

· 临床研究 ·

钼靶 X 线假阴性乳腺癌的临床病理及肿瘤生物学特性分析

葛怀娥 白希永 陈虎 崔海滨 陈丽芬 王士杰

【摘要】 目的 分析钼靶 X 线假阴性乳腺癌的临床病理特点以及分子生物学特性,为合理治疗提供理论依据。**方法** 将 2006 年 1 月至 4 月间收治的 183 例女性乳腺癌按照钼靶 X 线结果分成阳性和假阴性两组,采用免疫组化 S-P 法检测其 ER、PR、C-erbB-2 和 VEGF,并结合临床指标进行相关分析。**结果** 钼靶 X 线假阴性组中,绝经后患者仅占 28.57% (10/35),低于绝经前患者 ($\chi^2 = 7.748, P = 0.008$);髓样癌和黏液腺癌占 27.27% (10/35),明显高于阳性组 4.11% (6/148),且差异有统计学意义 ($P = 0.000$);TNM 分期 I 期比率低于阳性组 (82.56% vs 14.30%, $P = 0.000$);组织学分级 III 级比率为 23.08% (8/35),明显高于阳性组的 3.26% ($\chi^2 = 4.952, P = 0.024$);ER 阳性比率低于阳性组 (40% vs 67.57%, $P = 0.003$);而两组在发病年龄、肿块大小、腋淋巴结转移状况和 PR 状态表达方面的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在肿瘤分子生物学特性分析方面,假阴性组患者中 C-erbB-2 强阳性表达率低于阳性组 (25.71% vs 51.35%, $P = 0.008$);但两组 VEGF 表达率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 与钼靶 X 线阳性患者相比,钼靶 X 线假阴性患者多见于绝经前患者,黏液腺癌和髓样癌占一定比例,早期癌发生率低,提示:绝经前患者的致密型乳房和常常表现为良性临床特征的病理学类型是造成乳腺癌钼靶 X 线假阴性、不能早期发现的重要原因;而组织分化不良,ER 阳性表达率低,C-erbB-2 强阳性表达率低,则提示为术后辅助性化疗的适应症。

【关键词】 乳腺癌;钼靶 X 线假阴性;免疫组化;临床病理;分子生物学行为

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

Analysis of clinical-pathological and biological features of breast cancer with false-negative mammograms GE Huai-e, BAI Xi-yong, CHEN Hu, CUI Hai-bin, CHEN Li-fen, WANG Shi-jie. Department of Oncology, Center Hospital of Cangzhou City, Cangzhou 061001, China

【Abstract】 Objective To analyze the clinical-pathological and biological features

基金项目:河北省普通高校强势特色学科支持项目

作者单位:061001 沧州,沧州市中心医院肿瘤一科(葛怀娥、白希永、崔海滨);050013 石家庄,河北医科大学第一医院外科(陈虎);050011 石家庄,河北医科大学第四医院(陈丽芬、王士杰)

通讯作者:王士杰, Tel:0311-86095575

of breast cancer patients with false-negative mammograms so as to study its prognosis and provide an evidence for the treatment. **Methods** One hundred eighty – nine female patients with breast cancer, which was confirmed pathologically in No. 4 Hospital of Hebei Medical University and Cangzhou Central Hospital from January to April in 2006, were divided into two groups: a positive group and a false negative group according to their mammogram results. The immunohistochemistry method (Streptavidin -Peroxidase (S-P) method) was used to determine ER, PR, C-erbB-2 and VEGF of the patients. And the related analyses were made in combination with the clinical indexes. **Results** In the false-negative group, the menopause patients only accounted for 28.57% (10/35), which was lower than that of the non-menopause patients ($\chi^2 = 7.748, P = 0.008$); the patients suffering from medullary carcinoma and mucinous adenocarcinoma accounted for 27.27% (10/35), which was higher than that 4.11% (6/148) of the positive group, with statistical difference ($P = 0.000$). According to TNM stages, the stage I rate of the false negative group was lower than that of the positive group (14.30% vs 82.56%, $P = 0.000$). For histological grade, the rate of grade III was 23.08% (8/35) in the false-negative group, which was obviously higher compared with 3.26% ($\chi^2 = 4.952, P = 0.024$) in the positive group. The ER positive rate was lower in the false-negative group than in the positive group (40% vs 67.57%, $P = 0.003$). But there were no differences in age, tumor size, axillary lymphatic metastasis and PR between the two groups ($P > 0.05$). The biological feature analysis of the tumor showed the strong positive expression rate of C-erbB-2 in the false negative group was lower than that of the positive group (25.71% vs 51.35%, $P = 0.008$). But there was no difference in the VEGF expression rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Breast cancer with false-negative mammograms has higher incidence in non-menopause patients. Patients with medullary carcinoma and mucinous adenocarcinoma account for a certain proportion, with low incidence of early breast cancer. It is suggested that breast cancer with false-negative mammograms results from the dense breasts and pathological types showing frequently benign clinical features in non-menopause patients. However, poor differentiation of tissues, lower positive expression rate of ER and lower strong positive rate of C-erbB-2 show that the patients are suited to auxiliary chemotherapy after operation.

【Key words】 Breast neoplasms; False-negative mammograms; Immunohistochemistry; Clinical pathology; Molecbiological behavior

早期诊断是提高乳腺癌患者生存率,降低病死率的关键。在众多检查方法中,乳房钼靶 X 线摄影以其成熟的技术,较高的敏感性和准确性,成为首选的乳腺筛查

手段。国外报道,乳房钼靶 X 线摄影可发现 0 ~ II_A 期的早期癌,从而使 5 年生存率提高 92% ~ 100%^[1]。然而,有报道指出,约有 14% 的乳腺癌因钼靶 X 线表现为阴性^[2],而延误诊治,影响患者预后。截至目前,国内外对钼靶 X 线假阴性乳腺癌的相关研究较少。本文结合肿瘤组织中 C-erbB-2 和 VEGF 的免疫组化检测结果,回顾性分析了钼靶 X 线假阴性和阳性乳腺癌患者的临床资料,报告如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

循序选取 2006 年 1 月至 4 月因乳腺癌在河北医科大学第四医院和河北省沧州市中心医院外科进行治疗的患者 183 例,均为女性,年龄 18 ~ 75 岁,中位年龄 46 岁。术前行双乳钼靶 X 线摄片,术后经病理证实为原发性乳腺癌。研究分为阳性组:根据乳腺癌钼靶 X 线的直接和间接征象确诊为乳腺癌,148 例(TNM 分期:I 期 122 例,II 期 22 例,III 期 2 例,IV 期 2 例);假阴性组:钼靶 X 线诊断为乳腺增生或无异常者,35 例(TNM 分期:I 期 5 例,II 期 27 例,III 期 2 例,IV 期 1 例)。所有患者均有完整的临床、病理资料,并检测雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2(C-erbB-2)以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白表达。

1.2 乳腺钼靶 X 线检查

采用意大利 GIOTTO HI-YTGGH 公司的 Gl5770- I^m AGE 600I 型高频钼靶 X 线乳腺机,常规轴位与斜位投照,斜位时包括胸肌及腋窝部乳腺组织,压力适中,必要时局部加压放大摄影,全部乳腺钼靶 X 线片由三位专门从事乳腺影像诊断的医师盲法阅片,写出诊断报告。

1.3 免疫组织化学染色

选取 183 例存档组织蜡块,各制备 5 μm 连续性切片 5 张,分别用 ER、PR、C-erbB-2、VEGF 单克隆抗体进行相应免疫组织化学染色(采用 S-P 法)。严格按试剂盒操作步骤进行。阳性对照采用已知的阳性切片,阴性对照采用 PBS 代替一抗。试剂均购自北京中杉生物技术有限公司。所有切片均经有经验的病理医师在不了解临床资料的情况下独立阅片。

1.4 结果判定

高倍镜下观察,细胞内染色为棕黄色颗粒的为阳性细胞,C-erbB-2 阳性部位为细胞膜,ER、PR 阳性部位为细胞核,VEGF 阳性部位为细胞质。以阳性细胞数占病变部位细胞总数的百分比为判断标准。ER 和 PR:(-) 阳性细胞计数 < 10%;(+) 阳性细胞计数 11% ~ 50%;(++) 阳性细胞计数 51% ~ 75%;(+++) 阳性细胞计数 > 75%(图 1,2)。VEGF:(-) 阳性细胞计数 < 25%;(+) 阳性细胞计数 26% ~ 50%;(++) 阳性细胞计数 51% ~ 75%;(+++) 阳性细胞计数 > 75%(图 3)。C-erbB-2:(-) 阳性细胞计数 < 10%;(+) 阳性细胞计数 11% ~ 30%;(++) 阳性细胞计数 31% ~ 50%;(+++) 阳性细胞计数 > 50%(图 4)。

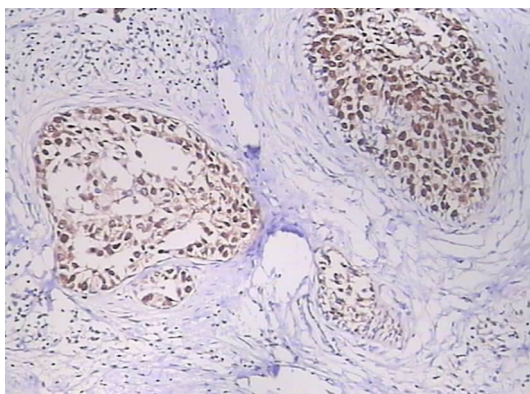


图1 乳腺浸润性导管癌 ER + (S-P ×200)

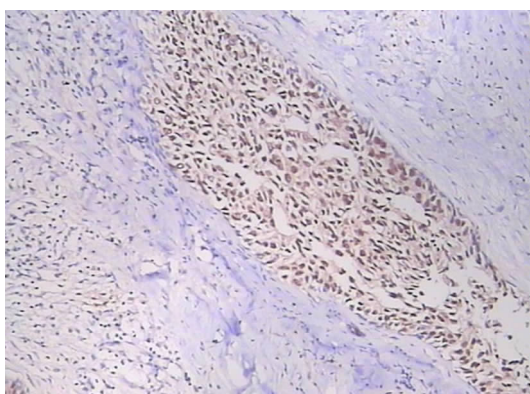


图2 乳腺浸润性导管癌 PR + (S-P ×200)

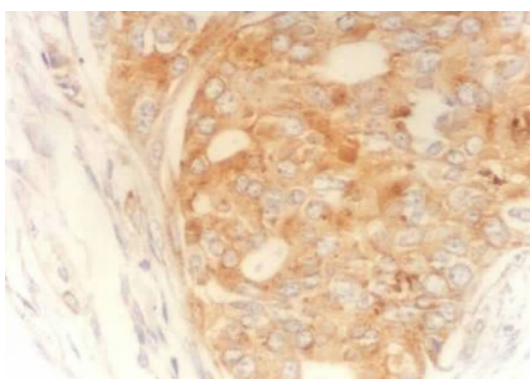


图3 乳腺浸润性癌 VEGF ++ (S-P ×400)

1.5 统计学处理

实验结果用 SPSS11.5 统计软件进行 χ^2 检验, Fishers 精确概率法分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发病年龄

假阴性组患者中, 年龄 ≤ 40 岁者 7 例, 占总数的 20% (7/35), 阳性组患者

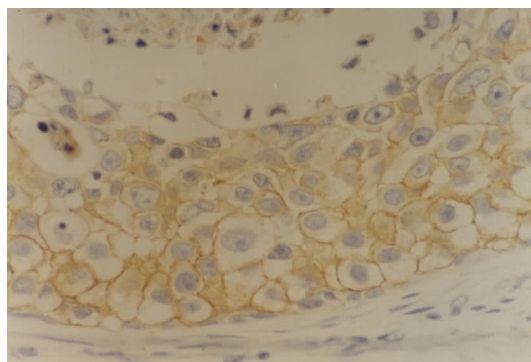


图 4 乳腺浸润性癌 C-erbB-2++ (S-P ×400)

中 ≤ 40 岁者 22 例,占总数的 14.86% (22/148),前者高于后者,但差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

2.2 绝经状况

假阴性组患者中绝经者 10 例,占总数 28.57% (10/35),而阳性组患者中绝经者 81 例,占总数 54.73% (81/148),明显高于假阴性组且差异有统计学意义($P < 0.01$,表 1)。

2.3 肿瘤大小

假阴性组中 $T \leq 2$ cm、 2 cm $< T \leq 5$ cm 和 $T > 5$ cm 者分别为 20% (7/35)、76% (27/35) 和 4% (1/35);而阳性组分别为 21.62% (32/148)、65.54% (97/148) 和 12.84% (19/148),经过统计学处理,两组结果无明显差异($P > 0.005$,表 1)。

2.4 TNM 分期

假阴性组中 I ~ IV 期病例数分别占总数 14.30% (5/35)、77.12% (27/35)、5.72% (2/35) 和 2.86% (1/35),阳性组中分别为 82.56% (122/148)、15.12% (22/148)、1.16% (2/148) 和 1.16% (2/148),两组差异有统计学意义($P < 0.01$,表 1)。

2.5 腋窝淋巴结转移状况

按照腋淋巴结转移 ≥ 1 为阳性进行比较,假阴性组中淋巴结无转移者 23 例,占总数的 65.71% (23/35),阳性组中淋巴结无转移者 79 例,占总数 53.38% (79/148),低于假阴性组,但二者差异无统计学意义($P > 0.05$)。按照腋窝淋巴结转移 > 3 为阳性进行比较,假阴性组淋巴结转移 ≤ 3 枚者 7 例,占总数 20% (7/35),阳性组淋巴结转移 ≤ 3 枚者 55 例,占总数 37.16% (55/148),高于假阴性组,但两种分组统计均无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

2.6 病理组织学类型

假阴性组浸润性导管癌和浸润性小叶癌分别为 51.52% (18/35) 和 21.21% (7/35),阳性组中则为 61.64% (91/148) 和 34.25% (51/148),稍高于假阴性组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);但假阴性组中髓样癌和黏液腺癌占 27.27% (10/35),而阳性组 6 例,占总数 4.11%,假阴性组明显高于阳性组,且差

异有统计学意义($P < 0.01$, 表 1)。

表 1 钼靶 X 线假阴性与阳性患者临床指标对比

临床指标	假阴性		阳性		χ^2 值	P 值
	例数	百分比/(%)	例数	百分比/(%)		
年龄(岁)						
≤40	7	20	22	14.86	0.560	0.607
>40	28	80	126	85.14		
绝经情况						
未绝经	25	71.43	67	45.27	7.748	0.008
绝经	10	28.57	81	54.73		
肿块大小/cm						
≤2	7	20	32	21.62	0.352	0.473
2 < 肿瘤 ≤5	27	76	97	65.54		
>5	1	4	19	12.84		
淋巴结转移						
无转移	23	65.71	79	53.38	1.746	0.256
有转移	12	34.29	69	46.62		
病理类型						
浸润性导管癌	18	51.52	91	61.64	19.131	0.000
浸润性小叶癌	7	21.21	51	34.25		
髓样癌和黏液腺癌	10	27.27	6	4.11		
TNM 分期						
I	5	14.30	122	82.56	41.364	0.000
II	27	77.12	22	15.12		
III	2	5.72	2	1.16		
IV	1	2.86	2	1.16		
组织学分级						
I 级	0	0	3	2.17	4.270	0.039
II 级	27	76.92	140	94.57		
III 级	8	23.08	5	3.26		
ER 表达状况						
阴性	21	60	48	32.43	9.158	0.003
阳性	14	40	100	67.57		
PR 表达状况						
阴性	13	37.14	63	42.57	0.343	0.575
阳性	22	62.86	85	57.43		
C-erbB-2						
阴性 ≤++	26	74.29	72	48.65	7.479	0.008
阳性 卅	9	25.71	76	74.29		
VEGF						
阴性	6	17.14	13	8.78	1.003	0.212
阳性	29	82.86	135	91.22		

2.7 组织学分级

假阴性组中组织学 I~III 级病例数分别占总数的 0.76.92% (27/35) 和 23.08% (8/35), 阳性组中为 2.17% (3/148)、94.57% (140/148) 和 3.26% (5/148), I 和 II 级前者低于后者, III 级前者高于后者, 两组在组织学分级之间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

2.8 ER、PR 的检测结果

假阴性组患者中 ER 阳性表达率为 40% (14/35), 阳性组为 67.57% (100/148), 两组差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。假阴性组患者中 PR 阳性 22 例, 阳性表达率为 62.86% (22/35), 而阳性组 PR 阳性表达率为 57.43% (85/148), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.9 C-erbB-2 检测结果

假阴性组患者中 C-erbB-2 阳性 9 例, 阳性表达率为 25.71% (9/35); 阳性组患者中 C-erbB-2 阳性 76 例, 阳性表达率为 51.35% (76/148), 明显高于前者且差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 表 1)。

2.10 VEGF 检测结果

假阴性组患者中 VEGF 阳性表达率为 82.86% (29/35); 阳性组患者为 91.22% (135/148), 其差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

3 讨论

恶性肿瘤的分子生物学指标从不同角度反映了乳腺癌的恶性生物学行为, 并引起组织病理学改变, 进而形成多种影像学表现。因此, 乳腺癌影像学表现与组织病理学、分子生物学之间存在一定的关系。从影像学角度间接判断乳腺癌的恶性生物学行为, 为临床选择治疗方案及预后提供理论依据^[3,4]。

在众多影像学检查方法中, 乳房钼靶 X 线摄影技术成熟, 对早期乳腺癌具有较高的敏感性, 诊断准确性高, 且快速、方便、价廉, 是公认的首选检查方法。国内外多篇文献报道, 年轻患者乳腺致密, 可能与钼靶 X 线阴性有直接关系^[5-9]。Joensuu 等^[10]对 306 例病理为浸润性乳腺癌的钼靶片进行回顾性分析, 结果发现 50 岁以上患者假阴性率为 13%, 而 ≤ 50 岁患者高达 35% ($P < 0.001$)。Foxcroft 等^[6]发现 120 例影像检查阴性患者年龄多在 40~49 岁。本组资料中, 假阴性组 ≤ 40 岁者比率高于阳性组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而绝经后患者中钼靶 X 线假阴性率明显降低并有统计学差异 ($P < 0.01$)。因此, 作者认为, 乳腺癌钼靶 X 线诊断率与年龄有关, 更与患者乳房的密度和月经状况密切相关, 提示钼靶 X 线检查在绝经后妇女乳房筛查中起重要作用。

国外有报道, 钼靶 X 线假阴性乳腺癌往往由于延误诊断而导致临床进展, 故肿块较大, 临床分期较晚^[10]; 国内也有学者认为, 早期 (0~I 期) 乳腺癌中, 钼

靶 X 线假阴性率较高^[9], 还有文献报道二者大小无差异^[11]。本组资料中, 肿瘤大小差异无统计学意义($P > 0.05$); 但钼靶阳性乳腺癌的早期诊断率显著高于假阴性组($P = 0.000$), 提示由于肿瘤固有的生物学行为导致的钼靶 X 线假阴性是临床延误诊断的重要原因。

Hollingsworth 等^[12] 报告钼靶假阴性乳腺癌患者多为浸润性癌, 并以浸润性导管癌为多见。Foxcroft 等^[6] 分析 120 例影像学检查阴性患者, 发现大约 60% 为浸润性导管癌。本组资料与文献一致。但是, 本研究中还发现, 假阴性组黏液腺癌和髓样癌的比率明显高于阳性组($P = 0.000$), 而上述两种病理类型在临床上常常被误诊为良性肿瘤, 因此, 可以认为病理和组织分化较高的乳腺癌也是造成乳腺钼靶 X 线假阴性的重要原因之一。

肿瘤的组织学分级可以提示肿瘤的生物学行为, 高分级意味着组织分化不良、恶性程度高、预后差。本组资料中, 钼靶 X 线假阴性组组织学分级显著高于阳性组($P = 0.039$), 预示假阴性组预后不良。有文献报道钼靶 X 线假阴性组淋巴结阳性率高($60\% \text{ vs } 32\%$, $P = 0.03$)^[10], 亦有文献报道二者无差异^[11]。本组结果支持后者。

研究显示, ER、PR 在乳腺癌治疗方面具有重要意义, ER、PR 阴性表达的肿瘤恶性程度高, 淋巴结转移的可能性大, 预后差^[13-16]。王志震等^[9] 报道假阴性组 ER 阳性表达率低。本组资料的结果与之相符。有学者认为, 癌肿毛刺状边缘与癌细胞 ER 阳性表达之间呈正相关^[17,18]。ER 阳性表达率低的钼靶 X 线假阴性癌灶周围缺乏毛刺征, 不易诊断, 所以常常表现为阴性。本组 PR 阳性表达率无统计学意义, ($P > 0.05$)。与文献^[19] 的报道一致。

原癌基因 C-erbB-2 参与调控细胞生长、增殖及肿瘤细胞分化, 其产物过度表达与预后有关^[13,20,21]。其过度表达常提示恶性程度高, 预后差, 可作为独立的预后指标。本组资料中, 假阴性组 C-erbB-2 表达强阳性率明显低于阳性组, 二者差异有显著统计学意义($P = 0.008$)。VEGF 是血管内皮生长因子, 其主要功能是促进血管内皮细胞增殖及提高血管的通透性, 促进肿瘤生长。VEGF 阳性表达表明肿瘤新生血管活跃, 恶性程度高, 预后较差^[22,23]。朱琨等^[24] 报告 32 例乳腺癌钼靶 X 线征象与 VEGF、MVD 表达的关系, 显示 VEGF 的表达与肿瘤大小、毛刺征、钙化、血管增粗、腋窝淋巴结转移等有关, 与皮肤增厚、乳头内陷无关。本组资料中两组 VEGF 阳性表达率低且无统计学意义($P > 0.05$)。

参考文献

- [1] Gosciniak C P, Berman C G, Clark R A. Magnetic resonance imaging of the breast. *Cancer Control*, 2001, 8: 399-406.
- [2] 顾雅佳, 周康荣, 陈彤见, 等. 乳腺癌的 X 线表现及病理基础. *中华放射学杂志*, 2002, 36: 240-244.
- [3] 陈蓉, 龚水根, 张伟国. 乳腺癌分子水平的影像学研究进展. *国外医学·临床放射学分册*, 2003, 26: 89-92.
- [4] 马捷, 左敏, 孙国平, 等. 乳腺癌钼靶 X 线表现与 p53 基因的关系. *中国医学影像学杂志*, 2005, 13: 172-175.

- [5] Huynh P T, Jarolimek A M, Daye S. The false negative mammogram. *Radiographics*, 1998,18:1137 – 1154.
- [6] Foxcroft L M, Evan E B, Joshua H K, *et al.* Breast cancer invisible on mammography. *Aust N Z J Surg*,2000,70:162 – 167.
- [7] Saarnmaa , Salminen T. The visibility of cancer on previous mammography in retrospective view. *Clin Radiol*, 2001,56:40 – 43.
- [8] Roger P, Delour C, Ragu N, *et al.* Carcinoma with false negative mammogram: when and how? *J Radio*, 2004, 85:2063 – 2067.
- [9] 王志震. 钼靶 X 线假阴性的女性乳腺癌的临床、病理及预后判断. *天津医科大学学报*,2006,12:90 – 96.
- [10] Joensuu H, Asola R, Holli K, *et al.* Delay diagnosis and large size of breast cancer after a false negative mammogram. *Eur J Cancer*, 1994, 30:1299 – 1302.
- [11] Chew S B, Hughes M, Kennedy C, *et al.* Mammographically negative breast cancer at the strathfield Breast Centre. *Aust N Z J Surg*,1996 ,66:134 – 137.
- [12] Hollingsworth A B, Taylor L D, Rhodes D C. Establishing a histologic basis for false-negative mammograms. *Am J Surg*,1993 ,166:643 – 648.
- [13] 何春燕,陈小梅,吴春美. C-erb-B、P53、ER 和 PR 在乳腺癌中表达与预后的关系. *右江民族医学院学报*,2005,3:153 – 154.
- [14] 张美艳,乐江华,候巧燕,等. C-erb-B、P53、ER 和 PR 在乳腺癌中的表达及意义. *华夏医学*,2006,19:20 – 22.
- [15] 杨海松,罗轲,毛大华,等. C-erb-B、P53、ER 和 PR 在乳腺癌中表达及其临床意义. *贵州医药*,2006,3:199 – 201.
- [16] 杨光,张祥宏,赵俊京,等. 乳腺癌钼靶 X 线微钙化与癌细胞 ER、PR 表达关系的研究. *实用放射学杂志*,2006,5:587 – 591.
- [17] 马捷,左敏,孙国平,等. 乳腺癌钼靶 X 线表现与雌激素受体表达相关性研究. *医学影像学杂志*,2006,12:11 – 14.
- [18] 耿进朝,周玉荣,刘晋红,等. 乳腺癌的 ER、PR、C-erb-B-2 和 P53 表达与钼靶 X 线表现相关性研究. *中华放射医学与防护杂志*,2006,26:486 – 489.
- [19] Paradiso A, Mangia A, Barletta A, *et al.* Mammography and morphobiologic characteristics of human breast cancer. *Tumori*, 1993,79:422 – 426.
- [20] 赵志新,金志荣,刘建,等. 399 例蒙古族患者乳腺癌 ER、PR、C-erb-B、P53、PCNA 的表达及其临床意义. *中国肿瘤临床与康复*,2005,12:401 – 402.
- [21] 李向东. C-erb-B、ER 和 PR 在乳腺癌中的表达及其预后意义. *现代肿瘤医学*,2006,14:289 – 290.
- [22] Gasparini G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer. *Oncologist*,2000,5:137 – 144.
- [23] 李宝江,朱志华,王军业,等. Ki67、P53、VEGF 和 C-erb-B 在乳腺癌组织中表达的相关性研究及其临床意义. *癌症*,2004, 23:1176 – 1179.
- [24] 朱琨,党诚学,李康,等. 乳腺癌钼靶 X 线征象与 VEGF、MOD 表达的相关性. *中国肿瘤*,2005,14:757 – 759.

(收稿日期:2007-05-08)

(本文编辑:谢竞)