The D value was significantly lower in the breast cancer patients with invasive ductal carcinoma, histological grade G_3 , clinical stage III–IV, and lymph node metastasis than those with other types of pathology, histological grade G_{1+2} , clinical stage I–II, and no lymph node metastasis ($P < 0.05$). **Conclusion** The IVIM-DWI quantitative parameters in the elderly patients with breast cancer differ from those with benign breast lesions, and their changes are directly associated with tumor malignancy. So, these parameters can be used for early clinical screening and evaluation of malignancy.

【Key words】 aged; breast cancer; benign breast lesions; IVIM-DWI quantitative parameters; proliferation genes; invasion genes

This work was supported by the Medical Science Research Project of Hebei Province (20191301).

Corresponding author: ZHAO Jing, E-mail: 1460389653@qq.com

随着年龄增长,老年女性机体免疫等各项生理功能逐渐衰退,乳腺癌(breast cancer, BC)的发病率与死亡率呈逐年升高趋势^[1]。磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)作为早期诊断的检查方式,因无创、多序列及多参数成像、对软组织分辨率高等优势而广泛应用于肿瘤患者的诊断与疗效评估。但弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)应用于侵袭性肿瘤患者时,受肿瘤数量增加的影响,导致表现扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)并不能很好地反映水分子运动情况^[2]。而基于体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)模型的扩散加权成像(intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging, IVIM-DWI)可将ADC造成影响灌注效应与弥散效应区分开,且能够对肿瘤组织的微循环灌注与组织内水分子扩散运动情况进行准确评估^[3]。目前IVIM-DWI定量参数在乳腺癌患者中的研究多体现在良恶性肿瘤的鉴别上,很少探究其与乳腺癌肿瘤恶性程度的关联性。基于此,本研究在分析IVIM-DWI定量参数对老年乳腺癌患者临床诊断价值的基础上,进一步探讨其与乳腺癌肿瘤恶性程度的相关性,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取唐山市中医医院、唐山市职业技术学院、唐山市人民医院、承德市中心医院2015年4月至2020年2月收治的102例老年乳腺癌患者为乳腺癌组,同期95例乳腺良性病变为对照组。纳入标准:(1)符合乳腺癌^[4]、乳腺良性病变诊断标准^[5];(2)均行手术切除病理诊断确诊,单发病灶;(3)年龄 ≥ 65 岁;(4)生命体征稳定,可耐受外科手术;(5)能配合完成乳腺MRI检查;(6)所有患者行MRI检查时间应先于其他任何治疗;(7)肿瘤实性成分最小直径 > 5 mm;(8)患者及家属对研究内容知情,并签署知情同意书。排除标准:(1)对造影剂过敏或图像质量不佳;(2)伴肝肾心功能障碍;(3)有甲亢病史;

(4)有肿瘤外科手术史;(5)继发性乳腺癌。乳腺癌组年龄 $66 \sim 76(70.49 \pm 3.16)$ 岁;对照组年龄 $65 \sim 77(70.33 \pm 3.05)$ 岁。2组患者年龄、体质量指数等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 IVIM-DWI检查 采用Siemens Magnetom Skyra 3.0T磁共振扫描仪与专用双侧乳房八通道相控线圈。患者在俯卧位姿势下双乳自然下垂于线圈内,先进行常规乳腺磁共振扫描,横轴位行 T_2 WI扫描,参数:重复时间(repetition time, TR)4 060 ms,回波时间(echo time, TE)70 ms,层厚3.0 mm,间隔1.5 mm,矩阵 358×448 ,视野(field view, FOV)34 cm \times 34 cm,激励次数为3,层数为24。其次行IVIM扫描:b值选择0、50、100、150、200、400、800、1000 s/mm²。TR 5700 ms,TE 66 ms,层厚3.0 mm,间隔1.5 mm,矩阵 196×320 ,FOV 34 cm \times 34 cm,激励次数为3次,层数为24。最后行动态增强扫描:先行预扫描,当三维容积快速扫描(liver acceleration with volume acquisition, LAVA)成像满意后应用德国Medtron高压注射器注射钆喷酸葡胺(gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-DTPA)对比剂,剂量为15 ml,流率为2.5 ml/s,完毕后追加15 ml生理盐水以同速率注射冲管,同时行无间歇动态增强扫描,横轴面参数:TR 5.64 ms,TE 2.46 ms,层厚3.0 mm,间隔0 mm,矩阵 320×320 ,FOV 34 cm \times 34 cm,激励次数为1,层数为150。连续扫描5期,时间约为3 min。

1.2.2 图像分析 采用常规单指数DWI模型测量ADC值,采用双指数IVIM模型对多个b值经工作站Functiontool中微软数据库访问组件(microsoft data access components, MADC)软件进行后期处理,确定病灶位置后手动勾画感兴趣区(region of interest, ROI),软件会自动计算出IVIM各参数值[单纯扩散系数(D)、伪扩散系数(D^*)、灌注分数(f)],并生成双指数拟合曲线图及D、 D^* 、f伪彩图。由2位放射科医师

(主治医师, 工作时间 ≥ 5 年)对图像进行独立评估。

1.2.3 质量控制 乳腺癌组:在 IVIM-DWI ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) 图像上尽量取病灶实性部分, 信号分布均匀处手动勾画 ROI ($\text{ROI} \geq 20 \text{ mm}^2$), 避开坏死区、囊变区、病灶周围正常组织。对照组:在乳腺病灶最大层面勾画 ROI。2 组患者 ROI 均需要反复测量 3 次, 取其平均值。

1.3 基因表达检测

术中留取病灶组织标本送至本院检验科进行病理检测, 即刻置 -70°C 冰箱保存待测; 取冻存标本组织 2 g 加入 5 倍湿重蛋白裂解缓冲液内, 完全剪碎, 超声匀浆粉碎, 4°C 环境静置 1 h; 低温 (4°C) 离心 30 min (12000 r/min), 采集上清液为总蛋白。经电泳、转印、脱脂奶粉封闭, 目标基因于 4°C 环境孵育过夜, 室温孵育二抗 2 h, 经自动电泳凝胶成像分析仪采集数据, 由电脑系统自动经聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 曲线读取目标基因 [增殖基因 (*Notch1*、*CXCL1*)、侵袭基因 (*FOXF1*、*NUAK1*)、自噬基因 (*ATG4D*、*ATG2B*)] 表达量。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验。采用组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 检验 2 位医师测量 ADC、D、 D^* 、*f* 值结果的一致性。应用受试者工作特征 (receiver operating

characteristic, ROC) 曲线分析 VIM-DWI 定量参数诊断乳腺癌的效能。采用 Pearson 相关分析 IVIM-DWI 定量参数 (ADC、D、 D^* 、*f*) 与组织标本中 *Notch1*、*CXCL1*、*FOXF1*、*NUAK1*、*ATG4D*、*ATG2B* 基因的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理结果

102 例乳腺癌中, 浸润性导管癌 67 例, 其他 35 例; 肿瘤直径 $< 3 \text{ cm}$ 者 54 例, $\geq 3 \text{ cm}$ 者 48 例; 组织学分级: G_{1+2} 级 52 例, G_3 级 50 例; 临床分期: I ~ II 期 55 例, III ~ IV 期 47 例; 是否有淋巴结转移: 有淋巴结转移 46 例, 无淋巴结转移 56 例。95 例良性病变中, 纤维腺瘤 69 例, 其他 26 例。

2.2 对 IVIM-DWI 参数测量结果的一致性比较

结果显示, 2 位医师测量 ADC、D、 D^* 、*f* 值的结果一致性均较好, 尤其是对 ADC、D 值的一致性更高 (表 1)。

2.3 2 组 IVIM-DWI 定量参数水平比较

乳腺癌组 ADC、D、 D^* 值均较对照组低, *f* 值较对照组高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 2)。

2.4 IVIM-DWI 定量参数诊断乳腺癌的效能

结果显示, D 值诊断乳腺癌的效能最好, 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.952, 灵敏度为 96.05%, 特异度为 85.38% (表 3)。

表 1 2 位医师对 IVIM-DWI 参数测量结果的一致性比较

Table 1 Comparison of consistency of IVIM-DWI parameter measurement results between two doctors ($n = 197$, $\bar{x} \pm s$)

IVIM-DWI parameter	Doctor A	Doctor B	<i>t</i>	<i>P</i> value	ICC (95%CI)
ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.94 \pm 0.25	0.93 \pm 0.22	0.421	0.674	0.943(0.907-0.982)
D ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.87 \pm 0.17	0.85 \pm 0.18	1.134	0.258	0.961(0.929-0.989)
D^* ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	11.23 \pm 7.51	11.16 \pm 7.49	0.093	0.926	0.805(0.736-0.914)
<i>f</i>	0.32 \pm 0.10	0.31 \pm 0.09	1.043	0.297	0.863(0.790-0.941)

IVIM-DWI: intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging; ADC: apparent diffusion coefficient; ICC: intraclass correlation coefficient.

表 2 2 组 IVIM-DWI 定量参数水平比较

Table 2 Comparison of IVIM-DWI quantitative parameters level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	<i>n</i>	ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	D ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	D^* ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	<i>f</i>
Breast cancer	102	0.90 \pm 0.18	0.77 \pm 0.15	9.98 \pm 3.02	0.61 \pm 0.17
Control	95	1.79 \pm 0.21	1.40 \pm 0.29	12.99 \pm 3.08	0.28 \pm 0.08
<i>t</i>		32.004	19.340	6.919	17.624
<i>P</i> value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.05

IVIM-DWI: intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging; ADC: apparent diffusion coefficient.

表 3 IVIM-DWI 定量参数诊断乳腺癌的效能

Table 3 Efficacy of IVIM-DWI quantitative parameters in diagnosis of breast cancer ($n = 102$)

IVIM-DWI parameter	AUC	95%CI	<i>P</i> value	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)
ADC	0.901	0.835-0.957	<0.001	1.13 $\times 10^{-3}$	81.55	86.49
D	0.952	0.910-0.991	<0.001	1.20 $\times 10^{-3}$	96.05	85.38
D^*	0.792	0.730-0.846	<0.001	11.03 $\times 10^{-3}$	67.65	80.39
<i>f</i>	0.729	0.662-0.789	<0.001	0.30	66.67	67.65

IVIM-DWI: intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging.

2.5 IVIM-DWI 定量参数与乳腺癌恶性程度的关系

2.5.1 IVIM-DWI 定量参数与组织标本中增殖、侵袭、自噬基因表达量的关系 乳腺癌组组织标本中 *Notch1*、*CXCL1*、*FOXF1*、*NUAK1* 表达量高于对照组；*ATG4D*、*ATG2B* 表达量低于对照组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ ；表 4)。Pearson 相关分析显示，老年乳腺癌患者 ADC、D、D*、f 值与组织标本中 *Notch1*、*CXCL1*、*FOXF1*、*NUAK1* 基因表达量呈正相关 $r_{Notch1} = 0.329, 0.774, 0.328, 0.239, P < 0.05$ ； $r_{CXCL1} = 0.413, 0.698, 0.305, 0.266, P < 0.05$ ； $r_{FOXF1} = 0.371, 0.658, 0.318, 0.275, P < 0.05$ ； $r_{NUAK1} = 0.330, 0.593, 0.296, 0.251, P < 0.05$ ；与组织标本

中 *ATG4D*、*ATG2B* 表达量呈负相关 ($r_{ATG4D} = -0.340, -0.654, -0.3119, -0.3007, P < 0.05$ ； $r_{ATG2B} = -0.357, -0.613, -0.316, -3.487, P < 0.05$)。

2.5.2 不同临床特征的乳腺癌患者 IVIM-DWI 定量参数比较 不同肿瘤直径的 ADC、D、D*、f 值比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。浸润性导管癌、组织学分级 G₃、临床分期 III ~ IV 期、有淋巴结转移的乳腺癌患者 D 值明显低于病理其他类型、组织学分级 G₁₊₂、临床分期 I ~ II 期、无淋巴结转移的患者，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；而 ADC 值、D* 值、f 值比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$ ；表 5)。

表 4 2 组组织标本中增殖、侵袭及自噬基因表达量比较

Table 4 Comparison of expression levels of proliferation, invasion and autophagy genes in tissue specimens between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	<i>Notch1</i>	<i>CXCL1</i>	<i>FOXF1</i>	<i>NUAK1</i>	<i>ATG4D</i>	<i>ATG2B</i>
Breast cancer	102	141.62±17.35	162.74±19.05	130.29±14.72	129.37±14.59	63.42±7.38	81.49±9.51
Control	95	98.84±10.78	99.26±10.47	101.68±11.37	100.63±9.54	102.38±12.61	100.46±10.83
<i>t</i>		21.152	29.493	15.535	16.651	26.931	13.293
<i>P</i> value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 不同临床特征的乳腺癌患者 IVIM-DWI 定量参数比较

Table 5 Comparison of IVIM-DWI quantitative parameters among breast cancer patients with different clinical characteristics ($\bar{x} \pm s$)

Clinical features	n	ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	D ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	D* ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	f
Tumor diameter (cm)					
<3	54	0.93±0.18	0.78±0.17	12.81±3.07	0.30±0.08
≥3	48	0.87±0.15	0.77±0.16	11.81±3.05	0.31±0.10
<i>t</i>		1.816	0.305	1.647	0.560
<i>P</i> value		0.072	0.761	0.103	0.576
Pathological tissue type					
Invasive ductal carcinoma	67	0.81±0.12	0.57±0.11	9.57±2.77	0.10±0.03
Other	35	0.77±0.11	0.64±0.16	8.99±2.74	0.09±0.02
<i>t</i>		1.644	2.316	1.008	1.775
<i>P</i> value		0.103	0.023	0.316	0.079
Histological grade					
G ₁₊₂ level	52	0.92±0.21	0.81±0.18	12.07±3.00	0.29±0.09
G ₃ level	50	0.91±0.19	0.71±0.22	11.94±2.99	0.31±0.09
<i>t</i>		0.252	2.517	0.219	1.122
<i>P</i> value		0.802	0.013	0.827	0.265
TNM staging					
I - II	55	0.97±0.25	0.80±0.19	12.04±3.01	0.26±0.06
III - IV	47	0.94±0.23	0.71±0.20	11.97±3.00	0.28±0.07
<i>t</i>		0.627	2.327	0.117	1.554
<i>P</i> value		0.532	0.022	0.907	0.123
Lymph node metastasis					
No	56	0.98±0.26	0.82±0.27	12.11±3.03	0.29±0.05
Yes	46	0.96±0.28	0.71±0.23	11.99±3.01	0.31±0.07
<i>t</i>		0.373	2.187	0.200	1.680
<i>P</i> value		0.710	0.031	0.842	0.096

IVIM-DWI: intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging; ADC: apparent diffusion coefficient; TNM: tumor-node-metastasis.

2.6 钆喷酸葡胺对比剂的变化

在注射钆喷酸葡胺对比剂 1 h 后,患者机体各组织钆含量达到了峰值,且钆含量由高到低分别是肾脏>肝脏>脾脏>肌肉,随着时间的延长各组织中的钆含量普遍降低,至注射对比剂后第 10 天,肾脏内钆含量仍较高,肝脏、脾脏、肌肉钆含量已接近为零。

3 讨论

本研究结果显示,乳腺癌组 ADC 值、D 值、D* 值均低于对照组, f 值高于对照组 ($P < 0.05$)。提示与乳腺良性病变相比,乳腺癌的肿瘤细胞因排列更密集而致细胞外间隙缩小,水分子活动受限就更为显著,所以 ADC 值更小。另外,我们发现对于乳腺恶性肿瘤,ADC 值往往大于 D 值,证实微循环灌注对 ADC 值造成了影响,使 ADC 值增高。Bokacheva 等^[6]也认为造成 ADC 值偏高的原因是血流微循环发生障碍。f 值间接反映组织血管化程度,本研究乳腺癌 f 值高于乳腺良性病变,说明乳腺癌血管密度高,血流灌注高。与汪林等^[7]报道基本相符。在诊断乳腺癌的效能上,IVIM-DWI 定量参数中 D 值诊断效果最好,其 AUC 为 0.952,灵敏度为 96.05%,特异度为 85.38%。提示在规避了微循环灌注的影响下,D 值在诊断乳腺癌的效能上体现了更大的优势。

本研究结果显示,乳腺癌组组织标本中 *Notch1*、*CXCL1*、*FOXF1*、*NUAK1* 表达量高于对照组,*ATG4D*、*ATG2B* 表达量低于对照组,提示乳腺癌的恶性增殖与增殖基因、侵袭基因、自噬基因表达失衡相关,对上述基因进行检测可客观反映肿瘤细胞的增殖及侵袭活性,间接反映乳腺癌的恶性程度,与陈海涛等^[8]研究结果一致。进一步经 Pearson 相关性分析发现,老年乳腺癌患者 IVIM-DWI 定量参数水平与组织标本中 *Notch1*、*CXCL1*、*FOXF1*、*NUAK1* 表达量呈正相关,与 *ATG4D*、*ATG2B* 表达量呈负相关。从结果可以看出,D 值与乳腺癌组组织标本中 *Notch1*、*CXCL1*、*FOXF1*、*NUAK1*、*ATG4D*、*ATG2B* 表达均呈强相关,可能是由于乳腺癌恶性程度较高,肿瘤易出现坏死、囊变等现象,水分子受限程度较低,再加上通过重塑肿瘤脉管系统而诱导新血管生成,均导致 D 值升高^[9]。而 ADC 值、D* 值、f 值与上述各基因表达呈弱相关,原因可能是:(1)ADC 值、D* 值、f 值受噪声的影响较大而致结果重复性较差^[10];(2)不

同的 b 值可能会对灌注参数结果产生一定程度的影响^[11];(3)肿瘤内微血管结构存在差异性。本研究结果还发现,浸润性导管癌、组织学分级为 G₃、临床分期为 III~IV 期、有淋巴结转移的乳腺癌患者 D 值明显更低,提示乳腺癌病理分级越高,分期越高,乳腺癌核分裂数、腺管结构就越多,肿瘤细胞密度就越高,水分子扩散受限就更为显著,从而导致 D 值更低,与既往学者研究结果相一致^[12-14]。此外,本研究注射钆喷酸葡胺 (gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-DTPA) 对比剂 1 h 后发现肾脏含量最高,第 10 天时, Gd-DTPA 在肾脏含量仍较高,而在肝、脾及肌肉内的钆含量已接近为零,这提示钆类对比剂存在着潜在的风险,由于临床应用钆类对比剂的剂量较小,在 MRI 增强扫描后钆类对比剂肾毒性并不常见,但也要引起医学者的足够重视。值得一提的是,本研究通过 Pearson 相关性分析证实了 CT 灌注参数能客观反映老年乳腺癌病情特征,为临床鉴别诊断提供参考依据。根据上述研究结果,我们认为 IVIM-DWI 定量参数为评价老年乳腺癌病情特征提供了一个新的研究方向。

综上所述,IVIM-DWI 定量参数 (ADC 值、D 值、D* 值、f 值) 变化在乳腺癌组织和良性乳性病变组织中存在显著差异,且其水平变化与乳腺癌细胞的增殖、侵袭活性及自噬活性相关,可作为老年乳腺癌患者临床早期筛查与恶性程度评估的有效手段。但本研究也存在不足:研究样本量较小,对 IVIM-DWI 的 b 值选取缺乏统一的标准,故日后需进一步探索如何对 b 值的大小及分布进行合理的设置。

【参考文献】

- [1] Qaseem A, Lin JS, Mustafa RA, et al. Screening for breast cancer in average-risk women; a guidance statement from the American College of Physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(8): 547-560. DOI: 10.7326/M18-2147.
- [2] 冯雯, 郭转转, 许永生, 等. MR 体系内不相干运动扩散成像在乳腺癌中的应用进展[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(8): 1252-1255. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201811149. Feng W, Guo ZZ, Xu YS, et al. Application progresses of intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging in breast cancer[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2019, 35(8): 1252-1255. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201811149.
- [3] 郭瑞, 邓得峰, 吴英, 等. 肝细胞肝癌的 IVIM-DWI 多定量参数与病理的相关性研究[J]. *国际医学放射学杂志*, 2020, 43(2): 162-167. DOI: 10.19300/j.2020.L17603.

- Guo R, Deng DF, Wu Y, *et al.* The correlation between IVIM-DWI multi-quantitative parameters and pathology of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Med Radiol*, 2020, 43(2): 162-167. DOI: 10.19300/j.2020.L17603.
- [4] Tyagi NK, Dhesy-Thind S. Clinical practice guidelines in breast cancer[J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(Suppl 1): S151-S160. DOI: 10.3747/co.25.3729.
- [5] 河南省肿瘤医院乳腺癌诊疗共识专家团队. 河南省肿瘤医院乳腺良性疾病诊疗专家共识[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(24): 1859-1860. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2019.24.07. Expert Team of Henan Cancer Hospital on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. Expert consensus on the diagnosis and treatment of benign breast diseases in Henan Cancer Hospital[J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2019, 26(24): 1859-1860. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2019.24.07.
- [6] Bokacheva L, Kaplan JB, Giri DD, *et al.* Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI at 3.0 T differentiates malignant breast lesions from benign lesions and breast parenchyma[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 40(4): 813-823. DOI: 10.1002/jmri.24462.
- [7] 汪林, 陈向荣, 许淑惠, 等. IVIM 定量分析在不同分子分型乳腺癌鉴别诊断中的效果分析[J]. *影像科学与光化学*, 2020, 38(2): 368-374. DOI: 10.7517/issn.1674-0475.191018. Wang L, Chen XR, Xu SH, *et al.* Analysis of the effect of IVIM quantitative analysis on differential diagnosis of different molecular types of breast cancer[J]. *Imaging Sci Photochem*, 2020, 38(2): 368-374. DOI: 10.7517/issn.1674-0475.191018.
- [8] 陈海涛, 杨丽春, 罗晓茂, 等. 超声造影参数对乳腺肿瘤性质的评估价值及其与肿瘤恶性生物学行为的相关关系[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(24): 3463-3466. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20171127.012. Chen HT, Yang LC, Luo XM, *et al.* The assessment value of contrast-enhanced ultrasound parameters for the nature of breast tumor and their relationship with the malignant biological behavior of tumor[J]. *J Hainan Med Univ*, 2017, 23(24): 3463-3466. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20171127.012.
- [9] 孟媛, 许斌. 乳腺浸润性癌中 P-ERK 与 CXCL14 的表达及临床意义[J]. *诊断病理学杂志*, 2018, 25(12): 821-825, 829. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2018.12.005. Meng Y, Xu B. Expression of P-ERK and CXCL14 in invasive carcinoma of breast and their clinical significances[J]. *Chin J Diagn Pathol*, 2018, 25(12): 821-825, 829. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2018.12.005.
- [10] Cho GY, Moy L, Kim SG, *et al.* Evaluation of breast cancer using intravoxel incoherent motion (IVIM) histogram analysis: comparison with malignant status, histological subtype, and molecular prognostic factors[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(8): 2547-2558. DOI: 10.1007/s00330-015-4087-3.
- [11] Kamitani T, Matsuo Y, Yabuuchi H, *et al.* Correlations between apparent diffusion coefficient values and prognostic factors of breast cancer[J]. *Magn Reson Med Sci*, 2013, 12(3): 193-199. DOI: 10.2463/mrms.2012-0095.
- [12] 张雪梅, 李宏江, 王达, 等. 自噬相关基因 *ATG2B*、*ATG4D*、*ATG9B* 在浸润性乳腺癌中的表达及临床意义[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47(2): 184-188. Zhang XM, Li HJ, Wang D, *et al.* Expressions and clinical significance of autophagy-related genes *ATG2B*, *ATG4D*, *ATG9B* in breast carcinoma[J]. *J Sichuan Univ(Med Ed)*, 2016, 47(2): 184-188.
- [13] 孙芳璨, 韩冰. 孕激素类药物在乳腺癌患者中应用的安全性[J]. *华西医学*, 2020, 35(10): 1273-1278. DOI: 10.7507/1002-0179.201912109. Sun FC, Han B. Security of progesterone drugs in breast cancer survivors[J]. *West China Med J*, 2020, 35(10): 1273-1278. DOI: 10.7507/1002-0179.201912109.
- [14] Belli P, Costantini M, Bufi E, *et al.* Diffusion magnetic resonance imaging in breast cancer characterization: correlations between the apparent diffusion coefficient and major prognostic factors [J]. *Radiol Med*, 2015, 120(3): 268-276. DOI: 10.1007/s11547-014-0442-8.

(编辑: 郑真真)