

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20191136

## 乳腺癌磁共振表观扩散系数与 Ki-67 表达的相关性

顾磊<sup>1</sup>, 夏进东<sup>1</sup>, 饶圣祥<sup>2</sup>, 陈财忠<sup>2\*</sup>

1. 上海市松江区中心医院放射科, 上海 201600

2. 复旦大学附属中山医院放射科, 上海市影像医学研究所, 上海 200032

**[摘要]** **目的:**探讨乳腺癌磁共振表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)与 Ki-67 表达的相关性。**方法:**回顾性分析 120 例经手术证实的乳腺癌术前扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)的磁共振影像( $b=0, 800, 1\ 000\ \text{s}/\text{mm}^2$ ),并测量其 ADC 值,分析 ADC 值与 Ki-67 指数的相关性。根据 Ki-67 指数的不同分为 A 组(低 Ki-67 组,  $n=60$ )和 B 组(高 Ki-67 组,  $n=60$ ),比较两组间的 ADC 值并采用受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线分析 ADC 值鉴别诊断价值。**结果:**乳腺癌测量的 ADC 值与 Ki-67 指数明显负相关( $r_{b\text{值}800}=-0.587, r_{b\text{值}1\ 000}=-0.63, P<0.000\ 1$ )。相同  $b$  值下, B 组的平均 ADC 值明显小于 A 组( $P<0.000\ 1$ )。 $b$  值为  $1\ 000\ \text{s}/\text{mm}^2$  时的平均 ADC 值小于同组  $b$  值  $800\ \text{s}/\text{mm}^2$  的平均 ADC 值。当  $b$  值为  $800, 1\ 000\ \text{s}/\text{mm}^2$  时, 分别以 ADC 值  $1\ 954.00, 1\ 521.00(10^{-6}\ \text{mm}^2/\text{s})$  为临界值, 鉴别诊断 A、B 组乳腺癌的 ROC 曲线下面积分别为  $0.91, 0.94$ , 敏感度分别为  $73.30\%, 83.00\%$ , 特异度分别为  $95.00\%, 91.70\%$ 。**结论:** MRI ADC 值与乳腺癌 Ki-67 指数表达明显相关, 值得进一步研究以应用于临床指导乳腺癌术前诊治。

**[关键词]** 乳腺癌; 表观扩散系数; Ki-67 指数; 磁共振成像**[中图分类号]** R 737.9 **[文献标志码]** A

### Correlation between MRI apparent diffusion coefficient value and Ki-67 index in patients with breast cancer

GU Lei<sup>1</sup>, XIA Jin-dong<sup>1</sup>, RAO Sheng-xiang<sup>2</sup>, CHEN Cai-zhong<sup>2\*</sup>

1. Department of Radiology, Central Hospital of Songjiang, Shanghai 201600, China

2. Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai Institute of Imaging Medicine, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore the relationship between MRI apparent diffusion coefficient (ADC) value and Ki-67 index in patients with breast cancer. **Methods:** The preoperative MRI diffusion weighted imaging (DWI) images ( $b=0, 800, 1000\ \text{s}/\text{mm}^2$ ) of 120 patients with surgically confirmed breast cancer were retrospectively analyzed, and the ADC values were measured. The correlation between the ADC value and Ki-67 index was analyzed. According to the different Ki-67 index, they were divided into group A (low Ki-67 group,  $n=60$ ) and group B (high Ki-67 group,  $n=60$ ). ADC values between the two groups were compared and the identification ability of ADC value was analyzed by receiver operating characteristics (ROC) curve. **Results:** The ADC value of breast cancer was negatively correlated with Ki-67 index ( $r_{b\text{ value }800}=-0.587, r_{b\text{ value }1\ 000}=-0.63, P<0.000\ 1$ ). Under the same B value, the average ADC value of group B was significantly lower than that of group A ( $P<0.000\ 1$ ). When  $b$  value was  $1\ 000\ \text{s}/\text{mm}^2$ , the average ADC value was lower than that of  $800\ \text{s}/\text{mm}^2$  in the same group. When the  $b$  value was  $800$  or  $1\ 000\ \text{s}/\text{mm}^2$ , using  $1\ 954.00$  or  $1\ 521.00(10^{-6}\ \text{s}/\text{mm}^2)$  as the critical ADC values respectively, the area under the ROC curve for differential diagnosis of breast cancer in group A and B was  $0.91$  or  $0.94$ , respectively. The sensitivity was  $73.30\%$  or  $83.00\%$ , and the specificity was  $95.00\%$  or  $91.70\%$ , respectively. **Conclusions:** ADC value has an important predictive value for the expression of Ki-67 index in patients with breast cancer.

**[Key Words]** breast cancer; apparent diffusion coefficient; Ki-67 index; magnetic resonance imaging

乳腺癌是威胁女性健康最为常见的疾病之一, 占女性肿瘤患者的 23%, 其病死率较高。目前我国乳腺癌的患病率正以 2%~7% 的速率逐年递增, 其发病率和死亡率均处于女性恶性肿瘤中的首位<sup>[1]</sup>。

Ki-67 是一种反映肿瘤组织增殖状态的标志物, 其表达水平需要通过手术后的病理评估, 与乳腺癌患者的疗效评估及预后密切相关<sup>[2]</sup>。

传统乳腺影像学检查方法有乳腺 X 线摄影

**[收稿日期]** 2019-07-08**[接受日期]** 2019-10-08**[作者简介]** 顾磊, 技师. E-mail: 1037215691@qq.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: chen.caizhong@zs-hospital.sh.cn

(mammography, MG)术和乳腺超声检查(ultrasound, US),但存在辐射损害与早期乳腺癌检出率较低等弊端。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查由于其无创性、无辐射、分辨率较高等优势已成为乳腺疾病的重要检查手段,可以补充传统乳腺影像学检查方法的不足。

近年来,随着MRI技术的发展,磁共振扩散加权成像序列(magnetic resonance diffusion weighted imaging, DWI)及表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值的测定可无创地检测乳腺组织中水分子扩散的程度<sup>[3]</sup>,从而反映正常组织和肿瘤组织的密度,无创地分析肿瘤的病理分化程度<sup>[4]</sup>。因此,本研究对乳腺癌肿瘤病灶ADC值与肿瘤Ki-67表达进行分析,探讨ADC值与Ki-67表达的相关性。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2018年1月至2019年5月在复旦大学附属中山医院因乳腺癌行乳腺磁共振检查的患者共120例。所有患者经手术病理证实为乳腺恶性肿瘤。纳入标准:以手术病理证实为乳腺癌并进行免疫组化Ki-67指数评估;病灶直径大于或等于1.0 cm;患者配合检查,图像清晰,无明显伪影。

1.2 检查方法 采用1.5 T的超导MRI机进行检查(Magneto Avanto, 西门子, 德国),乳腺8通道专用相控阵线圈。扫描时患者取俯卧位,双臂上举,自然放于头颅两侧,双侧乳腺自然下垂于线圈内。扫描序列依次为:定位片、横断位及冠状位,脂肪抑制T<sub>2</sub>WI、DWI序列、静脉注射对比剂钆喷酸葡胺注

射液(0.1 mmol/kg 马根维显,速率2.0 mL/s)后行动态对比增强MRI,平扫及注射对比剂后共扫描6个期相。DWI采用自旋回波-平面回波序列,b值为0、800、1 000 s/mm<sup>2</sup>,参数:重复时间(TR)/回波时间(TE)3 000 ms/70 ms,激励次数2次,层厚4.0 mm,矩阵128×128,视野28 cm×28 cm。

1.3 图像处理及ADC值的测量 由2名经验丰富的放射科医师在后处理工作站上对图像进行ADC值的测量,取其平均值。如测量值差异较大,则协商后重新测量。测量时应在肿瘤最大的层面勾画感兴趣区(regions of interest, ROI)。感兴趣区在不同b值的ADC参数图下面积和位置应尽可能保持一致,同时尽量避免肿瘤坏死出血区域(图1)。

1.4 病理学分析 所有患者术后均行病理组织学分析。Ki-67指数检测采用单克隆小鼠抗人Ki-67抗体对Ki-67蛋白进行免疫组化分析,每张病理切片随机置于10个高倍镜视野下计算阳性表达细胞数。Ki-67<20%为低Ki-67组, Ki-67≥20%为高Ki-67组。

1.5 统计学处理 采用SPSS 22.0软件,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的数据用中位数(四分位数)[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]表示。两组间ADC值变化情况通过Wilcoxon秩和检验进行比较并采用受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线分析A组和B组被ADC值鉴别的能力,同时计算灵敏度、特异度和ROC曲线下面积(areas under the ROC curve, AUC)及AUC 95%置信区间(95% confidence intervals, 95%CI)。对ADC值与Ki-67指数进行Person相关性分析,检验水准( $\alpha$ )为0.05。

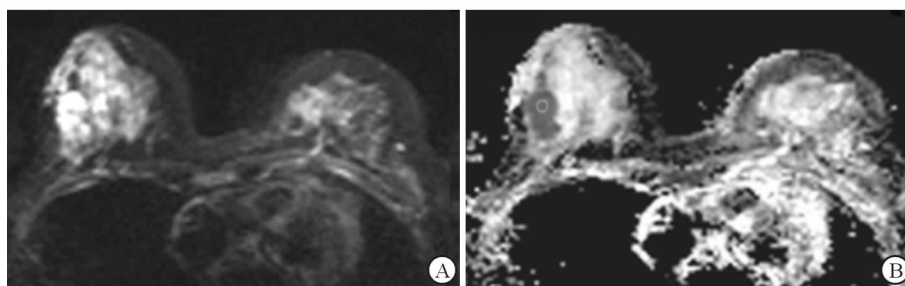


图1 乳腺MRI检查病灶感兴趣区的选取  
A: DWI图像显示病灶的位置; B: 在ADC参数图对应的位置画上感兴趣区

### 2 结果

2.1 患者的临床特征 120例乳腺癌患者均为女性,其中右乳74例,左乳46例。肿瘤最大直径为

0.6~7.5 cm,平均(2.9±1.2) cm。病理结果:浸润性导管癌88例,导管原位癌22例,小叶原位癌8例,化生性癌2例。按照Ki-67指数不同将患者分为2组:A组60例(2018年1月至2019年5月收

集), Ki-67 < 20%, 年龄 27.0 ~ 77.0 岁, 平均 (56.3 ± 13.1) 岁; B 组 60 例 (2018 年 1 月至 2019 年 1 月收集), Ki-67 ≥ 20%, 年龄 32.0 ~ 70.0 岁, 平均 (50.6 ± 10.1) 岁。

2.2 乳腺癌 MRI 诊断的 ADC 值与 Ki-67 指数的相关 对 2 组乳腺癌测量病灶的 ADC 值与 Ki-67 指数进行 Pearson 相关性分析, 得出相关系数  $r_{b_{\text{值}800}} = -0.587$ ,  $r_{b_{\text{值}1000}} = -0.63$ ,  $P < 0.000 1$ 。结果 (图 2) 发现, ADC 值与 Ki-67 指数间明显相关。

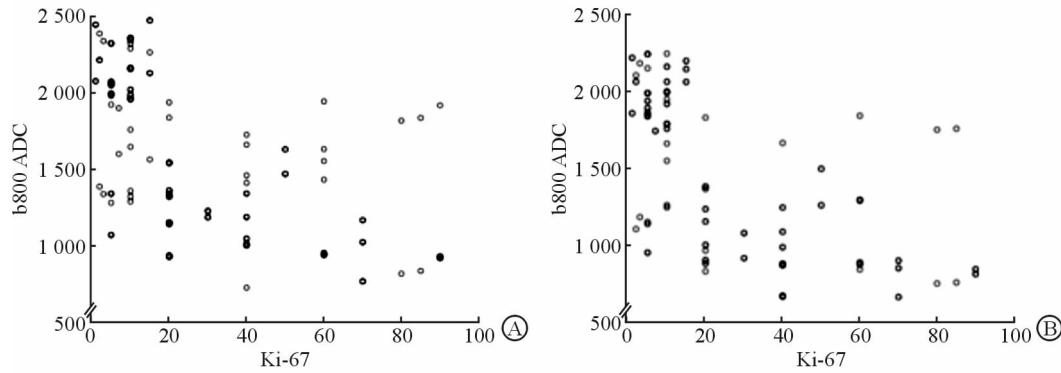


图 2 患者乳腺癌病灶的 ADC 值与 Ki-67 指数的相关性

A: 低 Ki-67 组; B: 高 Ki-67 组

表 1 2 组患者乳腺癌病灶 ADC 值对比分析

组别	$b$ 值 = 800	$b$ 值 = 1 000
A 组	2 054.00 (1 907.00, 2 253.00)	1 941.00 (1 787.00, 2 092.00)
B 组	1 190.00 (968.00, 1 524.00) **	938.00 (853.00, 1 254.00) **

\*\*  $P < 0.000 1$  与 A 组相比, 数据不符合正态分布, 以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示

表 2 2 种  $b$  值下 ADC 值对乳腺癌诊断能力的比较

组别	曲线下面积 (95% CI)	最佳阈值 ( $\times 10^{-6}$ mm <sup>2</sup> /s)	敏感度/%	特异度/%	$P$ 值
$b$ 值 = 800 s/mm <sup>2</sup>	0.91 (0.86 ~ 0.96)	1 954.00	73.30	95.00	0.000 0
$b$ 值 = 1 000 s/mm <sup>2</sup>	0.94 (0.90 ~ 0.98)	1 521.00	83.00	91.70	0.000 0

### 3 讨论

乳腺癌在我国的发生率和死亡率都较高。Ki-67 指数的表达是乳腺癌恶性程度评价的可靠指标, 其可鉴别肿瘤细胞活跃性、侵袭性、转移性等<sup>[5]</sup>, 但该方法对患者早期诊断存在一定创伤。DWI 是一种功能成像技术, 可无创地反映组织内自由水分子的扩散程度, 对乳腺癌的鉴别诊断有一定价值<sup>[6]</sup>。

有学者认为, ADC 值对肝癌<sup>[7]</sup>、前列腺癌<sup>[8]</sup> 的良恶性诊断有着重要作用, 对乳腺癌的诊断分级也有重要作用<sup>[9]</sup>。由于 DWI 的定量参数 ADC 值可以体现细胞周围水分子的扩散程度, 其扩散程度受细

胞密度、细胞外间隙大小等影响。因此, ADC 值可区分个体的组织结构, 而不同组织的 ADC 值也不同<sup>[10]</sup>。当肿瘤组织增生程度高、细胞较密集时, 水分子周围的细胞外空间变小, 扩散程度受到限制, DWI 信号变高, ADC 值降低。而 Ki-67 是一种与增殖细胞相关的核抗原, 其表达值与肿瘤细胞增殖正相关, 与肿瘤的转移、预后也有很大关系。有研究表明, 乳腺癌的 ADC 值与 Ki-67 指数显著相关<sup>[11]</sup>。

本研究发现, 乳腺癌的 ADC 值与 Ki-67 指数明显负相关 (即 Ki-67 指数越高, ADC 值越低)。2 组图像在相同  $b$  值下分析比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。B 组的乳腺癌 ADC 值明显低于 A 组。

这是因为肿瘤细胞增生程度越高,细胞密度越大,水分子扩散运动时细胞外空间变小,从而影响了水分子的自由扩散程度,ADC值降低。但有学者认为,Ki-67指数与乳腺癌ADC值无明显相关性<sup>[12]</sup>。本研究认为,这可能与ADC值测量时ROI曲线没有避开出血、坏死区域有关。ROI的位置对ADC值的测量准确度有很大的影响,本研究ROI均避开肿瘤坏死、囊变、出血区,以确保测量ADC值的准确性,与于德新等<sup>[13]</sup>的研究结果一致。

本研究DWI序列选用多**b**值(0、800、1 000 s/mm<sup>2</sup>)均能很好地鉴别ADC值与Ki-67指数的关系。敏感度和特异度分别为73.30%、95.00%和83.00%、91.70%。虽然增加**b**值或更换更高的**b**值有利于对肿瘤病灶的鉴别诊断,但会增加扫描时间且降低图像信噪比,与张静等<sup>[14]</sup>的观点一致。此外,本研究中采用Ki-67≥20%为高Ki-67组,是参考较多文献后选择的临界值<sup>[15]</sup>,亦有不同的临界值选择,本研究未做一一探讨。

综上所述,乳腺癌MRI-DWI ADC值与Ki-67指数存在明显负相关性,可以通过测量乳腺癌ADC值判断肿瘤细胞的增殖程度,对临床乳腺癌的鉴别诊断提供帮助。

参考文献

[1] 汪登斌. 乳腺MRI应用现状和我国乳腺MRI应用中存在的问题[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(3):177-179.  
 [2] 刘雨, 吴萍, 白辰光, 等. 乳腺癌Ki-67阳性指数精确评估图像分析[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(1):45-47.  
 [3] 刘思讷, 黄渝程, 敬宗林, 等. 食管癌MR扩散加权成像研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2016, 39(2):151-153.  
 [4] GUI Y, XU S, YANG X, et al. A meta-analysis of biomarkers for the prognosis of triple-negative breast cancer patients [J]. Biomark Med, 2016, 10(7):771-790.  
 [5] 程新宇, 周成美, 孙洁, 等. p62和Ki-67在乳腺浸润性导管

癌中的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(8): 1857-1859.  
 [6] ONISHI N, NANA O S, KATAOKA M, et al. Apparent diffusion coefficient as a potential surrogate marker for Ki-67 index in mucinous breast carcinoma [J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(3):610-615.  
 [7] 张澍杰, 饶圣祥, 陆嘉磊, 等. 扩散加权成像评价肝细胞癌Ki-67指数的价值[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2018, 24(2):143-146.  
 [8] 郑信德, 陈财忠, 缪熙音, 等. 磁共振成像表观扩散系数对前列腺癌分级诊断的价值[J]. 中国临床医学, 2017, 24(5): 696-700.  
 [9] 邓丹琼, 涂蓉, 尤小光, 等. 磁共振扩散加权成像ADC值与乳腺癌病理组织分级的相关性研究[J]. 临床放射学杂志, 2013, 32(10):1428-1431.  
 [10] HE X Q, WEI L N. Diagnostic value of lymph node metastasis by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cervical cancer [J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(1): 77-83.  
 [11] KITAJIMA K, YAMANO T, FUKUSHIMA K, et al. Correlation of the SUVmax of FDG-PET and ADC values of diffusion-weighted MR imaging with pathologic prognostic factors in breast carcinoma [J]. Eur J Radiol, 2016, 85(5): 943-949.  
 [12] 李芹, 牛庆亮, 杜汉旺, 等. 浸润性乳腺癌Ki-67表达与MRI形态学表现及ADC值间的相关性研究[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(8):1097-1100.  
 [13] 于德新, 马祥兴, 张晓明, 等. 不同**b**值和测量位置的DWI参数鉴别诊断肝脏良、恶性占位性病变[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(5):830-832.  
 [14] 张静, 安宁豫, 程流泉, 等. 1.5TMR乳腺扩散加权成像**b**值的优化[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(10):937-941.  
 [15] SCHMILOVITZ-WEISS H, TOBAR A, HALPERN M, et al. Tissue expression of squamous cellular carcinoma antigen and Ki67 in hepatocellular carcinoma-correlation with prognosis: A historical prospective study [J]. Diagn Pathol, 2011, 6(1):121.

[本文编辑] 翟铨铨, 贾泽军