

论 著

乳腺癌患者MRI特征及与癌组织PR、ER、CerbB-2表达的关系研究*

马利芹¹ 刘 丽² 韩志刚^{1,*}采 丽³ 陈龙舟⁴1.扬州大学附属淮安市妇幼保健院放射科
(江苏 淮安 223002)2.新疆兵团第七师医院放射科
(新疆 奎屯 833299)3.扬州大学附属淮安市妇幼保健院病理科
(江苏 淮安 223002)4.扬州大学附属淮安市妇幼保健院乳腺科
(江苏 淮安 223002)

【摘要】目的 探讨乳腺癌患者磁共振成像(MRI)特征及与癌组织孕激素受体(PR)、雌激素受体(ER)、原癌基因(CerbB-2)表达的关系。方法 收集2021年5月~2023年5月在我院治疗的86例乳腺癌患者的临床资料,所有患者均于术前进行MRI检查,并于术后对病理学标本进行免疫组化染色检测,计算入组患者癌组织PR、ER、CerbB-2阳性率,比较不同临床特征乳腺癌患者癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达情况,不同MRI特征乳腺癌患者癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达情况, Spearman相关性分析癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达与MRI特征的关系。结果 入组86例乳腺癌患者中,PR、ER、CerbB-2阳性率分别为63例(73.26%)、51例(59.30%)和56例(65.12%)。PR、ER及CerbB-2阳性表达率在肿瘤分化程度、肿瘤大小和TNM分期上差异有统计学意义($P<0.05$),在不同年龄、淋巴结转移上差异无统计学意义($P>0.05$)。PR、ER及CerbB-2阳性表达率在不同肿瘤边缘、强化方式和动态增强方式上差异有统计学意义($P<0.05$),在不同肿瘤形态上差异无统计学意义($P>0.05$)。Spearman相关性分析显示,癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达与强化方式、动态增强方式呈正相关($P<0.05$)。结论 癌组织PR、ER、CerbB-2阳性表达与乳腺癌疾病进展程度有关,临床可以通过MRI特征评估肿瘤进展,指导临床治疗。

【关键词】乳腺癌; 核磁共振成像; 孕激素受体; 雌激素受体; 原癌基因

【中图分类号】R737.9; R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】新疆生产建设兵团第七师胡杨河市科技项目第七师胡杨河市科技计划项目(2023A10)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.07.033

MRI Characteristics and Their Relationship with PR, ER and CerbB-2 in Patients with Breast Cancer*

MA Li-qin¹, LIU Li², HAN Zhi-gang^{1,*}, CAI Li³, CHEN Long-zhou⁴.

1.Department of Radiology, Huai'an Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Yangzhou University, Huai'an 223002, Jiangsu Province, China

2.Department of Radiology, the Seventh Division Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Kuitun 833299, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

3.Department of Pathology, Huai'an Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Yangzhou University, Huai'an 223002, Jiangsu Province, China

4.Department of Breast, Huai'an Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Yangzhou University, Huai'an 223002, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To explore magnetic resonance imaging (MRI) characteristics and their relationship with progesterone receptor (PR), estrogen receptor (ER) and proto-oncogene (CerbB-2) in patients with breast cancer. **Methods** The clinical data were collected from 86 patients with breast cancer treated in the hospital between May 2021 and May 2023. All patients underwent MRI examination before surgery. Immunohistochemical staining of pathological specimens was conducted after surgery. The positive rates of PR, ER and CerbB-2 in cancer tissues were calculated. The positive expressions of PR, ER and CerbB-2 in patients with different clinical characteristics and MRI characteristics were compared. The relationship between positive expressions of PR, ER and CerbB-2 in cancer tissues and MRI characteristics was analyzed by Spearman correlation analysis. **Results** In the 86 patients with breast cancer, there were 63 cases (73.26%), 51 cases (59.30%) and 56 cases (65.12%) with positive PR, ER and CerbB-2, respectively. There were significant differences in positive expression rates of PR, ER and CerbB-2 among patients with different tumor differentiation, tumor size and TNM staging ($P<0.05$), but there was no significant difference among patients with different age and lymph node metastasis ($P>0.05$). There were significant differences in positive expression rates of PR, ER and CerbB-2 among patients with different tumor margins, enhancement modes and dynamic enhancement modes ($P<0.05$), but there was no significant difference among patients with different tumor morphology ($P>0.05$). Spearman correlation analysis showed that positive expressions of PR, ER and CerbB-2 in cancer tissues were positively correlated with enhancement modes and dynamic enhancement modes ($P<0.05$). **Conclusion** The positive expressions of PR, ER and CerbB-2 in cancer tissues are related to the progression of breast cancer. Clinically, MRI characteristics can be applied to evaluate tumor progression and guide clinical treatment.

Keywords: Breast Cancer; Magnetic Resonance Imaging; Progesterone Receptor; Estrogen Receptor; Protooncogene

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤,且发病率呈逐年升高、年轻化趋势^[1]。随着人们对乳腺癌的研究不断深入,越来越多的免疫组化指标被应用于评估病情和预测疗效。孕激素受体(progesterone receptor, PR)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)和原癌基因(CerbB-2)是乳腺癌免疫组化检查的主要项目,有研究表明,PR和ER均为阳性的乳腺癌患者,经内分泌治疗后临床疗效更好^[2]。乳腺癌人群中CerbB-2的阳性率越高,肿瘤的恶性程度越高,预后相对更差^[3]。因此推测乳腺癌中某些基因表达与肿瘤的生物行为、病理改变有关。然上述分子生物指标常需要经术中获取,较难应用于患者术前的病情指导工作。且病理学活检因具有一定有创性,反复采集易造成患者主观痛苦。因此选择合适的影像学检查方法对于患者病情评估很有必要。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)具有无创、软组织分辨高的优点,可以直接观察组织内水分子的功能状态,细致显示病灶的浸润程度和内部结构,可以为乳腺癌临床分期、术前评估提供重要的信息,目前在乳腺癌患者的疾病诊断和病情评估上均取得一定的应用成果^[4-5],但关于MRI特征与癌组织PR、ER、CerbB-2关系的研究,目前尚无统一的定论。基于此,本次研究旨在探讨乳腺癌患者MRI特征与癌组织PR、ER、CerbB-2表达的关系,并从影像学角度评估乳腺癌生物学行为和预后,为临床提供一定依据和参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年5月至2023年5月在我院治疗的86例乳腺癌患者的临床资料,均为女性,年龄27~75岁,平均年龄(50.34±10.68)岁。**纳入标准:**符合乳腺癌临床诊断指南^[6],且经病理学活检诊断;术前未进行放化疗治疗。**排除标准:**合并乳腺其他病变;对碘造影剂过敏患者;合并其他恶性肿瘤;妊娠期、哺乳期患者;临床资料不完整。本次研究为回顾性研究,已豁免患者知情同意。

1.2 方法

【第一作者】马利芹,女,主治医师,主要研究方向:乳腺、妇产及儿童影像诊断。E-mail: liren90176@163.com

【通讯作者】韩志刚,男,副主任医师,主要研究方向:心胸影像。E-mail: 595312469@qq.com

1.2.1 MRI检查 所有患者均于术前进行MRI检查。选择仪器：GE MR360 1.5T磁共振扫描仪，8通道乳腺相控阵专用线圈，GD-DTPA对比剂。扫描序列：T₁WI自旋回波，TR=505ms，TE=8.5ms，矩阵320192，NEX=4，层厚5mm，层间距1mm。T₂WI，TR=5813 ms，TE=42 ms，矩阵320192，NEX=4，层厚5mm，层间距1 mm。DWI序列：TR=4968 ms，TE=79.2ms，NEX=2，b=0s/mm²、800 s/mm²，矩阵160160，层厚5mm，层间距1 mm。DCE序列：TR=5.7 ms，TE=2.7ms，FOV330330，矩阵320244，层厚2.2mm，空间分辨率0.830.91.2mm，重复扫描8期，每期1min20s。使用GD-DTPA对比剂0.2mmol/kg经肘静脉2.0mL/s注入，结束后继续以20mL生理盐水注入冲洗。增强前扫描1个时相，输注对比剂后延迟25s，继续扫描7个时相。

1.2.2 图像分析 根据扫描结果分析病灶特征并进行参数分析，均由2名诊断经验丰富的影像学医师进行阅片，且事先未知病理结果，判断不一致经商讨得出统一结论。观察肿块形态、边缘、强化方式和动态增强方式。根据不同序列MRI特征选取ROI，并避开正常的腺体组织和出血、坏死组织，找到强化最明显的病灶实性部位，在ADC图像选取ROI，测量3次后取均值。参考于亮等的研究标准^[7]分为：I型(流入型)、II型(平台型)和III型(流出型)。

1.2.3 PR、ER、CerbB-2检测 术后选取患者癌组织进行标本处理，进行HE及免疫组化染色。一抗为PR、ER、CerbB-2单克隆抗体分别标记，DAB显色后，用磷酸盐缓冲液代替一抗为阴性对照，以试剂盒提供的阳性片作为阳性对照。免疫组化结果判读：PR、ER阳性表达以细胞核内出现棕黄色颗粒，CerbB-2阳性表达为细胞膜上出现棕黄色颗粒。采用国内通用标准，依据阳性细胞所占的百分数分级：≥10%~25%(+)，>25%~75%(++)，75%(+++)。

1.3 观察指标 观察入组86例患者中，癌组织PR、ER、CerbB-2阳性率；比较不同临床特征乳腺癌患者癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达情况；不同MRI特征乳腺癌患者癌组织中PR、

ER及CerbB-2阳性表达情况；分析癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达与MRI特征的关系。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析，计数资料用率表示，采用 χ^2 检验。采用Spearman相关性分析癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达与MRI特征的关系， $P<0.05$ 提示有统计学意义。

2 结 果

2.1 乳腺癌患者癌组织PR、ER、CerbB-2阳性率 86例患者癌组织PR、ER、CerbB-2阳性率分别为63例(73.26%)、51例(59.30%)和56例(65.12%)。

2.2 不同临床特征乳腺癌患者癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达 PR、ER及CerbB-2阳性表达率在肿瘤分化程度、肿瘤大小和TNM分期上差异有统计学意义($P<0.05$)，在不同年龄、淋巴结转移上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 不同MRI特征乳腺癌患者癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达 PR、ER及CerbB-2阳性表达率在不同肿瘤边缘、强化方式和动态增强方式上差异有统计学意义($P<0.05$)，在不同肿瘤形态上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.4 相关性分析癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达与MRI特征的关系 对2.3中PR、ER及CerbB-2阳性表达有差异的变量进行变量赋值，边缘光滑=1，分叶=2，毛刺=3；环形强化=1，非环形强化=2；动态增强方式I型=1，II型=2，III型=3。Spearman相关性分析显示，癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达与强化方式、动态增强方式呈正相关($P<0.05$)。见表3。

2.5 典型病例 患者女，47岁，IHC：CerbB-2(++), 右乳8-10点IDC，非特殊性，病理组织学3级，图1A：轴位T₁WI病灶为低信号；图1B：轴位STIR病灶呈高信号；图1C：DWI弥散扩散受限呈高信号；图1D：轴位动态增强呈肿块型强化；图1E：ADC值 $0.891\times10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ ；图1F：TIC曲线类型呈廓清型。

表1 不同临床特征乳腺癌患者癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达[例(%)]

临床特征		PR阳性	χ^2 值/P值	ER阳性	χ^2 值	P值	CerbB-2阳性	χ^2 值/P值
年龄	≤50岁	35(55.56)	1.819/0.177	28(54.90)	2.624	0.105	21(37.50)	2.910/0.088
	>50岁	28(44.44)		23(45.10)			35(62.50)	
分化程度	中、高分化	41(65.08)	10.336/0.001	33(64.71)	14.572	<0.001	19(33.93)	12.159/<0.001
	低分化	22(34.92)		18(35.29)			37(66.07)	
肿瘤大小	≤2cm	37(58.73)	11.542/0.001	30(58.82)	6.244	0.012	14(25.00)	14.187/<0.001
	>2cm	26(41.27)		21(41.18)			42(75.00)	
TNM分期	I~II期	40(63.49)	5.631/0.018	36(70.59)	14.729	<0.001	20(35.71)	7.523/0.006
	III期	23(36.51)		15(29.41)			36(64.29)	
淋巴结转移	无	34(53.97)	0.742/0.389	29(56.86)	1.629	0.202	25(44.64)	2.731/0.098
	有	29(46.03)		22(43.14)			31(55.36)	

表2 不同MRI特征乳腺癌患者癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达[例(%)]

临床特征	例数	PR阳性	χ^2 值/P值	ER阳性	χ^2 值/P值	CerbB-2阳性	χ^2 值/P值
形态	类圆形	16(25.40)	0.020/0.990	12(23.53)	0.279/0.870	16(28.57)	0.526/0.769
	椭圆形	5(7.94)		3(5.88)		4(7.14)	
	规则	42(66.67)		36(70.59)		36(64.29)	
边缘	光滑	1(1.59)	6.291/0.043	2(3.92)	7.004/0.030	4(7.14)	6.406/0.041
	分叶	43(68.25)		40(78.43)		43(76.79)	
	毛刺	19(30.16)		9(17.65)		9(16.07)	
强化方式	环形	11(17.46)	4.433/0.035	10(19.61)	4.290/0.038	9(16.07)	4.463/0.031
	非环形	52(82.54)		41(80.39)		47(83.93)	
动态增强方式	I型	3(4.76)		4(7.84)		6(10.71)	
	II型	19(30.16)		10(19.61)		10(17.86)	
	III型	41(65.08)		37(72.55)		40(71.43)	

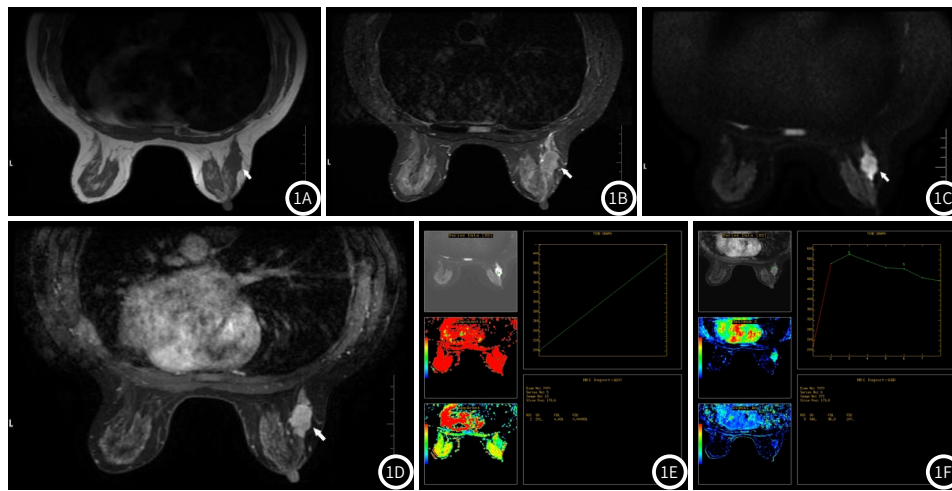


表3 相关性分析癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达与MRI特征的关系

MRI特征	PR(+)		ER(+)		CerbB-2(+)	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
边缘	0.142	0.157	0.149	0.136	0.243	0.067
强化方式	0.221	0.027	0.289	0.003	0.334	<0.001
动态增强方式	0.216	0.032	0.408	<0.001	0.383	<0.001

3 讨论

乳腺癌早期起病隐匿, 缺乏特异性临床表现常为人们所忽视, 一经发现多已是中晚期, 预后较差^[8]。但疾病早期进行治疗治愈率较高^[9], 故早期发现并制定干预方案是帮助患者获得良好预后的重中之重。PR、ER、CerbB-2生物学指标可以在一定程度反应乳腺癌的生物学行为, 而乳腺癌的生物学行为又与组织病理学改变密切相关, 是乳腺癌影像学表现的基础。因此探讨乳腺癌患者MRI表现与分子生物学指标的关系, 有利于临床以无创的方式评价肿瘤的侵袭程度, 并指导临床制定治疗方案。

乳腺癌的发生与发展与激素关系密切, PR、ER均是有特定功能的蛋白, 既往邵水丰等的研究显示^[10], 乳腺癌患者采用手术根治和化疗干预后, 预后与PR、ER阳性情况密切相关。本次研究发现, 乳腺癌患者癌组织PR、ER阳性率分别为73.26%、59.30%。与既往研究结论相符。ER阳性的乳腺癌患者采用内分泌治疗, 有效率可达50%, 而PR、ER均为阳性的乳腺癌患者可达80%^[11]。故对于PR、ER均为阳性的乳腺癌患者, 多采用内分泌手段进行治疗, 并可以将其用于预后评价。CerbB-2在进化上相对保守, 且与肿瘤细胞增殖关系密切, 当其结构或细胞调控发生改变时, 可能导致细胞表达过度, 进而促进肿瘤形成。既往林华等的研究显示^[12], 在非肿块型乳腺癌患者中, CerbB-2阳性率可达61.0%。本次研究发现, 乳腺癌患者癌组织CerbB-2阳性率为65.12%, 与既往研究结论相似。CerbB-2阳性表达的乳腺癌患者, 呈现低分化, 多见于浸润性导管癌, 采用内分泌手段治疗疗效不甚理想, 对于传统化疗、三苯氧胺敏感性不高, 容易出现淋巴结转移。因此, CerbB-2阳性表达可以为临床医师选择治疗方案提供一定参考。在本次研究中, PR 阴性、ER 阴性和CerbB-2阳性表达的乳腺癌患者分化程度为低分化、肿瘤大小>2 cm、TNM分期为III期多于PR 阴性、ER 阴性和CerbB-2阳性的患者, 可见PR、ER和CerbB-2检测对于乳腺癌患者临床病理特征评估有一定的指导意义。既往李莉的研究认为^[13], CerbB-2表达阳性患者发生转移的情况高于CerbB-2表达阴性患者, 这与本次研究结论存在一定差异, 分期其原因可能与本次研究中所纳入的样本量有关。

乳腺MRI检查是乳腺癌诊断的常用影像学手段, 因其具有较高的软组织分辨率, 对于乳腺类疾病检查的敏感性可达95%以上。本次研究发现, PR、ER及CerbB-2阳性表达率在不同肿瘤边缘、强化方式和动态增强方式上差异有统计学意义, PR、ER及CerbB-2阳性表达多见于肿瘤边缘为分叶、毛刺状, 非环形强化和III型动态增强的乳腺癌患者。组织病理学显示, 毛刺是自癌肿边缘向周围呈放射状伸展的短细线条形, 是乳腺小导管及周围

结缔组织增生形成, 其间有癌细胞浸润, 也有可能是导管增生和结缔组织增生形成^[14]。分叶是由于肿瘤呈多中心生长, 相互融合所致。此外, 乳腺癌的毛刺与分叶特征, 反映了乳腺癌的组织学分化, 及其对周围组织的侵袭、浸润能力^[15]。病理学显示, 癌肿边缘因肿瘤细胞增殖较为活跃, 具有丰富的基质, 内部微血管密度较高, 通透性增加, 导致肿瘤内部中心纤维化和坏死, 呈现为非环形强化的特征。但既往胡隽等的研究认为^[16], 乳腺癌患者环形强化征与恶性临床病理特征有显著相关性, 与本次研究结论存在一定差异, 推测其原因可能与乳腺癌病理分型有关。由于乳腺癌血管再生能力极强, 作为一种富血供肿瘤, 因其新生血管数量多、密度高和通透性高, 容易呈现快进快出的征象, 故表现为II型和III型, 以III型居多。且经相关性分析显示, 癌组织中PR、ER及CerbB-2阳性表达与强化方式、动态增强方式呈正相关, 提示临床可以通过MRI征象帮助评估乳腺癌病情进展。

综上所述, 癌组织PR、ER、CerbB-2阳性表达与乳腺癌疾病进展程度有关, 临床可以通过MRI特征参考判断, 有助于专家评估疾病的生物学行为, 并指导临床干预方案。

参考文献

- [1] Li N, Deng Y, Zhou L, et al. Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 140.
- [2] 李梦欣, 徐圣钊, 王震, 等. 老年乳腺癌新辅助内分泌治疗的临床疗效及预后分析[J]. 国际老年医学杂志, 2020, 41(2): 96-99.
- [3] 于喜法, 秦合军. ER、PR、C-erbB-2、P53和Ki-67在乳腺癌组织中的表达及其临床病理特征相关性[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(1): 39-42.
- [4] Gao Y, Reig B, Heacock L, et al. Magnetic resonance imaging in screening of breast cancer[J]. Radiol Clin North Am, 2021, 59(1): 85-98.
- [5] Tahmassebi A, Wengert GJ, Helbich TH, et al. Impact of machine learning with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy and survival outcomes in breast cancer patients[J]. Invest Radiol, 2019, 54(2): 110-117.
- [6] 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(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-679.
- [7] 于亮, 涂灿, 江凯, 等. 乳腺癌的MRI影像特征与ER、PR、HER-2表达的相关性研究[J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(5): 771-774.
- [8] 陆子骥, 储兵. 不同组织学类型乳腺癌的临床病理特征分析[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(4): 36-37, 98.
- [9] 邓军, 贾建光, 高愿, 等. 保乳手术和改良根治术治疗早期乳腺癌的临床对比研究[J]. 中华全科医学, 2018, 16(4): 533-537.
- [10] 邵水丰, 葛明华. 乳腺癌患者化疗相关粒细胞减少和ER/PR阳性与预后的关系分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(21): 4899-4902.
- [11] 祁乐, 史欣, 苏宁. 乳腺癌不同CT征象与雌激素受体、孕激素受体及C-erbB-2表达的关系[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(11): 82-84.
- [12] 林华, 邓德茂, 陈文福, 等. 非肿块型乳腺癌MRI特征与VEGF、CerbB-2阳性表达相关性分析[J]. 实用放射学杂志, 2018, 34(4): 537-540.
- [13] 李莉, 林祥涛, 李洪福. 非肿块型乳腺癌MRI表现与VEGF、CerbB-2、HER-2表达关系[J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(6): 994-997.
- [14] 左玮玮, 齐赛, 刘一航. 乳腺癌X线边缘毛刺征、边缘分叶征与患者生物学因子水平及分子分型的关系[J]. 中国医疗设备, 2022, 37(12): 82-86.
- [15] 曾政, 张玉青, 方茜. 乳腺钼靶X线联合MRI在触诊阴性乳腺癌诊断中的临床价值[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(1): 71-72.
- [16] 胡隽, 高文洁, 杨诚. 磁共振环形强化征与乳腺癌早期复发的相关性[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(9): 107-109, 116.

(收稿日期: 2023-08-31)

(校对编辑: 翁佳鸿)