



· 论著 ·

乳腺癌影像学表现与分子亚型 的相关性探索

杜丽娟, 杨培

郑州大学附属郑州中心医院放射科, 河南 郑州 450007

[摘要] 目的: 探讨乳腺癌的X线表现、MRI征象与各分子亚型的关系。方法: 回顾性分析2015年6月—2017年8月郑州大学附属郑州中心医院收治并经手术病理证实的91例乳腺癌的X线表现、MRI征象及免疫组织化学检查结果。结果: Luminal A型单纯肿块及肿块合并钙化比例为76.5% (26/34), MRI肿块样强化比例为70.6% (24/34)。Luminal B型单纯肿块及肿块合并钙化比例为55.6% (10/18), 不对称和结构扭曲比例为27.8% (5/18)。人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 过表达型X线显示钙化比例为91.3% (21/23), MRI非肿块样强化比例为78.3% (18/23)。三阴性乳腺癌X线显示单纯肿块及肿块合并钙化比例为93.8% (15/16), MRI上此15例均为肿块样强化, 无一例表现为单纯钙化。动态增强曲线类型与免疫组织化学亚型无相关性 ($P>0.05$)。结论: 乳腺癌各分子亚型影像学表现不同, 影像学表现分析对乳腺癌的临床治疗及预后评估有一定价值。

[关键词] 乳腺肿瘤; 数字化X线摄影; 磁共振成像; 分子分型

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.03.017

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639 (2018) 03-0215-04

Correlation between imaging features and immunohistochemical results in breast cancer DU Lijuan, YANG Pei (Department of Radiology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, Henan Province, China)

Correspondence to: DU Lijuan E-mail: 15838307778@163.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between mammographic findings, MRI features and molecular subtypes of breast cancer. **Methods:** The mammographic findings, MRI features and immunohistochemical results of 91 breast cancer patients (hospitalized from Jun. 2015 to Aug. 2017) confirmed by surgical pathology were retrospectively reviewed. **Results:** The ratio of mass-type and mass-type complicated with calcification in Luminal A type breast cancer was 76.5% (26/34), and MRI showed mass enhancement in 70.6% (24/34) lesions. In Luminal B type breast cancer, the ratio of mass-type and mass-type complicated with calcification was 55.6% (10/18), and the ratio of asymmetries and architectural distortion was 27.8% (5/18). In human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) overexpression type breast cancer, mammography showed calcification in 91.3% (21/23) lesions, and MRI showed non-mass enhancement in 78.3% (18/23) lesions. The ratio of mass-type and mass-type complicated with calcification was 93.8% (15/16) in triple negative breast cancer on MRI, and there was no pure calcification. There was no correlation between dynamic enhancement curve and clinicopathologic characteristics ($P>0.05$). **Conclusion:** Different molecular subtypes of breast cancer have different imaging features. The analysis of imaging features has some values in clinical treatment and prognosis evaluation.

[Key words] Breast cancer; Mammography; Magnetic resonance imaging; Molecular subtype

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 对其研究已深入到分子水平。不同分子亚型的乳腺癌生物学特性和病理特征不同, 影像学表现、临床治疗

及预后差异也很显著。本研究旨在观察乳腺癌的X线表现、MRI征象与组织分型的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析2015年6月—2017年8月在本院就诊的乳腺癌患者共91例, 均未经任何介入性检查、活检、手术或药物治疗, 所有病灶均经手术病理证实, 并进行免疫组织化学检查, 术前临床、X线、MRI及术后病理资料完整。患者均为女性, 其中1例双侧发病; 年龄24~71岁, 中位年龄49.1岁。

1.2 仪器与方法

X线检查采用荷兰Planmed全数字乳腺X线机, 取双侧乳腺头足位 (cranial caudal, CC) 及内外斜位 (mediolateral oblique, MLO) 进行常规拍摄。MRI检查采用SIEMENS公司Aera 1.5T或Skyra 3.0T成像, 患者常规俯卧位, 双重乳房自然悬垂于乳腺线圈洞穴中, 扫描序列包括SE序列T1WI, FSE序列T2WI, 脂肪抑制技术横断位、矢状位, 多期动态增强对比剂采用钆喷酸葡胺 (gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-DTPA), 用量 0.15 mmol/kg, 流率3.0 mL/s, 注射后用20 mL 0.9%NaCl溶液冲洗, 行双侧乳腺横断面动态增强扫描, 并作时间-信号强度曲线。

1.3 影像结果判定

由两名经过培训的影像学诊断医师进行术前解读, 参考2013第5版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) 分类标准^[1], X线表现包括肿块、结构扭曲/不对称、钙化及合并钙化, MRI征象包括强化特点、增强曲线。

1.4 免疫组织化学分型及雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 判定

阳性肿瘤细胞核 $\geq 1\%$ 为阳性, $< 1\%$ 为阴性^[2]。人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2) 阳性标准是免疫组织化学 (3+) 或荧光原位杂交法

(fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 阳性。如果患者免疫组织化学检测显示HER-2 (3+), 可直接判断为HER-2阳性; 如果免疫组织化学检测显示HER-2 (2+), 应行FISH检测以明确; 如果标准实验室免疫组织化学检测结果为HER-2 (+) 或HER-2 (0), 则判断为HER-2阴性^[3]。Ki-67阳性细胞计数方法: 在肿瘤细胞阳性密度区, 在200倍视野下连续计算多个视野内的阳性肿瘤细胞占全部肿瘤细胞数的百分比, 所得平均值即为Ki-67值。根据2017年St. Gallen国际乳腺癌治疗专家共识^[4], 将乳腺癌分成4个亚型。Luminal A型: ER+和PR+, HER-2-, Ki-67增殖指数 $< 14\%$; Luminal B型: ER+和 (或) PR+, HER-2 \pm , Ki-67增殖指数 $\geq 14\%$; HER-2过表达型: ER-, PR-, HER-2+; 三阴性型: ER-, PR-, HER-2-。

1.5 统计学处理

使用SPSS 21.0软件包进行统计, 计数资料间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

X线表现: Luminal A型多见单纯肿块或肿块伴钙化, 占76.5%; Luminal B型肿块、结构扭曲比例无明显差异, 可合并钙化; HER-2过表达型以钙化为主, 占91.3%, 仅8.7%表现为单纯肿块; 三阴性乳腺癌几乎都是肿块型, 仅1例表现为局灶性致密伴细小模糊钙化灶。MRI征象: Luminal A型多为肿块样强化 (70.6%); Luminal B型8例表现为肿块样强化 (44.4%), 10例表现为非肿块样强化 (55.6%), 两者差异无统计学意义; HER-2过表达型多表现为非肿块样强化 (78.3%); 三阴性乳腺癌大部分表现为肿块样强化 (93.8%), 边缘光滑, 见环形强化。免疫组织化学分型与X线表现的关系见表1, 免疫组织化学分型与MRI征象的关系见表2。

表 1 免疫组织化学分型与X线表现的关系

[n (%)]

组织类型	结构扭曲/不对称+钙化	单纯肿块	肿块+钙化	单纯钙化
Luminal A型 (N=34)	5 (14.7)	12 (35.3)	14 (41.2)	3 (8.8)
Luminal B型 (N=18)	5 (27.8)	6 (33.3)	4 (22.2)	3 (16.7)
HER-2过表达型 (N=23)	8 (34.8)	2 (8.7)	6 (26.1)	7 (30.4)
三阴性乳腺癌 (N=16)	1 (6.3)	11 (68.7)	4 (25.0)	0 (0)
合计 (N=91)	19	31	28	13

$\chi^2=24.041, P=0.004$

表 2 免疫组织化学分型与MRI征象的关系

[n (%)]

组织类型	形态		时间-信号强度曲线		
	肿块强化	非肿块强化	I	II	III
Luminal A型 (N=34)	24 (70.6)	10 (29.4)	5 (14.7)	12 (35.3)	17 (50.0)
Luminal B型 (N=18)	8 (44.4)	10 (55.6)	3 (16.7)	5 (27.8)	10 (55.6)
HER-2过表达型 (N=23)	5 (21.7)	18 (78.3)	3 (13.0)	4 (17.4)	16 (69.6)
三阴性乳腺癌 (N=16)	15 (93.8)	1 (6.3)	1 (6.3)	3 (18.7)	12 (75.0)
合计 (N=91)	52	39	12	24	55

$\chi^2=24.222, P=0.000; \chi^2=4.467, P=0.614$

左乳三阴性浸润性导管癌 (III级) MRI表现见图1; 左乳HER-2过表达型浸润性导管癌, 部分为导管内癌 (II级) MRI表现及病理诊断见图2。

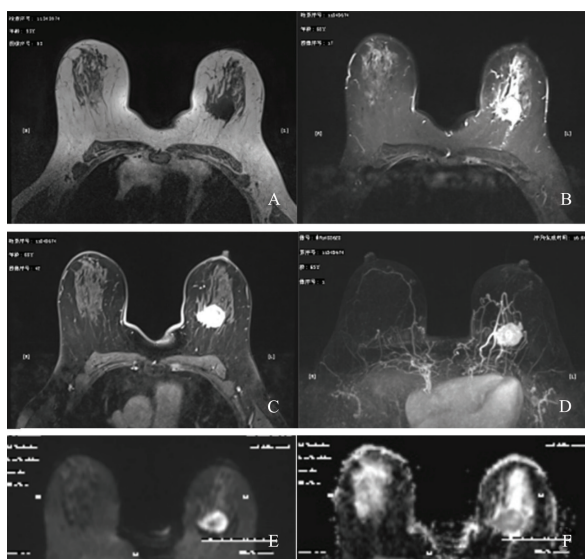


图 1 左乳三阴性浸润性导管癌 (III级) MRI表现

A: T1WI病灶呈低信号, 边缘清; B: T1WI病灶呈高信号; C: 增强呈环形强化; D: MIP显示病灶周围血供丰富; E、F: 弥散呈高信号, ADC值为 $0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

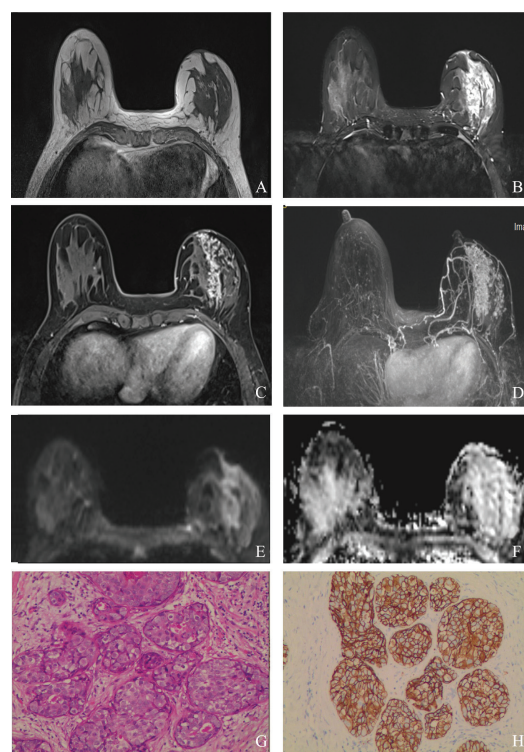


图 2 左乳癌HER-2过表达型浸润性导管癌MRI表现及病理诊断

A: T1WI病灶呈低信号, 边缘不清; B: T2WI病灶呈高信号; C: 增强呈非肿块样强化; D: MIP示病变区明显异常血供; E、F: DWI弥散呈高信号, ADC值为 $1.02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; G: H-E染色显示高级别导管原位癌伴浸润; H: 免疫组织化学结果显示ER (-), HER-2 (3+), PR (-), PS2 (-), Ki-67 (约20%+)

3 讨 论

乳腺癌的治疗模式已从传统的单纯手术切除转向外科治疗联合新辅助化疗、放疗及靶向治疗, 以分子分型为依据进行个体化治疗是当今治疗肿瘤疾病的主要方法^[5]。

2000年, Perou等^[6]根据不同分子特点首次提出乳腺癌分子分型的概念。其中包括ER、PR、HER-2及识别增殖期细胞内核抗原的Ki-67。ER、PR在女性乳腺组织发育各阶段均具有重要调节作用。HER-2在正常组织中为阴性或低表达, 在胎盘、胚胎上皮组织及许多肿瘤细胞中高表达。研究表明, 20%~30%乳腺癌患者中HER-2高表达^[7]。Ki-67是一种可识别增殖期细胞核内相关抗原的单克隆抗体, 在正常乳腺组织中的阳性率很低 (<3%)。孔令慧等^[8]报道, 浸润性乳腺癌患者乳腺组织中Ki-67阳性率明显高于良性病变乳腺组织。Ki-67阳性率受肿瘤大小、组织学分级与淋巴结转移影响, 对乳腺癌预后判断有重要意义。

Luminal A型乳腺癌是乳腺癌的最常见类型, 属于对内分泌治疗敏感的肿瘤。Luminal B型乳腺癌除内分泌治疗外, 因部分HER-2阳性患者受HER-2表达对激素受体的限制性影响, 也将化疗作为主要治疗手段。本研究中Luminal A型占37.4%, 在各型中比例最高。

HER-2过表达型乳腺癌的钙化比例较高, 具有更高的侵袭性。本研究中HER-2过表达型乳腺癌中钙化比例达91.3%。

三阴性乳腺癌是ER、PR、HER-2均表达缺失的乳腺癌。刘芮等^[19]认为, 三阴性乳腺癌在MRI上多表现为肿块样强化, 且肿瘤边缘光滑, 常见环形强化, 与本研究类似。三阴性乳腺癌易误诊为良性, 对内分泌及分子靶向药物治疗均无效, 主要依靠化疗。

不同分子亚型的乳腺癌病灶内微血管密度存在差异, 其时间-信号强度曲线 (time-signal intensity curve, TIC) 可能有所不同。有研究^[10]认为, Luminal A型、Luminal B和HER-2

过表达型乳腺癌的TIC以Ⅱ型为主, 三阴性乳腺癌的TIC以Ⅲ型为主。但也有部分学者认为, 三阴性乳腺癌的TIC与其他亚型乳腺癌并无不同^[11]。本研究中各分子亚型乳腺癌的TIC比较差异无统计学意义 ($P=0.614$), 均以流出型曲线为主, 可能与样本量小或单因素研究偏倚有关。

分析乳腺癌的影像学表现对患者的临床治疗有重要意义。今后需增加样本数, 延长观察时间, 以了解各型乳腺癌的影像学表现与预后的关系, 从而为临床提供更有价值的参考。

[参 考 文 献]

- [1] AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR). Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) [M]. 4th ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2003.
- [2] HAMMOND M E, HAYES D F, DOWSETT M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version) [J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(7): e48-e72.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2017年版) [J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-760.
- [4] CURIGLIANO G, BURSTEIN H J, WINER E P, et al. Deescalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 [J]. Ann Oncol, 2017, 28(8): 1700-1712.
- [5] 何伟丽, 王宁霞. 乳腺癌的分子分型及其临床意义 [J]. 临床与实验室病理学杂志, 2012, 28(5): 550-552.
- [6] PEROU C M, SORLIE T, EISEN M B, et al. Molecular portraits of human breast tumors [J]. Nature, 2000, 406(6797): 747-752.
- [7] 王跃华, 王金红, 李 丽, 等. 乳腺癌HER-2基因检测方法对比研究 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2007, 23(2): 225-226.
- [8] 孔令慧, 马 兰. Ki-67和p53在浸润性乳腺癌中的表达及其意义 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(31): 4-5.
- [9] 刘 芮, 杨文涛, 岳 磊, 等. 三阴性乳腺浸润性导管癌的MRI影像学表现 [J]. 肿瘤影像学, 2013, 22(2): 170-174.
- [10] 季晓亮, 谢小红, 顾锡冬. 乳腺癌不同分子分型与磁共振成像特点的关系研究 [J]. 现代实用医学, 2015, 27(9): 1225-1227.
- [11] UEMATSU T, KASAMIN M, YUEN S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings [J]. Radiology, 2009, 250(3): 638-647.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-05-01)