

乳腺癌磁共振特征与HER-2表达的相关性

杨 丽¹, 时高峰¹, 刘 辉¹, 周 涛²

Correlation on MRI Features and HER-2 Expression of Breast Cancer

YANG Li¹, SHI Gaofeng¹, LIU Hui¹, ZHOU Tao²

1. Department of CT/MR, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China, 2. Department of Breast Center

Abstract: Objective To investigate the correlations among MRI morphologic feature, the early-phase enhancement rate, apparent diffusion coefficient (ADC) and HER-2 of breast cancer. **Methods** Sixty-three patients diagnosed as breast cancers by pathologic examination were reviewed, including MRI features and the expression of HER-2. The morphologic features were observed in early phase. The early-phase enhancement rate and the value of ADC were also calculated. All statistical analyses were performed by using SPSS11.5. **Results** In the cases with breast cancer, the high expression rate of HER-2 had correlation with necrosis, with higher overexpression rate in patients with necrosis than in the others($\chi^2 = 4.257, P = 0.039$). The high expression rate of HER-2 had no correlation with the margin($\chi^2 = 0.100, P = 0.921$). The expression rate of HER-2 had no correlation with the early-phase enhancement rate($r = 0.159, P = 0.215$). The value of ADC had negative correlation with the expression rate of HER-2($r = -0.366, P = 0.003$). **Conclusion** MRI features can reflect the expression of HER-2 in breast cancer partly.

Key words:Breast cancer; Magnetic resonance imaging(MRI); HER-2

摘要: 目的 分析乳腺癌磁共振(MRI)形态学、早期强化率及表观扩散系数(ADC)与HER-2表达的相关性。**方法** 对63例手术证实的乳腺癌患者的乳腺MRI特征与HER-2表达进行分析。观察乳腺癌MRI形态学特征,计算肿物早期强化率及ADC值,应用 χ^2 检验及Spearman秩相关分析分析其与HER-2表达的相关性。**结果** 乳腺癌肿有无坏死与HER-2高表达率有关,有坏死组高表达率较无坏死组明显增高,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.257, P = 0.039$)。乳腺癌肿边缘是否光滑与HER-2高表达率无关($\chi^2 = 0.100, P = 0.921$)。乳腺癌早期强化率与HER-2表达水平无关($r = 0.159, P = 0.215$)。乳腺癌ADC值与HER-2表达水平呈负相关($r = -0.366, P = 0.003$)。**结论** 乳腺癌MRI征象可以从一定程度上反映肿瘤HER-2蛋白的表达水平。

关键词: 乳腺癌; 磁共振成像; HER-2

中图分类号: R737.9; R445.2 文献标识码: A

0 引言

目前,我国乳腺癌发病率在某些大城市已跃居女性恶性肿瘤的首位,且发病年龄趋向年轻化,每年死于该病人数约4万人^[1]。磁共振(MRI)检查的优势在于对软组织的分辨力及对乳腺癌病灶的敏感度高,但病变确诊仍主要依靠病理结果,但病理结果与反映病理特点的生物学指标一般只有在病变切除后才能获得。因此,如果能找到两者之间的相关性,MRI将在乳腺癌的早期诊断、生物学评价、

疗效评估和预后等方面显现优势。本研究旨在分析乳腺癌MRI形态学、早期强化率及表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)与HER-2表达的关系,以期在术前根据影像表现对乳腺癌的生物学行为作出可能的预测,为手术范围等提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

从河北医科大学第四医院2010年2月—2012年2月间行乳腺MRI检查的180例病例中选取,入组病例需符合以下条件:(1)MRI检查发现乳腺病变并经手术病理证实为乳腺癌;(2)患者于MRI检查前未进行过穿刺活检、放射治疗、全身化学药物治疗及介入治疗等抗肿瘤治疗;(3)乳腺癌术后标本通过免疫组织化学方法测定HER-2蛋白表达水平。符合上述条件

收稿日期: 2012-08-28; 修回日期: 2013-03-04
基金项目: 河北省高校强势特色学科基金资助项目(冀教高[2005]52号)
作者单位: 1. 050011石家庄,河北医科大学第四医院CT/MR室, 2. 乳腺中心
作者简介: 杨丽(1980-),女,硕士,主治医师,主要从事肿瘤影像诊断研究

的乳腺癌病例共63例，患者均为女性，34~62岁，平均年龄52岁。63例患者的术后病理类型为：浸润性导管癌32例，浸润性小叶癌26例，髓样癌3例，管状腺癌1例，黏液腺癌1例。

1.2 MRI检查方法

患者均无MRI检查禁忌证，检查时间为月经后1~2周，体温正常，常规禁食4~6 h，训练患者平静呼吸，最大程度减少运动伪影。采用德国西门子公司Magnetom Avanto1.5T磁共振扫描仪，专用双穴乳腺表面线圈。患者俯卧于乳腺表面线圈上，双乳自然下垂于双穴内，调节双穴大小，使乳腺适度固定。先行双侧乳腺平扫再行扩散加权成像及动态增强成像。扫描范围：包括双侧乳腺组织、相应水平胸廓前部及腋窝。采用双筒高压注射器经肘前静脉注射：马根维显0.1 mmol/kg，3 ml/s，再注射0.9%氯化钠溶液20 ml，速度3 ml/s。

扫描序列及参数：平扫，横轴位T2WI采用TIR2D序列（快速自旋回波脂肪抑制序列），TR/TE：9 280 ms/74 ms，TI：130 ms，层厚：3.0 mm。扩散加权成像采用单次激发平面回波成像（SE-echo-planar imaging，SE-EPI）技术，扩散敏感系数（b）为800 s/mm²，TR/TE：2 800 ms /81 ms，层厚5 mm，扫描时间12 s。动态增强成像扫描：横轴位T1WI采用FL3D序列（快速小角度激发三维成像序列）加脂肪抑制技术，TR/TE：4.42 ms/1.46 ms，反转角度12°，层厚：1.2 mm，于平扫结束后第13 s开始注射造影剂、第20 s开始增强扫描，无间断扫描6次，单次扫描时间58 s，增强后共扫描5 min 48 s。

1.3 MRI观察指标

1.3.1 形态学观察指标 乳腺肿瘤内有无坏死及肿瘤边缘是否光滑。

1.3.2 扩散加权成像观察指标 参照动态增强图像确定病变位置，取病变中心层面避开液化坏死区描计圆形感兴趣区测量信号强度，测量3次取平均值。根据Stejskal-Tanner公式计算表观扩散系数。
 $ADC = [\ln (SI_{b=0}/SI_{b=800})] / (b_{800} - b_0)$ （式中SI_{b=0}、SI_{b=800}分别为b=0和800 s/mm²时所测得的病变信号强度值）。

1.3.3 动态增强成像观察指标 早期增强率= $[SI_{post}(1min) - SI_{pre}] / SI_{pre} \times 100\%$ 。SI_{post}(1min)为病变增强后1min的信号强度，SI_{pre}为增强前的信号强度。

1.4 免疫组织化学检查

采用免疫组织化学SP法。HER-2结果判定标准：（1）注意细胞膜完全着色的癌细胞比例及着

色强度；（2）胞质着色忽略不计；（3）导管内癌的着色忽略不计，只评定浸润癌的着色情况；（4）正常乳腺上皮不应着色。应用美国FDA推荐的HercepTest 评分标准^[2]：（按每张切片计）结果分为（-）~（+++），完全没有着色或少于等于10%的癌细胞胞膜染色为（-）；超过10%的癌细胞呈现微弱、不完整的细胞膜着色为（+）；超过10%的癌细胞呈现弱至中等完整的细胞膜着色为（++）；超过10%的癌细胞呈现强的、完整的细胞膜着色为（+++）。本实验将（-）~（+）为低表达，（+++）为高表达，（++）者做Fisher检测，红色信号的总数与绿色信号的总数比值≥2 为HER-2基因扩增，否则为无扩增，见图1。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件，连续变量采用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，分类变量采用百分比形式表示。计数资料采用两独立样本的Willcoxon秩和检验，两变量资料相关性分析用Spearman相关分析，以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌HER-2的表达情况

63例乳腺癌中HER-2（-）者8例、HER-2（+）者15例、HER-2（++）者16例、HER-2（+++）者24例。16例HER-2（++）者行Fisher检测HER-2基因扩增者5例，无扩增者11例；本研究63例乳腺癌中HER-2高表达者29例（46.03%），HER-2低表达者34例（53.97%）。

2.2 乳腺癌MRI形态学特征与HER-2表达的相关性

63例乳腺癌中有44例在MRI图像上表现为信号不均匀，增强扫描可见坏死区，其HER-2高表达率为54.55%；19例肿瘤强化较均匀，未见明显坏死区，其HER-2高表达率为26.32%。HER-2高表达率在有坏死组较无坏死组明显增高，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 4.257$ ， $P = 0.039$ ），见表1、图2。

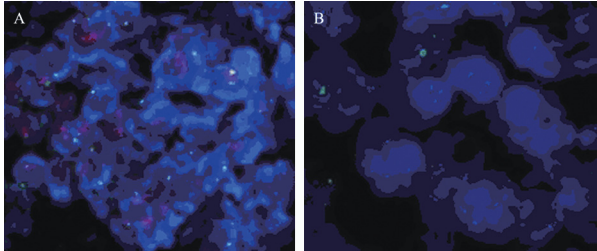
63例乳腺癌中有17例肿瘤边缘光滑，未见毛刺等恶性征象，其HER-2高表达率为47.06%；46例肿瘤与周围腺体分界不清，边缘不规则或可见毛刺，其HER-2高表达率为45.65%。HER-2高表达率在上述两组中的差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.100$ ， $P = 0.921$ ）。

2.3 乳腺癌早期强化率及ADC值与HER-2表达的相关性

应用Spearman相关分析发现：乳腺癌早期强化率与HER-2的表达水平无关（ $r = 0.159$ ， $P = 0.215$ ）；乳腺癌ADC值与HER-2的表达水平呈负相关（ $r = -0.366$ ， $P = 0.003$ ），即ADC值越高，HER-2表达水

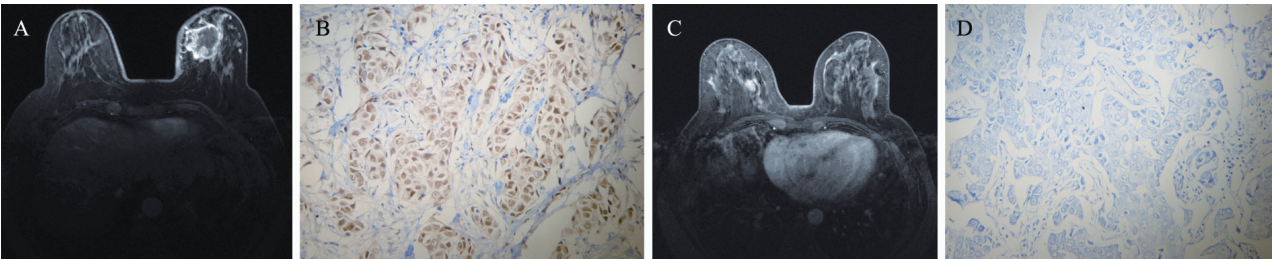
表 1 乳腺癌MRI形态学特征与HER-2表达的相关性
Table 1 The correlation between MRI features and HER-2 expression of breast cancers

MRI features	HER-2 levels		χ^2	P
	Low expression	High expression		
Tumor without necrosis	14	5	4.257	0.039
Tumor with necrosis	20	24		
Tumor with smooth margin	9	8	0.100	0.921
Tumor without smooth margin	25	21		



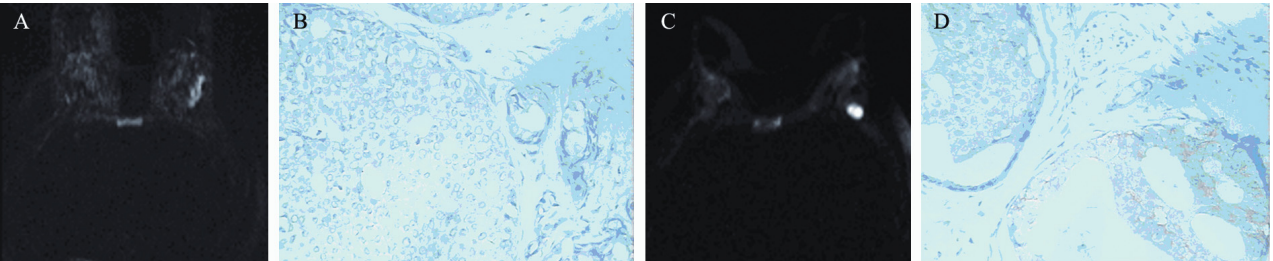
A: the ratio of red signal and green signal ≥ 2 , as HER-2 amplification and high expression of HER-2; B: the ratio of red signal and green signal < 2 , as no HER-2 amplification and low expression of HER-2

图 1 乳腺癌组织中HER-2(++) 患者Fisher检测结果
Figure 1 Fisher test results of patients with HER-2 (++) breast cancer tissues



A: the breast cancer with necrosis in left breast showed peripheral enhancement; B: the high expression levels of HER-2 in the tumor (SP $\times 200$); C: the breast cancer in right breast showed uniform enhancement without necrosis; D: the low expression levels of HER-2 in the tumor (SP $\times 200$)

图 2 乳腺癌MRI形态学特征(有无坏死)与HER-2表达水平
Figure 2 The correlation of expression level of HER-2 and necrosis



A: the breast cancer in left breast showed mild high signal in DWI, $ADC=1.23 \times 10^{-3}$ ($b=800s/mm^2$); B: the low expression levels of HER-2 in the tumor (SP $\times 200$); C: the breast cancer in left breast showed a clear high signal in DWI, $ADC=0.68 \times 10^{-3}$ ($b=800s/mm^2$); D: the high expression levels of HER-2 in the tumor (SP $\times 200$)

图 3 乳腺癌ADC值与HER-2表达水平呈负相关
Figure 3 The value of ADC has negative correlation with the expression rate of HER-2

平越低，见图3。HER-2高表达组平均ADC值为 $(1.20 \pm 0.25) \times 10^{-3}$ ，低表达组平均ADC值为 $(1.32 \pm 0.34) \times 10^{-3}$ ，两组间差异无统计学意义($z=-1.069, P=0.285$)。

3 讨论

HER-2高表达是一项重要的预后指标，可作为评估乳腺癌患者预后的独立性指标^[3-5]，已经广泛应用于临床。目前，检测HER-2需要通过有创的手段取得肿瘤组织标本，方法繁琐，所需时间长。因此，能够应用一种无创、全面、且能够在活体状态下实施的检查方法评估HER-2表达水平，对乳腺癌患者术前治疗方案的选择及预后评估具有重要的临床意义。

本研究结果显示：HER-2高表达率与肿瘤内有无坏死有关，其高表达率在有坏死组较无坏死组明显增高，与王美芹等^[6]研究结果相一致。这可能与在HER-2高表达的乳腺癌中，HER-2抑制细胞凋亡、促进细胞增殖^[7]，肿瘤生长迅速，肿瘤内部易由于血供相对缺乏而出现营养不良性坏死有关。

此外，本研究结果亦显示：HER-2高表达率与肿瘤的边缘特征无相关性，与陈蓉等^[8]研究结果一致。分析其原因有以下两点：(1)分析乳腺癌MRI边缘特征，应考虑到肿瘤所处的乳腺背景及位置。如：肿

瘤位于多量腺体型或致密型乳腺时，周围为腺体组织，其边缘多较模糊；而肿瘤位于脂肪型或少量腺体型乳腺时，其周围为脂肪组织，边界较清，边缘多较光滑，故MRI尚不能真实地反映肿瘤向周围浸润的范围和程度。(2)目前对乳腺癌的部分边缘征象的临床意义尚存在分歧。如：毛刺征是由乳腺小导管及其周围的纤维结缔组织增生形成，其间可有癌细胞浸润，亦可是单纯的导管增生和纤维结缔组织增生。毛刺征虽是目前公认的恶性肿瘤的典型征象，但它与癌肿恶性程度的关系仍然存在争议。陈蓉等^[8]研究认为毛刺征的出现，预示肿瘤具有更低的侵袭性行为，也许癌肿周围间质纤维结缔组织的反应性增生，可限制癌细胞的扩散，可能为一种早期保护性机制。

MRI扩散加权成像是目前唯一能够检测活体组织内水分子扩散运动的无创性方法。Furman-Haran等^[9]研究证实，肿瘤的ADC值与细胞密度之间存在相关性，细胞密度增高，细胞外容积减少，水分子扩散运动受限，ADC值减低。HER-2高表达时恶性肿瘤细胞繁殖旺盛，细胞密度增高，故本研究结果显示：乳腺癌ADC值与HER-2的表达水平呈负相关($r = -0.366, P = 0.003$)，即ADC值越低，HER-2表达水平越高。但进一步比较HER-2高表达组与低表达组ADC值的差异，显示两组间差异无统计学意义，这可能与两者相关性较弱有关。

在本研究中，乳腺癌早期强化率与HER-2的表达水平无关。早期强化率反映平衡期前病灶内对比剂从血管内流出到血管外细胞间隙的变化，与肿瘤血管的通透性及组织的血流灌注有关^[10-11]。肿瘤的新生血管越丰富、基底膜完整性越差，动态增强曲线上升段越陡峭，早期强化率越高。而HER-2作用机制与肿瘤血管生成无关^[12]，因此反映肿瘤血管生成情况的早期强化率与HER-2表达无关。

总之，乳腺癌MRI征象可以从一定程度上反映肿瘤HER-2蛋白的表达水平，对临床治疗方案的选择和预后评估具有一定的临床价值。

参考文献:

[1] Xu BH. Breast Cancer[M].Beijing:Peking University Medical Press, 2005:15-8. [徐兵河.乳腺癌[M].北京:北京大学医学出版社, 2005:15-8.]

[2] Writing group of breast cancer HER2 testing guideline. Breast cancer HER2 testing guidelines[J].Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2006, 35(10):631-3.乳腺癌HER2检测指南》编写组[J].中华病理学杂志, 2006, 35(10):631-3.]

[3] Zadrozny M, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H, *et al.* Genetic analysis of HER-2/neu gene amplification in paraffin embedded tumour tissue in women with breast cancer[J]. Pol J Pathol, 2002,53(4):189-93.

[4] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene[J].Science,1987,235(4785):177-81.

[5] Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor,and target for therapy[J]. Oncologist, 1998, 3(4):237-52.

[6] Wang MQ, Dong M, Xu XY. Relation of MRI features and the expression of immunohistochemistry in breast cancer[J].Yi Xue Ying Xiang Xue Za Zhi,2010,20(8): 1130-3.[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[J].医学影像学杂志, 2010,20(8):1130-3.]

[7] Disis ML, Schiffman K.Cancer vaccines targeting the HER-2/neu oncogenic protein[J].Semin Oncol, 2001,28(6 Suppl 18):12-20.

[8] Chen R, Gong SG, Zhang WG,*et al.*Correlativity study on MRI morphologic features, pathology, and molecular biology of breast cancer[J].Zhonghua Fang She Xue Za Zhi, 2004, 38(6):620-5. [陈蓉,龚水根,张伟国,等.乳腺癌MRI形态学表现与病理、分子生物学相关性研究[J].中华放射学杂志,2004, 38(6):620-5.]

[9] Furman-Haran E, Degani H ,Kirshenbaum K ,*et al.* A two-center clinical testing of the 3TP method for contrast enhanced breast MRI. In proceedings of the 9th annual meeting of ISMRM[C]. Glasgow Scotland, 2001:566-9.

[10] Buadu LD, Murakami J, Murayama S, *et al.* Patterns of peripheral enhancement in breast masses: correlation of findings on contrast medium enhanced MRI with histologic features and tumor angiogenesis[J]. J Comput Assist Tomogr, 1997, 21(3):421-30.

[11] Zou Y, Zhang MM, Wang LJ, *et al.* Correlative study of enhancement patterns of dynamic contrast-enhanced MRI and angiogenesis in pulmonary carcinoma[J]. Zhonghua Fang She Xue Za Zhi,2003,37(12):1150-5. [邹煜,张敏鸣,王丽君,等. 肺癌MRI动态增强模式与肿瘤血管生成的相关性研究[J].中华放射学杂志, 2003,37(12):1150-5.]

[12] Dragowska WH,Warburton C,Yapp DT,*et al.* Her-2/neu overexpression increases the viable hypoxic cell population within solid tumors without causing changes in tumor vascularization[J]. Mol Cancer Res, 2004,2(11): 606-19.

[编辑: 安 凤; 校对: 周永红]