

乳腺癌的钼靶 X 线征象与免疫组化标记物表达的关系

宋巍,姚虹,王罡,安鸿飞,李沁怡

(云南省第一人民医院/昆明理工大学附属昆华医院放射科,云南 昆明 650032)

摘要:目的 分析乳腺癌的主要 X 线征象,肿块、局限性致密浸润影与病理检测常用的免疫组化标记物 ER,PR,C-erbB-2,nm23 之间的关系。方法 收集云南省第一人民医院 2016 年 1 月~2019 年 1 月经病理证实 107 例乳腺癌患者作为研究对象,病灶共 108 例,所有患者均行钼靶 X 线摄影。根据 X 线征象将所有病灶分为肿块组 73 例及局限性致密影组 35 例。使用免疫组化技术测定乳腺癌 ER,PR,C-erbB-2,nm23 的表达水平,比较两组病灶中基因表达水平。结果 乳腺癌钼靶 X 线征象表现为局限性致密浸润影组 (80.00%)C-erbB-2 的表达高于肿块组 (56.16%),差异有统计学意义 ($P<0.05$);局限性致密浸润影组 (40.00%)nm23 高表达者低于肿块组 (64.38%),差异有统计学意义 ($P<0.05$);局限性致密浸润影组腋窝淋巴结转移多于肿块组 ($P<0.05$);肿块和局限性致密浸润影其 ER,PR 阳性表达比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 乳腺癌主要 X 线征象的差异可反映肿瘤细胞基因表达 C-erbB-2 与 nm23 水平,针对乳腺癌具体征象分析对于其早期诊断及其预后的初步判断有一定意义。

关键词:乳腺癌;肿块;局限性致密浸润影;免疫组化标记物

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.18.019

文章编号:1006-1959(2019)18-0059-04

Relationship between X-ray and Expression of Immunohistochemical Markers in Breast Cancer

SONG Wei,YAO Hong,WANG Gang,AN Hong-fei,LI Qin-yi

(Yunnan First People's Hospital/Department of Radiology,Kunhua Hospital,Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032,Yunnan,China)

Abstract:Objective To analyze the relationship between the main X-ray signs of breast cancer, tumors, localized dense infiltrates and immunological standardization markers ER, PR, C-erbB-2, nm23 commonly used in pathological examination.Methods A total of 107 patients with breast cancer were enrolled in the First People's Hospital of Yunnan Province from January 2016 to January 2019. The lesions were 108 patients. All patients underwent mammography. According to X-ray signs, all lesions were divided into 73 cases of mass group and 35 cases of localized dense shadow group. The expression levels of ER, PR, C-erbB-2 and nm23 in breast cancer were determined by immunohistochemistry, and the gene expression levels in the two groups were compared. Results The mammography of mammography showed that the expression of C-erbB-2 was higher in the localized dense infiltration group (80.00%) than in the mass group (56.16%),the difference was statistically significant ($P<0.05$); localized dense In the infiltration group (40.00%), the high expression of nm23 was lower than that of the mass group (64.38%), the difference was statistically significant ($P<0.05$); the localized dense infiltration group had more axillary lymph node metastasis than the mass group ($P<0.05$); There was no significant difference in the positive expression of ER and PR between the lumps and localized dense infiltrates ($P>0.05$).Conclusion The difference of main X-ray signs of breast cancer can reflect the expression of C-erbB-2 and nm23 in tumor cells. The analysis of specific signs of breast cancer has certain significance for the early diagnosis and prognosis.

Key words:Breast cancer;Mass;Localized dense infiltrates;Immunohistochemical markers

乳腺癌(breast cancer,BC)是严重威胁妇女生命健康的恶性肿瘤。目前乳腺癌的诊断主要依靠临床体征、钼靶 X 线摄影、脱落及穿刺细胞学检查和病理切片(包括病理形态及免疫组化)^[1-4]综合诊断,而从基因水平研究乳腺癌的临床特征,尤其是影像学表现与基因水平关系的研究,正是当前乳腺癌诊治的热点^[5]。本研究初步探讨了乳腺癌的两种常见主要钼靶 X 线征象,肿块及局限性致密浸润影与临床常用的免疫组化标记物 ER,PR,C-erbB-2,nm23 之间的关系,以期对乳腺癌的早期诊断及预后的初步判断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集云南省第一人民医院/昆明理工大学附属昆华医院 2016 年 1 月~2019 年 1 月共

107 例患者,108 例病灶资料。所有病例均行钼靶 X 线检查,对常规摄影显示可疑但缺乏明显特征的病例行局部放大摄影(24 例)或加摄其他体位(8 例)。对术后标本行摄片再观察 14 例。术后病理形态学及免疫组化标记物检测。患者均为女性,年龄 31~83 岁,中位年龄 48.5 岁。肿瘤位于左乳 69 例,右乳 38 例,双乳均发现癌灶 1 例。病灶位于外上象限 59 例,外下象限 24 例,内上象限 10 例,内下象限 12 例,乳头后方 3 例。根据 X 线征象将所有病灶分为肿块组 73 例及局限性致密影组 35 例。

1.2 方法

1.2.1 影像学检查 使用美国 GE 公司 Senographe 2000D 乳腺钼靶 X 线摄影机,患者常规取轴位(CC 位)及侧斜位(MLO 位)。参照美国放射学会的乳腺影像报告及数据系统(breast imaging reporting and data system,BI-RADS)标准^[6]进行读片。对肿块的定义为在两个不同投照位上均能见到的占位性病灶,局限性致密浸润影定义为某一区域腺体的密度异

作者简介:宋巍(1988.4-),男,云南昆明人,硕士,主治医师,主要从事影像诊断学方向的研究

通讯作者:姚虹(1982.8-),女,云南昆明人,硕士,主治医师,主要从事乳腺疾病影像诊断方向的研究

常增高,两侧乳腺比较发现不对称的致密区而无明确的肿块可见。对有无结构扭曲、皮肤增厚、腋窝淋巴结增大、血管影增粗等伴发征象进行记录。

1.2.2 免疫组化 采用免疫组化方法对 ER、PR、C-erbB-2、nm23 基因蛋白进行测定,标本经 10%福尔马林固定,石蜡包埋行 4 μm 厚连续切片,按免疫组化 SP 法操作常规进行,DAB 显色。用已知阳性切片作阳性对照,PBS 缓冲液代替一抗作阴性对照。SP 试剂盒及 DAB 显色剂均购自福州迈新生物有限公司。

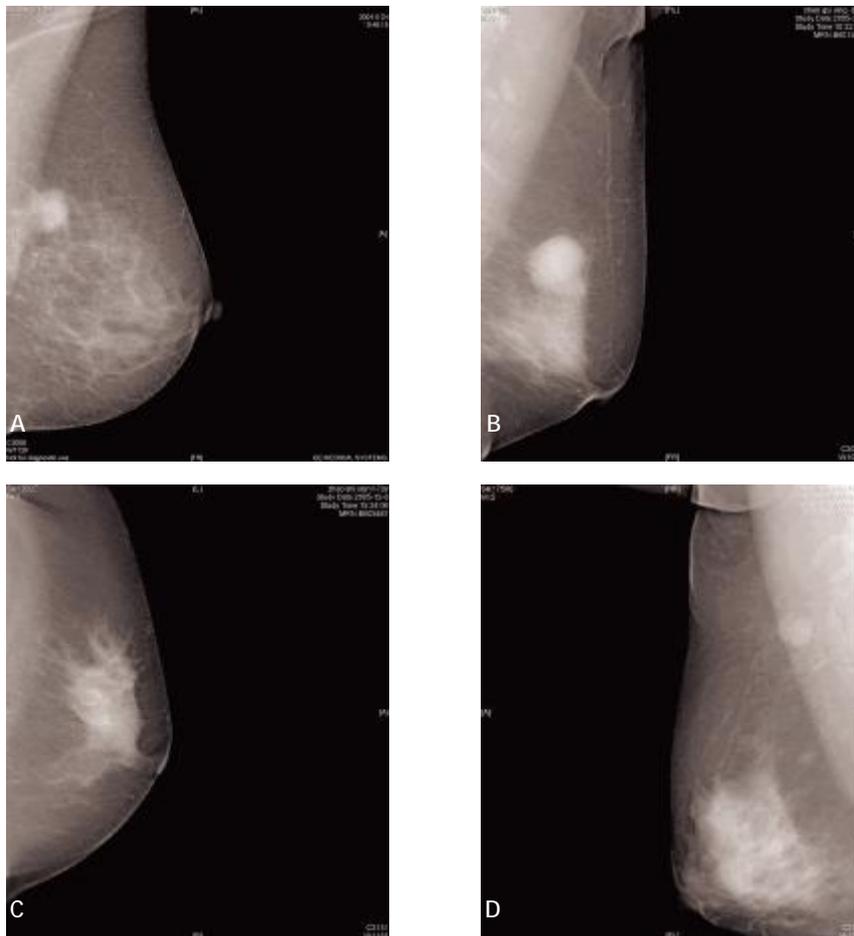
1.3 结果判定 C-erbB-2 阳性物质表达于细胞膜和胞质,nm23 表达于细胞质及胞核,ER、PR 阳性物质定位于细胞核,以上部位出现棕黄色颗粒为阳性;按四级分法:阳性细胞数 $\leq 25\%$ 为(+),阳性细胞数 26%~50%为(++),阳性细胞数 $>50\%$ 为(+++),细胞着色 0~10%为阴性(-)。以(-)和(+)为低表达;以

(++)和(+++)为高表达。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,描述性分析采用绝对数(n)和(%)表示,对于肿块组及局限性致密影组 PR、ER、C-erbB-2、nm23 的差异采用 χ^2 检验进行比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿块组与局限性致密影组各基因表达情况的对比分析 108 例乳腺癌病灶,其影像表现为肿块者 73 例,局限性致密浸润影 35 例,见图 1。局限性致密浸润影组其 C-erbB-2 表达高于肿块组,差异有统计学意义($\chi^2=5.826, P<0.05$);肿块组 nm23 阳性表达高于局限性致密浸润影组,两组间差异有统计学意义($\chi^2=3.939, P<0.05$),见表 1;两组 ER、PR 阳性表达比较,差异均无统计学意义(ER: $\chi^2=0.234, P>0.05$;PR: $\chi^2=1.057, P>0.05$),见图 2。

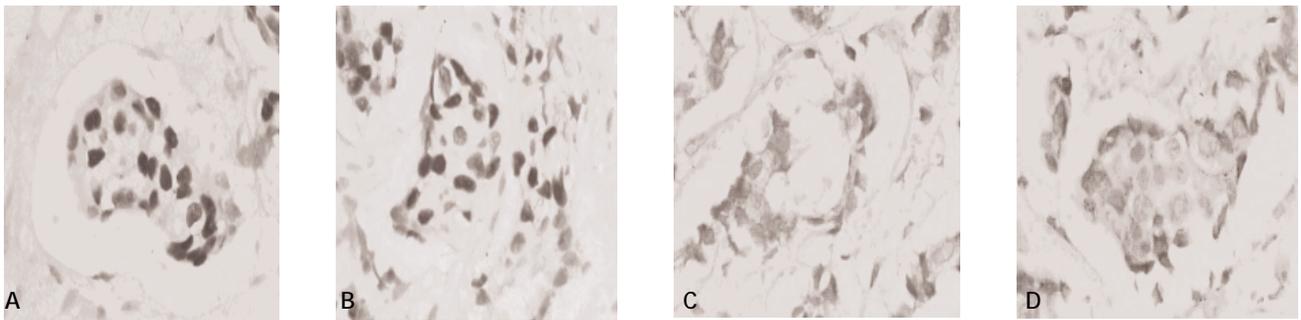


注:A 左乳外上象限可见一肿块影,边缘有小毛刺;B 左乳上象限可见以肿块影,边缘清楚;C 左乳外象限致密浸润影,未见明确肿块;D 右乳上象限片状密度增高影,边缘模糊,右侧腋下淋巴结显示,密度增高

图 1 乳腺癌钼靶影像图

表 1 乳腺病灶表现与生物学标记情况表[n(%)]

组别	ER		PR		C-erbB-2		nm23	
	+	-	+	-	+	-	+	-
肿块组($n=73$)	37(50.68)	36(49.32)	39(53.42)	34(46.58)	41(56.16)	32(43.84)	47(64.38)	26(35.62)
局限性致密影组($n=35$)	16(45.71)	19(54.29)	15(42.85)	20(57.15)	28(80.00)	7(20.00)	14(40.00)	21(60.00)



注:A 乳腺癌细胞的 ER 阳性表达,位于细胞核,呈棕黄色;B PR 阳性表达,位于细胞核,呈棕黄色颗粒;C 高倍镜下 C-erbB-2 蛋白阳性表达,位于细胞膜,呈棕黄色,周围组织无表达呈蓝色;D 乳腺癌细胞的 nm23 阳性表达,位于细胞膜呈棕黄色(x20)

图 2 乳腺癌基因表达病理切片

2.2 两组伴发淋巴结转移情况比较 局限性致密浸润影组伴发淋巴结转移肿大者多于肿块组, 两组间比较, 差异有统计学意义($\chi^2=3.935, P<0.05$), 见表 2。

表 2 乳腺病灶淋巴结转移情况统计[n,(%)]

组别	n	+	-
肿块组	73	25(34.24)	48(65.76)
局限性致密影组	35	19(54.28)	16(45.72)

3 讨论

乳腺癌是妇女最常见的恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率均居女性各类肿瘤前列。乳腺钼靶 X 线摄影是乳腺疾病的首选检查方法,乳腺肿瘤的 X 线征象对病灶的诊断具有重要价值,它对乳腺癌的诊断率可达 90%以上^[7],有较高的敏感性和特异性。根据美国放射学会的乳腺诊断报告及数据系统(BI-RADS),乳腺癌的主要征象包括肿块、钙化、局限性致密浸润影、结构扭曲及某些特殊案例。

肿块是乳腺癌最常见的影像征象,参照美国放射学会 BI-RADS 的标准,X 线片中肿块定义为在两个不同投照位上均能见到的占位性病灶,对于边缘清晰或部分边缘模糊的肿块在对其良恶性进行判断时,需仔细观察,必要时加摄不同体位或完善其他相关影像学检查(如:CT、MRI 等)来进一步明确^[8]。局限性致密浸润影是一个比较特殊的征象,容易被忽略,是指两侧腺体比较发现不对称的致密区,某一区域的腺体密度异常增高,两个体位均显示致密阴影,有向周围组织浸润、扩展的趋势,它的特殊之处在于不形成明确肿块,在其他伴发征象不典型时不易被考虑为恶性病灶,特别在病灶密度较低或者乳腺腺体致密时,更容易漏诊或误诊为良性病变。

根据美国放射学会的 BI-RADS 标准,局限性致密浸润影可作为一种主要征象对乳腺病灶进行描述,此征象在多数情况下表现为良性病变,如增生、硬化性乳腺病、损伤后脂肪囊肿、慢性炎症等;亦可出现于恶性病灶,如浸润性导管癌、浸润性小叶癌、及导管原位癌等^[9],但也有学者认为,在恶性病例中,此征象仅出现在浸润性导管癌和浸润性小叶癌

中,而不出现在导管原位癌^[10,11]。本研究显示为局限性致密浸润影的 35 个病灶中,有 3 例曾被误诊为良性,值得引以为戒。

近年来,乳腺癌的影像学已经由单纯的解剖学描述向功能影像学、分子生物学和病理生理学发展,结合生物学标记物和基因技术,可在细胞和分子水平检测及确定疾病特征。ER、PR、C-erbB-2、nm23 成为乳腺癌临床常用的免疫组化检测因子^[12]。本研究讨论了表现为肿块及局限性致密浸润影的乳腺癌与 ER、PR、C-erbB-2、nm23 表达的关系。

C-erbB-2 为人类上皮生长因子受体,它的高表达与癌基因扩增密切相关^[13],其在乳腺癌中的扩增与过度表达是病人预后不良的指征,且 C-erbB-2 高表达的肿瘤对激素治疗的反应差,对临床指导治疗具有一定价值,本研究中发现,表现为致密浸润影的乳腺癌,C-erbB-2 高表达者多于肿块组。nm23 是一种抑制肿瘤转移的基因,其互补 DNA(cDNA)由 Steeg 等首先发现和克隆^[14],是一种与恶性肿瘤转移有关的基因,其在肿瘤中低表达、缺失或突变都使肿瘤的转移更为明显,是为肿瘤预后的正性预测指标。本研究结果显示,表现为致密浸润影的病例其 nm23 的表达要低于表现为肿块者。根据上述研究结果分析,影像表现为局限性致密浸润影的乳腺癌其预后负性因子 C-erbB-2 的表达要高于肿块组,而其正性因子 nm23 的表达则低于表现为肿块者 ($P<0.05$),据此推测影像征象为局限性致密浸润影的癌灶其预后可能较表现为肿块的癌灶要差。究其原因,可能是表现为局限性致密浸润影者,癌细胞沿乳腺导管扩展而不形成明显团块,癌周无增生的纤维组织包绕,使癌灶缺乏明确境界,而由于缺乏纤维组织包绕限制,使其向周围正常腺体的侵袭力要高于有纤维组织限制的肿块,即使侵袭力相对较强的毛刺状肿块(毛刺多由于癌瘤直接向外浸润、侵袭、扩展所致)^[15],经病理对照研究亦发现毛刺尖端多为增生的纤维组织。另一重要原因则是致密浸润影多出现于良性病变中,当影像医师在 X 线片中见到此征象

时,容易将其视为良性病灶而忽略,当患者出现其他伴发征象,如皮肤回缩、乳头凹陷、腋窝淋巴结增大而再次就诊时,癌组织已进一步浸润、发展,癌细胞亦可能已进一步扩散。这就要求影像医师在发现可疑影像征象时,应该提高警惕,对不确定的病灶提请其他辅助检查,并且密切结合临床。

此外,在本研究中还发现,X线表现为局限性致密浸润影的乳腺癌伴发腋窝淋巴结转移者要多于肿块($P<0.05$)。腋窝淋巴结转移是目前公认的判断乳腺癌预后的相关因素^[9],表现为致密浸润影的癌灶与为肿块相比预后较差;而笔者在前文提及到有学者研究表明影像征象为肿块的病灶可能见于任何类型的乳腺癌(包括浸润性癌及原位癌),但表现为致密浸润影的病灶仅出现于浸润性导管癌和浸润性小叶癌中,而不会出现在导管原位癌,这可能是X线表现为局限性致密浸润影的乳腺癌患者,其预后较表现为肿块者相对差的另一客观证据。

综上所述,乳腺癌钼靶X线主要征象--肿块、局限性致密浸润影可能与C-erbB-2、nm23的表达存在密切关系。由肿瘤的生物行为决定的组织病理形态改变是其影像表现的基础,而各种癌基因,抑癌基因及其表达产物决定了肿瘤的生物行为及组织病理形态改变,进而决定了肿瘤的影像表现,就使得探讨肿瘤分子生物学与肿瘤影像之间的联系成为可能。乳腺钼靶X线表现可在一定程度上提示病灶的某些肿瘤标记物的表达水平,进而可能通过影像表现对肿瘤的预后做出初步判断。其最终目的是通过影像学方法,依据影像表现与分子生物因素的关系,更准确、客观的评价肿瘤的生长、复发、转移,从而为患者临床治疗计划的制订和预后判断提供有价值的参考。

参考文献:

[1]Kandalaf PL,Chang KL,Ahn CW,et al.Prognostic significance of immunohistochemical analysis of cathepsin D in low-stage breast cancer[J].Cancer,2015,71(9):2756-2763.
[2]Verbeek BS,Vroom TM,Adriaansen-Slot SS,et al.c-Src protein expression is increased in human breast cancer.An immunohistochemical and biochemical analysis [J].Journal of Pathology, 2015,180(4):383-388.
[3]Conlon N,Sadri N,Corben AD,et al.Acinar cell carcinoma of breast:morphologic and immunohistochemical review of a rare breast cancer subtype[J].Human Pathology,2016(51):16-24.

[4]Sun WY,Yu KL,Koo JS.Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies[J].Journal of Translational Medicine,2016,14(1):173.
[5]王红莉,赖建国,顾然,等.第五版BI-RADS对乳腺X线可疑钙化评估分类的临床应用[J].中山大学学报(医学版),2019,40(1):76-82.
[6]Cetin Sorkun H,Akbulut M,Enli Y,et al.Quantitative comparison of immunohistochemical and PCR analysis of midkine expression in breast cancer types and serum midkine level [J]. Turkish Journal of Medical Sciences,2016,46(1):219.
[7]Zarella MD,Heintzelman RC,Popnikolov NK,et al.BCL-2 expression aids in the immunohistochemical prediction of the Oncotype DX breast cancer recurrence score [J].BMC Clinical Pathology,2018,18(1):14.
[8]Boudin L,Chabannon C,Sabatier R,et al.High-dose chemotherapy for inflammatory breast cancer: impact of immunohistochemical status on survival outcome[J].Annals of Oncology,2016,27(suppl_6):297.
[9]Bassam AM,Abdel-Salam LO,Khairi DA.Immunohistochemical Evaluation Of ALK Expression In Breast Cancer [J]. Ndt&E International,2016,27(221):288.
[10]邓小明,姚尚龙,于布为,等.现代麻醉学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2014:754.
[11]Bonnetterre J,Bosq J,Jamme P,et al.Tumour and cellular distribution of activated forms of PR in breast cancers:a novel immunohistochemical analysis of a large clinical cohort [J].Esmo Open,2016,1(4):e000072.
[12]Effi AB,Aman NA,Koui BS,et al.Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in breast cancer:relationship with clinicopathologic factors in 302 patients in Ivory Coast[J].BMC Cancer,2017,17(1):115.
[13]Tang H,Huang X,Wang J,et al.circKIF4A acts as a prognostic factor and mediator to regulate the progression of triple-negative breast cancer[J].Molecular Cancer,2019,18(1):23.
[14]Wang M,Liang L,Lu J,et al.Delanzomib,a novel proteasome inhibitor,sensitizes breast cancer cells to doxorubicin-induced apoptosis[J].Thoracic Cancer,2019.
[15]Li X,Radulovic M,Kanjer K,et al.Discriminative Pattern Mining for Breast Cancer Histopathology Image Classification via Fully Convolutional Autoencoder[J].IEEE Access,2019:1.
[16]Wu Z,Zhang L,Xu S,et al.Predictive and prognostic value of ZEB1 protein expression in breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy[J].Cancer Cell International,2019,19(1).

收稿日期:2019-7-7;修回日期:2019-7-25

编辑/肖婷婷