

论 著

基于动态增强磁共振成像和扩散加权成像预测乳腺癌ki-67表达水平的可行性研究

廖建勇* 杜静波 刘迎新
姚永刚 勾振恒 郭小会
首都医科大学大兴教学医院放射科
(北京 102600)

【摘要】目的 探讨动态增强磁共振成像(DCE-MRI)和扩散加权成像(DWI)预测乳腺癌患者Ki-67表达水平的可行性。**方法** 回顾性分析86例经手术病理证实为乳腺癌的术前MRI图像,并依据免疫组化结果将患者分为Ki-67低表达组($n=40$)和Ki-67高表达组($n=46$),比较两组间表现扩散系数(ADC)值及DCE-MRI各参数的差异,分析各参数与Ki-67表达水平的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各参数的预测效能。**结果** 两组在病灶最大径、ADC值、早期强化率及时间-强度曲线(TIC)类型方面有统计学差异($P<0.05$),而在最大强化率、达峰时间、阳性强化积分、病灶形态、淋巴结转移方面无统计学差异($P>0.05$)。Ki-67表达水平与TIC类型、病灶最大径、早期强化率呈正相关($r=0.687, P=0.007$; $r=0.520, P=0.021$; $r=0.534, P=0.016$),与ADC值呈负相关($r=-0.556, P=0.017$)。病灶最大径为预测Ki-67表达水平最佳单一指标, AUC为0.627。参数联合后AUC为0.730,敏感性为0.826,特异性为0.600。**结论** 乳腺癌的Ki-67表达水平与TIC类型、病灶最大径、早期强化率及ADC值具有一定的相关性。相对于单一参数,联合参数具有较好的Ki-67表达水平预测效能。

【关键词】 乳腺癌; 动态增强磁共振成像; 扩散加权成像; 表现扩散系数; Ki-67
【中图分类号】 R814.42
【文献标识码】 A
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.09.032

Feasibility of Predicting Ki-67 Expression Level in Breast Cancer Based on Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging and Diffusion-weighted Imaging

LIAO Jian-yong*, DU Jing-bo, LIU Ying-xin, YAO Yong-gang, GOU Zhen-heng, GUO Xiao-hui.
Department of Radiology, Daxing Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 102600, China

ABSTRACT

Objective To investigate the feasibility of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) and diffusion-weighted imaging (DWI) in predicting the expression level of Ki-67 in breast cancer patients. **Methods** Preoperative MRI images of 86 patients with breast cancer confirmed by surgical pathology were retrospectively investigated, and the patients were divided into low expression group ($n=40$) and high expression group ($n=46$) of Ki-67 according to immunohistochemical results. The correlation between parameters and ki-67 was analyzed, and the prediction efficiency of each parameter was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were statistical differences between Ki-67 expression and tumor maximum diameter, apparent diffusion coefficient (ADC) value, early enhancement rate or time-intensity curve (TIC) (all $P<0.05$). However, there was no difference between Ki-67 expression and maximum enhancement rate, time to peak, positive enhancement integral, tumor morphology or Lymph node metastasis (all $P>0.05$). Ki-67 expression level positively correlated with TIC ($r=0.687, P=0.007$), tumor maximum diameter ($r=0.520, P=0.021$), and early enhancement rate ($r=0.534, P=0.016$), and negatively correlated with ADC value ($r=-0.556, P=0.017$). The tumor maximum diameter was the best single index to predict the expression level of Ki-67, and the AUC was 0.627. The AUC, sensitivity and specificity of the combined parameters were 0.730, 0.826 and 0.600, respectively. **Conclusion** There is certain correlation between the expression level of Ki-67 and TIC, tumor maximum diameter, early enhancement rate, and ADC value. Compared with single-parameter, the combined parameter can improve the predictive performance of Ki-67 expression.

Keyword: Breast Cancer; Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging; Diffusion-weighted Imaging; Apparent Diffusion Coefficient; Ki-67

文献报道2020年全球乳腺癌新发病例及死亡病例分别高达226万例、68万例,位于女性恶性肿瘤之首,且其数据呈逐年上升之势,严重威胁女性的身体健康^[1]。Ki-67抗原通过表达细胞增殖活性反映肿瘤恶性程度,常作为预后评估、引导治疗及疗效评价的生物学标记物^[2]。磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)及表现扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值可无创地反映肿瘤组织水分子的扩散受限程度,主要因素为细胞外间隙的大小,从而侧面反映肿瘤组织增殖活性强度^[3]。目前, Ki-67与乳腺癌MRI表现的相关性研究不少^[4-7],但少有DWI联合动态增强磁共振成像(DCE-MRI)半定量参数与Ki-67的相关性研究^[8]。因此,本研究探讨乳腺癌MRI DWI表现及其血流动力学参数与Ki-67表达水平的相关性,明确其预测效能,为乳腺癌的相关诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年1月至2021年7月于首都医科大学大兴教学医院经手术病理证实为乳腺癌的病例。患者术前2周内接受MRI检查,检查前均未行组织穿刺活检、放射治疗或化学治疗。排除MRI数据不全、图像伪影或后处理失败病例。最终共入组患者86例。患者均为女性,年龄为32~78岁,平均(50.60 ± 10.95)岁,其中浸润性导管癌66例,浸润性小叶癌4例,导管原位癌8例,乳头状癌8例,均为单发病灶。

1.2 仪器与方法 采用GE Discovery 750 3.0T MR扫描仪,相控阵乳腺专用线圈。体位为头先进俯卧,使双乳自然悬垂于线圈内。常规扫描序列及参数:轴位FSE T₁WI(TR 550ms, TE 13ms, 层厚5mm, 层间距1mm, FOV 340mm×340mm);轴位FSE T₂WI(TR 4000ms, TE 60ms, 层厚5mm, 层间距1mm, FOV 340mm×340mm);矢状位脂肪抑制FSE T₂WI(TR 4900ms, TE 75ms, 层厚4mm, 层间距1mm, FOV 180mm×180mm);弥散加权成像(DWI)采用单次激发回波平面成像(SE-EPI)技术, TR 5400ms, TE 86ms, 扩散敏感度(b)值选择0、800s/mm²;动态增强采用VIBRANT(volume imaging for breast assessment)技术行双乳轴位无间距扫描,翻转角10°, TR 4.23ms, TE 1.54ms, 层厚1.2mm, FOV 340mm×340mm,经肘静脉团注对比剂扎喷酸葡甲胺(Gd-DTPA, 剂量0.2mmol/kg, 流速2.5ml/s),继而用20mL生理盐水等速冲洗。注射对比剂前蒙片扫描,之后无间隔连续扫描8个时相,每期时间60s。

1.3 图像后处理 MR扫描图像导入配套工作站(AW4.6),在病灶内避开坏死、囊变及出血区域勾画感兴趣区(region of interest, ROI),获得ADC值、早期强化率、最大强化率、达峰时间(time to peak, TTP)、阳性强化积分(positive enhancement integral, PEI)、

【第一作者】廖建勇,男,主治医师,主要研究方向:胸部及神经影像学。E-mail: jxmuyx679@163.com

【通讯作者】廖建勇

时间-密度曲线(time-intensity curve, TIC)。早期强化率定义为增强后第1个时相较蒙片信号强度的强化率。最大强化率定义为增强后信号强度最高时较蒙片信号强度的强化率。TTP定义为增强后信号强度最高时所对应的用时。TIC曲线根据其形态分为渐增型(I型)、平台型(II型)流出型(III型)。PEI定义为TIC曲线下面积。

1.4 病理学检查 用肿瘤大体标本最大径描述肿瘤的大小。HE染色评估淋巴结是否转移。手术切除肿瘤标本经常规组织病理学检查及免疫组化SP染色。Ki-67阳性表达为定位于细胞核内棕色或棕黄色颗粒,高倍镜下随机选取5个视野计算阳性表达占比。Ki-67阳性表达率 $\geq 14\%$ 设为高表达组, Ki-67阳性表达率 $\leq 14\%$ 设为低表达组^[9]。

1.5 统计学分析 采用SPSS 21.0统计分析软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行独立样本t检验。计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验。采用Spearman分析ki-67与各参数的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线,计算各单独参数及联合参数的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同Ki-67表达组间MRI表现的比较 对比40例Ki-67低表达和46例Ki-67高表达乳腺癌患者的MRI图像,发现Ki-67高表达组

的病灶最大径、早期强化率明显大于低表达组($P < 0.05$), Ki-67高表达组的ADC值低于低表达组($P < 0.05$), TIC曲线III型倾向于Ki-67高表达组($P < 0.05$)。两组在最大强化率、TTP、PEI、病灶形态、淋巴结转移方面无统计学差异($P > 0.05$)。见表1,图1。

2.2 Ki-67表达与MRI各参数的相关性 Spearman相关分析显示Ki-67高表达与TIC类型呈强正相关($r = 0.687$, $P = 0.007$),与病灶最大径呈中等正相关($r = 0.520$, $P = 0.021$),与早期强化率呈中等正相关($r = 0.534$, $P = 0.016$),与ADC值呈中等负相关($r = -0.556$, $P = 0.017$),与淋巴结转移、最大强化率、TTP及PEI相关无统计学差异($P > 0.05$)。见表2。

2.3 MRI各参数预测Ki-67高表达的ROC曲线分析 将上述具有统计学差异的指标进行ROC曲线分析显示,病灶最大径、早期强化率、TIC类型及ADC值预测Ki-67高表达的AUC分别为0.627、0.615、0.607及0.452,敏感性分别为0.522、0.435、0.417、0.804,特异性分别为0.700、0.850、1.000、0.425,临界值分别为26.500、1.12、2.500及0.709。单一指标中,病灶最大径预测Ki-67高表达的效能最大。四种指标联合后AUC为0.730,敏感性为0.826,特异性为0.600,较单一指标预测效能明显提高,具有较好的准确性。见表3。

表1 不同Ki-67表达组别乳腺癌MRI表现的差异

组别	ADC值($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	病灶最大径(mm)	早期强化率	最大强化率	TTP(s)	PEI
Ki-67低表达组(n=40)	0.95 ± 0.24	21.91 ± 10.96	0.80 ± 0.31	1.08 ± 0.38	234.00 ± 105.07	1745.38 ± 438.56
Ki-67高表达组(n=46)	0.85 ± 0.21	28.09 ± 14.14	1.01 ± 0.41	1.24 ± 0.51	229.57 ± 124.78	1812.87 ± 407.21
t值	2.039	-2.242	-2.646	-1.653	0.177	-0.256
P值	$0.039 < 0.05$	$0.028 < 0.05$	$0.010 < 0.05$	0.102	0.860	0.437

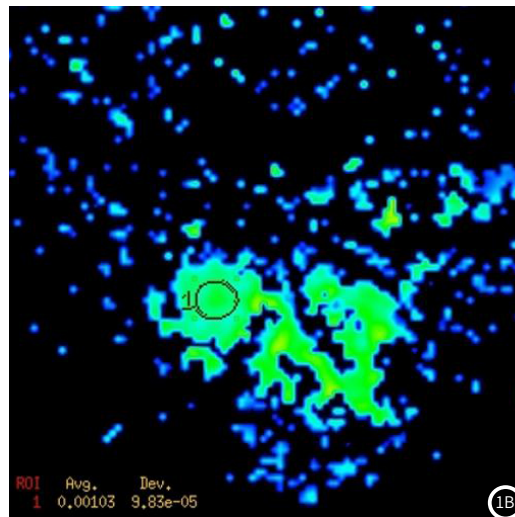
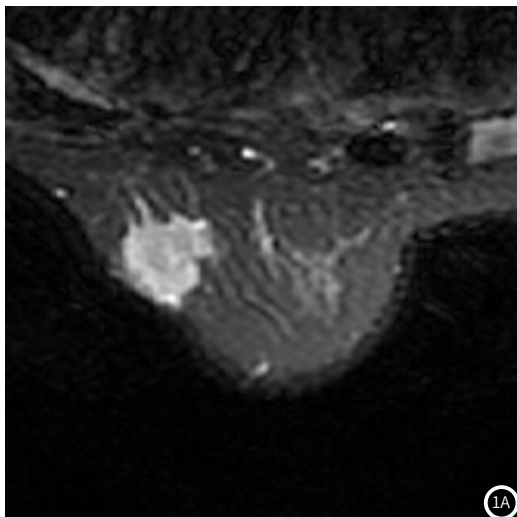
组别	病灶形态		TIC类型			淋巴结转移	
	非肿块	非肿块	I	II	III	无	有
Ki-67低表达组(n=40)	16(40.0%)	16(40.0%)	2(5.0%)	38(95.0%)	0(0.0%)	24(60.0%)	16(40.0%)
Ki-67高表达组(n=46)	12(26.1%)	12(26.1%)	2(4.3%)	34(73.9%)	10(21.7%)	30(65.2%)	16(34.8%)
χ^2 值	1.886		9.852			0.249	
P值	0.170		$0.007 < 0.05$			0.618	

表2 乳腺癌患者MRI各参数与Ki-67的相关性

MRI参数	Ki-67	
	r	P
TIC类型	0.687	$0.007 < 0.05$
ADC值	-0.556	$0.017 < 0.05$
病灶最大径	0.520	$0.021 < 0.05$
早期强化率	0.534	$0.016 < 0.05$
病灶形态	0.148	0.174
淋巴结转移	-0.054	0.622
最大强化率	0.130	0.234
TTP	-0.034	0.753
PEI	0.076	0.458

表3 乳腺癌患者MRI各参数预测Ki-67高表达的ROC曲线分析

参数	AUC(95%CI)	敏感性	特异性	临界值	P值
病灶最大径	0.627(0.607~0.823)	0.522	0.700	26.500	$0.032 < 0.05$
早期强化率	0.615(0.509~0.745)	0.435	0.850	1.120	$0.038 < 0.05$
TIC类型	0.607(0.496~0.734)	0.417	1.000	2.500	$0.043 < 0.05$
ADC值	0.452(0.232~0.471)	0.804	0.425	0.709	$0.018 < 0.05$
病灶最大径+早期强化率					
+TIC类型+ADC值	0.730(0.624~0.837)	0.826	0.600	91.917	< 0.001



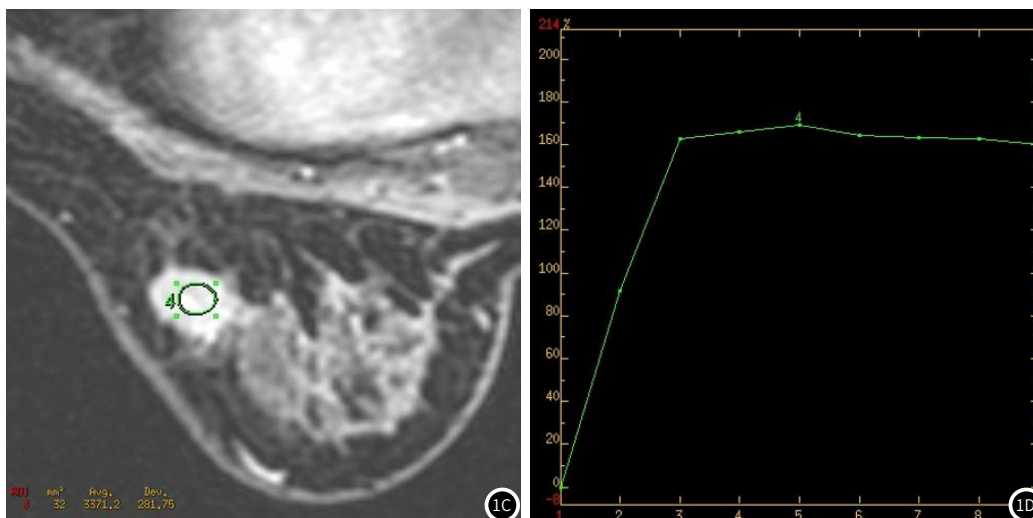


图1A-图1D 左侧乳腺浸润性导管癌患者MRI图像(女, 45岁)

图1A T₁WI示高信号肿块; 图1B 伪彩ADC图测得ADC值为 $1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 图1C 动态增强扫描显示明显强化; 图1D TIC表现为平台型

3 讨论

随着未生育女性和高龄产妇数量的增加, 人工老龄化的到来及口服避孕药的普遍存在, 我国乳腺癌的发病率逐年上升^[10]。Ki-67标记物是一种记录细胞增殖活性的核蛋白质, 在健康乳腺组织及大部分良性肿瘤中少有表达, 而在乳腺癌组织中表达明显升高^[11]。Ki-67阳性表达程度与乳腺癌的复发率呈明显相关^[12]。更高表达Ki-67乳腺癌患者, 通常意味着具有更短的无病生存率和总生存率^[2]。罗宁斌等^[13]报道54例乳腺癌患者新辅助化疗后Ki-67明显减低, 提示Ki-67评价化疗疗效具有显著作用。因此, Ki-67是评估乳腺癌恶性程度、复发率、预后及疗效的重要标记物, 已在临床广泛应用。

在乳腺肿瘤的评估中, MRI较X线和超声具有显著的敏感性和特异性优势。DWI通过所测定的定量参数ADC值反映组织内水分子的随机运动受限情况。通常具有较高增殖活性(Ki-67表达水平较高)的乳腺癌细胞排列较紧密, 细胞外间隙减少, 导致水分子扩散受限程度较高, 在MRI图像上表现为DWI信号升高, ADC值降低。因此, ADC值越低意味着水分子扩散受限的程度越高, 肿瘤细胞的增殖活性越强化, Ki-67的表达水平越高, ADC值与Ki-67具有显著的相关性。本研究显示ADC值与Ki-67呈负相关, 相关系数为-0.556, 与文献报道基本一致^[4-5, 14-15]。然而, 部分文献^[16-17]报道, ADC值与乳腺癌Ki-67表达水平无明显相关性。这可能与乳腺癌的异质性、内部基质成分复杂、血流灌注丰富、ROI选区及研究样本量偏小有关, 有待今后进一步总结经验。

乳腺DCE-MRI检查可直观显示病灶边界、形态及血流动力学表现, 在鉴别乳腺肿瘤良恶性方面具有重要意义^[8]。TIC是乳腺DCE-MRI检查反映组织内部灌注情况及血管通透性的直接体现, 其中I型为渐增型, 多见于良性病变; II型为平台型, 良恶性病变均可表现; III型为流出型, 多见于恶性病变。本研究10例III型乳腺癌均来自于Ki-67高表达组, 且TIC与Ki-67存在相关性, 提示肿瘤组织的增殖活性越高, TIC越多见于流出型, 与既往文献相符^[15]。本研究显示早期强化率与Ki-67存在正相关, 提示恶性肿瘤的高增殖表达, 产生丰富新生血管及血流灌注, 在增强早期即可呈现显著的强化特点。所以, 增殖活性高的乳腺癌, 内部微血管异常丰富, 导致新生肿瘤血管通透性增大, 病灶信号强度在DCE-MRI表现为“快进快出”, 在TIC上表现流出型或平台型, 早期强化率较高。文献^[8]报道, 血流动力学参数最大强化率、TTP及EPI与Ki-67无相关, 与本研究相符。

病灶的大小是乳腺癌重要的预后因素^[18]。本研究显示病灶最大径与Ki-67存在相关性, 且是预测效能最大单一参数, 提示肿瘤组织增殖活性越强, 病灶体积越大, 与既往研究一致^[4, 18]。但部分研究认为病灶大小与Ki-67无关^[15]。笔者认为, 这可能与研究样本量有关。本研究还显示联合指标的预测效能较单一参数明显提高(AUC=0.730), 说明在临床诊治工作中应当综合考虑各个参数的诊断效能, 建立更加可靠的模型。

本研究的局限性: 入组乳腺癌未细分并逐一探讨, 影像及病理表现存在差异; 研究样本量偏小, 研究结果可能存在偏倚。

综上所述, 乳腺癌的Ki-67表达水平与TIC类型、病灶最大径、早期强化率及ADC值具有一定的相关性。相对于单一参数, 联合参数具有较好的Ki-67表达水平预测效能。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder S E, et al. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients [J]. Breast, 2008, 17 (4): 323-334.
- [3] 罗宁斌, 苏丹柯, 刘丽东, 等. 弥散加权成像对乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断价值 [J]. 实用放射学杂志, 2012, 28 (10): 1549-1552, 1568.
- [4] 梁靖晨, 王存, 赵阳, 等. 乳腺癌Ki-67表达与术前MR征象的相关性分析 [J]. 实用放射学杂志, 2020, 36 (4): 574-578.
- [5] 顾磊, 夏进东, 饶圣祥, 等. 乳腺癌磁共振表现扩散系数与Ki-67表达的相关性 [J]. 中国临床医学, 2019, 26 (6): 844-847.
- [6] 吕雪晴, 张祥林. 老年乳腺癌动态增强磁共振成像特征与Her-2、Ki-67表达的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (9): 2100-2102.
- [7] 余娟, 彭秀斌, 文建荣, 等. Ki-67表达与乳腺MRI成像特点的相关性研究 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2012, 21 (6): 413-415.
- [8] 管亚男, 徐慧, 金美琦. 乳腺浸润性小叶癌MRI表现及其与Ki-67指数的相关性 [J]. 中国医学影像技术, 2020, 36 (09): 1335-1339.
- [9] Cheang M C, Chia S K, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101 (10): 736-750.
- [10] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- [11] Denkert C, Budczies J, von Minckwitz G, et al. Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer [J]. Breast, 2015, 24 Suppl 2: S67-S72.
- [12] de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G J, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients [J]. Br J Cancer, 2007, 96 (10): 1504-1513.
- [13] 罗宁斌, 苏丹柯, 黄向阳, 等. 乳腺癌新辅助化疗前后MR扩散加权成像ADC值与Ki-67表达水平的相关性研究 [J]. 临床放射学杂志, 2018, 37 (6): 922-925.
- [14] 陈永毅, 刘威, 曾旭文. 多模态MRI影像对乳腺黏液癌不同病理组织分级及Ki-67表达的预测研究 [J]. 中国医学装备, 2020, 17 (11): 14-17.
- [15] 安丽华, 时克伟, 李静, 等. 乳腺癌动态增强磁共振成像与Her-2、Ki-67表达的相关性 [J]. 兰州大学学报 (医学版), 2018, 44 (3): 51-55.
- [16] 李芹, 牛庆亮, 杜汉旺, 等. 浸润性乳腺癌Ki-67表达与MRI形态学表现及ADC值间的相关性研究 [J]. 临床放射学杂志, 2017, 36 (08): 1097-1100.
- [17] 谢宗玉, 程流泉, 杨镇. 乳腺癌浸润性导管癌磁共振扩散加权成像表现扩散系数与预后因子表达的关联性分析 [J]. 中国医学影像学杂志, 2015, 23 (03): 183-187.
- [18] 洪炯, 王冬青, 殷瑞根, 等. 乳腺浸润性导管癌磁共振弥散加权成像与Ki-67表达的关系 [J]. 江苏大学学报 (医学版), 2019, 29 (5): 441-443, 455.

(收稿日期: 2022-03-31)

(校对编辑: 谢诗婷)