

· 论著 ·

基于乳腺X线的可疑钙化在乳腺癌分子分型诊断中的应用价值分析*

卢祖坤 曹雄锋 刘慧慧*

江苏大学附属医院影像科 (江苏 镇江 212001)

【摘要】目的 探究基于乳腺X线的可疑钙化在乳腺癌分子分型诊断中的应用价值。方法 选取2019年1月~2023年3月于本院就诊并行手术病理证实的乳腺癌患者100例。乳腺X线检查结果提示可疑钙化的62例患者为观察组,无可疑钙化38例患者为对照组。采用免疫组化法检测雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体-2(HER-2)以及Ki-67的表达情况,判断出乳腺癌的分子亚型,并分析可疑钙化与乳腺癌各分子亚型之间的关系。结果 两组年龄、淋巴结转移情况差异均无统计学意义($P>0.05$);病理类型、肿瘤直径以及分子分型差异比较均具有统计学意义($P<0.05$)。不同的分子分型在单纯钙化中具有明显差异($P<0.05$);在非单纯钙化中差异不显著($P>0.05$)。钙化形态与乳腺癌分子分型相关($P<0.05$)。Luminal A型、Luminal B型以及三阴性钙化形态多呈细小多形性;HER-2过表达型钙化形态多呈细小多形性、线样或线样分支状。结论 乳腺癌分子分型与可疑钙化及钙化形态均具有一定的相关性。其中Luminal B型、HER-2过表达型的乳腺癌更容易表现出可疑钙化。基于乳腺X线的可疑钙化有利于乳腺癌分子分型的诊断,将二者相结合,可以更好地指导临床个体化治疗。

【关键词】乳腺X线;可疑钙化;乳腺癌;分子分型

【中图分类号】R445.3

【文献标识码】A

【基金项目】镇江市科技计划项目(SH2021040)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.12.025

Value Analysis of Suspicious Calcification Based on Mammography in Molecular Type Diagnosis of Breast Cancer*

LU Zu-kun, CAO Xiong-feng, LIU Hui-hui*

Imaging Department of Jiangsu University Affiliated Hospital, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China

Abstract: *Objective* To explore the value of suspected mammography based calcification in the diagnosis of molecular typing of breast cancer. *Methods* We selected 100 patients with breast cancer who were admitted to our hospital between January 2019 and March 2023 for parallel surgical pathology. Mammograms revealed 62 patients with suspicious calcifications in the observation group and 38 patients without suspicious calcifications in the control group. Expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2), and Ki-67 was measured by immunohistochemistry to determine molecular subtypes of breast cancer and analyze the relationship between suspected calcification and breast cancer molecular subtypes. *Results* There was no significant difference in age and lymph node metastasis between the two groups ($P>0.05$). The differences in pathological types, tumor diameters and molecular typing were statistically significant ($P<0.05$). Different molecular types have obvious differences in simple calcification ($P<0.05$). There was no significant difference in non-simple calcification ($P>0.05$). Calcification morphology was correlated with molecular classification of breast cancer ($P<0.05$). The calcifications of Luminal A type, Luminal B type and triple negative type are mostly small and polymorphic. HER-2 overexpressed calcifications are mostly small pleomorphic, linear or linear branched. *Conclusion* Molecular typing of breast cancer is related to suspected calcification and calcification morphology. Among them, breast cancer with Luminal B type and HER-2 overexpression type is more likely to show suspicious calcification. Suspected calcification based on breast X-ray is beneficial to the diagnosis of molecular typing of breast cancer, and combining the two can better guide clinical individualized treatment.

Keywords: Mammogram; Suspicious Calcification; Breast Cancer; Molecular Typing

乳腺癌是一种常见的恶性肿瘤,其发病率在逐年上升^[1]。即使进行辅助化疗,转移性乳腺癌的5年生存率仍不到30%^[2]。乳腺癌根据不同的组织病理学特征及临床病理特征,可划分为Luminal A型、Luminal B型、HER-2过表达型以及三阴性4种类型^[3]。目前,乳腺X线检查是最常用的乳腺癌诊断手段^[4]。此外,钙化作为乳腺癌的一个重要标志物,其在不同的分子分型中也具有不同的形态^[5]。基于此,本研究将分析可疑钙化的乳腺X线影像特征,并探究其与乳腺癌分子分型之间的关系,以期临床乳腺癌患者的个体化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月~2023年3月于本院就诊并行手术病理证实的乳腺癌患者100例。乳腺X线检查结果提示可疑钙化的62例患者为观察组,无可疑钙化38例患者为对照组。

纳入标准:符合乳腺癌的诊断标准^[6];均为女性;年龄在35~70岁;临床资料完整。排除标准:伴有其他癌症^[7];入院前接受过抗乳腺癌治疗;伴有精神疾病者。本研究在伦理委员会批准下进行。

1.2 方法

1.2.1 乳腺钼靶X线检查 采用数字化乳腺X线机(生产厂家:西门子医疗系统有限公司,MAMMOMA Inspiration型),所有病人均接受双侧乳房轴向位,常规摄取头尾位和内外侧斜位片,对可疑病灶或微小钙化灶进行局部加压或放大摄影,在特殊情况下,还需要添加标准横向位置以及其他一些特殊的体位。

1.2.2 免疫组化法 取手术切除的乳腺癌组织标本,依次进行固定、包埋、切片,用常规免疫组化SP法检测雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor -2, HER-2)以及Ki-67的表达情况。

1.3 判断标准

1.3.1 乳腺X线 以美国放射学会的乳腺影像报告和数据系统(第5版)为标准,由两名资深影像科医师对乳腺X线影像结果进行评估,并对钙化形态进行详细分类^[8]。

1.3.2 乳腺癌分子分型 具体判定标准见表1。

1.4 统计分析 采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析,计量资料、计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 和%表示,组间比较分别采用独立样本t检验和 χ^2 检验。 $P<0.05$,则差异显著。

【第一作者】卢祖坤,女,主治医师,主要研究方向:可疑恶性钙化与分子分型的关系。E-mail: Luzukun369@163.com

【通讯作者】刘慧慧,女,副主任医师,主要研究方向:乳腺影像。E-mail: Aiqian_kun2023@163.com

2 结果

2.1 两组一般资料比较 结果显示，两组年龄、淋巴结转移情况差异均无统计学意义($P>0.05$)；病理类型、肿瘤直径差异比较均具有统计学意义($P<0.05$)，见表2。

2.2 两组分子分型的比较 结果显示，两组分子分型差异比较具有统计学意义($P<0.05$)，见表3。

表1 乳腺癌分子分型的判定标准

分子分型	ER	PR	HER-2	Ki-67
Luminal A型	+	+	-	低表达(<14%)
Luminal B型	+	+	+	高表达(>14%)
HER-2过表达型	-	-	+	任意表达
三阴性	-	-	-	任意表达

表2 两组一般资料比较[n(%)]

项目	观察组(n=62)	对照组(n=38)	χ^2	P
年龄			0.311	0.577
	≤50岁 28(45.16)	15(39.47)		
	>50岁 34(54.84)	23(60.53)		
病理类型			4.779	0.029
	原位癌 3(4.84)	8(21.05)		
	浸润性癌 59(95.16)	30(78.95)		
肿瘤直径			5.949	0.015
	≤2 cm 19(30.65)	21(55.26)		
	>2 cm 43(69.35)	17(44.74)		
淋巴结转移			0.853	0.356
	有 32(51.61)	16(42.11)		
	无 30(48.39)	22(57.89)		

表5 不同钙化形态与分子分型的关系[n(%)]

钙化形态	Luminal A型(n=6)	Luminal B型(n=41)	HER-2过表达型(n=12)	三阴性(n=3)	χ^2	P
细点状、圆点状	0(0.00)	9(21.95)	0(0.00)	0(0.00)	18.709	0.028
不定形、粗糙不均质	0(0.00)	2(4.88)	3(25.00)	0(0.00)		
细小多形性	6(100.00)	19(46.34)	4(33.33)	3(100.00)		
线样或线样分支状	0(0.00)	11(26.83)	5(41.67)	0(0.00)		

3 讨论

随着乳腺X线检查在全球的广泛普及，内分泌治疗和抗人表皮生长因子受体2治疗等靶向治疗的疗效不断提高^[9]。鉴别微小钙化在乳腺癌的早期诊断中十分重要。目前，乳腺X线仍是检测微钙化的“金标准”^[10]。乳腺癌微钙化通常与肿瘤组织的退化性坏死变化及较差的预后相关，且还会导致肿瘤组织的继发性损伤并进一步扰乱其代谢^[11]。因此，进一步探究乳腺癌钙化的特点，可为临床治疗提供一定的指导。

本研究结果显示，两组年龄、淋巴结转移情况差异均无统计学意义($P>0.05$)；病理类型、肿瘤直径以及分子分型差异比较均具有统计学意义($P<0.05$)。分析原因可能是：HER-2在约15~20%的乳腺癌患者中呈高表达，这与不良预后密切相关，提示我们可通过针对HER2的靶向治疗来改善患者的预后。此外，HER-2阳性乳腺癌具有更强的侵袭性，其高表达时，患者会表现出更差的预后^[12]。且HER-2在肿瘤中的表达与肿瘤的临床分期、直径以及淋巴结转移均具有明显的相关性^[13]。Ki-67是一种可靠地反映细胞增殖活性的指标^[14]。且Ki-67表达量越多，肿瘤的恶性程度及浸润转移程度越高，癌细胞生长越快，患者预后越差^[15]。而伴有钙化征象的乳腺癌，其恶性程度和预后也呈现相同的趋势。因此，可疑钙化与分子分型具有相关性。

乳腺癌钙化的形成可能是由于上皮细胞在向间充质细胞转化的过程中获得了间充质细胞形态和分子特点，且受到骨形态发生蛋白家族分子的诱导，从而表现出了骨样的表型，并具备产生和分泌羟磷灰石组成乳腺钙化的能力^[16]。在本研究中，不同的分子分型在单纯钙化中具有明显差异($P<0.05$)；在非单纯钙化中差异不显著($P>0.05$)。且本研究结果还显示钙化形态与乳腺癌分子分型相关。Luminal A型、Luminal B型以及三阴性钙化形态多呈细小多形性；HER-2过表达型钙化形态多呈细小多形性、线样或线样分支状。与胡仰玲等人^[17]的研究结果一致。Tot T等人^[18]进一步指出钙化可能是第一个可检测到的恶性肿瘤迹象，并可在乳腺X线筛查时，及早发现乳腺癌。对钙化征象的详细分析可以帮助临床医师区分良性病变和恶性病变，并提出适当的干预措施，利于乳腺癌的临床治疗。

综上所述，乳腺癌分子分型与可疑钙化及钙化形态均具有一

2.3 乳腺X线表现与分子分型的关系 结果显示，不同的分子分型在单纯钙化中具有明显差异($P<0.05$)；在非单纯钙化中差异不显著($P>0.05$)，见表4。

2.4 不同钙化形态与分子分型的关系 结果显示，钙化形态与乳腺癌分子分型相关($P<0.05$)。Luminal A型、Luminal B型以及三阴性钙化形态多呈细小多形性；HER-2过表达型钙化形态多呈细小多形性、线样或线样分支状，见表5。

表4 乳腺X线表现与分子分型的关系[n(%)]

分子分型	单纯钙化	非单纯钙化		
		伴肿块	伴腺体扭曲	伴局限性不对称
Luminal A型(n=6)	5(83.33)	1(16.67)	0(0.00)	0(0.00)
Luminal B型(n=41)	28(68.29)	7(17.07)	3(7.32)	3(7.32)
HER-2过表达型(n=12)	10(83.33)	2(16.67)	0(0.00)	0(0.00)
三阴性(n=3)	0(0.00)	2(66.67)	1(33.33)	0(0.00)
χ^2	8.466		3.085	
P	0.037		0.798	

表3 两组分子分型的比较[n(%)]

分子分型	观察组(n=62)	对照组(n=38)	χ^2	P
Luminal A型	6(9.68)	6(15.79)	10.473	0.015
Luminal B型	41(66.13)	20(52.63)		
HER-2过表达型	12(19.35)	3(7.89)		
三阴性	3(4.84)	9(23.68)		

定的相关性。其中Luminal B型、HER-2过表达型的乳腺癌更容易表现出可疑钙化。基于乳腺X线的可疑钙化有利于乳腺癌分子分型的诊断，将二者相结合，可以更好地指导临床个体化治疗。

参考文献

[1] Zhang YN, Xia KR, Li CY, et al. Review of breast cancer pathological image processing[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 1994764.

[2] Riggio AI, Varley KE, Weim AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer[J]. Br J Cancer, 2021, 124(1): 13-26.

[3] Kashyap D, Pal D, Sharma R, et al. Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures[J]. Biomed Res Int, 2022: 9605439.

[4] 黄玉芳, 杨伟川, 胡振洲, 等. 数字钼靶X线联合DCE-MRI检查对含钙化灶乳腺病变性质的鉴别诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(3): 71-73.

[5] 童钰钧, 徐卫云. 乳腺癌钙化形成机制和预后意义的研究进展[J]. 四川医学, 2022, 43(4): 401-405.

[6] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1262-1287.

[7] 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.

[8] Gu Y, Tian JW, Ran HT, et al. The utility of the fifth edition of the BI-RADS ultrasound lexicon in category 4 breast lesions: a prospective multicenter study in China[J]. Acad Radiol, 2022, 29 Suppl 1: S26-S34.

[9] Burstein HJ, Cuzicko G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021[J]. Ann Oncol, 2021, 32(10): 1216-1235.

[10] 夏玉光. SMI技术联合ABVS、CDFI对乳腺癌早期的诊断价值[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(6): 49-51.

[11] Piddubnyi A, Kolomiets O, Danilchenko S, et al. The prospects of using structural phase analysis of microcalcifications in breast cancer diagnostics[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(4): 737.

[12] 梅林, 许扬, 徐少华, 等. 卡培他滨治疗对HER-2阳性乳腺癌患者肿瘤标志物、抑癌基因表达及心肌损伤的影响[J]. 湖北医学院学报, 2020, 35(2): 317-320.

[13] 商久妍, 贾珂琪, 郭启涛, 等. 乳腺癌HER-2表达异质性的研究进展及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(3): 339-342.

[14] 刘润奇, 叶建森, 徐天鸣, 等. 乳腺癌Ki-67和CyclinD1在预测及评估新辅助化疗疗效中的价值[J]. 西部医学, 2022, 34(5): 753-756, 760.

[15] 刘柳卿, 薛梦圆, 王芳, 等. 乳腺可疑钙化与乳腺癌临床病理因素的关系[J]. 郑州大学学报(医学版), 2021, 56(2): 289-293.

[16] 张吉, 刘红胜. 乳腺可疑钙化与乳腺癌临床病理因素的关系[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(12): 1878-1880.

[17] 胡仰玲, 曹辉, 何子龙, 等. 钙化型乳腺癌的分子分型特点及其预后分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(10): 1354-1359.

[18] Tot T, Gere M, Hofmeyer S, et al. The clinical value of detecting microcalcifications on a mammogram[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 72: 165-174.

(收稿日期: 2023-09-25)

(校对编辑: 韩敏求)