

论 著

# 早期乳腺癌MRI弥散加权成像与Ki-67表达的相关性研究\*

暨南大学附属珠海医院(珠海市人民医院)放射科

(广东 珠海 519000)

罗云辉 王艳萍 李淑明  
许梅海 陈 敏 刘玉涛  
林丽娟 彭秀斌 任大宏

**【摘要】目的** 探讨早期乳腺癌在不同b值下的DWI成像特点及其ADC值改变、与Ki-67表达的相关性。**方法** 对35例早期乳腺癌患者行MRI DWI检查,其b值分别取为500s/mm<sup>2</sup>、800s/mm<sup>2</sup>、1000s/mm<sup>2</sup>,分别测定癌灶在不同b值下扫描后的ADC均值,分析其DWI信号特点,比较其ADC值的差异性,并与术后病理Ki-67表达的相关性进行统计学分析。**结果** 所有病例均为早期浸润性导管癌,癌灶在DWI上均呈明显高信号。b值500s/mm<sup>2</sup>组(b=500组)与b值800s/mm<sup>2</sup>组(b=800组)、b=500组与b值1000s/mm<sup>2</sup>组(b=1000组)间ADC值存在统计学显著性差异(P值<0.05);而b=800组与b=1000组的ADC均值间无统计学显著性差异(P值>0.05)。b=500组、b=800组、b=1000组ADC均值分别为1.1416×10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s、0.9258×10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s、0.8668×10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s。不同b值扫描后所测得癌灶的三组ADC均值与Ki-67表达间的相关性均无统计学显著性差异(P>0.05)。**结论** 早期乳腺癌不同b值下扫描所测得的ADC值间存在一定的差异性,选择b值为800s/mm<sup>2</sup>时扫描较为合理。当ADC值低于0.9258×10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s时提示早期乳腺癌的可能。早期乳腺癌的ADC值与Ki-67表达之间无明显相关性。

**【关键词】** 早期乳腺癌; 磁共振弥散加权成像; ADC值; Ki-67表达

**【中图分类号】** R445.2; R446

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 本研究为2012年珠海市科技局立项、基金资助课题,项目编号2012D0401990011

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2015.09.022

通讯作者: 罗云辉

# Correlation Study on MR DWI and Ki-67 Expression in Early Breast Cancer\*

LUO Yun-hui, WANG Yan-ping, LI Shu-ming, et al. Department of Radiology, Zhuhai People's Hospital, Affiliated Zhuhai Hospital of Jinan University, Guangdong Zhuhai 519000, China

**[Abstract] Objective** To investigate the features of MR DWI with different b values, changes of ADC value, correlation of ADC value with Ki-67 expression in early breast cancer. **Methods** 35 patients with early breast cancer underwent MR DWI scanning with different b values, including 500s/mm<sup>2</sup>、800s/mm<sup>2</sup>、1000s/mm<sup>2</sup>. The ADC values of the tumor lesions were measured after scanning with different b values. The DWI signal features of the tumor lesions were analyzed. The differences of the ADC Values were statistically compared, and the correlations of ADC values of the lesions with Ki-67 expressions were statistically analyzed. **Results** All of the patients were early breast invasive ductal carcinoma. All of the tumor lesions showed obviously high signal in DWI. There were statistically significant differences(P<0.05) between the mean values of the group of b-value 500s/mm<sup>2</sup> (group of b=500) with group of b-value 800s/mm<sup>2</sup> (group of b=800), Group of b=500 with group of b-value 1000s/mm<sup>2</sup> (group of b=1000), respectively. However, there was no statistically significant difference(P>0.05) between the group of b=800 and group of b=1000. The mean ADC values were 1.1416×10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s (group of b=500), 0.9258×10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s (group of b=800), 0.8668×10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s (group of b=1000), respectively. The correlations between the ADC values of the three different b-value groups and the Ki-67 expressions were not statistically different(P>0.05).

**Conclusion** There are certain differences between the ADC values measured after DWI scanning with different b values in early breast cancer. It is more suitable to select b-value 800s/mm<sup>2</sup> for DWI scanning in breast cancer. It is possible to diagnose early breast cancer when the ADC value is less than 0.9258×10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s. The ADC value of early breast cancer was not obviously correlative with Ki-67 expression.

**[Key words]** Early Breast Cancer; MR-DWI; ADC Value; Ki-67 Expression

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年升高,在我国乳腺癌发病率已居女性恶性肿瘤的首位。MRI弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)可在细胞和分子水平检测活体内病变特征,通过定量测定活体内病变组织的ADC值,有利于乳腺癌的早期诊断。Ki-67蛋白是与细胞增殖相关的核抗原,研究表明在多种实体恶性肿瘤中Ki-67的表达远高于正常组织,能可靠地反映恶性肿瘤的增殖活性。有关早期乳腺癌 DWI与Ki-67表达异常的相关性研究,目前国内报道较少。本研究对35例早期乳腺癌患者行MRI-DWI检查,并与术后肿瘤组织的Ki-67表达进行对照研究,旨在探讨早期乳腺癌的DWI成像特点及与Ki-67表达的相关性,为早期乳腺癌的诊断、肿瘤术前有效评估提供依据。

## 1 材料与方 法

**1.1 临床资料** 选取我院2011年3月至2014年3月经手术病理证实的早期乳腺癌患者35例,均为女性,年龄35~74岁,平均年龄48岁。所有患者术前均进行常规磁共振T1WI和T2WI检查、动态对比增强T1WI和DWI检查,术后病理进行常规Ki-67表达的免疫组化检测。所有病例均为浸润性导管癌,且其Ki-67表达均为阳性。

病例纳入标准: 病变处于组织学或临床早期阶段、局限于乳腺、直径 $<2.0\text{cm}$ , 无腋窝淋巴结转移<sup>[1,2]</sup>。本组35例患者均符合以上早期乳腺癌诊断标准。

**1.2 MRI扫描方法** 采用美国GE公司1.5T MRI扫描机, 线圈选用乳腺专用表面线圈。取俯卧位, 双侧乳腺置于乳腺线圈内。扫描序列选择: DWI: 轴位, 加脂肪抑制, TR 8400ms, TE 93.8ms, 层厚4mm, 层间距1.0mm, 矩阵 $128\times 128$ , FOV  $30\text{cm}\times 30\text{cm}$ , b值取为 $500\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $800\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $1000\text{s}/\text{mm}^2$ 时分别进行扫描; 轴位FSE T2WI: TR 4700ms, TE 90ms, 层厚4mm, FOV  $30\text{cm}\times 30\text{cm}$ ; 轴位SE T1WI: TR 500ms, TE 8.3ms, 层厚4mm, FOV  $32\text{cm}\times 32\text{cm}$ ; 动态增强扫描: 对比剂采用Gd-DTPA, 剂量为 $0.1\text{mmol}/\text{kg}$ 体重, 注射速度 $2.0\text{ml}/\text{s}$ 。

**1.3 肿瘤灶ADC值测量** 对b值分别取值为 $500\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $800\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $1000\text{s}/\text{mm}^2$ 的三组扫描数据, 分别传入GE Functool 工作站, 根据DWI图像所显示为高信号区的病灶位置, 在病灶区域选取多个(不少于3-5个)兴趣区(ROI)进行测量, 为了减少测量误差, 测量感兴趣区面积大于 $0.2\text{mm}^2$ , 尽量避开坏死区, 然后求其平均值。

**1.4 肿瘤Ki-67表达的病理检测** 所有标本进行固化、切片, HE染色, 观察组织和细胞的形态, 采用免疫组化法检测Ki-67标志物的表达情况。Ki-67表达阳性表现为细胞核区域免疫物质染色, 随机选取10个高倍镜视野, 计算其异常表达的阳性细胞数百分率。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 17.0统计软件, 对不同b值扫描后测得的病灶ADC值间的比较采用单因素方差分析, 均值以 $\bar{x}\pm s$ 表示; 病变ADC值与Ki-67表达的相

关性采用pearson相关分析。检验水准为 $\alpha=0.05$ , 以 $P<0.05$ 为有统计学显著性差异水平。

## 2 结 果

**2.1 不同b值下扫描测得的病灶ADC值均值及其差异性比较** 所有病例均在b值分别取值为 $500\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $800\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $1000\text{s}/\text{mm}^2$ 时扫描所得三组扫描数据进行ADC值测定, 结果显示b值500组与b值800组、b值500组与b值1000组进行比较, 其间存在统计学显著性差异( $P<0.05$ ), 而b值800组与b值1000组的ADC均值间比较并无统计学显著性差异( $P>0.05$ )。

b值分别为 $500\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $800\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $1000\text{s}/\text{mm}^2$ 时扫描所测出的病灶ADC均值分别为 $1.1416\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 、 $0.9258\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 、 $0.8668\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 。从表中可看出, 随着b值的增大, 病灶的ADC均值呈缩小趋势。此外, 随着b值的增大, 其扫描时间增加, DWI图中病灶的空间分辨率渐减低, 图像存在不同程度的扭曲、变形, 图像信噪比渐下降。见图1-5, 图7-9。

综上所述, b值为 $800\text{s}/\text{mm}^2$ 时进行DWI扫描较为合理, 既利于病灶的准确显示, 又不致于过多增加扫描时间及降低图像的信噪比, 见表1-2。

## 2.2 不同b值下病变ADC值与

**Ki-67表达的相关性** 从表2中可见, b值取值不同的三组ADC均值分别与Ki-67表达的相关性进行统计学分析, 结果显示其间均无统计学显著性差异( $P>0.05$ ), 表明病灶ADC值大小与其Ki-67蛋白表达高低间并无明显的直接关联。肿瘤ki-67表达见图6、图10。

## 3 讨 论

乳腺疾病影像诊断已从单纯解剖形态学的研究向形态与功能并重的方向发展, 如MRI(magnetic resonance imaging, MRI)弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI), 可在细胞和分子水平检测病变特征, 从而在乳腺癌的早期诊断、术前生物学行为评价和预后评估等方面凸显优势。DWI是唯一能够检测活体组织内水分子弥散运动的非侵入性功能成像检查方法。在DWI中通常以表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC值)来描述组织中水分子弥散的快慢, 不同组织的扩散系数不同, 扩散系数在病理情况下发生变化是DWI的成像基础。ADC值降低, 在DWI上呈高信号, ADC值越高, 其信号强度下降。目前报道的b值范围多为 $500\sim 2000\text{s}/\text{mm}^2$ , 在b值小于 $400\text{s}/\text{mm}^2$ 的情况下, b值越低, 越偏重于T2WI像, 图像的信噪比越

表1 不同b值下病灶ADC值均值( $\bar{x}\pm s$ )及其差异性

组别	ADC均值( $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ )	P值
b值500	$1.1416\pm 0.1514$	0.000 <sup>①</sup>
b值800	$0.9258\pm 0.1260$	0.071 <sup>②</sup>
b值1000	$0.8668\pm 0.1267$	0.000 <sup>③</sup>

注: ①: b值500组与b值800组比较; ②: b值800组与b值1000组比较; ③: b值500组与b值1000组比较

表2 病灶ADC均值( $\bar{x}\pm s$ )与Ki-67表达的相关性

组别	ADC均值( $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ )	Ki-67表达阳性细胞比(%)	r值	P值
b值500	$1.1416\pm 0.1514$	$25.14\pm 14.63$	-0.21	0.225
b值800	$0.9258\pm 0.1260$	$25.14\pm 14.63$	-0.18	0.301
b值1000	$0.8668\pm 0.1267$	$25.14\pm 14.63$	-0.134	0.441

高,但对水分子弥散运动的检测不敏感;取b值大于500s/mm<sup>2</sup>才能消除血流灌注对DWI的影响,b值越高,对水分子的弥散越敏感,越偏重于弥散加权像<sup>[3,4,5,6]</sup>。研究表明,在病理情况下,细胞外间隙、细胞密度等的变化将导致组织的扩散系数(ADC值)发生变化,ADC值与细胞密集程度呈线性负相关。由于恶性肿瘤细胞增殖快,细胞排列密集、细胞密度高、细胞膜对水分子吸附阻挡作用等使水分子弥散受限,从而导致其ADC值降低,在DWI图像上表现为明亮高信号。

本研究对35例早期乳腺癌患者行DWI检查,病灶均表现为高信号,但在b值取值不同的情况下,其ADC均值亦不同。随着b值的增大,其ADC值呈缩小趋势。本研究结果显示,b值分别为500s/mm<sup>2</sup>、800s/mm<sup>2</sup>、1000s/mm<sup>2</sup>时所测出的病灶ADC均值分别为1.1416×10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s、0.9258×10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s、0.8668×10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s。以上三组数据进行两两比较,结果显示b值为800s/mm<sup>2</sup>时与b值为1000s/mm<sup>2</sup>时扫描后测得ADC值间无统计学显著性差异,其余两种不同b值取值下的ADC值间均存在统计学显著性差异。此外,随着b值的增大,其扫描时间增加,DWI图中病灶的空间分辨率渐降低,图像存在不同程度的扭曲、变形,图像信噪比下降。本研究结果表明,b值取为800s/mm<sup>2</sup>时进行DWI扫描较为合理,既保证了图像质量,较好显示病灶,又不致于过多地增加扫描时间,与陈欣<sup>[3]</sup>等的研究结论相一致。研究表明,若病灶ADC值低至0.9258×10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/s时应提示早期乳腺癌的可能。

Ki-67蛋白是与细胞增殖相关的核抗原,是近年来多数研究认为能较有效评估肿瘤细胞增殖活性的较为肯定的重要标志物,与肿瘤恶性程度呈正比,是乳腺

癌诊断和预后判断的一项重要指标<sup>[7,8,9]</sup>。研究表明,在多种实体恶性肿瘤中Ki-67表达远高于正常组织,能可靠而迅速地反映恶性肿瘤的增殖率,并与恶性肿瘤的发展、转移及预后有关,DWI与Ki-67表达具有一定的相关性<sup>[10,11,12]</sup>。

本研究结果显示,所有病例的术后肿瘤组织Ki-67表达均呈阳性表现,其阳性细胞表达率高低不等,见图6、10。在b值分别为500s/mm<sup>2</sup>、800s/mm<sup>2</sup>、1000s/mm<sup>2</sup>时扫描后所测出的病灶ADC均值与术后病变组织的Ki-67表达高低间进行统计学相关分析,其间均无统计学显著性差异,也就是说早期乳腺癌组织的ADC值大小与其Ki-67蛋白表达间并无明显的直接关联,ADC值的高低并不能直接反映早期乳腺癌恶性程度,与高缙等<sup>[13]</sup>、Kim等<sup>[14]</sup>、Jeh<sup>[15]</sup>等的研究结果相一致。本研究结果再次表明,ADC值的高低并不能反映处于早期阶段的肿瘤组织的恶性程度高低,对早期乳腺癌的治疗方案的制定并无实际临床指导作用。

由于本组35例早期乳腺癌患者术后病理均为浸润性导管癌,病例样本量不大,且组织学类型较单一,其它组织学类型及处于中晚期阶段的乳腺恶性肿瘤ADC值与ki-67表达间是否存在一定的相关性尚不知,有待于将来进一步研究。

### 参考文献

[1]何子元,火树尧,徐开野.早期乳腺癌的X线表现(附40例报告)[J].临床放射学杂志,2001,20(1),11-13.  
 [2]唐利立,夏婷.乳腺癌癌前病变及早期乳腺癌诊断与治疗[J].中国普通外科杂志,2008,17(5):477-479.  
 [3]陈欣,闰锐,康华峰,等.不同扩散梯度因子值的乳腺MR扩散加权成像对比研究[J].中华放射学杂志,2009,43:356-359.  
 [4]顾雅佳,冯晓源,唐峰,等.乳腺肿瘤的MRI扩散特征及参数选定[J].中华放射学杂志,2007,41:451-456.

[5]王双玉,段青.3.0T磁共振扩散加权成像在乳腺良恶性疾病鉴别诊断中的价值[J].中国CT和MRI杂志,2009,7(4):18-21.  
 [6]张海燕,汪秀玲.磁共振动态增强及扩散加权成像在乳腺癌中的应用[J].中国CT和MRI杂志,2014,12(7):114-117.  
 [7]黄海燕,黄爱民,高美钦,等.生存素与Ki-67在乳腺癌的表达及临床病理意义[J].福建医科大学学报,2006,40(2):143.  
 [8]李金峰,孙素莲,杨蔚,等.p185、p170、Ki-67和CD44V6的表达与原发乳腺癌预后的关系[J].癌症进展,2003,1(1):57-60.  
 [9]李红智,王宗敏,谢丽微,等.C-erbB-2,PCNA和Ki-67在乳腺癌中的表达及临床意义[J].中国现代医学杂志,2002,12(10):51-53.  
 [10]王红梅,魏尚典,陈新文.Ki-67在乳腺癌中的表达及临床意义[J].中国普通外科杂志,2012,21(5),616-618  
 [11]Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah NG, et al. Prognostic significance of immunohistochemically localized biomarkers in stage II and stage III breast cancer: a multivariate analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2000,7(4):305-311.  
 [12]De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, 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]高缙,张培功,姜兴岳.磁共振扩散加权成像与Ki-67增殖指数的相关性研究.当代医学,2011,17(252),124-125.  
 [14]Kim SH, Cha ES, Kim HS, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2009, 30(3):615-620.  
 [15]Jeh SK, Kim SH, Kim HS, et al. Correlation of the apparent diffusion coefficient value and dynamic magnetic resonance imaging findings with prognostic factors in invasive ductal carcinoma[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2011, 33(1):102-109.

(本文图片见封二)

(本文编辑:张嘉瑜)

【收稿日期】2015-08-04