

肿块强化与非肿块强化乳腺癌患者的临床和病理特征对比分析

吴向东, 田 林*, 郝晓鹏

作者单位: 037000 山西,大同康复医院普外科(吴向东); 563000 贵州,遵义市第一人民医院(遵义医科大学第三附属医院)乳甲外科(田 林); 100853 北京,解放军总医院第一医学中心普通外科医学部乳腺外科(田 林,郝晓鹏)
作者简介: 吴向东,大学本科,学士学位,主治医师,研究方向:乳腺癌诊治。E-mail:571354623@qq.com
通信作者: 郝晓鹏,医学硕士,副主任医师,研究方向:乳腺癌保乳整形、乳房重建及乳腺癌综合治疗。E-mail:hxp307@163.com



郝晓鹏,中国人民解放军总医院第一医学中心副主任医师。擅长乳腺癌早期诊断、乳腺癌综合治疗、保留腋窝前哨淋巴结活检手术、乳腺癌保乳整形手术、乳房重建手术。任中国医药教育协会乳腺疾病专业委员会常委、秘书长,北京医学会乳腺疾病分会青年委员会副主任委员,北京乳腺病防治协会青年委员会副主任委员,《中华普外科手术学杂志》《中华乳腺病杂志》《医学参考报》《武警医学》编委,北京市自然科学基金评审专家,中华医学会乳腺微创活检手术专家共识执笔者。中国医师协会乳腺癌手术比赛全国冠军。主持课题 2 项,发表论文 20 余篇,其中 SCI 6 篇。主编专著 3 部。国家发明专利 1 项,实用新型专利 3 项。

【摘要】 目的 对比分析肿块强化与非肿块强化乳腺癌患者的临床和病理特征。**方法** 回顾性收集解放军总医院第一医学中心 2019 年 1 月至 2019 年 12 月收治的浸润性乳腺癌患者 76 例。根据乳腺动态增强 MRI 检查结果,将其分为肿块强化组(57 例)和非肿块强化组(19 例)。比较两组患者临床特征和病理特征。**结果** 与肿块强化组比较,非肿块强化组病灶表观扩散系数(ADC)值增高[(0.95±0.19) vs (0.85±0.17), $P=0.034$],病变边界清晰率下降(15.79% vs 63.16%, $P=0.000$),人表皮生长因子受体-2(HER-2)阴性表达率显著降低(0.00% vs 26.32%, $P=0.013$)。两组患者 MRI 早期强化率、增强平台、病灶大小、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、细胞增殖抗原(Ki-67)、腋窝淋巴结转移率、腋窝淋巴结转移数、锁骨上淋巴结转移率、侵及皮肤或胸壁率、病理类型、淋巴细胞浸润率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 非肿块强化的浸润性乳腺癌患者 HER-2 阴性表达率更低,且病灶 ADC 值更高,肿块边界不清晰概率更大,可能与患者预后不良有关。

【关键词】 浸润性乳腺癌; 乳腺动态增强核磁共振; 病理特征; 人表皮生长因子受体-2
【中图分类号】 R 737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2022)11-1003-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.11.01

Analysis on the clinical and pathological features between the patients with mass enhanced breast cancer and those with non-mass enhanced breast cancer WU Xiang-dong, TIAN Lin, HAO Xiao-peng. Department of General Surgery, Datong Rehabilitation Hospital, Shanxi 037000, China

【Abstract】 Objective To analyse the clinical and pathological features between the patients with mass enhanced breast cancer and those with non-mass enhanced breast cancer. **Methods** Seventy-six patients with invasive breast cancer admitted to the First Medical Center of the Chinese People's Liberation Army(PLA) General Hospital from January 2019 to December 2019 were retrospectively collected. According to the results of breast dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging(MRI), the patients were divided into mass enhancement group(57 cases) and non-mass enhancement

* 共同第一作者

group(19 cases). The clinical and pathological features were compared between the two groups. **Results** Compared with those in the mass enhancement group, the apparent diffusion coefficient(ADC) value of the lesions in the non-mass enhancement group was increased [(0.95 ±0.19) vs (0.85 ±0.17) , $P=0.034$] , and the clear rate of lesion boundary in the non-mass enhancement group was decreased(15.79% vs 63.16% , $P=0.000$). The expression rate of human epidermal growth factor receptor-2(HER-2) negative in the non-mass enhancement group was significantly lower than that in the mass enhancement group(0.00% vs 26.32% , $P=0.013$). There were no significant differences in MRI early enhancement rate, enhancement platform, lesion size, estrogen receptor(ER) , progesterone receptor(PR) , proliferating cell nuclear antigen(Ki-67) , metastasis rate, number of metastatic axillary lymph nodes supraclavicular lymph node metastasis rate, invasion rate of skin or chest wall, pathological type and lymphocyte infiltration rate between the patients in the two groups($P>0.05$) . **Conclusion** The expression rate of HER-2 negative in the invasive breast cancer patients with non-mass enhancement is lower, and the ADC value of the lesions is higher, and the probability of unclear tumor boundary is higher, which may be related to the poor prognosis of the patients.

[**Key words**] Invasive breast cancer; Breast dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging(MRI) ; Pathological feature; Human epidermal growth factor-2(HER-2)

乳腺癌发病率居女性恶性肿瘤的第一位^[1-3],且呈逐年上升趋势,是女性癌因死亡的重要原因之一^[4-5]。在疾病早期,准确预测疾病的预后具有重要意义^[6]。浸润性癌容易侵犯周围组织和远处转移。与乳腺超声等相比,乳腺磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)主要用于乳腺癌的分期评估和术前评估,对发现微小病灶、评估病变范围等具有较为明显的优势^[7]。根据病灶增强后的形态特点,学者把病灶分为点状强化、肿块强化和非肿块强化。点状强化一般无明显意义;肿块强化是指具有三维空间的占位性病变,在乳腺癌患者较为常见;非肿块强化是指非点状同时也不属于肿块强化的病变,可以是良性病变也可以是恶性病变。既往研究显示非肿块强化与肿块强化病灶的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)明显不同^[8]。但目前对于肿块强化和非肿块强

化的研究较少,且临床医师较少关注,因此有必要深入探讨肿块强化与非肿块强化乳腺癌患者的临床和病理特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集解放军总医院第一医学中心普通外科医学部乳腺外科2019年1月至2019年12月收治的浸润性乳腺癌患者76例,根据乳腺动态增强MRI检查结果,将其分为肿块强化组(57例)和非肿块强化组(19例)。本研究符合赫尔辛基宣言。本研究已获得我院伦理委员会批准(编号:2021-166)。肿块强化组和非肿块强化组患者年龄、病灶部位、病程、嗜酒史、体质量指数(body mass index, BMI)、绝经、高血压病、糖尿病等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。两组均无吸烟史、家庭史以及高脂血症。

表1 两组一般资料比较[($\bar{x} \pm s$), M(P_{25} , P_{75}) , $n(\%$)]

组别	例数	年龄 (岁)	病灶部位		病程 (d)	嗜酒史	BMI (kg/m ²)	绝经	高血压病	糖尿病
			左侧	右侧						
肿块强化组	57	48.14 ± 7.58	36(63.16)	21(36.84)	32.00(6.00,40.00)	2(3.51)	24.66 ± 2.92	27(47.37)	3(5.26)	3(5.26)
非肿块强化组	19	49.95 ± 7.71	13(68.42)	6(31.58)	34.00(10.50,68.00)	0(0.00)	24.60 ± 3.22	10(52.63)	2(10.53)	0(0.00)
χ^2/Z	-	0.898	0.172		0.636	0.000	0.076	0.158	0.071	0.116
P	-	0.372	0.678		0.525	1.000	0.940	0.691	0.789	0.734

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)术前穿刺或术后常规病理检查确诊为浸润性乳腺癌;(2)初诊患者,术前未接受新辅助治疗等特殊治疗;(3)年龄18~65岁;(4)临床资料齐全。排除标准:(1)原位癌或良性肿块;(2)术前已接受放化疗等特殊治疗;(3)未在我院行乳腺增强MRI检查或相关参数缺乏;

(4)炎性乳腺癌;(5)MRI病变强化特征为点状强化;(6)合并其他恶性肿瘤;(7)入院时已行手术治疗,未能获得完整病理参数。

1.3 检查方法 浸润性乳腺癌动态增强MRI检查方法:检查仪器为Siemens 3.0T MRI检查仪。对比剂为钆喷酸葡胺,剂量0.2 mmol/kg,前臂静脉注射,流

速 2.5 ml/s。动态扫描 1 次,对比剂团注,生理盐水冲管,增强前后连续 6 次采集。肿块强化的定义:具有三维空间的占位性病变。非肿块强化的定义:不属于肿块强化的病变,病灶散在强化。

1.4 人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2,HER-2)定义 术中取患者乳腺癌组织,行免疫组化染色。根据 HER-2 蛋白在细胞膜上的染色比例和着色强度,HER-2 表达水平可分为(-)、(+)、(++)、(+++)。其中,(-)表示阴性染色结果或<10%的肿瘤细胞存在染色;(+)表示淡淡的、勉强可见的细胞染色强度表现在>10%的肿瘤细胞上; (++)表示弱至中度的完整细胞膜染色强度表现在>10%且<30%的肿瘤细胞上; (+++)表示很强的完整膜染色强度表现在>30%的肿瘤细胞上。本研究以(+)、(++)、(+++)定义为 HER-2 阳性。

1.5 数据收集 (1)一般资料:年龄、病灶部位、病程、吸烟史、嗜酒史、BMI、家族史、绝经、合并症;(2) MRI 特征:肿块强化特征(非肿块强化或肿块样强化)、MRI 早期强化率、增强平台;(3)病理特征:病

灶大小、HER-2、雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)、细胞增殖抗原(proliferating cell nuclear antigen, Ki-67)、腋窝淋巴结转移、锁骨上淋巴结转移、锁骨下淋巴结转移、远处转移、侵及皮肤或胸壁、病理类型、淋巴细胞浸润。

1.6 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[*M*(*P*₂₅,*P*₇₅)]表示,组间比较采用秩和检验(Mann-Whitney)。计数资料以例数(百分率)[*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组增强 MRI 参数比较 与肿块强化组比较,非肿块强化组病灶 ADC 值增高[(0.95±0.19) vs (0.85±0.17),*P*=0.034],病变边界清晰率下降(15.79% vs 63.16%,*P*=0.000)。两组患者早期强化率、增强平台差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 两组增强 MRI 参数比较[($\bar{x} \pm s$),*n*(%)]

组 别	例数	ADC 值	早期强化率(%)		肿块边界*		增强平台			
			>120	≤120	清晰	不清晰	平台型	廓清型	流出型	流入型
肿块强化组	57	0.85±0.17	45(78.95)	12(21.05)	36(63.16)	21(36.84)	16(28.07)	31(54.39)	9(15.79)	1(1.75)
非肿块强化组	19	0.95±0.19	15(78.95)	4(21.05)	3(15.79)	16(84.21)	8(42.11)	9(47.37)	1(5.26)	1(5.26)
<i>t</i> / χ^2	-	2.156	0.106		12.798		2.889			
<i>P</i>	-	0.034	0.745		0.000		0.409			

注:* 边界清晰的定义为与周围组织界限清晰,无毛刺等

2.2 两组病理特征分析结果比较 与肿块强化组比较,非肿块强化组患者 HER-2 阴性表达率显著降低(0.00% vs 26.32%,*P*<0.05)。两组 Ki-67、ER、PR、腋窝淋巴结转移率、腋窝淋巴结转移数、锁骨上淋巴

结转移率、侵及皮肤或胸壁率、病理类型、病灶大小、淋巴细胞浸润率等比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。两组均无锁骨下淋巴结转移和远处转移。

表 3 两组病理特征分析结果比较[($\bar{x} \pm s$),*M*(*P*₂₅,*P*₇₅),*n*(%)]

组 别	例数	HER-2		Ki-67 (%)	ER (%)	PR (%)	腋窝淋巴结 转移	腋窝淋巴结 转移数 (枚)
		阴性	阳性					
肿块强化组	57	15(26.32)	42(73.68)	30.00 (5.00,40.00)	70.00 (0.00,90.00)	40.00 (3.00,80.00)	20(35.09)	0.00 (0.00,3.00)
非肿块强化组	19	0(0.00)	19(100.00)	25.00 (15.00,45.00)	80.00 (20.00,90.00)	60.00 (5.00,80.00)	7(36.84)	0.00 (0.00,1.00)
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	-	6.230		0.392	0.308	0.085	0.019	0.618
<i>P</i>	-	0.013		0.695	0.758	0.932	0.890	0.537

续表 3

组 别	例数	锁骨上淋巴结转移	侵及皮肤或胸壁	病理类型*		病灶大小(cm)			淋巴细胞浸润
				特殊性	非特殊性	长度	宽度	高度	
肿块强化组	57	0(0. 00)	1(1. 75)	6(10. 53)	51(89. 47)	2. 07 ± 0. 91	1. 62 ± 0. 71	1. 38 ± 0. 62	32(56. 14)
非肿块强化组	19	1(5. 26)	1(5. 26)	0(0. 00)	19(100. 00)	2. 25 ± 1. 50	1. 47 ± 1. 04	1. 21 ± 0. 59	9(47. 37)
χ^2/Z	-	0. 338	0. 000	0. 965		0. 494	0. 585	1. 047	0. 441
<i>P</i>	-	0. 561	1. 000	0. 326		0. 622	0. 559	0. 298	0. 507

注：* 特殊类型乳腺癌指具有特殊组织学、免疫组织化学和生物学行为特征的一组浸润性乳腺癌。非特殊类型乳腺癌指一大类异质性浸润性乳腺癌，在形态学上不能被归类为任何一种特殊的组织学类型

3 讨论

3.1 浸润性乳腺癌是导致女性患者死亡的重要原因之一,在乳腺动态增强 MRI 表现上,浸润性乳腺癌最常见的强化形式有肿块强化和非肿块强化。肿块强化的患者病灶具有明显的三维空间占位效应;而非肿块强化的患者病灶呈散在分布,其内可见正常的纤维腺体组织和基质成分,测量病灶有时难免混杂非肿瘤成分。探讨浸润性乳腺癌患者肿块强化和非肿块强化患者的病理特征和临床特征具有重要意义,但目前相关研究较少。本研究发现,肿块强化和非肿块强化的浸润性乳腺癌患者病灶 ADC 值、肿块边界清晰情况、HER-2 表达水平存在显著差异。非肿块强化的患者 HER-2 阴性表达率更低,且病灶 ADC 值更高,肿块边界不清晰的比例更高。

3.2 非肿块强化的浸润性乳腺癌患者病灶呈散在分布,测量病灶有时难免混杂非肿瘤成分,但动态增强 MRI 对于非肿块强化的乳腺癌患者仍具备良好的鉴别价值^[9]。但由于病变特点不同,在测量时,肿块强化和非肿块强化的浸润性乳腺癌患者影像学特征必然存在差异,肿块和非肿块强化浸润性乳腺癌的 ADC 值存在系统性差异,非肿块强化病灶的 ADC 值分布离散可能来自于非肿块测量的部分容积效应,应用 ADC 作为界值时应区别对待两者的 ADC 值^[10]。本研究显示,与肿块强化组相比,非肿块强化组病灶 ADC 值更高,病变边界不清晰的比例更高。ADC 值主要用于分析组织细胞水分子运动,恶性肿瘤细胞密度较高,组织间隙减少,进而导致水分子自由扩散运动受限,表现为 ADC 值降低。对于非肿块强化患者,由于病灶散在分布,因此测量时难免混杂非肿瘤成分,肿瘤细胞密度与肿块强化的患者相比较低,因此表现 ADC 值增高。且由于非肿块强化患者病变散在分布,因此出现边界不清晰的概率更高。

3.3 HER-2 的过度表达可潜在激活人表皮生长因子

受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)的信号通路,同时可促进 EGFR 介导的转化和肿瘤的发生^[11-13]。EGFR 与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制有关^[14-16]。HER-2 过度表达与乳腺癌患者预后不良有关,目前已经被广泛用于指导手术治疗和辅助治疗^[17-19]。本研究显示非肿块强化的患者 HER-2 阴性表达率更低。我们推测造成这种现象的原因是由于 HER-2 过度表达的患者血管生成、肿瘤侵袭性更强^[19-21],因此容易导致病变散在分布。陶维静等^[22]研究显示,与肿块强化的乳腺癌患者相比,非肿块强化的乳腺癌患者 ER、PR 阳性率更低,Ki-67 阳性率更高,也提示了非肿块强化的患者可能预后较差。但需要注意的是,该研究中肿块强化和非肿块强化的患者 HER-2 表达水平差异无统计学意义。造成这种差异的原因可能是该研究同时纳入了浸润性乳腺癌和原位癌患者,而本研究仅纳入浸润性乳腺癌患者,患者的同质性更好。但是本研究仍存在不足,主要是回顾性临床研究,纳入病例数仅为 76 例,下一步仍需进一步扩大病例数进行研究。

综上所述,非肿块强化的浸润性乳腺癌患者 HER-2 阴性表达率更低,且病灶 ADC 值更高,肿块边界不清晰概率更大,可能与患者预后不良有关。

参考文献

[1] Yang H, Wang R, Zeng F, et al. Impact of molecular subtypes on metastatic behavior and overall survival in patients with metastatic breast cancer: a single-center study combined with a large cohort study based on the Surveillance, Epidemiology and End Results database[J]. Oncol Lett, 2020,20(4):87.

[2] Johansson ALV, Stensheim H. Epidemiology of pregnancy-associated breast cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2020,1252:75-79.

[3] Nasim Z, Girtain C, Gupta V, et al. Breast cancer incidence and behavior in younger patients: a study from the Surveillance, Epidemiology and End Results database[J]. World J Oncol, 2020,11(3):88-97.

[4] Tao H, O'Neil A, Choi Y, et al. Pre- and post-diagnosis diabetes as

- a risk factor for all-cause and cancer-specific mortality in breast, prostate, and colorectal cancer survivors: a prospective cohort study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020,11:60.
- [5] Zhang XM, Dou QL, Zeng Y, et al. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: a meta-analysis and systematic review [J]. *BMC Cancer*, 2020,20(1):172.
- [6] 祁爱英,龚梅,杨丽娟.老年脑卒中患者便秘的影响因素分析[J]. *护理实践与研究*,2013,10(2):151-153.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*,2019,29(8):609-679.
- [8] 姚明,程流泉,李梦露,等.浸润性乳腺癌肿块与非肿块强化方式的表观扩散系数分布特点[J]. *中国医学影像学杂志*,2020,28(2):90-94.
- [9] 林琪,黄丽贤,郑昕,等.磁共振动态增强扫描在乳腺非肿块强化病灶诊断中的应用效果[J]. *医疗装备*,2020,33(16):42-43.
- [10] 张超.超声阴性的早期非肿块型乳腺癌在钼靶及磁共振检查中的影像学特征临床研究[J]. *首都食品与医药*,2020,27(8):87-88.
- [11] 刘斌亮,谢宁,欧阳取长.早期HR阳性/HER2阳性乳腺癌的治疗选择与思考[J]. *中国临床新医学*,2022,15(6):482-487.
- [12] Chen Y, Wang J, Zhang X, et al. Correlation between apparent diffusion coefficient and pathological characteristics of patients with invasive breast cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2021,9(2):143.
- [13] Qi A, Li Y, Yan S, et al. Effect of postoperative chemotherapy on blood glucose and lipid metabolism in patients with invasive breast cancer[J]. *Gland Surg*, 2021,10(4):1470-1477.
- [14] Qi A, Li Y, Yan S, et al. Effect of anthracycline-based postoperative chemotherapy on blood glucose and lipid profiles in patients with invasive breast cancer[J]. *Ann Palliat Med*, 2021,10(5):5502-5508.
- [15] Qi A, Li Y, Sun H, et al. Incidence and risk factors of sexual dysfunction in young breast cancer survivors[J]. *Ann Palliat Med*, 2021,10(4):4428-4434.
- [16] Zhao L, Qiu T, Jiang D, et al. SGCE promotes breast cancer stem cells by stabilizing EGFR[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020,7(14):1903700.
- [17] Pasricha S, Menon V, Gupta G, et al. Impact of 2018 ASCO/CAP guidelines on HER-2 reporting categories of IHC and reflex FISH in breast cancer[J]. *Breast J*, 2020,26(11):2213-2216.
- [18] Ravi R, Haider G, Ahmed K, et al. Frequency of hormone receptors and Her-2/Neu receptor positivity in different histology in breast cancer patients[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2020,32(3):323-326.
- [19] Laforga JB. Lacrimal gland metastasis from invasive lobular carcinoma (ER+, PR-, Her-2+) as the first manifestation of disseminated breast cancer[J]. *Breast J*, 2020,26(4):762-763.
- [20] Pusina S. Correlation of serum levels of urokinase activation plasminogen(uPA) and its inhibitor(PAI-1) with hormonal and HER-2 status in the early invasive breast cancer[J]. *Med Arch*, 2018,72(5):335-340.
- [21] Bezić J, Šamija Projić I, Projić P, et al. Pathobiology of HER2 positive small invasive(T1a,b) breast cancer: “A wolf in sheep’s clothing” [J]. *Pathol Res Pract*, 2017,213(12):1510-1514.
- [22] 陶维静,胡春洪,柏根基,等.乳腺癌MRI强化特征与免疫组织化学相关性分析[J]. *临床放射学杂志*,2016,35(5):706-710,762.
- [收稿日期 2022-10-01][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

吴向东,田林,郝晓鹏.肿块强化与非肿块强化乳腺癌患者的临床和病理特征对比分析[J]. *中国临床新医学*,2022,15(11):1003-1007.