

论 著

乳腺癌DCE-MRI影像表现与VEGF、Her-2表达水平的关系研究*

广东省农垦中心医院放射科

(广东 湛江 524002)

朱辉严 湛力群 许平
谢磊

【摘要】目的 分析乳腺癌患者的术前动态增强磁共振成像(DCE-MRI)特点,探究其与血管内皮生长因子(VEGF)、人表皮生长因子受体-2(Her-2)表达水平的关系。**方法** 52例乳腺癌患者行术前DCE-MRI扫描,分析其影像学特征,并检测术后切除肿瘤组织VEGF、Her-2表达情况,分析其与病灶MRI特点的关系。**结果** 乳腺癌MRI特点为边缘多呈毛刺或不规则状、边界模糊,形态多不规则或分叶状,部分病灶出现坏死,呈不均匀或环形强化;大多病灶T1W1呈略低信号,抑脂T2W1呈不均匀性高信号,注射对比剂增强扫描后信号明显均匀或斑驳样不均匀强化或环形强化;VEGF阳性表达率80%,Her-2阳性表达率76.67%;VEGF与乳腺癌MRI边缘毛刺($r=0.451, P=0.013$)和早期边缘强化($r=0.843, P=0.001$)呈显著正相关;Her-2与乳腺癌MRI病灶内部信号环形强化呈显著正相关($r=0.451, P=0.034$)。**结论** 乳腺癌DCE-MRI影像表现与VEGF、Her-2表达具有一定相关性,MRI评估乳腺癌治疗和预后具有一定参考价值。

【关键词】 乳腺癌; DCE-MRI; VEGF; Her-2

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【基金项目】 2014年度湛江市非资助科技攻关计划项目(2014B01016)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.06.023

通讯作者: 朱辉严

Study on the Relationship Between DCE-MRI Findings and Expression Levels of VEGF and Her-2 in Breast Cancer*

ZHU Hui-yan, CHEN Li-qun, XU Pin et al., Department of Radiology, Guangdong Nongken Central Hospital, Zhanjiang 524002, Guangdong Province, China

[Abstract] Objective To analyze the dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) findings of patients with breast cancer before operation, and explore the relationship with expression levels of human vascular epidermal growth factor (VEGF) and human epidermal growth factor receptor -2 (Her-2). **Methods** DCE-MRI scan was performed in 52 patients with breast cancer before operation, and the imaging findings were analyzed. The expression of VEGF and Her-2 was detected, and the relationship with MRI was analyzed. **Results** MRI findings of breast cancer included edges in burr or irregular shape, fuzzy boundaries, irregular or lobulated shape, some lesions with necrosis, inhomogeneous or circular enhancement; Most of the tumors showed slightly low signal on T1W1, and inhomogeneous high signal on fat suppression T2W1. After injection of contrast agent, the enhanced scan showed obviously homogeneous or mottled inhomogeneous or circular enhancement; The positive expression rate of VEGF was 80%, and the positive expression rate of Her-2 was 76.67%; VEGF was significantly positively correlated with MRI burr ($r=0.451, P=0.013$) and early edge enhancement ($r=0.843, P=0.001$) in breast cancer, and Her-2 was significantly positively correlated with MRI internal necrotic lesions ($r=0.451, P=0.034$). **Conclusion** There is certain correlation between DCE-MRI findings of breast cancer and the expression of VEGF and Her-2, and MRI is of certain reference value in the treatment and prognosis of breast cancer.

[Key words] Breast Cancer; DCE-MRI; VEGF; Her-2

磁共振动态增强成像(DCE-MRI)为乳腺癌常见影像学检查方法,敏感度极高,可反映病灶微血管增生情况,进而反映肿瘤病理学情况^[1]。研究显示,MRI影像学特征与癌症相关因子表达具有相关性,但目前国内相关研究样本不多,癌症相关因子与MRI征象相关各不相同^[2]。本研究探讨血管内皮生长因子(VEGF)、人表皮生长因子受体-2(Her-2)表达与乳腺癌患者术前DCE-MRI影像学特征关系,旨在为乳腺癌治疗提供基础研究资料,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年1月至2016年5月于我院接受手术治疗的52例乳腺癌患者进行研究。纳入标准:穿刺活检或术后病理学检测确诊为乳腺癌者;初诊患乳腺癌,均行乳腺癌根治术治疗者;入院前未行其他抗肿瘤治疗者。排除标准:合并其他恶性肿瘤者;合并重要器官病变者;乳腺癌复发者;重要资料不全者;妊娠及哺乳期妇女。本研究52例患者均为女性,年龄25~65(48.94±6.26)岁,病程1~3(2.31±0.68)年,其中浸润性导管癌42例,原位导管癌4例,浸润性小叶癌3例,其他类型乳腺癌3例。本研究经我院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 DCE-MRI扫描

1.2.1 检查设备:采用西门子MAGNETOM ESSENZA 1.5T超导型磁共振成像系统,自带后处理工作站及乳腺动态增强分析软件。

1.2.2 检查前准备：嘱患者平静呼吸，去除颈部及胸部金属异物，暴露双侧乳房。

1.2.3 检查方法：检查线圈选择乳腺专用相控阵表面线圈，患者取俯卧位，将双侧乳腺置于线圈中心，固定牢固。定位中心选择双侧乳头连线中点，依从按照以下顺序扫描：①反转恢复预备脉冲磁化准备的快速自选回波T2W1序列，对脂肪抑制进行扫描，参数设定包括T1 230ms，TE 61ms，TR 6000ms；②激发三维快速小角度成像T1W1序列扫描，参数调整为 TE 2.63ms，TR 6.7ms，层数88，层厚1.2~1.5mm，反转角度12°；③进行弥散加权序列扫描，参数调整为TE 78ms，TR 5200ms，层厚4mm，b值0、400和800；④采用三维快速小角度成像（FLASH-3D）脂肪抑制T1W1序列进行动态增强扫描，扫描参数为TE 1.4ms，TR 4.0ms，层数160，层厚0.9mm，矩阵160，视野340×340mm²，FA 6；扫描时间64s/次，扫描重复次数6次，在第一次和第二次扫描间隔20s注入对比剂，增强扫描对比剂使用的是Gd-DTPA，使用剂量为0.2mmol/kg。使用方法为经前臂静脉注入。

1.3 图像处理和分析 MRI扫描完成后，观察图像肿瘤边缘、形态、内部强化等特征，制作时间-型号强度曲线；依据Kuhl标准^[3]，将时间-型号强度曲线分为I型、II型和III型，其中I型属于流入型，强化扫描后不见高峰，信号强度呈渐进型和持续型强化；II型属于平台型，注射对比剂后150~210s信号强化，早期高峰强化率≥90%高峰后持续信号强化持续存在；III型属于流出型，信号高峰发生在注射对比剂后150s，信号强化下降>10%。

1.4 乳腺癌组织VEGF和Her-2表达 将手术切除新鲜肿瘤组织进行免疫组化染色，观察VEGF和Her-2表达情况，选取每张染色较好区域使用显微镜(SP×200)连续观察10个视野，计算阳性细胞百分比，结果判定^[4]，确定表达结果，阴性(-)：完全无着色或着色癌细胞≤10%；弱阳性(+):着色癌细胞>10%，呈微弱和(或)不完整着色；中阳性(++):着色癌细胞>10%，着色程度呈弱-中等，完整性着色；强阳性(+++):着色癌细胞>10%，着色程度强而完整。

1.5 数据分析 数据分析采用SPSS19.0软件，计数资料以率(%)表示，采用 χ^2 检验，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验或非参数检验，相关性分析采用Spearman等级相关分析，以P<0.05为显著有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌MRI影像学特点 MRI扫描结果显示，乳腺癌影像学特点多呈现为边缘毛刺、边界模糊，形态不规则，呈圆形或椭圆形结节、分叶状，部分病灶出现坏死，呈不均匀强化或环形强化；大多数乳腺癌病灶T1W1呈略低信号，FS-T2W1呈不均匀性高信号，注射对比剂增强扫描后信号

明显均匀或斑驳样不均匀强化或环形强化(图1-5)。52例患者共发现60个癌灶，癌灶形态：圆形或椭圆形4例(6.67%)，分叶状24例(40%)，不规则状32例(53.33%)；癌灶边缘：光滑2例(3.33%)，不规则19例(31.67%)，毛刺39例(65%)；病灶内部强化信号：均匀强化6例(10%)，不均匀强化12例(20%)，环形强化42例(70%)；时间-型号强度曲线类型I型2例(3.33%)，II型20例(33.33%)，III型38例(63.34%)。

2.2 癌组织VEGF、Her-2表达情况 60个癌灶组织中，VEGF阳性表达率80%，Her-2阳性表达率76.67%，其中VEGF弱阳性率48.33%，中阳性率18.33%，强阳性率13.34%，Her弱阳性率45%，中阳性率16.67%，强阳性率15%。见图6-7和表1。

2.3 乳腺癌MRI与VEGF、Her-2表达相关性分析 结果如表2中，VEGF与乳腺癌MRI边缘毛刺($r=0.451, P=0.013$)和早期边缘强化($r=0.843, P=0.001$)呈显著正相关；Her-2与乳腺癌MRI病灶内部信号环形强化呈显著正相关($r=0.451, P=0.034$)。

3 讨论

乳腺癌属于血管依赖性癌，肿瘤组织的生成、发展和扩

表1 癌组织VEGF、Her-2表达情况

癌症相关因子	n	(-)	(+)	(++)	(+++)
VEGF	60	12 (20%)	29 (48.33%)	11 (18.33%)	8 (13.34%)
Her-2	60	14 (23.33%)	27 (45%)	10 (16.67%)	9 (15%)

表2 乳腺癌MRI与VEGF、Her-2表达相关性分析

MRI特征	VEGF		Her-2	
	r	P	r	P
形态不规则	0.246	0.234	0.365	0.136
边缘毛刺	0.451	0.013	0.354	0.159
病灶内部信号环形强化	0.357	0.234	0.451	0.034
早期边缘强化	0.843	0.001	0.156	0.214

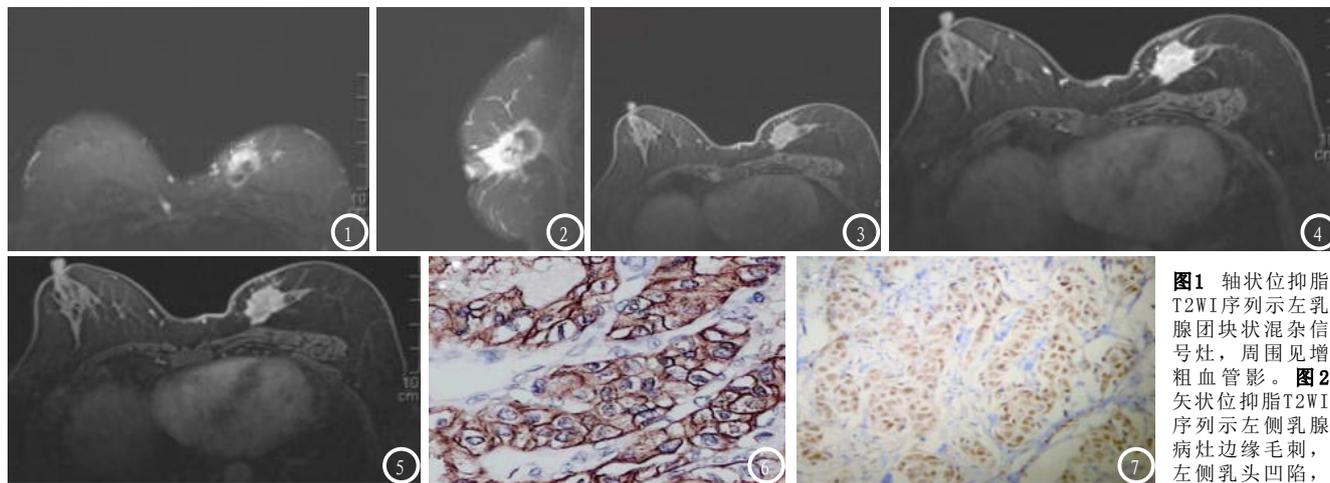


图1 轴状位抑脂T2WI序列示左乳腺团块状混杂信号灶,周围见增粗血管影。图2 矢状位抑脂T2WI序列示左乳腺病灶边缘毛刺,左侧乳头凹陷,

癌灶后部与胸大肌局部粘连。图3 轴状位抑脂T1WI序列平扫示左侧乳腺癌灶呈中等信号,癌灶周围乳房皮肤凹陷、增厚。图4 FLASH-3D抑脂T1WI序列早期显示左侧乳腺癌灶呈不均匀性强化信号,灶周见点状强化血管。图5 FLASH-3D抑脂T1WI序列晚期显示左侧乳腺癌灶强化信号较早期减退。图6 乳腺浸润性导管癌VEGF阳性表达(SP×200)。图7 乳腺浸润性导管癌Her-2阳性表达(SP×200)。

散转移均靠复杂的微血管供应系统支持, DCE-MRI可反映肿瘤形态学变化, 还可显示病灶微血管增生情况, 进而反映肿瘤病理学情况, 敏感度极高, 优势显著^[1,5]。肿瘤发展过程由多基因参与调控, 抑癌基因失活、癌基因激发、癌相关蛋白过表达、失表达等均为肿瘤发展进程的重要机制^[6]。VEGF和Her-2是反映肿瘤血管生成的指标类因子, 均是反应乳腺癌预后的因素, 参与恶性肿瘤发生发展过程^[7]。

本研究中, 通过对我院52例乳腺癌患者行术前DCE-MRI扫描, 发现MRI影像表现与VEGF、Her-2表达具有一定相关性。VEGF可促进血管内皮生长, 为肿瘤血管增生的主要促成因素, 是乳腺癌发生、发展、浸润、转移的基础, 可促进肿瘤血管内皮细胞迁移和血管通透性, 为目前最为敏感、特异的血管诱导因子^[7]。研究中, VEGF表达与MRI边缘毛刺呈显著正相关, 病理认为, 乳腺癌间质纤维组织增生相关, 间质纤维化呈放射状扩增进入周围脂肪组织, 提示肿瘤浸润^[7,8]。术中切除肿瘤组织免疫组化结果显示, VEGF高表达, 说明乳腺癌MRI边

缘毛刺提示肿瘤血管增生活跃, 肿瘤恶化、侵袭性增高。早期边缘强化反应乳腺癌病变强化快慢和强化程度, 由时间-信号强度曲线显示, 反应肿瘤血管密度和灌注情况, 研究中, 乳腺癌患者时间-信号强度曲线多为III型, 与Vetman等^[9]研究结果类似, 属于流出型增强方式, 说明肿瘤血管密度和灌注增加, 病变加重, 而与此对应的VEGF呈高表达, 提示MRI时间-信号强度曲线可有效反应乳腺癌微血管密度和灌注情况, 与王美芹^[10]等研究结果一致。然而不同专家研究结果不尽相同, 如许道洲等^[11]研究显示, VEGF与乳腺癌时间-信号强度曲线无相关性, 推测原因, 可能与不同乳腺癌患者病情、样本数量、仪器、检测方法等不同有关。Her-2为乳腺癌研究较为透彻的基因, 是乳腺癌独立预后因素。现有研究表明, 超过30%的肿瘤患者均具有Her-2过表达, 而在正常组织不表达或微量表达^[12]。当人体受到某些因素刺激后, 肿瘤基因被激活, 引起肿瘤发生, Her-2在乳腺癌激活比较常见, 主要通过基因扩增和过表达, 进而转录翻译成相应蛋白质, 参与肿瘤增生过程^[13]。研究中, Her-2表达与乳

腺癌MRI病灶内部环形强化呈显著正相关, 说明MRI病灶内部环形强化影像学特征可反映病灶坏死和肿瘤侵袭情况。Slamon等^[14]首次报道显示Her-2基因的过表达可引起乳腺癌肿瘤复发和预后变差, Her-2过表达可诱导VEGF表达, 诱导肿瘤血管生成。Her-2与乳腺癌MRI信号环形强化有关, 可能与Her-2促进VEGF过表达, 促使血管边缘化迅速增生, 微血管密度增加, 肿瘤周边组织增生活跃, 故MRI扫描出现早期环形强化, 而肿瘤中心血管相对较少, 加之内部初选局部病变、坏死等, 使中心型号强化延迟, 或强化不显著, 所以MRI环形强化提示肿瘤边缘增殖扩散加剧, 边缘微血管增殖快速, 密度增高^[15], 与孟欣等^[8]研究结果一致。

综上所述, 乳腺癌DCE-MRI影像表现与VEGF、Her-2表达具有一定相关性, MRI评估乳腺癌治疗和预后具有一定参考价值。

参考文献

- [1] 朱辉严, 谌力群. 乳腺癌DCE-MR征象分析及其与微血管密度的关系研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(5): 71-74.
- [2] 张志元, 于小平, 张文华, 等. MRI

- 和全数字乳腺钼靶机对乳腺癌诊断价值的比较[J]. 医学临床研究, 2012, 29(9): 1784-1787.
- [3] Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions[J]. *Radiology*, 1999, 211(1): 101-10.
- [4] 杨丽, 时高峰, 刘辉, 等. 乳腺癌磁共振特征与HER-2表达的相关性[J]. *肿瘤防治研究*, 2013, 40(11): 1070-1073.
- [5] 聂薇薇, 程娟娟. 乳腺癌钼靶X射线征象与血清相关肿瘤标志物、MMP-9相关关系研究[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2016, 13(1): 79-81.
- [6] 崔玉洁, 张凯, 苏同义, 等. 乳腺癌分子靶向治疗研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2014, 26(1): 95-98.
- [7] 张玉洲, 赵芳, 徐高磊, 等. ER、PR、Her-2与VEGF在乳腺癌组织中的表达及其相互关系的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(2): 28-31.
- [8] 孟欣, 任瑞美. 动态增强磁共振与乳腺癌分子亚型血管生成的相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(12): 806-811.
- [9] Veltman J, Stoutjesdijk M, Mann R, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast: the value of pharmacokinetic parameters derived from fast dynamic imaging during initial enhancement in classifying lesions[J]. *European Radiology*, 2008, 18(6): 1123-1133.
- [10] 王美芹, 董珉, 徐新宇. 乳腺癌MRI表现与免疫组化相关性的初步研究[J]. *医学影像学杂志*, 2010, 20(8): 1130-1133.
- [11] 许道洲, 罗树彬. 乳腺癌磁共振及病理特征与血管内皮因子研究[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2010, 16(4): 285-289.
- [12] 赵丽娟, 张晓红, 张珍, 等. 乳腺癌ER、PR、pS2、Her-2、Ki67表达与新辅助化疗疗效的相关性研究[J]. *西部医学*, 2010, 22(4): 702-704.
- [13] 李敏, 秦东京, 曹新山, 等. 乳腺癌动态增强MRI定量参数与Her-2相关性研究[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(4): 586-588.
- [14] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. [J]. *Cancer Research*, 1987, 37(2): 445-450.
- [16] 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.

(本文编辑: 姜梅)

【收稿日期】2017-04-30

(上接第 49 页)

- [7] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1-15.
- [8] 赵静茹, 努尔兰, 文智. 多层螺旋CT对术前非小细胞肺癌分期的诊断价值[J]. *中国医学影像学杂志*, 2015, 23(9): 682-685.
- [9] Luo Y, Dong Z, Chen J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumours: correlation between MSCT features and pathological classification[J]. *European Radiology*, 2014, 24(11): 2945-2952.
- [10] 吴树材, 范开琴. 螺旋CT血管造影应用于中央型肺癌纵隔、肺门血管肿瘤侵犯诊断临床价值分析与研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2015, 13(4): 36-38.
- [11] 庞彬, 苏雪娟. 肺癌术前多层螺旋CT增强扫描价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2010, 24(12): 1214-1215.
- [12] 马泓智, 冯凌, 李平栋, 等. 中晚期喉癌颈淋巴结转移规律相关因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(7): 542-547.
- [13] 张映辉, 赵宇, 张林, 等. MSCT对T1和T2期非小细胞肺癌患者纵隔淋巴结转移的诊断意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(15): 961-963.

(本文编辑: 汪兵)

【收稿日期】2017-05-09