

乳腺癌的全数字化乳腺摄影表现与癌基因表达的相关性研究

董珉, 张晓, 王美芹, 顾小荣, 郭震, 徐新宇

【摘要】 目的:探讨乳腺癌全数字化乳腺摄影(FFDM)表现与 C-erbB-2、ER、PR 表达之间的相关性。**方法:**回顾性分析 100 例经手术病理证实为乳腺癌患者的 FFDM 表现,患者术前皆未行化疗或放疗,术后标本行免疫组织化学染色测定肿瘤细胞 C-erbB-2、ER、PR 的表达情况,并分析其与相应病灶 FFDM 表现的关系。**结果:**乳腺癌的 FFDM 主要征象表现为边缘形态不规则呈浅分叶或毛刺状边缘的肿块,边界模糊,瘤内或瘤旁有成簇细砂砾样钙化。乳腺癌病灶的大小、微钙化与 C-erbB-2 阳性表达呈正相关($P < 0.01$),毛刺状边缘与 ER 阳性表达呈正相关($P < 0.05$)。**结论:**乳腺癌的 FFDM 表现与分子生物学指标 C-erbB-2、ER 之间存在一定的相关性。乳腺癌的 FFDM 表现在一定程度上反映了乳腺癌细胞的生物学行为,对乳腺癌的预后评估具有重要的价值。

【关键词】 乳腺肿瘤; 癌基因; 受体,雌激素; 放射摄影术

【中图分类号】 R737.9; R814.44 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2011)05-0493-04

Correlative study of full-field digital mammography morphological features and oncogenes of breast cancer DONG Min, ZHANG Xiao, WANG Mei-qin, et al. Department of Radiology, Jiangsu Provincial Tumor Hospital, Nanjing 210009, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the correlation between full-field digital mammography morphological features and C-erbB-2, ER, PR expressions of breast cancer. **Methods:** Data of one hundred patients with breast cancer who received preoperative FFDM and radical mastectomy were analyzed retrospectively. The relationship between mammographic morphological features and C-erbB-2, ER, PR expressions of the tumor samples detected by immunohistochemistry was analysed. None of the patients received adjuvant chemotherapy or radiotherapy before operation. **Results:** Masses with rough boundaries, spiculate or shallow sublobe margin, fine sand-like calcification inside or beside the tumors were the main signs in FFDM. Tumor size and microcalcification were positively correlated with C-erbB-2 positive expression. Spiculate margin was positively correlated with ER positive expression. **Conclusion:** There are positive correlation between FFDM and C-erbB-2, ER expressions of breast cancer. FFDM morphological features can be an indirect detection of biological behavior of breast tumor which is important for diagnosis and prognosis of breast cancer.

【Key words】 Breast neoplasms; Oncogenes; Receptors, estrogen; Radiography

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升,且发病年龄逐渐年轻化^[1],其预后与多种因素有关,其中 C-erbB-2、ER、PR 的阳性表达在乳腺癌的发生、发展、治疗和预后中起重要作用^[2]。理论上,上述基因的表达水平能决定肿瘤的生物学行为和组织病理学的改变,而组织病理学的改变可以通过影像学直接或间接地表现出来^[3]。影像学检查是早期检出乳腺癌的重要手段,其中全数字化乳腺摄影(full-field digital mammography, FFDM)是目前广泛应用的诊断乳腺癌的检查方法之一^[4]。本文对 100 例乳腺癌患者的 FFDM 表现与免疫组化标记物的表达进行回顾性研究,旨在探讨其内在关联性,根据乳腺癌的 FFDM 表现,对其生物学行为和预后进行评估。

材料与方法

1. 一般资料

搜集 2008 年 6 月~2010 年 6 月经穿刺活检或手术确诊为乳腺癌的患者 100 例。术前均行 FFDM 检查,均未行放疗或化疗,术后行病理学检查及免疫组化标记物检查。患者均为女性,年龄 23~79 岁,50 岁以上(包括 50 岁)患者 44 例,50 岁以下患者 56 例,中位年龄 48 岁。月经未闭者 58 例,已闭经者 42 例。100 例中导管原位癌 6 例,浸润性导管癌 79 例,浸润性小叶癌 8 例,腺癌 4 例,髓样癌 2 例,Paget's 病 1 例。

2. 乳腺摄影方法

采用德国 Siemens Mammomat Novation DR VA20 数字化乳腺钼靶 X 线摄影机,常规行双乳头尾位(CC 位)及侧斜位(MLO 位)摄片,视病变部位及大小加摄侧位(ML 位)及局部加压放大摄影点片。侧斜位投照角度垂直于胸大肌外缘走行方向。采用自动曝光条件,获取图像后传入工作站,行图像处理后做出诊

作者单位:210009 南京,江苏省肿瘤医院放射科(董珉、张晓、王美芹、顾小荣、郭震),病理科(徐新宇)

作者简介:董珉(1973—),男,江苏张家港人,硕士,副主任医师,主要从事肿瘤影像诊断的研究工作。

基金项目:江苏省肿瘤医院科研面上项目(ZM200703)

断。

3. 钼靶 X 线图像分析

由两位高年资主治和/或副主任医师对所有病例的钼靶 X 线图像分别进行分析,参考美国放射学会(American College of Radiology, ACR)制定的“乳腺影像报告和数据系统”(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)的标准^[5]进行读片,将乳腺癌 X 线征象进行描述分析,按肿块大小、边缘、钙化的有无分为肿块 <2 cm 组, $2\sim 5$ cm 组, >5 cm 组及无肿块组;有毛刺组及无毛刺组;有钙化组及无钙化组。

4. 病理及免疫组织化学分析

所有标本经 10% 甲醛液固定、组织脱水机脱水、二甲苯透明、石蜡包埋,分别行 HE 染色以及免疫组织化学染色。免疫组织化学染色方法:采用二步法,肿瘤组织切片进行微波抗原修复,一抗为雌激素受体、孕激素受体、C-erbB-2 单克隆抗体分别标记,DAB 显色,以磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照。免疫组化结果判断:C-erbB-2 以细胞膜着色为阳性,ER、PR 以细胞核着色为阳性。阳性细胞数 $<10\%$ 为(-), $\geq 10\%\sim 25\%$ 为(+), $>25\%\sim 75\%$ 为(++), $\geq 75\%$ 为(+++)。本研究中激素受体(ER、PR)阳性指免疫组织化学染色阳性细胞在 10% 以上者,C-erbB-2 阳性指免疫组织化学染色等于(++),少于(+)为阴性,对于免疫组织化学检测(++)而未能采用 Fish 方法检测的患者未进行入本组研究。

5. 统计分析

使用 SPSS13.0 统计软件,行 χ^2 检验,检验水准设为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 乳腺癌的 FFDM 表现

病灶分布:病灶位于左侧乳腺 53 例,右侧乳腺 47 例,其中外上象限 45 例,外下象限 11 例,内上象限 20 例,内下象限 18 例,乳头后方 6 例。

病灶形态:病灶肿块 80 例,其中 21 例肿块直径 <2 cm,50 例肿块直径为 $2\sim 5$ cm,9 例肿块直径 >5 cm;边缘浅分叶 51 例(图 1),毛刺状 60 例(图 2、3);结构紊乱 20 例;其他相关征象还有血运增加 15 例,皮肤增厚 12 例,乳头凹陷 11 例。

病灶钙化:显示钙化者 38 例,占 38%,为针尖样、泥沙样、细砂粒状钙化(图 2a),单纯钙化 6 例,钙化合并肿块 32 例,无钙化者 62 例。

2. 免疫组化标记物表达情况

本组 100 例乳腺癌患者中,29 例(29/100,29%) C-erbB-2 表达阳性(图 2b),65 例(65/100,65%) ER 表达阳性(图 3b),55 例(55/100,55%) PR 表达阳性

(图 3c)。

3. 乳腺癌的 FFDM 表现与 C-erbB-2、ER、PR 表达的相关性

C-erbB-2 表达与 FFDM 征象中乳腺肿块大小,钙化呈正相关($P<0.01$)。ER 阳性与钼靶征象中有毛刺呈正相关($P<0.05$,表 1、2)。

讨 论

1. 乳腺癌的 FFDM 表现及病理基础

与传统 X 线钼靶摄影相比,FFDM 提高了影像对比度,不仅能够清晰显示乳腺皮肤、皮下组织及血管情况,而且明显提高了病灶检出率,可达到亚临床乳腺癌的诊断水平,更有利于致密型乳腺内病灶及微小钙化的显示。

FFDM 常见的直接征象有肿块,分叶,毛刺,微钙化。肿块是乳腺癌最主要、最直接的 X 线表现,乳腺癌肿块实际大小与临床触诊有一定的差别,通常有触诊大、显示小的特点,多数是患者无意中发现的。可由于黏液含量较多,张力大压迫肿瘤组织向周围组织膨胀故形成 X 线片上肿块征象,其边缘模糊,呈浸润、星芒状、小分叶边缘。

本组资料中,肿块直径介于 $2\sim 5$ cm 者占大多数(50/80,62.50%),出现浅分叶者 51 例,出现毛刺者 60 例。组织病理学分叶是因为肿块血供不均匀导致其向周围各个方向生长速度不一致所致,或者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。毛刺征是自癌肿边缘向周围组织呈放射状伸展的根粗、尖细、长短不一、数量不等的短细线条影,是由乳腺小导管及其周围的纤维结缔组织增生形成,其间有癌细胞浸润,或者是由于肿瘤生长速度不一致,亦可是单纯的导管增生和纤维结缔组织增生。病理标本片显示毛刺即肿瘤浸润所致,越是靠近肿瘤实体的星芒状突起,肿瘤成份越多,而远离肿瘤实体的星芒状突起远端往往是肿瘤与正常乳腺组织混杂,证实了其浸润性生长的方式^[6]。乳腺癌边界多较模糊,反映了恶性肿瘤生长迅速以及肿瘤的侵袭性生长方式。因此,边缘浅分叶、毛刺征、及边界模糊浸润的病灶高度提示乳腺癌。

钙化是早期乳腺癌极为重要的 X 线征象,甚至是唯一的恶性征象^[6]。钙化的出现率为 30%~50%,常表现为不规则细微钙化,单位面积多,密集成簇状分布,密度不一,大小不等。钙化是由于肿瘤区域营养不良、坏死、坏死区中细胞溶解,核酸分解出大量磷酸银,同时局部钙离子增加,碱性磷酸酶增加,而导致磷酸钙的钙盐沉着。也有学者认为钙化为恶性上皮细胞分泌

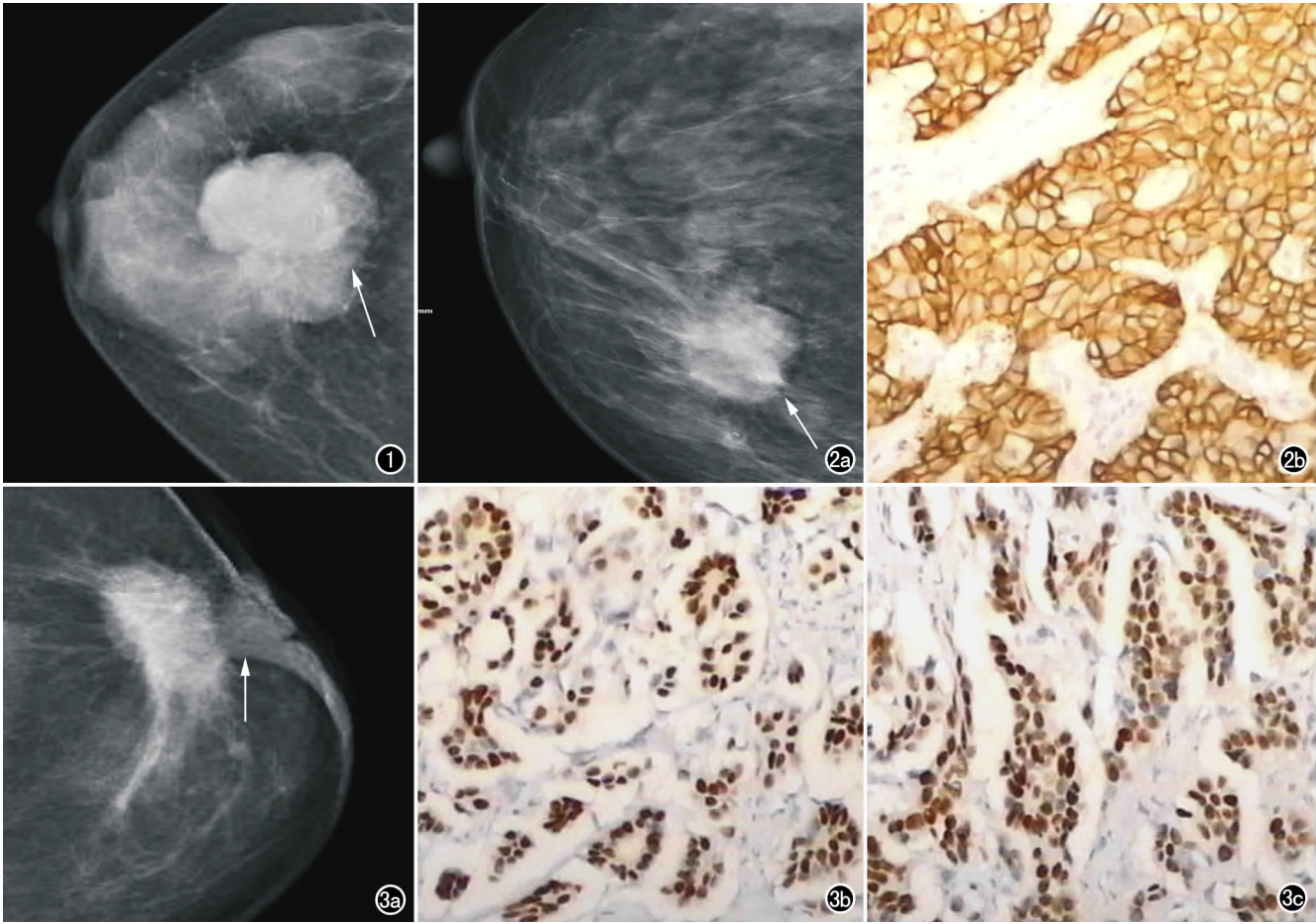


图 1 右乳头尾位 FFDM 示右乳外上象限软组织肿块(箭),密度高于正常腺体组织,边缘见明显浅分叶,周围血运增加。

图 2 乳腺癌。a) 右乳头尾位 FFDM 示右乳内上象限软组织肿块,病灶边缘见明显毛刺征(箭),毛刺长短不一,瘤内及瘤旁见细砂粒钙化; b) 癌细胞 C-erbB-2 阳性表达,细胞膜着色(免疫组化染色,×100)。

图 3 乳腺癌。a) 左乳头尾位 FFDM 示左乳头后方软组织肿块,病灶边缘见明显毛刺征,左乳头凹陷见“漏斗征”,皮肤增厚; b) 癌细胞 ER 表达阳性,细胞核着色(免疫组化染色,×100); c) 癌细胞 PR 表达阳性,细胞核着色(免疫组化染色,×100)。

的结果,而非细胞残片和坏死组织的矿化。90%的导管原位癌仅仅表现为单纯钙化^[6],另外 X 线片上出现钙化改变者,除了导管原位癌,还要考虑浸润性导管癌,而钙化伴肿块者,浸润性导管癌的比例增高,表明浸润性导管癌是由导管原位癌逐步发展而来的,微钙

化的形成与导管癌的生物学特性有关^[6]。本组资料中,显示钙化者 38 例,导管原位癌 6 例,其中的 5 例为单纯钙化,明显高于其他病理类型的乳腺癌,与文献报道相符。

2. 乳腺癌 FFDM 表现与免疫组化标记物表达关

表 1 乳腺癌 FFDM 表现与 c-erbB-2、ER、PR 表达 (例)

指标	C-erbB-2			ER			PR		
	阳性例数	阴性例数	P 值	阳性例数	阴性例数	P 值	阳性例数	阴性例数	P 值
肿块直径			0.0024 **			0.96			0.78
<2 cm	4	17		13	8		12	9	
2~5 cm	12	38		31	19		27	23	
>5 cm	7	2		6	3		6	3	
分叶			0.66			1			1
有	16	35		33	18		28	23	
无	13	36		32	17		27	22	
毛刺			1			0.018 *			0.84
有	17	43		45	15		32	28	
无	12	28		20	20		23	17	
钙化			8.06E-5 **			1			1
有	20	18		25	13		21	17	
无	9	53		40	22		34	28	

注: * P<0.05, ** P<0.01。

联性及预后价值

乳腺癌 FFDM 表现的特点是由肿瘤不同的生长方式决定的,而后者与控制肿瘤生长的基因密切相关。目前认为肿瘤原发灶的大小、淋巴结状态、ER、PR 以及 C-erbB-2 等癌基因的表达情况在一定程度上反映了乳腺癌的生物学行为及患者的预后^[2,7]。

C-erbB-2 在乳腺癌中的扩增及蛋白质的过度表达与乳腺癌的发生、生物学行为及预后有关,是患者预后不良的指标。其在乳腺癌中的过度表达约 20%~30%^[8],其阳性表达多见于分化差的肿瘤和浸润性乳腺癌,该类肿瘤对内分泌治疗反应较差,对三苯氧胺治疗不敏感,对常规化疗(CMF 方案)不敏感,更易血行和淋巴转移,这些现象都是降低生存期的因素。而当用含蒽环类药物的化疗方案进行规范化疗,或以赫赛汀联合泰素、诺维苯等行生物化疗,可明显提高患者的生存期。所以检测 C-erbB-2 可指导乳腺癌临床治疗。本组资料中 C-erbB-2 过表达率为 29%(29/100),其阳性表达与病灶的大小、乳腺病灶内钙化有相关性,具有统计学意义,与 Karamonzis 等^[9]报道相符,但目前已知的分子生物学和病理学知识尚不能很好的解释 C-erbB-2 阳性表达与乳腺病灶钙化的关联性,其相关性可能来源于一种伴随关系,也就是说可能存在另外某一因素与两者都有相关性,有待进一步深入研究。FFDM 对乳腺内部密度显示不敏感,而 MR 能显示乳腺肿块的内部结构情况,文献报道 C-erbB-2 阳性表达与 MR 显示的乳腺内部改变有相关性^[10],但 MR 无法检出乳腺病灶内是否有钙化存在。

乳腺癌是一种激素相关肿瘤,ER、PR 是具有特定功能的蛋白,ER、PR 阳性表达者生存率高,预后相对较好,PR 的存在说明 ER 更有活力,单独 ER 阳性对内分泌治疗有反应占 55%,ER、PR 同时阳性可达 75%~80%,而二者均为阴性时有效率仅为 5%,目前检测 ER、PR 的意义主要是用来指导乳腺癌的内分泌治疗,同时它们又可作为预后因子,可以较准确预测癌的浸润性、激素依赖性和提高内分泌治疗率,ER 阴性的乳腺癌患者更易出现分化差、易复发、淋巴结转移等危险因素。ER 阳性的患者未进行系统治疗的 5 年复发率比 ER 阴性者低 5%~10%。而 ER 阴性的肿瘤细胞经过转染后能重新表达 ER,并能控制其转移倾向,说明 ER 在乳腺癌转移中起保护作用^[11]。有学者认为,钼靶 X 线出现毛刺的乳腺癌,ER 阳性率更高,有毛刺的乳腺癌患者易见于组织学分化较低者,其侵袭性更低,可能因癌肿周围纤维结缔组织反应性增生,

限制癌细胞的扩散,为早期的保护性机制。本组资料认为 ER 阳性表达与毛刺有相关性,有毛刺的患者其 ER 阳性表达高于无毛刺者,提示该组患者内分泌治疗效果较好,预后较好,与文献相符^[12]。

总之,乳腺癌的 FFDM 表现可在一定程度上反映免疫组化标记物表达情况,对于乳腺癌术前、非手术治疗或无条件做免疫组化的患者,可粗略预测乳腺癌患者免疫组化 C-erbB-2、ER、PR 表达的水平,可为指导临床内分泌治疗和判断其预后提供依据,具有一定的应用价值。

参考文献:

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Kurosumi M. Significance of immunohistochemical assessment of steroid hormone receptor status for breast cancer patients [J]. Breast Cancer, 2003, 10(2): 97-104.
- [3] Kim SM, Park JM. Computed tomography of the breast. Abnormal findings with mammographic and sonographic correlation [J]. J Comput Assist Tomogr, 2003, 27(5): 761-770.
- [4] Fischer U, Baum F, Obenauer S, et al. Comparative study in patients with microcalcifications: full-field digital mammography vs screen-film mammography [J]. Eur Radiol, 2002, 12(11): 2679-2683.
- [5] American College of Radiology (ACR). Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) [M]. Reston: American College of Radiology, 1998. 1-90.
- [6] 顾雅佳, 周康荣, 陈彤箴, 等. 乳腺癌的 X 线表现及病理基础 [J]. 中华放射学杂志, 2003, 37(5): 439-443.
- [7] Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999 [J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(7): 966-978.
- [8] Cooke T, Reeves J, Lannigan A, et al. The value of the human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) as a prognostic marker [J]. Eur J Cancer, 2001, 37(S1): 3-10.
- [9] Karamouzis MV, Likaki-Karatza E, Ravazoula P, et al. Non-palpable breast carcinomas: correlation of mammographically detected malignant-appearing microcalcifications and molecular prognostic factors [J]. Int J Cancer, 2002, 102(1): 86-90.
- [10] 龚水根, 陈蓉, 张伟国, 等. 乳腺癌 MRI 形态学表现与 C-erbB-2 表达的相关性研究 [J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(12): 1109-1112.
- [11] Lange CA, Sartorius CA, Abdel-Hafiz H, et al. Progesterone receptor action: translating studies in breast cancer models to clinical insights [J]. Adv Exp Med Biol, 2008, 630(1): 94-111.
- [12] 耿进朝, 周玉荣, 刘晋红, 等. 乳腺癌的 ER、PR、C-erbB-2 和 P53 表达与钼靶 X 线表现相关性研究 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2006, 26(5): 486-489.

(收稿日期: 2010-08-31 修回日期: 2010-11-16)