

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.24.023

文章编号: 1005-8982 (2018) 24-0119-05

乳腺癌组织磁共振 T₂WI 信号特征与增殖细胞核抗原 (Ki-67) 表达的相关性

吴健

(海南省三亚市人民医院 放射科, 海南 三亚 572000)

摘要:目的 探讨乳腺癌患者磁共振 (MRI) T₂WI 信号特征与细胞核增殖抗原 (Ki-67) 表达的相关性。**方法** 采用回顾性与随机抽样研究方法, 选取 2011 年 9 月-2017 年 4 月在该院诊治的乳腺癌患者 122 例作为研究对象, 记录 MRI T₂WI 信号特征与扩散加权成像 (DWI) 表现弥散系数 (ADC) 值, 采用免疫组织化学检测 Ki-67 阳性表达情况。**结果** 癌组织的 Ki-67 阳性率为 54.9%, 癌旁组织为 23.8%, 癌组织的 Ki-67 阳性率高于癌旁组织 ($P < 0.05$)。在 T₂WI 信号特征上, 癌组织 78 例 (63.9%) 主要表现为高信号与高亮信号, 癌旁组织 9 例 (7.4%) 主要表现为低或等信号。癌组织的 ADC 值为 $(0.89 \pm 0.12) \times 10^{-3}/\text{mm}^2$, 低于癌旁组织的 $(1.67 \pm 0.24) \times 10^{-3}/\text{mm}^2$ ($P < 0.05$)。在癌组织中, Spearman 相关性系数分析显示 T₂WI 高信号与 Ki-67 阳性率呈正相关 ($r_s = 0.724$, $P < 0.05$), 与 ADC 值呈负相关 ($r_s = -0.452$, $P < 0.05$)。多因素分析 T₂WI 高信号、ADC 值为影响 Ki-67 阳性率的危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 乳腺癌病灶 MRI T₂WI 信号特征多表现为高信号, Ki-67 呈现高阳性率表达, 伴随有 ADC 值下降, 它们之间存在相关性, T₂WI 信号特征对乳腺癌的筛查及预后判断有积极作用。

关键词: 磁共振; 乳腺癌; T₂WI 信号特征; 细胞核增殖抗原

中图分类号: R445.2

文献标识码: A

Correlation between signal characteristics of MRI T₂WI and expression of proliferating cell nuclear antigen (Ki-67) in breast cancer

Jian Wu

(Department of Radiology, Sanya People's Hospital, Sanya, Hainan 572000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between signal characteristics of magnetic resonance imaging (MRI) T₂WI and the expression of proliferating cell nuclear antigen (Ki-67) in breast cancer. **Methods** A total of 122 cases of breast cancer in our hospital were selected from September 2011 to April 2017 with a retrospective study of random sampling method. T₂WI signals characteristics and DWI ADC values of breast cancer were recorded, immunohistochemical detection of Ki-67 was done. **Results** The positive rate of Ki-67 in cancer and adjacent tissues was 54.9% and 23.8%, respectively. The positive rate of Ki-67 in cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). T₂WI signal characteristics of the cancer tissues (78 cases, 63.9%) were mainly high or high light signals, while were mainly low or equal ones for adjacent tissues (9 cases, 7.4%). The ADC value in cancer tissues was $(0.89 \pm 0.12 \times 10^{-3}/\text{mm}^2)$, which was lower than that $(1.67 \pm 0.24 \times 10^{-3}/\text{mm}^2)$ in the adjacent tissues ($t = 10.382$, $P < 0.05$). In cancer tissues, Spearman correlation coefficient analysis showed there was positive correlation between T₂WI high signal and Ki-67 positive rate ($r_s = 0.724$, $P < 0.05$), while T₂WI high signal was negatively correlated with ADC value ($r_s = -0.452$, $P < 0.05$). Multivariate analysis showed that the T₂WI high signal and ADC

收稿日期: 2017-12-06

value were also the independent risk factors of Ki-67 positive rate ($P < 0.05$). **Conclusion** In breast cancer, signal of MRI T_2WI is mostly high; expression rate of Ki-67 is high and is negatively correlated with ADC. T_2WI signal characteristics can be used for breast cancer screening and prognosis.

Keywords: magnetic resonance imaging; breast cancer; T_2WI signal; proliferating cell nuclear antigen

由于各种因素的影响,乳腺癌已经成为女性最常见的恶性肿瘤之一,多发病于 50 岁以上女性,近年来有年轻化的趋势^[1-2]。早发现、早诊断、早期治疗是改善乳腺癌患者预后的关键,不过影响乳腺癌的因素比较多,包括淋巴结转移、浸润侵袭状态、肿瘤大小、组织学分型、临床分期、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)表达等^[3-4]。增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)(Ki-67)是一种与增殖细胞相关的核抗原,近年有相关研究认为,其能有效评估肿瘤细胞增殖活性的重要标志物^[5]。影像学检查是乳腺癌重要的诊断手段,包括 X 射线、超声、CT、MRI 等, X 射线、超声的优势在于操作简单,价格便宜,但是组织分辨率低^[6]; CT 可显示乳腺各层结构,对病灶形态大小、血流也有很好的显示,但是在临床容易误诊^[7-8]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)具有多体位多参数扫描、高软组织分辨率等优点,使得病灶能清晰的显示其侵及范围、生长类型、形态结构等,在乳腺癌诊断发挥重要作用^[9-10]。当前 MRI 多采用 T_1WI 和 T_2WI 进行扫描, T_1WI 主要用于对乳腺腺体、脂肪组织进行检查; T_2WI 能够对病灶进行更好的观察,乳腺癌病灶在 T_2WI 主要表现为混杂不均信号或稍高信号,乳腺腺体组织呈等信号^[11-12]。本文回顾性研究 2012 年 1 月-2017 年 5 月在该院行手术治疗,术后经病理证实的乳腺癌患者 MRI 影像学资料,探讨 MRI 诊断乳腺癌 T_2WI 信号特征与 Ki-67 表达的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性与随机抽样研究方法,选取 2011 年 9 月-2017 年 4 月该院诊治的乳腺癌患者 122 例作为研究对象。纳入标准:研究得到医院伦理委员会的批准;单侧乳腺癌;临床、影像学及病理资料完整;病理诊断为乳腺癌患者;患者年龄 20 ~ 90 岁。排除标准: MRI 检查前接受新辅助化疗者;妊娠与哺乳期妇女;未经手术或穿刺活检病理证实或随访失败患者。

1.2 MRI 诊断方法

使用选择 GE Signa 1.5 T MR(通用电气公司),配

套有专用乳腺相控阵线圈。患者取俯卧位,头足位进入磁场,使双侧乳腺充分暴露,双臂置于头端两侧,自然悬垂于检查线圈内。

扫描序列包括: FSE T_1WI 轴面: TE 10 ms, TR 480 ~ 960 ms; FSE T_2WI 加脂肪抑制轴面: TE 90 ~ 10 ms, TR 2500 ~ 3800 ms。矩阵 320 × 160, 层厚 4 ~ 5 mm, 层隔 2 mm。对比剂采用钆喷酸葡胺注射液(Gd-DTPA, 先灵公司), 剂量 0.1 mmol/kg, 以 2 ml/s 的速度注入, 注入 20 s 后连续扫描 5 次。以癌旁正常腺体信号为标准, 判断平扫时病灶信号。采用多平面重建, 记录病灶强化方式、病灶与周围血管的联系、形态特征等。扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)应用回波序列, 扩散敏感系数 b 值分别为 800 s/mm² 和 b=1 000 s/mm²。矩阵 128 × 128, 层厚 1.0 mm, 层距 1.0 mm, TR 3 000ms, TE 84 ms, 视野 320 × 320 mm。在弥散图像上选择病变的感兴趣区(region of interest, ROI), 测定与计算表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值。

1.3 免疫组织化学(简称免疫组化)分析 Ki-67

取所有患者的癌组织标本与癌旁组织标本, 进行石蜡包埋、切片、常规苏木素-伊红(HE)染色与免疫组化染色, Ki-67 检测采用免疫组化方法, 阳性结果为胞核呈棕黄色或棕褐色颗粒, 阳性细胞数 ≥ 14% 为高表达, 阳性细胞数 < 14% 为低表达。Ki-67 表达判定所需的一抗、二抗均选用 Bio-rad 基因公司的即用型抗体(抗体工作浓度为 1 : 100)。

1.4 观察指标

记录与调查所有患者的一般资料, 包括年龄、家族史、月经状态、病理特征等。

所有病例均由 2 位有经验的影像科医师采用双盲法进行读片并做出诊断, 如意见不同进行协商判定。参照 MRI BI-RADS 标准, 分析患者乳腺癌病灶与正常乳腺的 MRI 形态学表现, 包括内部强化特点(均匀/不均匀/环形)、边缘(光滑/不规则/毛刺)等, 重点记录 T_2WI 信号(低或等/高/高亮)等。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.00 统计软件, 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较采用 χ^2 检验, 相关分析

采用 Spearman 法，影响因素分析采用多因素 Logistic 回归模型， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

在 122 例患者中，年龄最小 29 岁，最大 79 岁，平均 (50.77 ± 5.29) 岁；有 20 例（16.4%）患者有家族史；绝经患者 72 例（59.0%）；组织学类型：浸润性导管癌 114 例，非浸润性导管癌 8 例；淋巴结转移 45 例（36.9%）；脉管内癌栓 34 例（27.9%），神经侵犯 6 例（4.9%）。

2.2 Ki-67 阳性率情况

癌组织的 Ki-67 阳性率为 54.9%（67/122），癌旁组织为 23.8%（29/122），癌组织的 Ki-67 阳性率高于癌旁组织（ $\chi^2=7.835$ ， $P=0.005$ ）。见表 1。

2.3 MRI 信号特征

在 T₂WI 信号特征上，癌组织 78 例（63.9%）主

要表现为高信号与高亮信号，癌旁组织 9 例（7.4%）主要表现为低或等信号；癌组织 T₁WI 多表现为低信号，癌旁组织表现为高信号；癌组织边缘不规则、边界模糊，病灶内部信号不均匀，可见异常增多血管影。见表 1 和附图。

2.4 ADC 值情况

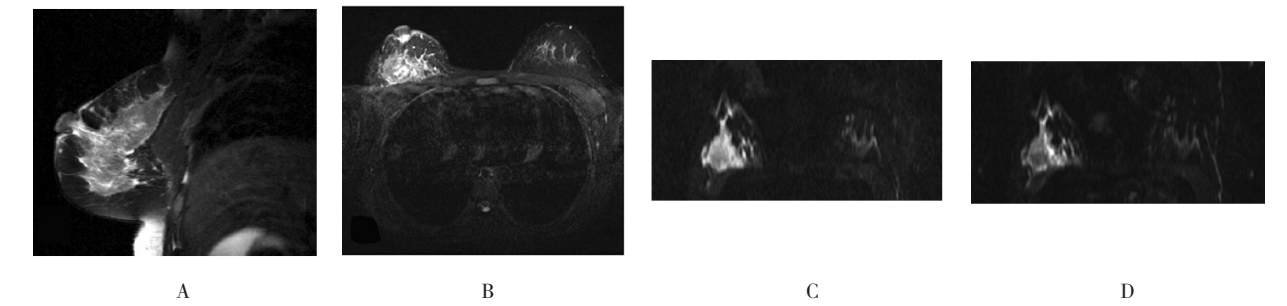
癌组织的 ADC 值为 $(0.89 \pm 0.12) \times 10^{-3}/\text{mm}^2$ ，低于癌旁组织的 $(1.67 \pm 0.24) \times 10^{-3}/\text{mm}^2$ （ $t=10.382$ ， $P=0.000$ ）。

2.5 相关性分析

在癌组织中，Spearman 相关性系数分析显示 T₂WI 高信号与 Ki-67 阳性率呈正相关（ $r_s=0.724$ ， $P<0.05$ ），与 ADC 值呈负相关（ $r_s=-0.452$ ， $P<0.05$ ）。以 Ki-67 阳性率作为因变量，以 MRI 指标作为自变量，多因素分析 T₂WI 高信号、ADC 值也为影响 Ki-67 阳性率的危险因素（ $\hat{OR}=0.185$ ，1.842， $P<0.05$ ）。见表 2。

表 1 癌组织与癌旁组织的 MRI 信号特征比较（ $n=122$ ）

组别	边界		强化方式		血管影	
	清晰	不清晰	均匀	不均匀	伴有	不伴有
癌组织	5	117	8	114	80	44
癌旁组织	120	2	90	32	9	113
χ^2 值	85.294		51.945		45.104	
P 值	0.000		0.000		0.000	



A：T₂WI 矢状位：右侧乳腺结构不清，边界模糊，乳头凹陷，内见片状等高信号；B：T₂WI 轴位：右侧乳腺乳头凹陷，近胸壁处见片状等高状低信号；C：DWI（b=800）：病变呈片状、不规则高信号；D：DWI（b=1000），病变信号有所降低，与周围腺体对比鲜

附图 右侧乳腺癌的 MRI 特征

表 2 影响乳腺癌病灶 Ki-67 阳性率的危险因素分析（ $n=122$ ）

指标	b	Wald χ^2	$\hat{OR}$	95%CI		P 值
				下限	上限	
T ₂ WI 高信号	0.666	9.193	0.182	0.078	0.651	0.000
ADC 值	0.511	6.313	1.842	1.356	3.851	0.004

3 讨论

乳腺癌是一种高度异质性的恶性肿瘤,目前缺乏有效的靶向治疗药物。因此研究乳腺癌的分子生物学特征与影像学特征对于判断肿瘤预后、制定临床治疗方案有重要的意义。目前乳腺癌的研究已进入子生物学的时代,各种分子标记物广泛应用于乳腺癌发病、诊断、治疗及预后评估^[13-14]。本研究显示,癌组织的 Ki-67 阳性率为 54.9%,癌旁组织为 23.8%,癌组织的 Ki-67 阳性率高于癌旁组织 ($P < 0.05$)。Ki-67 是细胞增殖相关蛋白,是在增殖细胞核中表达的一种抗原,可用来评估肿瘤细胞的增殖活性。Ki-67 在细胞周期的 G₀ 期不表达,在 G₁、S₁、G₂ 和 M 期均有表达,与肺癌、胃肠癌的发生、转移、发展、浸润等作用过程具有密切的关系^[15]。Ki-67 表达比率越高,肿瘤组织生长越快,恶性程度也更高,预后死亡率也比较高^[16-17]。

MRI 检查的高敏感性使其成为乳腺癌筛查的重要方法,其能明显显示病灶的侵及范围、生长类型、形态结构等^[18]。乳腺癌的 MRI 表现可归纳为:病灶形态不一,不规则状、分叶状等结构;边缘不规则,呈毛刺样改变,表现为蟹足状;病灶与周围组织边界模糊不清;增强后病灶边缘呈环形强化;病灶周围有异常增生血管影等。由于乳腺癌生长快常伴有液化、纤维化、坏死、囊变,甚至有出血表现,为此在 MRI 的信号特征比较复杂^[19]。本研究显示在 T₂WI 信号特征上,癌组织主要表现为高信号与高亮信号,癌旁组织主要表现为低或等信号;癌组织 T₁WI 多表现为低信号,癌旁组织表现为高信号,表明要 T₂WI 信号强度以及内部结构的不同表现,对多数乳腺癌均能作出较准确的诊断。

随着 MRI 技术不断完善成熟,DWI 可从分子水平鉴别病理乳腺与正常乳腺的区别,恶性肿瘤细胞密度增高,水分子活动受限,细胞外容积降低,可使得 ADC 下降^[20]。有研究表明 ADC 值是 MRI 信号衰减的量化值,能反映肿瘤组织中水分子的弥散运动和组织的微循环血流灌注情况^[21-22]。本研究显示癌组织的 ADC 值低于癌旁组织。主要在于肿瘤细胞密度与 ADC 值呈负相关,细胞密度越高,ADC 值越低。也有研究发现 DWI 较常规 T₂WI 序列多发现 7 个病灶,表明 DWI 较常规序列具有更高的敏感性和特异性^[23-24]。

MRI T₂WI 信号可以同时观察病灶的内部情况、病灶的边缘以及周围的淋巴结,结合 DWI 技术更加具有高度敏感性与特异性^[25]。Ki-67 的表达是判断乳

腺癌病情的重要指标,Ki-67 表达也可预测乳腺癌的预后疗效^[26]。本研究显示在癌组织中,Spearman 相关性系数分析显示 T₂WI 高信号与 Ki-67 阳性率呈正相关,与 ADC 值呈负相关,多因素分析 T₂WI 高信号、ADC 值也为影响 Ki-67 阳性率的危险因素。乳腺组织 T₂WI 信号表现不均匀,可表现为不均匀高信号,也可表现为等信号,而乳腺癌病灶多数表现为均匀高信号,T₂WI 高信号可作为判断恶性的一个指标。Ki-67 高表达的乳腺癌中肿瘤细胞增殖明显,病灶内水分子弥散受限,ADC 值降低^[27-28]。不过 Ki-67 的表达与 T₂WI 信号、ADC 值的不确定性关系可能与多种因素相关,病例数较少、病理类型较局限均可影响观察结果,将在下一步进行深入分析。

总之,乳腺癌病灶 MRI T₂WI 信号特征多表现为高信号,Ki-67 呈现高阳性率表达,伴随有 ADC 值下降,存在相关性,T₂WI 信号特征对乳腺癌的筛查及预后判断有积极作用。

参考文献:

- [1] CHOI J S, YOON D, KOO J S, et al. Magnetic resonance metabolic profiling of estrogen receptor-positive breast cancer: correlation with currently used molecular markers[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 63405-63416.
- [2] CATALANO O A, HORN G L, SIGNORE A, et al. PET/MR in invasive ductal breast cancer: correlation between imaging markers and histological phenotype[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(7): 893-902.
- [3] 李玉春,冯翠兰,蒙志刚,等. MR 扩散加权成像与不同成像序列组合对乳腺良恶性病变的诊断价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2017, 28(2): 95-98.
- [4] SONG S E, BAE M S, CHANG J M, et al. MR and mammographic imaging features of HER2-positive breast cancers according to hormone receptor status: a retrospective comparative study[J]. *Acta Radiol*, 2017, 58(7): 792-799.
- [5] CHOI H Y, KO E S, HAN B K, et al. Prognostic significance of transverse relaxation rate (R2*) in blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging in patients with invasive breast cancer[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158500.
- [6] 蒋冰,刘骞,黄波,等. 乳腺分泌基质的癌影像学及临床病理特征观察[J]. *肿瘤影像学*, 2017, 26(2): 136-140.
- [7] SHIN J K, KIM J Y. Dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI of estrogen receptor-positive invasive breast cancers: Associations between quantitative MR parameters and Ki-67 proliferation status[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45(1): 94-102.
- [8] KIM Y, KO K, KIM D, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of breast cancer: association with histopathological features and subtypes[J]. *Br J Radiol*, 2016,

- 89(1063): 20160140.
- [9] KITAJIMA K, YAMANO T, FUKUSHIMA K, et al. Correlation of the SUVmax of FDG-PET and ADC values of diffusion-weighted MR imaging with pathologic prognostic factors in breast carcinoma[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(5): 943-949.
- [10] AKIN Y, UĞURLU M Ü, KAYA H, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient values in the differentiation of breast lesions, histopathologic subgroups and correlation with prognostic factors using 3.0 tesla MR[J]. *J Breast Health*, 2016, 12(3): 123-132.
- [11] ZHANG L, ZHUANG L, SHI C, et al. A pilot evaluation of magnetic resonance imaging characteristics seen with solid papillary carcinomas of the breast in 4 patients[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 525.
- [12] PENG J, DONG M, RAN B, et al. "One-for-all"-type, biodegradable prussian blue/manganese dioxide hybrid nanocrystal for trimodal imaging-guided photothermal therapy and oxygen regulation of breast cancer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(16): 13875-13886.
- [13] SEO M, RYU J K, JAHNG G H, et al. Estimation of T2* relaxation time of breast cancer: correlation with clinical, imaging and pathological features[J]. *Korean J Radiol*, 2017, 18(1): 238-248.
- [14] 谭红娜, 王博, 肖慧娟, 等. 乳腺黏液癌影像学特征与病理分型相关性分析[J]. *临床放射学杂志*, 2017, 36(5): 638-643.
- [15] KIM S H, SHIN H J, SHIN K C, et al. Diagnostic performance of fused diffusion-weighted imaging using T1-weighted imaging for axillary nodal staging in patients with early breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2017, 17(2): 154-163.
- [16] YANG S M, KIM S H, KANG B J, et al. Extramammary findings on breast MRI: prevalence and imaging characteristics favoring malignancy detection: a retrospective analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 21(14): 119.
- [17] 林艳, 黄瑶, 林伟洵, 等. 扩散峰度成像参数及其联合扩散加权成像与 MR 频谱参数鉴别乳腺良、恶性病变的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(5): 350-354.
- [18] 高欣, 周丽娟, 徐孝秋, 等. 扩散峰度成像对乳腺良、恶性病变的鉴别诊断价值[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(8): 583-587.
- [19] MORI N, MUGIKURA S, TAKASAWA C, et al. Peritumoral apparent diffusion coefficients for prediction of lymphovascular invasion in clinically node-negative invasive breast cancer[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(2): 331-339.
- [20] WANG Y, ZHANG X, CAO K, et al. Diffusion-tensor imaging as an adjunct to dynamic contrast-enhanced MRI for improved accuracy of differential diagnosis between breast ductal carcinoma in situ and invasive breast carcinoma[J]. *Chin J Cancer Res*, 2015, 27(2): 209-217.
- [21] 郭媛, 孔庆聪, 朱叶青, 等. 不同类型乳腺黏液样癌的 MRI 征象及与生物学预后因子的相关性[J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2017, 38(2): 285-290.
- [22] TANG W, PENG W J, GU Y J, et al. Imaging manifestation of adenoid cystic carcinoma of the breast[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2015, 39(4): 523-530.
- [23] JIANG L, ZHOU Y, ZHOU C, et al. Dual-source parallel radiofrequency transmission for magnetic resonance breast imaging at 3T: any added clinical value[J]. *Magn Reson Imaging*, 2014, 32(5): 523-528.
- [24] PARK A Y, GWEON H M, SON E J, et al. Ductal carcinoma in situ diagnosed at US-guided 14-gauge core-needle biopsy for breast mass: preoperative predictors of invasive breast cancer[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(4): 654-659.
- [25] 曲宁, 罗娅红. 动态增强 MRI 对乳腺单纯型黏液癌与 T2 明显高信号纤维腺瘤的鉴别诊断[J]. *临床放射学杂志*, 2017, 36(4): 480-483.
- [26] 张伟娟, 周宁, 施全, 等. 乳腺纤维腺瘤的超声、MRI 影像诊断价值比较分析[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2017, 15(1): 34-36.
- [27] 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.
- [28] RILEY R D, ELIA E G, MALIN G, et al. Multivariate meta-analysis of prognostic factor studies with multiple cut-points and/or methods of measurement[J]. *Stat Med*, 2015, 34(17): 2481-2496.

(王荣兵 编辑)