

乳腺影像学 ·

乳腺癌动态增强 MRI 边缘强化与病理特征及 VEGF 表达相关性

徐丽莹, 孔祥泉, 徐海波, 刘定西, 于群, 曾军

【摘要】 目的:探讨乳腺癌动态增强 MRI 边缘强化、病理特征和 VEGF 表达的相关性。方法:搜集经病理和免疫组织化学染色证实的 28 例乳腺肿瘤病例,其中 20 例乳腺癌,8 例纤维腺瘤。均行乳腺动态增强 MRI 检查,并分析边缘强化及其与病理学特征、VEGF 表达和腋窝淋巴结转移的相关性。结果:28 例中 10 例(乳腺癌 9 例,纤维腺瘤 1 例)出现边缘强化征象。经病理和免疫组织化学分析发现边缘强化的乳腺癌病灶:①具备中心瘢痕形成、边缘高度纤维化和中心坏死等病理学特征;②病灶边缘 VEGF 表达水平和 MVD 值高于病灶中心;③腋窝淋巴结转移发生率较高。结论:边缘强化的形成与乳腺癌病理学特征和肿瘤血管生成有关,并可在一定程度上预测乳腺癌的生物学行为和预后。

【关键词】 乳腺肿瘤;磁共振成像;病理学

【中图分类号】 R445.2; R737.9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1000-0313(2004)04-0291-04

Breast cancers with peripheral enhancement on dynamic contrast-enhanced MR imagings :correlation of MR findings with histologic features and expression of VEGF XU Li-ying, KONG Xiang-quan, XU Hai-bo, et al. Department of Radiology, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the histological features and expression of VEGF of peripheral enhancement on dynamic contrast-enhanced MRI of breast cancers. Methods: Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging of the breast was performed in 28 patients (20 breast cancers, 8 fibroadenomas) with pathologically and immunochemically verified breast lesions. The correlations of peripheral enhancement with histological features, expression of VEGF and metastases of axillary nodes were analyzed. Results: Peripheral enhancement was observed in 10 cases (9 breast cancers, 1 fibroadenomas). Pathologic and immunochemical analysis showed that breast cancers with peripheral enhancement had: ①central scar formation, marked peripheral fibrosis and central necrosis; ②high ratio of peripheral to central VEGF expression and microvessel density; ③high incidence of metastasis to axillary lymph nodes. Conclusion: Peripheral enhancement of breast cancers on MRI is correlated to histologic features and expression of VEGF, and it may assess biologic progress and prognosis.

【Key words】 Breast neoplasms; Magnetic resonance imaging; Pathology

近年来,乳腺动态增强 MRI 研究取得了重大进展。现有研究均指出早期强化多提示乳腺肿块为恶性的可能性较大,而表现为边缘强化的肿块则高度提示恶性。本文主要研究边缘强化的乳腺癌,分析其组织病理特征和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达,寻找动态增强 MRI 中乳腺癌边缘强化的内因及其评估乳腺癌转移和预后的价值。

材料与方法

1. 一般资料

搜集 2002 年 5 月~2003 年 6 月临床或 X 线钼靶片可疑乳腺病变的 37 例患者行乳腺 MR 检查,其中经病理证实的 28 例乳腺肿瘤患者为本组研究对象。患

者均为女性,年龄 25~70 岁,平均 47.1 岁。

2. 扫描方法

使用 1.5T 超导磁共振仪进行扫描。检查前用 18G 静脉留置针建立静脉通道,患者俯卧于特制的双侧乳腺相控表面线圈上,使双侧乳房对称自然悬垂于线圈洞穴内。采用反转恢复序列 T₂WI (TR 9128 ms, TE 60 ms, TI 150 ms, 翻转角 180°, 层厚 3 mm, 矩阵 256×242), 扫描时间为 3min29s; 然后采用快速小角度激发序列(fast low angle shot 3D, FLASH 3D)行动态增强扫描(TR 8.1 ms, TE 4 ms, 翻转角 20°, 有效层厚 3.0 mm, 矩阵 192×256), 扫描时间为 60 s, 9 组无间隔扫描, 于第 1 组最后 15 s 内团注对比剂 Gd-DTPA 0.1 mmol/kg, 并用 20 ml 生理盐水冲管。

3. 图像后处理及分析

取增强后的 8 组图像分别与第 1 组图像进行减

作者单位: 430022 湖北武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科

作者简介: 徐丽莹(1977-), 女, 湖北黄冈人, 硕士研究生, 主要从事乳腺影像学研究工作。

影,于数字减影图像分析乳腺肿块是否表现为边缘强化,强化的时间变化(时间-信号强度曲线,signal intensity-time curve),并取强化最明显的减影图像行最大强度投影法(maximum intensity projection,MIP)重建,显示肿块周边有无异常增多、增粗的血管。

4. 病理分析

28 例病理标本经 10 %中性甲醛溶液固定,常规石蜡包埋、切片行苏木精-伊红染色,光学显微镜下观察肿瘤组织坏死程度、中心瘢痕形成、边缘与中心纤维化程度。

5. 免疫组织化学分析

免疫组织化学染色方法:采用 SP 法,肿瘤组织切片进行微波抗原修复,多克隆抗-VEGF 抗体和单克隆抗 CD34 抗体分别标记,DAB 显色,以 PBS 缓冲液代替一抗作为阴性对照。

阳性判定标准及病变组织微血管密度(microvessel density,MVD)测定:用 CD34 显示病变内微血管数,以血管内皮细胞胞质内出现棕黄色颗粒为阳性判定标准。首先在低倍镜下($\times 100$)浏览全片,选择 3 个微血管染色最密集区域,高倍镜下($\times 200$)计数 3 个不重叠区域中每个视野内的微血管数,取均值作为该肿瘤的平均微血管数,即 MVD 值,并计算病变边缘与中心的 MVD 比值。

病变组织 VEGF 表达:以肿瘤细胞胞质内出现棕黄色颗粒为阳性判定标准。选取阳性细胞密集区域,在高倍镜($\times 400$)下选取 100 个阳性细胞(约 3~5 个

视野),测定平均吸光度 A,以此定量反映阳性细胞胞质单位面积内 VEGF 相对含量。上述相同方法分别评估病灶的边缘和中心区域。

6. 统计学分析

采用 χ^2 检验和 t 检验进行统计学分析, $P < 0.05$,则差异有显著性意义。

结 果

1. 动态增强 MR 表现

20 例乳腺癌中,9 例(45 %)出现边缘强化,均为减影图像显示最为清晰,表现为边界不规则的分叶状肿块,强化边缘厚薄不均,有的可见明显强化的壁结节(图 1)。其中 5 例表现为早期边缘强化(2min 内),内部延迟强化(图 2),病变边缘 SI-Time 曲线为 II 型;4 例表现为持续边缘强化,内部无明显强化或轻度强化(图 3),病变边缘 SI-Time 曲线为 I 型。另 11 例乳腺癌表现为病灶整体均匀一致的强化。20 例乳腺癌中,MIP 显示肿块周边增多、增粗血管 15 例。8 例乳腺纤维腺瘤中,1 例表现为持续边缘强化(图 4),但肿块边界规则,强化边缘厚薄均匀一致,无壁结节,SI-Time 曲线为 I 型,7 例表现为类圆形或分叶状均匀强化肿块;MIP 未见病灶周边异常血管显示。

2. 病理结果

20 例乳腺癌病理类型:浸润性导管癌 14 例,髓样癌 2 例,小叶癌 1 例,导管内癌 2 例,导管内重度乳头状瘤部分癌变 1 例。边缘强化组 9 例患者有 8 例发生

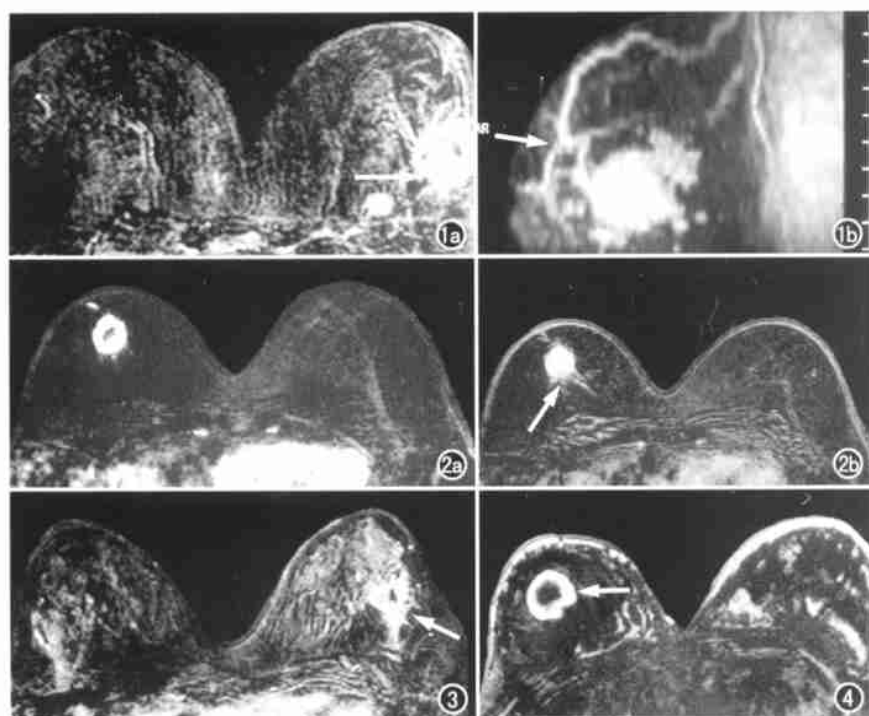


图 1 浸润性导管癌,持续边缘强化。
a) 左乳外象限皮下边缘强化肿块,可见壁结节(箭); b) MIP 示肿块周边粗大血管(箭)。

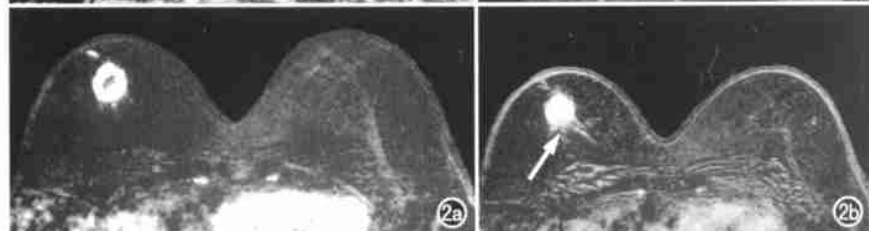


图 2 浸润性导管癌。早期边缘强化,内部延迟强化。
a) 动态增强减影图像第 1 组(1min)示右乳肿块呈明显边缘强化; b) 第 5 组(5min)示肿块内部逐渐强化,肿块边缘可见长短不一毛刺(箭)。



图 3 浸润性导管癌,持续边缘强化,强化边缘厚薄不均(箭)。

图 4 纤维腺瘤。持续边缘强化,强化边缘厚薄比较均匀(箭)。

腋窝淋巴结转移,非边缘强化组 11 例患者有 4 例发生腋窝淋巴结转移,边缘强化组腋窝淋巴结转移发生率明显高于非边缘强化组,二者之间的差异有显著性意义($\chi^2 = 5.625, P < 0.05$)。

4 例呈持续边缘强化的乳腺癌病灶中,1 例病理检查显示中心为坏死组织,另 3 例病灶显示中心瘢痕形成;5 例呈早期边缘强化的乳腺癌病灶,光镜下见病灶中心高度纤维化,而边缘部分纤维化程度较轻;其余 11 例非边缘强化的乳腺癌病灶均无明显中心坏死或瘢痕形成,且病灶边缘与中心的纤维化程度间差异无显著性意义。1 例持续边缘强化的乳腺纤维腺瘤,术中发现病灶为囊性肿块,边界清楚光滑,内含棕褐色液体。

3. 动态增强 MRI 与 MVD、VEGF 表达的相关性

免疫组织化学结果显示动态增强 MRI 中表现为边缘强化的肿块其 VEGF 表达和 MVD 值具有明显的异质性。VEGF 表达强阳性的癌细胞主要位于病灶边缘部分,位于病灶中心的癌细胞不染色或染色较弱。且边缘强化的病灶边缘区域 MVD 明显高于中心区域,两者之间差异具有显著性意义。非边缘强化的乳腺癌病灶边缘 VEGF 表达和 MVD 值高于中心区域,但两者之间差异并无显著意义(表 1)。8 例乳腺纤维腺瘤的 VEGF 表达较低或不表达,MVD 值亦显著低于乳腺癌。

表 1 9 例边缘强化和 11 例非边缘强化乳腺癌病灶边缘与中心 VEGF 表达及 MVD 值的关系

观察指标	病灶边缘	病灶中心	t 值	P 值
边缘强化				
VEGF	0.18 $\pm$ 0.02	0.14 $\pm$ 0.02	3.65	< 0.05
MVD	118.30 $\pm$ 48.70	75.40 $\pm$ 39.00	4.01	< 0.05
非边缘强化				
VEGF	0.16 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.02	1.25	> 0.05
MVD	104.80 $\pm$ 49.60	93.40 $\pm$ 44.90	1.30	> 0.05

讨 论

1. 边缘强化与乳腺癌病理特征之间的相关性

对乳腺癌边缘强化征的病理机制研究,国外已有报道。Stomper 等^[1]分析了 22 例浸润性乳腺癌,发现病理表现为中心坏死的 4 例病灶,其动态增强 MRI 均表现为边缘强化;另 18 例无中心坏死的病灶仅 3 例出现边缘强化,从而认为边缘强化形成的主要原因是病灶中心坏死,但多数研究者对此持不同意见。Kerslake 等^[2]报道 33 例动态增强 MRI 呈边缘强化的乳腺病变中,只有 2 例病灶中心坏死。Roka 等^[3]认为病理结构特征是形成乳腺癌动态增强 MRI 边缘强化的重要因素,其形成与病灶中心瘢痕形成、病灶中心与边缘纤维

化程度差别、癌巢的大小、癌巢间基质的宽度以及炎症反应的程度等诸多因素有关。本组 20 例乳腺癌有 9 例表现为边缘强化,仅 1 例病灶中心坏死,3 例有显著的病灶中心瘢痕形成,另 5 例病灶中心高度纤维化,而病灶边缘纤维化程度较轻,且强化的病灶边缘即肿瘤浸润的前沿部分多可发现增多、扩张的微小血管,与 MIP 像所示病灶周边增多、增粗肿瘤血管相吻合。本研究表明病理结构特征是形成边缘强化的重要原因,其中病灶中心瘢痕形成及病灶边缘与中心纤维化程度差异等是主因,中心坏死仅占少数。

2. 边缘强化与乳腺癌病灶边缘和中心 VEGF 表达与 MVD 值的相关性

VEGF 是一种糖蛋白,特异性作用于血管内皮细胞,兼有促进有丝分裂、诱导血管形成和提高血管通透性等多种功能,是乳腺癌血管生成的重要介导体。VEGF 通过增加肿瘤微血管密度(MVD)和血管通透性来调节血供,MVD 高低与 VEGF 表达水平呈显著相关,在肿瘤细胞 VEGF 表达较强的区域,MVD 值亦明显增高^[4]。已有研究发现 MR 对比剂的转运取决于血管的通透性和血流,证明肿瘤的强化方式与 VEGF 表达间存在内在联系^[5]。Buadu 等^[6]研究动态增强 MRI 中乳腺肿块增强模式与肿瘤血管生成的相关性,发现肿瘤周边部增强明显,而对应的组织学切片显示该部位血管密集。这一结果提示,活体 MRI 增强扫描对肿瘤血管密度推测与标本免疫组化方法所得的肿瘤血管密度符合。本组 9 例边缘强化的乳腺癌病灶其 VEGF 表达和 MVD 值具有明显的异质性(表 1),表明病灶边缘 VEGF 表达水平和 MVD 值显著高于病灶中心是形成乳腺癌边缘强化的另一重要原因。

3. 边缘强化对乳腺癌转移和预后的评估价值

现有研究发现,VEGF 过度表达所引起的肿瘤血管生成与淋巴结转移有直接联系,它更有利于肿瘤细胞向淋巴管浸润,从而促进淋巴结转移。此外,VEGF 诱导微血管通透性产生,引起一系列基质改变,为肿瘤血管生成及肿瘤生长、浸润提供合适的微环境。由 VEGF 调控生成的大量肿瘤新生血管不但增加肿瘤细胞进入血液循环的概率,而且因为新生血管结构及功能异常,更有利于肿瘤细胞脱离母瘤后进入血管形成转移,并且可以通过分泌 VEGF 刺激转移灶血管增生,从而易于在转移部位存活^[7]。由此可见,VEGF 表达水平与肿瘤转移、复发密切相关,VEGF 高表达的肿瘤患者预后明显变差,无瘤生存期及整体生存期缩短。本组 20 例乳腺癌中 12 例合并腋窝淋巴结转移,边缘强化组腋窝淋巴结转移发生率明显高于非边缘强化

组,两组间差异有显著性意义。初步表明边缘强化的乳腺癌可能较容易发生转移,且患者预后较差。这与上述边缘强化的乳腺癌病灶边缘 VEGF 表达水平和 MVD 值较高的组织学特征相吻合,提示边缘强化可在一定程度上评估乳腺癌发生转移和复发的危险性,从而指导临床制订治疗方案。

目前大多数研究者认为乳腺肿块边缘强化高度提示为恶性病变^[3,5,6,8]。本研究发现少数良性病变也可表现为边缘强化,但其形成的病理组织学基础不同于恶性病变,结合病变形态学特征及动态增强时间信号强度曲线等多可作出正确诊断。边缘强化不仅有助于鉴别乳腺良、恶性病变,而且对评估肿瘤血管生成、检测肿瘤微血管密度以及预测肿瘤转移和预后可能有一定意义。

参考文献:

- [1] Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features[J]. Radiology, 1995, 197(2): 387-395.
- [2] Kerslake RW, Carleton PJ, Fox JN, et al. Dynamic gradient-echo and

fat-suppressed spin-echo contrast-enhanced MRI of the breast[J]. Clin Radiol, 1995, 50(7): 440-454.

- [3] Roka M, Yoshitomo M, Genichiro E, 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[J]. Radiology, 2000, 217(3): 841-848.
- [4] 刘佩芳, 鲍润贤, 牛响, 等. 乳腺良恶性病变动态增强 MRI 表现特征与血管生成相关性的初步研究[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(11): 967-972.
- [5] Sherif H, Mahfouz AE, Oellinger H, et al. Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR imaging of the breast[J]. Radiology, 1997, 205(1): 209-213.
- [6] 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): 421-430.
- [7] 王辅林, 韦立真, 陈乐新. 血管内皮生长因子、微血管密度与乳腺癌腋窝淋巴结转移及预后的关系[J]. 中华病理学杂志, 2000, 29(3): 172-175.
- [8] Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, et al. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation[J]. Radiology, 1994, 190(2): 485-493.

(收稿日期: 2003-09-23 修回日期: 2003-11-10)

全国第五届磁共振学术大会第一轮征文通知

全国第五届(2004)磁共振成像学术会议暨磁共振技术与应用学习班(国家级继续医学教育项目)定于 2004 年 10 月 15~18 日在江苏南京召开。届时会议将邀请国内外医学影像学著名专家作专题学术讲座, 同时还将邀请生物医学工程等方面著名专家进行专题研讨。现将会议征文的有关事项通知如下。

1. 征文内容 尚未在正式出版物上公开发表的有关磁共振成像诊断、功能磁共振研究、磁共振技术、维修及图像后处理的应用等基础和临床研究论文、少罕见病例报告等。

2. 征文要求 应征文必须具有科学性、先进性、实用性, 文字力求准确、精练、通顺。文稿一律以 A4 纸小 4 号字打印(自留底稿)。来稿请寄 4000 字以内全文及 800 字左右结构式摘要各一份(摘要中不要附图表, 但应包括目的、材料和方法、结果、结论四部分), 并注明会议征文, 写清楚作者姓名、单位、邮编、联系电话和/或 E-mail 地址, 欢迎采用 Word 格式 E-mail 投稿。

入选论文将编入会议《汇编》并颁发论文证书。优秀论文将推荐在中华医学会杂志及中华放射学杂志等刊用。所有与会者将获国家级 I 类继续教育证书和学分 10 分。欢迎广大同仁踊跃投稿和参加。需会议推荐到中华医学杂志、中华放射学杂志等发表者, 请按相关杂志要求投稿, 并注明希望投何杂志。截稿日期: 2004 年 8 月 20 日

来稿地址: 210008 南京市中央路 42 号 江苏省医学会学术会务部 马敬安 主任 收

210002 南京市中山东路 305 号 南京军区南京总医院医学影像科 卢光光 主任 收

电话/传真: (025) 83641271 E-mail: jsma@vip.163.com

(中华放射学分会磁共振学组

江苏省医学会)

书 讯

《疑症影像诊断回眸》一书由江西省放射学会主任委员刘仁、龚洪翰、肖新兰等编著, 江西科技出版社出版, 2003 年 11 月第一版。

内容简介: 面对发展中的医学影像诊断技术广泛应用于临床的实际, 作者汇集诊断有误、漏诊的 328 个案例, 包括头颅、五官、胸部、腹部、骨骼关节和软组织等系统。按病史、影像、最后诊断和点评叙述, 有精选图片 1100 幅, 内容丰富、资料翔实、文字简洁, 坦陈经验教训与心得体会, 无私剖析、风格高尚, 涉及逻辑思维、专业知识、工作态度、设备运用、诊断流程选择、管理制度和某些认识空白等等。有相应的代表性和普遍性, 可供医学影像专业人员借鉴和临床医师与学生参供, 对提高影像诊断质量和改进医风均有助益。

为避免先入之见, 书中有例序而未设诊断目录, 欲了解病种可参阅书后的索引。案例中有精彩的点评, 也无碍读者精辟地发挥, 以期抛砖引玉。欢迎订购, 书价 100 元, 邮费 10 元, 共计 110 元。

邮购地址: 330006 江西省南昌市民德路 1 号 江西医学院第二附属医院 MRI 室

电话: (0791) 6279715, 6260740