

乳腺导管内原位癌的 MRI 特征与 HER-2 表达的相关性分析

滕敏敏¹, 邵元伟¹, 方娟娟¹, 张丽伟¹, 刘廷洲¹, 李华芳²

1. 德州市第二人民医院医学影像中心, 山东 德州 253004; 2. 德州市第二人民医院病理科, 山东 德州 253004

摘要: **目的** 探讨乳腺导管内原位癌(DCIS)的 MRI 特征与 HER-2 表达的相关性。**方法** 回顾性分析 2018 年 9 月—2021 年 6 月在德州市第二人民医院经手术病理证实的 53 例乳腺 DCIS 患者分为 HER-2 阳性组 29 例, HER-2 阴性组 24 例, 比较 2 组间 MRI 特征的差异。**结果** 2 组间内部强化特征、微血管征、TIC 类型差异有统计学意义($P < 0.05$); 病灶形态学、非肿块样强化分布形式、ADC 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。HER-2 阳性组以集群状强化(65.5%)为主, TIC 类型以 II 型(48.1%)、III 型(29.6%)为主, 微血管征(89.7%); HER-2 阴性组以簇环状强化(50.0%)为主, TIC 类型以 II 型(45.8%)、I 型(54.2%)为主, 微血管征(54.2%); 集群状强化, 微血管征、TIC III 型 3 个参数同时具备诊断 HER-2 阳性的特异度及阳性预测值均为 100%。**结论** MRI 参数中集群状强化、微血管征及 TIC II 型或 III 型曲线在较大程度上能反映 乳腺 DCIS 中 HER-2 表达情况, 三者联合应用可提高 HER-2 阳性的诊断效能。

关键词: 乳腺导管内原位癌; MRI; HER-2; 集群状强化

中图分类号: R445.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2022)04-0507-05

Analysis of the correlation between MRI features and HER-2 expression in ductal carcinoma in situ

TENG Minmin¹, SHAO Yuanwei¹, FANG Juanjuan¹, ZHANG Liwei¹, LIU Tingzhou¹, LI Huaifang²

1. Dezhou Second People's Hospital, Medical Imaging Center, Dezhou 253004 China;

2. Pathology Department, Dezhou 253004 China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the features of multimodal magnetic resonance imaging (MRI) and the expression of human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) in ductal carcinoma in situ (DCIS). **Methods** A total of 53 patients with DCIS confirmed by surgery and pathology in Dezhou Second People's Hospital from September 2018 to June 2021 were analyzed retrospectively. The patients were divided into HER-2 positive group (29 cases) and HER-2 negative group (24 cases). MRI features were compared between the two groups. **Results** There were significant differences in the internal enhancement characteristics, microvascular sign, and time-intensity curve type between the two groups ($P < 0.05$). There were no significant differences in lesion morphology, non-mass-like enhancement pattern, and apparent diffusion coefficient value ($P > 0.05$). The HER-2 positive group showed clumped enhancement (65.5%), type II (48.1%) and type III (29.6%) time-intensity curves, and microvascular sign (89.7%). The HER-2 negative group showed clustered ring enhancement (50.0%), type II (45.8%) and type I (54.2%) time-intensity curves, and microvascular sign (54.2%). A combination of clumped enhancement, microvascular sign, and type III time-intensity curve showed 100% specificity and 100% positive predictive value for the diagnosis of HER-2 positive DCIS. **Conclusion** Clumped enhancement, microvascular sign, and type II or III time-intensity curve on MRI can largely reflect the expression of HER-2 in DCIS. The three can be used in combination to improve the diagnostic efficiency of HER-2 positive DCIS.

Keywords: Ductal carcinoma in situ; MRI; Human epidermal growth factor receptor-2; Clumped enhancement

Corresponding author: SHAO Yuanwei, E-mail: dzeysyw@163.com

随着国家大规模防癌筛查工作的开展以及诊断技术的不断提高, 乳腺导管内原位癌 (ductal carcinoma in situ, DCIS) 的检出率逐年上升^[1]。癌基因

HER-2 通常在正常或良性乳腺病变中不表达, 而在导管内原位癌病变中呈过度表达, 且在导管内原位癌中的表达率远远高于浸润性乳腺癌^[2]。HER-2 过表达代

表生物学行为恶性程度高,预后不良,是影响乳腺 DCIS 患者预后的独立危险因素之一。本研究通过分析乳腺 DCIS 的磁共振特征,探讨其与预后预测指标 HER-2 表达的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 9 月—2021 年 6 月在德州市第二人民医院经手术病理证实的 53 例乳腺 DCIS 患者为研究对象,均为女性,年龄 30~71 岁;中位年龄 47 岁,右乳 27 例,左乳 26 例。

1.2 仪器与方法 检查采用 SiemensAvanto 1.5T 超导型 MR 设备。受检者常规俯卧位,双侧乳房自然悬垂于乳腺相控阵线圈中,适当加压固定乳房,乳头位于最低点。扫描基本序列包括:1)短时间反转恢复序列(TIRM);2)扩散加权成像(DWI),扩散敏感系数 b 值取 0、800 s/mm²;3)乳腺 dyn-VIEWS 1+5M 增强扫描序列。在注射对比剂前先采集一期平扫图像,注射对比剂后再连续无间隔重复扫描共 6 个时相,每一期扫描时间均为 60 s,每期扫描层数 150 层,层厚 1.2 mm。对比剂使用钆喷酸葡胺(GD-DTPA)注射液,剂量 0.2 mmol/kg,流速控制在 2.0 mL/s,随后以同样方式注入 15 mL 0.9% 氯化钠溶液。

1.3 病理结果 手术切除术中标本由我院病理科统一处理,对组织病理确诊的导管原位癌病灶行免疫组化染色,部分行荧光原位杂交技术(FISH)检测确定 HER-2 基因的扩增状态,HER-2 阳性为癌细胞的细胞膜着色,癌细胞膜完整强染色>30% 者,HER-2 表达结果为(+++),全部癌细胞的细胞膜均无染色或者染色比例<10% 定义为阴性(-);癌细胞膜表现为轻度至中度完整染色>10% 者结果为(++),对于 HER-2 表达为“表达为(-)的患者,需要进一步行 FISH(荧光原位杂交法)检测,基因扩增则定义为阳性,未发现扩增者定义为阴性。(+)为 HER-2 表达阴性。

1.4 MRI 表现 MRI 图像均由 2 名经验丰富的乳腺 MRI 影像诊断医师在不知晓病理结果的情况下分别解读,意见不统一时通过讨论达成共识。按照美国放射学院提出的乳腺影像报告与数据系统(BI-RADS)图谱(2013 版)标准。从病灶形态学表现和内部强化特征及微血管供血情况对病变进行描述。病灶动态增强表现根据时间-信号强度曲线(TIC)分为 I 型(持续上升型)、II 型(平台型)、III 型(流出型)。通过后处理工作站检测表观扩散系数(ADC)值。

1.5 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析整理。计数资料以例数(n)和百分数(%)表示,

组间比较采用卡方(χ^2)检验或 Fisher 精确概率法。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 免疫组化分组 HER-2 阳性组 29 例,HER-2 阴性组 24 例。

2.2 MRI 表现特征与 HER-2 表达分析(见表 1) 2 组间内部强化特征、微血管征、TIC 类型 3 个指标组间差异有统计学意义($P < 0.05$),2 组间比较病灶形态学、非肿块样强化分布形式、ADC 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。HER-2 阳性组(图 1)内部强化类型以集群状强化(65.5%)为主,TIC 类型以 II 型(48.1%)、III 型(29.6%)为主,微血管征(89.7%);HER-2 阴性组(图 2)内部强化类型以簇环状强化(50.0%)为主,TIC 类型以 II 型(45.8%)、I 型(54.2%)为主,微血管征(54.2%)。

表 1 DCIS 的 MRI 表现与 HER-2 表达的关系 [n(%)]

Table 1 Correlation between MRI features and HER-2 expression in DCIS [n(%)]

| 指标 | Her-2(+)(n=29) | Her-2(-)(n=24) | χ^2 /Fisher 值 | P 值 |
|---|----------------|----------------|---------------------|-------|
| 病灶形态学 | | | - ^① | 0.495 |
| 肿块 | 2(6.9) | 0 | | |
| 非肿块 | 27(93.1) | 24(100.0) | | |
| 非肿块样强化分布形式 | | | 8.199 ^② | 0.090 |
| 线样 | 0 | 3(12.5) | | |
| 段样 | 15(51.7) | 17(70.8) | | |
| 局灶样 | 3(10.3) | 2(8.3) | | |
| 区域 | 6(20.7) | 2(8.3) | | |
| 多区域 | 2(6.9) | 0 | | |
| 弥漫 | 1(3.4) | 0 | | |
| 内部强化特征 | | | 8.982 ^① | 0.030 |
| 簇环状 | 7(24.1) | 12(50.0) | | |
| 集群状 | 19(65.5) | 6(25.0) | | |
| 不均匀 | 2(6.9) | 4(16.7) | | |
| 均匀 | 1(3.5) | 2(8.3) | | |
| TIC 曲线 | | | 13.721 ^① | 0.001 |
| I 型 | 7(22.2) | 13(54.2) | | |
| II 型 | 14(48.1) | 11(45.8) | | |
| III 型 | 8(29.6) | 0 | | |
| 微血管征 | | | 8.509 ^① | 0.004 |
| 有 | 26(89.7) | 13(54.2) | | |
| 无 | 3(10.3) | 11(45.8) | | |
| ADC 值($\times 10^{-3}$ mm ² /s) | | | 2.576 ^① | 0.109 |
| ≤ 1.2 | 9(31.0) | 3(12.5) | | |
| > 1.2 | 20(69.0) | 21(87.5) | | |

注:①卡方检验;②Fisher 的精确检验

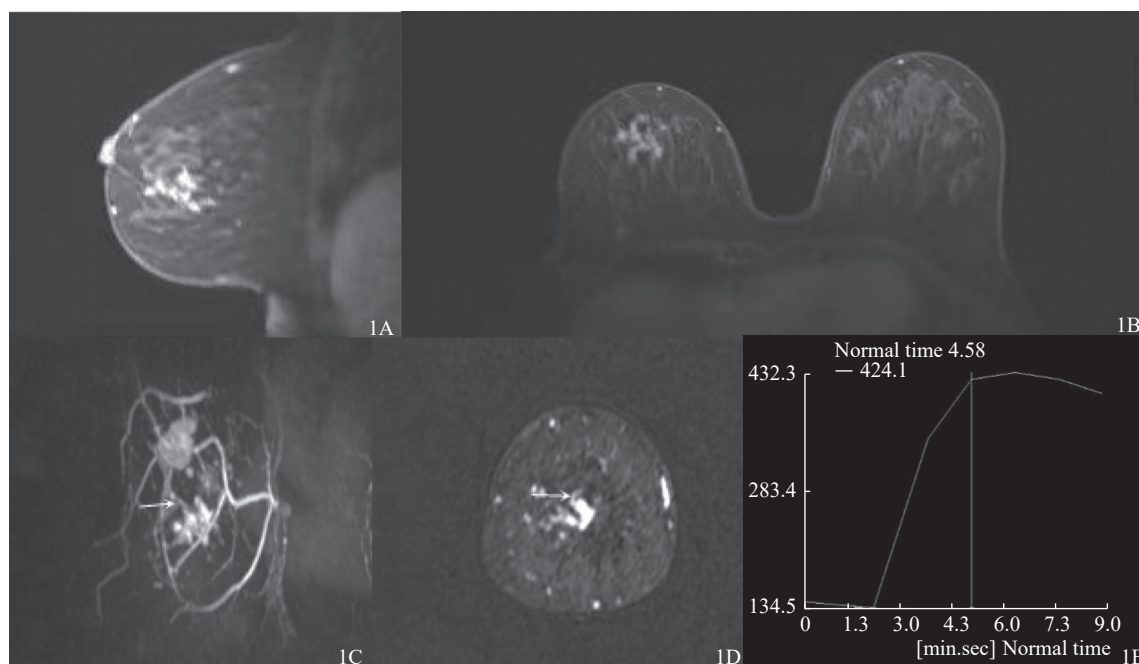


图 1 : 患者, 女, 60 岁, 右乳下方见区域分布的 DCIS, HER-2 阳性。1A、1B 为动态增强第二期矢状位及轴位: 病灶呈区域样强化, 内部强化特征呈集群状强化。1C、1D 图分别为 MIP 图和动态增强减影图像冠状位: 病灶可见供血微血管 (箭头示)。1E 为病灶时间-信号强度曲线为 III 型。

Figure 1 The patient is a 60-year-old female who shows regional HER-2 positive DCIS below the right breast. 1A and 1B show the second phase of dynamic contrast-enhanced MRI in sagittal and axial positions: the lesion shows regional enhancement and clumped internal enhancement. 1C and 1D show MIP and dynamic contrast-enhanced subtraction images in the coronal position: the lesion shows micro vessels as indicated by the arrow. 1E shows a type III time-intensity curve.

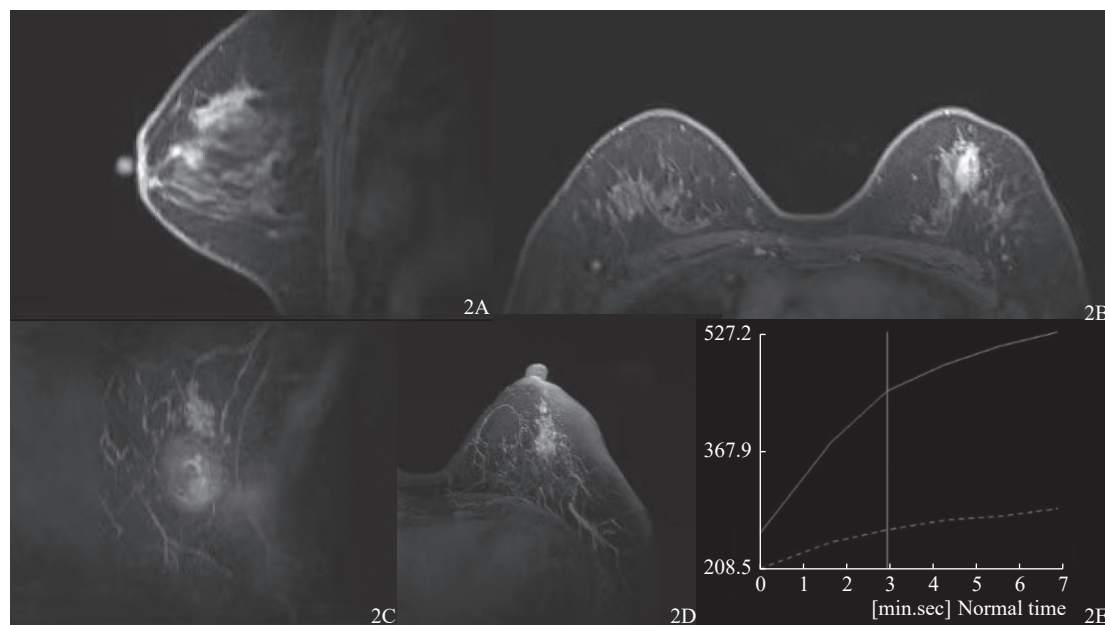


图 2 : 患者, 女, 47 岁, 左乳外上象限段性分布的 DCIS, HER-2 阴性。2A、2B 为动态增强第二期矢状位及轴位: 病灶呈簇环状强化。2C、2D 图为 MIP 图。2E 为病灶时间-信号强度曲线为 I 型。

Figure 2 The patient is a 47-year-old female who shows segmental HER-2 negative DCIS in the upper outer quadrant of the left breast. 2A and 2B show the second phase of dynamic contrast-enhanced MRI in sagittal and axial positions: the lesion shows clustered ring enhancement. 2C and 2D show the MIP images. 2E shows a type I time-intensity curve.

2.3 诊断效能分析 将内部强化特征集群状强化、微血管征、TIC 类型作为 DCIS 中 HER-2 阳性的可疑诊断, 以病理结果为标准, 集群状强化, 微血管征、

TIC II 型或 III 型 3 个参数同时具备诊断 HER-2 阳性的灵敏度为 51.7% (15/29)、特异度为 95.8% (23/24)、阳性预测值为 93.8% (15/16)、阴性预测值为 62.2%

(23/37)。

3 讨论

乳腺 DCIS 是乳腺导管上皮细胞在乳腺导管内的癌前增殖,但未突破乳腺导管基底膜。研究显示 DCIS 旁的微浸润病灶中 HER-2 的表达与 DCIS 病灶中 HER-2 的表达较一致。DCIS 在 MRI 形态学上表现多样^[3]。MORAKKABATI-SPITZ 等^[4]研究显示非肿块样强化方式中段性强化与线样强化对 DCIS 诊断的特异度为 96%。李艳玲等^[5]研究显示肿块性病变较易出现在浸润性导管癌中,导管内原位癌及微浸润多表现为非肿块,这与本研究结果一致,本研究显示 HER-2 阳性组与 HER-2 阴性组的病灶形态学差异无统计学意义,均以非肿块为主,非肿块强化方式均以段性强化为主,线样强化占比较少,可能与本研究病例数较少及所在医院病人使用乳腺磁共振体检筛查人数较少有关。

本研究选取动态增强后 2 min 时相的图像为观察图像,并结合延迟扫描表现,研究病变内部强化特征,集群状强化,指卵石样强化,每个卵石形状大小多变,聚集在一群;簇环状强化:指薄壁环样强化呈簇分布,环一般较小。罗娅红等^[6]研究认为 DCIS 及 DCIS-MI 根据导管内累及的范围而表现为卵石状和小环状,并且有了同时存在的可能性。另有研究显示成簇小环形强化出现在 63% 的恶性病灶中,其中 DCIS 占 85.7%^[7]。TOZAKI 等^[8]研究认为出现该征象的病理基础为导管内癌有丰富的血供,增强时导管周围基质和导管壁强化。垂直于导管切面表现为小环形强化,平行于导管切面表现为轨道样或线样强化。本研究中 HER-2 阳性组以集群状强化为主,HER-2 阴性组以簇环状强化为主,2 组间内部强化特征差异有统计学意义。

TIC 类型与对比剂从血管到血管间隙的灌注与弥散相关。Kuhl 等^[9]认为乳腺 DCE-MRI 的 TIC 类型, I 型多见于良性病变, II 型良恶性病变均可出现,而 III 型主要为恶性病变。姜婷婷等^[10]研究发现高核级别 DCIS 较易出现流出型曲线(III)型,而非高核级别 DCIS 较易出现上升型曲线(I)型;而 HER-2 阳性 DCIS 以高核级别为主^[11], HER-2 阴性以非高核级别为主。由此可推出 HER-2 阳性 DCIS 较易出现 III 型曲线。本研究中 TIC 类型 2 组间差异有统计学意义, III 型曲线对 HER-2 阳性的诊断特异度及阳性预测值达 100%。HER-2 阳性促进生成肿瘤新生血管,血管密度显著增加,局部灌注量增加,但血管内

皮不成熟而导致血管通透性高,毛细血管回收、排泄对比剂的速度增快,对比剂呈快进快出性强化改变,故 TIC 易表现 III 型,提示可作为预测 HER-2 阳性的独立指标。

微血管的观察选取动态增强后 2 min 时相减影图像为观察图像,结合 MIP 图像,寻找进入病变内的增粗供血血管,动态增强 2 min 时相显示早期强化病变最佳,该时间点也是判断乳腺病变强化类型的分界点^[12]。有研究报道,106 例乳腺导管内原位癌与乳腺导管内原位癌伴浸润成分的临床分析 HER-2 过表达可诱导血管内皮生长因子生成,从而促进生成肿瘤新生血管,这也可以解释为何本研究中 HER-2 阳性组发现高达 89.7% 的供血微血管。本研究中微血管征为 HER-2 阳性组显著高于 HER-2 阴性组,2 组间差异有统计学意义^[13]。

研究显示非肿块样强化 DCIS 的肿瘤细胞密度低,纤维间质多,故所选取的感兴趣区内细胞密度增加不明显,水分子扩散不明显受限,ADC 值相对减少不明显^[14-15]。笔者认为非肿块病变分布散在,测量某一部位或几个部位的 ADC 值难以确切反应病变的全部性质,且 DWI 受多种因素影响,设备差异、b 值选择、选取感兴趣区的不同,所得的 ADC 值也不同。本研究 ADC 值以 $1.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, $b = 800$ 作为诊断阈值,2 组间 ADC 值差异无统计学意义。

3 种指标联合应用的诊断效能分析:集群状强化、微血管征、II 型或 III 型时间信号强度曲线 3 个参数联合应用可在较大程度上提示 HER-2 阳性,其特异度及阳性预测值分别为 95.8%、93.8%。

综上所述,6 个 MRI 指标中,有统计学意义的指标为:集群状强化、微血管征、II 型或 III 型时间信号强度曲线,且 DCIS 中时间信号强度曲线为 III 型,可作为预测 HER-2 阳性的独立指标,由于本研究样本量较小,故需要更多结果数据来验证本研究的结果。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,排名无争议。文章不涉及任何利益冲突

作者贡献声明 滕敏敏负责起草论文、修订论文;张丽伟、方娟娟负责整理数据;刘廷洲、李华芳负责参与论文修订;邵元伟负责论文审阅

参考文献

- [1] Wu Q, Li JJ, Sun S, et al. Breast carcinoma *in situ*: An observational study of tumor subtype, treatment and outcomes[J].

- Oncotarget, 2017, 8 (2) : 2361-2371. DOI: [10.18632/oncotarget.13785](https://doi.org/10.18632/oncotarget.13785).
- [2] Horimoto Y, Tokuda E, Arakawa A, et al. Significance of HER2 protein examination in ductal carcinoma *in situ*[J]. *J Surg Res*, 2011, 167 (2) : e205-e210. DOI: [10.1016/j.jss.2009.07.030](https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.07.030).
- [3] 吴晓翠, 陈壬寅, 张岚, 等. 乳腺导管原位癌和早期微浸润癌灶中HER-2/neu癌基因扩增及其临床意义[J]. *肿瘤基础与临床*, 2015, 28 (5) : 372-376. DOI: [10.3969/j.issn.1673-5412.2015.05.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5412.2015.05.002).
- Wu XC, Chen RY, Zhang L, et al. Role of HER2/neu amplification in the pure ductal carcinoma in situ and micro invasive ductal carcinoma of the breast[J]. *J Basic Clin Oncol*, 2015, 28 (5) : 372-376. DOI: [10.3969/j.issn.1673-5412.2015.05.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5412.2015.05.002).
- [4] Morakkabati-Spitz N, Leutner C, Schild H, et al. Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI[J]. *Eur Radiol*, 2005, 15 (9) : 2010-2017. DOI: [10.1007/s00330-005-2755-4](https://doi.org/10.1007/s00330-005-2755-4).
- [5] 李艳玲, 李洁, 曹崑, 等. 乳腺癌动态增强MRI特征: 非肿块样强化与肿块样强化的比较[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26 (7) : 1258-1261. DOI: [10.13929/j.1003-3289.2010.07.047](https://doi.org/10.13929/j.1003-3289.2010.07.047).
- Li YL, Li J, Cao K, et al. Comparison in dynamic characteristics of MRI between non-mass-like and mass-like enhancement of breast cancer[J]. *Chin J Med Imag Technol*, 2010, 26 (7) : 1258-1261. DOI: [10.13929/j.1003-3289.2010.07.047](https://doi.org/10.13929/j.1003-3289.2010.07.047).
- [6] 何翠菊, 赵林, 罗娅红. 乳腺导管原位癌及微浸润的MR影像学表现[J]. *实用放射学杂志*, 2014, 30 (9) : 1473-1476. DOI: [10.3969/j.issn.1002-1671.2014.09.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1671.2014.09.013).
- He CJ, Zhao L, Luo YH. MR imaging features of breast ductal carcinoma in situ[J]. *J Pract Radiol*, 2014, 30 (9) : 1473-1476. DOI: [10.3969/j.issn.1002-1671.2014.09.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1671.2014.09.013).
- [7] Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K. Breast MRI using the VIBE sequence: clustered ring enhancement in the differential diagnosis of lesions showing non-mass like enhancement[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 187 (2) : 313-321. DOI: [10.2214/AJR.05.0881](https://doi.org/10.2214/AJR.05.0881).
- [8] Tozaki M, Fukuda K. High-spatial-resolution MRI of non-masslike breast lesions: interpretation model based on BI-RADS MRI descriptors[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 187 (2) : 330-337. DOI: [10.2214/AJR.05.0998](https://doi.org/10.2214/AJR.05.0998).
- [9] Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions[J]. *Radiology*, 1999, 211 (1) : 101-110. DOI: [10.1148/radiology.211.1.r99ap38101](https://doi.org/10.1148/radiology.211.1.r99ap38101).
- [10] 姜婷婷, 顾雅佳, 彭卫军, 等. 乳腺导管原位癌的MRI表现及与病理分级的关系[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23 (8) : 631-636. DOI: [10.3969/j.issn.1007-3969.2013.08.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3969.2013.08.012).
- Jiang TT, Gu YJ, Peng WJ, et al. The MRI of ductal carcinoma in situ with pathology grade[J]. *China Oncol*, 2013, 23 (8) : 631-636. DOI: [10.3969/j.issn.1007-3969.2013.08.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3969.2013.08.012).
- [11] 韩露, 张伟, 王慧颖, 等. 乳腺导管原位癌的X线影像特征及病理核分级与人表皮生长因子受体2、雌激素受体及孕激素受体表达的相关性[J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30 (12) : 1857-1860. DOI: [10.13929/j.1003-3289.2014.12.035](https://doi.org/10.13929/j.1003-3289.2014.12.035).
- Han L, Zhang W, Wang HY, et al. Correlation between mammographic features, pathologic grade and human epidermal growth factor receptor 2, estrogen receptor, progesterone receptor expression of ductal carcinoma in situ[J]. *Chin J Med Imag Technol*, 2014, 30 (12) : 1857-1860. DOI: [10.13929/j.1003-3289.2014.12.035](https://doi.org/10.13929/j.1003-3289.2014.12.035).
- [12] 刘碧华, 郑晓林, 李晏, 等. 非肿块强化导管内原位癌与浸润性导管癌的MRI内部特征及分析[J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38 (7) : 1198-1203. DOI: [10.13437/j.cnki.jcr.2019.07.004](https://doi.org/10.13437/j.cnki.jcr.2019.07.004).
- Liu BH, Zheng XL, Li Y, et al. Internal enhancement patterns and analyzing of ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma in non-mass enhancement[J]. *J Clin Radiol*, 2019, 38 (7) : 1198-1203. DOI: [10.13437/j.cnki.jcr.2019.07.004](https://doi.org/10.13437/j.cnki.jcr.2019.07.004).
- [13] Blackwell KL, Dewhirst MW, Liotcheva V, et al. HER-2 gene amplification correlates with higher levels of angiogenesis and lower levels of hypoxia in primary breast tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10 (12) : 4083-4088. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-03-0695](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0695).
- [14] Lehotska V, Rauova K, Vanovcanova L. Multiparametric MRI analysis of morphologico-functional features of DCIS-correlation with the grade of nuclear atypia[J]. *Neoplasma*, 2018, 65 (3) : 389-397. DOI: [10.4149/neo_2018_170509N333](https://doi.org/10.4149/neo_2018_170509N333).
- [15] Lee SM, Nam KJ, Choo KS, et al. Patterns of malignant non-mass enhancement on 3-T breast MRI help predict invasiveness: using the BI-RADS lexicon fifth edition[J]. *Acta Radiol*, 2018, 59 (11) : 1292-1299. DOI: [10.1177/0284185118759139](https://doi.org/10.1177/0284185118759139).

(收稿日期:2022-03-29)