

论 著

浸润性导管癌MRI形态学表现与特异性受体表达的相关性研究

新疆医科大学附属肿瘤医院MR室

(新疆 830011)

刘妹邑 刘 艳

【摘要】目的 探讨乳腺癌的MRI表现与ER、PR、HER-2水平之间的关系。**方法** 选取97例手术病理证实为浸润性导管癌的患者，术前均行乳腺常规MRI扫描。分析乳腺癌的MR毛刺、分叶征与ER、PR、HER-2表达的相关性。采用卡方检验， $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。**结果** 在97例浸润性导管癌患者中，有毛刺组的ER、PR、HER-2阳性表达率高于无毛刺组的ER、PR、HER-2的阳性率，经统计学分析差异有统计学差异($P < 0.05$)；有分叶组的PR阳性表达率低于无分叶组的PR阳性表达率。有分叶组的ER、HER-2阳性表达率高于无毛刺组的ER、HER-2表达率，其中，分叶征与HER-2表达经统计学分析有显著性差异($P < 0.05$)。**结论** ER、PE、HER-2的表达与浸润性导管癌的毛刺征有关，HER-2的表达与分叶征相关；乳腺癌的MRI表现有一定的特征，其与乳腺癌各生物学指标密切相关，在一定程度上可为临床治疗方法的选择提供参考。

【关键词】 乳腺癌；激素；免疫组织化学；磁共振成像

【中图分类号】 R737.9；R445.2

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.12.014

通讯作者：刘 艳

Correlation between Morphological Features of MRI and Specific Receptor Expression in Invasive Ductal Carcinoma

LIU Shu-yi, LIU Yan. MR Room, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830011, China

[Abstract] Objective To investigate the MRI feature of invasive ductal carcinoma (IDC) in correlation with the expressions of ER, PR and HER-2. **Methods** A total of 97 patients with histologically confirmed IDC were enrolled in this study. Conventional MRI was performed on all patients before surgery. The relationships among MRI features (spicule sign and lobulation sign) and expressions of ER, PR and HER-2 were analyzed. Statistical analysis was performed using chi-square test with statistical significance defined as $P < 0.05$. **Results** The tumors with speculated margins had higher expression levels of ER, PR and HER-2 than tumor with spiculation ($P < 0.05$). There were also relative lower expression levels of PR in tumors with lobulation than tumors without lobulation ($P < 0.05$) whereas tumor with lobulated margins had higher expression levels of ER and HER-2 than tumor without lobulation ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of ER, PE and HER-2 is related to the burr sign of infiltrating ductal carcinoma, and the expression of HER-2 is related to lobulated sign. It has important clinical significance for the comprehensive evaluation of the degree of malignancy of breast cancer.

[Key words] Breast Cancer; Hormone; Immunohistochemistry; Magnetic Resonance Imaging

乳腺MRI对乳腺癌患者治疗方案制定的指导意义明显优于乳腺X线摄影及超声检查^[1]，被认为是对于乳腺病变敏感率最高的影像学手段。而不同的免疫组化指标能解释乳腺癌发生发展的生物学进程及对放疗的敏感程度。近年来乳腺癌MR表现与生物学因子之间的相关性研究增多，但由于检测手段及诊断医师的差异，研究结果不一。本文就乳腺癌MR表现与乳腺癌常见的生物学因子间的相关性进一步探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015~2016年新疆肿瘤医院收治的97名女性浸润性导管癌患者作为研究对象。年龄在40~70岁之间，中位数42岁。满足以下条件：1、磁共振扫描前未经过侵入性检查及放疗、化疗等。2、术前图像清晰，无伪影，符合诊断需求。术后病理结果、免疫组化资料完整。

1.2 检查方法 患者取卧位，MRI检查：采用GE1.5TTwinSpeed with Excite 超导型MR扫描仪，患者俯卧于专用的乳腺线圈上，双乳自然悬垂于线圈洞穴内。扫描序列包括：轴位T1WI、STIR、DWI，T2WI压脂矢状位；动态增强扫描(DCE-MRI)：用VIBRANT 压脂矢状位扫描，扫描参数TR/TE=4.6ms/2.2ms，反转角15°，NEX1，FOV22cm，矩阵288×160，层厚3mm。增强扫描前采集蒙片，对比剂采用Gd-DTPA，剂量为0.2mmol/Kg，高压注射剂静脉团注，速率为2.5mL/s，双倍剂量生理盐水等速冲洗，然后以每个时相60s的时间连续采集9个时相动态增强图像。

1.3 图像处理及分析 2位MRI医师采用盲法对图像进行诊断。

采用乳腺影像报告和数据系统(BI-RADS)进行随机独立分析,如2人评价结果不同以讨论方式进行统一。乳腺癌的边缘轮廓在脂肪抑制序列显示较佳,尤其是FST1WI。

1.4 乳腺标本采集及染色 术前预先在乳腺上作好标记,于手术当天采集新鲜的乳腺癌组织标本。采集后的组织块经10%甲醛溶液固定、组织脱水、二甲苯透明、石蜡包埋后,分别行HE染色和免疫组织化学染色。

1.5 统计学处理 使用SPSS23.0统计学软件进行统计学分析。统计方法采用配对设计资料的 χ^2 检验、四格表的Fisher确切概率法。结果均以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

HER-2状态在浸润性导管癌中的表达:HER-2阳性50例(51.4%),其中毛刺征29例(57%),边缘有分叶26例(52%)。

ER、PR状态在浸润性导管癌中的表达:ER阳性者48例(49.5%),其中毛刺者27例(56.3%),边缘有分叶者28(58.3%)。PR阳性者52例(53.6%),其中毛刺者29例(58%),有分叶者26例(52%)。在有毛刺征患者中,ER状态与PR状态同步性较高。在42例毛刺征中,有28例(66.7%)PR阳性者,其中27例(62.3%)ER阳性。而在15例(35.6%)ER阴性的毛刺征例数中,有14例PR阴性者。

统计学结果:表1所示,浸润性导管癌在MR表现中的毛刺征与ER、PR、HER-2的状态均有统计学意义。与多数报道结论一致。而分叶征仅仅与HER-2有相关性,与多数报道均不一致。

3 讨论

有研究证明,毛刺征在影像学上表示为自肿瘤边缘向周围组织呈放射状伸展的索条,通常被认为肺癌预后较差的恶性征象^[2],但它与浸润性导管癌的预后是否存在相关性仍有争议,黄述斌、侯永微^[3]等人认为毛刺征的形成是由于肿瘤细胞向周围间质组织浸润,导致瘤周间质反应,比如肿瘤边缘的小导管增生及周围的间质组织扭曲形成毛刺。在本研究中,毛刺征与ER、PR、HER-2均有相关性,表明毛刺征与肿瘤的恶性程度相关,推测是由癌细胞浸润所致。在Han M等^[4]的回归分析中发现,乳腺癌边缘毛刺与边缘强化的ER阴性、PR阴性肿瘤有独立相关性($P < 0.023$, $P < 0.001$),即毛刺状边缘的乳腺癌,ER和PE阴性者较多。推测毛刺征在病理组织学上作为一种早期保护性机制可导致瘤周间质反应,提示乳腺癌的毛刺征对临床治疗方案的制订有指导作用。但Youk JH^[5]研究发现,有毛刺征的肿瘤与边缘光滑的肿瘤相比,ER阳性率更高,且

内分泌治疗效果较好,提示肿瘤具更低的侵袭性行为。部分学者李美莺^[6]、马少君^[7]、石峰^[8]认为乳腺癌毛刺征与ER阳性相关,亦可是单纯的导管增生和间质组织增生,提示出现毛刺征的肿瘤预后良好。以上研究从病理上解释认为:恶性程度高的乳腺癌,细胞外基质内富含透明质酸,容易引起周围正常组织的炎性渗出反应,肿瘤范围比较局限;而病理分级低的乳腺癌细胞疏松,细胞外基质内富含胶原蛋白,引起周围正常组织纤维增生性反应,从而容易出现毛刺状边缘。出现毛刺征的肿瘤PR阳性程度低,且内分泌治疗效果较差^[9]。

这种结果的差别可能由于ER α /ER β 的不同导致,ER β 于1996年被发现,其在80%以上的正常乳腺上皮中有表达,也是乳腺间质中主要的雌激素受体亚型^[10],可抑制乳腺癌细胞的生长。Paech K^[11]等表示ER β 的强度分数在癌旁组织、导管内原位癌、浸润性导管癌中依次降低,提示ER β 可能是正常乳腺组织的协同保护因素。Wu WF等学者研究指出ER β 可抑制ER α 转录活性,降低ER α 阳性细胞对雌二醇的敏感

表1 浸润性导管癌MR表现与HER-2、HR、ER相关性

Gender	MR features	+	-	χ^2	P
HER-2	spicule sign	29	13	9.084	0.003*
	No spicule sign	21	34		
PR	spicule sign	28	14	5.079	0.024*
	No spicule sign	24	31		
ER	spicule sign	27	15	6.492	0.011*
	No spicule sign	21	34		
HER-2	Lobulated sign	26	19	1.305	0.253
	No Lobulated sign	24	28		
PR	Lobulated sign	25	20	0.128	0.721
	No Lobulated sign	27	25		
ER	Lobulated sign	28	17	5.448	0.020*
	No Lobulated sign	20	32		

Note: $P < 0.05$ indicates that the study is statistically significant

性,提示ER β 可能是乳腺癌的一个协调保护因素^[12-14]。HER-2定位于人类染色体17q21区,其基因高表达者恶性程度高,复发率高,生存期短,是乳腺癌预后的独立指标^[15]。本研究证实,HER-2表达与毛刺征密切相关。

分叶征是指肿瘤表面轮廓高低不平,被纤维间隔分为多个弧形。HER-2是人类原癌基因,其扩增与蛋白过度表达密切相关,是一个强大的有攻击性行为的预后标志物。在本研究中HER-2与分叶征有相关性($P=0.02$),与李建灵^[16]等人结果不符。分叶征的形成有多种原因,比如肿瘤增长速度较快、纤维间隔阻挡、病灶相互重叠。Stefano R^[17]则认为由于癌细胞在早期便呈多中心生长,向周围浸润后又相互融合。与左玮玮^[18]研究结果相近,但其研究中有分叶征组的Her-2阳性表达率要低于无分叶征组,且有负相关性,与本研究有差异。

综上所述,浸润性导管癌的毛刺征象与ER、PR、HER-2有相关性,与乳腺癌预后程度有研究价值,但是Her-2与分叶征的相关性有待进一步研究。

参考文献

[1] 秦甫. 乳腺钼靶、超声弹性成像与MRI临床用于诊断乳腺癌的随机对照分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(1): 66-68.
 [2] 朱辉严, 谏力群, 许平, 等. 乳腺癌DCE-MRI影像表现与VEGF、Her-2表达水平的关系研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(6): 72-75.
 [3] 黄述斌, 侯永微, 李松梅, 等. 乳腺癌

组织及间质浸润淋巴细胞中PD-L1的表达及其意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(1): 63-67.

- [4] Han M, Kim T H, Kang D K, et al. Prognostic role of MRI enhancement features in patients with breast cancer: value of adjacent vessel sign and increased ipsilateral whole-breast vascularity[J]. *Ajr American Journal of Roentgenology*, 2012, 199(4): 921-928.
 [5] Youk J H, Son E J, Chung J, et al. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes[J]. *European Radiology*, 2012, 22(8): 1724.
 [6] 李美莺, 吴阳, 夏寅娟, 等. 乳腺癌超声数据分级系统与雌激素受体、孕激素受体、原癌基因的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(1): 103-105.
 [7] 马少君, 刘延梅, 张月浪, 等. ER阴性原发性乳腺癌HER-2过表达与X线表现及临床特征相关分析[J]. 实用放射学杂志, 2017, 33(1): 51-54.
 [8] 石峰, 高阳, 牛广明. 乳腺癌磁共振动态增强扫描恶性征象分析[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(2): 262-265.
 [9] 郭德阳, 陈雷, 王劲松, 等. 芳香化酶抑制剂用于绝经后激素依赖性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗效果的Meta分析[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(7): 781-786.
 [10] Roger P, Sahla M E, Makela S, et al. Decreased expression of estrogen receptor beta protein in proliferative preinvasive mammary tumors[J]. *Cancer Research*, 2001, 61(6): 2537-2541.
 [11] Paech K, Webb P, Kuiper G G, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites[J]. *Science*, 1997, 277(5331): 1508-1510.
 [12] Wu W F, Maneix L, Insunza J, et al. Estrogen receptor β , a regulator of androgen receptor signaling in the mouse ventral prostate[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(19): E3816.
 [13] Farinha Antunes, Inês, Aren Waarde, van, Rudi Dierckx, et al. Synthesis and Evaluation of the Estrogen Receptor β -Selective Radioligand 2-18F-Fluoro-6-(6-Hydroxynaphthalen-2-yl) Pyridin-3-ol: Comparison with 16 α -18F-Fluoro-17 β -Estradiol[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58.
 [14] Deng F, Li M, Shan W L, et al. Correlation between epidermal growth factor receptor mutations and the expression of estrogen receptor- β in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Oncology Letters*, 2017, 13(4): 2359.
 [15] Boisserie-Lacroix M, Bullier B, Hurtevent-Labrot G, et al. Correlation between imaging and prognostic factors: Molecular classification of breast cancers[J]. *Diagnostic & Interventional Imaging*, 2014, 95(2): 227-233.
 [16] 李建灵, 殷浩, 廖珍, 等. 乳腺癌MRI表现与生物因子ER、PR、c-erbB-2、p53的相关性研究[J]. 实用放射学杂志, 2015(7): 1095-1099.
 [17] Stefano R, Agostara B, Calabrò M, et al. Expression levels and clinical-pathological correlations of HER2/neu in primary and metastatic human breast cancer[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004, 1028(1): 463.

(本文编辑: 谢婷婷)

【收稿日期】2018-02-06