

· 胸部疾病 ·

乳腺癌的MRI征象与bcl-2、p53表达的相关性研究*

中山大学附属东莞东华医院放射科 (广东 东莞 523110)

李 刚 曾仲刚 覃达贤 高峰花 陈协辉 钱会绒 陈 科

【摘要】目的 探讨乳腺癌的MRI征象与bcl-2、p53表达的相关性。**方法** 对25例乳腺癌和26例乳腺良性肿块的患者术前进行了MRI检查(平扫、DWI及增强),对MRI征象,如病灶的形态、边缘、早期强化、ADC值、强化曲线类型及淋巴结转移进行了分析。术后标本采用免疫组织化学(S-P)法,测定bcl-2、p53表达的情况。然后分析其病变的MRI征象与bcl-2、p53表达的相关性。**结果** 乳腺癌的MRI征象(不规则或毛刺形状、较低ADC值、强化曲线II及III类型、淋巴结转移)与bcl-2的表达明显负相关($P < 0.01$),与p53的表达呈正相关($P < 0.01$)。**结论** 乳腺癌MRI的征象与bcl-2、p53的表达密切相关,可以间接地反映乳腺癌的某些分子生物特性,有助于指导临床治疗及预后的评估。

【关键词】 乳腺癌; 磁共振; bcl-2; p53

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【基金项目】 东莞市医疗卫生科技计划项目: 20131051010255

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2016.01.006

Correlative Study of MRI Features and Expression of bcl-2, p53 in Breast Carcinoma*

LI Gang, ZENG Zhong-gang, QIN Da-xian, et al., Department of Radiology, Dongguan Tung Wah Hospital Affiliated of Sun Yat-sen University, Dongguan 523110, Guangdong Province, China

[Abstract] Objective To investigate the relationship between MRI features and expression of bcl-2, p53 in breast carcinoma.

Methods In 25 cases with breast cancer and 26 cases of benign breast tumor patients with preoperative MRI examination (plain scan, DWI and enhanced), MRI findings of lesions, such as morphology, edge, early intensive, ADC value, enhancement curve type and lymph node metastasis were analyzed. The immunohistochemical (S-P) method was used to test the expression of bcl-2, p53 in postoperative samples, then analyzed the relationship of MRI features and expression of bcl-2, p53 of the lesions. **Results** The MRI features of breast cancer (irregular or burr shape, lower ADC, enhancement curve and type II and III, lymph node metastasis) were significantly negatively correlated with the expression of Bcl-2 ($P < 0.01$), and significantly positively correlated with the expression of p53 ($P < 0.01$). **Conclusion** MRI signs of breast cancer is closely correlated with the expression of bcl-2, p53, may indirectly reflect certain molecular biological characteristics of breast cancer, help to guide the clinical treatment and prognostic evaluation.

[Key words] Breast Cancer; MRI; Bcl-2, p53

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率逐年升高,严重威胁女性的生命与健康。随着乳腺癌发病率的增高,人们对其诊断和治疗也越来越重视,本研究进行乳腺癌MRI征象与bcl-2、p53表达的相关性分析,探讨MRI征象与乳腺癌分子生物学特性的关系,为指导临床治疗及预后评估提供帮助。

1 材料与方法

1.1 一般资料 2012~2015年我院肿瘤外科收治的51例乳腺肿块患者,入院诊断为乳腺癌或良性

肿块,术前进行了MRI检查,检查后一周内进行肿块切除。手术后肿块先做常规病理,然后做S-P免疫组化。患者均为女性,年龄31~65岁,平均41.5岁。病人手术前未进行任何抗肿瘤治疗。

1.2 MRI扫描技术 检查用Siemens Magnetom Trio Tim 3.0T超导型磁共振扫描仪。患者俯卧位,乳腺自然悬垂于乳腺线圈孔穴中。平扫,采用三维快速自旋回波序列(3D TSE)。动态增强用并行采集技术,快速小角度激发三维动态成像序列(dynamic three dimensional fast low-angle shot sequence)抑脂轴位T1WI,条件(TR 4.23ms、

作者简介:李刚,男,同济医科大学硕士,副主任医师,医技教研室主任。擅长神经系统CT、MRI及乳腺MRI诊断。

通讯作者:李刚

TE 1.57ms、层厚0.9mm、层间距0.2mm、视野340mm×340mm、矩阵448×332),反复扫描6个时相,每个时相扫描约60s,第1个时相相当于平扫,其与第2个时相间隔约20s。期间用高压注射器将Gd-DTPA通过手臂静脉注入,速率2.5ml/s,12s内注完,然后以同样速率注射生理盐水20ml。

1.3 MRI病灶征象分析 ①直接征象: MRI图像上的乳腺病灶位置、数目、形状(分为圆形或椭圆形、不规则或毛刺)、病灶边界(清除或模糊)及病灶信号(高低、均匀或不均匀)。②弥散成像(DWI), b值取0s/mm²和800s/mm²。在工作站,从ADC图像选取病灶实质中的感兴趣区(ROI),测量病灶的ADC值,测量面积≥2mm²,每个病灶测量3次以上,取平均值。ADC值大于和等于1.01×10⁻³mm²/s为一组,小于1.01×10⁻³mm²/s为一组^[1,2]。③信号的强化率:信号的强化率(E)=[(Sic-SI)/SI]×100%,其中SI、Sic分别为增强后每个期相采集相对应的强化率。一般将1min左右的信号强化率作为早期强化率,也可以选择E2作为早期强化率。④信号强度-时间(SI-T)曲线:在工作站上用Functool软件,在病变实质部位选取适当的感兴趣区(ROI),自动绘制病灶的SI-T曲线,按其形态分为三型: I型(渐进型),为持续渐进强化; II型(平台型),早期明显强化,其中晚期信号升高或降低不超过10%; III型(廓清型),早期强化明显,到达峰值后,信号降低迅速,降低幅度大于峰值信号强度的10%。

上述患者的MRI形态学特征、ADC值及动态增强数据由2名有乳腺诊断经验的放射科医师采用盲法判定,如果观点不同则通过讨论取得共同意见。

1.4 免疫组化 均采用S-P方法,试剂盒均来自福建迈新生物技术开发有限公司。结果判断:阳性结果表现为棕黄色或棕褐色颗粒,不同生物学指标在细胞中的着色部位不同。每张切片随机取3个高倍视野计算阳性细胞数,以其平均值定义为该肿瘤的阳性细胞百分比。

p53阳性细胞多数为核内棕黄色或棕褐色颗粒,少数为较弱的细胞质内着色; bc1-2阳性细胞为胞浆内棕黄色或棕褐色颗粒。根据切片中阳性细胞百分比将其分为阳性和阴性:阳性细胞数<50%为阴性(-),阳性细胞数≥50%为阳性(+)

1.5 统计学方法 用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析,乳腺癌的MRI征象与bc1-2、p53表达的关系用Spearman等级相关分析,并进行Logistic回归分

析,以P<0.05为有显著性统计学意义。

2 结 果

手术结果有51个肿块,病理结果:乳腺良性肿块共26例,包括15例纤维腺瘤,5例乳腺囊性增生病,3例乳状瘤,3例炎性肉芽肿。乳腺癌25例,包括6例导管内癌,17例浸润性导管癌,2例小叶浸润癌。51个肿块中,直径≥30mm的有24个,直径<30mm的有27个。有9例乳腺癌患者病理证实腋窝淋巴结有转移。51个肿块的形态,圆形或椭圆形23个,分叶或不规则形28个; ADC值大于或等于1.01×10⁻³mm²/s有24个,小于1.01×10⁻³mm²/s有27个。DCE-MRI早期强化≥100%的有48个, DCE-MRI早期强化<100%的有3个。51个肿块的DCE-MRI曲线类型, I型(渐进型)19个, II型(平台型)26个, III型(廓清型)6个。51个肿块中,34个bc1-2阳性表达,17个p53阳性表达。

从表1比较中可见,乳腺癌的MRI征象表现多为:不规则或毛刺, ADC值较低(小于1.01×10⁻³mm²/s),增强曲线为II或III型,乳腺良性肿块MRI征象多表现为圆形或椭圆形, ADC值较高(≥1.01×10⁻³mm²/s),增强曲线为I型。两两相比有显著性差异, P均小于0.05。

圆形或椭圆形与不规则或毛刺的肿块bc1-2蛋白表达有显著性差异, P=0.001,正相关。24例ADC值大于和等于1.01×10⁻³mm²/s与27例ADC值小于1.01×10⁻³mm²/s的bc1-2表达有显著性差异, P=0.02,正相关。DCE-MRI早期强化≥100%与<100%的bc1-2表达无显著性差异及相关性。DCE-MRI的曲线类型越高,与bc1-2呈负相关。肿块的淋巴结转移无组和有组bc1-2蛋白表达有显著性差异, P=0.02,正相关,见表2。

圆形或椭圆形与不规则或毛刺的肿块p53蛋白表达有显著性差异, P=0.03,负相关。24例ADC值大于和等于1.01×10⁻³mm²/s与27例ADC值小于1.01×10⁻³mm²/s的p53表达有显著性差异, P=0.001,负相关。DCE-MRI早期强化≥100%与<100%的p53表达无显著性差异及相关性, P<0.00。DCE-MRI的曲线类型越高,与p53呈负相关。肿块的淋巴结转移无组和有组p53蛋白表达有显著性差异, P=0.01,正相关,见表3,见图1-8。

3 讨 论

表1 乳腺癌及良性肿块MRI征象的比较

组别	例数	乳腺癌	乳腺良性肿块	χ^2 值	P值
形状					
圆形或椭圆形	23	5	18	12.48	<0.001
分叶或不规则形	28	20	8		
ADC值					
$\geq 1.01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	24	2	22	30.03	<0.001
$< 1.01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	27	23	4		
DCE-MRI早期强化 $\geq 100\%$	48	25	23	3.07	0.08
DCE-MRI早期强化 $< 100\%$	3	0	3		
DCE-MRI的曲线类型					
I型渐进型	19	0	19	29.20	<0.001
II型平台型	26	20	6		
III型廓清型	6	5	1		

表2 bcl-2蛋白表达与肿块MRI征象的关系

组别	例数	bcl-2蛋白表达				χ^2 值	r值	P值
		阳性	阴性	阳性率(%)				
形状	51	34	17					
圆形或椭圆形	23	21	2	91.34	11.44	0.47	0.001	
不规则或毛刺	28	13	15	46.42				
ADC值								
$\geq 1.01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	24	20	4	83.33	5.67	0.33	0.02	
$< 1.01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	27	14	13	51.85				
DCE-MRI早期强化								
$\geq 100\%$	48	31	17	64.58	0.005	-0.01	0.94	
$< 100\%$	3	2	1	66.67				
DCE-MRI的曲线类型								
I型渐进型	19	17	2	89.47	11.51	-0.46	0.003	
II型平台型	26	16	10	61.54				
III型廓清型	6	1	5	16.67				
淋巴结转移								
无	42	31	11	73.81	5.46	0.33	0.02	
有	9	3	6	33.33				

表3 p53蛋白表达与肿块MRI征象的关系

组别	例数	p53蛋白表达				χ^2 值	r值	P值
		阳性	阴性	阳性率(%)				
形状	51	17	34					
圆形或椭圆形	23	4	19	17.39	4.79	-0.31	0.03	
不规则或毛刺	28	13	15	46.43				
ADC值								
$\geq 1.01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	24	2	22	8.33	12.75	-0.5	<0.001	
$< 1.01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	27	15	12	55.56				
DCE-MRI早期强化								
$\geq 100\%$	48	16	32	33.33	0.001	<0.00	1.0	
$< 100\%$	3	1	2	33.33				
DCE-MRI的曲线类型								
I型渐进型	19	0	19	0	18.17	-0.60	<0.001	
II型平台型	26	12	14	46.15				
III型廓清型	6	5	1	83.33				
淋巴结转移								
无	42	9	33	21.43	7.31	-0.38	0.01	
有	9	6	3	66.67				

乳腺癌属于高度异质性肿瘤，肿瘤患者的年龄、临床病理分期、组织学分级、脉管癌栓、PR受体、ER受体、HER-2受体等多种因素均与其预后有关。随着肿瘤分子学的发展，一些新的生物标记物的检出为其判断预后、制订合适的治疗方案提供了更全面的根据，使乳腺癌患者生存率不断提高。

Bcl-2基因蛋白是一个细胞内膜蛋白，定位于核膜及粗面内质网，还有线粒体。bcl-2基因及其表达蛋白可延长细胞的寿命及抑制多种组织细胞的凋亡，所以称为“细胞长寿基因”。有报道其作用机理为：(1)抗氧化剂，调节和阻止氧化作用对细胞部件的破坏。(2)调节细胞膜转运，调控钙离子的浓度分布，通过钙离子激活内源性内切酶和谷氨酰转移酶，从而影响细胞核凋亡的作用。(3)细胞色素C对凋亡有促进作用，bcl-2可以抑制其从线粒体进入细胞浆，从而借助线粒体路径使DNA多处断裂而发生凋亡。(4)保护DNA免受核酸酶的破坏而断裂。(5)还可抑制多种因素引起的细胞凋亡，如：TNF-d、p53、紫外线照射及化疗药物等^[3]。Bcl-2在多种人体组织细胞中有表达，如造血细胞、某些正常上皮(多为为长寿命的细胞)、乳腺癌、前列腺癌、肺癌。bcl-2在不同的肿瘤中表达与其预后有关，但意义差异很大。在慢性淋巴细胞白血病、胃癌、胰腺癌中bcl-2高表达的患者，其预后往往不良^[4-6]。而在乳腺癌患者中，bcl-2基因在乳腺癌中表达率为37.0~75.6%，多数报

道bc1-2的表达与预后良好的相关^[7]，并且bc1-2高表达患者对内分泌反应好，预后也好。研究发现，乳腺癌bc1-2表达与肿瘤的良恶性呈负相关，组织学分级越高，bc1-2表达越低^[8]。bc1-2的表达受雌激素的调节，在ER阳性、PR阳性乳腺癌中往往bc1-2高表达。

p53基因分为两种亚型：野生型和突变型，是一种抑癌基因。p53野生型是促进细胞凋亡的主要因素及重要调节基因，它的作用是当某些细胞内DNA损伤至无法修复时，导致细胞凋亡的发生。而p53突变型不仅没有肿瘤抑制基因的作用，而且部分出现促进肿瘤细胞增殖的作用，与恶性肿瘤的转移、复发及预后不良相关。一系列研究表明，p53野生型对DNA损伤的细胞凋亡是必不可少的调节基因，其机制是当各种原因损伤DNA后，p53野生型首先诱导细胞进入G1期，使细胞增殖受到抑制，利于损伤的DNA修复。损伤的DNA一旦不能被修复，p53野生型就会启动那些诱导细胞凋亡的基因转录，使细胞发生凋亡。当p53基因缺失或发生突变，p53就没有了对细胞的“监视”作用，带有DNA损伤的细胞可以进入S期继续增值，这些有DNA损伤的细胞的遗传特性往往发生改变，使染色体出现畸变，反复增值最终引起细胞发生癌性变^[9]。p53与bc1-2有一定的内在联系，两个重要凋亡基因bc1-2、bax上都有p53的结合点，p53野生型有激活bax转录或控制bc1-2表达的作用，通过p53基因调控介导bc1-2和bax基因表达影响肿瘤的侵袭与转移^[10]。

本研究乳腺癌与良性肿块MRI征象比较中，乳腺癌的MRI征象表现多为：不规则或毛刺，ADC值较低（小于 $1.01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ），增强曲线为II或III型，淋巴结可有转移，乳腺良性肿块MRI征象多表现为圆形或椭圆形，ADC值较高（ $\geq 1.01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ），增强曲线为I型，无淋巴结转移。两两相比其差异有显著性，P均小于0.05。

本研究发现肿块的形状与基因表达的关系：圆形或椭圆形与bc1-2的表达有显著性相关性；不规则或毛刺形与p53的表达有显著相关性，见表3。即乳腺圆形或椭圆形肿块的bc1-2表达较高，p53表达较低；乳腺不规则或毛刺形肿块的bc1-2表达较低，p53表达较高。说明bc1-2和p53与肿瘤的形态及生长方式有内在关系。

本组研究发现乳腺肿块增强曲线的关系，类型的高低，与bc1-2呈负相关，与p53呈正相关，即II、III型增强曲线的乳腺癌肿块bc1-2表达较低，p53表达较高。其原因可能是良性肿块组织血管多少及分布与其

功能相适应，且血管壁内皮细胞及基底膜形态、功能正常，造影剂通过时增强曲线多为I型曲线。乳腺癌由于基因表达异常，影响内部组织学结构，其肿瘤血管较多并且不成熟，血管壁功能不全等原因，造影剂通过时呈“快进快出”的特点，多表现为II、III型曲线。

肿块ADC值与基因表达的关系：机体组织的ADC值反应水分子在磁场中扩散的能力，由于大部分恶性肿瘤的细胞数目较多、极性消失、排列紊乱，其分子间之间间隙缩小，水分子的扩散受到明显限制，其ADC值大部分会降低。本组24例大于和等于 $1.01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 均为良性肿块，27例ADC值小于 $1.01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ，其中25例为乳腺癌，2例为肉芽肿性乳腺炎，本组研究发现ADC值与bc1-2呈正相关，与p53负相关。郇莹莹^[10-12]等研究结果表明TNBC与HER-2过表达型乳腺癌，为乳腺癌的亚型，其病灶形状、边缘、强化方式及ADC值之间有显著性差异（ $P < 0.05$ ），与本组研究结果基本类似。

MRI早期强化率主要反应增强剂缩短组织的T1时间快慢，本研究发现与肿瘤的良恶性没有明显差异和相关性。

淋巴结转移与基因表达的关系：与bc1-2正相关，与p53负相关。可能与bc1-2、p53基因控制乳腺癌肿块生物学行为有关，肿瘤分化较低，细胞容易脱落，引起血管及淋巴管转移。临床经常结合淋巴结转移及组织学分级来评估乳腺癌的分级及预后。

总之，乳腺癌的MRI征象（形状不规则或毛刺、较低ADC值、强化曲线II及III类型、淋巴结转移）与bc1-2的表达明显负相关（ $P < 0.01$ ），与p53的表达呈正相关，因此可以根据乳腺癌MRI征象对乳腺癌的bc1-2、p53的表达、生物学行为进行一定程度的评估，从而有助于指导临床治疗计划的制订和预后的判断。

参考文献

- [1] 彭艳霞, 蔡宏民, 崔春艳等. DWI及动态增强MRI鉴别乳腺病变的对比研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2014, 12(1): 1-4.
- [2] 杨丽, 时高峰, 刘辉等. 乳腺腺病的磁共振影像学特点[J]. 临床放射学杂志, 2014, 33(2): 190-193.
- [3] 赵海山, 赵欣楠, 李艳林等. Bcl-2表达降低对人乳腺癌细胞米托蒽醌敏感性的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 21(4): 712-715.