

乳腺癌患者超声 钼靶 X 线表现 及分子生物学指标临床观察^{*}

王少春 陈东风 曹长军 时克伟 田丽元

(济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272029)

摘要 目的 探讨乳腺癌患者超声、钼靶 X 线表现与分子生物学指标 ER、PR、CerbB-2 的临床变化特征。
方法 回顾性观察分析 137 例病理确诊为乳腺癌的术前超声及钼靶特点, 并分析与分子生物学指标 ER、PR、CerbB-2 的关系。**结果** 1) 超声: 肿块有毛刺征、晕征、纵横比 ≥ 1 组 ER、PR 阳性率高于无毛刺、无晕、纵横比 < 1 组; 周边有晕组 CerbB-2 阴性率高于无晕组; 有钙化组 CerbB-2 阳性率高于无钙化组; 肿块内部发生坏死组 PR 阴性率高于无坏死组。2) 钼靶: 肿块伴钙化组 ER 阳性率高于其它 3 种类型; 有钙化组 CerbB-2 阳性率高于无钙化组; 边界不清晰组 ER、PR 阳性率高于无此征象组。**结论** 乳腺癌超声及钼靶表现与分子生物学指标存在一定的关系, 其影像学征象可预测肿瘤的生物行为。

关键词 乳腺癌; 超声; 钼靶 X 线; 分子生物学

中图分类号: R737.9 **文献标志码**: A **文章编号**: 1000-9760(2013)08-261-04

Clinical research on ultrasonographic and mammographic features and molecular biology of breast cancer

WANG Shao-chun, CHEN Dong-feng, CAO Chang-jun, et al

(The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation clinical characteristics between the ultrasonographic and mammographic features with molecular biology such as ER, PR and CerbB-2 of breast cancer. **Methods** The ultrasonographic and mammographic features of 137 cases of breast cancer confirmed by histopathology were analyzed retrospectively. The indexes of ultrasonic main observation were as following: lump size, shape, internal echo, aspect ratio, halo edge and burr sign, blood flow, calcification and lymph node metastasis. The indexes of mammographic main observation were as following: breast cancer patients, lesion type, mass density, calcification and boundaries, and it was analysed the relationship with ER, PR and CerbB-2. **Results** 1) About the ultrasonographic features, ER and PR positive rate in tumors had spiculate margin and the boundary halo, length and breadth rate ≥ 1 was higher than the group without spiculate margin, boundary halo and breadth rate < 1 ; CerbB-2 negative rate tumors with boundary halo was higher than the group without boundary halo; CerbB-2 positive rate in tumors with calcification was higher than the group without calcification; PR negative rate in tumors with internal necrosis was higher than the group without internal necrosis. 2) About the mammographic features, ER positive rate in mass with calcification was higher than other three types; CerbB-2 positive rate in tumors with calcification was higher than the group without calcification; ER and PR positive rate in tumors with indistinct boundary was higher than the group without this sign. **Conclusion** There are some correlations between breast cancer ultrasonographic and mammographic features. The imaging features can assess the biologic behavior.

Key words: Breast cancer; Ultrasonography; Mammography; Molecular biology

目前, 对乳腺癌的影像学研究已上升到分子生物学水平, 肿瘤的生物行为表达特性决定了其生物学行为, 进而影响着肿瘤的影像学表现。本文将超声、钼靶 X 线(以下简称钼靶)与分子生物学 3 者

相结合, 探讨乳腺癌影像学与分子生物学的关系, 以期通过影像学表现揭示肿瘤的某些生物学行为, 并对乳腺癌的综合治疗及预后评估提供依据。

1 资料与方法

^{*} [基金项目] 山东省教育厅资助经费项目(项目编号: J09LF26)

1.1 临床资料

收集我院 2008 年 11 月至 2010 年 5 月行外科手术且经病理证实的乳腺癌肿块 137 例,患者年龄 26~81 岁,中位年龄 45 岁。术前均行超声、钼靶检查,且术前均未行放、化疗。

1.2 方法

超声检查:采用 Siemens Acuson Sequoia 512 彩色多普勒超声诊断仪,15L8w 线阵探头基波频率 8~14MHz,谐波频率为 14MHz; Siemens S2000 彩色多普勒超声诊断仪,9L4 线阵探头基波频率 4~9MHz,谐波频率为 7~9 MHz。主要观察指标:肿块的大小(<1cm/1~2cm/>2cm)、形态(规则/不规则)、内部回声(无坏死极低回声区/有坏死极低回声区)、纵横比(≥1/<1)、边缘晕征(有/无)与毛刺征(有/无)、血流(0 级/1 级/2 级/3 级)、钙化(有/无)及淋巴结转移(有/无)征象。血流丰富程度按 Adler^[1] 分级法将肿瘤血管丰富程度分为 4 级:0 级,病灶内未见血流信号;1 级,少量血流,可见 1~2 处点状血流,管径<1mm;2 级,中量血流,可见 3~4 个点状血管或一条主要血管,其长度接近或超过病灶的半径;3 级,丰富血流,可见 5 个以上点状血管或 2 条较长血管。

钼靶 X 线摄影:采用 Siemens Mammomat 数字乳腺钼靶机。主要观察指标:乳腺癌患者腺体比例类型(腺体<25%/25%~50%/50%~75%/>75%)、病变类型(单纯肿块/肿块伴钙化/单纯钙化/结构扭曲)、肿块密度(高密度/略高密度/等密度)、钙化(有/无)及肿块边界(清晰/欠清/不清)。

免疫组化检测:采用 S-P 染色法,CerbB-2 呈胞膜染色,P53、ER、PR 呈胞核染色。参考 Gatalica 的 H-Score($H=I\times P$),染色强度(I)依次分为 0(无色)、1(淡黄色)、2(棕黄色)、3(棕褐色);染色范围(P)以染色细胞所占百分比打分:未见染色为 0、阳性细胞<25% 为 1、25%~50% 为 2、>50% 为 3。染色强度(I)与染色范围(P)的积即为免疫组化反应结果,积分为 0 判为阴性,1~2 分判为(+),3~4 分判为(++),5~6 分判为(+++),阳性表达包括(+~+++),弱阳性为(+),强阳性为(++~+++)。所有试剂均购自福州迈新公司。

1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 软件行数据处理。

2 结果

2.1 137 例乳腺癌肿块经病理学证实

浸润性导管癌 90 例;浸润性小叶癌 5 例;导管内癌及早期浸润性癌 28 例;特殊型癌 14 例。肿瘤直径 0.5~6.0cm。ER 阳性率 56%。PR 阳性率 45%。CerbB-2 阳性率 86%。

2.2 乳腺癌超声与分子生物学的关系

由表 1 可见,肿块边缘有毛刺征、晕征、纵横比≥1 组 ER、PR 阳性率较无毛刺、无晕,纵横比<1 组高;周边有晕组 CerbB-2 阴性率较无晕组高;有钙化组 CerbB-2 阳性率较无钙化组高;肿块内部发生坏死组 PR 阴性率较无坏死组高。以上差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 乳腺癌超声征象与分子生物学指标的关系

超声征象		n	ER			PR			CerbB-2		
			+	χ^2	P	+	χ^2	P	+	χ^2	P
大小	<1cm	17	9			6			15		
	1~2cm	56	33	0.302	>0.05	28	1.248	>0.05	49	0.136	>0.05
	>2cm	64	35			28			54		
形态	规则	22	7	2.177	>0.05	13	2.205	>0.05	20	1.219	>0.05
	不规则	115	65			56			99		
纵横比	≥1	49	37	11.551	<0.05	29	5.973	<0.05	41	0.386	>0.05
	<1	88	40			33			77		
坏死极低回声区	有	24	13	0.049	>0.05	6	4.819	<0.05	20	0.191	>0.05
	无	113	64			56			98		
毛刺征	有	80	53	7.883	<0.05	43	5.6	<0.05	67	0.913	>0.05
	无	57	24			19			51		
周边晕征	有	40	30	8.108	<0.05	24	4.957	<0.05	28	12.307	<0.05
	无	97	47			38			90		
钙化	有	87	51	0.565	>0.05	42	0.878	>0.05	81	9.701	<0.05
	无	50	26			20			37		
淋巴结转移	有	61	31	1.295	>0.05	23	2.53	>0.05	54	0.527	>0.05
	无	76	46			39			64		
血流	0 级	5	3			2			5		
	1 级	54	32	1.247	>0.05	28	2.065	>0.05	45	6.539	>0.05
	2 级	50	25			22			44		
	3 级	28	17			10			24		

2.3 乳腺癌钼靶征象与分子生物学的关系

由表 2 可知,肿块伴钙化组 ER 阳性率较其它 3 种类型高;有钙化组 CerbB-2 阳性率较无钙化组

高;边界不清晰组 ER、PR 阳性率较欠清或清晰组高。见表 2。

表 2 乳腺癌钼靶征象与分子生物学指标的关系

钼靶征象			ER			PR			CerbB-2		
			+	χ^2	P	+	χ^2	P	+	χ^2	P
腺体比例	<25%	19	14	5.395	>0.05	10	2.388	>0.05	15	6.19	>0.05
	25%~50%	63	38			2			54		
	50%~75%	48	22			18			45		
	>75%	7	3			2			3		
病变类型	单纯肿块	42	20	12.872	<0.05	17	5.603	>0.05	31	7.489	>0.05
	肿块伴钙化	61	44			34			56		
	单纯钙化	14	8			6			13		
	结构扭曲	10	2			2			9		
钙化	有	78	48	0.889	>0.05	36	0.007	>0.05	71	4.492	<0.05
	无	49	26			23			38		
	肿块密度	60	38			29			49		
肿块密度	高密度	60	38	0.14	>0.05	29	0.49	>0.05	49	1.191	>0.05
	略高密度	40	24			21			35		
	等密度	3	2			2			3		
边界	尚清	14	7	6.847	<0.05	5	8.583	<0.05	11	0.353	>0.05
	欠清	20	7			5			16		
	不清	69	46			41			58		

备注:钼靶 10 例漏诊病例未计入。

3 讨论

乳腺癌目前的研究热点涉及分子影像学相关内容。ER、PR、CerbB-2 是乳腺癌最常见的分子生物学预后指标。已有多项研究证实 ER、PR 阴性和 CerbB-2 阳性表达预示着乳腺肿瘤恶性程度高,预后较差,常发生远处转移^[2]。乳腺癌的高频超声及钼靶表现与 3 种指标的表达存在一定的关系。

肿块毛刺征和晕征已成为公认的超声诊断乳腺癌的典型指标。本文结果显示肿块边缘有毛刺组 ER、PR 阳性率高于无毛刺组。毛刺征的病理学基础是癌组织以条、带或角状向周围组织浸润,伴有不同程度的纤维增生和淋巴细胞浸润^[3]。本文结果还显示钼靶肿块边界不清晰组 ER、PR 阳性率高于欠清及清晰组。有晕组 ER、PR 阳性率及 CerbB-2 阴性率高于无晕组,但目前国内外尚未见此报道。超声晕征病理基础与毛刺征相似,均为肿瘤向周围组织的浸润,不同之处在于晕征的浸润部分以癌细胞成分为主,仅有少量间质成分,因而有晕肿块较有毛刺肿块浸润性更强。本文结果提示,乳腺癌边缘毛刺征和晕征的出现均受激素的调控,此类肿块适合内分泌治疗。ER、PR 阳性预示着肿瘤恶性程度低^[2],提示这两种征象是肿瘤预后较好的一种表现,因此推断浸润组织周边纤维增

生及淋巴细胞反应可能是机体抵抗肿瘤浸润的一种防御行为。

本文结果显示肿块纵横比≥1 组 ER、PR 阳性率大于纵横比<1 组。Stavros^[4]认为纵横比≥1 的病理机制是恶性肿瘤的生长脱离了正常组织平面导致前后径增大,是鉴别良恶性肿块的重要指标。本文结果说明纵横比≥1 的肿瘤适合内分泌治疗,预后可能较好,但目前尚未见此结果报道,需进一步加大样本量研究证实。

本文结果显示超声肿块内部有坏死极低回声区组 ER、PR 阴性率高于无此征象组。Sung 等^[5]认为坏死回声区的表现与 ER、PR 阴性肿瘤分化差、内部常发生坏死或纤维化有关,提示有此表现肿瘤不适合内分泌治疗,预后可能较差。

微小钙化是影像学诊断乳腺癌的重要征象,特别是诊断早期乳腺癌。本组结果提示乳腺癌超声、钼靶钙化均与 CerbB-2 阳性表达显著相关,与国内外多数研究结果一致^[5-6]。CerbB-2 过度表达的肿瘤分级较高,常发生远处转移。结合本文结果推测超声与钼靶乳腺癌钙化的出现可能标志着肿瘤恶性程度高,预后不良。

本组 ER 在肿块伴钙化型的表达水平高于其它 3 种类型,乳腺癌钼靶表现类型与 ER 表达是否也存在一定的关系目前未见报道,(下转第 301 页)

- trix[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2012, 132 (9): 1363-1370.
- [8] Balmayor ER, Feichtinger GA, Azevedo HS, et al. Starch-poly-epsilon-caprolactone microparticles reduce the needed amount of BMP-2[J]. Clin Orthop Relat Res, 2009, 467 (12): 3138-3148.
- [9] Chen CH, Chang CH, Wang KC, et al. Enhancement of rotator cuff tendon-bone healing with injectable periosteum progenitor cells-BMP-2 hydrogel in vivo[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2011, 19 (9): 1597-1607.
- [10] Pauly S, Klatte F, Strobel C, et al. BMP-2 and BMP-7 affect human rotator cuff tendon cells in vitro[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2012, 21 (4): 464-473.
- [11] Hashimoto Y, Naka Y, Fukunaga K, et al. ACL reconstruction using bone-tendon-bone graft engineered from the semitendinosus tendon by injection of recombinant BMP-2 in a rabbit model[J]. J Orthop Res, 2011, 29 (12): 1923-1930.
- [12] Wang CJ, Weng LH, Hsu SL, et al. pCMV-BMP-2-transfected cell-mediated gene therapy in anterior cruciate ligament reconstruction in rabbits[J]. Arthroscopy, 2010, 26 (7): 968-976.
- [13] Rui YF, Lui PP, Lee YW, et al. Higher BMP receptor expression and BMP-2-induced osteogenic differentiation in tendon-derived stem cells compared with bone-marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Int Orthop, 2012, 36 (5): 1099-1107.
- [14] Kaipel M, Schutzenberger S, Schultz A, et al. BMP-2 but not VEGF or PDGF in fibrin matrix supports bone healing in a delayed-union rat model[J]. J Orthop Res, 2012, 30 (10): 1563-1569.
- [15] Wildemann B, Lange K, Strobel C, et al. Local BMP-2 application can rescue the delayed osteotomy healing in a rat model[J]. Injury, 2011, 42 (8): 746-752.
- [16] Grewal NS, Gabbay JS, Ashley PK, et al. BMP-2 does not influence the osteogenic fate of human adipose-derived stem cells[J]. Plas Reconstr Surg, 2009, 123 (2s): 158S-165S.
- [17] Zhang J, Wang JH. BMP-2 mediates PGE(2)-induced reduction of proliferation and osteogenic differentiation of human tendon stem cells[J]. J Orthop Res, 2012, 30 (1): 47-52.
- [18] Maus U, Andereya S, Gravius S, et al. Lack of effect on bone healing of injectable BMP-2 augmented hyaluronic acid[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2008, 128 (12): 1461-1466.
- [19] Dohzono S, Imai Y, Nakamura H, et al. Successful spinal fusion by E.coli-derived BMP-2-adsorbed porous b-TCP granules[J]. Clin Orthop Relat Res, 2009, 467 (12): 3206-3212.
- [20] Zhao J, Hu J, Wang S, et al. Combination of b-TCP and BMP-2 gene-modified bMSCs to heal critical size mandibular defects in rats[J]. Oral Dis, 2010, 16 (1): 46-54.
- [21] Li M, Liu X, Liu X, et al. Calcium phosphate cement with BMP-2-loaded gelatin microspheres enhances bone healing in osteoporosis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468 (7): 1978-1985.
- [22] Boraiah S, Paul O, Hawkes D, et al. Complications of recombinant human BMP-2 for treating complex tibial plateau fractures: a preliminary report[J]. Clin Orthop Relat Res, 2009, 467 (12): 3257-3262.
- [23] Ritting AW, Weber EW, Lee MC. Exaggerated inflammatory response and bony resorption from BMP-2 Use in a pediatric forearm nonunion[J]. J Hand Surg Am, 2012, 37 (2): 316-321.
- [24] Sailhan F, Gleyzolle B, Parot R, et al. Rh-BMP-2 in distraction osteogenesis: dose effect and premature consolidation[J]. Injury, 2010, 41 (7): 754-760.

(收稿日期 2013-06-25)

(上接第 263 页)还需进一步研究予以证实。

超声肿块的大小、淋巴结转移、血流以及钼靶患者腺体类型、肿块密度均与 ER、PR、CerbB-2 表达无显著相关性。国内外对以上相关内容的报道存在争议^[6], 需要进一步加大样本量完善已有结论。

本文将超声与钼靶相结合, 探讨乳腺癌影像学表现与 ER、PR、CerbB-2 的关系。通过乳腺癌影像学表现可预测肿瘤的分子生物学表达情况、评估预后, 并为临床治疗方案的选择提供影像学参考依据。

参考文献:

- [1] Alder DD, Carson PL, Rubin JM, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings[J]. Ultrasound Med Biol, 1990, 16 (6): 553-559.
- [2] Kasami M, Uematsu T, Honda M, et al. Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre-and post-neoadjuvant chemotherapy[J]. Breast, 2008, 17 (5): 523-527.
- [3] 田丽元, 陈东风, 曹长军, 等. 乳腺癌超声表现与分子生物学指标的相关性研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2011, 6 (8): 468-475.
- [4] Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions[J]. Radiology, 1995, 196 (1): 123-134.
- [5] Kim SH, Seo BK, Lee J, et al. Correlation of ultrasound findings with histology, tumor grade, and biological markers in breast cancer[J]. Acta Oncologica, 2008, 47 (8): 1531-1538.
- [6] Ma J, Zuo M, Sun GP, et al. Correlativity study on mamographic features and cerbB-2 of breast cancer[J]. Chinese-German J Clin Oncol, 2006, 5 (5): 350-353.

(收稿日期 2013-03-22)