

年轻乳腺浸润性导管癌患者乳腺 X 线及超声检查特征与分子分型相关性研究

周彦君 陆肖玮

摘要 **目的** 评估年轻乳腺浸润性导管癌患者乳腺 X 线钼靶检查、乳腺彩超检查的特征与分子分型的相关性。**方法** 回顾性研究笔者医院 2011 年 1 月~2016 年 5 月经治的 94 例 ≤ 40 岁的乳腺浸润性导管癌患者的影像学、临床病理学特点。94 例患者均有乳腺超声检查结果及乳腺 X 线检查结果。**结果** 乳腺超声检查中,基底样型多为卵圆形或圆形肿块,腔面型多为不规则肿块($P=0.000$)。基底样型边缘多为小分叶状、浸润状,腔面型多为有锐角、星芒状($P=0.000$)。基底样型多为境界明显区分,腔面 A 型多有声晕($P=0.000$)。乳腺 X 线检查中,HER-2 阳性型多表现为仅有钙化,基底样型多表现为肿块($P=0.002$)。腔面型肿块多呈星芒状或遮蔽型边缘,基底样型多呈浸润性边缘($P=0.000$)。**结论** 年轻浸润性导管癌患者乳腺影像学检查特征与分子分型有一定相关性。

关键词 乳腺癌 年轻女性 分子分型 乳腺 X 线钼靶检查 乳腺彩超检查

中图分类号 R711

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.035

Correlations Between Mammography and Ultrasound and Molecular Classification of Breast Infiltrating Ductal Carcinoma in Young Women.

Zhou Yanjun, Lu Xiaowei. Department of Breast, Wuxi Maternal and Child Health - care Hospital of Jiangsu Province, Jiangsu 214000, China

Abstract **Objective** To determine the correlations between breast ultrasonic and mammographic features and molecular classification of breast infiltrating ductal carcinoma in young women. **Methods** A retrospective review of radiological, clinic-pathology features of breast cancers for women under 40 years at our hospital between January 2011 and May 2016 covering 94 patients. Mammography and ultrasound were available for all 94 patients. **Results** On sonography, basal like type tumours more often appeared as oval or round masses and microlobulated or indistinct margins luminal type irregular mass and angular or spiculated margins($P=0.000, P=0.000$). Basal like type masses were often with abrupt interface, luminal A type with echogenic halo($P=0.000$). On mamography, HER-2 enriched type cancers more presented as microcalcification only, basal like type more masses($P=0.002$). Luminal type masses were more often with spiculated or obscured margins, basal like with indistinct margins($P=0.000$). **Conclusion** The imaging characteristics of breast infiltrating ductal carcinoma in patients under 40 years appear correlated to breast infiltrating ductal carcinoma.

Key words Breast neoplasm; Young women; Molecular classification; Mammography; Ultrasound

本研究根据多数文献将 40 岁及以下定义为年轻乳腺癌^[1,2]。亚洲人群乳腺癌总发生率低于欧美国家,但年轻乳腺癌患者的比例明显高于欧美国家。中国香港 <40 岁的乳腺癌约占总发病人群的 17%^[3]。而欧美国家 <40 岁的乳腺癌发生率约 7%~8.8%^[4]。尽管年轻乳腺癌并不常见,但是对患者的生活影响较大。年轻乳腺癌患者常表现为较晚的临床分期,侵袭性更强及预后较差。有研究显示年轻乳腺癌组织学分期较高,激素受体阴性,增殖指数高及淋巴管癌栓常见。NCCN 指南推荐 40 岁以

后每年钼靶检查,年轻妇女不属于钼靶筛查范围。另外,年轻妇女因乳腺组织致密在乳腺 X 线钼靶检查中难以发现肿瘤病灶,导致年轻乳腺癌患者病情诊治的延误。因此探讨年轻乳腺癌患者影像学特征对早期发现早期治疗有重要意义。2011 年提出了乳腺浸润性导管癌分子分型,2013 年第 5 版美国放射学协会乳腺影像报告及数据系统(the American college of radiology breast imaging reporting and data system, ACR BI-RADS 5th edition)进行了更新,目前尚无根据新版 BI-RADS 分级对年轻乳腺癌分子分型患者研究。本研究就 ≤ 40 岁的乳腺浸润性导管癌患者的影像学特征与分子分型相关性进行探讨。

作者单位:214000 无锡市妇幼保健院乳腺病科

通讯作者:陆肖玮,电子信箱:wxluxiaowei@126.com

材料与方法

1. 患者选择:自 2011 年 1 月~2016 年 5 月笔者医院手术确诊的 1134 例乳腺癌患者中,94 例患者为 ≤ 40 岁的乳腺浸润性导管癌并能明确分子分型。笔者医院伦理委员会同意,患者签署知情同意书。收集这些患者的临床资料包括年龄、临床症状、家族史、个人史、影像学检查描述及结果,包括乳腺 X 线检查及乳腺彩超检查,病理学检查结果。

2. 组织病理学诊断标准:乳腺癌组织学类型包括导管原位癌、小叶原位癌、浸润性导管癌、浸润性小叶癌等等。由于导管原位癌、黏液癌等有其特征性影像学表现,本研究仅针对 94 例乳腺浸润性导管癌进行探讨。浸润性导管癌组织学分级按照改良 Scarff - Bloom - Richard 法分级。免疫组化法测 ER、PR、HER-2。ER 或 PR 阳性: $\geq 1\%$ 肿瘤细胞核着色,HER-2(3+): $> 30\%$ 的浸润性癌细胞呈强且完整的细胞膜棕褐着色。FISH 法测 HER-2 基因有扩增为阳性。按照免疫组化结果进行分子分型。腔面 A 型(Luminal A)为 ER 和或 PR 阳性、Ki-67 $< 15\%$,HER-2 不过度表达。腔面 B 型(luminal B)为 ER 和/或 PR 阳性、Ki-67 $\geq 15\%$,部分病例 HER-2 过度表达。HER-2 阳性型(HER-2 enriched)为 ER 和 PR 阴性、HER-2 过度表达。基底样型(basal like type)ER、PR、HER-2 基因均不过度表达,但不同程度表达基底型角蛋白(CK5/6、CK14、CK17 等)、肌上皮细胞标记(p63、SMA 等)和 EGFR 等。

3. 患者临床病理学特征:94 例 ≤ 40 岁明确分子分型的乳腺浸润性导管癌患者平均年龄为 34.93 ± 0.43 岁。患者肿块平均直径为 1.99 ± 0.11 cm(95% CI:1.79~2.21,表 1)。

4. 影像学评估及解释:94 例患者进行了乳腺 X 线检查,包括标准头尾位、内外侧斜位。所有乳腺 X 线片均两名放射科医生盲法回顾性读片,按照第 5 版美国放射学协会乳腺影像报告及数据系统(the American college of radiology breast imaging reporting and data system,ACR BI-RADS 5th edition)术语进行最后分级。病变描述包括肿块大小、形状、边缘;钙化表述大小、形状及分布等。94 例患者进行了乳腺彩超检查。所有乳腺彩超均由两名放射科医生盲法回顾性读片,按照第 5 版美国放射学协会乳腺影像报告及数据系统术语进行最后分级。病变描述包括大小、形状、边缘、回声、病变边境及后方回声特征等。

表 1 患者临床病理学特征

临床病理学特征	n(%)
首诊症状	
发现乳腺肿块	90(95.7)
发现乳头溢液	4(4.3)
首诊生育情况	
未生育	10(10.6)
生育 1 次	71(75.5)
生育 2 次	13(13.8)
家族史	
乳腺癌家族史	5(5.3)
其他恶性肿瘤家族史	2(2.1)
无恶性肿瘤家族史	87(92.6)
组织学分级	
I	4(4.3)
II	50(53.2)
III	40(42.6)
病理 T 分期	
T ₁	63(67.0)
T ₂	41(43.6)
病理 N 分期	
N ₀	55(58.5)
N ₁	21(22.3)
N ₂	14(14.9)
N ₃	4(4.3)
分子分型	
腔面 A 型	28(29.8)
腔面 B 型	33(35.1)
HER-2 阳性型	12(12.8)
基底样型	21(22.3)

5. 统计学方法:所有统计学分析使用 SPSS 18.0 进行分析。描述性正态分布数据使用平均数及百分数、非正态分布使用中位数及范围表述。计量资料使用 χ^2 检验或精确 Fisher 检验, χ^2 分割法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 超声特征:94 例浸润性乳腺癌患者均接受乳腺超声检查,27.7% 的患者 BI-RADS 分级为 III 或 IV a 级,70.3% 的患者为 IV b 到 V 级。肿块(76.0%) 最多见,形状多不规则(63.3%),肿块方向多与胸大肌不平行(78.5%),边缘多为浸润性边缘(34.2%)、其次为有锐角边缘(32.9%)、再次为小分叶状边缘(25.3%)。51 例(64.6%) 患者边境明显区分,27 例(35.4%) 患者有声晕。86.1% 的病变为低回声或实质性回声。44.3% 的病变后方回声衰减。基底样型与腔面型相比较,基底样型多为多为卵圆形或圆形肿块,腔面型多为不规则肿块($P = 0.000$)。其中腔面 B 型较基底样型多呈不规则形,基底样型多呈圆形或卵圆形($P = 0.000$)。基底样型与腔面型相比较,基

底样型边缘多为小分叶状、浸润状,腔面型多为有锐角、星芒状($P=0.000$)。基底样型与腔面 A 型相比,基底样型多为边境明显区分,腔面 A 型多有声晕($P=0.000$,表 2)。

表 2 乳腺超声特征与分子分型相关性 [$n(\%)$]

项目	腔面 A 型	腔面 B 型	HER-2 阳性型	基底样型	P
异常					0.066
导管内钙化	4(14.3)	5(15.2)	5(41.7)	1(4.8)	
肿块	24(85.7)	28(84.8)	7(58.3)	20(95.2)	
形状					0.002
卵圆形、圆形	7(29.2)	5(17.9)	3(42.9)	14(70.0)	
不规则	17(70.8)	23(82.1)	4(57.2)	6(30.0)	
方向					0.784
与胸大肌平行	6(25.0)	5(17.9)	2(28.6)	3(15.0)	
不平行	18(75.0)	23(82.1)	5(71.4)	17(85.0)	
边缘					0.000
清晰	0	0	0	1	
浸润	8(33.3)	8(28.6)	3(42.9)	8(40.0)	
有锐角	9(37.5)	15(53.6)	2(28.5)	0	
小分叶	2(8.3)	4(14.3)	2(28.5)	12(60.0)	
星芒状	5(20.8)	1(3.6)	0	0	
边境					0.003
明显区分	11(45.8)	17(60.7)	4(57.1)	19(95.0)	
声晕	13(54.2)	11(39.3)	3(42.9)	1(5.0)	
内回声类型					0.213
同构型	2(8.3)	2(7.1)	0	0	
低回声、异质性	22(91.7)	24(85.1)	6(85.7)	16(80.0)	
混合囊实性	0	2(7.1)	1(14.3)	4(20.0)	
后方特征					0.164
无改变	4(16.7)	10(35.7)	1(14.3)	6(30.0)	
增强	7(29.2)	4(14.3)	4(57.1)	8(40.0)	
衰减	13(54.2)	14(50.0)	2(28.6)	6(30.0)	
BI-RADS 分级					0.823
Ⅲ、Ⅳa	8(28.6)	9(27.3)	2(16.7)	7(33.3)	
Ⅳb~V	20(71.4)	24(72.7)	10(83.3)	14(66.7)	

2. 乳腺 X 线检查特征:94 例浸润性乳腺癌患者中乳腺 X 线检查仅有 3 例(3.2%)患者未见异常,BI-RADS 分级为 I、Ⅱ级。30.9% 的患者乳腺 X 线检查为 BI-RADS 分级为Ⅲ或Ⅳa 级,66.0% 的患者为Ⅳb 到 V 级。58 例(61.7%)患者乳腺 X 线检查为肿块,肿块形状多为不规则(60.3%),24 例(41.4%)病变肿块呈星芒状,其次浸润性的肿块边缘为 20 例(34.5%),遮蔽型的肿块边缘为 8 例(13.8%)。41 例(70.7%)病变为高密度。仅有钙化的患者占 21.2%。在所有患者中,29 例患者可观察到钙化。钙化形态均为可疑恶性或恶性钙化,多为段样分布(55.2%),其次为弥漫分布(20.7%)。HER-2 阳性型与基底样型相比,HER-2 阳性型多表现为仅有钙化,基底样型多表现为肿块($P=0.002$)。腔面型肿块多呈星芒状或遮蔽型边缘,基底样型多呈浸润性边缘($P=0.000$)。钙化分布总体上差异有统计学意义

($P=0.039$),但由于样本例数较少,两两比较差异无统计学意义。较基底样型,腔面型钙化分布多呈段状,但差异无统计学意义($P=0.046$,表 3)。

讨 论

94 例浸润性乳腺癌患者均接受乳腺超声检查,27.7% 的患者 BI-RADS 分级为Ⅲ或Ⅳa 级,70.3% 的患者为Ⅳb~V 级。94 例浸润性乳腺癌患者中乳腺 X 线检查仅有 3 例(3.2%)患者未见异常,BI-RADS 分级为 I、Ⅱ级。30.9% 的患者乳腺 X 线检查为 BI-RADS 分级为Ⅲ或Ⅳa 级,66.0% 的患者为Ⅳb~V 级。本研究中乳腺 X 线检查中未检出的病变,在乳腺超声中均被检出。Lehman 等^[5]发现,相对于老年女性,在年轻女性中,乳腺超声检查较乳腺 X 线更加准确,乳腺超声对恶性病变的检出率达 95.7%。因此,在临床工作中,对年轻女性应加强体格检查及乳腺彩超检查。

表 3 乳腺 X 线检查特征与分子分型相关性[*n*(%)]

项目	Luminal A (<i>n</i> = 28)	Luminal B (<i>n</i> = 33)	HER - 2 阳性型 (<i>n</i> = 12)	基底样型 (<i>n</i> = 21)	<i>P</i>
异常					0. 007
无	1 (3. 6)	0 (0)	1 (8. 3)	1 (4. 8)	
肿块伴或不伴钙化	19 (67. 9)	20 (60. 6)	3 (25. 0)	16 (76. 2)	
仅有钙化	4 (14. 3)	11 (33. 3)	6 (50. 0)	1 (4. 8)	
其他	4 (14. 3)	2 (6. 1)	2 (16. 7)	3 (14. 3)	
肿块形状					0. 204
卵圆、圆	7 (19. 4)	5 (25. 0)	2 (66. 7)	9 (56. 3)	
不规则	12 (63. 2)	15 (75. 0)	1 (33. 3)	7 (43. 8)	
肿块边缘					0. 000
清晰	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (31. 2)	
遮蔽	1 (5. 3)	6 (30. 0)	1 (33. 3)	0 (0)	
小分叶	0 (0)	1 (5. 0)	0 (0)	0 (0)	
浸润	7 (36. 8)	1 (5. 0)	2 (66. 7)	10 (62. 5)	
星芒状	11 (57. 9)	12 (60. 0)	0 (0)	1 (6. 3)	
肿块密度					0. 094
高密度	11 (57. 8)	18 (90. 0)	2 (66. 7)	10 (62. 5)	
等密度	8 (42. 1)	2 (10)	1 (33. 3)	6 (37. 5)	
低密度	0	0	0	0	
含脂肪	0	0	0	0	
钙化形态					
良性钙化	0	0	0	0	
形态可疑钙化	5	13	7	4	
钙化分布					0. 039
弥漫	0 (0)	2 (15. 4)	4 (57. 1)	0 (0)	
区域	1 (20. 0)	2 (15. 4)	0 (0)	1 (25. 0)	
簇状	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50. 0)	
线样	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
段样	4 (80. 0)	8 (61. 5)	3 (42. 9)	1 (25. 0)	
BI - RADS 分级					0. 436
I 、 II	1 (3. 6)	0 (0)	1 (8. 3)	1 (4. 7)	
III 、 IV a	8 (28. 6)	10 (30. 3)	2 (16. 7)	9 (42. 9)	
IV b ~ V	19 (67. 9)	23 (69. 7)	9 (75. 0)	11 (52. 4)	

Collin 等^[6]对≤40 岁乳腺癌患者的研究,腔面 A 型占 32%,腔面 B 型占 41%,HER - 2 阳性型占 9%,基底样型占 18%,本次研究的患者分子亚型占比稍有差异(29.8%、35.1%、12.8%、22.3%)。(1)腔面型:在乳腺 X 线检查中,腔面型较其他亚型多显示为星芒状肿块(46%),肿块多为浸润性边缘^[7]。在超声检查中,腔面型多呈不规则形状,锐角或星芒状边缘,有声晕,后方回声衰减^[8]。腔面型肿块生长较慢,故肿块较少形成清晰边缘。(2)HER - 2 阳性:多形性钙化多与 HER - 2 阳性相关,这些钙化可能是由导管内成分造成^[9]。本次研究中 50.0% 的 HER - 2 阳性型患者在乳腺 X 线检查中仅显示钙化,但分布形式与其他亚型差异无统计学意义。乳腺超声中,HER - 2 阳性型肿块边缘呈各种形式,Au - Yong 等^[8]的研究中,浸润性边缘占多数,Wang 等^[10]的研究中,HER - 2 阳性型多为星芒状边缘,占 56%。本

研究中 HER - 2 阳性型浸润性边缘占多数为 66.7%。在 Ko 等^[11]的研究中,较基底样型,HER - 2 阳性型肿块后方回声多增强。本研究中有 57.1% 的肿块后方回声增强,但与其他分子亚型相比差异无统计学意义(*P* > 0.05)。(3)基底样型:多为卵圆形肿块,小分叶状边缘,肿块与周围组织明显区分,后方回声增强^[12]。本研究中基底样型肿块边缘在超声中多显示为小分叶状或浸润状,与周围组织区分明显,在 X 线检查中,多为浸润状。基底样乳腺癌多呈推挤性或膨胀性生长,肿瘤细胞呈弥漫或实性片状排列,缺乏腺管结构,故基底样型肿块影像学上多呈卵圆形肿块,与周围组织区分明显。基底样乳腺癌生长迅速,缺乏由原位癌或癌前病变向浸润性癌转变的过程,故在乳腺 X 线检查中较少发现钙化。基底样型肿块与良性肿块表现类似,因此,超声对卵圆形肿块边缘的观察应重视。

总之,年轻浸润性导管癌患者乳腺 X 线钼靶检查和彩超检查特征与分子分型有一定的相关性,对疾病的临床诊断有指导价值。

参考文献

- 1 张柏林,张倩, Priya GS,等. 中国年轻乳腺癌发病危险因素——多中心十年回顾性研究[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(12):1042 – 1047
- 2 梁栋,尤伟,于洋. 115 例年轻女性乳腺癌患者临床特点分析[J]. 河南医学研究, 2015, 24(11):21 – 23
- 3 Kwong A, Chu AT. Experience of Southern Chinese; new challenges in treating young female breast cancer patients at child – bearing age – a call for multi – disciplinary collaboration[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(7):3535 – 3537
- 4 Kheirleiseid EAH, Boggs JM, Curran C, *et al.* Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: A cohort study[J]. BMC Cancer, 2011, 11(1):1 – 7
- 5 Lehman CD, Lee CI, Loving VA, *et al.* Accuracy and value of breast ultrasound for primary imaging evaluation of symptomatic women 30 – 39 years of age[J]. Am J Roentgenol, 2012, 199(5):1169 – 1177
- 6 Collins LC, Gelber S, Marotti JD, *et al.* Molecular phenotype of breast cancer according to time since last pregnancy in a large cohort of young women[J]. Oncologist, 2015, 20(7):713 – 718

- 7 Taneja S, Evans AJ, Rakha EA, *et al.* The mammographic correlations of a new immunohistochemical classification of invasive breast cancer[J]. Clin Radiol, 2008, 63(11):1228 – 1235
- 8 Au – Yong IT, Evans AJ, Taneja S, *et al.* Sonographic correlations with the new molecular classification of invasive breast cancer[J]. Eur Radiol, 2009, 19(10):2342 – 2348
- 9 Shin HJ, Kim HH, Huh MO, *et al.* Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node – negative invasive breast cancer[J]. Br J Radiol, 2011, 84(997):19 – 30
- 10 Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, *et al.* Estrogen receptor – negative invasive breast cancer; imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression[J]. Radiology, 2008, 246(2):367 – 375
- 11 Ko ES, Lee BH, Kim HA, *et al.* Triple – negative breast cancer; correlation between imaging and pathological findings[J]. Eur Radiol, 2010, 20(5):1111 – 1117
- 12 Boissierie – Lacroix M, Mac Grogan G, Debled M, *et al.* Radiological features of triple – negative breast cancers (73 cases)[J]. Diagn Interv Imaging, 2012, 93(3):183 – 190

(收稿日期:2016 – 06 – 25)

(修回日期:2016 – 07 – 25)

SETDB1 在卵巢癌中的表达及临床意义

董红玲

摘要 **目的** 研究 SET 结构域分支型 1(SET domain bifurcated 1, SETDB1)在人卵巢癌中的表达情况以及对患者预后的影响。**方法** 收集 2010 年 1 月 ~ 2012 年 12 月间于笔者医院妇产科行手术切除的卵巢癌及对应癌旁组织共 44 例,运用 qRT – PCR 技术检测 SETDB1 mRNA 在卵巢癌及对应癌旁组织中的表达水平,免疫组化染色检测 SETDB1 蛋白的表达情况,通过卡方检验分析 SETDB1 蛋白表达与患者临床病理资料间的相关性,采用 Kaplan – Meier 生存曲线分析 SETDB1 蛋白表达水平对患者 3 年生存预后的影响。**结果** 卵巢癌组织中 SETDB1 显著高表达($P < 0.05$);卵巢癌组织 SETDB1 蛋白阳性表达与淋巴结转移($P < 0.05$)及较晚的 FIGO 分期(Ⅲ + Ⅳ, $P < 0.05$)具有显著的相关性;与 SETDB1 蛋白表达阴性患者相比,SETDB1 蛋白阳性表达的患者 3 年总生存率及无病生存率均显著降低($P < 0.05$)。**结论** 卵巢癌中 SETDB1 表达水平异常升高并与患者不良预后密切相关,SETDB1 对卵巢癌患者可能具有一定的预后评价作用。

关键词 SETDB1 卵巢癌 表达 临床意义

中图分类号 R735.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.036

Expression and Clinical Significance of SETDB1 in Human Ovarian Carcinoma. Dong Hongling. Department of Gynaecology and Obstetrics, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Hubei 430015, China

Abstract **Objective** To investigate the expression and clinical significance of SETDB1 in human ovarian carcinoma. **Methods** 44 ovarian carcinoma tissues and matched tumor – adjacent tissues were collected from January, 2010 to December, 2012. The mRNA expression of SETDB1 was detected by qRT – PCR, and the protein expression of SETDB1 was detected by immunohistochemistry. The correlation between SETDB1 and clinic pathological features was analyzed by chi – square test, and the Kaplan – Meier survival curves were