

乳腺癌线样或线样分支状钙化与病理类型和分子表达的关系

文婵娟, 廖昕, 徐维敏, 张玲, 欧阳晨雨, 秦耿耿, 陈卫国

【摘要】 目的:探讨乳腺癌线样或线样分支状钙化与组织病理学及分子表达之间的关系及临床意义, 评价微钙化预测乳腺癌组织病理类型及分子亚型的可行性。**方法:**回顾性分析 150 例钙化型乳腺癌(非肿块)患者的病例资料, 由两位高年资医师根据钙化形态(线样钙化或非线样钙化)进行分组, 分析钙化形态与乳腺癌病理类型(乳腺导管原位癌、浸润性导管癌)及分子表达[雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子相关基因(HER2)]的关系。**结果:**乳腺导管原位癌(DCIS)中线样或线样分支状钙化组中伴局部微浸润的比例明显高于非线样或线样分支状钙化组(27/37 vs 9/22, $P < 0.05$); 线样或线样分支状钙化组中雌激素受体(ER)的表达率低于非线样或线样分支状钙化(8/22 vs 22/34, $P < 0.05$), 而 HER2 的过表达率高于非线样或线样分支状钙化组(17/39 vs 12/17, $P < 0.05$)。**结论:**线样或线样分支状钙化与乳腺癌病理类型和分子表达具有一定的相关关系, 可以为乳腺癌治疗策略的制定和预后预测的提供參考。

【关键词】 乳腺肿瘤; 微钙化; 乳房摄影术; 雌激素受体; 孕激素受体; 人表皮生长因子相关基因; 病理学

【中图分类号】 R814.41; R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)08-0945-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.08.026

Correlation between fine linear or fine linear branching calcification on mammography and pathological type and molecular expression in breast cancer WEN Chan-juan, LIAO Xin, XU Wei-min, et al. Department of Radiology, Nanfang Hospital, Nanfang University, Guangzhou 510515, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the correlation between fine linear calcification or fine linear branching calcifications on mammography and histo-pathological findings and molecular expression in breast cancer, and further, to evaluate the feasibility of predicting pathological type and molecular subtype. **Methods:** 150 cases with breast cancer (non-mass) accompanied with calcification who underwent mammography were included in this study. Of this 150 cases, there were 94 cases with invasive ductal cancer (IDC), 56 cases with ductal carcinoma in situ (DCIS). The images were divided into two groups [fine linear or fine linear branching calcification (FLBC) group and non-FLBC group] based on the morphology of microcalcification by two senior radiologists to analyze the correlation of microcalcification morphology with pathological type (DCIS with or without focal micro-invasion and IDC with or without DCIS) and molecular expression (including PR, ER and HER2). **Results:** DCIS associated with micro-invasion was found more in FLBC group than in non-fine linear or non-FLBC group (27/37 vs 9/22, $P < 0.05$), and the patients in FLBC group had lower ER expression than the non-FLBC group (8/22 vs 22/34, $P < 0.05$). Fine linear or fine linear branching calcifications were associated with overexpression of HER2 (17/39 vs 12/17, $P < 0.05$). **Conclusion:** Fine linear or fine linear branching calcifications of breast cancer are significantly correlated with pathological type and molecular expression. This finding may be useful for planning therapeutic strategy and predicting prognosis of breast cancer.

【Key words】 Breast neoplasms; Microcalcification; Mammography; Estrogenreceptor; Progesteronereceptor; Human epidermal growth factor receptor; Pathology

微钙化是乳腺癌的 X 线主要征象之一, 40% ~ 50% 的乳腺癌可见微钙化, 部分早期乳腺癌仅表现为微钙化, 因此微钙化对乳腺癌的诊断具有重要价值。根据美国放射学会 BI-RADS 标准, 微钙化的形态分为良性、中间型及高度恶性可能, 其中高度恶性可能型钙化包括细小多形性钙化和线样或线样分支状钙化(铸型钙化), 后者常提示钙化来源于导管腔内。对于微钙

化形成的机制, 近年来有不少学者在进行分析研究。本文重点分析线样或线样分支状钙化与乳腺癌病理类型和分子分型的关系, 以期在术前从影像的角度推测乳腺癌的病理类型和分子分型, 也可以进一步推测乳腺癌微钙化可能的产生机制, 为乳腺癌微钙化机制的研究提供依据的同时, 旨在为乳腺癌的诊断和预后评估提供依据。

材料与方法

1. 临床资料

回顾性分析本院 2009 年 3 月—2013 年 6 月 150 例非肿块钙化型乳腺癌的病例资料。所有患者术前均

作者单位: 510515 广州, 南方医科大学南方医院放射科
作者简介: 文婵娟(1988—), 女, 四川人, 硕士, 主要从事乳腺疾病影像学诊断和研究工作。
通讯作者: 陈卫国, E-mail: chenweiguol964@21cn.com
基金项目: 早期乳腺癌全数字化放射诊断的临床系列研究(横向联合科研课题 2009-2011); 高性能非晶硅平板探测器和整机的国产化研发(2011A090200056); 国产创新型数字 X 线摄影系统的临床应用研究(2012A032200011 2012-2015)

行数字乳腺 X 线检查,术后经病理证实。患者均为女性,年龄 23~78 岁,平均 44.9 岁。其中浸润性导管癌(invasive ductal cancer,IDC)94 例(76 例不伴导管内癌,18 例伴导管内癌成分),导管原位癌(ductal carcinoma in situ,DCIS)56 例(20 例不伴微浸润,36 例伴局部微浸润)。

2. 检查方法

乳腺 X 线检查主要采用 Siemens Mammomat Novation DR 全数字化乳腺 X 线机。所有病例术前均行头尾位(cranio caudal,CC)及内外斜位(medial lateral oblique,MLO)摄影片,必要时加照或局部点压放大。

影像评估:由两位高年资影像科医师参考美国放射学会的乳腺影像报告和数据系统(Breast Imaging-Reporting And Data System,BI-RADS)对乳腺图像进行分析,对钙化形态进行分类,所研究的钙化主要分为两类,即线样或线样分支状钙化和非线样或线样分支状钙化。

3. 组织病理学及免疫组织化学检查

乳腺癌标本经固定、石蜡包埋、切片后行 HE 染色及免疫组化染色(SP 法)。由病理科医师对乳腺癌标本进行细胞组织学分类及病理分级。雌激素受体(estrogen receptor,ER)和孕激素受体(progesterone receptor,PR)的表达情况依据细胞核着色情况进行判定:在高倍镜下观察,癌细胞核内染色为棕黄色颗粒为阳性细胞,阳性细胞计数≥1%判定为阳性。人表皮生长因子相关基因(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)阳性定义为肿瘤细胞免疫组化结果为 HER2(3+);HER2(2+)者需再行 FISH(fluorescence in situ hybridization)检测,如结果提示 HER2 基因扩增者为 HER2 过表达。根据 ER、PR 及 HER2 的表达情况分为 4 个亚型:Luminal A 型[ER(+),PR(-)或(+),且 HER2(-)],Luminal B 型[ER(+),PR(-)或(+),且 HER2(+)],HER2 过表达型[ER(-),PR(-)且 HER2(+)]和三阴型[ER(-),PR(-)且 HER2(-)]。

4. 统计学分析

以线样或线样分支状钙化组的乳腺癌为研究对象,分析线样分支状钙化与乳腺癌病理类型以及 ER、PR 和 HER2 的关系。使用 SPSS17.0 统计分析软件包进行数据处理,采用卡方检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

结 果

乳腺癌两种钙化方式与组织病理学结果的关系见表 1。

56 例 DCIS 中线样或线样分支状钙化 34 例(60.7%),94 例 IDC 中线样或线样分支状钙化 49 例

表 1 乳腺癌分支状钙化与组织病理学的关系 (例)

组织病理学	X 线表现		χ^2 值	P 值
	线样或线 样分支样	非线样或线 样分支样		
DCIS				
伴或不伴微浸润			8.625	0.003
伴	27	9		
不伴	7	13		
组织学分级			2.251	0.134
低级+中级	4	7		
高级	30	15		
IDC				
伴或不伴 DCIS			0.720	0.396
伴	11	7		
不伴	38	38		
组织学分级			0.037	0.847
Ⅰ+Ⅱ级	43	41		
Ⅲ级	6	4		
淋巴结转移			0.283	0.595
有	32	27		
无	17	18		

(52.1%),两组比例相当,差异无统计学意义($\chi^2=1.047,P=0.306$)。DCIS 中线样或线样分支状钙化组伴局部微浸润者明显多于非线样或线样分支样钙化组,差异具有统计学意义($\chi^2=8.625,P=0.003$)。浸润性导管癌(IDC)中伴或不伴 DCIS 在两种钙化组间差异无统计学意义($\chi^2=0.720,P=0.396$)。两种钙化组间肿瘤的组织学分级及淋巴结转移情况的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

两种钙化组间肿瘤 ER、PR 及 HER2 的表达情况的比较见表 2。

表 2 乳腺癌分支状钙化与 ER、PR 及 HER2 的表达关系 (例)

组织病理学	X 线表现		χ^2 值	P 值
	线样组	非线样组		
DCIS				
ER			4.314	0.038
阴性(－)	8	22		
阳性(＋)	14	12		
PR			1.744	0.187
阴性(－)	11	23		
阳性(＋)	11	11		
HER2			9.427	0.002
阴性(－)	17	12		
阳性(＋)	22	5		
IDC				
ER			2.208	0.137
阴性(－)	17	26		
阳性(＋)	28	23		
PR			0.642	0.423
阴性(－)	28	22		
阳性(＋)	21	23		
HER2			5.358	0.021
阴性(－)	21	30		
阳性(＋)	28	15		

结果显示,对于 DCIS,线样或线样分支状钙化组中癌细胞 ER 的阳性率较非线样或线样分支钙化组低($P<0.05$),但 HER2 过表达率较后者高($P<0.01$),而 PR 的表达在二组间差异无统计学意义($P>0.05$)。在 IDC 中,线样或线样分支状钙化组 HER2 的过表达率

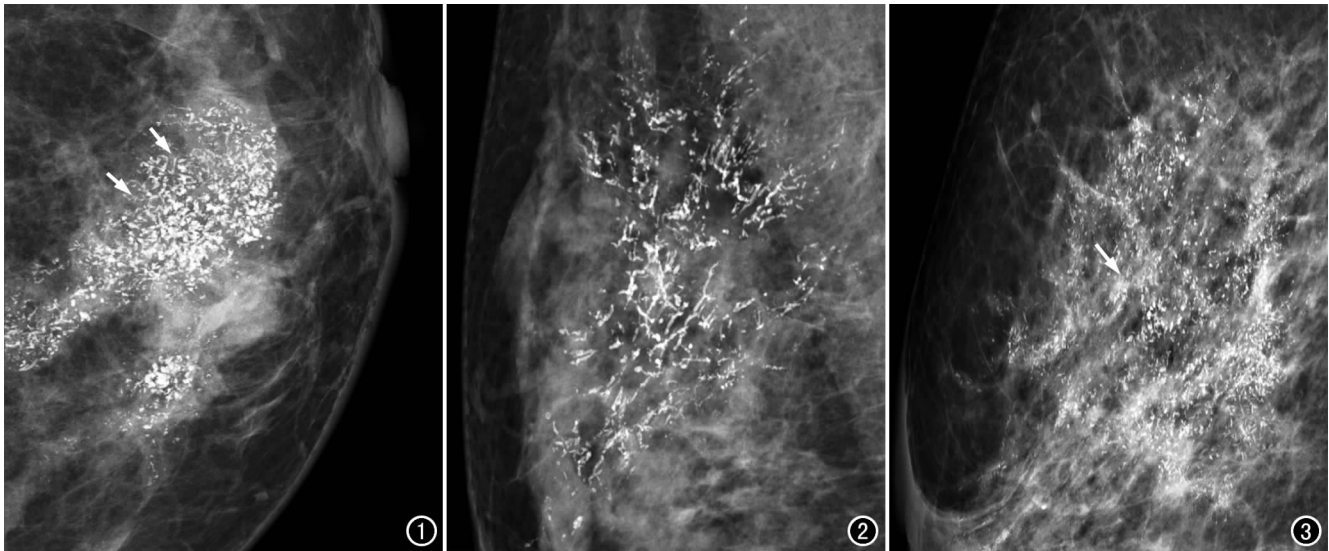


图 1 左侧 CC 位 X 线片,示大量段样分布的线样分支状钙化(箭),诊断为 BI-RADS V 类,病理结果为高级别 DCIS 伴微浸润。图 2 右侧 MLO 位 X 线片,示大量线样分支状钙化,沿导管走行,类似导管造影表现,诊断为 BI-RADS V 类,病理结果为高级别 DCIS 伴微浸润。图 3 右侧 MLO 位 X 线片,示多发细线样钙化及细小多形性钙化(箭),诊断为 BI-RADS V 类,病理结果为高级别 DCIS。

也高于非线样或线样分支状钙化组($P<0.05$),但 ER、PR 的表达在两钙化组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

线样或线样分支钙化与乳腺癌分子分型之间差异也有统计学意义($P<0.01$),HER2 过表达型中含线样或线样分支钙化的病例高于其它分型(表 3,图 1~3)。

表 3 乳腺癌线样或线样分支状钙化与分子分型的关系 (例)

X 线表现	三阴型	lumina A 型	lumina B 型	HER2 过表达型
非线样或线样分支样	10*	37	5	15
线样或线样分支样	10	24	11	38

注: * $\chi^2=13.448, P=0.004$ 。

讨 论

微钙化是乳腺癌诊断的重要 X 线征象。传统认为微钙化主要由癌组织坏死所致,近年来许多研究者认为微钙化与乳腺癌细胞的代谢相关,是一个主动分泌的过程,并且骨基质蛋白参与了钙化的形成^[1]。微钙化形态多样,而线样或线样分支状钙化(铸型钙化)被认为是典型的恶性钙化表现,对乳腺癌的诊断具有重要价值。Rominger 等^[2]统计了 10,665 例微钙化病变,发现线样或线样分支状钙化的恶性率高达 78%,远远高于其它形态的钙化病变。线样或线样分支状钙化的出现高度提示恶性,与乳腺癌的关系密切,我们分析线样或线样分支状钙化与乳腺癌的病理类型及分子表达的关系,旨在从影像的角度推断乳腺癌的病理特征,也可以进一步推测乳腺癌微钙化的产生机制。

1. 乳腺癌线样或线样分支钙化与病理类型的关系

乳腺癌常见的病理类型为导管原位内癌和浸润性

导管癌。不同病理类型乳腺癌的 X 线表现也不一样。本组 150 例非肿块型钙化型乳腺癌全部为导管原位癌和浸润性导管癌,而无其它特殊类型浸润性乳腺癌(如浸润性小叶癌,髓样癌,黏液癌和小管癌等),而且线样或线样分支状钙化所占比率(55.3%)高于非线样或线样分支状钙化,可以推测微钙化的形成与导管癌的生物特性相关,并且与线样或线样分支状钙化的关系更为密切。

对于钙化型乳腺癌,分析其钙化的特点更有助于评估其组织学分级及浸润性倾向。Muttarak 等^[3]认为钙化的形态与 DCIS 组织学级别相关,线样或线样分支状钙化多见于高级别 DCIS,细小多形性钙化常见于中级别 DCIS,圆点状钙化常见于低级别 DCIS。但本组 56 例 DCIS 中,微钙化(包括非线样或线样分支状钙化)在低级别 DCIS 中均较少见,而与高级别 DCIS 密切相关,这可能与高级别 DCIS 中易发生广泛坏死而形成钙化有关。伴微浸润的 DCIS 中线样或线样分支状钙化的比例(75%)明显高于对照组,且差异具有统计学意义,提示出现线样或线样分支状钙化征象的 DCIS 浸润性生长的可能性更大。Stomper 等^[4]对 304 例非肿块型乳腺恶性钙化研究发现相对于斑点状钙化,线样或线样分支状钙化与浸润性癌关系更密切。但本组病例 DCIS 与 IDC 组中线样或线样分支状钙化所占比例基本相似,而 IDC 组中线样或线样分支状钙化所占比例(52.1%)稍高于非线样或线样分支状钙化,可能与病例数偏少和钙化形态未作细分有关。

乳腺癌远处转移的风险与腋窝淋巴结具有密切的关系,淋巴结的情况对乳腺癌的临床分期、判定预后及

指导治疗具有非常重要的临床意义。本组浸润性乳腺癌组中腋窝淋巴结转移与无淋巴结转移的比值为 59/35, 淋巴结的转移率较高, 其中线样或线样分支状钙化较对比组的淋巴结转移率稍高, 但差异无统计学意义, 尚不能证明线样或线样分支状钙化与腋窝淋巴结的转移相关, 有待进一步研究。

2. 乳腺癌线样或线样分支状钙化与 ER、PR 和 HER2 表达的关系

雌、孕激素受体的检测对乳腺癌患者内分泌治疗和判断预后具有重要意义。文献报道, ER 阳性的乳腺癌对内分泌治疗的有效率为 55%~60%, ER 和 PR 同时阳性的患者对内分泌治疗的有效率约 70%, 而两者同时阴性的有效率不超过 10%。ER、PR 阳性的患者提示着较好的预后^[5]。60%~70% 的乳腺癌患者其癌细胞有性激素受体表达^[6], 本组病例中 ER、PR 的总阳性率分别为 51.3%、44.0%, 比文献报道的阳性率稍低, 提示非肿块型钙化型乳腺癌的 ER、PR 的表达率低于肿块型或非钙化型乳腺癌。对于 DCIS, 线样或线样分支钙化组中乳腺癌的 ER 阳性率较非线样分支状钙化组低, 且差异有统计学意义, 表明线样或线样分支状钙化的出现可能与 ER 的表达有关, 但具体机制尚需进一步研究。因此对于导管内癌, 当出现线样或非线样分支状钙化时, 我们可以推测其 ER 阴性的可能性很大, 提示其对内分泌治疗效果欠佳。IDC 组中, 线样分支状钙化组 ER 表达的阳性率略低于非线样分支状钙化组, 但差异无统计学意义, 可能与病例数太少有关。

HER2 家族是原发性乳腺癌最重要的遗传学标志物之一, 乳腺癌 HER2 基因通过抑制凋亡、上调血管内皮生长因子 (VEGF) 而增加肿瘤细胞的侵袭力, 原癌基因 HER2 过表达见于 20%~30% 乳腺癌, HER2 过表达与乳腺癌患者预后不良密切相关。以往的许多研究显示, 微钙化常见于 HER2 癌基因过度表达的乳腺癌中, 而 HER2 不表达的乳腺癌, 其 X 线表现大多无钙化。其他许多研究也证实, HER2 过表达的乳腺癌微钙化的出现率较高, 并且以线样或线样分支状钙化更为常见, 说明线样或线样分支状钙化的形成于 HER2 基因的扩增有一定关系^[7-9]。本组钙化型乳腺癌中, 无论是导管原位癌还是浸润性导管癌, 线样分支状钙化组 HER2 过表达率均明显高于非线样分支状钙化组, 与文献报道相符, 表明 HER2 的过度表达对线样或线样分支状钙化的形成可能起到促进作用。在线样分支状钙化组中, HER2 过表达的病例约占 60.2% (50/80), 在 DCIS 及 IDC 中均高于非线样分支状钙化组, 笔者推测, 当 X 线片上显示有大量线样或

线样分支状钙化时, 乳腺癌 HER2 过表达率高, 提示乳腺癌预后可能不良。Tabar 等^[10]进行的乳腺癌患者 20 年生存率的随访研究发现, 含线样或线样分支状钙化的乳腺癌患者死亡率较其它乳腺癌患者高, 这一研究结果恰好地支持了上述观点。

综上所述, 乳腺癌线样或线样分支状钙化与其组织病理学及 ER、PR 和 HER2 的表达具有一定的关系。线样或线样分支状钙化提示浸润性乳腺癌的可能性更大, 而且与 HER2 的过表达关系密切, 提示预后可能不良。通过对乳腺癌 X 线影像表现的研究, 可初步估计乳腺癌的病理特征, 在乳腺癌术前、非手术治疗或无条件做免疫组化的情况下有重要的作用, 为临床内分泌治疗和判断其预后提供依据。

参考文献:

- [1] Liu F, Bloch N, Bhushan KR, et al. Humoral BMP-2 is sufficient for inducing breast microcalcification[J]. Mol Imaging, 2008, 7(4):175-186.
- [2] Rominger M, Wisgickl C, Timmesfeld N. Breast microcalcifications as type descriptors to stratify risk of malignancy: a systematic review and meta-analysis of 10665 cases with special focus on round/punctate microcalcifications[J]. Röfo, 2012, 184(12):1144-1152.
- [3] Muttarak M, Kongmebho IP, Sukhamwang N. Breast calcifications: which are malignant[J]. Singapore Med J, 2009, 50(9):907-914.
- [4] Stomper PC, Geradts J, Edge SB, et al. Mammographic predictors of the presence and size of invasive carcinomas associated with malignant microcalcification lesions without a mass[J]. AJR, 2003, 181(6):1679-1684.
- [6] Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closis MG. Etiology of hormone receptor defined breast cancer: a systematic review of the literature[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004, 13(10):1558-1568.
- [7] Seo BK, Pisano ED, Kuzimac CM, et al. Correlation of HER-2/neu overexpression with mammography and age distribution in primary breast carcinomas[J]. Acad Radiol, 2006, 13(10):1211-1218.
- [8] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry[J]. Cancer, 2007, 109(9):1721-1728.
- [9] Wang X, Chao L, Chen L, et al. Correlation of mammography calcification with HER2/neu overexpression in primary breast carcinomas[J]. J Digital Imaging, 2008, 21(2):170-176.
- [10] Tabar L, Chen H, Duffy SW, et al. A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a, T1b, and 10~14mm invasive breast cancer: a prospective study[J]. Lancet, 2000, 355(9212):429-433.

(收稿日期: 2013-12-18 修回日期: 2014-04-25)