

# 乳腺癌 TIC II、III型曲线类型及 ADC 值与 Ki-67 相关性研究

赵茹 赵红 邵立巍 郑穗生

**摘要** 目的 探讨乳腺癌 MRI 动态增强曲线(TIC)类型、弥散表现系数(ADC)值与免疫组化标志物 Ki-67 表达的相关性。方法 搜集乳腺病例 43 例,全部行 MRI 动态增强扫描及弥散加权成像(DWI),测其 TIC 类型及其 ADC 值,且所有病例做病理和肿瘤指标 Ki-67 的免疫组化,并统计分析 TIC II、III型曲线类型及 ADC 值与 Ki-67 的表达是否存在相关性。结果 乳腺癌 ADC 值越低,其 Ki-67 表达越高; TIC 曲线类型 III 型者 Ki-67 表达较 II 型者阳性率高。结论 TIC 类型及 ADC 值与 Ki-67 的表达存在一定相关性,可为临床评估乳腺癌预后提供有利依据。

**关键词** 乳腺癌; ADC 值; TIC 曲线; Ki-67

中图分类号 R 445.2; R 737.9; R 446.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)02-0220-04

乳腺癌是好发于女性的最常见恶性肿瘤之一,严重影响女性身心健康。随着乳腺 MRI 检查技术的应用,乳腺癌的检出率正逐步提高,依据弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)及动态增强技术,乳腺癌的诊断正确率达到 89%~91%,特异性达到 80%~85%<sup>[1-2]</sup>。增殖细胞核抗原 Ki-67 在乳腺癌组织中的表达率较高,是现今常用的评估乳腺癌发生、发展及预后的生物学指标<sup>[3]</sup>。该文旨在通过研究乳腺癌动态增强曲线(time-signal intensity curves, TIC)类型及弥散表现系数(apparent diffusion coefficient, ADC)与 Ki-67 的内在相关性,探讨 MRI 技术用于评估乳腺癌预后的可行性。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集安徽医科大学第二附属医院 2012 年 5 月~2013 年 10 月术前行 MRI 检查、术后经病理证实为乳腺癌女性患者 43 例,年龄 29~75 (49.05±10.86)岁,均为单发病灶;其中 39 例浸润性导管癌,2 例浸润性小叶癌,2 例原位癌。MRI 扫描及术前未行任何抗肿瘤治疗。

2014-09-28 接收

基金项目:安徽省高等学院省级自然科学基金(编号: KJ2011Z188)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院放射科,合肥 230601

作者简介:赵茹,女,硕士研究生;

郑穗生,男,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail:

zhengss0509@hotmail.com

**1.2 方法** 采用 Siemens Megnetom Avanto 1.5T 超导型 MRI,乳腺专用相控阵线圈;患者取俯卧位,乳腺自然下垂,利用固定装置加压固定。在肘静脉处建立静脉通道。DWI 序列:采用平面回波成像(echo-planar imaging, EPI)扫描序列及频率选择脂肪抑制技术,同时选用并行采集技术,扩散敏感系数 b 值分别为 0 和 1 000 s/mm<sup>2</sup>。动态增强扫描序列:采用快速小角度激发三维动态成像序列(fast low angle shot three dimensional, FLASH-3D) T1WI 轴面扫描,加脂肪抑制,重复扫描 6 次,每次扫描时间 55 s。对比剂选用钆贝葡胺,剂量 0.15 mmol/kg,经肘静脉注射给药,注射对比剂前先扫 1 次,注射完毕后再开始连续无间隔扫描 5 次。

**1.3 MRI 图像分析** 图像在 Synogo 工作站应用 Siemens Mean Cure 软件,采集连续 6 期病灶的强化信号。在所得图像中对病灶绘制感兴趣区(relevance originality impact, ROI),采用 ROI 为 15 mm<sup>2</sup>,同时 ROI 应尽量避免坏死、囊变及出血等。由 2 名经验丰富的放射诊断医师对病变形态学及 TIC 进行绘制。依据病变强化方式,将 TIC 增强曲线分 3 型:增强后呈持续性强化为 I 型;早期强化明显,中晚期强化程度 < 10% 为 II 型;早期强化明显,中晚期强化减退,且减退 > 10% 为 III 型。有争议的病灶由 2 位医师共同商议处理。

**1.4 免疫组化分析方法** 采用既用型 Ki-67 鼠抗人单克隆抗体(试剂盒购自福州迈新生物技术有限公司),用 Elivision 二步法免疫组织化学染色,阴性对照采用 PBS 代替一抗,肿瘤细胞胞核呈黄色或棕黄色颗粒为阳性细胞,随机取 10 个高倍视野,计数 1 000 个肿瘤细胞的阳性细胞比率。并将 Ki-67 表达分为 5 级, -: 0~5%; +: 5%~25%; ++: 25%~50%; +++: 50%~75%; ++++: 75% 以上。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。所得曲线类型与 Ki-67 值的相关性用秩和检验,所得 ADC 值与 Ki-67 间的相关性用散点图进行分析。

## 2 结果

**2.1 MRI 图像分析** 43 例病灶中所得 ADC 值与

Ki-67 数据及表达的相关性分析所得结果见图 1。本研究所得 II、III 型曲线与 Ki-67 结果见表 1。乳腺癌 TIC II、III 型曲线其 ADC 值与 Ki-67 表达见图 2、3。2 名医师诊断结果一致性约为 90%。

2.2 统计分析结果 乳腺癌 ADC 值与 Ki-67 表达呈负相关性 ( $r_s = -0.697 P < 0.05$ ) ,TIC II、III 型曲线与 Ki-67 的表达差异有统计学意义 ( $Z = -0.24 , P < 0.05$ ) 。

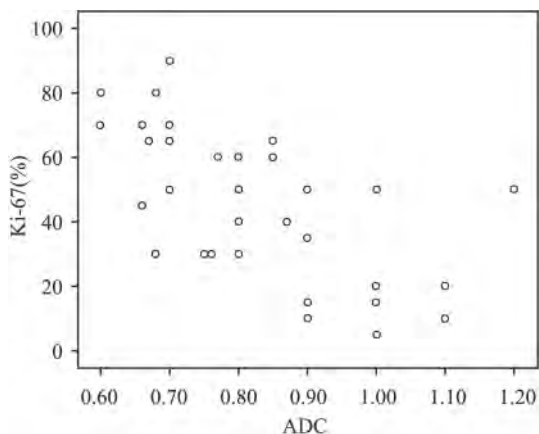


图 1 患者的 ADC 值与 Ki-67 值

表 1 Ki-67 与 II、III 型曲线的相关数据 (n)

Ki-67 曲线类型	(+)	(++)	(+++)	(####)
II	8	10	3	1
III	2	9	8	2

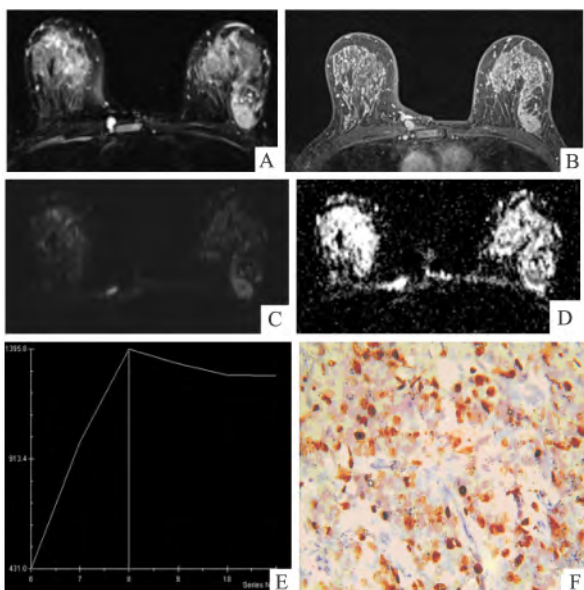


图 2 乳腺癌 TIC III 型曲线其 ADC 值与 Ki-67 表达

A、B: 左乳外象限一类圆形长 T2 信号, 增强后病灶呈不均匀明显强化; C、D: DWI 病灶呈稍高信号, ADC 图病灶呈环形低信号, 值约为  $0.65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ; E: 病灶增强后增强曲线呈 III 型; F: 免疫组化染色(镜下可见该病灶 Ki-67 表达约 70%) IHC  $\times 200$

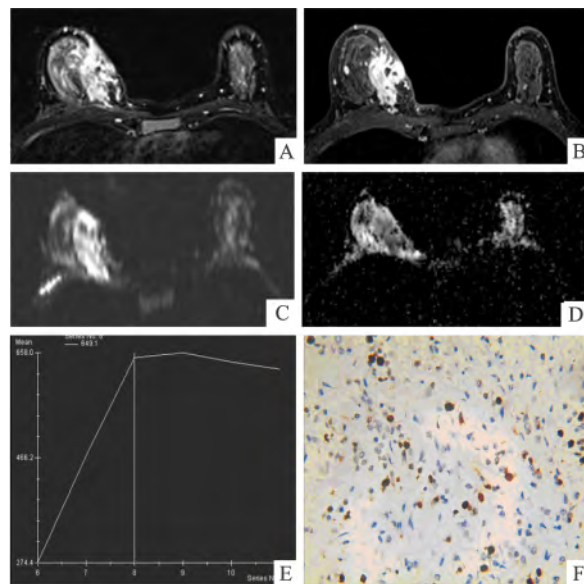


图 3 乳腺癌 TIC II 型曲线其 ADC 值与 Ki-67 表达

A、B: T2WI 右乳内象限内团块状长 T2 信号, 临近皮肤增厚, 增强后病灶呈明显不均匀强化; C、D: DWI 图病灶呈不均匀性高信号, ADC 图病灶则呈低信号, 约为  $0.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ; E: 动态增强 TIC 曲线显示为 II 型; F: Ki-67(镜下表达约 15%) IHC  $\times 200$

### 3 讨论

乳腺癌是女性最常见恶性肿瘤之一, 其发病率占女性恶性肿瘤之首<sup>[4]</sup>。近年来, 乳腺癌的影像学研究已从传统的形态学研究水平慢慢转向功能与形态学相结合方向发展, 依据肿瘤的组织病理学改变与影像学表现之间的关系, 从分子和细胞水平检测疾病特征, 从而更准确辅助临床进行治疗, 并判断其预后。MRI 依据乳腺癌的成像特点, 可以间接反映肿瘤细胞的增殖状态, 从而更有利于乳腺癌的早期诊断、治疗及其疗效评价。

3.1 Ki-67 与 ADC 值的相关性 DWI 是依据水分子扩散程度的差别所造成信号的改变来反映组织的差别, 主要受水分子的扩散及血液的微循环运动等影响, 其中以水分子扩散<sup>[5]</sup>影响为主。ADC 值即将这种水分子运动的强度量化, 水分子扩散快, 信号衰减快, DWI 呈低信号, 则 ADC 值高; 反之, ADC 值则越低。Ki-67 是一种非组蛋白性核蛋白, 于细胞分裂 M 期表达达到最大, 与细胞的增殖活性密切相关。研究<sup>[6]</sup>显示, 在胃肠道恶性肿瘤、甲状腺癌及宫颈癌等, Ki-67 均呈高表达状态, 并且随着肿瘤恶性程度增高, Ki-67 表达越高。在乳腺恶性肿瘤中, 细胞密度较正常组织升高, 恶性肿瘤细胞繁殖旺盛, 细胞密度较高, 细胞内大分子蛋白含量增多, 黏性增加,

细胞外容积减少,限制了水分子的扩散,导致其ADC值降低,DWI信号增高;因此认为ADC值越低,其肿瘤组织内细胞密度越大,肿瘤组织增殖旺盛,其细胞增殖活性越强,Ki-67表达越高,反之则Ki-67表达越低。该研究证实ADC值与Ki-67的表达呈负相关性,即ADC值越高,其Ki-67表达偏向于低表达;而ADC值越低,Ki-67则呈高表达。但该研究中所收集病例数量较少,有一定的局限性,因此还需更多病例加以证实。

**3.2 Ki-67与MRI-TIC曲线的相关性** 常规MRI对乳腺病变的判别较差,因此常应用TIC进行乳腺病变的鉴别,并将所得TIC分为上升型、平台型、速升速降型,又称I、II、III型。I型多见于良性肿瘤,III型多见于恶性肿瘤,II型多见于良恶性之间。研究<sup>[7]</sup>显示这是由于良恶性病变内微血管密度差别所致。良性病变肿瘤内新生血管少,组织分化较成熟,对比剂进入血管外周间隙的量多、进入静脉量少,因而病变区信号呈持续升高或长居不下,TIC呈上升型;恶性病变内微血管容量多,因血管内皮不成熟、血管通透性较高及动静脉短路等,经静脉回流多,组织分化较差,故而呈III型。因此在III型曲线患者其肿瘤内分化程度低,肿瘤细胞增殖能力强,其增殖活性高,Ki-67值表达应较高;II型曲线患者肿瘤新生血管相对较少,肿瘤内组织分化程度偏高,细胞增殖能力相对低下,细胞增殖活性偏低,Ki-67表达则偏低。在本研究43例患者中22例表现为II型曲线,21例表现为III型,所得数据与Ki-67的表达存在相关性,即II、III型曲线两者Ki-67表达差异有统计学意义。结合该研究收集病例中II型曲线Ki-67倾向于(+~++)而III型曲线Ki-67表达倾向于(++~+++),表明III型曲线其Ki-67值表达较II型曲线偏高,与报道<sup>[8]</sup>一致。但该研究中收集病例数有限,

不排除误差的可能性。

该研究证实,乳腺癌患者MRI-TIC、ADC值与免疫组化标志物Ki-67间存在相关性。TIC曲线III型者Ki-67表达偏高,而ADC值低。因而可以经MRI检查初步表明病灶并判断出病灶的良恶性,在此基础上结合ADC及TIC类型间接反应乳腺癌的细胞增殖状态,并预测Ki-67表达状态,为临床评估乳腺癌预后及采用化学治疗或内分泌治疗提供更多可用信息。

### 参考文献

- [1] Hahn S Y, Ko E Y, Han B K, et al. Role of diffusion-weighted imaging as an adjunct to contrast-enhanced breast MRI in evaluating residual breast cancer following neoadjuvant chemotherapy [J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(2): 283-8.
- [2] 徐丽莹. 乳腺癌MRI诊断的价值及进展[J]. *临床放射学杂志*, 2004, 23(1): 78-80.
- [3] Inwald E C, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 139(2): 539-52.
- [4] 沙海滨, 贺圣文, 陈景武, 等. Possion回归模型分析在不同地区乳腺癌发病率比较中的应用[J]. *数理医药学*, 2008, 21(5): 521-2.
- [5] Kim S H, Cha E S, Kim H S, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors [J]. *J Magn Reson Imaging* 2009, 30(3): 615-20.
- [6] Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown [J]. *J Cell Physiol*, 2000, 182(3): 311-22.
- [7] 勾素华, 朱红, 申大光, 等. 乳腺癌MR动态增强与肿瘤微血管密度的相关性研究[J]. *广西医科大学学报*, 2010, 27(4): 562-4.
- [8] Lee S H, Cho N, Kim S J, et al. Correlation between high resolution dynamic MR features and prognostic factors in breast cancer [J]. *Korean J Radiol* 2008, 9(1): 10-8.

## Correlations between Ki-67 and the TIC curve type and the ADC values of patients in breast cancer

Zhao Ru, Zhao Hong, Zou Liwei, et al

(Dept of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

**Abstract Objective** The aim of this study was to determine the relationships among Ki-67 and the TIC curve type and the ADC values of patients in breast cancer. **Methods** 43 patients who performed dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion weighted imaging (DWI) in preoperative phase were selected. Measuring ADC values and dynamic enhancement curve (TIC) type. And all of these patients had done the pathology and the tumor marker of Ki-67. Statistical analysis was used to compare the correlations between Ki-67 and the TIC type and the ADC

# 射频消融术对心肌病阵发性心房颤动患者心脏逆重构的影响

刘 飞 徐 健 严 激

**摘要** 目的 探讨导管射频消融术(RFCA)对心肌病阵发性心房颤动(PAF)患者心脏结构逆重构及生活质量的影响。方法 62例PAF患者[左室舒张末径(LVEDD)男 $\geq 55$  mm,女 $\geq 50$  mm]均行环肺静脉隔离术为RFCA组。同期住院的相匹配的33例患者进行药物频率控制治疗(静息时心率控制在60~80次/min,活动时 $< 100$ 次/min)为药物治疗组。入院72h及心率达标时,术后6个月或频率控制6个月后分别行SF-36量表对患者进行生活质量评分,窦性心律下行经胸心脏彩超检查,测量患者的左房内径(LAD)、LVEDD、左室射血分数(LVEF)。结果 RFCA组患者术后第6个月LVEDD、LAD均较术前减小,LVEF增加差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。药物治疗组患者LVEDD、LAD均较术前增加( $P < 0.05$ ),LVEF变化不大。心理健康、躯体疼痛和总健康状况差异无统计学意义。RFCA组和药物治疗组于社会功能、躯体功能、情感角色、躯体角色和精力有明显改善( $P < 0.05$ ),RFCA组改善更明显( $P < 0.05$ )。结论 心肌病PAF患者行RFCA术后维持窦性心律可以逆转患者的心脏重构,生活质量得到明显改善。

**关键词** 心房颤动;射频消融术;心肌病;逆重构

中图分类号 R 541.7

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)02-0223-04

文献<sup>[1]</sup>报道CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 0~1分的阵发性心房颤动(paroxysmal atrial fibrillation,PAF)患者发生血栓并发症的风险较高。研究<sup>[2]</sup>表明心房颤动(atrial fibrillation,AF)使卒中的风险增加3~6倍,AF已成为社会疾病负担的重要影响因素。AF可致心脏结构重构,而心脏结构重构有助于AF的维持与

进展,即“房颤致房颤”理论。导管射频消融术(radiofrequency catheter ablation,RFCA)已成为PAF患者的一线治疗方法,临床研究<sup>[3-6]</sup>显示RFCA术能逆转AF患者的左房、左室结构重构,提高左室射血分数(left ventricular ejection fractions,LVEF),提高生活质量。心肌病的PAF患者行RFCA术后心脏逆重构情况鲜少有报道;该文就伴有心肌病的PAF患者RFCA术后心脏结构逆重构及生活质量改善情况进行探讨。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集2011年1月~2014年1月安徽医科大学附属省立医院行RFCA患者384例,最终入选72例,失访4例,复发6例,共62例患者为RFCA组。同期住院的患者40例,未能按时服药及心率未能达标者7例,最终33例入选药物治疗组(静息时心率控制在60~80次/min,活动时 $< 100$ 次/min)。纳入标准:① PAF(2010中国心房颤动专家共识标准);② 左室收缩末径(left ventricular end-diastolic diameter,LVEDD)男性 $\geq 55$  mm,女性 $\geq 50$  mm,LVEF $> 50\%$ ;③ 签署知情同意书。排除标准:① 经食道彩超检查排除左心房或左心耳处血栓;② 持续性AF;③ 病因明确的心肌病。

## 1.2 方法

**1.2.1 术前准备** 完善术前检查如血常规、生化、凝血象、心电图等。术前经食道心脏彩超检查排除心房内血栓。所有PAF患者术前停用5个半衰期抗心律失常药物。术前低分子肝素钠4 000 U或6 000 U(体重 $\geq 60$  kg)每12 h一次,应用5~7 d,手术当日停用1次。

**1.2.2 RFCA方法** 采用Seldinger穿刺技术经左股骨下静脉植入6F鞘,送入冠状窦电极,将四级电

2015-11-06 接收

基金项目:安徽省科技攻关项目基金(编号:1301042210)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院心血管内科,合肥 230001

作者简介:刘 飞,男,硕士研究生;

徐 健,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail:958532006@qq.com

values. **Results** The lower the ADC valued, the higher the Ki-67 expressed. The Ki-67 expressions in TIC curve type III were higher than type II. **Conclusion** The dynamic enhanced MRI curve type and the ADC values have a certain correlation with the expressions of Ki-67, and can provide advantageous basis for clinical to assess the prognosis of breast cancer.

**Key words** breast cancer; ADC; TIC curve type; Ki-67