

乳腺癌 X 线钙化征象与 ER、PR、CerbB-2 表达的相关性研究

张士德, 于霞, 徐海龙, 孟菲

【摘要】 目的:探讨乳腺癌 X 线摄影钙化征象与雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及人表皮生长因子相关基因(CerbB-2/HER-2/neu)表达的相关性。**方法:**回顾性分析 87 例术后病理诊断为乳腺癌患者的双乳腺 X 线轴位、斜位片,记录乳腺癌钙化情况,术后标本行免疫组织化学染色测定肿瘤细胞 ER、PR 及 CerbB-2 表达情况,分析乳腺癌钙化灶与上述因素的关系。**结果:**乳腺癌钙化灶与 ER、PR 表达无相关性,而乳腺癌钙化灶与 CerbB-2 的表达有相关性。**结论:**乳腺癌钙化征象与分子生物学指标 CerbB-2 之间存在一定的相关性。乳腺癌 X 线摄影从一定程度上反映了癌细胞的生物学行为和预后,为临床治疗方案的选择提供客观依据。

【关键词】 乳腺肿瘤; 乳腺 X 线摄影术; 钙化; 免疫组织化学

【中图分类号】 R814; R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2006)11-1142-03

Correlative Study on the Relationship between the Calcification and the Expression of ER, PR and CerbB- in Breast Cancer

ZHANG Shi-de, YU Xia, XU Hai-long, et al. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, P. R. China

【Abstract】 **Objective:** To evaluate the relationship between the malignant calcification and the expression of ER, PR and CerbB-2 in breast cancer. **Methods:** Mammography was performed in 87 cases of patients with breast cancer. Mammographic calcification of breast cancer were retrospectively studied. ER, PR and CerbB-2 expression of the specimens of the patients were examined with immunohistochemistry. The relationship between the malignant calcification and the expression of ER, PR and CerbB-2 was analyzed. **Results:** Positive expression of ER and PR was not significantly correlated with the malignant calcification of breast cancer, while the expression level of CerbB-2 was negatively correlated with the findings of calcification in breast cancer. **Conclusion:** There was a considerable extent of correlation between the malignant calcification and the expression of CerbB-2 in breast cancer. Mammographic calcification of breast cancer not only reflected the tumor biological behavior and prognosis, but also provided information for clinical treatment planning of the relative cases as well.

【Key words】 Breast neoplasms; Mammography; Calcification; Immunohistochemistry

乳腺疾病是常见病及多发病,尤其是 20 世纪以来,乳腺癌发病率明显增多,严重威胁着女性的健康和生命。目前随着分子生物技术的飞速发展,临床上已有可能对肿瘤患者进行常规性的基因标志物,如雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(pregesteron, PR)、人表皮生长因子相关基因(CerbB-2)等的检测,而基因标志物的检测对实现早期诊断、制定治疗方案及进行预后评估具有重要的价值。本文对乳腺癌钙化灶与 ER、PR、CerbB-2 表达的相关性进行研究,旨在探讨乳腺癌钙化灶与分子生物学指标的关系。

材料与方 法

搜集 2003 年 12 月~2005 年 7 月因各种乳腺疾病在我院接受意大利 Giotto 高清晰双乳腺轴位、斜位

摄片的患者共 2280 例,其中 207 例术后病理诊断为乳腺癌,同时用免疫组化方法测定 ER、PR、CerbB-2 表达的共 87 例。本文对此 87 例患者的 X 线资料进行会诊分析,利用 CR 系统的高检测敏感性和各种后处理功能(空间频率处理、协调处理和放大处理),通过影像特征的最宜化处理,改善微小钙化的显示,综合乳腺轴位、斜位摄片显示结果,请两位以上有临床经验的医师对乳腺癌钙化灶进行判断,记录乳腺癌钙化灶的有无、钙化灶的大小、形状、密度、数目和分布。将每一病例诊断结果分为三组,即典型钙化灶组,非典型钙化灶组和无钙化灶组。同时记录每一病例的 ER、PR、CerbB-2 表达情况。

免疫组化阳性判断标准:判定以出现明显棕褐色物质为阳性,CerbB-2 阳性物质定位于细胞膜,ER、PR 阳性物质定位于细胞核。按四级法分为:阳性细胞数 $\leq 25\%$ 为弱阳性(+),阳性细胞数 $25\% \sim 50\%$ 为中等阳性(++);阳性细胞数 $> 50\%$ 为强阳性(+++);无细胞

作者单位:150086 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第二临床医学院放射科(张士德、徐海龙);150076 黑龙江,武警黑龙江省总队医院(于霞、孟菲)

作者简介:张士德(1965-),男,黑龙江人,博士研究生,副教授,主要从事医学影像诊断与介入治疗工作。

着色为阴性(-)。其中>25%为高表达。

用 χ^2 检验方法进行统计学分析,探讨乳腺癌恶钙化灶与ER、PR性、CerbB-2表达的关系。

结 果

87例患者均为女性,年龄28~71岁,平均49岁,30~60岁占89.13%,左乳51例,右乳36例,均以乳腺肿块或肿痛不适就诊。术后病理诊断为浸润性导管癌43例,浸润性小叶癌22例,浸润性导管癌并浸润性小叶癌10例,黏液癌并浸润性导管癌5例,导管内癌并黏液癌4例,黏液癌3例,均为浸润性乳腺癌。钙化灶组33例,非典型钙化灶组3例(因本资料预以无钙化灶组作对照,研究典型钙化灶与部分预后因素的关系,故此组不列入研究范畴),无钙化灶组51例(图1、2)。

在本组资料中,ER阳性48例、PR阳性48例、CerbB-2阳性50例。无钙化灶组的ER、PR阳性表达率(64.71%)高于典型钙化灶组(45.45%)(表1),但经 χ^2 检验进行统计学分析表明两组间的ER、PR阳性表达率差异无显著性意义。典型钙化灶组的CerbB-2阳性表达率(72.73%)高于无钙化灶组

(50.98),经 χ^2 检验进行统计学分析表明两组间的CerbB-2阳性表达率差异有显著性意义($P<0.05$),且典型钙化灶组以低度表达为主($P<0.05$)(表2、3)。

表1 数字化乳腺摄影钙化与ER、PR阳性表达

数字化乳腺摄影	ER表达		PR表达	
	阳性	阴性	阳性	阴性
典型钙化灶组	15	18	15	18
无钙化灶组	33	18	33	18
合计	48	36	48	36

表2 数字化乳腺摄影钙化与CerbB-2阳性表达

数字化乳腺摄影	CerbB-2阳性表达		合计
	阳性(%)	阴性(%)	
典型钙化灶组	24(72.73)	9(27.27)	33
无钙化灶组	26(50.98)	25(49.02)	51
合计	50	34	84

表3 数字化乳腺摄影钙化与CerbB-2不同阳性表达水平

数字化乳腺摄影	CerbB-2阳性表达		合计
	(+)(%)	(++~+++)(%)	
典型钙化灶组	18(75)	6(25)	24
无钙化灶组	12(46.15)	14(53.85)	26
合计	30	20	50

讨 论

乳腺X线摄影是目前最基本的乳腺影像检查方法,乳腺癌在X线影像上有诸多间接征象和直接征象,其中有些间接征象如钙化灶可以独立诊断乳腺癌,并且有较高的特异性,尤其对小癌和微小癌可以凭借这征象做到早期发现。B超及MR由于其局限性,不易检出微小钙化灶^[1,2]。故乳腺X线摄影是乳腺癌钙化灶检出的重要方法。文献^[3]报道:50%~55%的乳腺癌钼靶乳腺摄影可见微小钙化,本组资料中87例乳腺癌患者中33例为典型钙化灶(37.93%)。

目前公认的乳腺癌预后指标有:ER、PR、CerbB-2表达及淋巴结转移情况及肿块大小等。随着分子生物技术的飞速发展,临床上已有可能对肿瘤患者进行常规性的基因标志物的检测,而基因标志物的检测对实现早期诊断、制订治疗方

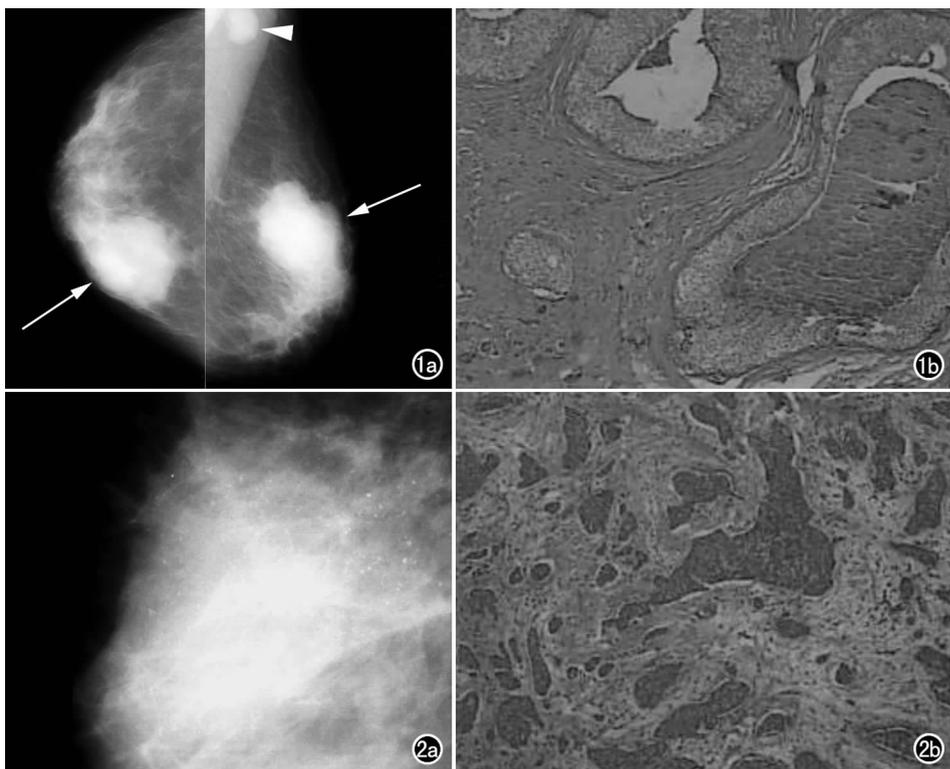


图1 a) X线轴位片和斜位片示左乳外上象限单纯分叶状肿块(箭),伴腋窝淋巴结转移(箭头); b) 病理片示右乳浸润性导管癌($\times 20$, HE)。图2 a) X线斜位(局部放大图)片示右乳内钙化性肿块; b) 病理片示右乳浸润性小叶癌($\times 20$, HE)。

案及进行预后评估具有重要的价值。ER、PR、CerbB-2 与预后^[4]; ER 和 PR 在乳腺癌的发生发展和抗激素治疗中起关键作用。ER、PR 在细胞核内分别与雌孕激素形成激素-受体二聚体后与 DNA 结合, 激活某些基因并促进转录, 合成新的蛋白, 加速细胞增殖进而促进肿瘤形成。有资料^[5]显示经测定雌、孕激素受体阳性患者内分泌治疗有效率达 50%~60%, 受体阴性者治疗有效率仅有 5%~8%。即雌、孕激素受体阳性是乳腺癌患者预后较好的分子指标。在本组资料中, ER、PR 阳性表达率无钙化灶组(64.71%)高于典型钙化灶组(45.45%), 但经 χ^2 检验进行统计学分析表明两组的 ER、PR 阳性表达率差异无显著性意义。

CerbB-2 是乳腺癌中基因异常发生频率最高的基因, 其过表达或突变往往预示着癌细胞增殖, 可以作为探讨乳腺癌预后较差的分子指标。在腋窝淋巴结已有转移的乳腺癌患者中这种预示作用尤为明显。CerbB-2 的过表达与 ER、PR 表达呈负相关。当 CerbB-2 表达呈强阳性而 ER、PR 表达为阴性时, 由于 CerbB-2 基因具有持续激活酪氨酸激酶系统功能, 使原本激素敏感的乳腺癌细胞对激素作用不再敏感, 最终导致细胞的激素受体 ER、PR 水平下调, 同时 CerbB-2 的过表达还可导致激素受体结构的功能出现某些缺陷, 进一步抑制了乳腺癌细胞素依赖生长的特性, 从而不能对内分泌治疗产生良好的反应。在本组资料中, 典型钙化灶组的 CerbB-2 阳性表达率(72.73%)高于无钙化灶组(50.98%), 且典型钙化灶组的 CerbB-2 过度表达率(25%)明显低于无钙化灶组的 CerbB-2 过度表达率(53.85%), 经 χ^2 检验进行统计学分析表明两组间的 CerbB-2 阳性表达率差异有显著性意义, 且典型钙化灶组以低度表达为主($P < 0.05$)。

目前乳腺癌钙化征象与乳腺癌患者预后的关系尚无统一意见, Peacock 等^[6](认为微小 < 15mm) 浸润性

乳腺癌的钙化灶与乳腺癌患者预后有关, James 等^[7]则认为浸润性微小乳腺癌的钙化灶与乳腺癌患者预后无关。本文试图对浸润性乳腺癌钙化征象与乳腺癌部分预后因素(ER、PR、CerbB-2 表达)的相关性作初步的研究表明: 乳腺癌钙化灶与 ER、PR 的表达无显著相关性, 但与 CerbB-2 阳性表达有关, 且以弱表达为主。

各种癌基因、抑癌基因及其表达产物决定了肿瘤的生物行为和组织病理形态改变, 进而决定肿瘤的影像学表现, 这是肿瘤标记物和肿瘤影像学表现存在一定程度关联的内在原因。乳腺癌钙化的钼靶 X 线表现可在一定程度上提示肿瘤组织的 CerbB-2 的表达情况及表达水平, 从而为乳腺癌患者临床治疗计划的制订和预后判断提供一定的参考价值。

参考文献:

- [1] 孙泽民, 王守安, 才艳玲, 等. 增强 MRI 诊断乳腺良恶性病变的价值[J]. 中华放射学杂志, 1998, 32(7): 463-465.
- [2] 罗慧, 肖莹. 乳腺癌猜测多普勒超声诊断研究进展[J]. 国外医学: 肿瘤学分册, 1999, 26(4): 222-224.
- [3] Sigeru Nawano. Evaluation of Digital Mammography in Diagnosis of Breast Cancer[J]. J Digit Imaging, 1995, 18(1): 67-69.
- [4] 郑航, 罗荣城. 基因标志物与乳腺癌的预后关系[J]. 中国临床医学, 2004, 11(2): 142-143.
- [5] 杨红斌. 乳腺癌组织中孕激素受体与雌激素受体 DNA 结合功能关系的研究[J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26(10): 744-746.
- [6] Peacock C, Given-Wilson RM, Duffy SW. Mammographic Casting-type Calcification Associated with Small Screen-detected Invasive Breast Cancers; Is This a Reliable Prognostic Indicator? [J]. Clin Radiol, 2004, 59(2): 165-170.
- [7] James JJ, Evans AJ, Pinder SE, et al. Is the Presence of Mammographic Comedo Calcification Really a Prognostic Factor for Small Screen-detected Invasive Breast Cancers? [J]. Clin Radiol, 2003, 58(1): 54-62.

(收稿日期: 2006-02-28)

海南医学院急需引进 MR 和介入放射学人才

海南医学院准备购进 1.5T MR、64 层螺旋 CT、大型数字平板专用血管机、四维彩超等设备, 同时开办了影像技术和诊断本科专业, 急需引进 MR 和介入放射学(包括心脏介入)博士或硕士, 有经验的 MR 技师、影像技术本科、影像物理、电子专业人员。详情可登陆: <http://210.37.79.1> 海南医学院网站。博士待遇面议。

有意者可将简历电子邮件到: turong@hainmc.edu.cn 海南医学院 影像学首席主任 涂蓉