

· 论著 ·

不同级别乳腺浸润性导管癌的临床、影像及免疫组化对比分析

张 鹏 周 会 梁永晴 蒋方旭 冉慕光 李光明*

广州医科大学附属第六医院(清远市人民医院)放射科 (广东 清远 511518)

【摘要】目的 比较不同级别乳腺浸润性导管癌临床、FFDM征象及免疫组化指标差异,为临床预测组织学分级和预后评估提供科学依据。**方法** 回顾性收集138例经手术或穿刺病理证实为低级别(I级+II级)和高级别(III级)乳腺浸润性导管癌患者的临床、FFDM征象及免疫组化资料,包括年龄、病灶形态、有无毛刺、有无恶性钙化、ER(-/+),PR(-/+),C-erbB-2(-/+).比较低级别与高级别乳腺浸润性导管癌患者的临床资料、FFDM征象及免疫组化指标。**结果** 低级别浸润性导管癌68例,年龄31~78岁,平均年龄(52.26±9.46)岁;病灶形态:圆形2例,卵圆形7例,不规则形59例;无毛刺24例,有毛刺44例;有恶性钙化42例,无恶性钙化26例;免疫组化指标:ER(+)59例,ER(-)9例;PR(+)56例,PR(-)12例;C-erbB-2(+)57例,C-erbB-2(-)11例。高级别浸润性导管癌70例,年龄26~86岁,平均年龄(51.16±11.15)岁;病灶形态:圆形1例,卵圆形15例,不规则形54例;无毛刺39例,有毛刺31例;有恶性钙化46例,无恶性钙化24例;免疫组化指标:ER(+)31例,ER(-)39例;PR(+)31例,PR(-)39例;C-erbB-2(+)58例,C-erbB-2(-)12例。低级别与高级别两组病例在肿块边缘有无毛刺、ER(-/+),PR(-/+)方面比较差异有统计学意义($P<0.05$)。低级别与高级别两组病例在年龄、病灶形态、有无恶性钙化、C-erbB-2(-/+)方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 低级别与高级别乳腺浸润性导管癌在病灶边缘有无毛刺、ER(-/+),PR(-/+)之间存在差异,可以为临床预测组织学分级和预后评估提供有价值的科学依据。

【关键词】 乳腺浸润性导管癌;组织学分级;全数字化乳腺摄影;免疫组化

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.03.017

Comparative Analysis of Clinical, Imaging, and Immunohistochemistry of Invasive Ductal Carcinoma of Different Grades Breast

ZHANG Peng, ZHOU Hui, LIANG Yong-qing, JIANG Fang-xu, RAN Mu-guang, LI Guang-ming*.

Department of Radiology, The Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (Qingyuan People's Hospital), Qingyuan 511518, Guangdong Province

Abstract: Objective To compare clinical, FFDM imaging features, and immunohistochemical indexes of different grades breast invasive ductal carcinoma, and to provide scientific basis for clinical prediction of histological grading and prognosis evaluation. **Methods** The clinical, FFDM imaging features, and immunohistochemical datas of 138 patients with low grade (grade I + II) and high grade (grade III) breast invasive ductal carcinoma confirmed by operation or biopsy were retrospectively collected, including age, lesions shape, the presence or absence of burr and calcification, ER(-/+), PR (-/+), C-erbB-2(-/+). Comparing clinical, FFDM imaging features, and immunohistochemical indexes of low grade and high grade breast invasive ductal carcinoma. **Results** 68 cases of low grade, aged 31-78 years old, average (52.26±9.46); lesions shape: round 2 cases, oval 7 cases, irregular 59 cases, no burr 24 cases, burr 44 cases, calcification 42 cases, no calcification 26 cases; immunohistochemistry indexes: ER (+) 59 cases, ER (-) 9 cases, PR (+) 56 cases, PR (-) 12cases, C-erbB-2 (+) 57 cases, C-erbB-2 (-) 11 cases. 70 cases of high grade, aged 26-86 years old,average (51.16±11.15); lesions shape: round 1 case, oval 15 cases, irregular 54 cases, no burr 39 cases, burr 31 cases, calcification 46 cases, no calcification 24 cases; immunohistochemistry indexes: ER(+) 31 cases, ER (-) 39 cases, PR (+) 31 cases, PR (-) 39 cases, C-erbB-2 (+) 58 cases, C-erbB-2 (-) 12 cases. There were significant differences in the presence or absence of burr, ER (- / +), PR (-/+) between low grade and high grade breast invasive ductal carcinoma ($P<0.05$). There were no significant differences in age, lesions shape, the presence or absence of calcification and c-erbB-2 (-/+) between the two groups. **Conclusion** Low-grade and high-grade breast invasive ductal carcinoma have difference in the presence or absence of burr, ER (- / +), PR (-/+) , which can provide valuable scientific basis for clinical prediction of histological grading and prognosis evaluation.

Keywords: Invasive Ductal Carcinoma of Breast; Histological Grading; FFDM (Full-Field Digital Mammography); Immunohistochemistry

乳腺癌的发病率已居女性恶性肿瘤首位,其病理包括多种类型,以浸润性导管癌最为常见^[1]。浸润性导管癌不同级别生物学行为不同,其治疗及预后也有差别,一般低级别者分化较好,预后亦较好,高级别者分化差,预后不良。目前只能依赖穿刺活检或手术切除后行病理检查确定组织学分级,都是有创检查,且所得标本不一定能反映整个肿瘤的病理特征^[2]。本研究旨在探讨不同级别浸润性导管癌临床特征、FFDM征象及免疫组化的差别,为临床预测组织学分级和预后评估提供有力的科学依据,更好地指导临床进一步治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集我院2017年1月至2019年8月经手术或穿刺病理证实的138例乳腺浸润性导管癌的临床、FFDM征象及免疫组化资料,所有患者均在FFDM检查后一周内行手术或穿刺活检。其中男1例,女137例;年龄26~86岁,平均年龄(51.6±10.3)岁。病灶形态圆形3例,卵圆形22例,不规则形113例;病灶边缘有毛刺75例,无毛刺63例;病灶有恶性钙化88例,无恶性钙化50例;ER(+)90例,ER(-)48例;PR(+)87例,PR(-)51例;C-erbB-2(+)115例,C-erbB-2(-)23

【第一作者】 张 鹏,男,副主任医师,主要研究方向:乳腺及小儿疾病影像诊断。E-mail: zhangpengys@foxmail.com

【通讯作者】 李光明,男,主任医师,主要研究方向:PET-CT。E-mail: qyligm2010@163.com

例；其中低级别68例、高级别70例。

1.2 检查方法 运用GE全数字化乳腺X线摄影机，采用全自动曝光控制模式，常规拍摄头尾位(craniocaudal, CC)及内外斜位(mediolateraloblique, MLO)，必要时予以增加局部点压放大片。

1.3 图像分析 所有图像由2名经验丰富的乳腺诊断医师在不知道病理结果情况下各自依次阅片，意见有分歧时自行协商达成一致，做出最终诊断结果。分析内容包括：病灶形态(图1A、图1B、图1C)、边缘有无毛刺(图2A、图2B)及病灶内有无恶性钙化(图3A、图3B)。

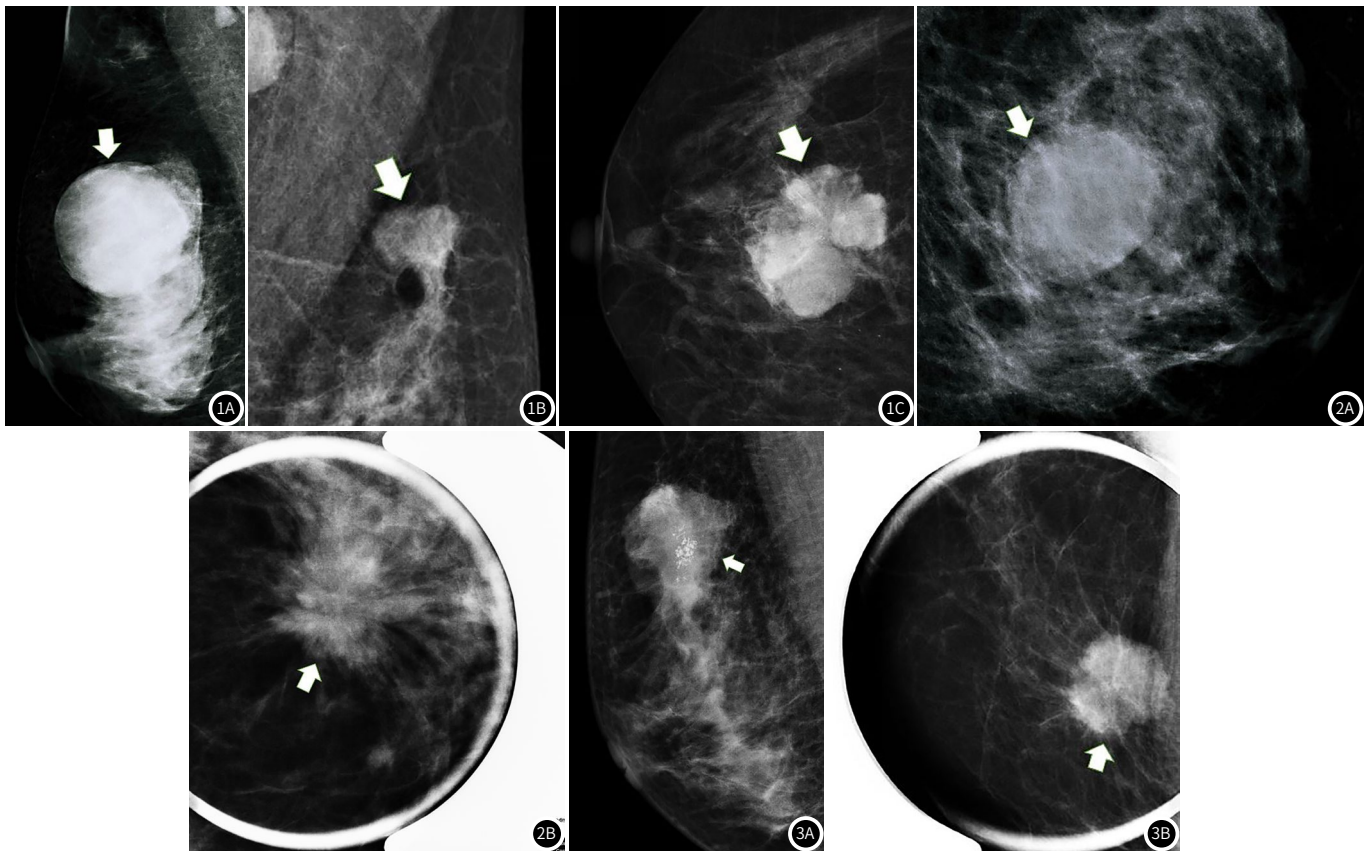


图1A 圆形[女, 47岁, 浸润性导管癌 II 级, ER(-)、PR(-)C-erbB-2(-)]; 图1B 卵圆形[女, 33岁, 浸润性导管癌 III 级, ER(-)、PR(-)C-erbB-2(-)]; 图1C 不规则形[女, 57岁, 浸润性导管癌 III 级, ER(-)、PR(-)C-erbB-2(+)]。图2A 无毛刺[女, 45岁, 浸润性导管癌 III 级, ER(-)、PR(-)C-erbB-2(-)]; 图2B 有毛刺[女, 37岁, 浸润性导管癌 II 级, ER(+), PR(+), C-erbB-2(+)]。图3A 有钙化[女, 50岁, 浸润性导管癌 III 级, ER(-)、PR(-)C-erbB-2(+)]; 图3B 无钙化[女, 64岁, 浸润性导管癌 II 级ER(+), PR(-)C-erbB-2(+)]。

1.4 病理分级 乳腺浸润性导管癌通过对腺管/腺体形成、核多形性和核分裂计数的评估来进行分级。将3组数值加在一起可得到3~9的积分结果，分为：I 级-高分化：3~5分；II 级-中分化：6~7分；III 级-低分化：8~9分。I 级、II 级者为低级别，III 级者为高级别^[3]。

1.5 免疫组化测定 测得ER、PR、C-erbB-2表达情况。本研究ER、PR<10%为阴性，≥10%为阳性；C-erbB-2 0为阴性，1+、2+、3+为阳性^[4]。

1.6 统计学分析 运用Excel收集原始数据，采用SPSS 22.0统计分析软件对低级别与高级别乳腺浸润性导管癌的FFDM征象、ER、PR、C-erbB-2表达的差异进行比较，对病灶毛刺、恶性钙化与ER、PR、C-erbB-2的表达做相关性分析，均用 χ^2 检验；对年龄进行两个独立样本t检验； $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

138例乳腺浸润性导管癌患者，男性1例，女性137例。病理分级低级别68例，年龄31~78岁，平均年龄

(52.26±9.46)；病灶形态：圆形2例(2/68, 2.9%)，卵圆形7例(7/68, 10.3%)，不规则形59例(59/68, 86.8%)；病灶边缘：无毛刺24例(24/68, 35.3%)，有毛刺44例(44/68, 64.7%)；病灶内：有恶性钙化42例(42/68, 61.8%)，无恶性钙化26例(26/68, 38.2%)；免疫组化指标：ER(+)59例(59/68, 86.8%)，ER(-)9例(9/68, 13.2%)；PR(+)56例(56/68, 82.4%)，PR(-)12例(12/68, 17.6%)；C-erbB-2(+)57例(57/68, 83.8%)，C-erbB-2(-)11例(11/68, 16.2%)。高级别70例，年龄26~86岁，平均年龄(51.16±11.15)；病灶形态：圆形1例(1/70, 1.4%)，卵圆形15例(15/70, 21.4%)，不规则形54例(54/70, 77.1%)；病灶边缘：无毛刺39例(39/70, 55.7%)，有毛刺31例(31/70, 44.3%)；病灶内：有恶性钙化46例(46/70, 65.7%)，无恶性钙化24例(24/70, 34.3%)；免疫组化指标：ER(+)31例(31/70, 44.3%)，ER(-)39例(39/70, 55.7%)；PR(+)31例(31/70, 44.3%)，PR(-)39例(39/70, 55.7%)；C-erbB-2(+)58例(58/70, 82.9%)，C-erbB-2(-)12例(12/70, 17.1%)。低级别与高级别两组病例在有毛刺、

ER(-/+), PR(-/+)方面比较差异有统计学意义($P<0.05$)。低级别与高级别两组病例在年龄、形态、有无钙化、C-erbB-2(-/+)方面差异无统计学意义($P>0.05$)。具体情况见表1、表2。

表1 低级别与高级别乳腺浸润性导管癌的临床、FFDM征象及免疫组化对比

项目	分级		χ^2/t	P
	低级别	高级别		
年龄	52.26±9.46	51.16±11.15	0.63 [*]	0.53 [*]
形态	圆形	2	3.46	0.18
	卵圆形	7		
	不规则形	59		
毛刺征	有	44	5.80	0.02
	无	24		
恶性钙化	有	42	0.23	0.63
	无	26		
ER	阳性	59	27.44	0.00
	阴性	9		
PR	阳性	56	21.45	0.00
	阴性	12		
C-erbB-2	阳性	57	0.02	0.88
	阴性	11		

注: *表示年龄采用两个独立样本t检验, 其他各项均采用 χ^2 检验。

表2 低、高级浸润性导管癌毛刺、钙化与ER、PR、C-erbB-2阳性表达的相关性

征象	低级别			高级别		
	ER(+)	PR(+)	C-erbB-2(+)	ER(+)	PR(+)	C-erbB-2(+)
有毛刺	42	39	36	15	16	29
无毛刺	17	17	21	16	15	29
P	0.01	0.07	0.79	0.538	0.271	0.034
有恶性钙化	37	34	33	20	21	39
无恶性钙化	22	22	24	11	10	19
P	0.97	0.95	0.25	0.851	0.750	0.797

3 讨论

3.1 浸润性导管癌组织学分级、免疫组化及FFDM临床意义 乳腺癌发病率高, 且病理类型较多, 浸润性导管癌是最常见的病理类型, 浸润性导管癌不同组织学分级治疗效果及预后不尽相同。乳腺癌的免疫组化结果影响治疗方案的选择, 如雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)阳性对内分泌治疗敏感, 预后相对较好; C-erbB-2阳性对分子靶向治疗敏感, 但是总体预后欠佳^[5]。乳腺FFDM作为乳腺癌筛查的一种常规手段, 其主要特征包括肿块形态、边缘毛刺征、肿块内恶性钙化等, 其应用价值已得到临床认可。但目前关于乳腺浸润性导管癌FFDM征象是否和病理组织学分级存在相关性的研究报道较少。以往研究表明, 病理组织学特征是FFDM征象的基础, 反

过来FFMD征象也基本上可反映病灶的大体病理形态^[6]。

3.2 浸润性导管癌的临床、影像及免疫组化对比分析 乳腺癌发病有呈年轻化趋势, 本研究病例中最小年龄仅为26岁。本研究发现低级别浸润性导管癌组平均年龄较高级别浸润性导管癌组偏大, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。多项研究表明, 乳腺癌患者年龄越小, 肿瘤细胞增殖活性更强、侵袭性和转移能力亦更强, 预后更差, 但具体机制未明^[7]。

本研究收集的浸润性导管癌81.9%表现为不规则形肿块, 与孙晓寅等^[8]报道的基本一致, 与乳腺癌向各个方向生长不一致及周围结构对其阻挡不一样有关。对于肿块型乳腺癌, 毛刺征是主要的恶性征象之一, 研究认为毛刺征其病理改变为肿块边缘纤维结缔组织增生或乳腺小管增生或二者同时存在, 毛刺对肿瘤细胞向周围组织浸润有一定的限制作用, 具有毛刺征的乳腺癌恶性度相对较低, 预后亦较好^[9]。本研究结果显示, 低级别浸润性导管癌边缘有毛刺者占64.7%, 而高级别浸润性导管癌边缘有毛刺者占44.3%, 且低级别与高级别浸润性导管癌毛刺征差异有统计学意义($P<0.05$)。同时低级别组毛刺征与ER、PR阳性表达存在相关性。此结果也印证了具有毛刺征的乳腺癌恶性程度相对较低, 预后相对较好。与金全官等^[10]的研究结果一致。

钙化是乳腺癌FFDM一个重要定性征象, FFDM在检出钙化方面具有独特优势。恶性钙化的病理基础是肿瘤发生坏死进而引起钙质沉积或肿瘤细胞分泌钙质而形成钙化^[11]。本研究低级别和高级别浸润性导管癌钙化的发生无统计学差异, 本研究显示与大多数文献结果一致^[12]。但是也有学者认为钙化与肿瘤的病理分级呈正相关^[13]。

国内外多项研究表明, 乳腺的FFDM征象与免疫组化存在一定的关联, ER、PR、C-erbB-2等备受关注^[14]。ER、PR阳性乳腺癌恶性度较低, 预后较好, 且对内分泌治疗敏感。本研究发现低级别与高级别浸润性导管癌ER、PR表达存在统计学差异, 低级别浸润性导管癌ER、PR阳性率高。而二者c-erbB-2的表达差异不具有统计学意义, 与刘焱等^[15]的研究结果相似。

本研究的不足之处为回顾性研究且于样本数量偏少, 存在选择偏倚; FFDM检查时对乳腺加压, 使部分病灶形态发生改变; 本研究只对有无钙化进行分析, 未对钙化形态及分布进一步分析。

总之, 低级别与高级别浸润性导管癌在部分影像征象、免疫组化上存在差异, 即低级别浸润性导管癌更易出现毛刺征, ER及PR阳性率更高, 且毛刺征与ER及PR阳性表达相关, 可以为临床预测组织学分级和预后评估提供有力的科学依据, 进一步指导临床精准治疗。

参考文献

- [1] 张俊霞. 研究超声、X线钼靶及CT在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 罕少疾病杂志, 2018, 25(3): 8-9, 15.
- [2] 尹静. <2cm乳腺癌患者超声征象及其与分子生物表达的相关性研究[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(2): 22-23, 37.

- [3] Zhou J, Tan H, Bai Y, et al. Evaluating the HER-2 status of breast cancer using mammography radiomics features[J]. Eur J Radiol, 2019, 121: 108718.
- [4] Kanyılmaz G, Yavuz B B, Aktan M, et al. Prognostic importance of Ki-67 in breast cancer and its relationship with other prognostic factors[J]. Eur J Breast Health, 2019, 15: 256-261.
- [5] Tagliafico A S, Bignotti B, Rossi F, et al. Breast cancer Ki-67 expression prediction by digital breast tomosynthesis radiomics features[J]. Eur Radiol Exp, 2019, 3: 36.
- [6] 刘静, 季宇, 李芳芳, 等. 浸润性乳腺癌X线影像学表现与其分子分型的相关性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(20): 29-32.
- [7] Gosling S, Scott R, Greenwood C, et al. Calcification microstructure reflects breast tissue microenvironment[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2019, 24: 333-342.
- [8] 孙晓寅, 莊志刚, 傅韵, 等. 乳腺癌X线征象及其术后病理特征分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(4): 398-402.
- [9] 苏晓慧, 林青, 崔春晓, 等. 乳腺浸润性微乳头状癌的影像学表现与免疫组化的相关性研究[J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(2): 258-262.
- [10] 金全官, 齐欣, 王可人, 等. 非特殊型浸润性乳腺癌组织学分级与数字乳腺三维断层摄影征象之间的关系[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(1): 67-70.
- [11] Chollet-Hinton L, Olshan A F, Nichols H B, et al. Biology and etiology of young-onset breast cancers among premenopausal african american women: results from the amber consortium[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(12): 1722-1729.
- [12] 李婵婵, 李立, 别梦杰, 等. 分形维参数和异质性参数在乳腺良恶性肿瘤钼靶图像分析鉴别诊断中的应用[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(3): 171-174.
- [13] Sharon S, Wang J M, Patricia B, et al. Expression of cytokeratin markers, ER-alpha, PR, HER-2/neu, and EGFR in pure ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with co-existing invasive ductal carcinoma (IDC) of the breast[J]. Ann Clin Lab Sci, 2007, 37(2): 127-134.
- [14] 晁学文. 多模态核磁共振成像技术用于诊断乳腺癌临床价值分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017(31): 129.
- [15] 刘焱, 陈晨, 侯传强, 等. ER、PR、C-erbB-2、P53及Ki-67在乳腺癌组织中表达的相关性研究[J]. 泰山医学院学报, 2012, 33(2): 83-86.

(收稿日期: 2020-05-14)