

^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数联合 MRI 在浸润性乳腺癌分子分型中的鉴别价值

姜雨萌¹ 隋玉栋² 孔宁宁³ 周梦寒¹ 邹瑶¹

李潇晴¹ 刘仲惠¹ 房娜² 刘金星⁴ 王艳丽²

¹青岛大学青岛医学院, 青岛 266042; ²康复大学青岛中心医院(青岛市中心医院)分子影像科 PET/CT 中心, 青岛 266042; ³康复大学青岛中心医院(青岛市中心医院)核医学科, 青岛 266042; ⁴康复大学生命科学与健康学院, 青岛 266042

通信作者: 王艳丽, Email: wangyanli1105@163.com

【摘要】 目的 分析 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数联合 MRI 参数对浸润性乳腺癌(IBC)不同分子分型的诊断价值。方法 病例对照研究。回顾性分析 2019 年 9 月至 2024 年 12 月间在康复大学青岛中心医院经穿刺或手术病理证实为 IBC 的患者 111 例[均为女性;年龄 51.0(41.0, 58.0)岁]。基于免疫组织化学(IHC)结果,将患者分为 Luminal A 型、Luminal B 型、人表皮生长因子受体 2(HER2)过表达型和三阴性型。收集患者一般资料、MRI 及 ^{18}F -FDG PET/CT 显像结果,采用 χ^2 检验、Kruskal-Wallis 秩和检验比较不同分子分型患者的资料差异,通过 logistic 回归分析筛选分子分型的独立预测因素,并进一步行 ROC 曲线分析。结果 Luminal A 型 13 例, Luminal B 型 56 例, HER2 过表达型 26 例, 三阴性型 16 例。4 组不同分子分型 IBC 患者间, MRI 病灶边界是否清晰、形态(肿块样、非肿块样强化)、多灶性/多中心性乳腺癌(MMBC)情况、强化方式(均匀、不均匀、环形)及时间-信号强度曲线(TIC)类型(I、II、III型)的差异均有统计学意义(χ^2 值: 10.56~21.85, $H=14.63$, 均 $P<0.05$)。 ^{18}F -FDG PET/CT 参数中, SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、瘦体质量标准化 SUV_{max} (SUL_{max}) 及 SUV_{mean} (SUL_{mean})、全身肿瘤代谢体积(WB-MTV)的差异亦有统计学意义(H 值: 9.54~28.10, 均 $P<0.05$)。 Logistic 回归分析显示, SUV_{max} 为三阴性型的独立预测因素[比值比(OR)=1.23(95% CI: 1.08~1.40), $P=0.001$], ROC 曲线显示其 AUC 为 0.70(95% CI: 0.55~0.85); 病灶边界[OR=2.54(95% CI: 1.07~6.05), $P=0.035$]、病灶数量[OR=0.31(95% CI: 0.13~0.76), $P=0.011$]及 SUV_{mean} [OR=0.72(95% CI: 0.56~0.91), $P=0.007$] 是 HER2 过表达型的独立预测因素, 三者联合诊断 HER2 过表达型 IBC 的 AUC 为 0.77(95% CI: 0.67~0.88); 病灶数量[OR=7.86(95% CI: 1.23~50.17), $P=0.029$]、TIC 类型[OR=0.09(95% CI: 0.01~0.74), $P=0.025$]及 SUL_{mean} [OR=7.43(95% CI: 2.03~27.12), $P=0.002$] 是 Luminal B 型的独立预测因素, 三者联合诊断 Luminal B 型的 AUC 为 0.92(95% CI: 0.86~0.99)。结论 ^{18}F -FDG 代谢参数联合 MRI 参数在 IBC 不同分子分型鉴别诊断中具有良好的价值。

【关键词】 乳腺肿瘤; 肿瘤浸润; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术; X 线计算机; 磁共振成像; 诊断, 鉴别

基金项目: 青岛市医药卫生重点学科建设项目(2023-WJZD195)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250128-00025

Differential diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT combined with MRI in molecular subtypes of invasive breast cancer

Jiang Yumeng¹, Sui Yudong², Kong Ningning³, Zhou Menghan¹, Zou Yao¹, Li Xiaoping¹, Liu Zhonghui¹, Fang Na², Liu Jinxing⁴, Wang Yanli²

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao 266042, China; ²PET/CT Center, Department of Molecular Imaging, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao 266042, China; ³Department of Nuclear Medicine, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao 266042, China; ⁴College of Life Sciences and Health, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao 266042, China

Corresponding author: Wang Yanli, Email: wangyanli1105@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters combined with MRI features in the diagnosis of different molecular subtypes of invasive breast cancer (IBC). **Methods** This was a case-control study. A retrospective analysis was conducted on 111 patients

with pathologically confirmed IBC (all females; age 51.0(41.0,58.0) years) in Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences between September 2019 and December 2024. Based on immunohistochemistry (IHC) results, patients were classified into Luminal A, Luminal B, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-enriched, and triple-negative subtypes. The general clinical information, MRI features and ^{18}F -FDG PET/CT parameters were collected. The χ^2 test or Kruskal-Wallis rank sum test was used to compare imaging parameters of different subtypes. The logistic regression analysis was performed to obtain independent predictors of molecular subtypes, followed by ROC curve analysis. **Results** The molecular subtypes of 111 patients were as follows: 13 Luminal A cases, 56 Luminal B cases, 26 HER2-enriched cases, and 16 triple-negative cases. The lesion margin (clear/unclear), shape (mass/non-mass enhancement), multifocal/multicentric breast cancer (MMBC), the enhancement pattern (homogeneous/non-homogeneous/circular), the type (I, II, III) of time-signal intensity curve (TIC) showed by MRI were significantly different among 4 molecular subtypes (χ^2 values: 10.56–21.85, $H=14.63$, all $P<0.05$). The ^{18}F -FDG PET/CT parameters including SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{max} normalized to lean body mass (SUL_{max}), SUV_{mean} normalized to lean body mass (SUL_{mean}), and whole-body metabolic tumor volume (WB-MTV) of the 4 groups were also statistically different (H values: 9.54–28.10, all $P<0.05$). Logistic regression analysis demonstrated that SUV_{max} (odds ratio (OR)=1.23, 95% CI:1.08–1.40, $P=0.001$) was an independent predictor of triple-negative breast cancer (TNBC), with AUC of 0.70 (95% CI: 0.55–0.85). The lesion margin (OR=2.54, 95% CI:1.07–6.05, $P=0.035$), the number of lesions (OR=0.31, 95% CI: 0.13–0.76, $P=0.011$), and SUV_{mean} (OR=0.72, 95% CI: 0.56–0.91, $P=0.007$) were independent predictors of HER2-enriched subtype, and the AUC of the combination of the 3 predictors was 0.77 (95% CI: 0.67–0.88). When differentiating Luminal B from Luminal A, the number of lesions (OR=7.86, 95% CI: 1.23–50.17, $P=0.029$), TIC type (OR=0.09, 95% CI: 0.01–0.74, $P=0.025$), and SUL_{mean} (OR=7.43, 95% CI: 2.03–27.12, $P=0.002$) were independent predictors, with a combined AUC of 0.92 (95% CI: 0.86–0.99). **Conclusion** The combination of ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters and MRI features has good diagnostic value in differentiating molecular subtypes of IBCs.

【Key words】 Breast neoplasms; Neoplasm invasiveness; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Magnetic resonance imaging; Diagnosis, differential

Fund program: Qingdao Key Medical and Health Discipline Project (2023-WJZD195)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250128-00025

乳腺癌具有高度异质性,分子分型是影响乳腺癌患者治疗方案选择及预后的重要因素^[1]。然而,穿刺活组织检查(简称活检)取材范围有限,难以全面反映病灶的病理特征。MRI可提供乳腺癌病灶的形态学特征、血供及微观特征,有助于预测分子分型,但各MRI参数的预测能力在既往研究中并不一致^[2]。 ^{18}F -FDG PET/CT是乳腺癌分期及疗效评估的常用方法,部分研究表明其在预测分子分型方面也有一定作用^[3]。本研究旨在探讨 ^{18}F -FDG PET/CT联合MRI对浸润性乳腺癌(invasive breast cancer, IBC)分子分型的预测能力。

资料与方法

1.研究对象。本研究为病例对照研究,遵循《赫尔辛基宣言》的原则,经青岛市中心医疗集团医学伦理委员会审批(批件号:KY202309701)。回顾性纳入2019年9月至2024年12月期间于康复大学青岛中心医院经病理确诊为IBC的女性患者111例[年龄51.0(41.0,58.0)岁]。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)接受术前乳腺MRI和 ^{18}F -FDG PET/CT检查,并在影像检查后2周内行经皮穿刺活检或手术取得病理结果,包括完整免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)结果;(3)最终病理诊断为IBC。排

除标准:(1)患有其他部位恶性肿瘤;(2)合并其他乳腺良性肿瘤;(3)处于妊娠或哺乳期;(4)双侧乳腺癌;(5)影像学检查前接受过肿瘤相关治疗。

2.影像学检查。(1)PET/CT。 ^{18}F -FDG由美国RDS III型回旋加速器及北京派特生物技术有限公司PET-FDG-IT-I化学合成模块生产,产物pH值6.0~7.0,放化纯 $>95\%$ 。检查前患者禁食4~6h,空腹血糖控制在11.1 mmol/L以下。检查前60 min按患者体质量经静脉注射 ^{18}F -FDG 3.70~7.40 MBq/kg,注射后嘱其避光、安静休息。检查时患者取仰卧位,采用德国Siemens Biograph 16 PET/CT仪扫描,范围为颅顶至股骨中上段;CT参数:管电压120 kV,管电流50 mA,转速0.5 s/周,螺距0.75,矩阵512 \times 512;PET参数:三维模式采集,采集6~7个床位,每个床位采集2 min。

(2)MRI。采用美国GE MR750 3.0 T设备及乳腺专用16通道相控线圈行乳腺MRI。患者取俯卧位。检查序列包括 T_2 加权成像(weighted imaging, WI)、弥散WI(diffusion WI, DWI; b 值:0、1 000 s/mm²)及动态对比增强MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)。参数: T_2 WI序列及DWI序列,矩阵128 \times 128,层厚4 mm;DCE-MRI

序列,矩阵 360×410,层厚 1.4 mm。DCE-MRI 中对比剂采用钆特酸葡胺(法国 Guerbet 公司),剂量为按体质量 0.1 mmol/kg,注射速率 2 ml/s,高压注射器注药后 7 s 开始扫描,先行蒙片扫描(T₁WI 脂肪抑制序列),注药后连续行 6 期扫描。

3.图像判读及处理。(1)PET/CT。由 3 名具有 5 年以上工作经验的 PET/CT 医师盲法独立阅片,意见不一致时经讨论达成共识。采用德国 Siemens MultiSeries Viewer 软件处理图像。以固定阈值法勾画 ROI,阈值为 40% SUV_{max},自动计算各病灶的 SUV_{max}、SUV_{mean}、瘦体质量标准化 SUV_{max} (SUV_{max} normalized to lean body mass, SUL_{max}) 及 SUV_{mean} (SUV_{mean} normalized to lean body mass, SUL_{mean})、原发灶肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)、全身 MTV(whole-body MTV, WB-MTV)。计算病变糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG):TLG = SUV_{mean}×MTV;全身 TLG(whole-body TLG, WB-TLG) = SUV_{mean}×WB-MTV。

(2)MRI。采用美国 GE Healthcare AW 计算机辅助诊断系统处理 MRI 图像,根据 DWI 生成表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图像。在 ADC 图像上,以 DCE-MRI 中肿瘤强化最突出的区域为参照,于 3 个连续层面手动绘制直径>5 mm 的 ROI,使其边缘贴近肿瘤边界,但避开钙化、出血、囊变或坏死区域,以 3 个 ROI 的平均 ADC 作为最终 ADC(×10⁻³ mm²/s)进行统计分析。

由 3 名具有 5 年以上工作经验的 MRI 医师盲法独立阅片,意见不一致时经讨论达成共识。记录并评估的 MRI 特征包括:病灶位置、大小[最大径×垂直短径(cm²)]、病灶边界(清晰/不清)、病灶数量[单病灶和多灶性/多中心性乳腺癌(multifocal/multicentric breast cancer, MMBC)]、有无分叶征或毛刺征、ADC、DCE-MRI 中病灶的强化方式[肿块样、非肿块样强化(non-mass enhancement, NME)]、时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC)类型(I、II、III型)。其中 MMBC 定义为单侧乳腺[同一象限和(或)不同象限]存在超过 1 个恶性病灶^[4];肿块样强化指病变是三维立体的,并具有占位效应;NME 指病变为非点状非肿块样强化,无占位效应^[4]。

4.病理学检查及分子分型。采用 IHC 法检测雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达。ER/PR 阳性指阳性染色癌细胞比例 ≥ 1%,其中

ER/PR 低表达指阳性细胞比例为 1%~10%;HER2 检测中,将 IHC 3+定义为阳性,IHC 0/1+定义为阴性,IHC 2+者需加做原位杂交(*in situ* hybridization, ISH)进一步确认,ISH+为 HER2 阳性,ISH-为 HER2 阴性^[4]。细胞增殖核抗原指数 Ki-67>20%为高表达,≤20%为低表达^[4]。

按照《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024 年版)》中的标准^[4],基于 IHC 结果将乳腺癌分为 4 种亚型。(1) Luminal A 型:ER/PR 阳性,PR 高表达,HER2 阴性,Ki-67 低表达。(2) Luminal B 型:① HER2 阴性型:ER/PR 阳性,HER2 阴性,且 Ki-67 高表达或 PR 低表达;② HER2 阳性型:ER/PR 阳性,HER2 阳性,任意 Ki-67。Luminal A 型及 Luminal B 型共称为腔内型。(3) HER2 过表达型:ER 及 PR 阴性,HER2 阳性。(4)三阴性型:ER、PR 及 HER2 均阴性。

5.数据采集。患者临床和病理数据来自电子病历,包括年龄、体质量、体质指数、病理分子分型等。如果穿刺活检与术后病理结果不一致,则以术后病理为准。

6.统计学分析。采用 IBM SPSS Statistics 26.0 和 Origin 2021 软件进行数据处理及绘图。采用 Shapiro-Wilk 检验判断数据的正态性,不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,通过 Kruskal-Wallis 秩和检验或 Mann-Whitney U 检验比较不同分子分型组间差异。定性资料以频数(百分比)表示,用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法或 Kruskal-Wallis 秩和检验进行组间比较。组间两两比较采用 Bonferroni 校正法。将组间比较差异有统计学意义的变量纳入 logistic 回归分析,筛选不同分子分型 IBC 的独立预测因素;采用 ROC 曲线分析各指标对不同分子分型 IBC 的诊断效能,并比较 AUC 的差异(Delong 检验)。以双侧检验 $P<0.05$ (Bonferroni 校正 $P<0.008$) 为差异有统计学意义。

结 果

1.一般资料比较。111 例 IBC 患者中 Luminal A 型 13 例(11.7%),病灶位于左、右侧者分别有 7、6 例;Luminal B 型 56 例(50.5%),左、右侧病灶患者各占一半;HER2 过表达型 26 例(23.4%),病灶位于左、右侧者分别有 10、16 例;三阴性型患者 16 例(14.4%),左、右侧病灶患者各占一半,病灶位置组间差异无统计学意义($\chi^2=1.24, P=0.744$)。4 组患者年龄分别为 45.0(42.0, 71.0)、50.0(40.2, 66.8)、51.0(40.8,

54.0) 和 50.5(49.2, 53.0) 岁, 差异无统计学意义 ($H=0.56, P=0.905$); 体质量 [61.0(57.0, 64.5)、64.5(59.0, 69.8)、63.0(58.8, 65.0)、60.0(59.0, 64.8) kg] 和体质指数 [24.6(21.3, 25.6)、25.4(22.4, 27.0)、24.2(22.5, 26.3)、23.5(22.6, 24.0) kg/m²] 差异亦无统计学意义 (H 值: 3.34, 4.21, 均 $P>0.05$)。

2. MRI 参数比较。MRI 病灶边界、形态、MMBC 情况、强化方式及 TIC 类型在 4 个分子分型 IBC 组间差异有统计学意义 (χ^2 值: 10.56~21.85, $H=14.63$, 均 $P<0.05$; 表 1)。进一步两两比较发现, Luminal B 型组病灶较 Luminal A 型组病灶不均匀强化、III 型 TIC 更多见, MMBC 更少见 (均 Bonferroni 校正 $P<0.008$); HER2 过表达型组病灶较 Luminal A 型组病灶边界不清更多见, 较 Luminal B 型组病灶 MMBC、均匀强化更多见 (均 Bonferroni 校正 $P<0.008$); 三阴性型组病灶较 Luminal A 型组病灶 III 型 TIC 更多见, 较 HER2 过表达型组病灶肿块样强化更多见 (均 Bonferroni 校正 $P<0.008$); 余两两比较差异无统计学意义 (均 Bonferroni 校正 $P>0.008$)。病灶大小, 肿块样病灶的轮廓 (类圆形、不规则形), 是否有分叶征、毛刺征, ADC (均值、最小值) 在 4 组间的差异均无统计学意义 (χ^2 值: 3.39~4.53, H 值: 1.25~4.56, 均 $P>0.05$)。

3. ¹⁸F-FDG PET/CT 参数比较。4 个分子分型组间 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、 SUL_{max} 、 SUL_{mean} 及 WB-MTV 的差异有统计学意义 (H 值: 9.54~28.10, 均 $P<0.05$;

表 2)。进一步两两比较发现, Luminal B 型组、三阴性型组病灶分别较 Luminal A 型组、HER2 过表达型组病灶 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、 SUL_{max} 、 SUL_{mean} 更高 (均 Bonferroni 校正 $P<0.008$); 三阴性型组患者较 Luminal B 型组患者 WB-MTV 更低 (Bonferroni 校正 $P<0.008$)。MTV、TLG、WB-TLG 在 4 组间的差异无统计学意义 (H 值: 4.23~7.46, 均 $P>0.05$)。

4. Logistic 回归分析及 ROC 曲线分析。(1) 预测三阴性型 IBC。以非三阴性型为对照组, logistic 回归显示, 仅 SUV_{max} 为三阴性型的独立预测因素 [<6.75 与 ≥ 6.75 ; 比值比 (odds ratio, OR) = 1.23 (95% CI: 1.08~1.40), $P=0.001$]。该指标 ROC 曲线 (图 1) 的 AUC 为 0.70 (95% CI: 0.55~0.85)。

(2) 预测 HER2 过表达型 IBC。以非 HER2 过表达型为对照组, logistic 回归分析显示, HER2 过表达型的独立预测因素有病灶边界 [清晰与不清; OR = 2.54 (95% CI: 1.07~6.05), $P=0.035$]、病灶数量 [单病灶与 MMBC; OR = 0.31 (95% CI: 0.13~0.76), $P=0.011$] 及 SUV_{mean} [≤ 2.60 与 >2.60 ; OR = 0.72 (95% CI: 0.56~0.91), $P=0.007$]。ROC 曲线 (图 2) 示, 病灶边界、病灶数量、 SUV_{mean} 及三者联合诊断 HER2 过表达型 IBC 的 AUC 分别为 0.64 (95% CI: 0.52~0.76)、0.67 (95% CI: 0.57~0.82)、0.70 (95% CI: 0.59~0.80)、0.77 (95% CI: 0.67~0.88), 三者联合的 AUC 高于病灶边界及病灶数量 (Z 值: -4.18, -1.90, 均 $P<0.05$), 但与 SUV_{mean} 的差异没有统计学意义 ($Z=$

表 1 不同分子分型浸润性乳腺癌患者间有明显差异的 MRI 参数 (例)

分子分型	例数	病灶边界		形态		MMBC	强化方式 ^a			TIC 类型 ^b		
		清晰	不清	肿块样	NME		均匀	不均匀	环形	I 型	II 型	III 型
Luminal A 型	13	9	4	9	4	7	2	3	4	4	4	5
Luminal B 型	56	24	32	48	8	8	0	36	12	2	12	42
HER2 过表达型	26	6	20	16	10	16	4	10	2	4	10	12
三阴性型	16	10	6	16	0	4	0	8	8	0	3	13
检验值		10.56		11.65		21.85	20.14			14.63 ^c		
P 值		0.014		0.006		<0.001	0.001			0.002		

注: HER2 为人表皮生长因子受体 2, NME 为非肿块样强化, MMBC 为多灶性/多中心性乳腺癌, TIC 为时间-信号强度曲线; ^a 为肿块样强化的分类; ^b I 型常见于良性病变, II 型良恶性均有可能, III 型提示恶性病变; ^c 为 H 值, 余检验值为 χ^2 值

表 2 不同分子分型浸润性乳腺癌患者间有明显差异的 ¹⁸F-FDG PET/CT 参数 [$M(Q_1, Q_3)$]

分子分型	例数	SUV_{max}	SUV_{mean}	SUL_{max}	SUL_{mean}	WB-MTV (cm ³)
Luminal A 型	13	3.40(2.30, 4.50)	1.90(1.40, 2.55)	2.30(1.60, 3.25)	1.30(1.00, 1.90)	12.20(4.90, 20.80)
Luminal B 型	56	6.40(4.65, 9.78)	3.85(2.82, 6.18)	4.50(3.10, 7.10)	2.65(2.00, 4.38)	19.05(9.20, 66.42)
HER2 过表达型	26	3.70(3.10, 4.92)	2.10(1.78, 2.80)	2.60(2.25, 3.50)	1.50(1.25, 1.95)	10.60(5.65, 38.53)
三阴性型	16	8.00(4.70, 13.50)	4.95(2.80, 7.90)	5.55(3.40, 9.20)	3.45(2.05, 5.40)	5.00(1.92, 23.26)
H 值		27.04	27.37	28.10	27.54	9.54
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.023

注: SUL_{max} 为瘦体质量标准化 SUV_{max} , SUL_{mean} 为瘦体质量标准化 SUV_{mean} , WB-MTV 为全身肿瘤代谢体积

-1.44, $P=0.150$)。

(3) 预测 Luminal B 型 IBC。以 Luminal A 型为对照组, logistic 回归分析显示, 病灶数量[单病灶与 MMBC; $OR=7.86(95\% CI:1.23\sim 50.17), P=0.029$]、TIC 类型[I型、II型与III型; $OR=0.09(95\% CI:0.01\sim 0.74), P=0.025$]及 $SUL_{mean} [< 2.36$ 与 $\geq 2.36; OR = 7.43(95\% CI:2.03\sim 27.12), P=0.002$]是 Luminal B 型的独立预测因素。ROC 曲线(图 3)显示, 病灶数量、TIC 类型、 SUL_{mean} 及三者联合诊断 Luminal B 型 IBC 的 AUC 分别为 0.70(95% $CI:0.52\sim 0.87$)、0.71(95% $CI:0.54\sim 0.89$)、0.84(95% $CI:0.74\sim 0.93$)、0.92(95% $CI:0.86\sim 0.99$) ,三者联合的 AUC 高于任一单一指标(Z 值: -3.13~2.95, 均 $P<0.05$)。

5. Luminal B HER2 阳性型与 HER2 过表达型间的鉴别。56 例 Luminal B 型患者中, HER2 阳性型共 10 例(17.9%)。Luminal B HER2 阳性型与 HER2 过表达型患者间差异有统计学意义的 MRI 特

征及 ^{18}F -FDG PET/CT 参数见表 3。以 Luminal B HER2 阳性型为对照组, ROC 曲线结果显示, SUL_{max} 的 AUC 最高[界值 2.65; 0.84(95% $CI:0.71\sim 0.97$)], 高于 NME($Z=-2.12, P=0.034$), 与其他参数间的差异没有统计学意义(Z 值: -1.60~1.39, 均 $P>0.05$)。

讨 论

本研究显示, MRI 特征中的病灶边界、形态及 MMBC 在不同分子分型 IBC 间的差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。其中, Luminal B 型组及三阴性型组肿块样病灶较多(85.7%, 48/56; 16/16), HER2 过表达型组 NME 病灶较多(38.5%, 10/26)。既往研究显示, HER2 阳性乳腺癌中导管内成分较多, 因此多表现为 NME^[5-7], 且随 HER2 表达水平升高, NME 病灶出现概率增加^[5], 而 Luminal B 型及三阴性型多表现为孤立性肿块^[6], 与本研究相符。本研究结果显示, HER2 过表达型组较 Luminal B 型组 MMBC

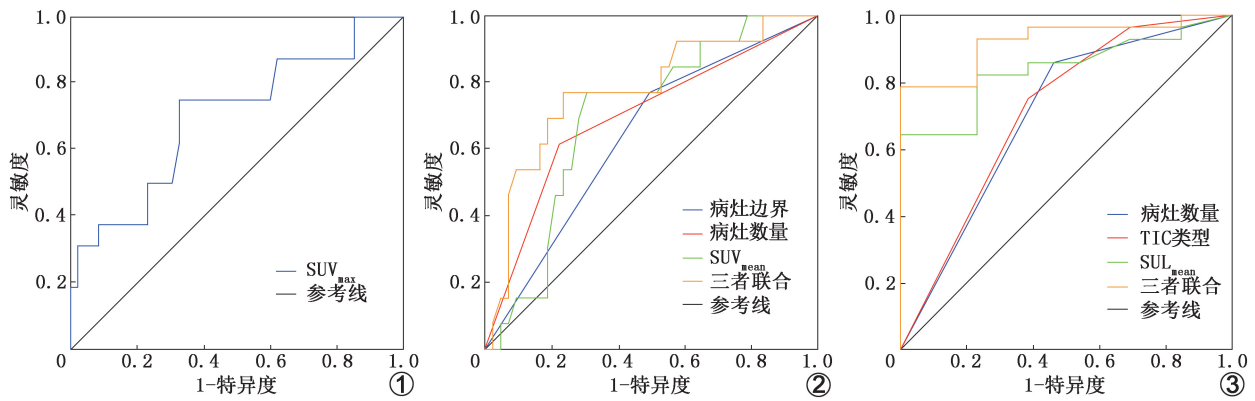


图 1 SUV_{max} 诊断 111 例浸润性乳腺癌(IBC)患者中三阴性型的 ROC 曲线 图 2 各独立预测因素诊断 111 例 IBC 患者中人表皮生长因子受体 2(HER2)过表达型的 ROC 曲线 图 3 各独立预测因素诊断 Luminal A 型($n=13$)与 Luminal B 型($n=56$) IBC 患者的 ROC 曲线 TIC 为时间-信号强度曲线, SUL_{mean} 为瘦体质量标准化 SUV_{mean}

表 3 Luminal B HER2 阳性型及 HER2 过表达型浸润性乳腺癌患者间有明显差异的影像学参数

组别	例数	形态(例)		MMBC (例)	ADC_{min} [$\times 10^{-3} mm^2/s; M(Q_1, Q_3)$]
		肿块	NME		
Luminal B HER2 阳性型组	10	10	0	0	0.78(0.60, 0.97)
HER2 过表达型组	26	16	10	16	1.01(0.88, 1.10)
检验值				-	-2.41 ^a
P 值		0.035		0.001	0.016

组别	SUV_{max}	SUV_{mean}	SUL_{max}	SUL_{mean}
	[$M(Q_1, Q_3)$]	[$M(Q_1, Q_3)$]	[$M(Q_1, Q_3)$]	[$M(Q_1, Q_3)$]
Luminal B HER2 阳性型组	6.00(4.65, 9.78)	3.30(2.80, 6.23)	4.30(3.00, 7.50)	2.40(1.85, 4.73)
HER2 过表达型组	3.70(3.10, 4.92)	2.10(1.78, 2.80)	2.60(2.25, 3.50)	1.50(1.25, 1.95)
检验值	-3.12 ^a	-2.83 ^a	-3.12 ^a	-2.63 ^a
P 值	0.002	0.005	0.002	0.009

注: HER2 为人表皮生长因子受体 2, NME 为非肿块样强化, MMBC 为多灶性/多中心性乳腺癌, ADC_{min} 为最小表观弥散系数, SUL_{max} 为瘦体质量标准化 SUV_{max} , SUL_{mean} 为瘦体质量标准化 SUV_{mean} ; ^a 为 Z 值; - 为 Fisher 确切概率法, 无检验值

更多见,且病灶数量(单病灶与 MMBC)是 HER2 过表达型的独立预测因素,与既往研究相符^[8-10];本研究三阴性型组病灶多表现为单灶,但与 HER2 过表达型组的差异没有统计学意义(Bonferroni 校正 $P > 0.008$),可能是因为三阴性型组样本数量过少,影响了统计学结果。

ADC 被广泛应用于乳腺肿瘤的良恶性鉴别,本研究中 ADC 在 IBC 不同分子分型间的鉴别能力有限($P > 0.05$)。既往研究表明,不同分子分型组间 ADC 存在明显重叠,因此难以用于区分乳腺癌分子分型^[8,11-13]。也有研究显示,乳腺癌各分子分型中 HER2 过表达型病灶的 ADC 最高^[14],而 Luminal B HER2 阴性型病灶的 ADC 最低^[15],原因为 HER2 的表达可诱导血管内皮生长因子增多,导致新生血管增加、血管通透性提高,使细胞外液持续增加,程度超过肿瘤实质细胞增加的程度^[14]。但 ADC 的测量受到 ROI 勾画方式的影响,既往研究及本研究均显示,HER2 过表达型中 NME 病灶占比较其他亚型高^[8],而 NME 会干扰 ADC 的测量^[11]。

DCE-MRI 基于肿瘤血管生成情况,能够反映病变微循环变化及生理功能变化,其中 TIC 在乳腺癌诊断中发挥着重要作用。本研究显示,TIC 类型有助于鉴别 Luminal A 型与 Luminal B 型及三阴性型,Luminal B 型及三阴性型病灶中 III 型 TIC 较 Luminal A 型病灶多见(Bonferroni 校正 $P < 0.008$),与既往研究相符^[15-16]。Ab Mumin 等^[2]的研究表明,延迟期洗脱(III 型 TIC)与不良预后相关,而 Luminal A 型病灶表现为 III 型曲线者较其他亚型少,患者预后也较好。

本研究结果显示,¹⁸F-FDG 代谢参数有助于区分乳腺癌不同分子分型。 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、 SUL_{max} 、及 SUL_{mean} 在不同分子分型间的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其中三阴性型组最高,Luminal A 型组最低,与既往研究结果相似^[13,17-18];HER2 过表达型上述参数均低于 Luminal B 型,与 Akin 等^[13]及 Morawitz 等^[18]的研究结论相似。但也有部分既往研究显示,HER2 过表达型乳腺癌的 SUV_{max} 高于 Luminal A 型与 Luminal B 型、低于三阴性型^[19]。推测各研究有差异的原因如下:(1)既往研究及本研究均显示 HER2 过表达型乳腺癌含有较多导管内癌成分,较其他亚型易表现为 NME,而 NME 病灶没有明显占位效应及明确边界,可能干扰 SUV 的测量;(2)部分研究显示 HER2 水平与 SUV 的关系尚不明确^[17,20]。既往相关研究多以 SUV_{max} 为主要研究参数,但实体瘤疗效 PET 评价标准(PET response criteria in solid

tumors, PERCIST)认为瘦体质量标准化 SUV(SUV normalized to lean body mass, SUL)在肿瘤疗效评估中的效果优于 SUV^[21],虽然 SUL 可以避免体质量对 SUV 测量的影响,但既往研究^[21]及本研究结果均显示其在提升分子分型鉴别能力方面的价值有限。部分研究认为 MTV 及 TLG 对乳腺癌各分子分型没有区分能力^[18],与本研究结果相仿。

多模态影像联合诊断 IBC 是当前的研究热点。Jannusch 等^[20]将 SUV_{mean}/ADC 作为 PET 与 MRI 的联合参数,但研究结果显示 ER、PR、HER2、细胞增殖核抗原 Ki-67 与 SUV_{mean}/ADC 均无相关性,研究者考虑原因为 ADC 与乳腺癌 IHC 指标间没有相关性,因此认为 MRI 及¹⁸F-FDG PET/CT 的联合不应仅考虑定量参数,而也要将形态学特征包含在内。本研究将¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数及 MRI 参数联合,提高了对 IBC 分子分型的预测能力。本研究结果显示,MRI 病灶边界、病灶数量及 SUV_{mean} 是 HER2 过表达型的独立预测因素,三者联合诊断的 AUC 为 0.77,高于病灶边界及病灶数量,虽与 SUV_{mean} 的差异没有统计学意义($P > 0.05$),但通常病灶 SUV 越高,表明肿瘤细胞糖代谢越快,增殖能力越强,预后越差,而 HER2 过表达型 IBC 受其导管内癌成分较多影响,多表现为 NME^[5],可能导致病灶 SUV 偏低。另外,以 Luminal A 型为对照组,病灶数量、TIC 类型及 SUL_{mean} 三者联合预测 Luminal B 型的 AUC 最高(0.92)。其中 SUV 能代表病灶肿瘤细胞的糖代谢能力,TIC 能代表病灶的血供情况,两者联合能更好地反映 IBC 病灶的侵袭力。

本研究存在以下局限性:(1)属于单中心回顾性研究,样本量相对较小,特别是 Luminal A 型与三阴性型患者数量较少,可能影响统计结果;(2) Luminal B 型患者中晚期较多,而 HER2 过表达及三阴性型晚期患者较少,可能导致部分参数的分布特征代表性欠佳。

综上所述,¹⁸F-FDG PET/CT 联合 MRI 对预测 IBC 分子分型具有良好的价值。其中, SUV_{max} 有助于预测三阴性型;病灶边界、病灶数量及 SUV_{mean} 三者联合有助于预测 HER2 过表达型;以 Luminal A 型为对照组,病灶数量、TIC 类型及 SUL_{mean} 三者联合有助于预测 Luminal B 型。未来还需要前瞻性、大样本、多中心研究进一步证实¹⁸F-FDG PET/CT 联合 MRI 对 IBC 分子分型的预测价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 姜雨萌:研究设计与实施、统计学分析、论文撰写;隋

玉栋、孔宁宁:数据采集与分析;周梦寒、邹瑶、李潇晴、刘仲惠:数据采集;房娜、刘金星:研究指导;王艳丽:研究设计与指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 付爱玲,刘亚洁,阿布都沙拉木·依米提,等.分子分型与女性乳腺癌生存及预后相关性的单中心分析[J].中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(10): 587-592. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2023.10.03.
Fu AL, Liu YJ, Abudushalamu Y, et al. Correlation of molecular subtypes with survival and prognosis among females with breast cancer: a single-center analysis [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2023, 30(10): 587-592. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2023.10.03.
- [2] Ab Mumin N, Ramli Hamid MT, Wong JHD, et al. Magnetic resonance imaging phenotypes of breast cancer molecular subtypes: a systematic review [J]. Acad Radiol, 2022, 29 Suppl 1: S89-S106. DOI:10.1016/j.acra.2021.07.017.
- [3] 贾童童,史津宇,李继会,等.基于¹⁸F-FDG PET/CT的影像组学在预测乳腺癌分子分型和 Ki-67 表达中的价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(2): 86-91. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230923-00059.
Jia TT, Shi JY, Li JH, et al. Value of radiomics signatures based on ¹⁸F-FDG PET/CT for predicting molecular classification and Ki-67 expression of breast cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(2): 86-91. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230923-00059.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中华医学会肿瘤学分会乳腺癌肿瘤学组.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版)[J].中国癌症杂志, 2023, 33(12): 1092-1187. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.12.004.
The Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association, Breast Oncology Group of the Oncology Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-cancer Association (2024 edition) [J]. China Oncol, 2023, 33(12): 1092-1187. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.12.004.
- [5] 沈怡媛,尤超,蔺璐奕,等. MRI 及临床病理特征对乳腺癌人表皮生长因子受体 2 表达状态的鉴别诊断价值[J].磁共振成像, 2024, 15(1): 6-13. DOI:10.12015/issn.1674-8034.2014.01.002.
Shen YY, You C, Lin LY, et al. Diagnostic value of MRI features combined with clinicopathologic features in predicting the expression of human epidermal growth factor receptor 2 in breast cancer [J]. Chin J Magn Reson Imaging, 2024, 15(1): 6-13. DOI:10.12015/issn.1674-8034.2014.01.002.
- [6] 张文婷,姚远,周炜根.分子分型在肿块型及非肿块型乳腺癌中的差异及其与 X 线征象关系研究[J].全科医学临床与教育, 2024, 22(2): 117-122. DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.002.006.
Zhang WT, Yao Y, Zhou WG. Difference of molecular subtype and its relationship with mammographic characteristics between mass-type and non-mass-type breast cancer [J]. Clin Edu Gen Pract, 2024, 22(2): 117-122. DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.002.006.
- [7] Nguyen VT, Duong DH, Nguyen QT, et al. The association of magnetic resonance imaging features with five molecular subtypes of breast cancer [J]. Eur J Radiol Open, 2024, 13: 100585. DOI:10.1016/j.ejro.2024.100585.
- [8] Seyfettin A, Dede I, Hakverdi S, et al. MR imaging properties of breast cancer molecular subtypes [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(11): 3840-3848. DOI:10.26355/eurrev_202206_28951.
- [9] Galati F, Rizzo V, Moffa G, et al. Radiologic-pathologic correlation in breast cancer: do MRI biomarkers correlate with pathologic features and molecular subtypes? [J]. Eur Radiol Exp, 2022, 6(1): 39. DOI:10.1186/s41747-022-00289-7.
- [10] Burciu OM, Sas I, Popoiu TA, et al. Correlations of imaging and therapy in breast cancer based on molecular patterns: an important issue in the diagnosis of breast cancer [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15): 8506. DOI:10.3390/ijms25158506.
- [11] Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Diffusion-weighted imaging of different breast cancer molecular subtypes: a systematic review and meta-analysis [J]. Breast Care (Basel), 2022, 17(1): 47-54. DOI:10.1159/000514407.
- [12] Kazama T, Takahara T, Hashimoto J. Breast cancer subtypes and quantitative magnetic resonance imaging: a systemic review [J]. Life (Basel), 2022, 12(4): 490. DOI:10.3390/life12040490.
- [13] Akin M, Orguc S, Aras F, et al. Molecular subtypes of invasive breast cancer: correlation between PET/computed tomography and MRI findings [J]. Nucl Med Commun, 2020, 41(8): 810-816. DOI:10.1097/MNM.0000000000001220.
- [14] 余露,胡汉金.乳腺癌 MRI 影像学特征与病理分子亚型的相关性研究[J].医学信息, 2022, 35(8): 79-84. DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.08.019.
Yu L, Hu HJ. Correlation of MRI features and molecular typing of breast cancer [J]. J Med Info, 2022, 35(8): 79-84. DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.08.019.
- [15] Szep M, Pintican R, Boca B, et al. Multiparametric MRI features of breast cancer molecular subtypes [J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(12): 1716. DOI:10.3390/medicina58121716.
- [16] 张天瑞,高文怡,姚娟,等.浸润性乳腺癌动态增强磁共振与分子分型的相关性分析[J].医学影像学杂志, 2024, 34(1): 41-45.
Zhang TR, Gao WY, Yao J, et al. Study on the correlation between dynamic enhanced magnetic resonance and molecular typing of invasive breast cancer [J]. J Med Imaging, 2024, 34(1): 41-45.
- [17] Liu J, Bian H, Zhang Y, et al. Molecular subtype classification of breast cancer using established radiomic signature models based on ¹⁸F-FDG PET/CT images [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2021, 26(9): 475-484. DOI:10.52586/4960.
- [18] Morawitz J, Kirchner J, Martin O, et al. Prospective correlation of prognostic immunohistochemical markers with SUV and ADC derived from dedicated hybrid breast ¹⁸F-FDG PET/MRI in women with newly diagnosed breast cancer [J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(3): 201-205. DOI:10.1097/RLU.0000000000003488.
- [19] Muduly DK, Ephraim R, Sultania M, et al. Correlation of 18-fluorodeoxyglucose uptake values on PET-CT scan with histological prognostic markers in breast cancer [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2023, 19(2): e106-e110. DOI:10.1111/ajco.13799.
- [20] Jannusch K, Bittner AK, Bruckmann NM, et al. Correlation between imaging markers derived from PET/MRI and invasive acquired biomarkers in newly diagnosed breast cancer [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(6): 1651. DOI:10.3390/cancers15061651.
- [21] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors [J]. J Nucl Med, 2009, 50 (Suppl 1): 122S-150S. DOI:10.2967/jnumed.108.057307.

(收稿日期:2025-01-28)