

文章编号:1005-6947(2008)05-0436-04

· 乳腺外科专题研究 ·

乳腺癌钼靶 X 线钙化与 HER-2/neu 表达的关系及其意义

王晓¹, 陈连胜¹, 田斌¹, 孙涛¹, 金广超¹, 马国辉¹, 臧益秀¹, 孙靖中²

(1. 山东大学医学院济南市中心医院 乳腺外科, 山东 济南 250013; 2. 山东大学齐鲁医院 乳腺外科, 山东 济南 250012)

摘要:目的 探讨乳腺癌钼靶 X 线钙化与 HER-2/neu 表达的关系及其临床意义。方法 分析 152 例乳腺癌钼靶 X 线片的钙化特点;并将切除的肿瘤标本行 HER-2/neu 检测,分析钼靶 X 线钙化特征与 HER-2/neu 表达之间的关系。**结果** 乳腺癌钼靶 X 线钙化组 HER-2/neu 过度表达率高于无钙化组(61.6% vs. 35.4%)($P < 0.01$);在 73 例钙化中,以钙化伴随毛刺征为主要表现者,HER-2/neu 过度表达率高于单纯钙化组($P < 0.05$)。根据钙化形态特征,蠕虫状钙化组 HER-2/neu 过度表达率明显高于非蠕虫状钙化组($P = 0.01$)。钼靶 X 线钙化簇最大径 ≥ 25 mm 者,多在 HER-2/neu 过度表达组($P < 0.05$),而钙化颗粒数 ≤ 20 枚/ cm^2 者,多在 HER-2/neu 阴性表达组($P < 0.01$)。**结论** 乳腺癌钼靶 X 线钙化与 HER-2/neu 过度表达关系密切,可为乳腺癌治疗策略的制定和预测预后提供参考。 [中国普通外科杂志,2008,17(5):436-439]

关键词: 乳腺肿瘤/放射摄影术;乳房 X 线摄影术;钙化;HER-2/neu

中图分类号:R 737.9

文献标识码:A

Correlation between mammographic calcifications and HER-2/neu overexpression in breast carcinoma

WANG Xiao¹, CHEN Liansheng¹, TIAN Bin¹, SUN Tao¹, JIN Guangchao¹, MA Guohui¹, ZANG Yixiu¹, SUN Jingzhong²

(1. Department of Breast Cancer, Jinan Central Hospital, Shandong University Medical School, Jinan 250013, China; 2. Department of Breast Cancer, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract: Objective To evaluate the correlation between mammographic calcifications and HER-2/neu overexpression in breast carcinomas (BC) and its clinical significance. **Methods** A retrospective study of preoperative mammograms in patients with breast carcinoma, and immunohistochemical staining of excised tumor specimens was carried out by using monoclonal antibody against HER-2/neu in 152 patients with BC to evaluate the correlation of mammographic calcifications with HER-2/neu overexpression. **Results** There was a significant correlation between mammographic calcifications and HER-2/neu overexpression ($P < 0.01$). In the 73 cases of carcinoma with calcifications on mammography, HER-2/neu overexpression was statistically higher in calcifications associated spiculated mass than in simple calcifications ($P < 0.05$). According to morphologic aspects of calcifications, vermicular calcifications were more common in carcinomas with HER-2/neu overexpression than in those without HER-2/neu overexpression ($P = 0.01$). The carcinomas with calcifications ≥ 25 mm in diameter were much more commonly associated with HER-2/neu overexpression ($P < 0.05$), whereas the number of calcifications less than 20/ cm^2 was more common in

收稿日期:2007-05-30; 修订日期:2007-11-15。

作者简介:王晓,男,山东大学医学院副教授,主要从事乳腺疾病方面的研究

通讯作者:孙靖中 E-mail: sjzyx@yahoo.cn

HER-2/neu negative expression ($P < 0.01$). **Conclusions** Mammographic calcifications are significantly correlated with HER-2/neu overexpression and may offer reference for planning a therapeutic strategy and predicting prognosis of breast cancer. [Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17(5): 436-439]

Key words: Breast Neoplasms/radiogr; Mammography; Calcification; HER-2/neu

CLC number: R 737.9

Document code: A

HER-2/neu 基因过度表达预示乳腺癌的高侵袭性和转移性^[1-2], 但对其检测必须获得活组织标本, 因此探讨乳腺癌影像学特征与 HER-2/neu 基因异常表达的关系有重要的临床意义。约有 40% ~ 50% 的乳腺癌可呈现钼靶 X 线钙化^[3]。本文通过分析乳腺癌钼靶 X 线钙化特征与 HER-2/neu 基因表达的关系, 探讨从影像学角度间接判断乳腺癌恶性行为的可行性, 旨在为预测预后及临床治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本院乳腺外科 2003 年 6 月—2006 年 5 月接受钼靶 X 线检查、并经手术切除和病理证实的女性乳腺癌患者 152 例, 其中浸润性导管癌 121 例, 黏液腺癌 11 例, 导管原位癌 9 例, 浸润性小叶癌 6 例, 髓样癌 5 例。年龄 27 ~ 82 岁, 中位年龄 51 岁。乳腺癌伴腋窝淋巴结转移 101 例。TNM 分期: I 期 24 例, II 期 87 例, III 期 41 例。

1.2 乳腺钼靶 X 线检查

采用美国 Pan-Pacific 公司数字化乳腺钼靶 X 线摄影系统, 采取侧斜位 (MLO) 及轴位 (CC) 摄影。对常规摄影显示可疑者, 加局部放大摄影或其他体位摄影, 经计算机处理后的数字图像由 2 位有经验的影像科医师阅片。

1.3 乳腺癌钼靶 X 线特征及钙化形态

参照美国放射学会乳腺影像报告及数据系统 (Breast Image Reporting And Data System, BI-RADS)^[4] 阅片, 分析乳腺癌钼靶 X 线特征。根据有无钙化显示, 将患者分为钙化组和无钙化组; 钙化组又根据其伴随征象分为单纯钙化组和钙化伴随肿块组, 并根据肿块边缘毛刺征及“星芒”状征象, 设立钙化伴和未伴毛刺征组。将钙化形态分为: 蠕虫样钙化 (线样、棒状及分枝状等) 和非蠕虫样钙化 (点状、多形性及不规则颗粒状等) 两组。对于钙化分布特征, 则从钙化簇的最大分布直径 (≥ 25 mm 和 < 25 mm)、钙化颗粒数 (> 20 枚/cm² 和 ≤ 20 枚/cm²)、钙化簇的数量 (1 和 > 1) 及钙化的分布形态 (线状、三角状和其他类型) 等

方面进行分析。

1.4 HER-2/neu 蛋白检测

标本用 10% 缓冲福尔马林液固定, 常规石蜡包埋, 切片厚 5 μ m。切片脱蜡和水化后, 经 0.1% 胃蛋白酶消化 15 min, 抗原修复 30 min, 然后按免疫组织化学 SP 法操作。HER-2/neu 单克隆抗体购自福州迈新生物公司 (kit9708), 工作浓度为 1:100。HER-2/neu 阳性染色信号位于细胞膜, 显示为棕色颗粒。按照 FDA 推荐的 HercepTest 评分标准, $< 10\%$ 的癌细胞胞膜染色为 (-); $\geq 10\%$ 的癌细胞胞膜染色、染色间断分布且未环绕胞膜为 (+); $\geq 10\%$ 的癌细胞胞膜弱到中度阳性染色、染色连续且环绕整个胞膜为 (++) , $\geq 10\%$ 的癌细胞胞膜强阳性染色、染色连续且环绕整个胞膜为 (+++)。将 (-) 和 (+) 归为阴性表达, (++) 和 (+++) 为过度表达。

1.5 统计学处理

应用 SPSS10.0 统计学软件, 采用 Pearson χ^2 检验和 Fisher 确切概率法进行统计。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 乳腺癌钼靶 X 线钙化表现

本组 152 例乳腺癌患者中, 钼靶 X 线显示钙化 73 例 (图 1), 占 48.1%; 其中单纯钙化 43 例, 钙化合并肿块 30 例; 钙化合并肿块毛刺征 17 例, 无毛刺征 13 例; 无钙化表现 79 例, 占 51.9%。根据钙化分布特征, 钙化数目 ≤ 20 枚/cm² 者 30 例, > 20 /cm² 枚者 43 例; 钙化簇最大径 < 25 mm 者 34 例, ≥ 25 mm 者 39 例; 钙化簇数目为 1 者 52 例, 钙化簇 > 1 者 21 例; 钙化分布形态为线状或三角状 22 例, 其他类型 51 例; 蠕虫状钙化 17 例, 非蠕虫状钙化 56 例 (表 1)。

2.2 钼靶 X 线钙化与 HER-2/neu 蛋白表达的关系

钼靶 X 线钙化组 HER-2/neu 过度表达率高于无钙化组 ($P < 0.01$)。在钙化组中, 单纯钙化组的 HER-2/neu 过度表达率与钙化伴随肿块组相比, 差异无显著性 ($P > 0.05$); 而钙化伴随毛刺组 HER-2/neu 过度率高于单纯钙化组 ($P < 0.05$) (表 1)。

2.3 钼靶 X 线钙化形态、分布特征与 HER-2/neu 过度表达的关系

钼靶 X 线表现为蠕虫状钙化者,其 HER-2/neu 过度表达率较非蠕虫状钙化组升高 ($P=0.01$)。钙化最大径 ≥ 25 mm 者 HER-2/neu

过度表达率显著高于 < 25 mm 组 ($P < 0.05$); 而钙化颗粒数 ≤ 20 枚/ cm^2 者 HER-2/neu 表达过度率明显低于 > 20 枚/ cm^2 者 ($P < 0.01$)。钙化簇数目及钙化分布形态等因素与 HER-2/neu 表达无明显关系(表 1)。

表 1 乳腺癌钼靶 X 线钙化与 HER-2/neu 过度表达的关系

钙化特征	例数	HER-2/neu 过度表达(%)		χ^2 值	P 值
		有(%)	无(%)		
钙化					
有	73	45 (61.6)	28 (38.4)	10.43	<0.01
无	79	28 (35.4)	51 (64.6)		
钙化类型					
单纯钙化	43	26 (60.5)	17 (39.5)	0.06	>0.05 ¹⁾
钙化 + 肿块	30	19 (63.3)	11 (36.6)		
钙化 + 毛刺征	17	15 (88.2)	2 (11.8)	4.34	<0.05 ¹⁾
钙化颗粒数目(枚)/ cm^2					
≤ 20	30	13 (43.3)	17 (56.7)	7.22	<0.01
> 20	43	32 (74.4)	11 (25.6)		
钙化簇最大径(mm)					
< 25	34	16 (47.1)	18 (52.9)	5.72	<0.05
≥ 25	39	29 (74.4)	10 (25.6)		
钙化簇数					
1	52	31 (59.6)	21 (40.4)	0.31	>0.05
> 1	21	14 (66.7)	7 (33.3)		
钙化分布特征					
线状、三角状	22	15 (68.2)	7 (31.8)	0.57	>0.05
其他	51	30 (58.8)	21 (41.2)		
钙化形态特征					
蠕虫状	17	15 (88.2)	2 (11.8)	6.64	<0.01
其他	56	30 (53.6)	26 (46.4)		

注:1)与单纯钙化组比较的 P 值

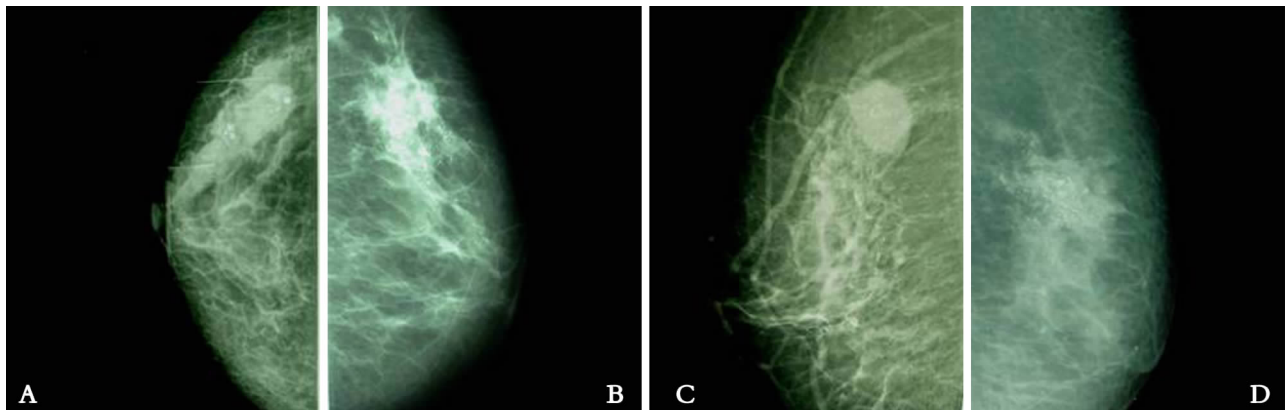


图 1 乳腺癌钼靶 X 线钙化 A 多形性簇状钙化(CC 位);B 蠕虫状钙化(MLO 位);C 蠕虫状及颗粒状钙化,并伴随肿块(MLO 位);D 不规则颗粒状钙化(MLO 位)

3 讨论

钼靶X线检查是乳腺疾病影像学检查的首选方法,具有诊断准确性高、早期、快速的特点。该技术的广泛应用使未转移乳腺癌患者的发现率明显提高,其5年生存率为92%~100%^[3]。基于该检查技术在乳腺癌诊断中的重要地位,许多研究尝试探讨钼靶X线表现与乳腺癌组织病理学、分子生物学指标之间的关系。文献报道,钼靶X线特征与乳腺癌中骨桥蛋白(OPN)^[5]、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)^[6]等肿瘤标记物的表达有关,提示影像学特征有可能间接反映乳腺癌的恶性生物学行为。

本组资料显示,乳腺癌钼靶X线钙化组HER-2/neu过度表达率显著高于无钙化组($P<0.01$)。在HER-2/neu阴性表达病例中,钼靶X线大多无钙化。本结果提示乳腺癌钼靶X线钙化与HER-2/neu过度表达关系密切,与Karamouzis等^[6]所报道的未触及肿块但钼靶X线表现为钙化的乳腺癌的研究结果的报道相符。此外,Seo等^[7]报道在原发性乳腺癌中,HER-2/neu过度表达与患者年龄及钼靶X线钙化相关;有关导管原位癌的研究也显示,HER-2/neu过度表达与乳腺钼靶X线钙化关系密切^[8]。究其原因,乳腺肿瘤中钙化的形成是由于癌灶局部缺血、坏死,导致细胞裂解,核酸分解出大量磷酸根,加之局部钙离子和碱性磷酸酶增加而形成磷酸钙,继而形成钙化灶,也可能是肿瘤细胞分泌的结果,HER-2/neu过度表达的乳腺癌具有高侵袭性,对于钙化的形成可能起到促进作用。

乳腺癌钼靶X线毛刺征包括肿块伴有毛刺状边缘或由一点发出的“星芒”征,是癌瘤直接向外浸润发展或周围结缔组织向肿瘤方向牵曳等因素所致,为肿瘤高侵袭性的表现。Likaki-karatzas等^[9]报道在低分化乳腺癌中,钼靶X线肿块伴随毛刺征与HER-2/neu基因过度表达密切相关。本组资料显示,钙化伴随肿块毛刺征者HER-2/neu过度表达率显著增加,说明钼靶X线钙化伴随肿块毛刺征与乳腺癌的高侵袭性相关。

根据美国放射学会BI-RADS标准,乳腺钼靶X线钙化主要有蛋壳状、环状、球状、爆米花状、点状、不规则颗粒状、线状、棒状、分枝状等14种,其中点状、多形性、不规则颗粒状及线状钙化对于乳腺癌的诊断意义较大,而蠕虫样钙化(线样、棒状及分枝状)是乳腺恶性肿瘤的可靠指征^[3],与粉刺样导管原位癌、广泛导管内成分(EIC)、高核分级等有关^[8]。Tubar等^[11]报道,呈现蠕虫样钙化的乳腺癌患者生存率显著低于非蠕虫样钙化者。本组中以蠕虫状钙化为主要表现的乳腺癌患者88.2%的HER-2/neu过度表达,提示具备该类型钙化的乳腺癌可能具有较高的侵袭性

和转移性。

钼靶X线钙化的数量差别很大,一般认为 >15 枚/ cm^2 可诊断为乳腺癌。Fondrinier等^[3]认为将钙化数目 >20 枚/ cm^2 和 <20 枚/ cm^2 枚为界是比较合适的分类方法。本组患者中, >20 枚/ cm^2 组HER-2/neu过度表达率高于 ≤ 20 枚/钙化数目组,而钙化簇直径 >25 mm者HER-2/neu阳性表达亦明显升高。因此,乳腺癌的高侵袭性和疾病进展等因素可能在钙化的广泛形成和分布中发挥了作用,钼靶X线钙化的分布特征与HER-2/neu的关系对于预测乳腺癌的侵袭性亦有重要意义。

综上所述,乳腺钼靶X线呈蠕虫状钙化、钙化伴随肿块毛刺征、钙化数目超过20枚/ cm^2 、钙化簇最大径超过25mm者,HER-2/neu过度表达的可能性增加。基于HER-2/neu过度表达与乳腺癌不良预后的相关性,钼靶X线钙化特征可能具有指导手术治疗和预测预后的价值。

参考文献:

- [1] Menard S, Pupa SM, Campiglio M, *et al.* Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer [J]. *Oncogene*, 2003, 22(10): 6570-6578.
- [2] 罗智勇, 吴亚群, 张林, 等. c-erbB-2 和 cox-2 在乳腺癌中的表达及其意义 [J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(5), 372-376.
- [3] Fondrinier E, Lorimier G, Guerin-Boblet V, *et al.* Breast calcifications: multivariate analysis of radiologic and clinical factors for carcinoma [J]. *World J Surg*, 2002, 26(3): 290-296.
- [4] American College of Radiology (ACR). Breast Imaging Reporting and Data System [M]. 3th ed. Reston: Am College Radiol, 1998. 1-90.
- [5] Tókés AM, Krausz J, Kullka J, *et al.* Role of osteopontin in the formation of microcalcifications in breast cancer [J]. *Orv Hetil*, 2002, 143(7): 1941-1847.
- [6] Karamouzis MV, Likaki-Karatzas E, Revazoula, *et al.* Non-palpable breast carcinomas: correlation of mammographically detected malignant-appearing microcalcifications and molecular prognostic factors [J]. *Int J Cancer*, 2002, 102(1): 86-90.
- [7] Seo BK, Pisano ED, Kuzimac CM, *et al.* Correlation of HER-2/neu overexpression with mammography and age distribution in primary breast carcinomas [J]. *Acad Radiol.*, 2006, 13(10): 1211-1218.
- [8] Evans AJ, Pinder SE, Ellis IO, *et al.* Correlations between the mammographic features of ductal carcinoma in situ (DCIS) and C-erbB-2 oncogene expression [J]. *Clin Radiol*, 1994, 49(8): 559-562.
- [9] Likaki-karatzas E, Ravazoula P, Androutsopoulos G, *et al.* Correlation of mammographic appearance and molecular prognostic factors in high-grade breast carcinomas [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2002, 27(1): 39-41.
- [10] Yang M, Moriya T, Oguma M, *et al.* Microinvasive ductal carcinoma of the breast-The clinicopathological profile and immunohistochemical features of 28 cases [J]. *Pathol Int*, 2003, 53(7): 422-428.
- [11] Tubar L, Chen H, Duffy SW, *et al.* A novel method for prediction of long-term outcome of women T1a, T1b invasive breast cancers, a prospective study [J]. *Lancet*, 2000, 355(202): 429-433.