

❖ 胸部影像学

MRI features of breast invasive lobular carcinoma and correlation with Ki-67 index

GUAN Yanan, XU Hui*, JIN Meiqi

(Department of MR, the Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

[Abstract] **Objective** To observe MRI features of breast invasive lobular carcinoma (ILC), and to analyze the relationship of functional MRI parameters and Ki-67 index. **Methods** Data of 184 patients with breast cancer confirmed pathologically were retrospectively analyzed, including 52 cases of ILC (ILC group) and 132 cases of invasive ductal carcinoma (IDC). All patients received preoperative breast MRI. MRI morphological manifestations and functional parameters were compared between 2 groups, and the relationships of functional MRI parameters and Ki-67 index of ILC were analyzed. **Results** Compared with those in IDC group, Ki-67 indexes in ILC group were lower ($t = -3.50$, $P < 0.01$), while non-mass-like enhancement was more common ($\chi^2 = 48.74$, $P < 0.01$), ADC and time to peak (TTP) value were both higher ($t = 2.48, 2.98$, both $P < 0.05$). Ki-67 index of ILC was negatively correlated with ADC value ($r = -0.67$, $P < 0.01$) and positively correlated with early enhancement rate ($r = 0.52$, $P < 0.01$). **Conclusion** MRI findings of breast ILC had certain characteristics, providing references for preoperative diagnosis of ILC and prognosis assessment.

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

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2020.09.015

乳腺浸润性小叶癌 MRI 表现及其与 Ki-67 指数的相关性

管亚男, 徐 慧*, 金美琦

(新疆医科大学附属肿瘤医院磁共振室, 新疆 乌鲁木齐 830011)

[摘要] **目的** 观察乳腺浸润性小叶癌(ILC)MRI表现,分析其功能MRI参数与Ki-67指数的相关性。**方法** 回顾性分析184例经病理证实的乳腺癌患者,其中52例ILC(ILC组)、132例浸润性导管癌(IDC组),术前均接受乳腺MR检查。对比分析2组MRI形态学特征、血流动力学参数值及ADC值差异,探讨ILC组功能学参数值与Ki-67指数的相关性。**结果** 与IDC组比较,ILC组Ki-67指数降低($t = -3.50$, $P < 0.01$),更易出现非肿块样强化($\chi^2 = 48.74$, $P < 0.01$),ADC值及达峰时间(TTP)值均升高($t = 2.48, 2.98$, P 均 < 0.05)。ILC组Ki-67指数与ADC值呈负相关($r = -0.67$, $P < 0.01$),与早期强化率呈正相关($r = 0.52$, $P < 0.01$)。**结论** 乳腺ILC的MRI表现有一定特征性,可为术前诊断ILC及评估预后提供参考。

[关键词] 乳腺肿瘤; 磁共振成像; Ki-67 抗原

[中图分类号] R737.9; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2020)09-1335-05

浸润性小叶癌(invasive lobular carcinoma, ILC) 5%~15%,具有“列兵”样浸润性生长的特点,发病早期是仅次于浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)的乳腺癌组织学亚型,发病率约占乳腺癌的常不形成明确肿块,可致X线及超声漏诊或误诊^[1-3]。乳腺MRI软组织分辨率高,对非肿块型乳腺癌具有独

[第一作者] 管亚男(1992—),男,河南驻马店人,在读硕士。研究方向:乳腺肿瘤影像诊断学。E-mail: gynsam@163.com

[通信作者] 徐慧,新疆医科大学附属肿瘤医院磁共振室,830011。E-mail: simplehui2004@163.com

[收稿日期] 2019-11-04 **[修回日期]** 2020-06-07

特优势,且可结合分子生物学、病理学于细胞和分子水平评估病变,在早期诊断乳腺癌及评估预后等方面优势显著。Ki-67 抗原是一种临床广泛应用的监测细胞增殖活性的生物学标志物,与乳腺癌恶性程度密切相关^[4]。本研究探讨 ILC 的 MRI 表现及其功能学参数值与 Ki-67 指数的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月—2018 年 12 月 184 例患者于新疆医科大学附属肿瘤医院经手术病理证实为乳腺癌均为女性,年龄 26~68 岁,平均(46.90±8.13)岁;术前均接受乳腺 MR 检查,其中 ILC 52 例(ILC 组),IDC 132 例(IDC 组);检查前均未接受组织穿刺活检术、放射治疗、化学治疗及其他抗肿瘤治疗,检查后 2 周内均接受手术治疗。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Verio Tim 3.0T MR 仪,专用乳腺相控阵表面线圈。嘱患者俯卧,使双侧乳腺自然悬垂于线圈内,行轴位 FSE T1W(TR 600 ms, TE 13 ms, FOV 340 mm×340 mm)、轴位 T2W tirm 序列(TR 4 000 ms, TE 61 ms, FOV 340 mm×340 mm)及患侧矢状位 FSE 脂肪抑制 T2W(TR 3 500 ms, TE 61 ms, FOV 180 mm×180 mm;层厚 5 mm,层间距 0.5 mm)扫描;采用 SE-EPI 序列采集 DWI, b 值选择 0、1 000 s/mm²。动态对比增强 MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI):采用高压注射器经肘静脉以流率 2.5 ml/s 团注对比剂欧乃影(美国 GE 药业)0.2 ml/kg 体质量,以等量生理盐水等速冲洗,于注药后即开始行轴位 T1-Flash-3D 序列无间距扫描, TR 4.67 ms, TE 1.66 ms,层厚 1.2 mm, FOV 340 mm×340 mm,连续扫描 7 个时相,每期时间 1 min。

1.3 图像分析 由 2 名具有 5 年以上 MRI 诊断经验的主治及副主任医师采用盲法独立阅片,意见不一致时由另 1 名主任医师阅片并做出判断。参照 2013 年版 MRI 乳腺影像报告与数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)^[5]标准,观察乳腺癌形态学表现,包括肿块样强化形状(卵圆形、不规

则形)、强化方式(均匀、不均匀、边缘强化)及强化边界(清晰、不规则、毛刺状)、非肿块样强化分布(局灶、线样、段样、区域、多发区域、弥漫)及强化方式(均匀、不均匀、簇状、成簇环状)。将所有数据导入 Siemens 后处理工作站(Syngo MR B17),经后处理获得乳腺伪彩高分辨灌注参数图像及 ADC 图;于 DCE-MRI 和 ADC 图上避开囊变、坏死及出血区域,在病灶实质内高灌注区手动勾画面积>0.25 cm²的 ROI,测量肿瘤血流动力学参数,包括洗进(wash in, WI)、达峰时间(time to peak, TTP)、阳性强化积分(positive enhancement integral, PEI)及表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值,获得时间-信号曲线(time-intensity curve, TIC)。早期强化率=(增强后 1 min 信号强度-增强前信号强度)/增强前信号强度×100%;最大强化率=(增强后最大信号强度-增强前信号强度)/增强前信号强度×100%。TIC 类型:I 型为持续上升型,II 型为上升平台型,III 型为流出型。

1.4 病理检查 对术后标本行常规 HE 染色和免疫组织化学 SP 法染色。癌细胞 Ki-67 阳性表表现为细胞内棕黄色颗粒, Ki-67 指数为任意 10 个高倍镜视野内阳性细胞所占百分比的平均值。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分比表示。采用两独立样本 *t* 检验比较组间血流动力学参数值及 ADC 值差异;以 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法比较组间保乳手术率、多病灶发生率及 MRI 形态学表现差异。采用 Pearson 或 Spearman 等级相关分析 ILC 组功能学参数值与 Ki-67 的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间临床及病理资料比较 ILC 组保乳手术率及 Ki-67 指数均低于 IDC 组($P=0.01$ 、 <0.01),而多病灶发病率高于 IDC 组($P=0.03$)。2 组间发病年龄、肿瘤最大径、淋巴结转移率差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 2 组乳腺癌临床及病理资料比较

组别	年龄(岁)	保乳率 [% (例)]	最大径 (cm)	淋巴结转移率 [% (例)]	多灶率 [% (例)]	Ki-67 指数 (%)
ILC 组($n=52$)	48.21±6.22	19.23(10/52)	2.33±1.18	38.46(20/52)	15.38(8/52)	28.17±17.57
IDC 组($n=132$)	46.37±8.74	38.64(51/132)	2.05±1.15	34.85(46/132)	4.55(6/132)	39.17±22.70
t/χ^2 值	1.63	6.34	1.39	0.21	—	—3.50
P 值	0.11	0.01	0.28	0.65	0.03	<0.01

2.2 组间 MRI 形态学特征比较 ILC 组 28 例(28/52, 53.85%)、IDC 组 10 例(10/132, 7.58%)呈非肿块样强化($\chi^2=48.74, P<0.01$, 图 1), 但组间非肿块样强化分布及方式差异无统计学意义(P 均 >0.05), 多呈局灶、线样、段样及区域分布, 以不均匀或集簇状强化为主, 见表 2。ILC 组及 IDC 组分别有 24 例及 122 例表现为肿块样强化, 组间强化肿块形状、强化边界及强化方式差异无统计学意义(P 均 >0.05), 多以不规则肿块、边界不规则或毛刺样, 呈不均匀或边缘强化为主; 见表 3。

2.3 组间血流动力学参数值及 ADC 值比较 2 组乳腺癌早期强化率、最大强化率、WI 值、PEI 值差异无统计学意义(P 均 >0.05), ILC 组 TTP 值高于 IDC 组

($P=0.03$); 组间 ADC 值差异有统计学意义($P=0.01$); 见表 4。ILC 组中非肿块样强化者 ADC 值 $[0.98 \pm 0.11 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})]$ 高于肿块样强化者 $[0.85 \pm 0.14 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})]$, $t=-3.82, P<0.01$ 。ILC 组中 5 例 I 型 TIC、19 例 II 型、28 例 III 型; IDC 组中 6 例 I 型 TIC、42 例 II 型、84 例 III 型, 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 ILC 组血流动力学参数值及 ADC 值与 Ki-67 的相关性分析 ILC 组 Ki-67 指数与早期强化率呈正相关($P<0.01$), 与 ADC 值呈负相关($P<0.01$), 与 TIC 类型、最大强化率、WI、TTP、PEI 值均无明显相关性(P 均 >0.05), 见表 5。

表 2 2 组乳腺癌非肿块样强化特点比较[例(%)]

组别	强化分布						强化方式			
	局灶	线样	段样	区域	多发区域	弥漫	均匀	不均匀	集簇状	成簇环状
ILC 组($n=28$)	5(17.86)	4(14.29)	12(42.86)	3(10.71)	2(7.14)	2(7.14)	1(3.57)	17(60.71)	9(32.14)	1(3.57)
IDC 组($n=10$)	4(40.00)	2(20.00)	2(20.00)	0	2(20.00)	0	1(10.00)	5(50.00)	3(30.00)	1(10.00)
χ^2 值	5.01						2.11			
P 值	0.37						0.59			

表 3 2 组乳腺癌肿块样强化特点比较[例(%)]

组别	强化形状		强化边界			强化方式		
	卵圆形	不规则	清晰	不规则	毛刺状	均匀	不均匀	边缘强化
ILC 组($n=24$)	10(41.67)	14(58.33)	3(12.50)	13(54.17)	8(33.33)	0	21(87.50)	3(12.50)
IDC 组($n=122$)	62(50.82)	60(49.18)	16(13.11)	52(42.62)	54(44.26)	1(0.82)	89(72.95)	32(26.23)
χ^2 值	0.67		1.18			2.51		
P 值	0.51		0.58			0.33		

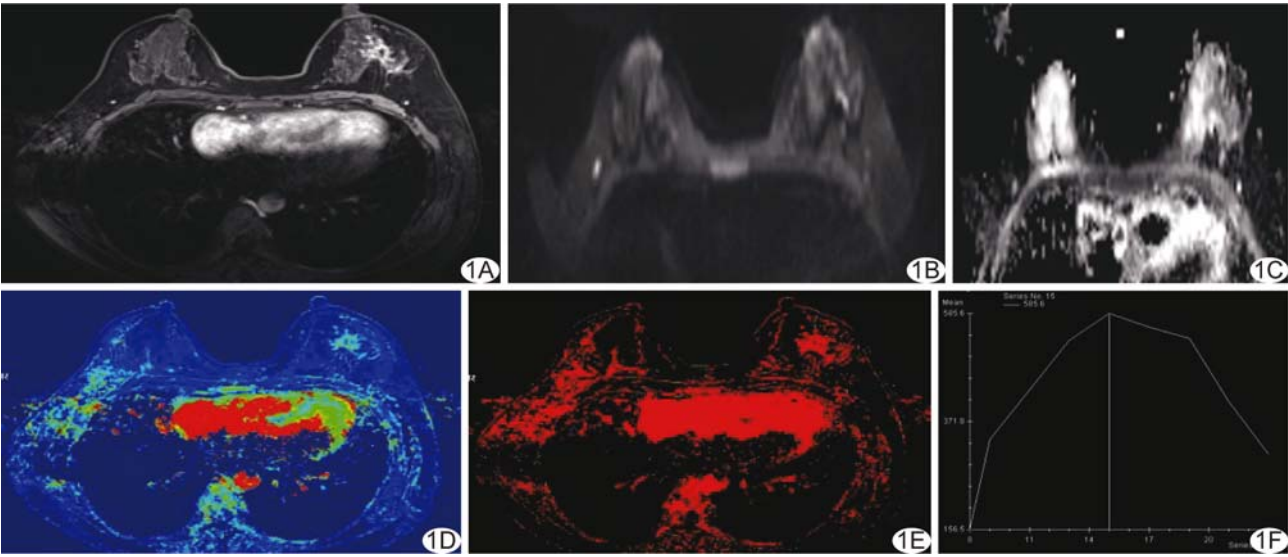


图 1 患者女, 51 岁, 左乳 ILC A. 增强抑脂 T1WI 示左乳外象限段样不均匀强化, 边界不清; B. DWI 示病灶呈稍高信号; C. ADC 图示病灶呈低信号; D、E. WI(D)及 TTP 伪彩图(E)中病灶呈高亮信号; F. TIC 为流出型

表 4 2 组乳腺癌血流动力学参数值及 ADC 值比较

组别	早期强化率 (%)	最大强化率 (%)	WI 值	TTP 值	PEI 值	ADC 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)
ILC 组 ($n=52$)	0.85 ± 0.40	1.74 ± 0.39	853.94 ± 205.06	324.14 ± 61.97	$1\ 846.17 \pm 467.81$	0.92 ± 0.14
IDC 组 ($n=132$)	0.86 ± 0.39	1.79 ± 0.45	806.73 ± 198.95	299.61 ± 75.51	$1\ 900.22 \pm 403.33$	0.86 ± 0.13
<i>t</i> 值	-0.17	-0.69	1.44	2.98	-0.31	2.48
<i>P</i> 值	0.87	0.49	0.15	0.03	0.44	0.01

表 5 ILC 组 MRI 血流动力学参数值及 ADC 值与 Ki-67 相关性分析结果

参数	Ki-67 指数	
	<i>r/ rs</i> 值	<i>P</i> 值
TIC 类型	0.23	0.10
早期强化率	0.52	<0.01
最大强化率	0.05	0.70
WI	-0.01	0.94
TTP	-0.20	0.15
PEI	0.01	0.98
ADC	-0.67	<0.01

3 讨论

随着人口老龄化的加剧及激素替代治疗在绝经妇女中的广泛应用, ILC 发病率呈上升趋势。研究^[6]表明 X 线及超声检出 ILC 的敏感度分别约为 57%~59% 及 83.0%, 而乳腺 MRI 的敏感度约 93.3%。MRI 检出率高, 且可结合功能学特征, 对治疗 ILC 及评估预后具有指导意义。

ILC 常由非聚集的成团细胞组成, 呈单行线状排列或细长条梭状结构, 往往不破坏解剖结构或引起实质性结缔组织反应, 且其 Ki-67 指数阳性率低, 细胞增殖活性较低^[1-3, 7], 故早期可不形成明确肿块, 临床症状不明显; 同时, ILC 存在多灶性、呈线样浸润性生长等特点, 手术中常无法明确肿瘤范围, 保乳手术率低。MRI 术前精确评估肿瘤范围具有重要意义。

ILC 的病理学特征决定其 MRI 形态学特征可表现为非肿块样强化, MANN 等^[6]认为 ILC 最常呈肿块样强化, 但约 22%~68% 呈非肿块样强化。本研究中 ILC 组非肿块样强化率 53.85%, 高于 IDC 组。乳腺 MRI 不受病灶位置、大小和周围腺体致密程度的影响, 结合功能成像有助于提高非肿块型乳腺癌诊断准确率^[8]。

DCE-MRI 可直观显示乳腺癌病灶轮廓、形态特征及内部灌注特点, 具有较高诊断价值^[9]。本研究结果显示 2 组间 WI 及 PEI 值差异无统计学意义, 而

ILC 组 TTP 值高于 IDC 组, 提示 ILC 达峰时间晚于 IDC, 具有延迟强化的特点, 组间早期强化率、最大强化率差异无统计学意义, 与既往研究^[10]相符。文献^[10]报道 ILC 的 TIC 以缓慢上升型为主, 较少见经典的快速强化及流出型曲线。本研究 2 组均以 III 型 TIC 多见, 少见 I 型及 II 型, 可能与 ROI 选取有关。乳腺癌具有高度异质性, 本研究采用多参数功能成像, 结合灌注伪彩图, 以高灌注区为 ROI, 能更准确地反映病灶增殖活跃区血流情况。

ADC 值可反映水分子扩散运动能力。恶性肿瘤细胞紧密, 细胞外间隙减小, 水分子扩散明显受限, ADC 值明显降低。联合应用 DWI 与 DCE-MRI 可提高诊断乳腺癌的准确率^[11]。CHOI 等^[12]定量分析 86 例 ILC, ADC 值平均约 $1.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 非肿块型 ADC 值高于肿块型。本研究中 ILC 组 ADC 值较低, 可能与其中较多呈非肿块样强化, 细胞呈弥漫性浸润生长, 癌组织结构松散、纤维间质较多有关。

Ki-67 抗原为细胞增殖相关蛋白, 广泛用于监测细胞增殖活性, 其高表达提示肿瘤细胞增殖活跃, 侵袭性较强, 预后不良^[4]。本研究中 ILC 组早期强化率与 Ki-67 指数呈正相关。早期强化率反映肿瘤血管生长和分布, 与乳腺癌淋巴结转移呈正相关, 早期强化率越高, 预后越差^[13], 故可反映乳腺癌生物学行为。

张婷婷等^[14]发现乳腺癌 ADC 值明显低于乳腺良性病变, 且与 Ki-67 表达程度呈负相关, 提示 ADC 值可作为预测 Ki-67 指数的参考指标。高仁坎等^[15]观察三阴性乳腺癌, 发现 Ki-67 指数越高, 其 ADC 值越低, 表明肿瘤细胞增殖越旺盛, ADC 值越低。本研究 ILC 组 Ki-67 指数与 ADC 值呈负相关, 与既往研究^[14-15]一致, 表明 ADC 值可用于无创评估乳腺癌增殖程度。

综上, 乳腺 ILC 的 MRI 表现具有一定特征性, 可为术前诊断 ILC 及评估预后提供参考。

[参考文献]

- [1] HAS M, CHAE E Y, CHA J H, et al. Breast MR imaging

- before surgery: Outcomes in patients with invasive lobular carcinoma by using propensity score matching [J]. Radiology, 2018, 287(3):771-777.
- [2] MAMTANI A, KING T A. Lobular breast cancer: Different disease, different algorithms? [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2018, 27(1):81-94.
- [3] 袁培, 应建明. 乳腺浸润性导管癌及浸润性小叶癌分子特征差异研究进展 [J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(10):808-811.
- [4] INWALD E C, KLINKHAMMER-SCHAALKE M, HOFSTADTER F, et al. 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):539-552.
- [5] American College of Radiology. ACR BI-RADS atlas, breast imaging reporting and data system (2013 edition) [M]. Reston: American College of Radiology, 2013:1-99.
- [6] MANN R M, HOOGEVEEN Y L, BLICKMAN J G, et al. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: A review of existing literature [J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 107(1):1-14.
- [7] 李丽, 孟刚, 汪小霞, 等. 乳腺浸润性小叶癌的临床病理特征 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(4):390-948, 399.
- [8] 赵建秀, 盛复庚, 周娟, 等. 非肿块型乳腺癌 MR 征象与病理的相关性 [J]. 实用放射学杂志, 2018, 34(8):1196-1198, 1262.
- [9] 罗禹, 王培军, 周永明, 等. 磁共振动态增强灌注成像参数图在乳腺良恶性病变诊断中的价值 [J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(4):649-654.
- [10] MANN R M, VELTMAN J, HUISMAN H, et al. Comparison of enhancement characteristics between invasive lobular carcinoma and invasive ductal carcinoma [J]. J Magn Reson Imaging, 2011, 34(2):293-300.
- [11] 马存文, 杨素梅, 杨丽, 等. 磁共振动态增强联合扩散加权成像对乳腺良恶性病变的诊断价值 [J]. 放射学实践, 2019, 34(4):440-444.
- [12] CHOI B B, KIM S H, PARK C S, et al. Correlation of prognostic factors of invasive lobular carcinoma with ADC value of DWI and SUV_{max} of FDG-PET [J]. Chonnam Med J, 2017, 53(2):133-139.
- [13] 关宁, 韩露, 于韬. 乳腺癌动态增强 MRI 表现与腋窝淋巴结转移的关系 [J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(4):503-506.
- [14] 张婷婷, 孙圣荣. 多模态磁共振诊断乳腺疾病及其与乳腺癌预后因子的相关分析 [J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(10):2534-2538.
- [15] 高仁坎, 徐慧, 梁煜爽. 维吾尔族三阴性乳腺癌 MR 早期强化率、ADC 值与 Ki-67 相关性分析 [J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(1):63-66.

使用阿拉伯数字和汉字数字的一般原则

根据 GB/T 15835《出版物上数字用法的规定》

(1) 在统计图表、数学运算、公式推导中所有数字包括正负整数、小数、分数、百分数和比例等, 都必须使用阿拉伯数字。

(2) 在汉字中已经定型的词、词组、成语、缩略语等都必须使用汉语数字, 例如: 一次方程、三维超声、二尖瓣、法洛四联症、星期一、五六天、八九个月、四十七八岁等。

(3) 除了上述情况以外, 凡是使用阿拉伯数字而且又很得体的地方, 都应该使用阿拉伯数字。遇到特殊情况时, 可以灵活掌握, 但应该注意使全篇同一。

(4) 如果数字的量级小于 1 时, 小数点前面的零(0)不能省去, 如 0.32 不能写成.32。