

· 论著 ·

非肿块型乳腺癌的MR表观扩散系数及肿瘤大小与Ki-67表达的相关性研究

徐茂林, 李芳, 苏丹柯, 谢东, 金观桥, 黄向阳, 赖少侣
广西医科大学附属肿瘤医院, 广西南宁 530021

【摘要】 目的: 探讨非肿块型乳腺癌MR扩散加权成像(DWI)表观扩散系数(ADC)及肿瘤大小与Ki-67表达的相关性。**方法:** 收集经病理证实的乳腺癌患者80例, 术前行MRI检查, 且动态增强均表现为非肿块样强化。测定病灶的ADC值及肿瘤大小, 应用免疫组化染色测定Ki-67的表达情况, 应用 t 检验、Spearman秩相关分析病灶的ADC值及肿瘤大小与Ki-67表达的相关性, 应用受试者工作特征(ROC)曲线分析获得诊断Ki-67阳性表达的最佳肿瘤大小阈值。**结果:** Ki-67阳性组ADC值为 $(1.014 \pm 0.181) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 阴性组ADC值为 $(1.024 \pm 0.142) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; Ki-67阳性组肿瘤大小为 $(5.12 \pm 1.71) \text{ cm}$, 阴性组肿瘤大小为 $(3.58 \pm 0.89) \text{ cm}$ 。Ki-67阳性组与阴性组肿瘤大小差异有统计学意义($t=4.741, P<0.05$), 且肿瘤大小与Ki-67的阳性表达呈正相关($r=0.366, P<0.05$)。ROC曲线分析显示, 判断Ki-67表达的最佳肿瘤大小阈值为4.1 cm, 灵敏度和特异度分别为68.66%和84.62%。但Ki-67阳性组与阴性组ADC值差异无统计学意义($t=-0.189, P>0.05$), 且ADC值与Ki-67表达无明显相关性($r=-0.029, P>0.05$)。**结论:** 肿瘤大小与Ki-67的表达有一定的相关性, 可间接为非肿块型乳腺癌的临床治疗及预后评估提供参考依据。

【关键词】 非肿块型乳腺癌; 表观扩散系数; Ki-67

中图分类号: R445.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2015)03-0212-05

Relationship among MR apparent diffusion coefficient, tumor size and Ki-67 expression in non-mass-like breast carcinoma XU Maolin, LI Fang, SU Danke, XIE Dong, JIN Guanqiao, HUANG Xiangyang, LAI Shaolv (The Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning Guangxi 530021, China)

Correspondence to: LAI Shaolv E-mail: lsl1688@139.com

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship among MR apparent diffusion coefficient (ADC), tumor size and Ki-67 expression in non-mass-like breast carcinoma. **Methods:** A total of 80 cases diagnosed as breast cancers by pathologic examination underwent MRI prior to surgery. All cases showed non-mass-like enhancement in dynamic contrast-enhanced MRI. ADC value and tumor size were measured respectively. The expression of Ki-67 in tumor tissue was assayed by immunohistochemical staining. t test and Spearman rank correlation were used to evaluate the correlation among ADC value, tumor size and Ki-67 expression. The receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to get the best threshold of tumor size to judge Ki-67 expression. **Results:** The ADC values in Ki-67 positive and negative groups were $(1.014 \pm 0.181) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $(1.024 \pm 0.142) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively. The tumor sizes in Ki-67 positive and negative expression groups were $(5.12 \pm 1.71) \text{ cm}$ and $(3.58 \pm 0.89) \text{ cm}$, respectively. There was significant difference in tumor size between Ki-67 positive and negative groups ($t=4.741, P<0.05$), and the tumor size was positively correlated with Ki-67 expression ($r=0.366, P<0.05$). The best threshold of tumor size to judge Ki-67 expression was 4.1 cm by ROC curve. However, there was no significant difference in ADC value between Ki-67 positive and negative groups ($t=-0.189, P>0.05$), and ADC value was not correlated with Ki-67 expression ($r=-0.029, P>0.05$). **Conclusion:** Tumor size may be correlated with Ki-67 expression in non-mass-like breast carcinoma, and formulate the treatment and it can help to prognosis evaluation for patients.

【Key words】 Non-mass-like breast carcinoma; Apparent diffusion coefficient; Ki-67

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(No: 桂科攻14124004-1-11); 广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题项目(No: Z2013418)。

通信作者: 赖少侣 E-mail: lsl1688@139.com

非肿块型乳腺癌占位效应不明显,无明确边界,具有一定的分布特征,瘤灶内混有正常腺体及脂肪组织,且与肿块型乳腺癌存在不同的病理生理学基础^[1-3]。Ki-67是一种反映细胞增殖的分子标记,是判断无淋巴结转移乳腺癌患者预后的独立因子^[4]。笔者收集本院经手术病理证实的非肿块型乳腺癌患者80例,探讨其MRI表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值及肿瘤大小与Ki-67的表达相关性,为患者临床治疗及预后评估提供一定的参考依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集本院2010年7月—2015年2月病理证实的乳腺癌病例,入组标准:①MRI检查前未予穿刺活检、放化疗等;②MRI动态增强表现为非肿块样强化;③术前MRI图像、术后病理及免疫组化资料完整。最终纳入非肿块型乳腺癌患者80例,均为女性,年龄28~80岁,平均(47.5±10.4)岁。其中浸润性导管癌65例(81.25%)、导管原位癌9例(11.25%)、化生性癌1例(1.25%)、混合型癌5例(6.25%)。所有患者均签署了研究知情同意书。

1.2 检查方法

患者取俯卧位,采用SIEMENS公司Magnetom Avanto 1.5T超导磁共振仪、专用乳腺表面相控阵线圈,让双乳自然下垂于线圈中。轴位常规使用T1WI-FLASH及T2WI-TIRM扫描;扩散加权成像(diffusion-weighted image, DWI)序列使用单次激发平面回波成像(echo-planar imaging, EPI)技术,扩散敏感系数b值分别取0、800 s/mm²。将图像输入西门子配套工作站,软件版本NU-MARIS 4自动生成ADC图,TR=5 600 ms,TE=56 ms,FOV=308 mm×308 mm,矩阵=153×192,层厚=6 mm,层间隔=1.2 mm;动态增强MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI):采用容积内插体部检查序列(volume-interpolated body examination, VIBE)轴面扫描,TR=4.43 ms,TE=1.73 ms,层厚=1 mm,层间隔=0.2 mm,Flip angle=10°,FOV=340 mm×340 mm,矩阵=448×336。对比剂增强采用钆喷酸葡胺(gadolinium

diethylene triamine pentaacetic acid, Gd-DTPA),剂量为0.1 mmol/kg,速率为2 mL/s,团注结束后以相同速率注入20 mL生理盐水冲管。

1.3 图像分析

所有图像均由2名影像学诊断经验丰富的高年资医师在事先未知病理结果的情况下分别阅片,判断不一致时经讨论达成一致。①参照动态增强图像,尽量避开血管、囊变及坏死区,找到强化最明显的病灶实性部分,在ADC图像上的对应位置选取感兴趣区(region of interest, ROI),测定面积不小于5 mm²,测量3次后取平均值记作病灶ADC值(图1);②参照文献^[5]方法,利用动态增强图像重建最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)图像,在MIP图像上测量病灶的最大径作为肿瘤大小值。

1.4 免疫组化检查

组织切片:免疫组化的切片厚度均为4 μm。主要试剂和仪器:Ki-67一抗(SP6兔单克隆抗体,即用型)、BenchMark XT全自动免疫组化染色机(ULTRA/VENTANA公司)。用已知阳性的切片为阳性对照,以磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)代替一抗为空白对照。方法:免疫组化检测步骤及参数设置均参照操作手册及试剂说明书。组织切片均在光学显微镜下观察,由高年资病理医师阅片。计数10个高倍视野中100个癌细胞或上皮细胞,计算出阳性细胞所占比例(图1E)。

Ki-67表达判定标准:Ki-67阳性表达是指癌细胞核内见棕黄色颗粒,以阳性细胞数所占肿瘤细胞总数的百分比即标记指数(labeling index, LI)进行半定量分析。根据2011年《St. Gallen 早期乳腺癌初治治疗国际专家共识》^[6],将LI≥14%定为Ki-67阳性组,LI<14%定为阴性组。

1.5 统计学处理

用SPSS 17.0统计学软件包对数据作统计学分析,t检验比较Ki-67阳性组与阴性组病灶ADC值、肿瘤大小的差异,Spearman秩相关分析病灶的ADC值、肿瘤大小与Ki-67表达的相关性。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析获得诊断Ki-67阳性表达的最佳

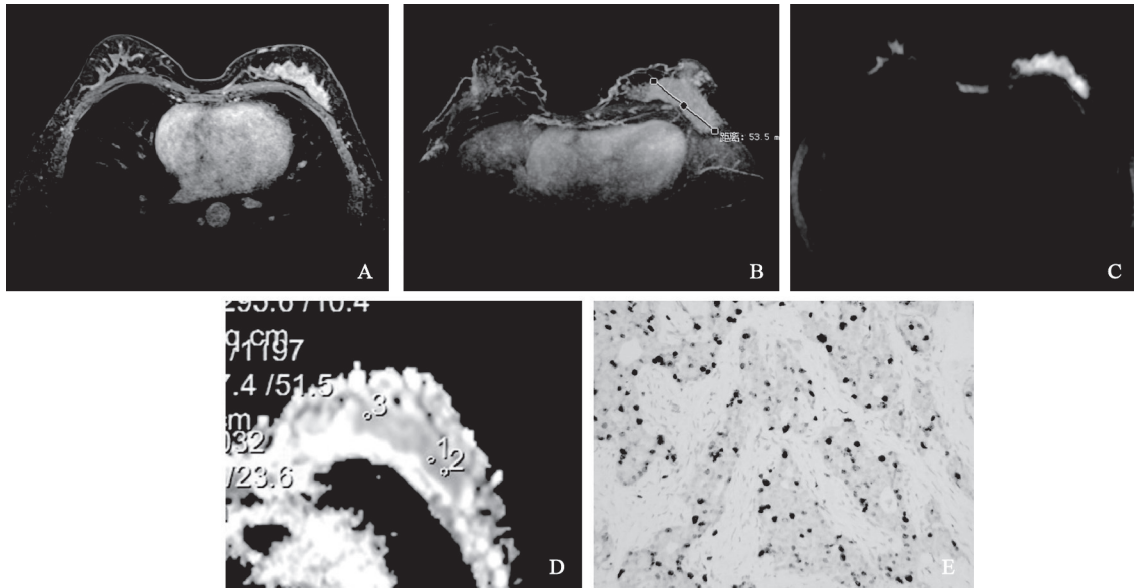


图1 左乳浸润性导管癌影像学及病理表现

患者，女性，47岁。左乳浸润性导管癌。A：DCE-MRI，左乳非肿块型表现为节段分布不均匀强化；B：MIP图像，肿瘤大小为5.35 cm；C：DWI，病灶表现为高信号；D：ADC图，病灶呈低信号，ADC值为 $1.088 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ；E：免疫组化染色，Ki-67 LI约30% (S-P, $\times 100$)

ADC阈值， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 免疫组化结果

本组80例患者经免疫组化测定显示，Ki-67阴性13例，阴性率为16.25%；Ki-67阳性67例，阳性率为83.75%。

2.2 病灶ADC值及肿瘤大小与Ki-67表达的相关性

本组病例所有病灶ADC值为 $(0.626 \sim 1.384) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ，Ki-67阳性组ADC值

为 $(1.014 \pm 0.181) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ，阴性组ADC值为 $(1.024 \pm 0.142) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ，两组间差异无统计学意义($t = -0.189, P = 0.850$) (表1)，且ADC值与Ki-67阳性表达无明显相关性($r = -0.029, P = 0.801$) (表2)。Ki-67阳性组肿瘤大小为 $(5.12 \pm 1.71) \text{ cm}$ ，阴性组肿瘤大小为 $(3.58 \pm 0.89) \text{ cm}$ ，两组间差异有统计学意义($t = 4.741, P < 0.01$) (表1、图2)，且肿瘤大小与Ki-67阳性表达呈正相关($r = 0.366, P = 0.001$) (表2)。ROC分析显示，判断Ki-67表达的最佳肿瘤大小阈值为4.1 cm，灵敏度和特异度分别为68.66%和84.62%，曲线下面积为0.786 (95% CI: 0.680~0.870) (图3)。

表1 ADC值、肿瘤大小在Ki-67不同表达组间的比较

病例	Ki-67 阳性组	Ki-67 阴性组	t	P 值
ADC 值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1.014±0.181	1.024±0.142	-0.189	0.850
肿瘤大小(cm)	5.12±1.71	3.58±0.89	4.741	0.000

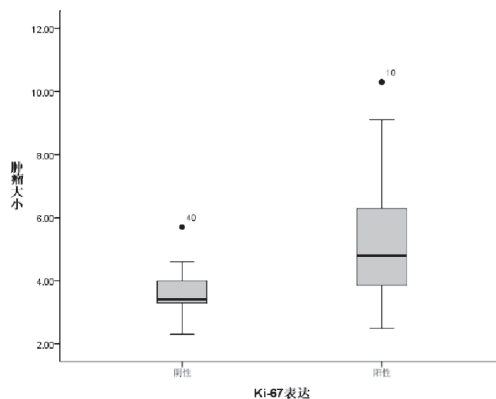


图2 Ki-67阳性组与阴性组肿瘤大小比较

表2 ADC值与Ki-67阳性表达的相关性

参数	Ki-67	
	<i>r</i>	<i>P</i> 值
ADC 值	-0.029	0.801
肿瘤大小	0.366	0.001

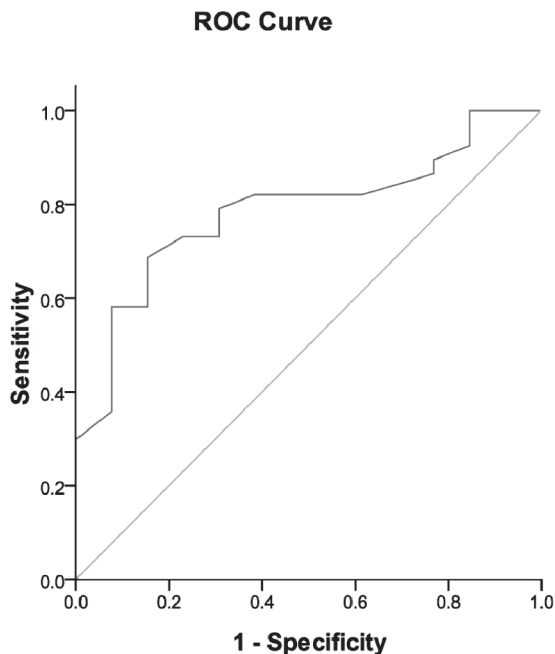


图3 ROC图表现

曲线下面积为0.786

3 讨论

3.1 Ki-67与乳腺癌

Ki-67是目前临床应用最为广泛的反映细胞增殖活性的分子生物学标记,其高表达反映肿瘤细胞增殖活性较强,且预后较差。Ki-67的表达水平与临床综合疗效呈线性相关,Ki-67高表达的乳腺癌患者行蒽环类联合紫杉类新辅助化疗效果更好^[7-8]。鉴于此,研究非肿块型乳腺癌的病灶ADC值及肿瘤大小与Ki-67表达的相关性具有重要临床意义。

3.2 非肿块型乳腺癌的病灶ADC值及肿瘤大小与Ki-67表达的相关性

3.2.1 病灶ADC值与Ki-67表达的相关性

目前,国内外关于ADC值与乳腺癌Ki-67表达的相关性研究报道较少。刘春玲等^[9]、Choi等^[10]认为Ki-67阳性表达时,细胞增殖明显,肿瘤细胞增多,细胞外间隙减小,水分子扩散受限,ADC值减小,认为乳腺癌的瘤灶ADC值与Ki-67阳性表达呈负相关。本研究认为非肿块型

乳腺癌病灶ADC值与Ki-67阳性表达无明显相关性。分析可能原因如下:当Ki-67阳性表达时,肿瘤细胞生长旺盛,癌组织广泛散在生长,但非肿块型乳腺癌的肿瘤细胞密度低,纤维间质多^[3],故所选取的ROI具有一定量的非癌组织成分,致使ROI内细胞密度增加不明显,水分子扩散不明显受限,ADC测量值相对减小不明显。

3.2.2 肿瘤大小与Ki-67表达的相关性

有研究表明,非肿块型乳腺癌的肿瘤大小较肿块型乳腺癌更大^[5, 11],但在MRI上测量非肿块型乳腺癌大小的方法不完全一致。Kul等^[12]、Goto等^[13]直接在MRI增强图像上测量病灶大小,而本研究在MRI增强图像重建出的MIP图像上测量病灶最大径作为肿瘤大小值,与Jiang等^[5]方法一致,结果显示非肿块型乳腺癌的肿瘤大小与Ki-67阳性表达呈正相关($r=0.336$)。ROC分析显示,判断Ki-67表达的最佳肿瘤大小阈值为4.1 cm,灵敏度和特异度分别为68.66%和84.62%。也就是说,非肿块型乳腺癌的肿瘤大小超过4.1 cm时,提示Ki-67倾向于阳性表达,肿瘤细胞增殖活跃,患者预后不佳。

3.3 本研究的局限性

本组非肿块型乳腺癌样本数相对较少,且病理类型较集中,非特殊类型浸润性导管癌占83.5%,类型过于单一,不能排除由病理学变化造成的偏倚,后续可扩大样本进一步研究。

总之,非肿块型乳腺癌的病灶ADC值与Ki-67表达无明显相关性,但肿瘤大小与Ki-67表达有一定的相关性,可间接为非肿块型乳腺癌的临床治疗及预后评估提供参考依据。

参考文献

- [1] JANSEN S A, FAN X, KARZMAR G S, et al. DCE-MRI of breast lesions: is kinetic analysis equally effective for both mass and nonmass-like enhancement? [J]. Med Phys, 2008, 35(7): 3102-3109.
- [2] 徐茂林, 谢东, 康巍, 等. DCE-MRI结合DWI对乳腺良恶性病变的鉴别诊断价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(8): 43-46.
- [3] 徐茂林, 苏丹柯, 谢东, 等. 非肿块型强化的乳腺癌磁共振成像表现扩散系数值与HER-2表达的相关性分析 [J]. 磁共振成像, 2015, 6(7): 513-517.

(下转第221页)