

不同分子亚型乳腺癌的全数字化 X 线摄影表现分析

周洋¹, 宋微², 孙云凤¹, 刘洋¹, 张颖俏¹

(1. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150086;

2. 佳木斯中心医院, 黑龙江 佳木斯 154000)

摘要: [目的] 分析不同分子亚型乳腺癌的全数字化 X 线摄影(FFDM)表现, 探讨乳腺癌分子亚型与 FFDM 表现的关系。[方法] 对 200 例乳腺癌患者术前行乳腺 FFDM 检查, 术后采用免疫组化检测, 依据 ER、PR、HER-2 表达情况分为 4 种分子亚型, 观察不同分子亚型乳腺癌的 FFDM 表现, 并分析乳腺癌分子亚型与 FFDM 表现的关系。[结果] 200 例乳腺癌中单纯肿块型 83 例(41.5%), 单纯钙化型 39 例(19.5%), 肿块伴钙化型 64 例(32.0%), 局部密度增浓型 14 例(7.0%)。Luminal A 型 78 例(39.0%), Luminal B 型 54 例(27.0%), HER-2 型 43 例(21.5%), Basal-like 型 25 例(12.5%)。Luminal A 型和 Luminal B 型主要表现为单纯肿块型(57.7%和 51.9%), HER-2 型主要表现为单纯钙化型(48.8%), Basal-like 型主要表现为肿块伴钙化型(40.0%)。统计学结果显示, 不同分子亚型乳腺癌的 FFDM 表现差异有统计学意义($P < 0.05$)。[结论] 乳腺癌的分子亚型与 FFDM 表现之间有一定的相关性。

关键词: 乳腺肿瘤; 免疫组化; 分子分型; 全数字化 X 线摄影

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2016)04-0269-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.04.B004

Analysis on Imaging Findings of Full-field Digital Mammography in Breast Cancer of Different Molecular Subtypes

ZHOU Yang¹, SONG Wei², SUN Yun-feng¹, et al.

(1. Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150086, China; 2. Central Hospital of Jiamusi, Jiamusi 154000, China)

Abstract: [Objective] To study the imaging findings of full-field digital mammography (FFDM) in patients with breast cancer of different molecular subtypes, and to explore the correlation between molecular subtypes with imaging manifestations of FFDM. [Methods] FFDM and immunohistochemistry were given to 200 patients with breast cancer before and after operation respectively. Molecular subtypes were defined by immunohistochemical markers as estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2). Imaging features of FFDM were observed in different molecular subtypes and correlations were analyzed between molecular subtypes and imaging findings of FFDM. [Results] There were 83 cases (41.5%) with only mass, 39 cases (19.5%) with only calcification, 64 cases (32.0%) with mass with calcification, 14 cases (7.0%) with local density thickener, and 78 cases (39.0%) with Luminal A, 54 cases (27.0%) with Luminal B, 43 cases (21.5%) with HER-2, 25 cases (12.5%) with Basal-like in 200 cases with breast cancer. Luminal A and Luminal B mainly were only mass (57.7%, 51.9%). HER-2 mainly was only calcification mass with calcification(48.8%), and Basal-like mainly was local density thickener (40.0%). Statistical analysis showed there were statistical significance in imaging findings of FFDM and different molecular subtypes of breast cancer($P < 0.05$). [Conclusions] Different molecular subtypes have correlation to imaging findings of FFDM in breast cancer.

Subject words: breast neoplasms; immunohistochemistry; molecular subtype; full-field digital mammography

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 近年来发

病率已跃居女性恶性肿瘤的首位, 且发病年龄趋向年轻化, 严重危害女性的健康。早发现、早诊断、早治疗是降低乳腺癌患者病死率和提高远期生存率的关键^[1]。目前, X 线摄影仍是乳腺检查的首选方法, 尤其是全数字化 X 摄影 (full-field digital mammogra-

基金项目: 黑龙江省卫生厅科研课题 (2013083)

通讯作者: 周洋, 主治医师, 硕士; 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院放射科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号(150086); E-mail: Zhouyang094@126.com

收稿日期: 2015-05-28; 修回日期: 2015-07-24

phy, FFDM)应用于乳腺以来,更加得到临床医生的认可^[2]。近年来研究人员发现,乳腺癌的治疗效果和预后与分子亚型关系密切^[3],人们根据 ER、PR 和 HER-2 的免疫组化结果将乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 型和 Basal-like 型 4 种^[4]。有研究认为 Luminal A 型乳腺癌对内分泌治疗敏感,预后好;HER-2 型患者复发早、生存期短,对内分泌治疗无反应,新辅助化疗效果不良,术后化疗亦无法降低复发转移的风险;Luminal B 型特点与 HER-2 型相似;Basal-like 型转移早、预后差^[5,6],全身化疗为其主要的治疗手段。对于术后的患者,依据其病理免疫组化结果进行分子分型,从而决定治疗方案;而术前的病理免疫组化结果未知的情况下,如何科学准确地指导临床选择治疗方案,成为一个需要解决的问题。因此,本研究通过观察不同分子亚型乳腺癌患者的 FFDM 表现,探讨乳腺癌各分子亚型与 FFDM 表现之间的关系,为乳腺癌术前制定合理化治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院 2010 年 1 月至 2014 年 12 月经手术病理证实并于术前行 FFDM 检查的乳腺癌患者 200 例,FFDM 检查前未行新辅助治疗,术后均行免疫组化检测。年龄 21~80 岁,平均年龄 47.8 岁。

1.2 研究方法

1.2.1 FFDM 检查

全部患者均采用 Senographe 2000D 全数字化乳腺 X 线摄影机(美国 GE 公司)和 IMS Giotto SD 全数字化乳腺 X 线摄影机(意大利 IMS 公司)摄片。常规采用头尾位和内外斜位进行患乳投照,必要时加摄侧位、放大及局部点压片。采用自动曝光条件,乳房加压厚度为 30~50mm。

1.2.2 图像分析方法

由两名副主任医师以上职称的乳腺 X 线诊断专家盲法阅片,根据 2003 年美国放射学会 BI-RADS 标准^[7],对乳腺癌影像学的表现进行描述及评估。

1.2.3 免疫组化染色方法

采用链霉卵白素-生物素-辣根过氧化物酶复合物法(SP 法)进行免疫组织化学染色,采用中性福

尔马林固定、脱水、包埋,常规切片(片厚 4 μ m),二甲苯脱蜡,酒精梯度脱水、浸水,微波高温修复抗原,自然冷却后用 3%过氧化氢溶液以阻断内源性过氧化物酶的活性,加非特异性血清封闭置湿盒内室温下孵育,滴加第一抗体(ER、PR 和 HER-2)置湿盒内 4 $^{\circ}$ C 中孵育过夜,PBS 洗 3 次,滴加生物素标记的二抗室温下孵育,PBS 洗 3 次,滴加链球菌抗生物素蛋白-过氧化物酶,37 $^{\circ}$ C 温箱孵育 30min。DAB 显色,显微镜下观察结果,适时终止反应。苏木素复染,酒精梯度脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。

1.2.4 结果判断和分子分型

ER 和 PR 以细胞核出现棕黄色颗粒为阳性,HER-2 以细胞膜或细胞浆出现棕黄色颗粒为阳性。高倍镜下选择 10 个视野,根据染色强度分为 4 级:未着色为 0 分,淡黄色为 1 分,黄色为 2 分,棕黄色为 3 分;根据阳性细胞占肿瘤细胞的比例分为 5 级:阳性细胞比例 $\leq 5\%$ 为 0 分,6%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分, $\geq 76\%$ 为 4 分;以染色强度和阳性细胞比例的分值相加作为每一例的积分,其中 ER、PR 积分 0 分为阴性,1~7 分为阳性,HER-2 积分 0~4 分为阴性,5~7 分为阳性。分子亚型的判断:Luminal A 型(ER+和/或 PR+、HER-2-),Luminal B 型(ER+和/或 PR+、HER-2+),HER-2 型(ER-、PR-、HER-2+),Basal-like 型(ER-、PR-、HER-2-)。

1.3 统计学处理

应用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理。采用 χ^2 检验比较不同分子亚型的 FFDM 表现差异,相关性采用 Spearman 相关分析,上述分析均采用双侧检验,检验水平 α 为 0.05,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

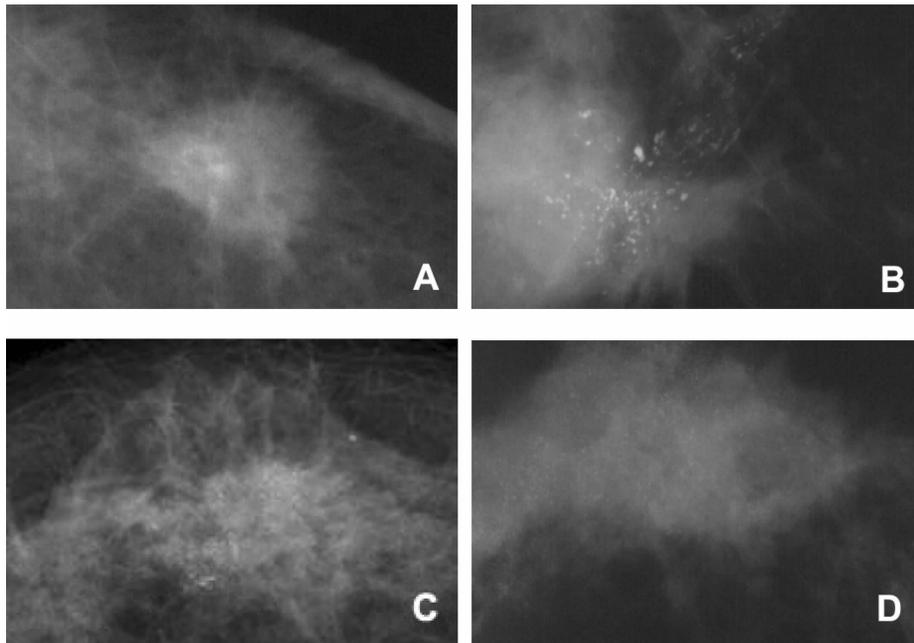
2 结果

2.1 FFDM 检查结果

FFDM 检查结果显示,200 例乳腺癌中单纯肿块型 83 例(41.5%),单纯钙化型 39 例(19.5%),肿块伴钙化型 64 例(32.0%),局部密度增浓型 14 例(7.0%) (Figure 1)。

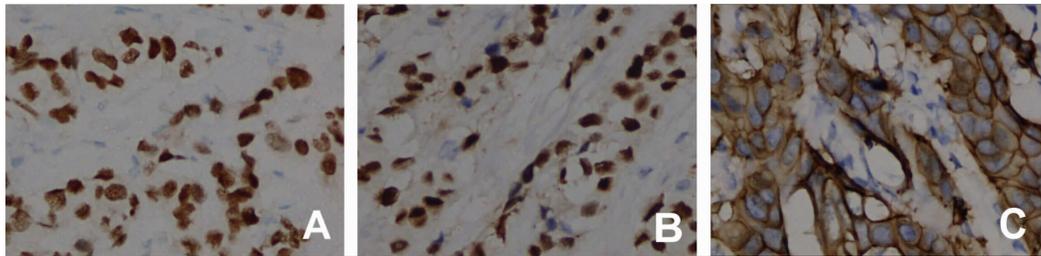
2.2 免疫组化和分子亚型结果

免疫组化检测显示,ER、PR 和 HER-2 的阳性表达(Figure 2),分子分型结果为:200 例乳腺癌中 Lu-



Note: A: only mass; B: only calcification; C: mass with calcification; D: local density thickener.

Figure 1 Detection results of FFDM



Note: A: ER positive expression; B: PR positive expression; C: HER-2 positive expression.

Figure 2 Immunohistochemical results (×400)

luminal A 型 78 例(39.0%), Luminal B 型 54 例(27.0%), HER-2 型 43 例(21.5%), Basal-like 型 25 例(12.5%)。

2.3 分子亚型与 FFDM 表现的关系

Luminal A 型和 Luminal B 型主要表现为单纯肿块型 (57.7% 和 51.9%), HER-2 型主要表现为单层钙化型 (48.8%), Basal-like 型主要表现为肿块伴钙化型(40.0%)。统计学分析显示,不同分子亚型乳腺癌的 FFDM 表现差异有统计学意义($\chi^2=52.494, P=0.001$),同时乳腺癌分子亚型与 FFDM 表现存在相关关系($r=0.266, P=0.001$)(Table 1)。

3 讨论

乳腺癌不同分子亚型患者预后差异较大已被熟

Table 1 FFDM manifestations in different molecular subtypes of breast cancer [n (%)]

Molecular subtypes	N	Only mass	Only calcification	Mass with calcification	Local density thickener
Luminal A	78	45(57.7)	7(9.0)	22(28.2)	4(5.1)
Luminal B	54	28(51.9)	6(11.1)	19(35.2)	1(1.9)
HER-2	43	3(7.0)	21(48.8)	13(30.2)	6(14.0)
Basal-like	25	7(28.0)	5(20.0)	10(40.0)	3(12.0)
χ^2			52.494		
P			0.001		

知^[8]。Luminal A 型乳腺癌 ER 和(或)PR 阳性表达,因而对内分泌治疗反应较佳但对化疗不敏感,在所有亚型中预后最好^[9]。Luminal B 型亦属于内分泌治疗敏感的肿瘤,同时由于部分 HER-2 呈阳性表达,可行分子靶向治疗。HER-2+型多数为晚期病例,易出现淋巴结转移,复发率高、预后差。Basal-like 型乳腺癌侵袭性强,易发生转移,在所有亚型中预后最差。其 ER、PR 和 HER-2 均为阴性表达,并不适合内分泌治疗和靶向治疗。

产生以上预后差异的原因是乳腺的生长发育和细胞的增殖均受雌、孕激素的调控,因此乳腺上皮细胞内 ER 和 PR 含量的多少,决定了其对激素的反应情况。当细胞发生癌变时 ER 和 PR 可以保留或消失。如细胞癌变时仍存有激素受体,则该癌细胞增殖可受内分泌调控,如果癌细胞丢失其受体则称之为非激素依赖性乳腺癌。此时,肿瘤生长增殖不受内分泌激素的调控,故预后差。HER-2 作为乳腺癌独立预后因素,已得到国内外学者普遍认可,有学者认为,HER-2+型乳腺癌患者预后差的机制可能是 HER-2 通过对 PIK3 和 Ras/Raf/MEK/ERK 两条通路的激活,下调抑癌基因 p53 的表达,从而促进肿瘤的发生和发展^[10]。

对于不同分子亚型乳腺癌,因其生物学行为有所差异,在影像学常有相应表现。乳腺癌 FFDM 常见的表现有肿块、分叶、毛刺、微钙化等。其中肿块是最主要也是最直接的 X 线表现,本组研究也显示以单纯肿块型为表现的乳腺癌占绝大多数,其分子亚型主要为 Luminal A 型和 Luminal B 型。在影像学上,乳腺癌肿块边缘常表现为分叶或毛刺状。这通常被认为是典型恶性表现。分叶是因为肿块血供不均匀导致其向周围各个方向生长所致,或因部分肿瘤多中心生长,并逐渐融合成肿块。另外,肿块周围组织的不同结构也直接影响肿瘤向外扩张不一而形成分叶。毛刺是癌组织向周围结构侵袭性生长的表现,同时导致周围纤维结缔组织反应性增生。这种增生作为一种保护机制,在一定程度上抑制癌细胞的转移和扩散。

有报道显示^[11],HER-2+型乳腺癌发生钙化的几率较高,与本研究结果相近。簇状分布的点状、砂粒状钙化被认为是乳腺癌的典型表现之一。钙化的产生是由于癌细胞营养不良,发生细胞变性、坏死所

产生的碎屑及钙盐颗粒沉积。而坏死细胞越多,钙化的出现率就越高。HER-2+型乳腺癌对内分泌治疗的反应差,使用靶向药物可延长患者生存期,显著改善患者的生存质量。

Basal-like 型主要表现为肿块伴钙化,相对于其他分子亚型乳腺癌,Basal-like 型乳腺癌主要表现为边界较清楚的局限性肿块,边缘毛刺少见,可伴或不伴钙化。此类乳腺癌易复发转移,对内分泌治疗及分子靶向治疗均不敏感。目前,手术治疗和术后化疗仍为此类型乳腺癌的主要治疗措施。

总之,不同分子亚型乳腺癌的影像学特征各具特点,预后亦存在显著差异。乳腺 MRI 对乳腺癌的检出和分子亚型的区分已有学者报道^[12],但 MRI 费用高昂,禁忌证多,目前尚未成为术前常规检查方法。乳腺 X 线和超声作为乳腺癌术前常规检查已广泛应用,本研究结果显示乳腺 FFDM 表现与分子亚型存在联系,可见在术前提示分子亚型,能够帮助临床及时、合理地定制治疗方案。

参考文献:

- [1] Bilynskyj BT. The breast cancer treatment as a marker of progress in oncology [J]. *Exp Oncol*,2010,32(3):190-194.
- [2] Yuan Y,Giger ML,Li H,et al. Multimodality computer-aided breast cancer diagnosis with FFDM and DCE-MRI[J]. *Acad Radiol*,2010,17(9):1158-1167.
- [3] Shim HJ,Kim SH,Kang BJ,et al. Breast cancer recurrence according to molecular subtype[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2014,15(14):5539-5544.
- [4] O'Brien KM,Cole SR,Tse CK,et al. Intrinsic breast tumor subtypes,race,and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study[J]. *Clin Cancer Res*,2010,16(24):6100-6110.
- [5] Wheeler SB,Reeder-Hayes KE,Carey LA. Disparities in breast cancer treatment and outcomes:biological,social,and health system determinants and opportunities for research [J]. *Oncologist*,2013,18(9):986-993.
- [6] Dong L,Li HJ,Shang GM,et al. Study on the application of molecular subtypes in postoperative recurrence and distant metastasis of breast cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*,2014,20(9):715-719. [董良,李海金,尚官敏,等.分子分型在乳腺癌术后复发转移中的应用研究[J].*肿瘤学杂志*,2014,20(9):715-719.]
- [7] Park CS, Lee JH, Yim HW, et al. Observer agreement using

- the ACR Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)-ultrasound, First Edition (2003) [J]. Korean J Radiol, 2007, 8(5):397-402.
- [8] Zhen LQ, He JH, Wang X, et al. Clinical features and survival analysis of molecular subtyping of breast cancer [J]. Chinese Journal of Breast Disease (Electronic Edition), 2009, 3(2):139-146. [臻连强, 何洁华, 王曦, 等. 乳腺癌不同分子亚型的临床特点和生存分析 [J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2009, 3(2):139-146.]
- [9] Chen S, Huang L, Chen CM, et al. Progesterone receptor loss identifies luminal-type local advanced breast cancer with poor survival in patients who fail to achieve a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy [J]. Oncotarget, 2015, 22(1):1-9.
- [10] Shi YR, Qu JJ, Li XZ, et al. Expression of MUC 1 and HER 2 in breast cancer and the correlation with clinicopathologic parameters [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2007, 34(11):621-624. [石毅然, 曲建军, 李湘洲, 等. MUC1 与 HER2 基因在乳腺癌中的表达及其与临床病理学指标的相关性研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(11):621-624.]
- [11] Li R, Chen Y. Mammographic features and clinical characteristics of different molecular subtypes of infiltrative ductal carcinoma [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2011, 27(3):565-568. [李睿, 陈颖. 乳腺浸润性导管癌各分子亚型 X 线表现及临床特征 [J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(3):565-568.]
- [12] Hao L, Yu RS, Cui F, et al. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression; comparison of MR imaging features [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013, 93(11):819-823.

坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。