·论 著·

分子分型在肿块型及非肿块型乳腺癌中的差异及其与X线征像关系研究

张文婷 姚远 周炜根

[摘要] **目的** 探讨肿块型及非肿块型乳腺癌的临床及分子分型差异、X线征象与分子分型的关系。**方法** 纳入372例乳腺X线表现为肿块型或非肿块型并经病理证实为乳腺癌的女性患者的临床、病理及影像资料,其中肿块型共210例,非肿块型共162例,回顾分析两组临床及分子分型差异及不同分子分型乳腺癌X线征象差异。**结果** 非肿块型病灶发生于相对低龄者,非浸润性癌占比高;肿块型患者相对高龄,以浸润性癌占比更高。Luminal B型多见于肿块型,Luminal HER-2型多见于非肿块型。不同分子分型的肿块型乳腺癌的影像特征如肿块是否伴随不对称及非肿块型乳腺癌的影像特征如结构扭曲、钙化等征象发生率、钙化形态等差异有统计学意义(P均<0.05)。**结论** 肿块型及非肿块型乳腺癌临床、病理特征及分子分型不同,部分X线征象与肿瘤分子分型有关,对治疗方案选择、预后判断等有一定价值。

[关键词] 肿块型乳腺癌; 非肿块型乳腺癌; 乳腺X线摄影; 免疫组织化学; 乳腺癌分子分型

Difference of molecular subtype and its relationship with mammographic characteristics between mass-type and non-mass-type breast cancer

ZHANG Wenting, YAO Yuan, ZHOU Weigen.Department of Radiology, Jiaxing Maternity and Child Health Care Hospital, Jiaxing 314000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the molecular subtype differences between mass-type and non-mass-type breast cancer and explore the relationship between mammographic features and molecular subtype. **Methods** The clinical, pathologic and imaging data of 210 mass-type and 162 non-mass-type breast cancer cases were analyzed retrospectively to evaluate the potential associations between imaging features and molecular subtypes in these two groups. **Results** Non-mass type lesions are inclined to occurs in younger patients and with a higher rate of non-invasive carcinoma.The mass-type group has the opposite characteristics.Higher incidence rate of Luminal B can be observed in mass-type and Luminal HER-2 incidence rate was higher in non-mass-type.In mass type group, some mammographic features such as asymmetry accompaniment rate had statistical significance. In non-mass type group, incidence rates of architectural distortion and calcification, morphology of calcification also had statistical significances. **Conclusion** There are some differences in clinical, pathologic characteristics and molecular subtypes between mass-type and non-mass-type group. Some mammographic features were proved to have discrepancies among several breast cancer molecular subtypes. It may be valuable in treatment selection and prognosis prediction.

[Key words] mass-type breast cancer; non-mass-type breast cancer; X-ray mammography; immunohistochemistry; molecular subtypes of breast cancer

乳腺癌分子分型是治疗方案选择、预后评估的重要考量指标[1,2]。基于免疫组织化学的分子分型方法最为常用[3,4]。乳腺X线摄影是乳腺癌诊断的重要方法,影像特征可能与免疫组化指标表达、分子分型相关[5~8],具有预测乳腺癌分子分型的潜力。肿块型和非肿块型乳腺癌在病灶形态学特征上存在显著差异,可能也存在分子分型上的差异。本研究旨

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.002.006

作者单位:314000 浙江嘉兴,嘉兴市妇幼保健院放射科(张文婷、姚远),病理科(周炜根)

在研究这两种类型乳腺癌在临床和分子分型上的差异，并分析X线征象与分子分型之间的关系，为治疗和预后评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年1月至2021年6月于嘉兴市妇幼保健院术前行乳腺X线摄影并经手术病理证实为乳腺癌的女性患者资料。纳入标准为：①临床资料完整、影像质量合格；②乳腺X线检查前未接受穿刺或放化疗等干预措施。排除标准为：①合并其他恶性肿瘤或有恶性肿瘤（含乳腺癌）既往史；②有病灶同侧乳房既往手术史；③双侧乳腺均有癌灶；④多发肿块。根据纳入排除标准，共纳入患者411例，剔除乳内未见明显病灶者39例，共372例。

1.2 方法

1.2.1 乳腺X线摄影检查及诊断方法 使用Hologic Selenia乳腺X线摄影机（由美国豪洛捷公司生产）摄片。体位为双侧乳腺头尾位和内外侧斜位，按需增加体位或行病灶点压放大摄影。两位资深的乳腺影像诊断的医生在不知晓原始诊断报告及病理结果的情况下分别阅片后协商，参照美国放射学会乳腺影像报告及数据系统BI-RADS分类第5版，评估腺体构成、病灶特点及伴随征象等[9]后给出病灶BI-RADS分级。肿块型：病灶为肿块伴或不伴其他征象，并细分为单纯肿块型和非单纯肿块型；非肿块型：病灶无三维占位效应，仅表现为钙化、结构扭曲、结构不对称中的一种或多种征象。

1.2.2 常规病理、免疫组化及分子分型判断标准 组织切片采用苏木精-伊红染色，由2位从事妇科病理学的资深医师依据第五版WHO乳腺肿瘤分类标准[10]进行病理诊断。免疫组化指标包括雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER-2）、细胞增殖相关抗原Ki67、表皮生长因子受体、角蛋白5/6等。HER-2显示为++者，采用荧光原位杂交法（fluorescence in situ hybridization，FISH）进一步检测确定是否为HER-2阳性[3,11]。基于免疫组织化学染色的乳腺癌分子分型可以分为Luminal A型、Luminal B型、Luminal HER-2型、HER-2过表达型、TNBC型[3,4]。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0软件分析。计量资料两组比较采用独立样本t检验，分类资料两组比较采用χ^2检验或*Fisher*精确概率法。多组间比较采用事后检验，以调整后的标准化残差评价差异。设$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 根据乳腺影像诊断医师阅片结果，将患者分为肿块型组210例和非肿块型组162例。两组患者临床及病理资料比较见表1。

表1 两组临床及病理资料比较

指标	肿块型组	非肿块型组
年龄/岁	57.13±11.53	51.43±9.99
组织学分型/例		
非浸润性癌	7	46
浸润性非特殊癌	175	104
混合型浸润性癌	3	2
浸润性特殊癌	25	10
组织学分级/例		
高级别	97	70
非高级别	76	73
未知	37	19
淋巴结转移/例		
有	54	29
无	156	133

由表1可见，两组患者年龄、组织学分型比较，差异有统计学意义（t=5.01，χ^2=50.13，P均<0.05），两组患者组织学分级和淋巴结转移比较，差异无统计学意义（χ^2分别=4.09、3.22，P均>0.05）。

2.2 两组患者分子分型比较见表2

表2 两组患者分子分型比较/例(%)

组别	n	Luminal A型	Luminal B型	Luminal HER-2型	HER-2过表达型	TNBC型
肿块型组	210	46(21.90)	55(26.19)*	51(24.29)*	41(19.52)	17(8.10)
非肿块型组	162	35(21.60)	27(16.67)	61(37.66)	33 (20.37)	6(3.70)

注：*：与非肿块型组比较，P<0.05。

由表2可见，两组患者分子分型比较，差异有统计学意义（χ^2=12.08，P<0.05）。Luminal B型多见于肿块型组，Luminal HER-2型多见于非肿块型组（P<0.05）。

2.3 依据是否伴随其他乳内征象,将肿块型组分为单纯肿块型及非单纯肿块型组。肿块型组两亚组的分子分型比较见表3。

表3 肿块型组亚组的分子分型比较

亚组分型	Luminal A型	Luminal B型	Luminal HER-2型	HER-2过表达型	TNBC型
单纯肿块型组	27(0.1)	37(0.9)*	31(0.3)	14(-2.0)*	13(1.0)*
非单纯肿块型组	19(-0.1)	18(-1.1)	20(-0.3)	27(2.4)	4(-1.2)

注:括号内数值代表调整后标化残差值,绝对值>3代表该分类的观测频数与期望频数有显著差异。*:与非单纯肿块型组比较,$P<0.05$。

由表3可见,两亚组的分子分型比较,差异有统计学意义(χ^2=14.08,$P<0.05$)。两两比较显示,Luminal B型相对更多见于单纯肿块组,HER-2过表达型相对更多见于非单纯肿块型组,TNBC相对多见于单纯肿块型组($P<0.05$)。

2.4 不同分子分型的肿块型乳腺癌影像特征见表4

表4 不同分子分型的肿块型乳腺癌影像特征/例

影像特征	Luminal A型	Luminal B型	Luminal HER-2型	HER-2过表达型	TNBC型	χ^2	P
腺体构成	46	55	51	41	17	-	>0.05
非致密型	26	23	18	15	9		
致密型	20	32	33	26	8		
肿块形态	46	55	51	41	17	6.68	>0.05
圆形	4	2	0	1	0		
卵圆形	11	14	10	7	4		
不规则	31	39	41	33	13		
肿块边缘	46	55	51	41	17	10.42	<0.05
非可疑(清晰、遮蔽)边缘	15	16	7	4	3		
可疑边缘	31	39	44	37	14		
肿块密度	46	55	51	41	17	5.44	>0.05
高密度	35	44	40	38	15		
混杂或等密度	11	11	11	3	2		
肿块最大径	46	55	51	41	17	19.16	<0.05
<2 cm	28	27	32	15	5		
2 ~5 cm	18	28	16	22	12		
>5 cm	0	0	3	4	0		
伴随其他乳内病变	46	55	51	41	17	13.75	<0.05
是	19	18	20	27	4		
否	27	37	31	14	13		
结构扭曲	46	55	51	41	17	4.67	>0.05
是	7	3	4	2	0		
否	39	52	47	39	17		
不对称	46	55	51	41	17	11.09	<0.05
是	3	0	4	7	2		
否	43	55	47	34	15		

续表　**表4**　不同分子分型的肿块型乳腺癌影像特征/例

影像特征	Luminal A型	Luminal B型	Luminal HER-2型	HER-2过表达型	TNBC型	χ^2	P
不对称类型	3	0	4	7	2	-	-
结构不对称	2	0	1	4	0		
局灶不对称	1	0	3	3	1		
整体不对称	0	0	0	0	1		
进展性不对称	0	0	0	0	0		
钙化	46	55	51	41	17	-	>0.05
是	11	17	17	20	3		
否	35	38	34	21	14		
淋巴结转移征象	46	55	51	41	17	6.10	>0.05
有	7	6	3	9	1		
无	39	49	47	32	18		
皮肤、乳头改变	46	55	51	41	17	1.78	>0.05
有	3	6	3	5	1		
无	43	49	47	36	16		
BI-RADS分级	46	55	51	41	17	2.31	>0.05
4 A级及以下	5	6	3	2	2		
4 B、4C、5级	41	49	48	39	15		

注:-:为*Fisher*概率法检验。

由表4可见,不同分子分型的肿块型乳腺癌的肿块边缘形态、肿块最大径、伴发不对称的比例有差异(P<0.05),其中Luminal B型与HER-2过表达型组伴发不对称的比例有差异(P<0.05)。

2.5　不同分子分型的非肿块型乳腺癌影像特征见表5

表5　不同分子分型的非肿块型乳腺癌影像特征/例

影像特征	Luminal A型	Luminal B型	Luminal HER-2型	HER-2过表达型	TNBC型	χ^2	P
腺体构成	35	27	61	33	6		
非致密型	9	5	14	6	1	0.87	>0.05
致密型	26	22	47	27	5		
结构扭曲	35	27	61	33	6		
有	17	6	25	5	1	12.27	<0.05
无	18	21	36	28	5		
不对称	35	27	61	33	6		
有	10	9	13	7	2	2.42	>0.05
无	25	18	48	26	4		
不对称类型	10	9	13	7	2		
结构不对称	2	3	3	2	0		
局灶不对称	6	6	10	4	2	-	-
整体不对称	1	0	0	0	0		
进展性不对称	1	0	0	1	0		

续表 表5 不同分子分型的非肿块型乳腺癌影像特征/例

影像特征	Luminal A型	Luminal B型	Luminal HER-2型	HER-2过表达型	TNBC型	χ^2	P
钙化	35	27	61	33	6		
有	12	14	38	22	4	9.51	<0.05
无	23	13	23	11	2		
钙化形态	12	14	38	22	4		
非可疑形态	0	1	2	0	0		
可疑形态(BI-RADS4B)	12	11	31	13	3	9.49	<0.05
可疑形态(BI-RADS 4C)	0	2	5	9	1		
钙化分布	12	14	38	22	4		
弥漫、区域、散在性分布	2	3	10	6	1		
集群样分布	6	5	13	6	3	5.12	>0.05
线、段样分布	4	6	15	10	0		
淋巴结转移征象	35	27	61	33	6		
有	3	3	4	1	0	1.90	>0.05
无	32	24	57	32	6		
皮肤、乳头改变	35	27	61	33	6		
有	1	0	2	3	1	5.22	>0.05
无	34	27	59	30	5		
BI-RADS分级	35	27	61	33	6		
4 A级及以下	6	3	9	5	1	0.76	>0.05
4 B、4C、5级	29	24	52	28	5		

注:钙化形态中无定形钙化、粗糙不均质钙化及细小多形性钙化归为BI-RADS 4B类,细线样或细分支钙化归为BI-RADS 4C类。

由表5可见,不同分子分型的非肿块型乳腺癌结构扭曲、钙化发生率、钙化形态有差异(P<0.05),Luminal A型相对于HER-2过表达型更易出现结构扭曲(P<0.05)。

3 讨论

乳腺癌病灶依据X线征象可分为肿块型及非肿块型。非肿块型乳腺癌患者相较于肿块型更年轻化。肿块型多为浸润性癌,非肿块型非浸润性癌比例高于肿块型。原因可能是非浸润性病灶随年龄(时间)增加逐渐侵犯周围形成浸润性癌,也可能提示不同年龄的病理类型差异[12]。病灶形态学特点符合病理特点,肿块有三维占位效应,对周围结构压迫或浸润,因此多为浸润性癌。非肿块病灶占位效应不明确,尤其是线样、节段样分布的病灶可提示导管分布的非浸润性特征。

肿块型和非种块型乳腺癌病灶分子分型有差异。Luminal B型在肿块型中较多,Luminal HER-2型多见于非肿块型。Luminal B型为ER阳性。ER在正常乳腺组织表达,癌组织表达ER时提示分化更好、内分泌治疗有效,预后较好。Luminal HER-2型中HER-2高表达。HER-2阳性提示肿瘤侵袭生长,预后较差,内分泌治疗反应降低,但可用HER-2 靶向治疗。因此,推测肿块型患者总体预后可能较非肿块型患者更佳。亚组分析显示,高表达HER-2的分子亚型更倾向于表现为非单纯肿块。部分研究[5,13,14]分析ER阳性者多为非钙化性肿块,HER-2阳性多为可疑恶性钙化伴肿块/非对称致密/结构扭曲,本研究与之相符。

分析肿块型和非肿块型乳腺癌的影像特征与分子分型的关系,结果发现:①肿块型乳腺癌中:Luminal HER-2型、HER-2过表达型、TNBC相较于Luminal B组伴发不对称比例较高。恶性不对称病理基础可能为癌细胞沿导管浸润,无明显占位效应;或由于周边丰富腺体的遮盖,无法分辨明确的肿块结构[15]。Wessam等[16]证明当不对称(尤其局灶性不对称)伴发可疑征象如肿块、钙化、结构扭曲

等，更倾向于恶性判断。②非肿块型乳腺癌中：Luminal A型相对于HER-2过表达型更易出现结构扭曲。这一发现与张德生等[17]及欧阳晨雨等[18]研究结论基本一致。然而王星等[19]报道了相反的结论，即结构扭曲征象在HER-2过表达型中占比更高，推测可能是由于各项研究中结构扭曲的例数较少，因此需要更大样本的探索。上述研究的共识为恶性结构扭曲征像的出现预示局部侵袭性增加[20,21]。另外高HER-2过表达的分子类型的钙化病灶发生率相对高，且可能更倾向于恶性形态，该结论与部分研究[22,23]有相符之处。

综上所述，肿块型及非肿块性乳腺癌好发年龄及组织学类型不同，分子分型有差异，部分X线特征如肿块伴随不对称、结构扭曲及钙化发生、钙化形态等与分子分型有关。本研究具有局限性，由于所纳入的部分乳腺癌分子类型如TNBC样本数较少，使统计的精度有所下降，需要大样本进一步探索及证实。

参考文献

1 陈盛，黄亮，贺敏，等.第16届St.Gallen国际乳腺癌会议热点解读[J].中华乳腺病杂志(电子版)，2019，13(5)：257-262.

2 Furrukh M，Qureshi A.Treatment of breast cancer：Review and updates[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad，2018，30(2)：264-274.

3 Ping Tang，魏兵.免疫组织化学染色在乳腺癌分子分型中的应用[J].中华乳腺病杂志(电子版)，2018，12(1)：4-11.

4 孙向洁，杨文涛.免疫组织化学在乳腺癌分子分型中的作用及目前存在的问题[J].中国癌症杂志，2019，29(3)：161-165.

5 张敏，林青，苏晓慧，等.乳腺导管原位癌X线表现与病理学免疫组织化学分型关系的分析[J].中华放射学杂志，2021，55(2)：148-153.

6 王婷婷，周娟，田宁，等.乳腺癌钼靶、MRI征象与分子分型的相关性分析[J].磁共振成像，2019，10(6)：420-424.

7 黄秒，苏丹柯，金观桥，等.乳腺癌X线摄影表现与ER、PR和HER-2表达的相关性研究[J].实用放射学杂志，2020，36(2)：214-218.

8 Aslan AA，Gültekin S，Yilmaz GE，et al.Is there any association between mammographic features of microcalcifications and breast cancer subtypes in ductal carcinoma in situ?[J].Academic Radiology，2021，28(7)：963-968.

9 Tan H，Wu Y，Bao F，et al.Mammography-based radiomics nomogram：A potential biomarker to predict axillary lymph node metastasis in breast cancer[J].Br J Radiol，2020，93(1111)：20191019.

10 杨文涛，步宏.第5版WHO乳腺肿瘤分类解读[J].中华病理学杂志，2020，49(5)：400-405.

11 刘月平，步宏，杨文涛.2019版中国乳腺癌HER-2检测指南更新解读[J].中华病理学杂志，2019，48(3)：182-185.

12 Edwards BL，Atkins KA，Stukenborg GJ，et al.The association of mammographic density and molecular breast cancer subtype [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev，2017，26(10)：1487-1492.

13 孙晓寅，莊志刚，傅韵，等.乳腺癌X线征象及其术后病理特征分析[J].上海交通大学学报(医学版)，2019，39(4)：398-402.

14 Tan PS，Ali MA，Eriksson M，et al.Mammography features for early markers of aggressive breast cancer subtypes and tumor characteristics：A population-based cohort study[J].Int J Cancer，2021，148(6)：1351-1359.

15 Johnson B. Asymmetries in mammography[J]. Radiologic Technology，2021，92(3)：281M-298M.

16 Wessam R，Gomaa MM，Fouad MA，et al.Added value of contrast-enhanced mammography in assessment of breast asymmetries[J]. Br J Radiol，2019，92(1098)：20180245.

17 张德生，郑伟增，何剑，等.不同类型乳腺癌的钼靶与磁共振成像分子分型特征分析[J].中国乡村医药，2020，27(12)：44-45.

18 欧阳晨雨，秦广生，廖昕，等.青年人乳腺癌的数字乳腺X线表现及病理特点[J].临床放射学杂志，2015，34(3)：364-368.

19 王星，查云飞.早期乳腺癌钼靶特征与乳腺癌的分子分型的相关性[J].武汉大学学报(医学版)，2016，37(3)：436-439.

20 Posso M，Alcántara R，Vázquez I，et al.Mammographic features of benign breast lesions and risk of subsequent breast cancer in women attending breast cancer screening[J].Eur Radiol，2021：1-9.

21 Thompson BM，Chala LF，Shimizu C，et al.Pre-treatment MRI tumor features and post-treatment mammographic findings：may they contribute to refining the prediction of pathologic complete response in post-neoadjuvant breast cancer patients with radiologic complete response on MRI?[J].Eur Radiol，2021：1-13.

22 Rashmi S，Kamala S，Murthy SS，et al.Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings[J].Indian J Radiol Imaging，2018，28(3)：354.

23 Nie Z，Wang J，Ji X.Microcalcification-associated breast cancer：HER2-enriched molecular subtype is associated with mammographic features[J]. Br J Radiol，2018：20170942.

（收稿日期 2023-07-21）
（本文编辑 葛芳君）