

Clinical and DCE-MRI features of breast cancer in patients with different Ki-67 status

YAN Fengshan^{1,2}, ZHOU Jing^{1,2}, BAI Yan^{1,2}, WANG Meiyun^{1,2*}

(1. Department of Radiology, Henan Provincial People's Hospital & Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450000, China; 2. Henan Key Laboratory of Neurological Imaging Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship of clinical and dynamic enhanced MRI (DCE-MRI) characteristics of breast cancer in patients with different proliferative antigen index (Ki-67) status. **Methods** A total of 340 patients with breast cancer confirmed by surgical pathology were enrolled. All patients underwent breast DCE-MRI scanning before operation, and the pathological samples were stained with Ki-67 for immunohistochemistry. According to the status of Ki-67, the patients were divided into low-expression (Ki-67<14%) group and high-expression (Ki-67≥14%) group. Clinical characteristics (patient's age, mass size, lymph node metastasis status, estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2) and DCE-MRI features (morphology, edge, T2WI signal, time-signal intensity curve type) were compared between Ki-67 low-expression and high-expression patients. **Results** In Ki-67 low-expression and the high-expression patients, there were not statistically significance in median age, lymph node metastasis status, morphology and T2WI signal ($P=0.276, 0.124, 0.283, 0.587$), there were significant differences in the mass size, histological grade, estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, margin, enhancement type and time-signal intensity curve type (all $P<0.05$). **Conclusion** There are some differences in the clinical features and DCE-MRI imaging signs of breast cancer patients with different Ki-67 expression status, which is helpful to guide clinical treatment decision and estimate prognosis.

[Keywords] breast neoplasms; magnetic resonance imaging; Ki-67

DOI:10.13929/j.1003-3289.201902066

不同 Ki-67 表达状态乳腺癌患者临床和 DCE-MRI 特征

闫峰山^{1,2}, 周晶^{1,2}, 白岩^{1,2}, 王梅云^{1,2*}

(1. 河南省人民医院 郑州大学人民医院放射科, 河南 郑州 450000;

2. 河南省神经疾病影像诊断与研究重点实验室, 河南 郑州 450000)

[摘要] **目的** 探讨乳腺癌临床和动态增强 MRI(DCE-MRI)特征与肿瘤增殖抗原指数(Ki-67)表达之间的关系。方法 收集经手术病理证实的女性乳腺癌患者 340 例,术前均行乳腺 DCE-MRI,术后进行 Ki-67 免疫组织化学检测,将其分为

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2017YFE0103600)、国家自然科学基金(81720108021、81772009、81641168、31470047)、河南省科技攻关计划项目(182102310162)、中原千人计划—基础研究领军人才项目(ZYQR201810117)。

[第一作者] 闫峰山(1965—),男,河南郑州人,学士,副主任技师。研究方向:乳腺癌影像技术研究。E-mail: 1278145694@qq.com

[通信作者] 王梅云,河南省人民医院 郑州大学人民医院放射科,450000;河南省神经疾病影像诊断与研究重点实验室,450000。

E-mail: mywang@ha.edu.cn

[收稿日期] 2019-02-18 **[修回日期]** 2019-09-20

Ki-67 低表达(Ki-67<14%)和高表达(Ki-67≥14%),比较患者临床特征(年龄、肿块大小、淋巴结转移状态、雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体 2)和肿瘤 DCE-MRI 特征(形态、边缘、T2WI 信号、时间-信号强度曲线类型)。**结果** Ki-67 低表达和高表达患者中位年龄、淋巴结转移状态、肿块形态和 T2WI 信号差异无统计学意义($P=0.276, 0.124, 0.283, 0.587$),乳腺癌肿块最大径、组织学分级、雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体 2、边缘、强化类型和时间-信号强度曲线类型差异均有统计学意义(P 均<0.05)。**结论** 不同 Ki-67 表达状态乳腺癌患者的基本临床特征和 DCE-MRI 影像征象存在一定的差异,有助于指导临床治疗决策和预后判断。

[关键词] 乳腺肿瘤;磁共振成像;Ki-67

[中图分类号] R737.9; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2019)11-1657-06

乳腺癌是女性最常见的癌症之一,占每年女性新发癌症的 30%,并呈逐年增高趋势,严重危害女性生命健康^[1]。乳腺癌生物标志物与乳腺癌诊断、预后、复发和进展相关^[2],其中肿瘤增殖抗原指数(Ki-67)表达高低与化疗反应和预后有关。乳腺动态增强 MRI(dynamic contrast-enhancement MRI, DCE-MRI)是临床乳腺癌最常用的影像学检查方法之一,诊断乳腺癌敏感度高达 95%^[3]。本研究探讨乳腺癌 MRI 影像特征与 Ki-67 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院 2017 年 1 月—2018 年 12 月经手术病理证实为乳腺癌的女性患者 340 例,年龄 31~79 岁,中位年龄 48 岁,其中浸润性导管癌 258 例,浸润性小叶癌 41 例,导管内癌 24 例,髓样癌 12 例,浸润性筛状癌 5 例。所有患者术前均接受乳腺 DCE-MRI。

1.2 仪器与方法 采用 GE Discovery 750 MR 3.0T MR 扫描仪,乳腺专用相控线圈,双侧乳腺自然悬垂于线圈内,动态增强扫描使用高压注射器,对比剂为 Gd-DTPA(0.1 mmol/kg 体质量),注射速率 2.0 ml/s,后采用相同速率以 20 ml 生理盐水冲管。扫描参数:T1WI,TR 792 ms,TE 10 ms,FOV 340 mm×340 mm,层厚 5 mm,层间距 2.5 mm,层数 24;T2WI,TR 3 274 ms,TE 68 ms,FOV 340 mm×340 mm,层厚 5 mm,层间距 2.5 mm,层数 24;采用三维容积超快速多期动态增强扫描序列,TR 4 ms,TE 2.2 ms,FOV 360 mm×360 mm,层厚 1.1 mm,层数 136。

1.3 图像分析 由 2 名乳腺高年资放射科医师根据美国放射学会(American College of Radiology, ACR)发布的 MRI 乳腺影像报告和数据库系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)在不知病理结果和 Ki-67 表达状态的情况下进行阅片,观察病灶最大径、形态(圆形、椭圆形和不规则形)、边缘(清晰、模糊、分叶和毛刺)、T2WI 信号强度(等信号和高信号)和强化类型(均匀强化、不均匀强化和环形强化)。

将动态增强序列图像导入 GE AW 4.6 工作站的 Functool 软件,选择最可疑的病变层面避开坏死、囊变和液化区域勾画 ROI,在对侧相应位置 and 同侧病灶附近选择大小相同正常乳腺 ROI 区进行对比,绘制时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC)。TIC 类型分为 I 型(持续上升型)、II 型(平台型)和 III 型(廓清型)。

1.4 免疫组织化学染色 所有患者手术病理标本均在 1 周内进行免疫组织化学染色,观察恶性肿瘤细胞染色百分比,Ki-67≥14%为高表达,Ki-67<14%为低表达;雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)阈值≥1%为阳性;肿瘤细胞人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)染色百分比为 0+或 1+判定为阴性,3+判定为阳性,2+进行荧光原位杂交(Fluorescence in situ hybridization, FISH)判断^[4]。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,Ki-67 高低表达患者最大径比较采用独立样本 t 检验(正态分布)或 U 检验(不服从正态分布),组织病理学分级、淋巴结转移状态、ER、PR 和 Her-2 表达状态等临床特征和 MRI 影像特征比较采用 χ^2 检验或 $Fish$ 精确概率检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌 DCE-MRI 影像特征 340 例患者中,形态为圆形 11 例(11/340, 3.24%)、椭圆形 58 例(58/340, 17.06%)、不规则形 271 例(271/340, 79.71%);边缘清晰 28 例(28/340, 8.24%),模糊 82 例(82/340, 24.12%),分叶 52 例(52/340, 15.29%),毛刺 178 例(178/340, 52.35%);T2WI 等信号 146 例(146/340, 42.94%),高信号 194 例(194/340, 57.06%);均匀强化 24 例(24/340, 7.06%),不均匀强化 234 例(234/340, 68.82%),环形强化 82 例(82/340, 24.12%);TIC 类型 I 型 1 例(1/340, 0.29%)例,II 型 139 例(139/340, 40.88%),III 型 200 例(200/340,

58.82%) 例。

2.2 免疫组织化学染色 340 例乳腺癌 Ki-67 高表达 286 例(286/340, 84.12%), 低表达 54 例(54/340, 15.88%); ER 阳性 245 例(245/340, 72.06%), 阴性 95 例(95/340, 27.94%); PR 阳性 179 例(179/340, 52.65%), 阴性 161 例(161/340, 47.35%); Her-2 阳性 69 例(69/340, 20.29%), 阴性 271 例(271/

340, 79.71%)。

2.3 Ki-67 低表达和高表达乳腺癌临床特征和 DCE-MRI 影像特征比较 Ki-67 低表达和高表达患者中位年龄、淋巴结转移状态、肿块形态和 T2WI 信号差异无统计学意义(P 均 >0.05), 乳腺癌肿块最大径、组织学分级、ER、PR、Her-2、边缘、强化类型和 TIC 类型差异均有统计学意义(P 均 <0.05), 见表 1、2 和图 1、2。

表 1 Ki-67 低表达和高表达乳腺癌患者临床特征比较

表达状态	中位年龄(岁)	最大径(cm)	组织学分级[例(%)]			淋巴结转移状态[例(%)]	
			I	II	III	阴性	阳性
Ki-67 低表达($n=54$)	48	2.14±1.031	4(7.41)	49(90.74)	1(1.85)	44(81.48)	10(18.52)
Ki-67 高表达($n=286$)	48	2.55±1.179	1(0.35)	189(66.08)	96(33.57)	204(71.33)	82(28.67)
$t/U/\chi^2$ 值	-1.088	-2.398		35.345		2.372	
P 值	0.276	0.017		<0.001		0.124	

表达状态	ER[例(%)]		PR[例(%)]		Her-2[例(%)]	
	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
Ki-67 低表达($n=54$)	4(7.41)	50(92.59)	14(25.93)	40(74.07)	51(94.44)	3(5.56)
Ki-67 高表达($n=286$)	91(31.82)	195(68.18)	147(51.40)	139(48.60)	220(76.92)	66(23.08)
$t/U/\chi^2$ 值		13.443		11.822		8.621
P 值		<0.001		0.001		0.003

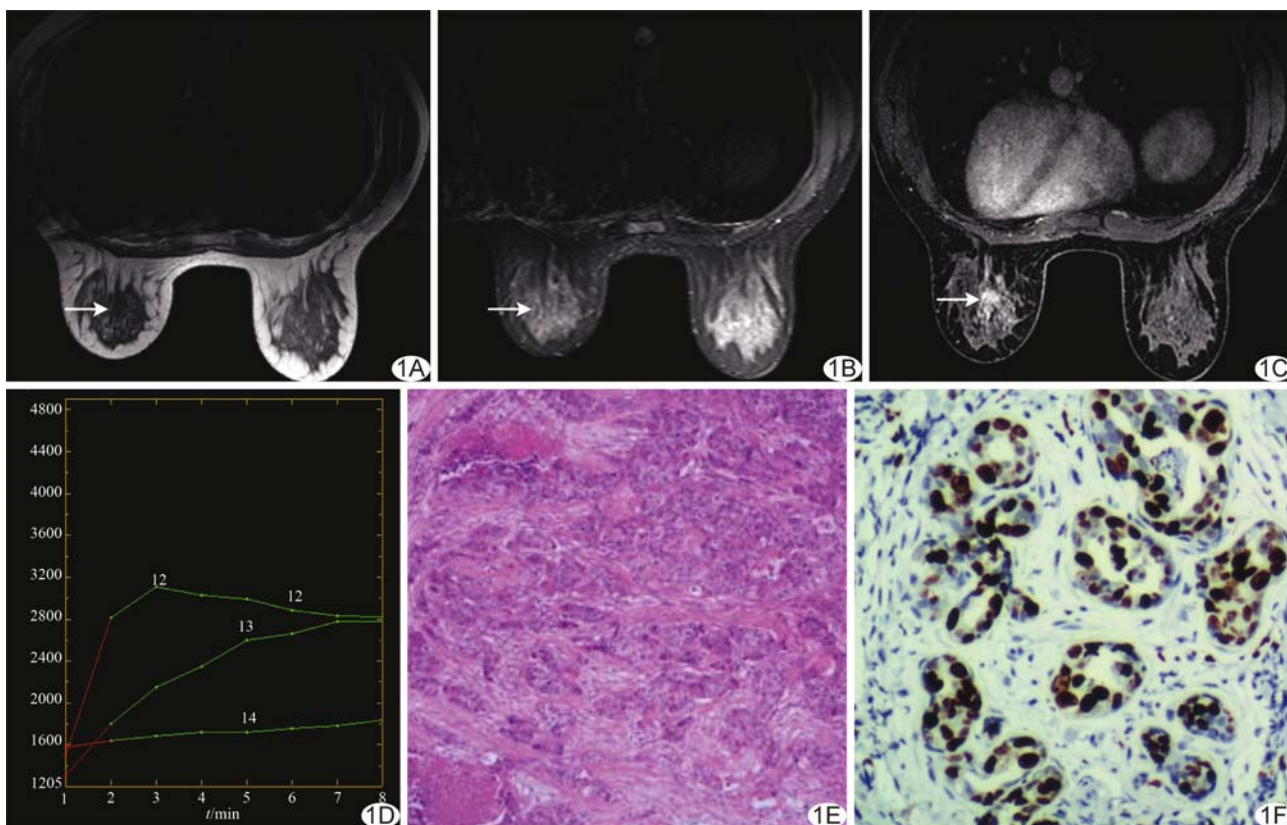


图 1 患者女, 56 岁, 左乳浸润性癌, 非特殊型, 病理组织 III 级 A. 轴位 T1WI 示病灶低信号(箭); B. 轴位 T2WI 脂肪抑制示病灶(箭)等为等信号; C. 轴位增强示病灶形态不规则, 边缘光滑, 呈不均匀强化; D. TIC 类型为 III 型; E. HE 染色($\times 200$); F. 免疫组织化学染色见 Ki-67 位于细胞核, 呈棕黄色(阳性细胞数 55%; SP, $\times 200$)

表 2 Ki-67 低表达和高表达乳腺癌患者影像特征比较[例(%)]

表达状态	形态			边缘			
	圆形	椭圆形	不规则形	清晰	模糊	分叶	毛刺
Ki-67 低表达 (n=54)	3(5.56)	12(22.22)	39(72.22)	5(9.26)	18(33.33)	14(25.93)	17(31.48)
Ki-67 高表达 (n=286)	8(2.80)	46(16.08)	232(81.12)	23(8.04)	64(22.38)	38(13.29)	161(56.29)
$t/U/\chi^2$ 值	2.523			12.429			
P 值	0.283			0.006			

表达状态	T2WI		强化类型			TIC 类型		
	等信号	高信号	均匀强化	不均匀强化	环形强化	I 型	II 型	III 型
Ki-67 低表达 (n=54)	25(46.30)	29(53.70)	3(5.56)	17(31.48)	34(62.96)	1(1.85)	29(53.70)	24(44.44)
Ki-67 高表达 (n=286)	121(42.31)	165(57.69)	21(7.3%)	217(75.87)	48(16.78)	0	110(38.46)	176(61.54)
$t/U/\chi^2$ 值	0.259		53.377			10.134		
P 值	0.587		0.000			0.006		

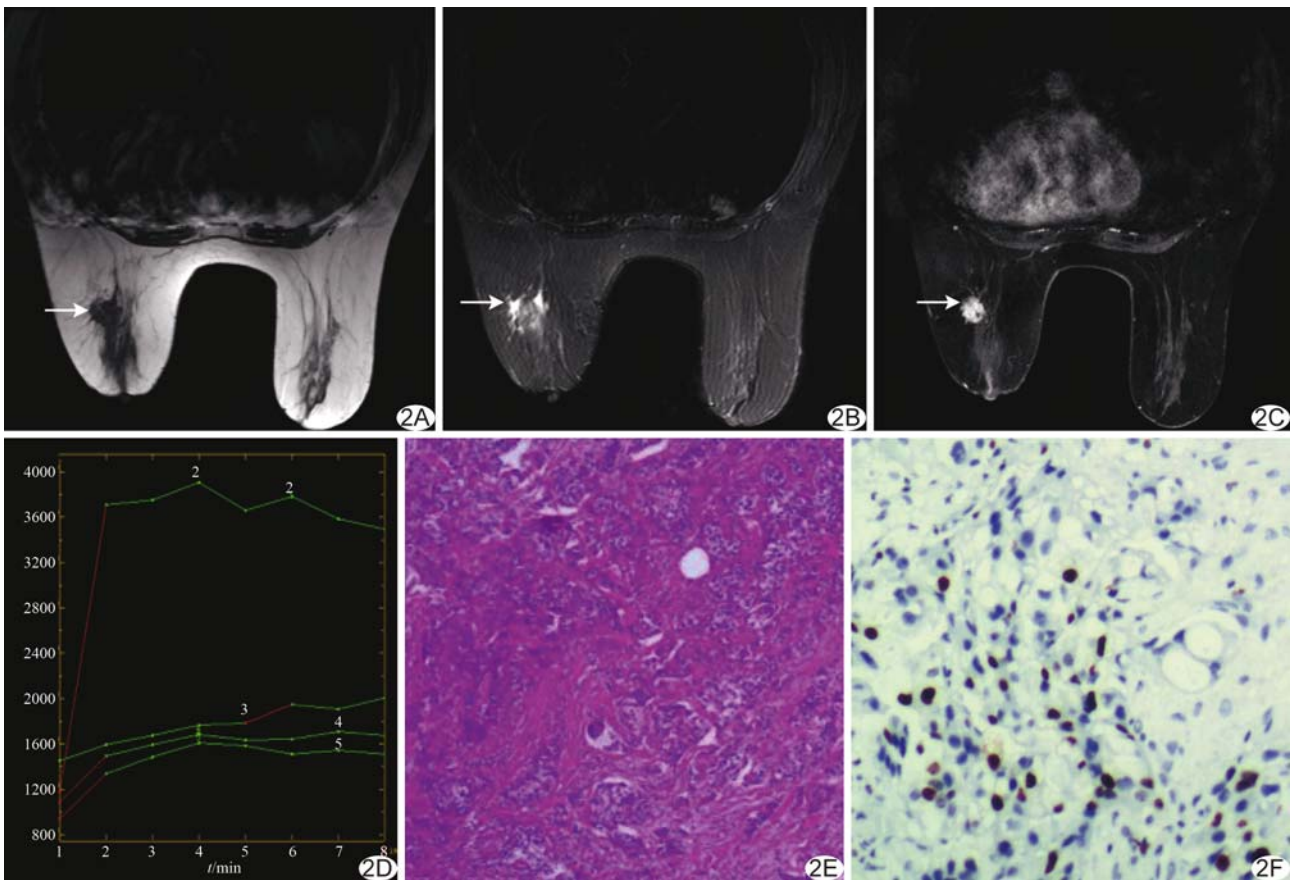


图 2 患者女,66 岁,左乳浸润性癌,非特殊型,病理组织 III 级 A. 轴位 T1WI 示病灶呈低信号(箭); B. 轴位 T2WI 脂肪抑制示病灶呈高信号(箭); C. 轴位增强示病灶形态不规则,边缘毛刺,不均匀强化; D. TIC 类型为 II 型; E. HE 染色($\times 200$); F. 免疫组织化学染色见 Ki-67 位于细胞核,呈棕黄色(阳性细胞数 5%;SP, $\times 200$)

3 讨论

Ki-67 是乳腺癌的独立预后因子^[5],对临床治疗决策和患者个性化治疗具有重要意义^[6-7]。研究^[8]发现 Ki-67 高表达的乳腺癌对化疗反应较好,但预后较差,且通过检测经内分泌治疗的乳腺癌患者 Ki-67 增

殖指数可预测无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS)^[9]。目前评估 Ki-67 增殖状态多通过细针穿刺获取组织标本,然后对其进行 Ki-67 免疫组织化学染色检测,由于该检测方法为侵入性检查并受设备限制不能作为临床常规方法。DCE-MRI 通过

乳腺癌 MRI 的形态学特征和增强参数有助于预测原发乳腺癌的生物学活性,如血管生成、纤维化程度^[10]、组织学分级^[11]及 ER、PR 表达状态^[12],血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达^[10]或 HER-2 过表达^[13]和预测无病生存期(disease-free survival, DFS)^[14]。本研究通过 DCE-MRI 影像学表现探讨其与 Ki-67 表达状态之间的关系。

本研究乳腺癌 Ki-67 低表达者肿块最大径为(2.14±1.03)cm,高表达者为(2.55±1.18)cm,差异有统计学意义,表明 Ki-67 高表达的肿瘤直径更大,与夏红强等^[15]研究结果一致。但也有研究^[16]发现尽管 Ki-67 与肿块直径呈正比,但二者间并无统计学差异,可能与其研究样本量小和病理类型单一有关。本研究发现 Ki-67 低表达者组织学分级多为 I 级和 II 级[98.15%(53/54)],而高表达者组织学分级多为 II 级和 III 级[99.65%(285/286)],与 Shin 等^[17]研究结果一致。组织学分级与腺管形成(在肿瘤组织中所占百分比)、核多形性(细胞核染色质、大小和形态)和核分裂数量(10 个高倍视野)相关,尤其是核分裂数,因而 Ki-67 高表达多为高级别乳腺癌。本研究中 Ki-67 低表达和高表达患者乳腺癌激素受体状态差异有统计学意义,Ki-67 低表达者 ER(92.59%)和 PR(74.07%)多为阳性,但是否 Ki-67 表达状态对内分泌治疗反应有影响尚待进一步研究;Ki-67 低表达者 Her-2 多为阴性(94.44%),Her-2 是人表皮生长因子,可促进肿瘤血管生长,表明肿瘤血管促进因子的减少有助于抑制肿瘤细胞增殖。

本研究乳腺癌 Ki-67 高表达者 DCE-MRI 表现中圆形、椭圆形和不规则形分别占 5.56%、22.22%和 72.22%,但 Ki-67 高表达和低表达者差异无统计学意义,与朱默等^[18]研究认为肿块呈类圆形、分叶形和不规则形中 Ki-67 表达率依次升高结果不一致,可能与其研究样本量($n=76$)较少和病理类型相对单一有关。肿瘤形态可反映肿瘤的侵袭能力,高度恶性肿瘤的侵袭性较强,肿瘤形态多呈不规则形。本研究 Ki-67 高表达和低表达者 T2WI 信号差异无统计学意义,因病灶与正常腺体组织常规 T2WI 信号不易区分,可采用脂肪抑制技术如反转恢复序列等将正常脂肪组织去除,增加病灶检出率。本组肿块边缘表现为毛刺征的为 178 例(178/340,52.35%),且 Ki-67 高表达者所占比例最高,且差异有统计学意义,Tao 等^[19]的研究结果与本研究一致。毛刺征是由于肿瘤的侵袭性生长以及肿瘤周边脂肪细胞和成纤维细胞与肿瘤相互作用

形成,病理表现为不同程度的胶原纤维组织增生^[20]。有学者^[21]认为肿瘤浸润周围纤维组织引起纤维组织增生可延缓癌细胞扩散,因此认为有毛刺征的乳腺癌患者预后较好。亦有学者^[22]认为毛刺征的肿瘤侵袭性较强,肿瘤细胞 VEGF 增多,新生淋巴管和血管增加,淋巴和血液转移风险增加。肿瘤不均匀强化是由于其内发生液化坏死及出血,而环形强化是由于肿瘤周围微血管生成较多引起,本研究中不均匀强化患者 Ki-67 多为高表达(75.87%),差异有统计学意义,可能与 Ki-67 高表达导致肿瘤细胞增殖活性高,肿瘤中心发生缺血、缺氧,继而坏死导致肿瘤内部不均匀强化。TIC 类型可反映肿瘤血供情况并可根据曲线类型判断良恶性。I 型为持续上升型,多见于良性病变,II 型为平台型,良、恶性病变均可见于此种曲线类型,III 型为廓清型或流出型,多见于恶性病变。本组 Ki-67 高表达者 II 型和 III 型分别占 38.46%、61.53%。有报道^[23]TIC 类型与 Ki-67 表达呈正比,即 TIC 为 III 型更易出现 Ki-67 高表达,与本研究结果一致。亦有学者^[24]认为二者无相关性,可能与 TIC 的 ROI 勾画存在一定主观性有关,有待进一步标准化数据和多中心的研究。

综上所述,乳腺癌患者临床基本特征和 MRI-DCE 征象可一定程度上反映 Ki-67 表达状态,可为临床治疗决策和预后判断提供一定依据。

[参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 2018,68(1):7-30.
- [2] Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25(33): 5287-5312.
- [3] Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol*, 2004,183(4):1149-1157.
- [4] Fernandez-Guinea O, Andicochea A, Gonzalez LO, et al. Relationship between morphological features and kinetic patterns of enhancement of the dynamic breast magnetic resonance imaging and clinico-pathological and biological factors in invasive breast cancer. *BMC Cancer*, 2010,10:8.
- [5] 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. *Br J Cancer*, 2007,

- 96(10):1504-1513.
- [6] Tanei T, Shimomura A, Shimazu K, et al. Prognostic significance of Ki67 index after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(2):155-161.
- [7] Toi M, Saji S, Masuda N, et al. Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. *Cancer Sci*, 2011, 102(4):858-865.
- [8] Brown JR, DiGiovanna MP, Killelea B, et al. Quantitative assessment Ki-67 score for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Lab Invest*, 2014, 94(1):98-106.
- [9] Diwakar N, Sperandio M, Sherriff M, et al. Heterogeneity, histological features and DNA ploidy in oral carcinoma by image-based analysis. *Oral Oncol*, 2005, 41(4):416-422.
- [10] Matsubayashi R, Matsuo Y, Edakuni G, et al. Breast masses with peripheral rim enhancement on dynamic contrast-enhanced MR images: Correlation of MR findings with histologic features and expression of growth factors. *Radiology*, 2000, 217(3):841-848.
- [11] Tuncbilek N, Karakas HM, Okten OO. Dynamic magnetic resonance imaging in determining histopathological prognostic factors of invasive breast cancers. *Eur J Radiol*, 2005, 53(2):199-205.
- [12] Hara T, Miyazaki H, Lee A, et al. Androgen receptor and invasion in prostate cancer. *Cancer Res*, 2008, 68(4):1128-1135.
- [13] Montemurro F, Martincich L, Sarotto I, et al. Relationship between DCE-MRI morphological and functional features and histopathological characteristics of breast cancer. *Eur Radiol*, 2007, 17(6):1490-1497.
- [14] Bone B, Szabo BK, Perbeck LG, et al. Can contrast-enhanced MR imaging predict survival in breast cancer? *Acta Radiol*, 2003, 44(4):373-378.
- [15] 夏红强, 何建蓉. Ki-67、EGFR、HER-2 和 p53 在乳腺癌中的表达及其相关性. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(2):139-143.
- [16] 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. *兰州大学学报(医学版)*, 2018, 44(3):51-55.
- [17] Shin JK, Kim JY. Dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI of estrogen receptor-positive invasive breast cancers: Associations between quantitative MR parameters and Ki-67 proliferation status. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45(1):94-102.
- [18] 朱默, 杨玲, 王希明, 等. 动态增强磁共振成像特征与乳腺癌患者病理及免疫组化指标的相关性. *中国老年学杂志*, 2016, 36(19):4873-4875.
- [19] Tao W, Hu C, Bai G, et al. Correlation between the dynamic contrast-enhanced MRI features and prognostic factors in breast cancer: A retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(28):e11530.
- [20] 康亚圣, 米成嵘, 王文, 等. 乳腺癌超声毛刺征部位胶原纤维增生与预后因素的关系. *中国医学影像技术*, 2018, 34(12):1820-1824.
- [21] Chang JM, Park IA, Lee SH, et al. Stiffness of tumours measured by shear-wave elastography correlated with subtypes of breast cancer. *Eur Radiol*, 2013, 23(9):2450-2458.
- [22] Colpaert C, Vermeulen P, van Beest P, et al. Intratumoral hypoxia resulting in the presence of a fibrotic focus is an independent predictor of early distant relapse in lymph node-negative breast cancer patients. *Histopathology*, 2001, 39(4):416-425.
- [23] Szabo BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, et al. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol*, 2003, 13(11):2425-2435.
- [24] 王黎明. 乳腺浸润性导管癌 3T 磁共振动态增强特征与预后的相关性研究. *中国医学影像学杂志*, 2011, 19(8):596-600.

文章题名要求

▲题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要、最核心的特定内容,要符合编制题录、索引和检索的有关原则,并有助于选定主题词。

▲中文题名一般不宜超过 20 个字,必要时可加副题名。

▲英文题名应与中文题名含义一致。

▲题名应避免使用非公知公用的缩写词、字符、代号,尽量不出现数学公式和化学式。