

基于数字乳腺三维断层摄影技术的乳腺癌分子亚型特征

蔡思清, 蔡冬鹭, 颜建湘, 黄美铃, 颜丽笙, 黄慧蓉

福建医科大学第二临床医学院影像学教研室, 福建 泉州 362000

【摘要】目的:研究乳腺癌各分子亚型在数字乳腺三维断层技术(DBT)表现的特征。**方法:**回顾分析2013年5月~2014年10月在福建医科大学第二附属医院接受手术同时有完整的病理及免疫组化资料的乳腺癌病人78例,根据雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)、人表皮生长因子受体(HER-2)的表达和Ki-67将乳腺癌分为Luminal A型、Luminal B型、三阴性型和HER-2的过表达型,研究不同分子亚型乳腺癌DBT影像表现特征、临床与病理表现特征。**结果:**各个分子亚型是否存在肿块无统计学差异,HER-2过表达型较Luminal A型、Luminal B型肿块大,与Luminal B型比较有统计学意义,与Luminal A型比较无统计学意义;钙化分数:HER-2过表达型较Luminal A型和Luminal B型显著增高,差异有统计学意义;不同分子亚型在乳腺BI-RADS分类差异无统计学意义。Luminal B型乳腺癌淋巴结转移率明显高于其它分子分型。**结论:**基于乳腺三维断层摄影技术,乳腺癌分子亚型具有一定特征性。

【关键词】数字乳腺三维断层摄影;乳腺癌;分子亚型;肿块

【中图分类号】R814.3

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)05-0456-06

Characteristics of molecular subtypes of breast cancer in three-dimensional digital breast tomosynthesis

CAI Siqing, CAI Donglu, YAN Jianxiang, HUANG Meiling, YAN Lisheng, HUANG Huirong

Department of Imaging, Second Clinical College of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

Abstract: Objective To investigate the characteristics of molecular subtypes of breast cancer expressed in three-dimensional (3D) digital breast tomosynthesis (DBT) image. **Methods** A total of 78 patients with pathologically confirmed breast cancer and immunohistochemistry data, receiving operations in the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University from May 2013 to October 2014 were selected. The ultrasonic graphic findings of the selected patients were retrospectively analyzed. According to expression of estrogen receptors (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) and Ki-67, the breast cancer of the patients were classified into four different subtypes, including Luminal A, Luminal B, triple-negative breast cancer and HER-2 over-expressed breast cancer. The characteristics of molecular subtypes of breast cancer in DBT image, clinical inspection and pathology were examined. **Results** No statistical difference was found in the existence of tumor among different molecular subtypes of breast cancer. HER-2 over-expressed breast cancer had larger tumors than Luminal A and Luminal B, with statistical significance in the comparison with Luminal B. The calcification score of HER-2 over-expressed breast cancer increased more significantly than Luminal A and Luminal B, with statistical significance. No statistical significance was found in BI-RADS classification differences among different subtypes of breast cancer. The lymph node metastasis rate of Luminal B was much higher than others. **Conclusion** The molecular subtypes of breast cancer has some characteristics in the 3D-DBT.

Keywords: three-dimensional digital breast tomosynthesis; breast cancer; molecular subtype; tumor

前言

乳腺癌近年来有患病率逐年增高、发病年龄提

早的趋势,是一种严重威胁女性健康的常见恶性肿瘤,即使是相同组织学类型和病理分期,对治疗的反应和预后存在着很大的差别,临床表现差异也很大,其原因是乳腺癌有不同分子亚型。乳腺癌是一类在分子水平上高度异质性的肿瘤。本研究探索基于数字乳腺三维断层摄影技术(Digital Breast Tomosynthesis, DBT)乳腺癌各分子亚型的影像学特征。国内

【收稿日期】2017-02-03

【项目基金】福建省卫生计生委医药卫生科技创新项目(2015-CX-28)

【作者简介】蔡思清,主任医师,副教授,研究方向:乳腺影像诊断及骨质疏松诊断, E-mail: 1920455696@qq.com

外尚未查阅到相关的文献,目前关于DBT的临床应用研究大多局限在与传统数字乳腺在诊断效能上进行比较。本研究旨在利用DBT技术进行精准判断肿瘤特征的前提下,探索影像学与分子亚型的相关性,以期指导临床制定更具有针对性的治疗方案。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾分析2013年5月~2014年10月在福建医科大学附属第二医院手术同时有完整的病理及免疫组化资料的乳腺癌病人78例,根据雌激素受体(Estrogen Receptor, ER),孕酮受体(Progesterone Receptor, PR),人表皮生长因子受体(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER-2)的表达和Ki-67将乳腺癌分为Luminal A型(4例/5.13%), Luminal B型(50例/64.10%), 三阴性型(5例/6.41%)和HER-2的过表达型(19例/24.36%),研究不同分子亚型乳腺癌DBT影像表现的特征、临床与病理表现特征。本组资料均为女性,年龄34~81岁,平均年龄(46.20 ± 8.07)岁。该研究获得福建医科大学附属第二医院伦理委员会批准。

1.2 仪器设备

美国Hologic公司生产的Selenia® Dimensions®数字乳腺三维断层成像系统。

1.3 检查方法

所有患者均摄头尾位(Craniocaudol, CC)及内外斜位(Mediolateral Oblique, MLO),每次X线球管在15°内旋转,每旋转1°,低剂量曝光1次,所获得的15帧图像重建成一系列高分辨率的断层影像,在同一压迫体位下获得全数字化乳腺摄影(Full-Field Digital Mammography, FFDM)及DBT图像,即COMBO模式。

1.4 图像后处理

由Securview软件进行图像后处理,它表现出更多的灰度阴影和乳腺的精细结构,改善了图像读出的水平。

1.5 评价方法

以BI-RADS分类诊断为标准,对78例入选病例进行BI-RADS分类;每个病例都由4名医师集体阅片,会诊得出一致结论。

1.6 统计学方法

使用SPSS18.0版软件进行统计学分析,计量资料采用单因素方差分析,组内两两比较用LSD检验;计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌不同分子分型与三维断层影像下表现的相关性

乳腺癌不同分子分型与三维断层影像下表现的相关性见表1。关于不同分子亚型的乳腺癌肿块内是否存在肿块,各个分子亚型间无统计学差异;肿块最大径比较发现HER-2过表达型较Luminal A型和Luminal B型大(图1),与Luminal B型比较有统计学意义但与Luminal A型比较无统计学意义(表1)。关于不同分子亚型是否存在微钙化,4种分型之间差别无统计学意义但是钙化分数HER-2过表达型较Luminal A型和Luminal B型显著增高,差异有统计学意义(表1,图2)。肿块的边缘毛刺的形态,在不同分子亚型间没有统计学差异(表1,图3),我们将周围腺体的改变分为推移、侵袭及没有改变3种情况,统计学处理发现各个亚型之间也没有明显差异(表1,图4),皮肤粘连、乳头回缩及粗大血管征象在各个分子亚型间也没有差异(表1,图5)。

2.2 乳腺癌各分子分型在BI-RADS分类分布情况

乳腺癌各分子分型在BI-RADS分类分布情况见表2。乳腺癌不同分子亚型与基于DBT乳腺BI-RADS分类间差异无统计学意义($P=0.430$)。

2.3 乳腺癌不同分子分型的临床资料与病理特征资料特点

乳腺癌不同分子分型的临床资料与病理特征资料特点见表3。Luminal B型乳腺癌淋巴结转移率(48%)明显高于其它分子分型。

3 讨论

由于不同的分子亚型乳腺癌,治疗原则以及预后存在很大差异,因此成为近年来国内外研究的热点。乳腺癌的Luminal A、Luminal B、HER-2(+)及三阴性型4种类型的淋巴结转移情况、组织学分级及5年生存率有不同表现;Luminal A和Luminal B分化较好,转移率低;Luminal A 5年总的生存率最高,预后最好,Luminal B次之,HER-2过表达型、三阴性型预后最差^[1]。Luminal A型乳腺癌的分子病理学特征为ER阳性或/和PR阳性,HER-2阴性,Ki-67 $<14\%$ ^[2];Luminal A是乳腺癌最为常见的类型,发病率占40%~50%,有的学者认为高达65%~70%,预后最好^[3]。本组资料Luminal A型只占5.13%,是否因为地域不同,人群不同,基因表达方式不同,有待于大宗资料的研究。关于治疗,根据专家共识:Luminal A型乳腺癌建议只内分泌治疗,当出现腋窝淋巴结转移超过3个或ER或PR低表达的情况下以及组织学分级3级,原发

表1 乳腺癌不同分子分型与三维断层影像下表现的相关性[n(%)]

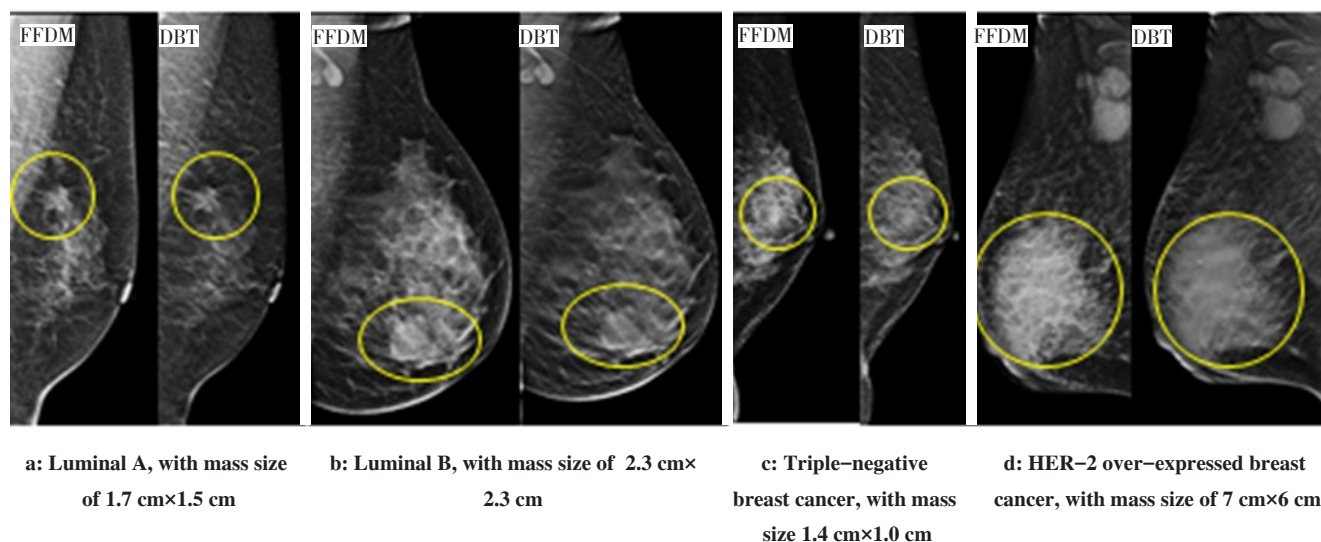
Tab.1 Correlation between different molecular types of breast cancer and their expression in 3D-DBT [n (%)]

DBT image	Luminal A (n=4)	Luminal B (n=50)	Triple-negative (n=5)	HER-2 over-expressed (n=19)	P value
Lumps shadow	2 (50.00%)	40 (80.00%)	3 (60.00%)	13 (68.42%)	0.396
Maximum mass/mm	2.25±0.78	2.20±0.79	3.10±1.75	3.34±1.82	0.149
Luminal A vs. Luminal B	-	-	-	-	0.952
Luminal A vs. Triple-negative	-	-	-	-	0.420
Luminal A vs. HER-2 over-expressed	-	-	-	-	0.216
Luminal B vs. Triple-negative	-	-	-	-	0.195
Luminal B vs. HER-2 over-expressed	-	-	-	-	0.003
Triple-negative vs. HER-2 over-expressed	-	-	-	-	0.746
The margin of the tumor	-	-	-	-	0.169
Rough (Area of fuzzy > 7/8)	1 (50.00%)	27 (67.50%)	2 (66.67%)	6 (46.15%)	-
Part of the rough and part of the finishing	0 (0)	12 (30.00%)	1 (33.33%)	5 (38.47%)	-
Finishing (Area of finishing > 7/8)	1 (50.00%)	1 (2.50%)	0 (0)	2 (15.38%)	-
Change of surrounding glands	-	-	-	-	0.148
Displaced	1 (25.00%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Invaded	2 (50.00%)	28 (56.00%)	3 (60.00%)	14 (73.68%)	-
Not obvious	1 (25.00%)	22 (44.00%)	2 (40.00%)	5 (26.32%)	-
Calcification	3 (75%)	37 (74%)	4 (80%)	15 (78.95%)	0.958
Calcification score	9.33±2.31	9.08±1.34	10.50±1.73	11.20±1.15	0.001
Luminal A vs. Luminal B	-	-	-	-	0.760
Luminal A vs. Triple-negative	-	-	-	-	0.269
Luminal A vs. HER-2 over-expressed	-	-	-	-	0.035
Luminal B vs. Triple-negative	-	-	-	-	0.054
Luminal B vs. HER-2 over-expressed	-	-	-	-	0.000
Triple-negative vs. HER-2 over-expressed	-	-	-	-	0.367
Skin adhesion	0 (0)	13 (26.00%)	2 (40.00%)	10 (52.63%)	0.081
Nipple retraction	0 (0)	7 (14.00%)	2 (40.00%)	5 (26.32%)	0.239
Thick blood vessels	2 (50.00%)	38 (78.00%)	2 (40.00%)	14 (73.68%)	0.374

3D-DBT: Three-dimensional digital breast tomosynthesis

肿瘤直径>5.0 cm,基因检测RS高分和其他高风险因素,需要化疗相结合。Luminal A型对新辅助化疗疗效较差。Luminal B型乳腺癌的分子病理学特征为ER阳性或/和PR阳性,HER-2阳性或者HER-2阴性但Ki-67>14%^[4],发病率约占8%,本组资料占比却高达64.1%。Luminal B早期复发风险明显高于其它3种亚型^[5],Luminal亚型以Ki-67作为划分的特异性指标目前还存有争议,增殖指数的临界点变成了主要

问题,Nishimura等^[6]研究了乳腺癌样本3 652例,认为Ki-67>14%,即使HER-2阴性也归入Luminal B型。St Gallen会议对LuminalA及Luminal B进行讨论,有些专家认为在临界点的Ki-67的增殖指数应大于14%^[7],有的德国学者却指出Ki-67≥10%就可归入Luminal B亚型。原发肿瘤大于1 cm者不管淋巴结阳性或阴性,NCCN乳腺癌治疗指南认为Luminal B型术后,应协助内分泌治疗、化疗或分子靶向治疗;



FFDM: Full-field digital mammography

图1 显示各个分子亚型肿块大小

Fig.1 The tumor size of each molecular subtype of breast cancer

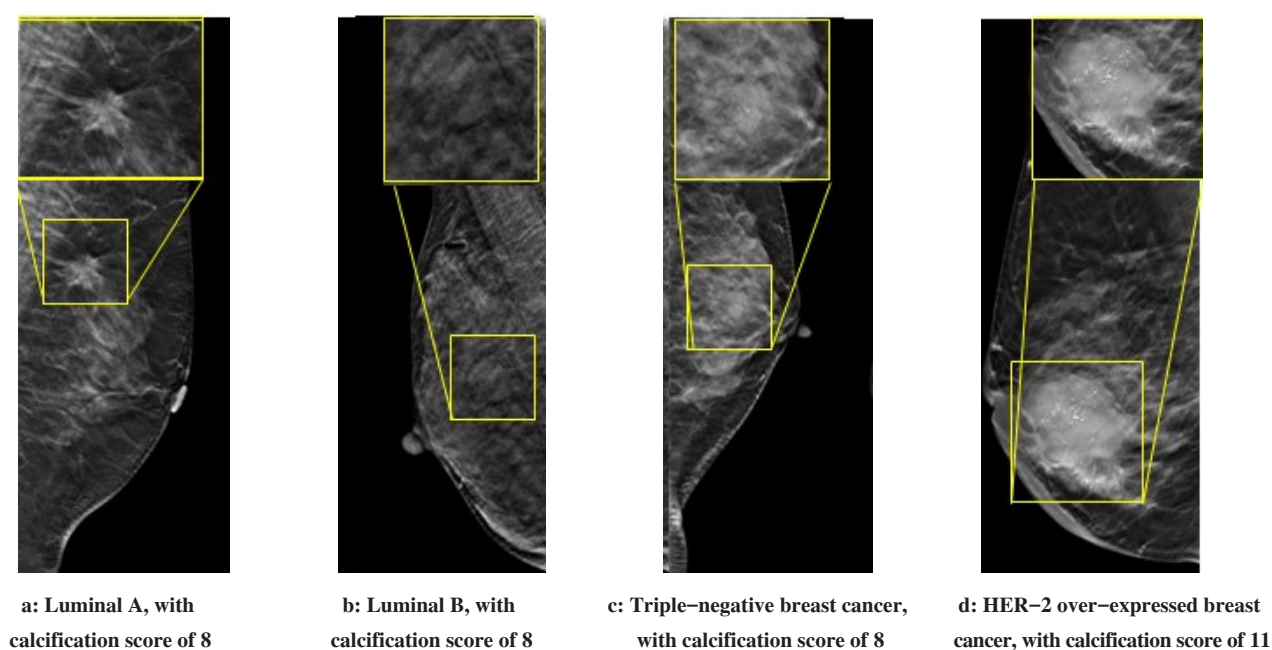


图2 显示各个分子亚型钙化情况

Fig.2 Calcification of each molecular subtype of breast cancer

淋巴结阴性、原发肿瘤在0.6~1 cm之间、组织病理学分级在2~3级并且有预后不良因素,应该给予协助内分泌治疗;原发肿瘤<0.5 cm或者0.6~1 cm,组织分级为1级并无不良预后因素,当淋巴结阴性,不需辅助治疗,当腋窝淋巴结转移灶 ≤ 0.2 cm,需辅以内分泌治疗。研究表明HER-2过表达型的乳腺癌预后差,晚期较多,容易出现腋窝淋巴结转移,对紫杉醇类化疗药物敏感,较为普遍治疗为化疗与生物靶向药物联合应用。三阴性型乳腺癌的分子病理学特征为

ER、PR及HER-2阴性,组织学特点是分级高、分化差、细胞异型性明显并且核分裂相多见,腋下淋巴结转移比较多见。因为缺乏特定的治疗靶点,内分泌治疗及靶向治疗对三阴性乳腺癌无效,目前仍然认为细胞毒药物为这个分子亚型乳腺癌治疗的最佳选择。该亚型乳腺癌的预后最差,5年生存率最低。目前基于DBT影像技术下研究乳腺癌分子亚型与影像学特征的相关性国内外尚无查到有关报道,DBT技术在中国处于起步阶段,国内外对于本技术的研

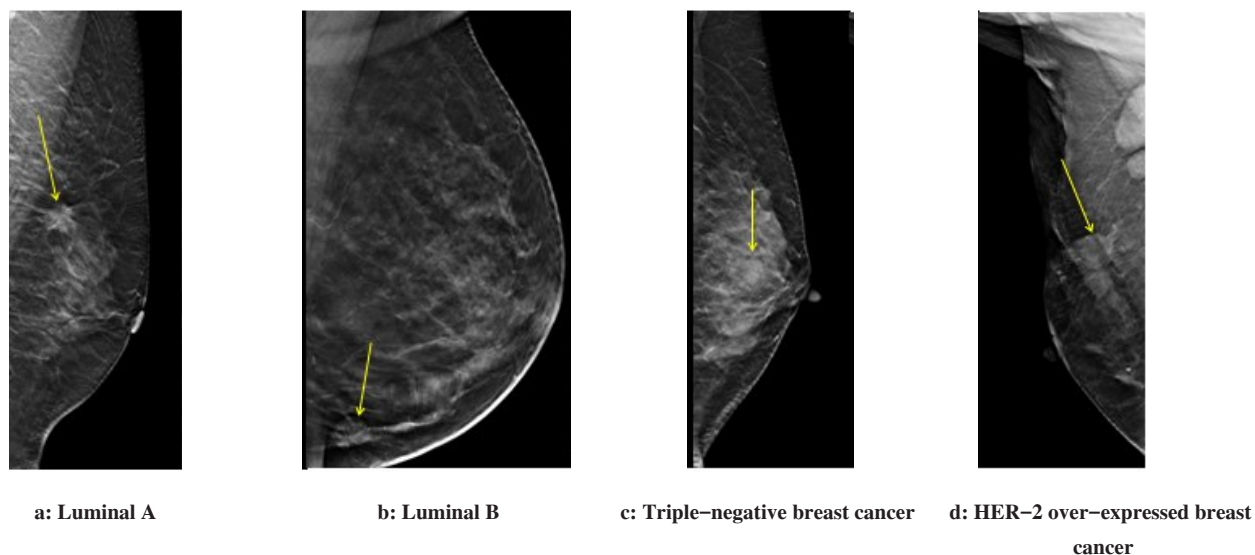


图3 显示各个分子亚型肿块边缘形态

Fig.3 Tumor margin of each molecular subtype of breast cancer

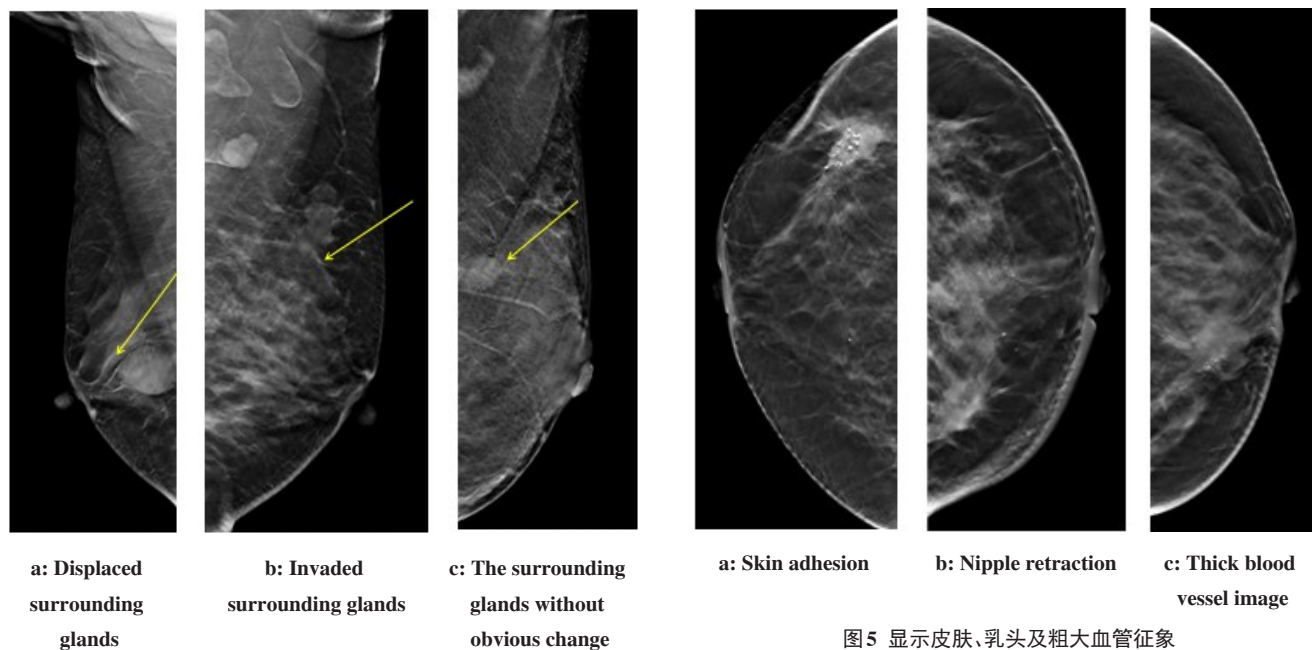


图4 显示周围腺体改变情况

Fig.4 Changes in the surrounding glands

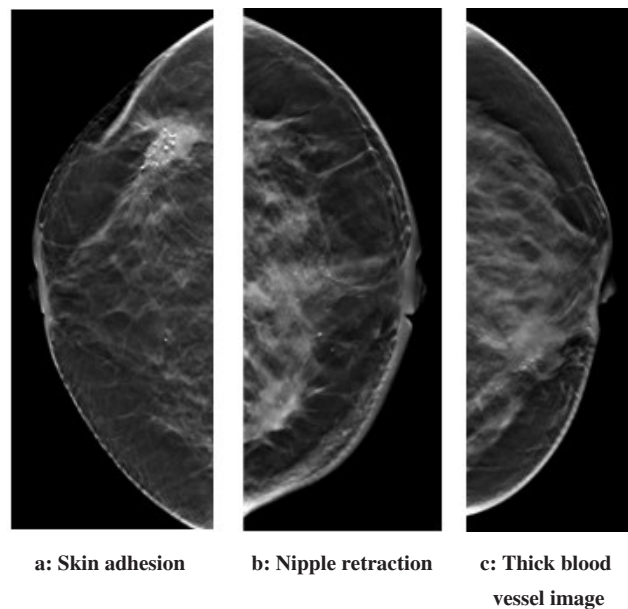


图5 显示皮肤、乳头及粗大血管征象

Fig.5 Signs of skin, nipples and thick blood vessels

究还主要集中在与传统数字乳腺的诊断效能比较方面,我们也已经有一个课题专门研究DBT对于乳腺BI-RADS分类的影响与意义,发现DBT的诊断的敏感性从传统数字乳腺的60%提高到82.9%,特异性均为93.2%^[8]。作为BI-RADS分类的基石:肿块的边缘、肿块周围的透亮环、血管影及钙化灶以及与相邻组织的关系等这些征象在断层图像中得到更好的显示^[9],本研究进一步探讨这些征象与分子亚型的相关性,HER-2过表达型的肿块最大,钙化分数最高。根据钙化的形态、大小、分布、数量、密度、区域状况等

特征性表现进行评分^[10],把钙化的基数分值定为6分,每增加一个良性征象减一分,增加一个恶性征象加一分。微钙化的病理基础是:肿瘤细胞营养不良导致部分坏死,局部出血,含铁血黄素和钙盐沉积颗粒的出现,呈现出集群分布;越明显的肿瘤细胞坏死,越容易产生钙盐沉着,将出现更高微钙化的发生概率。本研究结果与许多学者观点一致,认为HER-2表达与钙化程度间存在一定相关性。在Yang等^[11]的研究中,三阴性型、HER-2阳性及ER阳性乳腺癌在X线检查中钙化的显示率为15%、67%及61%,表明乳腺癌中ER及HER-2阳性者出现钙化比率升高。

表 2 乳腺癌各分子分型与 DBT 检查结果[n(%)]

Tab.2 Molecular subtypes of breast cancer and DBT examination results [n(%)]

BI-RADS	Luminal A (n=4)	Luminal B (n=50)	Triple-negative(n=5)	HER-2 over-expressed (n=19)
0	0	1(2.00%)	0	0
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4A	1 (25.00%)	0	0	1 (5.26%)
4B	1 (25.00%)	8 (16.00%)	1 (20.00%)	4 (21.05%)
4C	1 (25.00%)	20 (40.00%)	2 (40.00%)	3 (15.79%)
5	1 (25.00%)	20 (40.00%)	2 (40.00%)	8 (42.11%)
6	0	1(2.00%)	0	3 (15.79%)

表 3 乳腺癌不同分子分型的临床资料与病理特征资料特点[n(%)]

Tab.3 Clinical data and pathological characteristics of different molecular subtypes of breast cancer [n(%)]

Item	Luminal A (n=4)	Luminal B (n=50)	Triple-negative (n=5)	HER-2 over-expressed (n=19)	P value
Age/years	48.75±9.43	48.02±9.14	47.80±8.38	50.05±9.86	-
Age distribution	-	-	-	-	0.791
< 40	1	7	0	2	-
40-49	1	24	3	7	-
50-59	1	15	1	6	-
≥60	1	4	1	4	-
Menstrual state	-	-	-	-	0.527
Before menopause	2	35	3	10	-
Post menopausal	2	15	2	7	-
Lymph node metastasis	1 (25.00%)	24 (48.00%)	1 (20.00%)	2 (10.53%)	0.016
Pathology type	-	-	-	-	0.060
Invasive ductal carcinoma	3 (75.00%)	48 (96.00%)	5 (100.00%)	16 (84.21%)	-
Invasive lobular carcinoma	0	0	0	0	-
Intraductal carcinoma	0	0	0	0	-
Medullary cancer	0	0	0	0	-
Mucinous adenocarcinoma	0	2 (4.00%)	0	0	-
Other pathologic types	1 (25.00%)	0	0	3 (15.79%)	-

Ko 等^[12]的研究则显示,在乳腺 X 线摄片中,三阴性型乳腺癌表现为肿块者更多(49%)、不对称致密者(21%),出现微小钙化灶较少见。另外, Kim 等^[13]的研究也显示,在 ER 阴性患者中,钙化灶的出现与 HER-2 表达呈显著正相关。本研究结果显示,是否存在钙化在各个亚型间无差异,可能本研究基于 DBT

技术,我们在先期研究也发现在腺体丰富的乳腺内,微小钙化可能被掩盖,DBT 技术减少腺体重叠的干扰,显著提高钙化的显示率^[8]。HER-2 过表达型乳腺癌的微钙化分数最高,提示着钙化分数的评价可以用来预测分子亚型,评价预后。肿块的边缘、周围的

(下转 467 页)