



· 论著 ·

动态对比增强磁共振成像感兴趣区勾画技术在乳腺癌诊断中的临床研究

钱利萍^{1,2}, 周长玉¹, 谢铁明³, 刘玉凤¹, 喻迎星¹, 许茂盛¹

1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310006;

2. 杭州市肿瘤医院放射科, 浙江 杭州 310002;

3. 浙江省肿瘤医院放射科, 浙江 杭州 310022

[摘要] **背景与目的:** 动态对比增强磁共振技术(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)在乳腺肿瘤良恶性鉴别诊断及新辅助化疗疗效评价中具有重要的临床价值, 然而尚无标准定量测量方法。该研究旨在探讨DCE-MRI感兴趣区(region of interest, ROI)勾画技术在乳腺癌诊断中的临床研究, 寻找最佳ROI勾画方法。**方法:** 回顾性分析了经手术和病理证实的30例乳腺癌患者的动态对比增强MRI影像, 分别由2位观察者利用iCAD软件, 通过全部瘤床勾画(Whole)、最大强化层面勾画(SliceMax)、含最大强化层面连续3层勾画(Partial)和最大强化层面5%连续强化区勾画(5Max)等4种方法勾画乳腺癌瘤床ROI, 获得不同ROI下相应的容量转移常数(volume transfer constant, K^{trans})、细胞外间隙容积比(extracellular volume fraction, V_e)和速率常数(rate constant, K_{ep}), 评价4种勾画方法观察者内及观察者间测量的一致性。**结果:** 30例乳腺癌瘤床的ROI勾画方法中, 两位不同观察者Whole法的 K^{trans} 、 V_e 和 K_{ep} 分别为 1.26 ± 0.54 和 1.25 ± 0.53 、 0.75 ± 0.23 和 0.73 ± 0.22 、 1.93 ± 1.46 和 1.95 ± 1.51 ($P > 0.05$); Partial法为 1.28 ± 0.43 和 1.26 ± 0.43 、 0.74 ± 0.21 和 0.80 ± 0.27 、 1.95 ± 1.53 和 1.93 ± 1.43 ($P > 0.05$); SliceMax法为 1.30 ± 0.33 和 1.32 ± 0.33 、 0.77 ± 0.20 和 0.73 ± 0.24 、 1.82 ± 1.53 和 1.87 ± 1.45 ($P > 0.05$); 5Max法为 1.31 ± 0.35 和 1.35 ± 0.33 、 0.77 ± 0.20 和 0.98 ± 0.25 、 1.97 ± 1.36 和 1.73 ± 1.55 ($P < 0.05$)。4种ROI勾画方法中除5Max方法外, 不同观察者利用其他3种勾画方法测量所得功能参数 K^{trans} 、 V_e 和 K_{ep} 之间相比差异无统计学意义($P > 0.05$), 5Max测量方法测量所得参数与其他3种方法相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。利用Bland-Altman方法评价功能参数 K^{trans} 观察者间一致性, 得出Whole法、SliceMax法、Partial和5Max方法下测量偏倚及95%CI分别为 0.002 vs $-0.013 \sim -0.012$ 、 -0.003 vs $-0.023 \sim -0.017$ 、 0.006 vs $-0.018 \sim -0.029$ 、 -0.035 vs $-0.054 \sim -0.018$ 。结果提示前3种方法观察者间具有较好的一致性。**结论:** 乳腺癌瘤床DCE-MRI不同ROI勾画技术中, Whole法、Partial法和SliceMax法均能获得良好的观察者内及观察者间一致性, 适合推广应用。

[关键词] 乳腺癌; 瘤床; 动态增强MRI; 感兴趣区

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.02.007

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)02-0123-05

Clinical study on dynamic contrast-enhanced MRI in tumor bed of breast cancer with different region of interest selections

QIAN Liping^{1,2}, ZHOU Changyu¹, XIE Tieming³, LIU Yufeng¹, YU Yingxing¹, XU Maosheng¹ (1. First Clinical Medical School, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China; 2. Department of Radiology, Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310002, Zhejiang Province, China; 3. Department of Radiology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China)

Correspondence to: XU Maosheng E-mail: 1243454330@qq.com

[Abstract] **Background and purpose:** The technique of dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) is widely applied in differential diagnosis between benign and malignant tumor and therapeutic estimation of neoadjuvant chemotherapy in clinic. However, there is no standard quantitative measurement method. This study aimed to assess the variability of different region of interest (ROI) selections for tumor bed of breast cancer using DCE-MRI, and to

ascertain the optimal ROI delineation. **Methods:** We retrospectively analyzed DCE-MRI of 30 patients diagnosed with breast cancer by pathology. The ROIs were delineated by 2 different observers using iCAD software with 4 methods, including whole tumor (Whole), the slice containing the most enhancing voxels (SliceMax), 3 slices centered in SliceMax (Partial) and the 5% most enhancing contiguous voxels within SliceMax (5Max), to generate the volume transfer constant (K^{trans}), the extracellular volume fraction (V_e) and rate constant (K_{ep}). And the reproducibilities of the measurements were assessed using the Bland-Altman method. **Results:** In the analysis of ROIs delineation, the K^{trans} , V_e and K_{ep} reported by different observers were 1.26 ± 0.54 vs 1.25 ± 0.53 , 0.75 ± 0.23 vs 0.73 ± 0.22 and 1.93 ± 1.46 vs 1.95 ± 1.51 ($P>0.05$) using the method of Whole, and 1.28 ± 0.43 vs 1.26 ± 0.43 , 0.74 ± 0.21 vs 0.80 ± 0.27 , 1.95 ± 1.53 vs 1.93 ± 1.43 ($P>0.05$) using the method of Partial, and 1.30 ± 0.33 vs 1.32 ± 0.33 , 0.77 ± 0.20 vs 0.73 ± 0.24 , 1.82 ± 1.53 vs 1.87 ± 1.45 ($P>0.05$) using the method of SliceMax, and 1.31 ± 0.35 vs 1.35 ± 0.33 , 0.77 ± 0.20 vs 0.98 ± 0.25 , 1.97 ± 1.36 vs 1.73 ± 1.55 using the method of 5Max ($P<0.05$). Using the methods of ROI delineation except 5Max, there was no significant difference between K^{trans} , V_e and K_{ep} reported by different observers. The bias vs limits of agreement were 0.002 vs -0.013 to 0.012 , -0.003 vs -0.023 to 0.017 , 0.006 vs -0.018 to 0.029 , -0.035 vs -0.054 to 0.018 measured with Whole method, SliceMax, Partial and 5Max respectively using the Bland-Altman method. **Conclusion:** It may be reliable to measure functional parameters of primary tumors in breast cancer using DCE-MRI according to the methods of Whole, Partial and SliceMax.

[**Key words**] Breast cancer; Tumor bed; Dynamic contrast-enhanced MRI; Region of interest

动态对比增强磁共振(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)是一种无创的、可通过一定的药代动力学模型计算出动态增强的定量参数、在体内分析肿瘤新生血管变化从而监测和预测肿瘤患者化疗反应的可靠成像手段。乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,利用DCE-MRI评价乳腺癌新辅助化疗疗效评估的研究颇多,但大多数研究并未针对感兴趣区(region of interest, ROI)不同勾画对磁共振功能参数变异性进行研究。既往研究往往采用一种ROI勾画方法研究肿瘤的动力学参数,存在主观臆断的可能性,忽略了同一观察者或不同观察者间变异性给研究带来的测量误差。

另外,DCE-MRI在乳腺癌治疗(包括强化形态、肿块大小、病理分级、淋巴结状态、疗效预测等)的相关性研究尚处于探索阶段,尤其在疗效预测上,不同研究的结果具有较大差异^[1-3]。本研究拟通过4种不同ROI勾画方法评估不同观察者间及观察者内功能参数测量的变异性,寻找一种测量方法可靠、不同研究中心可重复性好的ROI勾画法,为临床上DCE-MRI功能参数在乳腺癌治疗反应监测中提供较好的研究方法及理论基础。

1 资料和方法

1.1 临床资料

2015年1月—2016年12月就诊于浙江省中医院的女性乳腺癌患者共30例,中位年龄54岁(32~63岁)。所有患者均经病理学明确诊断。治疗前均接受DCE-MRI检查。肿瘤分期依据国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control)和美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第7版乳腺癌分期,全组T分期中T₁分期3例,T₂期5例,T₃期12例,T₄期10例。

1.2 检查方法

采用GE公司SIGNA Excite HDx 3.0T磁共振扫描仪,HD 8通道专用乳腺相控线圈。患者取俯卧位,双侧乳房自然悬垂于线圈内。常规检查:扫描包括横轴位、冠状位、矢状位检查。序列包括T1WI、T2WI加脂肪抑制序列。T1WI扫描参数为:TR=960 ms,TE=9.3 ms,层厚5 mm,层间距0.5 mm,FOV=24 cm×24 cm,矩阵256×256,NEX=2;T2WI:TR=5 220 ms,TE=47.2 ms,层厚5 mm,层间距0.5 mm,FOV=24 cm×24 cm,矩阵256×256,NEX=2。脂肪抑制序列:TR=5.0 ms,TE=1.9 ms,层厚5 mm,层间距

0.5 mm, 矩阵256×256, NEX=2, FOV=24 cm×24 cm。动态增强磁共振检查:为获取DCE-MRI的3个定量参数值,需先行T1原始值图(T1map图)的扫描,在增强前通过小翻转角的T1map图与大翻转角的蒙片图拟合,计算出定量的T1值。随后于相同参数下行动态扫描,结合原始T1值获得各定量参数及其伪彩图。具体扫描如下:乳腺容积成像(volume imaging for breast assessment, VIBRANT)序列横断面扫描(TR=4.4 ms, TE=2.1 ms, 层厚2 mm, 层间隔0 mm, 矩阵416×320, NEX=0.75次, FOV=34 cm),分别于注药前、注药后即刻、注药后70、140、210、280、350、420、490、560和630 s扫描,单次扫描时间为68 s。

1.3 图像分析

所有图像均采用iCAD软件(Nashua, NH)基于Tofts两室模型分析得到3种功能学参数,容量转移常数(volume transfer constant, K^{trans})指对比剂从血管内扩散到血管外的速度常数,细胞外间隙容积比(extracellular volume fraction, V_e)指血管外细胞外间隙占整个体素的容积比,速率常数(rate constant, K_{ep})指组织间对比剂经扩散重新回到血管内的速度常

数。ROI勾画分别由两位从事乳腺磁共振诊断5年以上工作经验的放射科医师完成,采用下述4种方法分别勾画:①全部瘤床区(Whole);②最大强化层面(SliceMax);③含最大强化层面连续3层(Partial);④最大强化层面5%连续强化区域(5Max)。分别计算4种ROI勾画方法下功能参数值,并利用Bland-Altman方法评价观察者间及观察者内测量一致性。

1.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, Bonferroni检验行两两之间差异性比较,利用GraphPad Prism软件行Bland-Altman一致性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

30例局部进展期乳腺癌患者全部为女性,年龄范围在32~63岁,中位年龄为54岁。

共有30个病灶,其中13个病灶位于左乳,17个病灶位于右乳。均于治疗前穿刺活检证实,组织病理学诊断结果显示,均为浸润性导管癌。

表1 观察者A、B通过4种ROI勾画方法测量得到的功能参数值

Tab. 1 Values of functional parameters based on four contouring methods of ROIs reported by observer A and B

Parameters	Observers	Whole	Partial	SliceMax	5Max
K^{trans}	A	1.256±0.539	1.278±0.434	1.302±0.326	1.313±0.345
	B	1.248±0.526	1.263±0.434	1.323±0.337	1.354±0.326
V_e	A	0.752±0.230	0.744±0.211	0.765±0.202	0.771±0.203
	B	0.735±0.226	0.795±0.272	0.726±0.236	0.982±0.254
K_{ep}	A	1.934±1.461	1.945±1.531	1.824±1.531	1.967±1.361
	B	1.953±1.509	1.936±1.436	1.866±1.447	1.725±1.546

ROI: Region of interest

2.2 不同观察者4种ROI勾画方法下测量乳腺瘤床区动态功能参数

将所有DCE-MRI图像利用软件分析,分别测量4种ROI勾画方法下功能参数 K^{trans} 、 V_e 和 K_{ep} (表1)。分别将不同观察者采用4种ROI勾画方法得出的功能参数行Bonferroni检验,结果提示5Max法

相较其他3种方法差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 不同观察者采用同一ROI勾画方法下测量乳腺瘤床区动态功能参数 K^{trans} 一致性分析

分别将不同观察者同一ROI勾画方法下测量动态功能参数行Bland-Altman一致性分析,得出Whole法、SliceMax法、Partial、5Max方法下测

量偏倚及95%CI, 分别为0.002 vs -0.013~0.012、-0.003 vs -0.023~0.017、0.006 vs -0.018~0.029和-0.035 vs -0.054~0.018(图1)。前3种测量方法具

有较好的观察者间一致性, 而Max法不同观察者间测量一致性较差。

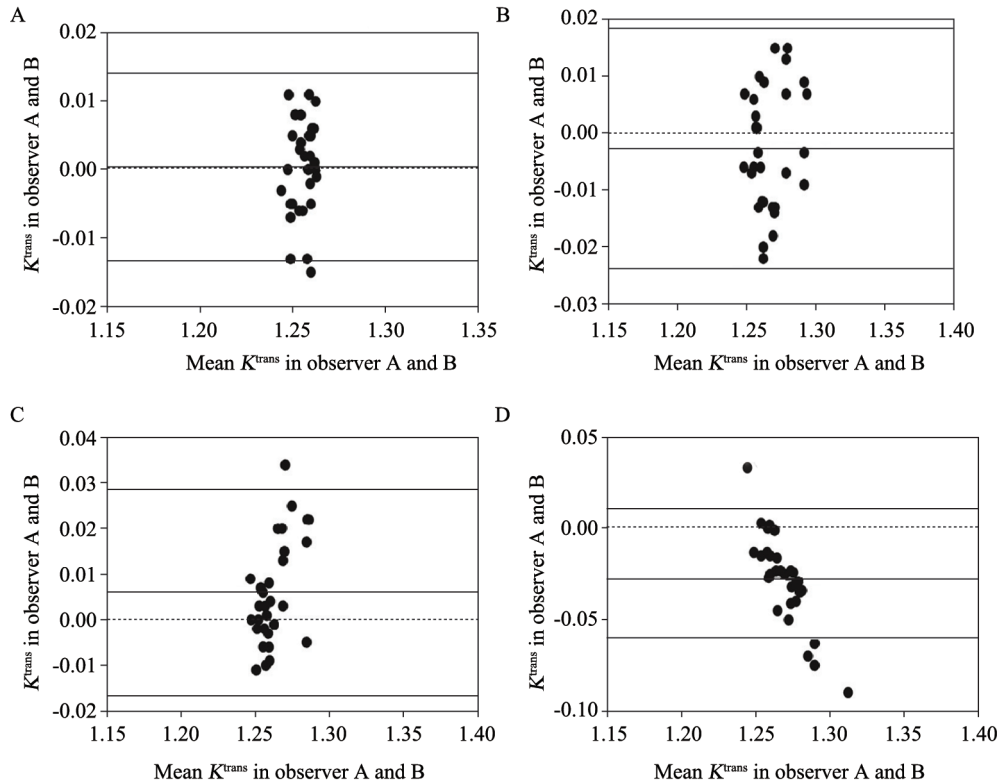


图1 A、B两位观察者测量所得DCE-MRI功能参数 K^{trans} 观察者间一致性

Fig. 1 Inter-observer reproducibility of DCE-MRI functional parameters from observer A and B

A: Bland-Altman plots of K^{trans} using Whole method with mean absolute difference (bias) (continuous line) and 95%CI of the mean difference (limits of agreement) (dashed lines except zero line); B: Bland-Altman plots of K^{trans} using Partial method; C: Bland-Altman plots of K^{trans} using SliceMax method; D: Bland-Altman plots of K^{trans} using 5Max method

3 讨论

动态对比增强MRI检查通过综合病灶的形态学和动态强化特征, 能较好地观察乳腺肿瘤的治疗反应, 为早期预测乳腺癌化疗反应提供技术支持^[4-5]。然而, 正如其他功能成像方法一样, 面临的较为突出的问题就是怎样寻找一种可靠的测量方法来保障功能参数观察者内及观察者间测量的一致性。

关于怎样勾画ROI, 相关研究尚存在争议, 并未达成一致。既往研究通常选择病灶最大径作为勾画ROI的层面, 通过连续勾画强化区域从而获得功能参数值^[6-7]。也有研究通过病灶最大层面为中心面, 包含中心面和上、下2层共3

个层面, 测量每个层面强化最明显区, 记录3个层面的定量DCE-MRI参数, 取平均值^[8-10]。另外也存在通过勾画全部肿瘤区域测定得出功能参数^[11], 其中包括或不包括坏死区域勾画方法^[12-13]。在全部肿瘤区域勾画方法与强化明显区域选择性勾画方法的比较研究中, 大多数学者愿意选择后者。Hayes等^[14]在对15例局部晚期乳腺癌患者采用不同ROI勾画方法预测治疗反应的研究中, 发现“逐点”勾画法与“热点”勾画法得到的动态参数具有相同的中位数值, 而前者直方图上极(即“热点区”)具有更大的变化幅度。而Pickles等^[15]研究得出“热点”勾画法更有利于预测肿瘤治疗反应。因此, 不同ROI勾画方法在测量的时候可能具有不同的优势。

鉴于上述方法的不同优势, 然而, 有关不同

ROI勾画方法选择的研究较少。本研究通过应用DCE-MRI技术比较不同ROI勾画下动态增强参数的一致性。结果显示同一观察者应用4种ROI勾画方法得出功能参数之间,除5Max方法外,其他方法之间差异无统计学意义,表明其他3种ROI勾画方法之间数据测量差异无统计学意义,间接揭示3种测量方法能够获得较好的观察者内一致性。类似的结果在头颈部肿瘤中应用也得到支持^[16],该研究在18例头颈部鳞癌患者DCE-MRI图像中采用了与本研究相同的ROI勾画方法,发现该方法具有较高的观察者内及观察者间平均变异系数比(aRCV),可能与测量时具有较多的离群值有关。本研究发现,5MAX法测量时具有较多的数值偏离于95%CI,正是反映了该方法较大的离散趋势。

本研究提示通过Whole法、Partial法及SliceMax法测量所得动态增强参数之间具有较好的观察者内及观察者间一致性,提示3种方法测量所得参数间并未见明显差异。因此在勾画ROI时可以考虑采用较为简便的测量方法,如SliceMax法。基于该方法操作简便,另外尽可能排除部分容积效应给测量带来的干扰。

本研究的不足之处在于选择的样本量较小,给统计造成一定的偏差。另外,进一步开展多中心的协同研究可能为经验的积累以及最佳ROI勾画方法提供更多的宝贵意见。

总之,通过特定的感兴趣勾画方法利用DCE-MRI技术获得乳腺癌肿瘤区动态参数值,能够保证较好的观察者内及观察者间一致性,为进一步乳腺癌临床治疗提供技术支持。

[参 考 文 献]

- [1] WANG C H, YIN F F, HORTON J, et al. Review of treatment assessment using DCE-MRI in breast cancer radiation therapy [J]. *World J Methodol*, 2014, 4(2): 46-58.
- [2] PINKER K, HELBICH T H, MORRIS E A. The potential of multiparametric MRI of the breast [J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1069): 20160715.
- [3] 王世威, 许茂盛, 丁雪委, 等. 半定量双回波动态对比增强MRI诊断乳腺肿瘤的价值 [J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47(8): 695-698.
- [4] FAN M, WU G, CHENG H, et al. Radiomic analysis of DCE-

- MRI for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients [J]. *Eur J Radiol*, 2017, 94: 140-147.
- [5] THIBAUT G, TUDORICA A, AFZAL A, et al. DCE-MRI texture features for early prediction of breast cancer therapy response [J]. *Tomography*, 2017, 3(1): 23-32.
 - [6] 罗禹, 王培军, 周永明, 等. 磁共振动态增强灌注成像参数图在乳腺良恶性病变诊断中的价值 [J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(4): 649-654.
 - [7] FUJIMOTO K, UEDA Y, KUDOMI S, et al. Automatic ROI construction for analyzing time-signal intensity curve in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast [J]. *Radiol Phys Technol*, 2016, 9(1): 30-36.
 - [8] 王瑞, 刘万花, 李丽环, 等. 动态对比增强MRI定量参数与乳腺癌预后因子的相关性研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2016, 50(12): 950-953.
 - [9] 丁婕, 朱蓉, 蓉黄宁, 等. 动态对比增强不同时间分辨率下MRI线性参照模型和双室Tofts模型鉴别乳腺良、恶性病变的价值 [J]. *中华放射学杂志*, 2015, 49(11): 828-832.
 - [10] 李瑞敏, 顾雅佳, 彭卫军, 等. 定量动态增强磁共振评估乳腺癌新辅助化疗疗效的应用研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(7): 623-628.
 - [11] CHO N, IM S A, PARK I A, et al. Breast cancer: early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using parametric response maps for MR imaging [J]. *Radiology*, 2014, 272(2): 385-396.
 - [12] NEWBOLD K, CASTELLANO I, CHARLES-EDWARDS E, et al. An exploratory study into the role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging or perfusion computed tomography for detection of intratumoral hypoxia in head-and-neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(1): 29-37.
 - [13] BISDAS S, SEITZ O, MIDDENDORP M, et al. An exploratory pilot study into the association between microcirculatory parameters derived by MRI-based pharmacokinetic analysis and glucose utilization estimated by PET-CT imaging in head and neck cancer [J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(10): 2358-2366.
 - [14] HAYES C, PADHANI A R, LEACH M O. Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. *NMR Biomed*, 2002, 15(2): 154-163.
 - [15] PICKLES M D, LOWRY M, MANTON D J, et al. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 91(1): 1-10.
 - [16] CRACIUNESCU O I, YOO D S, CLELAND E, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in head-and-neck cancer: the impact of region of interest selection on the intra- and interpatient variability of pharmacokinetic parameters [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(3): e345-350.

(收稿日期: 2017-08-20 修回日期: 2017-12-30)