



· 论 著 ·

乳腺癌动态增强磁共振成像特征与分子预后标志物的关系

石 琴, 付志明, 张 文, 卢晓娟, 王晓野, 贝金玲

广东省珠海市中西医结合医院影像科, 广东 珠海 519000

[摘要] 目的: 探讨乳腺癌动态增强磁共振成像 (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI) 特征与分子预后标志物的关系。方法: 回顾性分析68例乳腺癌患者术前DCE-MRI图像特征, 比较不同分子预后标志物表达情况的DCE-MRI图像特征差异。结果: 与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性者比较, ER阴性者大肿块病灶 (直径 ≥ 2 cm)、病灶边缘光整的比例明显升高 ($\chi^2=4.55, 8.27; P<0.05$); 与孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 阳性者比较, PR阴性者病灶边缘光整的比例明显升高 ($\chi^2=7.23; P<0.05$); 与人类表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 阳性者比较, HER2阴性者大肿块病灶的比例明显降低 ($\chi^2=4.57; P<0.05$); 与Ki-67阳性者比较, Ki-67阴性者大肿块病灶、病灶边缘光整的比例明显降低 ($\chi^2=4.72, 7.88; P<0.05$)。乳腺癌患者MRI达峰时间为 (203.15 ± 15.46) s, 早期强化率为 (125.17 ± 18.24) %。达峰时间与ER、PR阳性表达呈正相关 ($r=0.388, 0.359; P<0.05$), 与HER2表达、Ki-67标记指数均无显著相关性 ($r=-0.281, -0.310; P>0.05$)。结论: 乳腺癌DCE-MRI图像特征, 尤其是肿瘤大小、边缘状态及早期强化率, 与PR、ER、HER2表达及Ki-67标记指数具有良好相关性, 可为乳腺癌患者术前预测、治疗方案的制定及预后评估提供参考依据。

[关键词] 乳腺癌; 动态增强磁共振成像; 血流动力学; 形态学; 分子标志物

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2019.06.004

中图分类号: R737.9; R445.2 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2019)06-0371-06

Correlation between dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging features and molecular prognostic markers in breast cancer SHI Qin, FU Zhiming, ZHANG Wen, LU Xiaojuan, WANG Xiaoye, BEI Jinling (Department of Radiology, Zhuhai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China)

Correspondence to: SHI Qin E-mail: shiqin19721@126.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) features and molecular prognostic markers in breast cancer. **Methods:** The preoperative DCE-MRI image features of 68 patients with breast cancer were analyzed retrospectively, and the difference in DCE-MRI image features among different molecular prognostic markers were compared. **Results:** Compared with estrogen receptor (ER) positive, the proportion of large lesions (≥ 2 cm) and smooth edge of lesions were significantly increased in negative ER ($\chi^2=4.55, 8.27; P<0.05$). Compared with progesterone receptor (PR) positive, the proportion of smooth edge of lesions in PR negative patients was significantly increased ($\chi^2=7.23; P<0.05$). Compared with human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) positive, the proportion of large lesions in those with negative HER2 was significantly reduced ($\chi^2=4.57; P<0.05$). Compared with Ki-67 positive, negative Ki-67 patients had significantly lower proportion of large lesion and smooth edge of lesions ($\chi^2=4.72, 7.88; P<0.05$). The peak time of MRI in breast cancer patients was (203.15 ± 15.46) s, and the rate of early enhancement was (125.17 ± 18.24) %. The peaking time was positively correlated with the positive expression of ER and PR ($r=0.388, 0.359; P<0.05$), but was not significantly correlated with HER2 expression and Ki-67 labeling index ($r=-0.281, -0.310; P>0.05$). **Conclusion:** DCE-MRI image features of breast cancer, especially tumor size, marginal state and rate of early enhancement, are well correlated with the expressions of PR, ER, HER2 and Ki-67 labeling

基金项目: 2018年度珠海市科技计划医疗卫生项目 (20181117A010077)。

通信作者: 石 琴 E-mail: shiqin19721@126.com

index, which can provide reference for preoperative prediction, treatment plan formulation and prognosis evaluation of breast cancer.

[**Key words**] Breast cancer; Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging; Hemodynamics; Morphology; Molecular marker

乳腺癌发病率居于中国女性恶性肿瘤的首位, 研究证实雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 及 Ki-67 标记指数是乳腺癌重要的预后预测因子, 而由此产生的 luminal A、luminal B、HER2 过表达及三阴性 4 种分子亚型可以更全面地评估乳腺癌预后的异质性^[1-2]。动态增强磁共振成像 (dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI) 融合了肿瘤病灶的形态学与血流动力学特征, 现已广泛应用于乳腺疾病的诊断和鉴别诊断, 是一种较为成熟的影像学检查技术, 但其与乳腺癌的分子预后标志物之间的相关性研究仍缺乏足够证据^[3-4]。笔者拟对乳腺癌患者 DCE-MRI 图像变化进行回顾性分析, 旨在探讨其与分子生物学预后标志物的相关性, 从而为术前预测分型及术后临床个体化治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 1 月—2015 年 12 月广东省珠海市中西医结合医院影像科收治的 68 例乳腺癌患者。入组标准: ① 均经手术后病理学检查证实为乳腺癌; ② 术前 1 周内行乳腺 MRI 检查, 检查前未行穿刺活检、新辅助化疗及内分泌等治疗; ③ 病灶最大径 ≥ 1 cm; ④ MRI 图像质量良好可供分析。患者年龄 34~72 岁, 平均 (48.5 \pm 4.7) 岁; 病灶直径 0.9~10.4 cm, 平均 (4.4 \pm 1.2) cm。所有患者检查前均已签署知情同意书。

1.2 仪器与方法

1.2.1 MRI 扫描

使用美国 GE 公司的 1.5T Signa HDx 磁共振检查仪, 双时相 8 通道乳腺表面专用线圈。患者取俯卧位, 双乳自然悬垂于线圈。对于月经

期的患者适当推迟检查时间, 于月经过后的第 2 周进行。DCE-MRI: 采用容积内插体部检查序列轴面扫描, 重复时间 (repetition time, TR) 6.53 ms, 回波时间 (echo time, TE) 3.2 ms, 层厚 2 mm, 翻转角为 15°, 视野为 320 mm \times 320 mm, 矩阵 410 \times 320。对比剂使用钆喷酸葡胺, 剂量为 0.1 mmol/kg, 注射流率为 2 mL/s, 团注结束后以相同速率注入 20 mL 的 0.9% NaCl 溶液冲管。

1.2.2 图像分析与数据采集

扫描结束后, 采用 GE ADW 4.4 自带软件对图像进行后处理。根据乳腺影像报告和数据系统 (Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS) 分析 DCE-MRI 特征, 主要包括肿瘤直径、边缘轮廓 (光整、毛刺和不规则形)、肿瘤内部强化 (均匀、不均匀、环形强化), 以及早期强化率、达峰时间等。

1.3 免疫组织化学检查方法及结果判定

术后肿瘤组织经 4% 中性缓冲甲醛溶液固定, 组织脱水、二甲苯透明、石蜡包埋后, 4 μ m 连续切片, 按常规免疫组织化学 SP 法进行 ER、PR、HER2 和 Ki-67 检测。

(1) ER 和 PR: ER、PR 阳性产物定位于细胞核, 阳性细胞为细胞核内出现棕黄色颗粒。阳性细胞 $< 1\%$ 为阴性, 阳性细胞 $\geq 1\%$ 为阳性。

(2) HER2: HER2 阳性产物为棕黄色颗粒, 定位于细胞膜。无染色或 $\leq 10\%$ 肿瘤细胞呈现弱的、不完整的胞膜染色为阴性 (-), $> 10\%$ 的肿瘤细胞有不完整细胞膜染色为弱阳性 (+), $> 10\%$ 的肿瘤细胞有较弱但完整的细胞膜染色或者 $\leq 10\%$ 的肿瘤细胞呈现强且完整的胞膜染色为中度阳性 (++) , $> 10\%$ 的肿瘤细胞较强的完整细胞膜染色为强阳性 (+++)。将 (-) 和 (+) 记为 HER2 阴性, (+++) 记为 HER2 阳性。HER2 为 (++) 的患者, 需进一步通过荧光原位杂交技术进行基因检测, 扩增者定义为

HER2阳性，反之为阴性。

(3) Ki-67: 细胞核内出现棕黄色颗粒为阳性反应，高倍镜下计数1 000个细胞，其中阳性细胞≤14%为阴性，>14%为阳性。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计分析，组间计数资料的比较采用 χ^2 检验，相关分析采用Spearman等级相关分析，检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 乳腺癌患者的临床病理学资料

68例乳腺癌患者的病理学检查结果：浸润性导管癌60例(88.24%)，导管原位癌5例(7.35%)，黏液癌3例(4.41%)。组织学分级：I级11例(16.18%)，II级

28例(41.18%)，III级29例(42.65%)。TNM分期：I期19例(27.94%)，II期30例(44.12%)，III期14例(20.59%)。

2.2 不同增强特征与分子预后标志物的相关性

与ER阳性者比较，ER阴性者大肿块病灶(≥2 cm)、病灶边缘光整的比例明显升高，差异有统计学意义($P<0.05$)；与PR阳性者比较，PR阴性者病灶边缘光整的比例明显升高，差异有统计学意义($P<0.05$)；与HER2阳性者比较，HER2阴性者大肿块病灶的比例明显降低，差异有统计学意义($P<0.05$)；与Ki-67阳性者比较，Ki-67阴性者大肿块病灶、病灶边缘光整的比例明显降低，差异有统计学意义($P<0.05$)。各分子预后标志物的内部强化特征比较，差异均无统计学意义($P>0.05$ ，表1)。

表1 不同增强特征与分子预后标志物的相关性

分子预后标志物	直径				内部强化				边缘				(n)				
	病灶数	>2 cm	≤2 cm	χ^2 值	P值	病灶数	均匀	不均匀	环形	χ^2 值	P值	病灶数	光整	毛刺	不规则	χ^2 值	P值
ER				4.55	0.033					1.15	0.562					8.27	0.016
阳性	27	10	17			27	7	12	8			23	6	2	15		
阴性	41	26	15			41	10	23	8			22	12	5	5		
PR				0.75	0.386					0.73	0.694					7.23	0.027
阳性	24	11	13			24	6	11	7			17	3	5	9		
阴性	44	25	19			44	11	24	9			28	15	2	11		
HER2				4.57	0.033					2.49	0.287					1.11	0.573
阳性	39	25	14			39	12	17	10			39	11	5	10		
阴性	29	11	18			29	5	18	6			29	7	2	10		
Ki-67				4.72	0.03					0.75	0.687					7.88	0.020
阳性	35	23	12			35	10	18	7			35	13	2	6		
阴性	33	13	20			33	7	17	9			33	5	5	14		

2.3 乳腺癌血流动力学参数与生物学标志物的相关性

68例乳腺癌患者MRI达峰时间为(203.15 ± 15.46) s，早期强化率为(125.17 ± 18.24)%。达峰时间与ER、PR阳性表达呈正相关($P<0.05$ ，图1~2)，与HER2表达、Ki-67标记指数均无显著相关性($P>0.05$)。早期强化率与各分子生物学标志物均无显著相关性($P>0.05$ ，表2)。

表2 乳腺癌血流动力学参数与生物学标志物的相关性

指标	分子预后标志物			
	ER	PR	HER2	Ki-67
达峰时间				
r	0.388	0.359	-0.281	-0.310
P值	0.031	0.042	0.175	0.094
早期强化率				
r	0.291	0.284	-0.206	-0.294
P值	0.096	0.113	0.136	0.117

注：r为相关系数

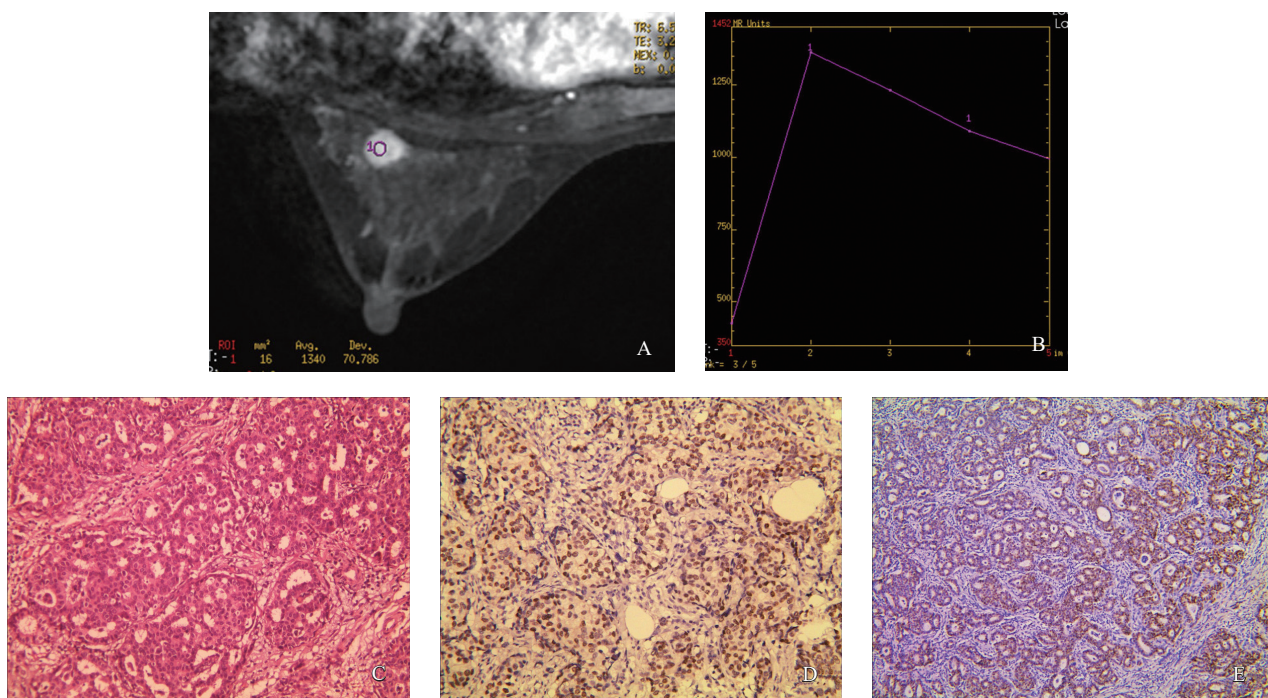


图 1 肿块型乳腺癌影像学及病理学检查结果图像

注: 患者, 女性, 43岁, 浸润性筛状癌, 管型A。A: DCE-MRI示左胸壁前肿块样强化病变, 直径约1 cm; B: 动态增强时间信号曲线 (dynamic contrast enhancement-time intensity curve, DCE-TIC) 图, 流出型, 早期强化率约226%, 达峰时间97 s; C~E: 病理组织图 (H-E染色, $\times 200$)、免疫组织化学示ER ($\times 200$, 90%, 中阳)、免疫组织化学示PR ($\times 100$, 约90%, 中-强阳)

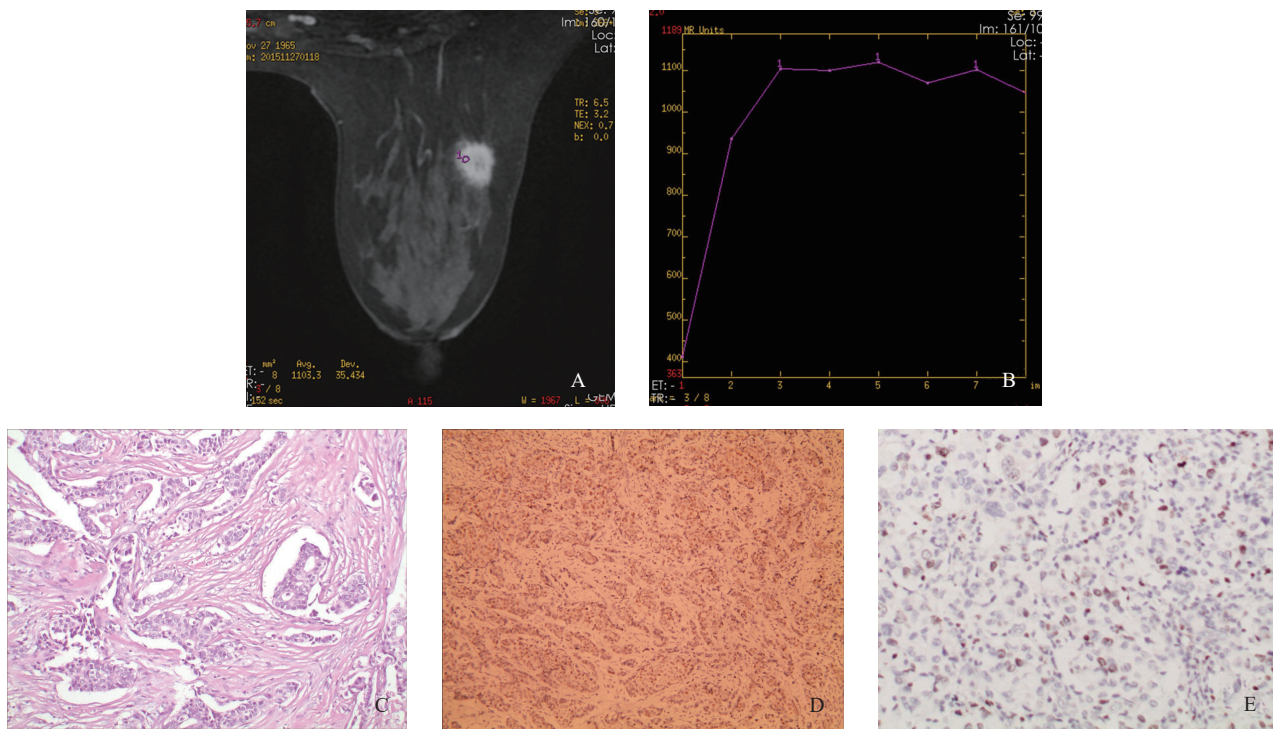


图 2 非肿块型乳腺癌影像学及病理学检查结果图像

注: 患者, 女性, 50岁, 浸润性导管癌, 管型B。A: DCE-MRI示右乳外后方环形强化病变, 直径约1.5 cm; B: DCE-TIC图, 平台型, 早期强化率约112%, 达峰时间152 s; C~E: 病理组织图 (H-E染色, $\times 200$)、免疫组织化学示ER ($\times 200$, 90%, 强阳)、免疫组织化学示Ki-67 ($\times 200$, 20%+)

3 讨 论

乳腺癌是一类高度异质性的恶性肿瘤，基于组织学形态的传统乳腺癌分型方式无法全面系统地反映肿瘤发生的分子机制，与临床病理及预后的关系不强^[5]。随着分子生物学的研究深入，ER、PR、HER2、Ki-67等标志物被证实在乳腺癌生物学行为的判断及预后评估中具有应用价值^[6-7]。ER、PR主要分布于乳腺上皮细胞，阳性表达的癌细胞呈激素依赖性生长，分化程度高，恶性程度低。HER2、Ki-67则与细胞增殖有关，阳性率越低，说明细胞增殖程度低，预后越好。近年来多项研究显示，影像学表现是以分子生物学标志物的表达为基础，特异性分子预后标志物的阳性表达可导致组织病理学的改变，分析分子预后标志物的特异性DCE-MRI表现，对病情及预后评估具有较大临床意义^[8-9]。

毛刺征是从肿瘤边缘向乳腺周围组织呈放射状扩散的细线条影，由乳腺小管及周围纤维结缔组织构成，被视为恶性肿瘤的典型征象，但其与肿瘤的恶性程度相关性尚存在争议^[10]。本研究结果显示，ER和PR阳性者、Ki-67阴性者中病灶边缘光整的比例明显降低，毛刺征明显增加（ $P < 0.05$ ），说明毛刺征可能预示着肿瘤侵袭力更低，预后较好，可作为一个重要鉴别点。王巍巍^[11]的研究也表明，MRI表现出毛刺的乳腺癌多见于组织学级别较低者，侵袭行为较低，可能是由于其病灶周围纤维结缔组织的反应性增生在一定程度限制了癌细胞扩散，但是否可视为一种保护性机制仍需进一步验证。此外，在病灶大小方面，本研究发现大肿块病灶（直径 ≥ 2 cm）患者ER多呈阴性表达，HER2、Ki-67检测结果多为阳性，往往预示着不良预后，与湛力群等^[12]的研究结果一致。Ki-67免疫染色可反映癌细胞的增殖情况，Ki-67标记指数高提示癌细胞生长过快，一方面导致肿瘤膨胀性边缘，另一方面极大增加了复发的风险。有研究^[13]显示，环形强化的乳腺肿瘤呈高渗透性，可能与瘤内细胞坏死有关，侵袭力高，预后较

差，但本研究未发现内部强化特征与分子预后标志物的相关性，其原因有待进一步研究。

DCE-MRI的图像特征可反映肿瘤病灶的血供及微血管密度，但目前其与ER、PR、HER2、Ki-67等分子预后因子间的相关性尚未完全明确。罗云辉等^[14]研究认为，早期强化与ER阴性具有相关性，达峰时间与ER阴性、较高组织学分级相关。但亦有研究^[15]结果显示达峰时间与ER阳性相关。达峰时间是指从注入对比剂至首次出现强化峰值的时间，高度恶性的肿瘤具有快灌注性、高渗透性，达峰时间通常较短。本研究显示，达峰时间与ER、PR阳性表达呈正相关（ $P < 0.05$ ），达峰时间越短，ER、PR表达水平越低，乳腺癌的恶性程度越高，侵袭力强，预后差。

综上所述，乳腺癌DCE-MRI图像特征尤其是肿瘤大小、边缘状态，及血流动力学与PR、ER、HER2表达及Ki-67标记指数具有良好相关性，可为乳腺癌患者术前预测、治疗方案的制定及预后评估提供参考依据。

[参 考 文 献]

- [1] VUONG D, SIMPSON P T, GREEN B, et al. Molecular classification of breast cancer [J]. *Virchows Arch*, 2014, 465(1): 1-14.
- [2] WOLFF A C, HAMMOND M E, HICKS D G, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society Of Clinical Oncology/ College Of American Pathologists clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31): 3997-4013.
- [3] 杨 晶, 唐桂波, 杨国财, 等. 动态增强MRI鉴别诊断不典型乳腺癌与纤维腺瘤 [J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(11): 1683-1687.
- [4] CHEN J, WANG Z, LV Q, et al. Comparison of core needle biopsy and excision specimens for the accurate evaluation of breast cancer molecular markers: a report of 1 003 cases [J]. *Pathol Oncol Res*, 2017, 23(4): 769-775.
- [5] PARK E K, CHO K R, SEO B K, et al. Additional value of diffusion-weighted imaging to evaluate prognostic factors of breast cancer: correlation with the apparent diffusion coefficient [J]. *Iran J Radiol*, 2016, 13(1): e33133.
- [6] BELLI P, COSTANTINI M, BUFI E, et al. Diffusion magnetic resonance imaging in breast cancer characterization: correlations between the apparent diffusion coefficient and major prognostic factors [J]. *Radiol Med*, 2015, 120(3): 268-276.

- [7] 张同先, 王亚红, 张 巍, 等. Ki-67作为ER+和(或)PR+乳腺癌进一步分型指标的研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(3): 374-377.
- [8] 李建灵, 殷 洁, 廖 珍, 等. 乳腺癌MRI表现与生物因子ER、PR、c-erbB-2、p53的相关性研究[J]. 实用放射学杂志, 2015, 31(7): 1095-1099.
- [9] 李艳玲, 李 洁, 曹 崑, 等. 乳腺癌DCE-MRI表现与分子标志物的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2014, 30(7): 1032-1036.
- [10] 邵莹莹, 刘 艳, 杨爱梅. 三阴性乳腺癌与HER-2过表达型乳腺癌MRI动态增强特征及ADC值分析[J]. 实用放射学杂志, 2014, 30(4): 606-609.
- [11] 王巍巍. 乳腺癌DCE-MRI形态学、血流动力学参数及表观扩散系数与分子生物学标记物的相关性研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(8): 951-953.
- [12] 谌力群, 朱辉严, 龙成根, 等. 乳腺癌分子标志物与DCE-MRI表现之间的相关性研究[J]. 中国医学创新, 2015, 12(32): 53-56.
- [13] 于 洋, 霍天龙, 赖云耀, 等. 不同分子亚型乳腺癌的MRI和病理特征初探[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(3): 184-188.
- [14] 罗云辉, 王艳萍, 李淑明, 等. 早期乳腺癌MRI弥散加权成像与Ki-67表达的相关性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(9): 72-74.
- [15] 韩宏生, 杨雪琴, 高云展. 钼靶X线对乳腺癌的临床诊断价值及其与乳腺癌病理相关性的研究[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(9): 1327-1330.

(收稿日期: 2019-08-06 修回日期: 2019-10-08)

《抗癌》2019年征订启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会。
《抗癌》杂志坚持以读者为导向, 架起读者与医院之间的桥梁, 介绍抗癌防癌的科学知识, 倡导健康的生活方式, 宣传癌症患者战胜病魔的动人事迹, 努力为广大癌症患者和家属服务。杂志刊号: CN31-1664/R, ISSN 1008-3065。欢迎广大读者订阅。

杂志为季刊, 每期48页。本刊季末出版, 每期8元, 全年共32元整。征订方式请通过邮局汇款。

通信地址: 上海市东安路270号10号楼415室《抗癌》杂志社收。

邮 编: 200032

电 话: 021-64175590转83574

电子信箱: anti-cancer@163.com

《抗癌》杂志社