

论 著

CT检查对乳腺癌AKRIC3表达水平评估的作用及相关临床意义探讨*

邓学坤^{1,*} 宋晶晶² 熊伟²
刘肖³ 赵辉¹ 张利霞¹

1.唐山市工人医院CT室

2.唐山市人民医院放化七科

3.唐山市人民医院内分泌科

(河北唐山 063000)

【摘要】目的 研究CT检查对乳腺癌细胞AKRIC3表达水平评估的作用及相关临床意义；**方法** 研究对象选取2021年至2023年我院收治的145例乳腺癌患者，检测患者癌组织和癌旁组织的AKRIC3表达水平，比较不同病理特征及CT影像学特征乳腺癌患者的AKRIC3表达水平，采用多因素logistic回归分析乳腺癌AKRIC3表达水平的CT影像学特征影响因素。**结果** 乳腺癌癌组织的AKRIC3阳性表达率显著高于癌旁组织，差异有统计学意义($P<0.05$)；病理类型为浸润性、雌激素受体阳性、TNM分期III~IV期、肿瘤最长径 ≥ 2 cm、形状不规则、增强方式不均匀、有淋巴结转移乳腺癌患者的AKRIC3阳性表达率明显高于病理类型为非浸润性、雌激素受体阴性、TNM分期I~II期、肿瘤最长径 < 2 cm、形状类圆形、增强方式不均匀、无淋巴结转移乳腺癌患者，差异有统计学意义($P<0.05$)；肿瘤直径 ≥ 2 cm、增强方式不均匀以及有淋巴结转移是CT评估乳腺癌AKRIC3表达水平的影响因素($P>0.05$)。**结论** CT能够间接反映乳腺癌组织中AKRIC3高表达状况，其中肿瘤直径 ≥ 2 cm、增强方式不均匀以及有淋巴结转移是CT评估乳腺癌AKRIC3表达水平的影响因素。

【关键词】 CT；乳腺癌；AKRIC3；
表达水平；病理特征

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【基金项目】 河北省医学科学研究课题
(20221810)；
唐山市人才项目
(A202120017)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.03.033

The Role of CT Examination on the Assessment of Breast Cancer AKRIC3 Expression Level and Its Related Clinical Significance*

DENG Xue-kun^{1,*}, SONG Jing-jing², XIONG Wei², LIU Xiao³, ZHAO Hui¹, ZHANG Li-xia¹.

1. CT Room of Tangshan Workers' Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

2. Department 7 of Radiology and Chemistry, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

3. Endocrinology Department of Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

ABSTRACT

Objective To study the effect of CT on the evaluation of AKRIC3 expression level of breast cancer cells;

Methods To select 145 breast cancer patients admitted to our hospital from 2021 to 2023, to detect the AKRIC3 expression level of cancer tissues and adjacent tissues, to compare the AKRIC3 expression level of patients with different pathological characteristics and CT imaging characteristics, and to analyze the CT imaging characteristics of AKRIC3 expression level of breast cancer by multivariate logistic regression. **Results** AKRIC3 positive expression in breast cancer tissues than adjacent tissues, The difference was statistically significant ($P<0.05$); Pathological type were invasive, estrogen receptor positive, TNM stage ~ stage, tumor longest diameter 2cm, irregular shape, uneven enhancement mode, AKRIC3 positive expression rate of patients with lymph node metastasis was significantly higher than pathological type were non-invasive, estrogen receptor negative, TNM stage I~, longest tumor diameter < 2 cm, Round shape, heterogeneous enhancement mode, and breast cancer patients without lymph node metastasis, The difference was statistically significant ($P<0.05$); Tumor diameter of 2cm, uneven enhancement mode, and presence of lymph node metastasis were the factors influencing the AKRIC3 expression level of breast cancer as assessed by CT ($P>0.05$). **Conclusion** CT can indirectly reflect the high expression of AKRIC3 in breast cancer tissues, in which the tumor diameter of 2cm, uneven enhancement mode and lymph node metastasis are the influencing factors of AKRIC3 expression level in breast cancer assessed by CT.

Keywords: CT; Breast Cancer; AKRIC3; Expression Level; Pathological Features

乳腺癌是女性最常见的癌症和第二大癌症死亡原因，其发病及进展与激素水平存在密切关系。AKRIC3是醛酮还原酶(AKR)家族中的一员，是雌激素、雄激素、孕激素等甾体化合物代谢的关键调节因子^[1]。其中在乳房中，AKRIC3可通过催化或还原活性增加雌激素水平，并使雌激素受体广泛活化，对乳腺癌的激素依赖性有着重要影响^[2]。研究发现，AKRIC3在乳腺癌中多呈过表达状态，具有促进肿瘤生长、提高肿瘤侵袭性等作用，与患者预后有关^[3]。因此，快速准确的评估乳腺癌AKRIC3表达水平，对提高临床诊治效果有着较大潜在价值。CT是乳腺癌诊断及预测治疗反应的常用工具。近年来有研究发现，CT用于确定KI-67、EGFR等乳腺癌相关分子标志物的表达状态表现出了接近于免疫组化检测的性能，且作为一种非侵入性方法，更容易被患者所接受^[4-5]。本研究，将通过CT检查对乳腺癌AKRIC3表达水平进行评估，旨在为临床提供参考，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象选取2021年至2023年我院收治的145例乳腺癌患者，年龄24~65岁，平均(56.42±8.24)岁。

纳入标准：所有患者均符合《中国抗癌协会乳腺癌相关诊治指南与规范(2017版)》中的乳腺癌相关诊断部标准^[6]，并经病理检查确诊；所有患者均在术前2周完善CT检查；均为首诊乳腺癌患者，未接受放疗、化疗、激素等相关肿瘤治疗；均知情同意。排除标准：合并宫颈癌、卵巢癌等其他肿瘤；妊娠期或哺乳期女性；合并心肝肾肺等器官障碍，以及凝血功能异常、认知障碍、言语交流障碍等疾病；CT图像质量欠佳。

1.2 检查方法

1.2.1 CT检查 患者取仰卧位在屏气状态下中使用东芝Aquilion One 640 CT扫描仪(东芝公司)进行常规CT扫描，扫描范围自锁骨上区至乳房下缘，参数设置如下管电压：120 kV、管电流：250mA、层厚和层间距：均5.0mm，螺距0.95。而后使用高压注射器向肘部静脉注射碘海醇进行增强CT扫描。完成后，以病灶为中心进行多平面重建和薄层重建，将图像上传至工作站，由2名具有15年以上工作经验的影像学医师进行判读，主要观察内容包括肿瘤最长径(≥ 2 cm, < 2 cm)，形状(类圆形、不规则)、边缘(清楚、不清楚)、钙化(有、无)、增强方式(均匀、不均匀)、淋巴结转移(有、无)。

1.2.2 AKRIC3检查 采用免疫组化染色法进行检测。将石蜡包埋的组织切片(4 μ m)在二甲苯中脱蜡，用乙醇洗涤，再水化，然后用新鲜的3%(v/v)H₂O₂孵育10分钟以消除内源性过氧化物酶活性。用蒸馏水冲洗后，切片用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤三次，每次5分

【第一作者】邓学坤，男，主治医师，主要研究方向：医学影像学。E-mail: 99084787@qq.com

【通讯作者】邓学坤

钟, 然后与10%(v/v)普通山羊血清(用PBS稀释)在室温下孵育20分钟。将切片与一抗AKR1C3抗体(购自美国Sigma-Aldrich公司)在37°C孵育1.5h, 然后与HRP标记的二抗在37°C孵育30分钟。随后, 切片用3,3-二氨基联苯胺(DAB)染色5-10分钟, 并用苏木精复染。由2位病理医师使用常规光学显微镜独立评估染色切片, 根据阳性细胞率将≤5%判定为阴性, >5%判定为阳性^[7]。

1.3 观察指标 (1)乳腺癌癌症组织及癌旁组织中AKRIC3表达水平; (2)不同病理特征及CT影像学特征乳腺癌患者的AKRIC3表达水平; (3)乳腺癌AKRIC3表达水平的CT影像学特征影响因素分析。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件进行数据处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用t检验; 计数资料以[例(%)]表示, 组间比较采用 χ^2 检验。多因素采用logistic分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌不同组织中AKRIC3表达水平比较 乳腺癌癌症组织的AKRIC3阳性表达率显著高于癌旁组织, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 乳腺癌不同组织中AKRIC3表达水平比较[例(%)]

分组	例数	AKRIC3表达水平	
		阳性表达	阴性表达
癌症组织	145	118(81.38)	27(18.62)
癌旁组织	145	33(22.76)	112(77.24)
χ^2		99.835	
P		<0.001	

2.2 不同病理特征及CT影像学特征乳腺癌患者的AKRIC3表达水平比较 典型病例分析结果显示, 肿瘤直径较小、无淋巴结转移的浸润性导管癌患者(图1-2)AKRIC3呈阴性表达, 肿瘤肿瘤直径较大、有淋巴结转移者AKRIC3早阳性表达(图3-4)。浸润性、雌激素受体阳性、TNM分期III~I期、肿瘤最长径>2cm、形状不规则、增强方式不均匀、有淋巴结转移的AKRIC3阳性表达率明显高于病理类型为非浸润性、雌激素受体阴性、TNM分期I~I期、肿瘤最长径<2cm, 形状类圆形、增强方式不均匀、无淋巴结转移乳腺癌患者, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

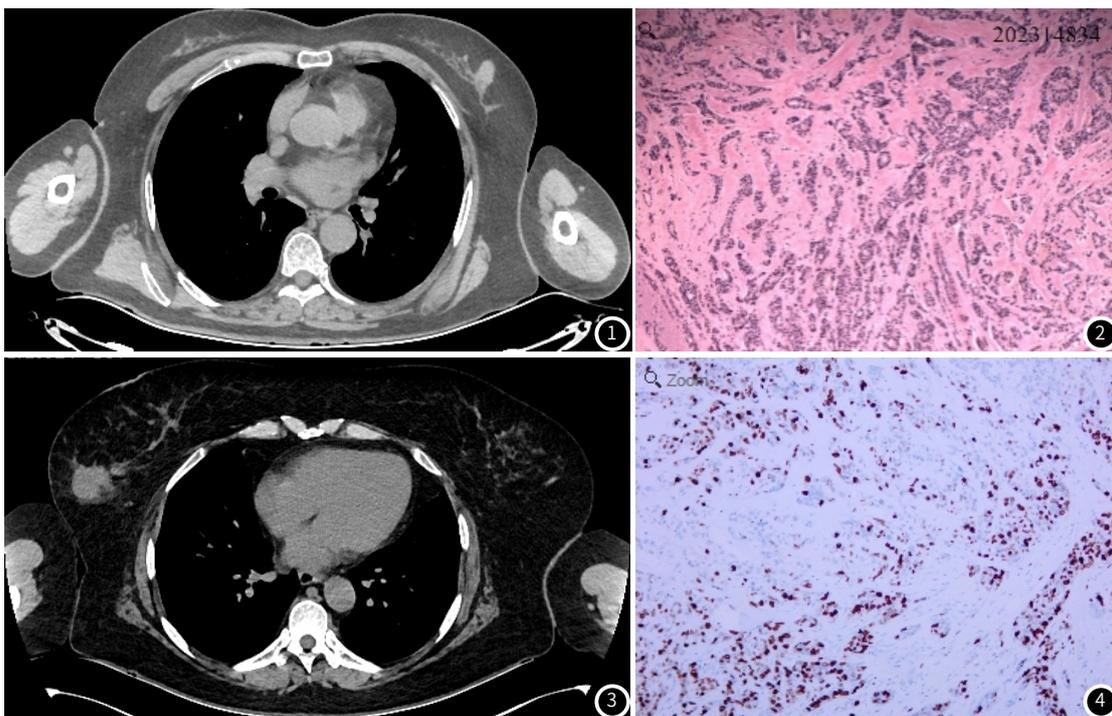


图1-图2 同一患者图像, CT显示肿瘤大小1.4cm×1.2cm(图1)。病理证实为浸润性导管癌, 无淋巴结转移(图2)。
图3-图4 同一患者图像, CT显示肿瘤大小3.3cm×2.8cm(图3)。病理证实为浸润性导管癌, 有淋巴结转移(图4)。

表2 不同病理特征及CT影像学特征乳腺癌患者的AKRIC3表达水平比较[例(%)]

临床病理特征	类别	例数	AKRIC3表达水平		χ^2	P	TNM分期(期)	AKRIC3表达水平		χ^2	P		
			阳性表达	阴性表达				阳性表达	阴性表达				
年龄(岁)	≥60	90	74(82.22)	16(17.78)	0.113	0.739	I~II	84	57(67.85)	27(32.48)	6.307	0.012	
	<60	55	44(80.00)	11(20.00)			III~IV	71	61(85.92)	10(14.08)			
病理类型	浸润性	53	48(84.91)	5(15.09)	4.652	0.031	肿瘤最长径(cm)	≥2	91	80(87.91)	11(12.09)	6.882	0.009
	非浸润性	92	70(76.07)	22(23.93)			<2	54	38(70.37)	16(29.63)			
病理分化程度	低分化	58	41(70.68)	17(29.32)	0.508	0.476	形状	类圆形	50	30(60.00)	20(40.00)	23.029	<0.001
	中高分化	87	77(88.61)	10(11.39)			不规则	95	88(92.63)	7(7.37)			
雌激素受体	阳性	77	69(89.61)	8(10.39)	7.341	0.007	边缘	清楚	52	38(73.08)	14(26.92)	1.184	0.178
	阴性	68	49(72.06)	19(27.94)			不清楚	97	80(82.47)	17(17.53)			
孕激素受体	阳性	92	79(85.87)	13(14.13)	3.349	0.067	钙化	有	33	25(75.76)	8(24.24)	0.891	0.345
	阴性	53	39(73.58)	14(26.42)			无	112	93(83.04)	19(16.96)			
人表皮因子受体-2	高表达	29	20(68.97)	9(31.03)	3.686	0.055	增强方式	均匀	40	28(70.00)	12(30.00)	4.720	0.030
	低表达	116	98(84.48)	18(15.52)			不均匀	105	90(85.71)	15(14.29)			
							淋巴结转移	有	50	47(94.00)	3(6.00)	8.002	0.005
							无	95	71(74.74)	24(25.26)			

2.3 乳腺癌AKRIC3阳性表达的CT影像学特征影响因素分析 以乳腺癌患者AKRIC3是否阳性表达作为自变量,将有意义的CT影像学特征作为因变量纳入多因素logistic回归分析。结果显示肿瘤直径 $\geq 2\text{cm}$ 、增强方式不均匀以及有淋巴结转移是CT评估乳腺癌AKRIC3表达水平的影响因素($P>0.05$)。见表3。

表3 乳腺癌AKRIC3阳性表达的CT影像学特征影响因素分析

因素	β 值	SE值	Wald值	P值	OR值	95%CI
肿瘤直径 $\geq 2\text{cm}$	0.532	0.180	8.735	0.003	1.702	1.196~2.422
增强方式不均匀	0.666	0.214	9.685	0.002	1.946	1.280~2.961
有淋巴结转移	0.540	0.227	5.659	0.017	1.716	1.020~2.678

3 讨论

近年来,乳腺癌的发病率呈现出一定增长之势,现已成为严重影响女性生命健康的首要癌症之一。性类固醇激素水平升高已被证明与乳腺癌风险增加有关^[8]。其中研究^[9-10]发现,雌激素对女性乳房发育及乳腺功能起着主要影响,在乳腺癌肿瘤生长及进展中起着主导作用,雄激素可通过直接或作为芳香化酶底物转化为雌激素后刺激乳腺癌的生长,黄体酮可刺激乳腺细胞增殖介导乳腺癌的发生。鉴于乳腺癌的激素依赖性,对相关分子标志物表达进行检测,探寻出潜在药物治疗靶点,从而优化乳腺癌诊疗受到了临床高度关注。

AKR是广泛存在于肝脏、乳房和肾脏的一种酶,能够参与人体糖、类固醇、前列腺素等重要代谢过程。AKR1C3属于AKR家族,具有 3α -羟基类固醇脱氢酶、 17β -羟基类固醇脱氢酶和11-酮前列腺素还原酶活性^[11],可将睾酮、雌酮(弱雌激素)转化为 17β -雌二醇(强效雌激素),引起雄激素受体和雌激素受体的反式活化,还可强力催化黄体酮、前列腺素等其他关键类固醇激素的转化^[12]。AKR1C3的存在已在多种类固醇依赖性细胞中被发现^[13],包括尿路上皮、肾小管上皮和子宫内膜细胞,其表达失调也已在多种类型的癌症中得到证实,包括乳腺癌、肺癌、前列腺癌和肾母细胞瘤,是导致肿瘤细胞增殖的高危因素^[14]。因此,众多专家认为,AKR1C3与激素依赖性癌症有着密切关系,采取AKR1C3相关抑制剂对于治疗此类癌症可能有着重要意义^[15]。

本研究结果显示,乳腺癌癌症组织中的AKR1C3阳性表达率显著高于癌旁组织,这提示AKR1C3在乳腺癌中呈高表达状态。进一步对不同病理特征患者AKR1C3表达水平进行分析,结果显示病理类型为浸润性、雌激素受体阳性、TNM分期III~IV期乳腺癌患者的AKR1C3阳性表达率要明显高于浸润性、雌激素受体阴性、TNM分期I~II期患者,提示AKR1C3异常表达可能参与了乳腺癌的恶化过程。有研究发现,在乳腺癌中,高水平表达AKR1C3可能催化4-雄烯-3,17-二酮还原为睾酮,睾酮可由芳香化反应转化为 17β -雌二醇,促进乳腺癌肿瘤细胞的增殖、侵袭^[16]。结合上述分析,临床应重视乳腺癌AKR1C3高表达的评估,以及早掌握患者病情进展,并尝试开发AKR1C3抑制剂疗法,以使患者更多获益。

目前,AKR1C3的检测主要使用免疫组化染色法进行,但限制条件较多,且具有一定的创伤和时间滞后性。CT常用于快速清晰的胸部体积成像,是乳腺癌诊断和分期判断的主要方法^[17]。本研究尝试使用CT影像学特则对乳腺癌AKR1C3进行评估,结果显示肿瘤最长径 $\geq 2\text{cm}$ 、形状不规则、增强方式不均匀、有淋巴结转移乳腺癌患者的AKRIC3阳性表达率明显高于肿瘤最长径

$< 2\text{cm}$,形状类圆形、增强方式不均匀、无淋巴结转移患者,提示CT图像上肿瘤直径、形状、淋巴结转移等宏观变化能够一定程度上间接反映乳腺癌组织中AKRIC3表达情况。进一步研究结果显示,肿瘤直径 $\geq 2\text{cm}$ 、增强方式不均匀以及有淋巴结转移是CT评估乳腺癌AKRIC3表达水平的影响因素。乳腺癌发生及发展过程中常伴随着AKRIC3的高表达,以及CT恶性征象的出现,这两种变化存在着联系,通过优化CT影像学特征组合对临床乳腺癌AKRIC3表达的评估工作的开展有着积极意义。

综上所述,CT能够间接反映乳腺癌组织中AKRIC3高表达状况,其中肿瘤直径 $\geq 2\text{cm}$ 、增强方式不均匀以及有淋巴结转移是CT评估乳腺癌AKRIC3表达水平的影响因素。但本研究纳入样本较少,相关结论还有待进一步扩大研究论证。

参考文献

- [1] 林桂涵,陈炜越,陈春妙,等.双能量CT定量参数联合常规CT特征模型的构建及其在浸润性乳腺癌Ki-67表达水平评估中的应用[J].中华医学杂志,2022,102(23):7.
- [2] Melone V, Salvati A, Brusco N, et al. Functional relationships between long non-coding RNAs and estrogen receptor alpha: a new frontier in hormone-responsive breast cancer management[J]. Int J Mol Sci, 2023; 24(2):1145.
- [3] 刘淑玲,王玉,张笑,等. IVIM定量参数与乳腺癌Ki67表达的相关性研究及其诊断评估[J].医学影像学杂志,2022(005):032.
- [4] Bodapati S, Abraham P, Chen A, et al. 18F-FES PET/CT Improves the detection of intraorbital metastases in estrogen-receptor-positive breast cancer: two representative cases and review of the literature[J]. Tomography, 2022; 8(2):1060-1065.
- [5] Ma Y, Brown PM, Lin DD, et al. 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase 13 deficiency does not protect mice from obesogenic diet injury[J]. Hepatology, 2021; 73(5):1701-1716.
- [6] 陈澜著,傅建梅,程勇,等. 双层探测器光谱CT评估乳腺癌患者免疫组化表达的价值[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(12): 7.
- [7] 王硕,辛宇强,彭飞,等. 动态增强磁共振成像影像学参数联合CD55基因表达在乳腺癌预后评估中的效能研究[J]. 中国医学装备, 2022, 19(11): 74-78.
- [8] 张国平,陈小龙,杨传盛,等. HER-2, Ki-67及CD147在乳腺癌中的表达及对病情进展和预后生存的评估[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(6): 5.
- [9] 卜亚军,马思芬,罗桃艳. B7同源体6在乳腺癌中的表达及对患者免疫治疗疗效和预后的评估价值[J]. 癌症进展, 2021, 19(11): 5.
- [10] Detlefsen AJ, Wangtrakuldee P, Penning TM. Characterization of the major single nucleotide polymorphic variants of aldo-keto reductase 1C3 (type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase) [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2022; 221: 106121.
- [11] Hu Y, Wang Y, Cai TT, et al. Short-time intensive insulin therapy upregulates 3 beta- and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase levels in men with newly diagnosed T2DM[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022; 13: 894743.
- [12] Asangani I, Blair IA, Van Duyne G, et al. Using biochemistry and biophysics to extinguish androgen receptor signaling in prostate cancer[J]. J Biol Chem, 2021; 296: 100240.
- [13] Detlefsen AJ, Wangtrakuldee P, Penning TM. Characterization of the major single nucleotide polymorphic variants of aldo-keto reductase 1C3 (type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase) [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2022, 221: 106121.
- [14] Park S, Song CS, Lin CL, et al. Inhibitory interplay of SULT2B1b sulfotransferase with AKR1C3 aldo-keto reductase in prostate cancer[J]. Endocrinology, 2020, 161(2): bqz042.
- [15] 尹剑桥,李午生,刘彩刚,等. 18F-FDG PET/CT对乳腺癌随访疗效的评估及与Ki67和COX-2表达相关性的研究[J]. 中国医学装备, 2021, 18(7): 5.
- [16] 马焯,李峰,张双,等. 动态增强磁共振成像在乳腺癌诊断中的临床价值及联合Her-2和Ki-67检测对其预后评估的价值研究[J]. 中国医学装备, 2022(3): 19.

(收稿日期: 2024-01-14)

(校对编辑: 赵望淇)