

乳腺癌微小钙化灶与 C-erbB-2、ER、PR 表达的相关性

陆 瑶¹,李青春²,方向军¹,康卯吉¹,旷 野¹,何卫红¹

(1. 南华大学附属第二医院放射科,湖南 衡阳 421001;2. 南华大学附属第一医院放射科)

摘要: **目的** 探讨微小钙化灶的临床价值,评估乳腺癌人类上皮生长因子受体-2(C-erbB-2)、雌激素受体(ER)及孕激素受体(PR)异常表达与微小钙化的相关性。**方法** 回顾性分析经 X 线检查、手术病理证实的 91 例乳腺癌患者,评估乳腺微小钙化灶诊断乳腺癌的准确率,按照 ACR 创立并推荐的 BI-RADS,将 X 线所见钙化征象分为微小钙化组,中间型钙化组,无钙化组进行描述,并与 C-erbB-2、ER 及 PR 表达进行对照,分析其相关性。**结果** 乳腺癌微小钙化灶与 C-erbB-2 的异常表达有显著相关性($P < 0.05$),而与 ER、PR 表达无明显相关性。**结论** 乳腺癌微小钙化是其特征性表现,与 C-erbB-2 表达有一定关联性,可粗略预测 C-erbB-2 表达情况,并为判断肿瘤生物学行为及患者预后提供一定参考价值。

关键词: 乳腺癌; 钼靶 X 线摄影; 人类上皮生长因子-2; 雌激素受体; 孕激素受体

中图分类号:R737.9 文献标识码:A

Correlation Between Microcalcifications of Breast Cancer and the Expression of C-erbB-2, ER, PR in Breast Carcinoma

LU Yao, LI Qingchun, FANG Xiangjun, et al

(Department of Radiology, the Second Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of microcalcifications in breast and to assess the correlation between the malignant microcalcifications of breast cancer and the expression of C-erbB-2, ER, PR in breast carcinoma. **Methods** A retrospective study of 91 consecutive mammography patients with breast carcinomas was performed to evaluate microcalcifications. Each patient was reviewed according to BI-RADS final assessment category system, the calcification was divided into malignant calcification, osculant calcification and without calcifications. The expression of C-erbB-2, ER and PR was detected with immunohistochemical technique in breast cancer. **Results** The mammographic feature of breast cancer is microcalcifications. The C-erbB-2 positive expression was correlated with microcalcifications in breast carcinoma ($P < 0.05$). **Conclusion** Malignant calcification of the breast carcinoma had a significant correlation with the expression of C-erbB-2. It is feasible to predict the expression of C-erbB-2 in breast carcinoma. So the biological behavior can be assessed by mammographic features, which provide information for prognosis.

Key words: breast carcinoma; mammography; C-erbB-2; estrogen receptor; progesterone receptor

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,早期发现、早期诊断和早期治疗是提高乳腺癌患者生存率的关键。乳腺钼靶 X 线检查是筛查和诊断乳腺癌最常用

的检查方法。癌基因检测是确诊乳腺癌、评估预后和选择治疗方案较为客观的依据,但前提需要手术获得活体组织标本。近年来,国内外学者报道乳腺癌特征性 X 线表现与生物学标志物表达的关系较多,但结论不一,有待大宗病例进行探讨。本文旨在评估乳腺微小钙化的临床意义基础上,进一步探讨乳腺癌微小钙化与 C-erbB-2、ER 及 PR 异常表达的相关性,从影像学角度间接推断乳腺癌的恶性生物学行为,为术前选

收稿日期:2012-01-14

基金项目:衡阳市科学技术局科技发展计划项目基金资助(2011KS27)。

通讯作者:李青春,电话:0734-8149802, E-mail:liqingchun000@yahoo.com.cn.

择治疗方案及评估预后提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

搜集经手术病理证实为乳腺癌患者 91 例,术前均进行双侧乳腺钼靶 X 线摄影,病例均为女性,年龄 28 ~ 78 岁。浸润性导管癌 84 例,占 92.3%,黏液癌 2 例,湿疹样癌、中高分化腺癌、导管内乳头状癌、髓样癌及小管癌各 1 例。

1.2 方法

采用 GE 生产钼铑双靶高频 X 线机,全自动曝光,全部病例均拍轴位片(CC)和侧斜位片(MLO)。乳腺癌钼靶 X 线片均由两位有经验的影像学诊断医师共同阅片。并按照美国放射学会(American College of Radiology, ACR)创立并推荐的乳腺影像报告和数据库系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)的分类标准^[1],将 X 线所见钙化征象分微小钙化组、中间型钙化及无钙化组进行描述。

1.3 标本处理

对标本行 4% 甲醛固定,石蜡包埋,3 μm 厚连续切片,分别行 HE 染色及免疫组化染色。采用链霉素抗生素—过氧化物酶法,进行免疫组化染色,第一抗体为 C-erbB-2、ER、PR 单克隆抗体(购自北京中山生物技术有限公司)。用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗

进行阴性对照。根据图像分析系统判断标准:C-erbB-2 阳性物质主要定位在细胞膜,ER、PR 阳性物质定位于细胞核,免疫组化染色均呈棕黄色颗粒。C-erbB-2、ER 和 PR 表达程度按四级法判断,分为:阳性细胞数 < 25% 为弱阳性(+);阳性细胞数 25% ~ 50% 为中等阳性(++);阳性细胞数 > 50% 为强阳性(+++);阳性细胞数 < 10% 为阴性(-)。

1.4 统计学处理

将钼靶 X 线表现钙化征象与乳腺癌组织 C-erbB-2 的表达进行对照研究,统计学方法分析使用 SPSS 13.0 统计软件包,采用卡方检验及 Fisher's Exact Test 进行相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 钼靶 X 线表现

91 例乳腺癌钼靶 X 线表现微小钙化 40 例,占 43.9%,其中单纯微小钙化 17 例(见图 1A),肿块和局限浸润致密影合并微小钙化 23 例,中间型钙化 3 例,占 3.3%,无钙化 48 例,占 52.8%。出现微小钙化的病例诊断准确率达 95%。

2.2 免疫组化染色检测情况

91 例乳腺癌组织中,C-erbB-2、ER、PR 总阳性表达率分别 72.5% (66/91)、51.6% (47/91) 和 51.6% (47/91);C-erbB-2 表达阳性细胞呈巢巢状分布(图 1B)。

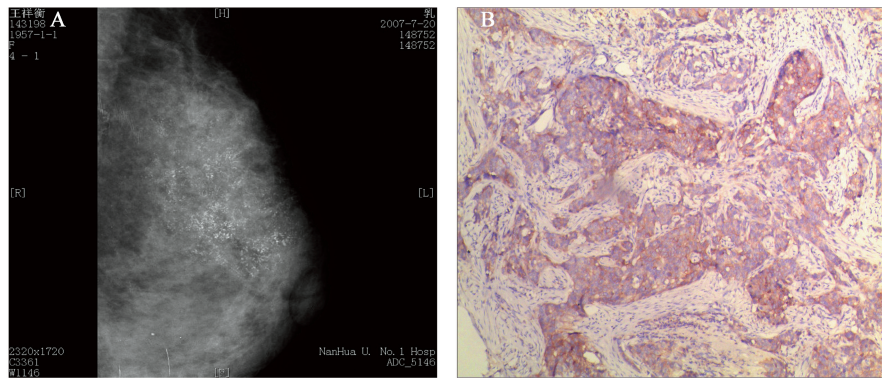


图 1 单纯微小钙化和乳腺癌组织细胞 C-erbB-2 表达 A:左侧乳腺侧斜位片显示左乳外上象限区域性分布大量微小不均质钙化;B:手术后病理组织行免疫组织化学检测,C-erbB-2 表达阳性细胞膜呈棕褐色

Fig. 1 Microcalcifications and expression of C-erbB-2 in breast carcinoma

2.3 乳腺癌微小钙化与 C-erbB-2 表达的关系

由表 1、2 可见:微小钙化组 C-erbB-2 阳性表达率 90.0%,明显高于中间型钙化组 C-erbB-2 阳性表

达率 66.7% 和无钙化组 C-erbB-2 阳性表达率 58.3%,三者间比较差异有显著性($\chi^2 = 11.718, P = 0.002$),用 χ^2 分割法进行两两比较,微小钙化组与

无钙化组之间差异有显著性($\chi^2 = 11.031, P = 0.001$)。钙化征象与 C-erbB-2 不同阳性表达水平无明显相关性($\chi^2 = 0.521, P = 0.771$)。

表 1 钙化征象与 C-erbB-2 表达的关系

Table 1 Correlation between the calcification and expression of C-erbB-2

影像表现	例数	C-erbB-2	
		阳性(例)	阳性率(%)
微小钙化	40	36	90.0
中间型钙化	3	2	66.7
无钙化	48	28	58.3

表 2 钙化征象与 C-erbB-2 不同阳性表达水平

Table 2 Correlation between the calcification and the C-erbB-2 positive expression level

影像表现	例数	C-erbB-2 不同阳性表达水平(例)	
		(+)	(++~+++)
微小钙化	36	10	26
中间型钙化	2	9	19
无钙化	28	1	1

2.4 乳腺癌微小钙化与 ER、PR 表达的关系

由表 3 可见微小钙化组 ER 阳性表达率 65.0%, 高于中间型钙化组和无钙化组阳性表达率, 三者间比较差异无显著性($\chi^2 = 5.007, P = 0.082$)。由表 4 可见微小钙化组 ER 阳性表达率 57.5%, 高于中间型钙化组和无钙化组阳性表达率, 三者间比较差异无显著性($\chi^2 = 1.219, P = 0.544$)。

表 3 钙化征象与 ER 表达的关系

Table 3 Correlation between the calcification and expression of ER

影像表现	例数	ER	
		阳性	阳性率(%)
微小钙化	40	26	65.0
中间型钙化	3	1	33.3
无钙化	48	20	41.7

表 4 钙化征象与 PR 表达的关系

Table 4 Correlation between the calcification and expression of PR

影像表现	例数	PR	
		阳性	阳性率(%)
微小钙化	40	23	57.5
中间型钙化	3	1	33.3
无钙化	48	23	47.9

3 讨论

3.1 乳腺癌微小钙化的临床意义

按照 ACR 创立并推荐的 BI-RADS,微小钙化是早期乳腺癌非常重要的特征性 X 线表现,甚至约 50% 仅表现为单纯微小钙化,是唯一的直接恶性征象。刘煌辉等^[2]报道钼靶 X 线中钙化出现率为 30% ~ 50%,钼靶 X 线筛查所见无临床症状和体征的隐匿性乳腺癌中大约有 50% 表现为单纯微小钙化。本组研究中微小钙化 40 例,肿块及局限浸润致密影合并微小钙化 23 例,单纯微小钙化 17 例,占 42.5%,与文献报道基本相符。微小钙化的出现是由于导管中央发生不规则的坏死引起钙盐在导管内的沉积或肿瘤细胞的分泌而形成的。恶性钙化一般表现微小多形性钙化和微小线样或细小分支钙化,在钼靶 X 线片上多呈区域性、簇状、段样及线样分布(图 1A)。文献报道出现恶性钙化诊断乳腺癌正确率可达 90%。本组 X 线摄片所显示微小钙化的病例中,诊断乳腺癌的正确率达 95%。因此乳腺微小钙化可作为诊断乳腺癌特征性表现。

3.2 乳腺癌组织中 C-erbB-2、ER、PR 表达的临床意义

乳腺癌的发生、发展与多种癌基因异常表达有关。人类上皮生长因子受体-2 (C-erbB-2) 又称 HER-2/neu^[3],是人类原癌基因之一,参与调控细胞的生长、增殖及分化,可以促进蛋白水解酶的分泌,增强肿瘤细胞的运动能力,从而促使肿瘤细胞的侵袭与远处转移。在正常乳腺组织中,C-erbB-2 呈低表达,在乳腺癌中表现为癌基因扩增或过度表达^[4-5]。对 C-erbB-2 在乳腺癌中表达的研究已有大量的文献报道,但其表达的结果报道不一,本组研究中 C-erbB-2 总阳性表达率达 72.5%。C-erbB-2 高表达与瘤组织分级高、分期晚呈正相关,且表达越高,提示肿瘤细胞分裂增殖越旺盛,侵袭力越强,预后越差,具有独立判断乳腺癌患者预后意义的分子生物学指标之一。

雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)是乳腺癌临床研究中最具代表的甾体类激素受体。正常乳腺上皮组织 ER、PR 的表达处于较低水平,Suthipintawong C 等^[6-7]研究显示乳腺癌组织中 ER 阳性表达率为 32% ~ 77%,PR 阳性表达率为 54% ~ 72%。本组研究中 ER、PR 总阳性表达率均为 51.6%,与文献报道基本相符。乳腺癌组织中 ER、PR 有无表

达及其表达程度是临床选择内分泌治疗和判断患者预后主要参考标准。ER、PR 表达均为阴性且 C-erbB-2 高表达的乳腺癌则分化差,恶性程度高,侵袭性强,容易发生转移,内分泌治疗效果较差,需结合抗 HER-2/neu 治疗^[8]。

3.3 乳腺癌微小钙化与 C-erbB-2、ER、PR 表达的相关性

肿瘤分子生物学指标的表达从不同角度反映了乳腺癌的恶性生物学行为,并引起组织病理学改变,进而形成多种影像学表现。近年来国内外有学者研究钼靶 X 线不同表现与 C-erbB-2、ER、PR 表达状况关系,实现非创伤性钼靶 X 线摄影检查手段早期预测 C-erbB-2、ER、PR 表达的可行性,从而为指导内分泌治疗及判断预后提供参考依据。但目前文献报道,钼靶 X 线表现与 C-erbB-2、ER、PR 表达关系尚不一致。Evans 等^[9]研究 126 例乳腺导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)发现,DCIS 的 X 线表现与 C-erbB-2 的表达存在相关性,即与 C-erbB-2 阳性相关的簇状微小钙化病灶较 C-erbB-2 阴性的病灶更具侵袭性。Karamonis 等^[10]报道,钼靶片表现单纯微小钙化的乳腺癌与 ER、PR 及 C-erbB-2 表达相关。而部分学者认为微小钙化表现与 C-erbB-2、ER、PR 表达不相关^[2,11],因此通过钼靶微小钙化表现预测 ER、PR 及 C-erbB-2 表达尚有待研究。本研究在国内外学者研究基础上,搜集 91 例乳腺癌患者,分微小钙化组、中间型钙化组及无钙化组与 C-erbB-2、ER、PR 表达进行比较分析。研究结果发现,乳腺微小钙化组 C-erbB-2 阳性表达率 90.0%,明显高于中间型钙化组、无钙化组 C-erbB-2 癌基因阳性表达率 66.6% 和 58.3%,且差异有显著性($\chi^2 = 11.970, P < 0.01$),说明乳腺微小钙化灶与 C-erbB-2 癌基因过度表达存在相关性;而 ER、PR 阳性表达率三组间有差异,但乳腺微小钙化与 ER、PR 表达无明显相关性($P > 0.05$)。结合本组研究结果,以及大量文献报道的 C-erbB-2 癌基因过度表达与乳腺癌侵袭性组织学特征明显相关性理论,在一定程度上可间接反映含有微小钙化灶的乳腺癌,其侵袭性更强、恶性度更高、预后更差。因此在高危人群的女性患者中常规进行乳腺钼靶 X 线摄影检查,对检出微小钙化、判断乳腺癌患者的预后及指导治疗均有一定的帮助。

综上所述,乳腺癌微小钙化临床意义显著,与 C-erbB-2 的表达具有明显的相关性,可为粗略评估乳腺癌的恶性生物学行为提供理论依据。

参考文献:

- [1] American College of Radiology (ACR). Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) [M]. 3rd edition. Reston: American College of Radiology, 1998. 1-19.
- [2] 刘煌辉, 王维, 刘君, 等. 乳腺癌钙化灶与 ER、PR 及 C-erbB-2 表达的关系 [J]. 临床放射学杂志, 2007, 26 (9): 883-886.
- [3] Michael PD. Clinical significance of HER-2/neu over expression: Part I [J]. Principles & Practise of Oncology, 1999, 13 (1): 11.
- [4] Cooke T, Reeves J, Lanigan A, et al. HER-2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer [J]. Annals of Oncology, 2001, 12 (Suppl. 1): S23-S28.
- [5] 陈容, 龚水根, 张伟国. 乳腺癌分子水平的影像学研究进展 [J]. 国外医学临床放射学分册, 2003, 26 (2): 59-92.
- [6] Suthipintawong C, Wejaranayang C, Vipupinyo C. Prognostic significance of ER, PR, Ki-67, C-erbB-2, and p53 in endometrial carcinoma [J]. J Med Assoc Thai, 2008, 91 (12): 1779-1784.
- [7] Srijaipracharoen S, Tangjitgamol S, Tanvanich S, et al. Expression of ER, PR, and HER-2/neu in Endometrial Cancer: A Clinicopathological Study [J]. Asian Pacific J Cancer Prev, 2010, 11 (1): 215-220.
- [8] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert-consensus on the primary therapy of early breast cancer [J]. Ann Oncol, 2009, 20 (8): 1319-1329.
- [9] Evans AJ, Pinder SE, Ellis IO, et al. Correlations between the mammographic features of ductal carcinoma in situ (DCIS) and C-erbB-2 oncogene expression [J]. Clin Radiol, 1994, 49 (8): 559-562.
- [10] Karamonis MV, Likakikaratza 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.
- [11] 刘新杰, 罗民, 周冬仙, 等. 微钙化乳腺癌组织中 ER、PR、p53 和 C-erbB-2 表达及相关性研究 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2009, 16 (4): 309-311.