

·论著·

乳腺癌 ^{18}F -FDG PET/CT 和 3.0T MRI 联合显像评分与 Ki-67 表达水平的相关性分析

袁建伟 杨劼 贺小红 张培培 肖菊梅 王颖

【摘要】目的 探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 和 3.0T MRI 联合显像评分与 Ki-67(一种增殖细胞核抗原)表达水平的相关性。**方法** 18 例经病理确诊的原发性乳腺癌患者术前行 ^{18}F -FDG PET/CT 和 3.0T MRI 联合显像,对显像结果进行评分并与 Ki-67 的表达水平进行相关性分析。联合显像和术后病理标本的免疫组化检测在一周内完成。**结果** ①乳腺癌最大标准化摄取值与 Ki-67 的表达水平呈正相关($r=0.473$, $P<0.05$);②PET/CT 和 3.0T MRI 联合显像评分与 Ki-67 的表达水平呈明显正相关($r=0.674$, $P<0.01$)。**结论** ^{18}F -FDG PET/CT 和 3.0T MRI 联合显像在乳腺癌的预后判断中可能具有重要的潜在价值。

【关键词】 乳腺肿瘤;增殖细胞核抗原;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;磁共振成像

Correlation between combined imaging modalities of ^{18}F -FDG PET/CT and 3.0T MRI and expression of Ki-67 in breast cancer YUAN Jian-wei*, YANG Jie, HE Xiao-hong, ZHANG Pei-pei, XIAO Ju-mei, WANG Ying. *Department of Nuclear Medicine, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, China Corresponding author: YUAN Jian-wei, Email: yjwei214@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between combined imaging modalities of ^{18}F -FDG PET/CT and 3.0T MRI and expression of Ki-67 (proliferating cell nuclear antigen) in breast cancer. **Methods** A retrospective study was carried out in eighteen patients with pathologically confirmed primary breast cancer, who underwent both ^{18}F -FDG PET/CT and 3.0T MRI examinations before operation. The interval between immunohistochemistry and combined imaging examinations was not more than one week after operation. The correlations between maximum standardized uptake value (SUV_{max}) as well as the score of combined imaging modalities and the expression level of Ki-67 were analyzed. **Results** ① A positive correlation between SUV_{max} and expression level of Ki-67 was demonstrated in breast cancer lesions ($r=0.473$, $P<0.05$). ② A significantly positive correlation between the score of combined imaging modalities and the expression level of Ki-67 was also noted ($r=0.674$, $P<0.01$). **Conclusion** Tumor proliferation can be reflected by the combined imaging modalities of ^{18}F -FDG PET/CT and 3.0T MRI, indicating a potential role in predicting prognosis of breast cancer.

【Key words】 Breast neoplasms; Proliferating cell nuclear antigen; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Magnetic resonance imaging

准确的预后评估是乳腺癌患者进行个体化治疗,提高生存率、降低病死率的前提。生物预后因子在乳腺癌预后判断中的价值已得到肯定,但往往需要通过有创性检查来实现,而 PET/CT 和 MRI 是最近几年迅速发展的融解剖影像和功能影像于一体

的无创性影像学检查方法,PET/CT 和 MRI 在乳腺癌的早期诊断、预后判断与临床分期中均具有各自的优势。本研究拟初步探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 与 3.0T MRI 联合显像在乳腺癌预后判断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2007 年 2 月至 2010 年 12 月在我院经病理确诊的 18 例乳腺癌患者,术前行 ^{18}F -FDG PET/CT 和 3.0T MRI 联合显像,其中浸润性导管癌 II 级

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.02.006

基金项目:佛山市医学类科技攻关项目(200908066);佛山市卫生局科研项目(2010056)

作者单位:528000,佛山市第一人民医院核医学科(袁建伟,肖菊梅,王颖),胸外科(杨劼),影像科(贺小红),神经外科(张培培)

通信作者:袁建伟(Email: yjwei214@hotmail.com)

患者 16 例, 浸润性导管癌 III 级患者 2 例, 有 4 例乳腺癌患者有腋窝淋巴结转移。患者年龄 32~68 岁, 检查前未接受任何治疗, 均签署了知情同意书。 ^{18}F -FDG PET/CT、3.0T MRI 和免疫组化检测均在一周内完成, 免疫组化检测均选取术后石蜡标本。

1.2 检查方法

1.2.1 ^{18}F -FDG PET-CT

采用美国 Philips 公司 GEMINI 型 PET/CT 仪, CT 为 MX8000 型两排螺旋 CT。 ^{18}F -FDG 由广州同位素中心提供。受检者均禁食 4 h 以上, 给药前常规检测血糖并控制在 7.2 mmol/L 以下, 按体重注入 5.18 MBq/kg ^{18}F -FDG, 静卧 60 min 后按 10 床位发射扫描方式行三维采集, 3 min/床位; CT 扫描参数为 120 kV、180 mAs, 进床速度为 5 mm/圈, 旋转时间 0.75 s, 螺距 1.0。采用 CT 进行非均匀透射衰减校正图像重建, 数据经 Ramla 三维方法重建获得衰减校正影像。

1.2.2 3.0T MRI

采用美国 GE 公司 Signa EXCITE HD 3.0T 超导磁共振机, 用体部 8 通道相控阵线圈。线圈由前片和后片两部分组成, 由于前片信号吸收率高, 故在前片上放置一特制海绵垫(大小为 200 cm×44 cm×15 cm, 中上 1/3 处挖空一大小约 20 cm×18 cm×15 cm 的椭圆形洞穴), 嘱患者采取俯卧位, 双侧乳腺自然下垂放置在洞穴内, 尽量不要压迫乳腺, 后片紧贴检查者背后, 利用约束带把前后片连接呈桶状围绕整个胸部, 包括腋窝和双侧锁骨上区, 头先进并双臂上举。扫描序列和参数如下: ①短时反转恢复序列 T2 加权像: 重复时间 4100 ms, 回波时间 42~68 ms, 反转时间 200 ms, 矩阵 288×224, 激励次数 2; ②快速自旋回波 T1 加权像: 重复时间 600 ms, 回波时间 7.5 ms, 矩阵 416×256, 激励次数 2, 视野 36 cm×36 cm, 层厚 7 mm, 层间距 1 mm; ③弥散加权成像采用平面回波成像序列, b 值为 1000 s/mm²; ④动态增强扫描采用肝脏快速容积成像序列: 重复时间 3 ms, 回波时间 1.8 ms, 翻转角 15°, 层厚 3 mm, 层间距 0, 矩阵 288×256, 每个序列扫描时间 45 s, 间隔 3 s, 对比剂采用钆-二乙烯三胺五乙酸, 剂量 0.1 mmol/kg, 注射速率 2 ml/s, 并用 20 ml 生理盐水冲管。第一个序列为平扫, 第二个序列在注入对比剂 15 s 后启动扫描, 扫描约 25~30 次, 总扫描时间 ≥9 min。动态增强扫描后, 数据传送到 GE

主处理机工作站 ADW 4.2, 运用 Functool 2 功能软件进行图像后处理, 从最大增强斜率伪彩图上, 在病变显示最大、色彩红的层面选择感兴趣区(5~10 mm²), 获得病灶的动态增强时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TSIC)。

1.3 免疫组化检查

所有标本均为常规石蜡切片, 病理检查确诊后采用免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法检测 Ki-67 (一种增殖细胞核抗原) 的表达水平。在高倍镜下随机选取 10 个不同的视野, 各计数 100 个细胞, 以细胞核内出现棕黄色颗粒判断为阳性细胞, 并计算阳性率。

1.4 图像分析及评分标准

乳腺癌患者的 MRI 结果由有经验的核磁共振室医师结合病灶的形态学和动态增强 TSIC 进行判断, 其评分标准见表 1。根据 Kuhl 等^[1]的报道, 将 TSIC 分为 3 种类型: I 型(渐进型): 在观察时间内信号强度持续上升; II 型(平台型): 早期信号快速增强, 中晚期信号上升或下降不超过 10%; III 型(廓清型): 早期信号快速明显强化, 达到峰值后信号迅速降低, 超过峰值强度的 10%。

表 1 乳腺癌的 MRI 评分标准

	病灶特征	分值
形状	无分叶	0
	有分叶	1
	无毛刺	0
	有毛刺	1
强化类型	I 型	0
	II 型	1
	III 型	2
强化模式	均匀强化	0
	不均匀强化	1
	环形强化	2

乳腺癌的 PET-CT 结果由有经验的核医学科医师通过感兴趣区技术, 由计算机程序自动生成该部位的最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SU_{Vmax}), 并依据 PET 图像测定瘤体的最大直径和最小直径, 其评分标准见表 2。

1.5 数据分析

采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析, 对 SU_{Vmax} 、PET/CT 和 3.0T MRI 联合显像评分与 Ki-67 的表达水平进行相关性分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表2 乳腺癌的 PET/CT 评分标准

	病灶特征	分值
最大直径	≤ 1.0 cm	0
	>1.0 cm 且 ≤ 2.0 cm	1
	>2.0 cm	2
最小直径	≤ 1.0 cm	0
	>1.0 cm 且 ≤ 2.0 cm	1
	>2.0 cm	2
腋窝淋巴结	无腋窝淋巴结转移	0
	有腋窝淋巴结转移	1
最大标准化摄取值	<2.5	0
	≥ 2.5 且 <4.1	1
	≥ 4.1	2

2 结果

2.1 3.0T MRI 结果

18 例乳腺癌患者中, 依据病灶形状分类: 有分叶者 14 例, 无分叶者 4 例; 有毛刺者 9 例, 无毛刺者 9 例。依据强化类型分类: I 型(渐进型)2 例, II 型(平台型)13 例, III 型(廓清型)3 例。依据强化模式分类: 均匀强化 1 例, 不均匀强化 14 例, 环形强化 3 例。

2.2 PET/CT 结果

18 例乳腺癌患者中, PET 测定病灶最长直径为 (1.91 ± 0.77) cm, 病灶最小直径为 (1.31 ± 0.44) cm; 肿瘤病灶 SUV_{max} 为 1.22~20.8, 平均 SUV_{max} 为 5.14 ± 5.22 。相关性分析结果表明, 乳腺癌病灶 SUV_{max} 与 Ki-67 的表达水平呈正相关($r=0.473$, $P<0.05$)。

2.3 联合显像结果

^{18}F -FDG PET/CT 与 3.0T MRI 联合显像, 结合 PET/CT、MRI 评分标准(表 1、表 2), 总分为 10 分者 1 例, 9 分者 4 例, 8 分者 4 例, 7 分者 2 例, 5 分者 1 例, 4 分者 3 例, 3 分者 3 例(总分值=肿瘤最大直径评分+肿瘤最小直径评分+腋窝淋巴结评分+肿瘤 SUV_{max} 评分+肿瘤 MRI 强化类型评分+肿瘤分叶征评分+肿瘤毛刺征评分+肿瘤强化模式评分)。相关性分析结果表明, 乳腺癌患者联合显像总分值与 Ki-67 的表达水平呈明显正相关($r=0.674$, $P<0.01$)。

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 具有异质性, 其发生、发展是一个多因素参与的复杂过程。

不同的乳腺癌患者有着不同的预后, 需要不同的治疗方案, 而合理进行预后评估是临床制定个体化治疗方案、提高乳腺癌患者生存率、降低病死率的重要前提。

判断乳腺癌患者预后的因素众多, 而传统的判断乳腺癌患者预后的指标如临床分期、淋巴结转移等远不能满足目前乳腺癌患者个体化治疗的需要。随着分子生物学的发展和对乳腺癌生物预后因子的不断深入研究, Ki-67 等生物预后因子已成为乳腺癌患者的常规检查指标, 其在乳腺癌的发生、发展及恶性转化中起着重要作用, 在一定程度上反映了乳腺癌的生物学行为和患者的预后。Ki-67 的表达与肿瘤的恶性程度、生长、侵袭及转移能力密切相关, Ki-67 的高表达被认为是乳腺癌预后不良的独立影响因素之一^[2-3]。虽然生物预后因子的广泛应用使得乳腺癌的预后评估可以从其生物学特性进一步划分, 为临床制定个体化治疗方案提供更可靠的依据, 但是生物预后因子的检测却存在以下不足: ①需要有创性地组织取材; ②受标本取材量的限制, 生物预后因子结果往往需要在病变切除后才能准确获得。

PET/CT 和 MRI 是最近几年迅速发展起来的融解剖影像和功能影像于一体的无创性影像学检查方法, 其在乳腺癌的早期诊断、临床分期和预后判断中各具优势和不足。 ^{18}F -FDG 是 PET/CT 中临床应用最为广泛和最成熟的正电子显像剂。Avril 等^[4]研究表明, 乳腺癌对 ^{18}F -FDG 的摄取除与病理学类型有关, 还与疾病的分期有关, 更为重要的是能够提示预后和预测疗效。 ^{18}F -FDG 的摄取水平和乳腺癌的生物学行为具有相关性, 导致其水平升高的重要因素包括: 预后较差的组织学类型、低肿瘤分级、强肿瘤增殖活性、丰富的毛细血管密度、表达上调的葡萄糖转运蛋白 1 水平、强己糖激酶 1 活性和增强的免疫反应等^[5-6]。SUV 是评估 ^{18}F -FDG 在组织中静态聚集的一种半定量指标, SUV 的不足之处是受诸如血糖水平、图像采集时间、成像系统分辨率等众多因素影响, 且 ^{18}F -FDG 是一种非特异性的肿瘤显像剂, 在一些良性病变诸如炎症组织、肉芽肿组织等中也有较高的摄取。而随着动态增强 MRI 的广泛应用及扩散加权成像、磁共振波谱技术的发展, MRI 也从单纯的形态学诊断向形态与功能诊断方向并重发展, 其在乳腺癌的早期诊断、生物学评价和疗效监测、预后判断等方面的优势也

逐渐显现。有研究表明, MRI 的影像学表现与乳腺癌的生物预后因子之间存在一定的相关性, 对于评价乳腺癌的生物学行为和预后有一定的参考价值^[7-9]。据此, ¹⁸F-FDG PET/CT 和 MRI 联合显像在乳腺癌的预后判断中是否具有更高的价值? 本研究结果表明, 18 例乳腺浸润性导管癌患者 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像乳腺癌病灶 SUV_{max} 与 Ki-67 表达水平呈正相关, 而 PET/CT 和 3.0T MRI 联合显像总评分与 Ki-67 表达水平呈明显正相关, 提示 ¹⁸F-FDG PET/CT 和 3.0T MRI 联合显像结果与肿瘤细胞增殖活性标志物 Ki-67 的相关性明显高于单纯 SUV_{max}, 预示着 PET/CT 和 3.0T MRI 联合显像在判断乳腺癌预后方面可能具有更高的潜在价值。

综上所述, ¹⁸F-FDG PET/CT 和 3.0T MRI 联合显像评分与反映肿瘤细胞增殖活性的重要标志物 Ki-67 的表达水平呈显著正相关。联合显像综合了肿瘤的葡萄糖代谢、形态学特征和动态增强参数等多方位信息的优势, 可能在乳腺癌患者的预后评估方面具有更高的潜在价值。

参 考 文 献

- [1] Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential

diagnosis of enhancing lesion?. Radiology, 1999, 211(1): 101-110.

- [2] 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 12155 patients. Br J Cancer, 2007, 96(10): 1504-1513.
- [3] Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG, et al. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(3): 207-212.
- [4] Avril N, Menzel M, Dose J, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by ¹⁸F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. J Nucl Med, 2001, 42(1): 9-16.
- [5] Eberlein TJ. Current management of carcinoma of the breast. Ann Surg, 1994, 220(2): 121-136.
- [6] 贾臻, 章英剑, 胡夕春. 乳腺癌 ER、PR 及 Her-2 的表达状态与 ¹⁸F-FDG 摄取的研究进展. 中国癌症杂志, 2011, 21(10): 807-811.
- [7] 徐慧, 贾文霄, 周梅. 乳腺癌动态增强 MRI 表现与病理、分子预后指标的相关性分析. 中国医学影像杂志, 2011, 19(2): 121-128.
- [8] 王美芹, 董珉, 徐新宇. 乳腺癌 MRI 表现与免疫组化相关性的初步研究. 医学影像学杂志, 2010, 20(8): 1130-1133.
- [9] 舒虹, 梅金红, 谭亚敏, 等. 乳腺癌 MRI 形态学表现与 ER、PR、CerbB-2 及 Ki-67 相关性研究. 实用临床医学, 2011, 12(8): 97-100.

(收稿日期: 2012-11-08)

(上接第 76 页)

形状; 当昆明-无毛小鼠受到射线照射后, 其造血系统及免疫系统等多项生理指标与未照射小鼠相比均显著下降, 说明此鼠对射线易感, 由此表明, 昆明-无毛小鼠可用于抗肿瘤(肝癌 H22、白血病 L1210)的实验和抗辐射实验。它具备封闭群小鼠(普通级)——昆明小鼠的一般特性, 因此以其作为实验用鼠, 研究结果将更具科学性、准确性和可靠性。

参 考 文 献

- [1] Mouse Genome Sequencing Consortium, Waterston RH, Lindblad-Toh K, et al. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. Nature, 2002, 420(6915): 520-562.
- [2] 张连峰. 我国常用实验动物资源的现状及对未来发展的思考.

中国比较医学杂志, 2011, 21(10): 39-44.

- [3] 徐平. 实验动物资源开发、保存和共享利用. 中国比较医学杂志, 2011, 21(10): 48-56.
- [4] 沈秀, 周则卫, 王映兰, 等. KM-HL 近交系小鼠对肿瘤细胞敏感性的研究. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(5): 332-334.
- [5] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学. 2 版, 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1423-1430.
- [6] 李雪萍, 高永翔, 王强, 等. 浅谈实验动物的保护及其福利. 中西医结合研究, 2012, 4(5): 276-278.
- [7] Traka MH, Mithen RF. Plant science and human nutrition: challenges in assessing health-promoting properties of phytochemicals. Plant Cell, 2011, 23(7): 2483-2497.
- [8] 金玫蕾. 我国实验动物科学带来的动物伦理及福利问题. 生命科学, 2012, 24(11): 1325-1329.
- [9] 王映兰. 无毛小鼠繁育及其特性的初步观察. 实验动物科学与管理, 2003, 20 suppl 1: S133-134.

(收稿日期: 2012-07-20)