·技术研究·

不同类型乳腺黏液样癌的MRI征象及与生物学预后因子的相关性

郭 媛[1]，孔庆聪[2]，朱叶青[2]，刘春玲[3*]，何 晖[3]，张金娥[3]，杨蕊梦[1]，江新青[1]
(1. 广州医科大学附属广州市第一人民医院 放射科，广东 广州 510180；2. 中山大学附属第三医院 放射科，广东 广州 510180；3. 广东省人民医院//广东省医学科学院 影像医学部，广东 广州 510180)

摘 要：【目的】探讨不同类型乳腺黏液样癌的MRI表现及与生物学预后因子的相关性。【方法】回顾性分析经病理组织学证实的35例乳腺单纯型黏液癌(PMBC)及15例混合型黏液癌(MMBC)的MRI资料，分析其形态学特征、T1WI及T2WI信号特点、动态增强模式、DWI信号及ADC值，并与分子生物学指标(ER、PR、CerbB-2、Her-2、Ki-67等)相对照。【结果】PMBC以椭圆形(16/35，45.7%)、圆形(10/35，28.6%)多见，且边界清晰(26/35，74.3%)，多有分叶(31/35，88.6%)；MMBC以不规则形(9/15，60%)多见，且边界不清(13/15，86.7%)，以毛刺状及不规则边缘多见。PMBC与MMBC的T2WI信号不同，前者T2WI为明显高信号(33/35，94.3%)，后者主要呈高低混杂信号(11/15，73.3%)。PMBC与MMBC的早期强化率分别为(114.7 ± 9.1)%和(165.6 ± 14.3)%；前者时间-信号强度曲线(TIC曲线)Ⅰ型28例，Ⅱ型7例，后者Ⅱ、Ⅲ型均为7例，Ⅰ型1例。PMBC的ADC值(1.91 ± 0.06)×10^{-3} mm^2/s，MMBC约(1.13 ± 0.08)×10^{-3} mm^2/s。两组间形态、边界、T2WI信号、早期强化率、TIC曲线、ADC值均有统计学差异($P < 0.05$)。PMBC、MMBC患者的ER、PR、CerbB-2阳性率无明显统计学差异，而Ki-67、Her-2阳性率MMBC显著高于PMBC($P < 0.05$)。【结论】MRI可从形态、信号、动态增强及ADC值等多个方面鉴别PMBC与MMBC，其中PMBC影像征象更具特征性，分析其与生物学预后因子的相关性，间接提示MMBC较PMBC的预后较差。

关键词：乳腺癌；黏液样癌；MRI；动态增强；弥散加权成像
中图分类号：R445.2 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-3554(2017)02-0285-06

MRI Features of Mucinous Breast Carcinoma and the Correlation with Biological Prognostic Factors

GUO Yuan[1], KONG Qing-cong[2], ZHU Ye-qing[2], LIU Chun-ling[3*], HE Hui[3], ZHANG Jin-e[3], YANG Rui-meng[1], JIANG Xin-qing[1]
(1. Department of Radiology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, China; 2. Department of Radiology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 3. Department of Radiology, Guangdong Academy of Medical Sciences//Guangdong General Hospital, Guangzhou 510080, China)
Corresponding to: LIU Chun-ling, E-mail: 10098030@qq.com

Abstract: 【Objective】 To explore the MRI features of the mucinous breast carcinoma and the correlation with biological prognostic factors. 【Methods】 MRI features of 35 pure and 15 mixed mucinous carcinomas were retrospectively analyzed. MR images were reviewed for shape, margin, the signal intensity, enhancement patterns of tumors and DWI features. All the patients were detected by immunohistochemical staining with expression of ER, PR, CerbB-2, Ki-67 and Her-2. Correlations between the pure and mixed mucinous breast carcinoma and prognostic factors were analyzed. 【Results】 16 oval masses (16/35, 45.7%) and 10 circular masses (10/35, 28.6%) were found in 35 pure mucinous breast carcinomas with clear boundary (26/35, 74.3%) and lobulated shape (31/35, 88.6%); 9 irregular masses (9/15, 60%) were found in mixed mucinous breast carcinomas with unclear boundary (13/15, 86.7%). Very high signal intensity on T2-weighted images was found in 33 pure mucinous carcinomas (33/35, 94.3%) and 11 mixed

收稿日期：2016-10-13
基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目(81201087)，广东省省级科技计划项目(2014A020212232)
作者简介：郭媛，硕士研究生，副主任医师，研究方向：乳腺MRI影像诊断，E-mail：gy042876@163.com；刘春玲，通信作者：E-mail：10098030@qq.com

mucinous carcinomas showed mixed signal intensity (11/15, 73.3%). Early enhancement rate was (114.7 ± 9.1) % for pure mucinous carcinomas and (165.6 ± 14.3) % for mixed mucinous carcinomas. 28 pure mucinous tumors demonstrated persistent enhancing pattern on time-signal intensity curve, 7 pure mucinous tumors demonstrated plateau pattern and 7 mixed mucinous carcinomas showed plateau pattern and washout pattern respectively. Mean ADC value was (1.91 ± 0.06)×10^{-3} mm^2/s for pure mucinous carcinomas and (1.13±0.08) ×$10^{-3}$$mm^2$/s for mixed mucinous carcinomas. There was significant difference with morphology, boundary, T2WI signal, early enhancement rate, time-signal intensity curve, ADC value between pure and mixed mucinous breast carcinoma (P < 0.05). There was significant difference between pure and mixed mucinous breast carcinoma with Her-2 and Ki-67 expression (P < 0.05).【Conclusion】MRI could identify PMBC and MMBC from the shape, the signal intensity, dynamic enhancement and ADC value, and PMBC had distinctive MRI features. The prognosis of MMBC is worse than that of PMBC form correlation between biological prognostic factors and mucinous breast carcinoma.

Key words: breast cancer; mucinous carcinoma; MRI; dynamic imaging; DWI

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2017,38(2):285-290;295]

乳腺黏液样癌(mucinous carcinoma of the breast, MBC),又称胶样癌、黏液腺癌,WHO定义为:由成簇分布的形态规则的圆形肿瘤细胞漂浮于大量的细胞外黏液中构成,分为单纯型(pure mucinous breast carcinoma, PMBC)和混合型(mixed mucinous breast carcinoma, MMBC)两种类型,其发病率较低,仅占所有乳腺癌的1% ~ 7%[1-2]。MBC是一种分化良好的浸润性腺癌,其预后要明显好于其他类型的乳腺癌,且PMBC不易发生淋巴结转移,预后好于MMBC,且两者治疗方式也不同[3],因此,术前区分PMBC和MMBC,对患者治疗方式的选择和预后有重要意义。目前国内外对于MBC的报道,主要集中在乳腺X线摄影及超声的影像诊断,MRI相对较少,且对于不同类型乳腺黏液样癌的MRI征象及与生物学预后因子的相关性研究,鲜有报道。本文通过研究PMBC和MMBC的MRI征象特点及两者的差异,并与雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、CerbB-2、Her-2、Ki-67等生物学预后因子相对照,以期从影像及临床、预后等方面提高对本病的认识。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集广东省人民医院自2011年1月至2016年5月经手术病理证实的乳腺黏液样癌患者共235例,其中有术前完整MRI检查的患者50例共55个病灶纳入本研究中,包括单纯型35例(39个病灶),混合型15例(16个病灶),回顾性分析两者的MRI表现并与病理相对照。患者均为女性,年龄26 ~ 86岁,平均51岁(中位年龄56岁),其中左乳25例,右乳24例,双乳1例。48例患者以乳腺肿物就诊,2例患者体检发现。术前MRI BI-RADS分类,Ⅱ类1例,Ⅲ类3例,Ⅳ类18例,Ⅴ类28例。

1.2 MRI检查

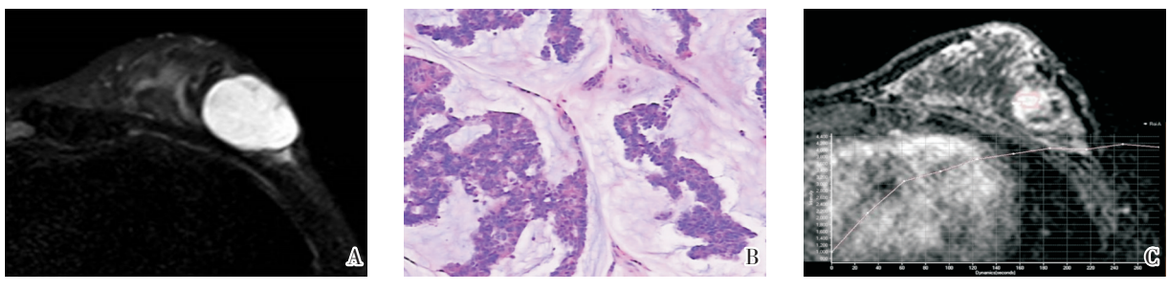
采用Philips Achieva1.5T MR扫描机,4通道乳腺线圈,俯卧位。扫描条件:重复时间/回波时间:轴位T1WI 4.8/2.1 ms;FOV:300 × 320;T2WI脂肪抑制3 400/90 ms,FOV:320 × 260。重建矩阵:348 × 299,层厚3 mm,层间距0.3 mm。增强T1WI:利用高压注射器经肘静脉以0.2 mL/kg剂量、1.5 mL/S的速率注射Gd-DTPA(Gadopentetate dimeglumine, Magnevist; Bayer Healthcare, Berlin, Germany),随后以相同的速率注射20 mL生理盐水。注射对比剂前先扫蒙片,注射对比剂后行9次连续的轴位3D T1WI脂肪抑制扫描(时间分辨率30 s),共4 min 37 s。图像传至工作站(Philips EWS)后,在强化最明显区画ROI,计算早期强化率(early enhancement rate, EER),EER=[(SI_{post}-SI_{pre})/ SI_{pre}]×100%(SI_{pre}为增强前信号,SI_{post}为增强后信号);绘制时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC),TIC曲线分3型:Ⅰ型,持续上升型;Ⅱ型,平台型;Ⅲ型,流出型。DWI:于动态增强检查前行DWI检查。利用单次激发EPI扫描行轴位DWI检查。扫描参数:重复时间/回波时间5 065/66 ms,FOV 300×300,分辨率200 × 196 mm,层厚5 mm,层间距1 mm,b值选择0和1 000 s/mm^2,扫描时间1 min 29 s。利用b=0和1 000 s/mm^2的DWI图像重建ADC图,对照b=1 000 s/mm^2的DWI图像上高信号区及增强的T1WI图的强化明显区,在ADC图

上画ROI，得到ADC值。

MR影像分析：由2位有乳腺诊断经验（分别为10年和11年）的医师按照MRI BI-RADS（第5版，2013年）对病变的形态及分级进行诊断，当诊断意见不一致时，共同商量后得到最后的诊断。

1.3　病理学诊断

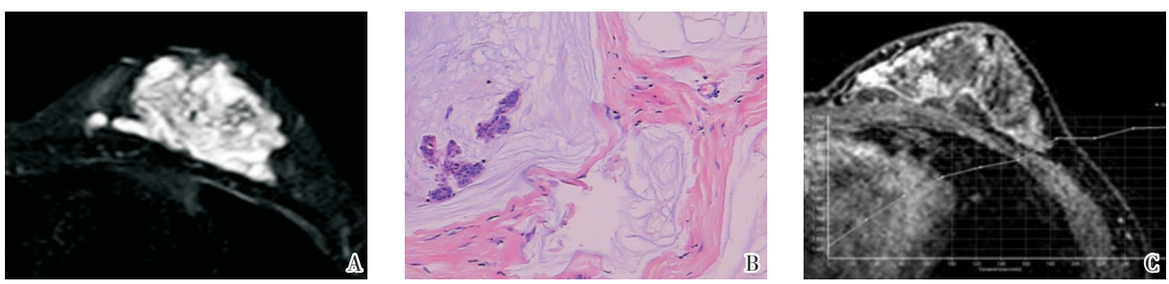
2位病理学医师根据HE染色光镜下的表现进行诊断。所有的肿瘤细胞由黏液包绕，并且黏液成分占90%以上诊断为PMBC；含有局部的导管原位癌成分属于PMBC；若部分浸润性癌未被黏液所包绕，则诊断为MMBC。免疫组织化学分析：检测肿瘤的ER、PR、CerbB-2和Ki-67阳性表



A：Fat-saturated T2-weighted MR image shows hyperintense mass with oval shape and smooth margin. B：Photomicrograph shows scattered clusters of tumor cells in mucous lakes（HE，×20）. C：Axial early phase MR image shows heterogeneous enhancement and the persistent pattern is showed with time-intense curve.

图1　MRI表现为肿块的病例1（女，26岁，左乳PMBC）

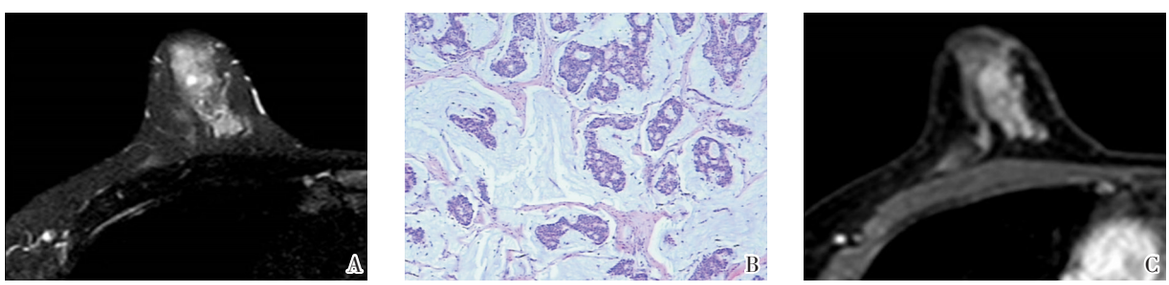
Fig.1　Case 1 of MR presenting as a mass（26-year-old woman with pure mucinous breast carcinoma）



A：Fat-saturated T2-weighted MR image shows hyperintense mass with lobulated shape and irregular margin. Dark internal septations appear as isointense lines in mass. B：Photomicrograph shows marked proliferation of tumor cells with mucin collection. Thick fibrous septa are evident between tumor cell clusters（HE，×10）. C：Axial early phase MR image shows mild heterogeneous enhancement and the persistent pattern is showed with time-intense curve.

图2　MRI表现为肿块的病例2（女，46岁，左乳PMBC）

Fig.2　Case 2 of MR presenting as a mass（46-year-old woman with pure mucinous breast carcinoma）



A：Fat-saturated T2-weighted MR image shows hyperintense lesion with irregular shape and irregular margin. B：Photomicrograph shows non-mucinous components intermingled diffusely with mucinous components throughout mass（HE，×10）. C：Axial early phase MR image shows non mass-like enhancement with segmental distribution and heterogeneous enhancement.

图3　MRI表现为非肿块的病例3（女，42岁，右乳MMPC）

Fig.3　Case 3 of MR presenting as a non-mass（42-year-old woman with mixed mucinous breast carcinoma）

达。CerbB-2阳性++者则进行原位免疫荧光杂交(FISH)检测,有扩增者为阳性。Ki-67按阳性细胞的百分比(%)进行计数。按照2011年乳腺癌国际工作组推荐指南,将Ki-67分为3组:阳性细胞小于14%,记做"0";14%~20%记做"1+";>20%记做"2+"。

1.4 统计学分析

统计描述:计量资料根据其是否服从正态分布采用均数或中位数表达;计数资料和等级资料采用频数及频率表达。计量资料采用独立样本t检验,计数资料采用χ^2检验或非参数检验(Kruskal-Wallis检验),采用Spearman等级相关分析PMBC、MMBC与各预后因子间的相关性。采用SPSS 21.0统计软件,以$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 单纯型、混合型黏液样癌的MRI征象

50例患者55个病灶中,53个病灶表现为肿块(图1~2),2个病灶表现为非肿块(图3),呈段样强化。PMBC及MMBC在ADC值、早期强化率、形

表1 单纯型、混合型黏液样癌的MRI征象

Table 1 MRI features of pure and mixed mucinous breast carcinoma

Tumor characteristic	PMBC(n = 35)	MMBC(n = 15)	Statistical value	P value
Age/years	49.3 ± 2.1	55.1 ± 3.1	t = −1.570	0.235
Maximal diameter/mm	25.9 ± 3.0	25.9 ± 2.7	t = 0.015	0.384
ADC value/(10^{-3} mm^2/s)	1.91 ± 0.06	1.13 ± 0.08	t = 7.849	0.000
Early Enhancement Rate/%	114.7 ± 9.1	165.6 ± 14.3	t = −3.031	0.004
Shape			Z = −2.126	0.033
Round	10	2		
Oval	16	4		
Irregular	9	9		
Lobulation			Z = −1.133	0.182
Present	31	11		
Absent	4	4		
Margin			Z = −3.937	0.000
Smooth	26	2		
Spicule	2	2		
Irregular	7	11		
Internal Septa			Z = −1.001	0.317
Present	28	10		
Absent	7	5		
T1WI signal			Z = −1.415	0.157
Hypo-or iso-intensity	34	13		
Hyper-intensity	1	2		
T2WI signal			Z = −4.945	0.000
Hyper-intensity	33	4		
Mixed intensity	2	11		
Delayed internal enhancement			Z = −1.136	0.256
homogeneous	2	0		
heterogeneous	21	13		
Rim enhancement	10	2		
Segmental enhancement	2	0		
Time-signal intensity curve pattern			Z = −5.200	0.000
Type Ⅰ	28	1		
Type Ⅱ	7	7		
Type Ⅲ	0	7		

态、边界、T2WI信号及TIC曲线等方面差异有统计学意义（$P<0.05$），具体详见表1。

2.2　单纯型、混合型黏液样癌与分子生物学指标的相关性

PMBC、MMBC两者的ER、PR阳性率都分别为97.1 %、100 %；两组间Her-2的阴性率分别为9.1%、66.7%；ER、PR、CerbB-2与不同类型黏液样癌无明显相关性；而MMBC的Ki-67及Her-2阳性率均明显高于PMBC，Ki-67、Her-2与两者有相关性（$P<0.05$），详见表2。

表2　PMBC、MMBC与分子生物学指标的相关性

Table 2　Correlation between pure and mixed mucinous breast carcinoma and biological prognostic factors

Type	ER		PR		CerbB-2				Ki-67			Her-2	
	+	−	+	−	−	+	++	+++	−	+	++	−	+
PMBC	34	1	34	1	6	5	10	4	22	9	4	32	3
MMBC	15	0	15	0	1	6	5	3	5	3	7	10	5
r value	−0.094		−0.094		−0.014				0.344			−0.310	
P value	0.518		0.518		0.921				0.014			0.029	

3　讨　论

PMBC与MMBC虽是乳腺黏液样癌的两个亚型，但因两者生物学行为和治疗方式均不同，前者可采用乳腺区段切除或单纯切除，后者常采用根治或改良根治术，故术前从影像上区分两者具有重要意义。MRI具有多个参数指标，可从病灶的形态学、信号强度、强化方式及弥散成像等多方面提供影像数据，为鉴别两者提供了可能性。本文拟从两者的MRI特征及病理学基础、及与生物学预后因子的相关性两方面讨论。

3.1　不同病理类型乳腺黏液腺癌的MRI特征及病理学基础

3.1.1　*形态学特征*　PMBC与MMBC可表现为多种形态，本组病例中，PMBC以椭圆形（16/35，45.7%）、圆形（10/35，28.6%）多见，且边界清晰（26/35，74.3%），多有分叶（31/35，88.6%）；MMBC以不规则形（9/15，60%）多见，且边界不清（13/15，86.7%），以毛刺状及不规则边缘多见，两组间形态与边界均有统计学差异，同文献报道相符[4-5]，这些特征与两种肿瘤的病理特征相吻合：PMBC含有大量细胞外黏液，纤维间质少而且分散，肿瘤呈膨胀性生长，生长速度不均匀，故多表现为边界清晰的分叶状肿块。MMBC存在其他浸润性癌成分，肿瘤细胞未被细胞外黏液包绕、纤维间质较多，肿瘤部分呈浸润性生长，故其多表现为边缘模糊或有毛刺的不规则形肿块。PMBC与MMBC均可出现T2WI低信号分隔，本组PMBC中有28例（28/35，80%），MMBC有10例（10/15，66.7%）T2WI肿瘤内出现条状低信号分隔，两组间无统计学差异。有文献报道MBC经常可以出现纤维分隔将黏液湖分成较多小房，这些纤维分隔富含丰富的毛细血管，可出现延迟强化[6]，但两种亚型均可出现此征象，组间并无统计学差异，病理可能同两种亚型中均有不同含量黏液湖，内均有纤维分隔有关。但MBC的纤维分隔同纤维腺瘤的分隔有区别，后者分隔不强化，可作为鉴别诊断之一[7]。

3.1.2　*T1WI、T2WI信号强度*　PMBC与MMBC的T1WI信号均以等低信号为主，两组间无统计学差异；但T2WI信号不同，组间有统计学差异。PMBC最重要的MRI表现即为T2WI呈明显高信号，与水的信号相似，本组中33例（33/35，94.3%）均表现为明显高信号，同文献报道相符[8]。T2WI高信号的机制为自由水中含有大量的细胞外黏液成分[9]，而含有较少的细胞成份和基质，具有长的T2弛豫时间，此特点可以将其与常见的浸润性导管癌T2WI呈稍高信号明显鉴别开来；而MMBC成分较PMBC复杂，故T2WI信号以混杂信号为主，且信号的混杂程度与MMBC所含的病理学成分有关，本组病例中11例（11/15，73.3%）呈高低混杂信号，病理上因MMBC除含有黏液成分外，还有不同比例的浸润性癌成分，后者肿瘤细胞密集，故在T2WI上常表现为高低混杂信号。

3.1.3　*动态增强参数*　渐进性持续强化（Ⅰ型曲线）被认为是PMBC的主要强化模式，出现这种轻度持续性强化的原因为肿瘤内含有大量的黏液，对比剂在其内弥散缓慢、延迟[10]。本组中28例表

现为Ⅰ型曲线,7例表现为Ⅱ型曲线,与文献报道的主要表现为Ⅰ型曲线相符;MMBC中,由于含有浸润性癌成分,其强化方式取决于浸润性癌的成分以及两种成分高低的对比,若肿瘤中黏液成分所占比例较大,也可表现为持续性强化。在本组15例MMBC中,7例TIC曲线表现为流出型,7例表现为平台型,1例伴浸润性微小乳头状癌成分的病例TIC曲线则表现为上升型,两组间有统计学差异,提示MRI动态增强参数对区别PMBC与MMBC有意义。本组中PMBC与MMBC的早期强化率分别为(114.7 ± 9.1)和(165.6 ± 14.3),两者差异有统计学意义。其中35例PMBC中15例早期强化率< 100%,20例早期强化率> 100%,出现早期明显强化。笔者推测,其病理学基础为:后者细胞级别为富细胞型,肿瘤细胞增生明显形成大的细胞团,血供丰富而导致早期明显强化,而前者细胞级别为少细胞型,其强化的机制为对比剂在黏液中的缓慢弥散。文献报道,细胞的密度是单纯型黏液癌预后的一个重要因素[11],若早期强化率可以对应于细胞级别,则其可以间接地反映患者的预后,因此,作者将会进一步研究早期强化率与患者则预后的关系。

3.1.4 DWI信号及ADC值 本组病例中PMBC与MMBC的DWI均呈高信号,但ADC值不同,后者两组间有统计学差异。两者的DWI高信号表现主要为T2透射效应所致,而不是弥散受限所致。PMBC具有较高的ADC值,本组平均ADC值约1.91×10^{-3} mm²/s,明显高于其他恶性肿瘤,与文献报道一致[12]。众所周知,ADC值与细胞密度呈负相关,由于PMBC的细胞密度低于正常腺体及大多数良恶性肿瘤,且细胞外黏液成分多,故ADC值较高[13]。而MMBC的ADC值约1.13×10^{-3} mm²/s,主要与其中肿瘤细胞、黏液成分所占的比例和分布不同有关。

3.2 PMBC、MMBC与分子生物学指标的相关性

肿瘤的大小、淋巴结转移情况及其组织病理学性质(类型和分级)是乳腺癌的三个重要的预后指标,而ER、PR、CerbB-2、Ki-67等可作为分子生物学指标评估乳腺癌生物学行为及预后。文献报道ER、PR的检测对乳腺癌内分泌治疗和判断预后有重要意义。CerbB-2癌基因与乳腺癌的发生、生物学行为及预后有关,阳性表达是病人预后不良的指征。HER-2在细胞的生长增殖和分化等活动中起关键作用,研究发现HER-2在乳腺癌中表达与预后不良有关。Ki-67反映肿瘤细胞的增殖情况,如果肿瘤中有超过50%癌细胞有Ki-67过表达,则其复发危险性增大[14]。本组病例中,PMBC、MMBC患者的ER、PR、CerbB-2阳性率无明显统计学差异,而Ki-67、Her-2阳性率MMBC显著高于PMBC($P < 0.05$),充分说明了混合型较单纯型乳腺黏液癌的预后较差[15]。

综上所述,MRI可从多个参数方面鉴别PMBC与MMBC,PMBC更具特征性:通常表现为椭圆形或圆形病灶,边缘光滑,T2WI呈明显高信号;增强早期多呈中度或明显强化,延迟期持续强化,TIC曲线表现为持续上升型,ADC值高于MMBC;而MMBC的MRI表现则主要依赖于其中肿瘤细胞、黏液成分所占的比例和分布而各异。MMBC患者的Ki-67、Her-2阳性率显著高于PMBC,提示MMBC较PMBC的预后较差。

参考文献

[1] Monzawa S, Yokokawa M, Sakuma T, et al. Mucinous carcinoma of the breast: MRI features of pure and mixed forms with histopathologic correlation [J]. Am J Roentgenol, 2009, 192(3): 125-131.

[2] Okafuji T, Yabuuchi H, Sakai S, et al. MR imaging features of pure mucinous carcinoma of the breast [J]. Eur J Radiol, 2006, 60(3): 405-413.

[3] Zhang M, Teng XD, Guo XX, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of mucinous breast carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(2): 265-269.

[4] 刘佩芳,尹璐,牛昀,等. 乳腺黏液腺癌MRI表现特征及其与病理对照研究[J]. 中华放射学杂志,2009,43(5):470-475.

[5] Liu H, Tan H, Cheng Y, et al. Imaging findings in mucinous breast carcinoma and correlating factors [J]. Eur J Radiol, 2011, 80(3): 706-712.

[6] 李潇潇,汪登斌,王丽君,等. 乳腺黏液癌的MRI表现与病理对照研究[J]. 放射学实践,2014,29(10):1116-1119.

[7] 郭宁,李静,周纯武,等. MRI诊断乳腺黏液腺癌 [J]. 中国医学影像技术, 2013, 29(11): 1756-1760.

[8] Yuen S, Uematsu T, Kasami M, et al. Breast carcinomas with strong high-signal intensity on T2-weighted MR images: pathological characteristics and differential

(下转第295页 to page 295)