

不可触及肿块的乳腺癌的肿瘤特征

Tumor Characteristics of Nonpalpable Breast Cancer

SU Kun-lun, XU Hai-bin, HU Zu-jian, et al.

苏昆仑, 徐海滨, 胡祖健, 何俊玲, 杨欧欧, 罗 华, 刘玲琳

(浙江中医药大学附属广兴医院, 浙江 杭州 310007)

摘 要: [目的] 比较不可触及肿块的乳腺癌(NPBC)和可触及肿块的乳腺癌(PBC)的临床及分子特点, 辨别它们之间的肿瘤生物学差异。[方法] 收集并比较 77 例 NPBC 和 116 例 PBC 病例的个人资料和免疫组化特征。个人资料包括肿瘤大小、组织学类型和分级、淋巴结状态及淋巴管浸润情况。免疫组化指标包括 ER、PR、C-erbB-2、CK5/6、EGFR、E-cadherin、Ki-67 和 p53。[结果] 单变量分析显示 NPBC 组和 PBC 组患者在肿瘤大小、组织学分级、淋巴结转移数目、有无淋巴结侵犯以及 ER、PR、CK5/6、EGFR 和 E-cadherin 表达上差异有统计学意义($P<0.05$)。多变量分析显示肿瘤大小和 CK5/6 在两组间仍有统计学差异。[结论] 不可触及肿块的乳腺癌肿块较小, 分化良好, 区域淋巴结转移少。并且与可触及肿块的乳腺癌相比, 不可触及肿块的乳腺癌具有 CK5/6 低表达的肿瘤生物学特点, 即基底样亚型少见。

主题词: 乳腺肿瘤; 乳腺筛查; 免疫组化; 生物标志

中图分类号 R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)06-0416-03

不可触及肿块的乳腺癌 (nonpalpable breast cancer, NPBC) 与可触及肿块的乳腺癌 (palpable breast cancer, PBC) 相比预后更佳。NPBC 往往在乳腺癌筛查中被发现, 该类病例肿块小、分化好、区域淋巴结转移少、分期也较早。然而最近的研究显示仅分期较早不能够完全解释筛查发现的乳腺癌预后提高, 其原因可能与 NPBC 的特殊肿瘤生物学有关。为此, 我们回顾性分析了浙江中医药大学附属广兴医院 2009~2010 年收治的 77 例 NPBC 病例和 116 例 PBC 病例的临床病理学资料, 以期发现 NPBC 的特殊肿瘤生物学特点, 现分析如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

浙江中医药大学附属广兴医院 2009~2010 年收治的 77 例 NPBC 和 116 例 PBC, 所有病例均为女性。NPBC 定义为临床不能触及肿块, 经乳腺 X 线影像学检查发现的乳腺癌。PBC 定义为临床体检可触

及乳腺肿块的乳腺癌。NPBC 组临床体检由于不能触及肿块, 需在 X 线引导下对微钙化灶、结构扭曲、不对称致密影及肿块影进行金属丝定位切除活检或者真空辅助旋切活检^[1], 病理证实为乳腺癌, 再和 PBC 一样根据病灶大小、腋窝淋巴结状态、病理学类型及患者意愿选择保乳术或者改良根治术。导管内癌不进行腋窝淋巴结清扫。

1.2 组织学分类

依据 WHO 推荐方案进行组织学分类, 分为导管癌、小叶癌、黏液癌和特殊类型癌, 特殊类型癌又包括髓样癌、大汗腺癌、化生癌等。根据 Bloom-Richardson 分级标准对乳腺癌定量分级: I 级: 有多量腺管形成, 细胞核仁小, 形状及染色质比较一致, 每个高倍视野仅见一个染色质增多的核或核分裂相; II 级: 有中等分化腺管, 核大小、形状及染色质中等量异型, 每个高倍视野 2~3 个核分裂相; III 级: 腺管形成少或缺如, 核大小、形状及染色质明显异型, 染色质增多伴核分裂相增多。

1.3 免疫组化染色

免疫组织化学采用 Elivision™ 二步法进行检测。检测指标包括雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、C-erbB-2、细胞角蛋白 5/6 (CK5/6)、表皮生长因子 (EGFR)、上皮钙黏着蛋白 (E-cadherin)、Ki-67

基金项目: 杭州市卫生科技计划项目 (2011B13)

通讯作者: 苏昆仑, 主治医师, 硕士; 浙江中医药大学附属广兴医院乳腺外科, 浙江省杭州市体育场路 453 号 (310007); E-mail: sukunlun@yahoo.com.cn。

收稿日期: 2011-10-20; **修回日期:** 2012-01-06

及 p53。阳性结果呈棕黄色或棕褐色颗粒,不同生物学指标在细胞中的着色部位不同。每张切片随机取 3 个高倍视野,以阳性细胞比例的平均值定义为该肿瘤的阳性细胞百分比。CK5/6 为胞质阳性,EGFR 为胞膜阳性。按标本中阳性细胞百分比>20%视为阳性。ER、PR、Ki-67、p53 阳性细胞多数为核着色,呈棕黄色,少数为较弱的细胞质染色;根据切片所选的视野中阳性细胞占全部细胞的比例将其分为:阳性细胞数<10%为阴性,阳性细胞数>10%为阳性。C-erbB-2 阳性细胞为膜着色,0:无着色;+:任何比例的浸润癌细胞呈现微弱、不完整的细胞膜着色;++:>10%的浸润癌细胞呈现弱至中等强度、完整但不均匀的细胞膜棕黄着色,或<30%的浸润癌细胞呈现强且完整的细胞膜棕褐着色;+++:>30%的浸润癌细胞呈现强且完整的细胞膜棕褐着色。+++为阳性,~++为阴性。

1.4 统计学处理

将各项观察指标等级划分和量化赋值,建立数据库。应用 SPSS 12.0 统计软件进行统计分析,计数资料比较用 χ^2 检验,计量资料比较用 t 检验。单因素分析中有统计学意义的变量进入多因素 Logistic 回归分析模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床病理资料分析

NPBC 组和 PBC 组患者在肿瘤大小、组织学分级、淋巴结转移数目以及有无淋巴管血管侵犯上有显著统计学差异($P<0.05$),其余各因素未发现两组间差异有统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 免疫组化检测

NPBC 组和 PBC 组患者 ER、PR、CK5/6、EGFR 和 E-cadherin 表达差别有统计学意义($P<0.05$),而 C-erbB-2、Ki-67 和 p53 两组间未发现统计学差异($P>0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析显示两组肿瘤大小和 CK5/6 差别仍有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 1 一般临床病理资料分析

变量	NPBC	PBC	χ^2	P
年龄(岁)	50.3±11.6	53.8±15.3	-1.8*	0.08
月经状态				
绝经前	51	67	1.4	0.24
绝经后	26	49		
家族史				
无	73	108	0.2	0.63
有	4	8		
肿瘤大小(cm)	1.51±0.69	3.17±1.68	-9.5*	<0.01
组织学类型				
浸润性导管癌	49	88	12.2	0.06
浸润性小叶癌	2	7		
导管内癌	21	13		
黏液癌	3	2		
其他类型	2	6		
组织学分级				
I	34	19	29.1	<0.01
II	38	56		
III	5	41		
淋巴结转移数目(个)	0.38±1.3	3.13±1.68	-4.4*	<0.01
淋巴管血管侵犯				
无	69	91	4.1	0.04
有	8	25		

注:*为 t 值。

表 2 两组免疫组化指标检测结果

指标	NPBC(%)	PBC(%)	P
ER			
阳性	60(77.9)	72(62.1)	0.02
阴性	17(22.1)	44(37.9)	
PR			
阳性	54(70.1)	63(54.3)	0.03
阴性	23(29.9)	53(45.7)	
C-erbB-2			
阳性	19(24.7)	35(30.2)	0.41
阴性	58(76.3)	81(69.8)	
CK5/6			
阳性	14(18.2)	56(48.3)	<0.01
阴性	63(81.8)	60(51.7)	
EGFR			
阳性	10(13.0)	53(45.7)	<0.01
阴性	67(87.0)	63(54.3)	
E-cadherin			
阳性	46(59.7)	87(75.0)	0.03
阴性	31(40.3)	29(25.0)	
Ki-67			
阳性	53(68.8)	89(76.7)	0.22
阴性	24(31.2)	27(23.3)	
p53			
阳性	53(68.8)	86(74.1)	0.42
阴性	24(31.2)	30(25.9)	

表 3 Logistic 回归分析

变量	β	S.E.	Wald	P
肿瘤大小	2.07	0.34	38.13	<0.01
CK5/6	1.20	0.44	7.61	<0.01

3 讨论

NPBC 往往在乳腺癌筛查时被发现,与 PBC 相比, NPBC 显著提高了预后^[1]。本文单变量分析显示 NPBC 组肿瘤较小,淋巴结转移数目少,多为低组织学分级,淋巴管血管侵犯也比较少见。两组家族性乳腺癌的比例差异无统计学意义,与国外文献报道相一致^[2,3]。Haakinson 等^[3]报道 PBC 组乳腺癌患者发病年龄早,但我们的资料中两组乳腺癌发病平均年龄分别 50.3 岁和 53.8 岁,差别没有统计学意义。可能原因在于:其一,年轻女性非常规行乳腺 X 线检查,这把年轻的 NPBC 患者排除在研究之外;其二,年轻女性乳腺密度高,与脂肪型乳腺相比较, X 线诊断敏感性从 87% 降至 63%^[4]。在两组组织学类型上 NPBC 组导管内癌占 27.3% (21/77), PBC 组占 2.6%, 虽然 NPBC 组原位癌比较常见,但总体上两组差别没有统计学意义 ($P=0.06$), 可能是样本量不足的原因。

HER-2 检测方法有免疫组化法和荧光原位杂交法 (FISH), 由于免疫组化法简便快速, 成本低廉, 被广泛应用而 FISH 法检测 HER-2 更为准确, 但由于其成本较高, 难以在国内普及。Press 等^[5]专门研究了免疫组化法的准确性, 与 FISH 法相比检测结果一致率为 79%。我们的病例多采用免疫组化法测定 C-erbB-2, 无法做到准确的分子分型。但一般认为 C-erbB-2(-) 或 (+), 相当于 HER-2(-), 而 C-erbB-2(+++) 相当于 HER-2(+), C-erbB-2(++) 则需要 FISH 法进一步明确。我们的资料中, NPBC 组 ER (+) 的 luminal A 和 luminal B 亚型占 77.9%, 而 PBC 组占 62.1%, 单因素分析显示差别有统计学意义。NPBC 组 ER(-)、PR(-) 和 C-erbB-2(-) 的病例占 11.7% (9/77), PBC 组占 21.6% (25/116)。很多文献报道^[1-3] NPBC 组的病例大多 ER(+), C-erbB-2(-), NPBC 组中三阴性乳腺癌占 7%, PBC 组中, 三阴性乳腺癌占 13%。表达 CK5/6 和/或 CK14 亚型的乳腺癌称之为基底样或基底表型乳腺癌, 这种类型的乳腺癌首先被 Dairkee 等^[6]首先描述, 随后的其他研究均证实此亚型的乳腺癌有着特殊的生物学行为, 病理学分级多为 III 级, 预后较差, 更易发生肺和脑的转移^[7,8]。文献

报道 CK5/6 阳性率在 11%~37%^[9], 我们的资料中 CK5/6 阳性率 36.2% (70/193), 与文献报道相近。单变量和多变量分析均表明两组 CK5/6 差异有显著统计学意义。NPBC 组 CK5/6 阳性占 18.2%, PBC 组 CK5/6 阳性占 48.3%, 这说明 NPBC 组 CK5/6 阳性率明显低于 PBC 组, PBC 组基底样乳腺癌更为多见。

Ki-67 抗原是目前较为肯定的核增殖标志物。Veronesi 等^[1]报道 NPBC 组的 Ki-67 阳性率在 31%, 我们的资料中 Ki-67 阳性率分别为 68.8% 和 76.7%, 与其他亚洲国家报道 78% 相近^[10]。Ki-67 偏差的原因之一在于 Ki-67 阳性的标准不同, 某些文献^[1]把 Ki-67 阳性定义为阳性细胞数 >20%, 但大多数文献认为阳性细胞数 >10% 为阳性。另一个原因是虽然单因素分析两组差别无统计学意义, 但说明两组乳腺癌均有较高的增殖活性, 较西方国家的乳腺癌生物学行为上侵袭力更强。

总之, 本研究显示不可触及肿块的乳腺癌不仅肿瘤较小、分化好、区域淋巴结转移少, 并且有 CK5/6 低表达、基底样亚型少见这一独特的肿瘤生物学特点。

参考文献:

- [1] Veronesi U, Luini A, Botteri E, et al. Nonpalpable breast carcinomas: long-term evaluation of 1,258 cases [J]. *Oncologist*, 2010, 15(12): 1248-1252.
- [2] Vernet-Tomas Mdel M, Ortega M, Vidal S, et al. Factors affecting surgical margins in nonpalpable breast tumors excised with the radioguided occult lesion localization approach [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011, 37(5): 422-427.
- [3] Haakinson DJ, Stucky CC, Dueck AC, et al. A significant number of women present with palpable breast cancer even with a normal mammogram within 1 year [J]. *Am J Surg*, 2010, 200(6): 712-717.
- [4] Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138(3): 168-175.
- [5] Press MF, Sauter G, Bernstein L, et al. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(18): 6598-6607.
- [6] Dairkee SH, Mayall BH, Smith HS, et al. Monoclonal marker that predicts early recurrence of breast cancer [J]. *Lancet*, 1987, 1(8531): 514.
- [7] Rakha EA, El-Rehim DA, Paish C, et al. Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(18): 3149-3156.
- [8] Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival [J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(1): R4.
- [9] Dawson SJ, Duffy SW, Blows FM, et al. Molecular characteristics of screen-detected vs symptomatic breast cancers and their impact on survival [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(8): 1338-1344.
- [10] Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah NG, et al. Prognostic significance of immunohistochemically localized biomarkers in stage II and stage III breast cancer: a multivariate analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7(4): 305-311.