

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.23.002

## 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 在乳腺肿瘤中的表达及其与影像学特征的关系\*

唐诗慧<sup>1</sup> 范维<sup>1,2</sup> 张政<sup>1</sup> 王萍<sup>1</sup> 邓巧玲<sup>1</sup> 许培培<sup>1</sup> 王俊娥<sup>1</sup> 喻明霞<sup>1,Δ</sup>

(1 武汉大学中南医院检验科 & 基因诊断中心 湖北 武汉 430071; 2 武汉大学中南医院病理科 湖北 武汉 430071)

**摘要 目的:**检测乳腺肿瘤中肿瘤坏死因子 $\alpha$ (Tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )表达及其与影像学特征的关系。**方法:**利用免疫荧光和流式细胞术检测 MDA-MB-231 及 MCF-7 乳腺癌细胞中 TNF- $\alpha$  的表达;收集 82 例经病理证实的乳腺疾病患者组织及其病理资料、影像学资料,通过免疫组化检测乳腺组织 TNF- $\alpha$  的表达,并分析其表达量与病理特征及影像学特征之间的关系。**结果:**TNF- $\alpha$  在 MDA-MB-231 细胞中呈高表达,恶性乳腺肿瘤组织中 TNF- $\alpha$  的表达显著高于乳腺良性肿瘤,其表达量与淋巴结转移、TNM 分期相关、核磁共振(MRI)强化是否均匀、钼靶 X 射线的边界的平滑度形状是否规则以及 B 超中彩色血流信号强弱均显著相关( $P<0.05$ )。**结论:**乳腺肿瘤组织中 TNF- $\alpha$  呈异常高表达,且与乳腺肿瘤的某些影像学特征密切相关。

**关键词:**肿瘤坏死因子 $\alpha$ ;乳腺肿瘤;影像学特征

**中图分类号:**R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)23-4406-06

## The Expression of Tumor Necrosis Factor Alpha in Breast Neoplasms and Its Relationship with Imaging Manifestations\*

TANG Shi-hui<sup>1</sup>, FAN Wei<sup>1,2</sup>, ZHANG Zheng<sup>1</sup>, WANG Ping<sup>1</sup>, DENG Qiao-ling<sup>1</sup>, XU Pei-pe<sup>1</sup>, WANG Jun-e<sup>1</sup>, YU Ming-xia<sup>1,Δ</sup>

(1 Department of Clinical Laboratory & Center for Gene Diagnosis, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430071, China; 2 Department of Pathology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430071, China)

**ABSTRACT Objective:** To detect the expression of tumor necrosis factor alpha in (TNF alpha) breast cancer and its relationship with imaging features. **Methods:** Using immunofluorescence and flow cytometry to detect the expression of TNF- $\alpha$  in MDA-MB-231 and MCF-7. Collect 82 patients with mammary gland disease, which was confirmed by pathological tissue, its pathological data, imaging data, and by immunohistochemistry to detect the expression of TNF- $\alpha$  in breast tissues, and analyze the relationship between its expression and the pathological features and imaging characteristics. **Results:** TNF- $\alpha$  high expression in MDA-MB-231, the expression of TNF- $\alpha$  in malignant breast tumor tissue significantly higher than that in benign tumor, the expression quantity associated with lymph node metastasis, TNM stages, strengthen uniform in MRI, the boundary and the shape of the X-ray Mammography ( $P=0.01$ ), and color flow signal strength in ultrasound ( $P<0.05$ ). **Conclusions:** TNF alpha in breast tumor tissue was unusually high expression, and is closely related to some of the imaging features of breast tumor.

**Key words:** TNF- $\alpha$ ; Breast cancer; Imaging

**Chinese Library Classification (CLC):** R737.9 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2017)23-4406-06

### 前言

乳腺癌是全球女性癌症死亡的重要因素<sup>[1]</sup>,其治疗方法和预后主要取决于肿瘤的早期诊断和早期治疗,早期诊断是降低乳腺癌死亡率最重要的手段<sup>[2]</sup>。现阶段,CA153 以及 CEA 为临床上公认的较好诊断乳腺癌的指标,但是研究报道其敏感性和特异性并不一致且只有在晚期时才表现出相对较高的诊断效能<sup>[3,4]</sup>。肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )是一种已知的炎性因子,而当乳腺癌微环境中存在炎性反应时,其侵袭力会增加并导致不良预后<sup>[5,6]</sup>。本研究检测了 TNF- $\alpha$  在乳腺癌不同阶段的表达以及其与乳腺癌病理特征之间的关系。影像学是诊断乳腺癌常用的检

查手段<sup>[7]</sup>,以超声、钼靶 X 线摄片以及核磁共振(MRI)较为常用。为探讨 TNF- $\alpha$  的表达与乳腺癌的影像学征象的相关性,本研究收集了中南医院 2014-2015 年收治的乳腺癌病例进行回顾性分析,结果报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 细胞培养

人类乳腺癌细胞株 MCF-7 和 MDA-MB-231 购自 American Type Culture Collection。细胞接种于含 10% 已加热灭活(56 °C, 30 min)的胎牛血清(FCS; Sijiqing), 100 U/mL penicillin, 100 mg/mL streptomycin 的 RPMI-1640 培养基中 (GIBCO), 于

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81472033, 30901308);湖北省自然科学基金项目(2013CFB233, 2013CFB235);

武汉市科技攻关项目(2014060101010045);卫生厅青年人才项目(WJ2015Q021);武汉大学中南医院科技创新孵育基金项目(ZNPY2016054)

作者简介:唐诗慧(1993-),硕士研究生,主要研究方向:肿瘤免疫、分子免疫,E-mail: 1129269244@qq.com

Δ 通讯作者:喻明霞(1976-),硕士生导师,主要研究方向:肿瘤免疫、分子免疫、感染免疫,E-mail: dewrosy520@163.com

(收稿日期:2017-02-25 接受日期:2017-03-17)

37 ℃, 5 % CO<sub>2</sub> 培养箱中生长。

## 1.2 免疫荧光

细胞接种于 6 孔板中的玻片上生长过夜, 4 % 多聚甲醛进行固定, 用预冷的 PBS 浸洗三次, 含 5 % 奶粉的 PBS 室温下封闭 1 h, TNF- $\alpha$  抗体于 4 ℃ 冰箱中孵育过夜。在预冷 PBS 浸洗三次, 每次 5 min 之后, Alexa Fluor 488 标记的 anti-mouse IgG 在室温下孵育 1 h, 经 PBS 充分洗涤后用含 DAPI(与 DNA 结合)的封片剂封片, 显微镜下观察拍照(Olympus)。

## 1.3 流式细胞术

消化贴壁的 MDA-MB-231 及 MCF-7 细胞, 调整至 10<sup>5</sup> 个/mL, 加入 TNF- $\alpha$  抗体, 37 ℃ 孵育 1 h, 期间每隔 15 min 震荡混匀一次, PBS 洗涤, 室温孵育 Alexa Fluor 488 标记的二抗 30 min, 洗涤 3 次后上机检测。

## 1.4 病例资料

资料来源于中南医院 2014 年 3 月至 2015 年 12 月进行乳腺影像学检查且手术经病理确诊的 82 例乳腺疾病患者, 均为女性, 年龄 22-82 岁, 平均年龄(48.6 $\pm$ 12.8)。临床病理特征包括: 年龄、组织分型、TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤大小、更年期情况。

## 1.5 免疫组化检测

手术中切取乳腺癌及其癌旁组织, 进行固定后制作为蜡块。4  $\mu$ m 厚的石蜡切片于脱蜡剂中进行脱蜡(2 $\times$ 10 min), 通过

下行酒精梯度进行水化: 100 % 酒精 (2 $\times$ 10 min), 95 % 酒精(5 min), 80 % 酒精(5 min), 70 % 酒精(5 min), 蒸馏水(5 min)。利用高压蒸汽修复抗原, 3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(30 min) 去除内源性过氧化物酶, PBS 浸洗后, 与二抗同源的山羊血清室温封闭 1 h, TNF- $\alpha$  抗体于 4 ℃ 冰箱中孵育过夜。PBS 浸洗 (3 $\times$ 10 min), 使用 SABC 试剂盒对二抗进行放大作用, DAB 显色。

## 1.6 影像学检查

由中南医院影像科提供收集的乳腺疾病患者的超声, 钼靶 X 线摄片以及 MRI 等影像学结果。

## 1.7 统计学分析

记录患者的基本情况及临床资料, 计数资料采用 SPSS 17.0 统计软件进行  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 免疫荧光检测乳腺癌细胞 TNF-alpha 的表达

MDA-MB-231 及 MCF-7 细胞培养后制成爬片, anti-TNF- $\alpha$  作为一抗时, Alexa Fluor 488 标记二抗, 在 488 nm 激发光下, MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞膜呈现绿色荧光 (Alexa Fluor 488), 且 MDA-MB-231 细胞的荧光强度较高; 以同型 IgG 做同型对照时, 未见细胞膜出现荧光。在紫外激发下, 细胞核呈现蓝色荧光(DAPI)(图 1)。

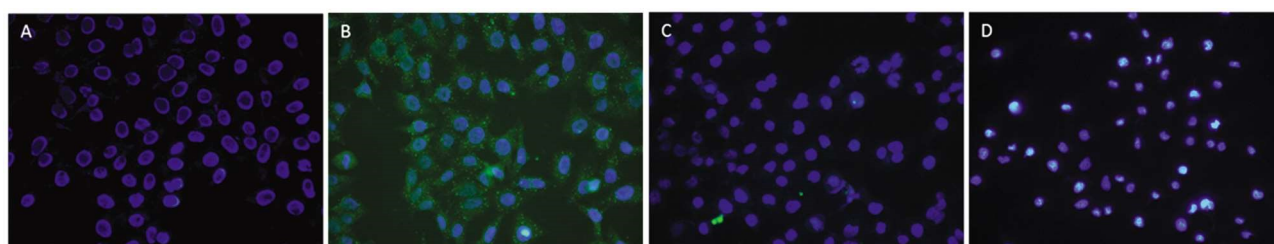


图 1 乳腺癌细胞 TNF- $\alpha$  的免疫荧光图片

(A), (C) IgG 同型对照组; (B), (D) 实验组: anti-TNF-alpha 作为一抗; (A), (B) MDA-MB-231 细胞; (C), (D) MCF-7 细胞。

Fig. 1 Breast cancer cell immunofluorescence images of TNF- $\alpha$

(A), (C) IgG isotype control group; (B), (D) experimental group: anti-TNF-alpha as the antibody; (A), (B) the MDA-MB-231 cells; (C), (D) MCF-7 cell.

## 2.2 流式细胞术检测乳腺癌细胞 TNF- $\alpha$ 的表达

与空白对照相比, (58.5 $\pm$ 8.6) % 的 MDA-MB-231 细胞被 TNF- $\alpha$  抗体结合; 与空白对照相比, 只有 (1.8 $\pm$ 0.78) % 的 MCF-7 细胞与抗体结合。MDA-MB-231 细胞 TNF- $\alpha$  的表达显著高于 MCF-7 细胞, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(图 2)。

## 2.3 免疫组化检测乳腺肿瘤组织中 TNF- $\alpha$ 的表达及其与病理特征的关系

82 例乳腺疾病患者中, 46 位年龄  $< 50$ , 40 位女性处于更年期, 导管癌 63 例, 小叶癌 8 例, 8 例良性纤维腺瘤以及 3 例增生性疾病。在 71 例恶性肿瘤中, 处于 I-II 期的患者 33 例, 处于 III-IV 期有 38 例, 其中 44 例发生了淋巴结转移, 31 例肿块大于 2 cm。

在 82 例组织中, TNF- $\alpha$  阴性表达者 8 例, 其中 4 例(6.3 %) 是恶性肿瘤中的导管癌, 其余 4 例良性肿瘤分别是 3 例(37.5 %) 纤维腺瘤, 1 例(33.3 %) 增生。乳腺癌组织中 TNF- $\alpha$  的表达显著高于乳腺良性肿瘤( $P < 0.05$ )。4 例乳腺癌全部发生在未发生淋巴结转移的患者以及 TNM 分期处于 III-IV 期的患者中。

TNF- $\alpha$  的表达与乳腺癌淋巴结转移和 TNM 分期显著相关( $P < 0.05$ )。

## 2.4 乳腺肿瘤组织中 TNF- $\alpha$ 与影像学特征的关系

2.4.1 TNF-alpha 的表达与 MRI 结果的关系 收集的病例中, 有 48 位患者进行了乳腺核磁共振检查。根据 MRI 成像特征, 将其分为边缘、图像增强模式以及强化类型(表 2), 结果显示 TNF- $\alpha$  的表达与是否均匀强化显著相关( $P = 0.01$ )(图 3)。

2.4.2 乳腺肿瘤组织中 TNF- $\alpha$  的表达与钼靶 X 射线特征的关系 收集的病例中, 82 位患者都进行了乳房钼靶 X 射线检查(图 4)。根据钼靶 X 射线成像特征, 我们纳入了边界、密度和形状三个描述特点(表 3), 结果显示 TNF- $\alpha$  的表达与边界的平滑度( $P = 0.01$ )以及形状是否规则( $P = 0.04$ )显著相关。

2.4.3 乳腺肿瘤组织中 TNF- $\alpha$  的表达与 B 超特征的关系 收集的病例中, 46 位患者都进行了乳房 B 超检查。根据 B 超成像特征, 研究纳入了边界、回声以及彩色血流信号三个描述特点(表 4), 结果显示 TNF- $\alpha$  的表达与彩色血流信号显著相关( $P = 0.03$ ), 血供丰富且血流信号增强的部位, TNF- $\alpha$  表达量增加。

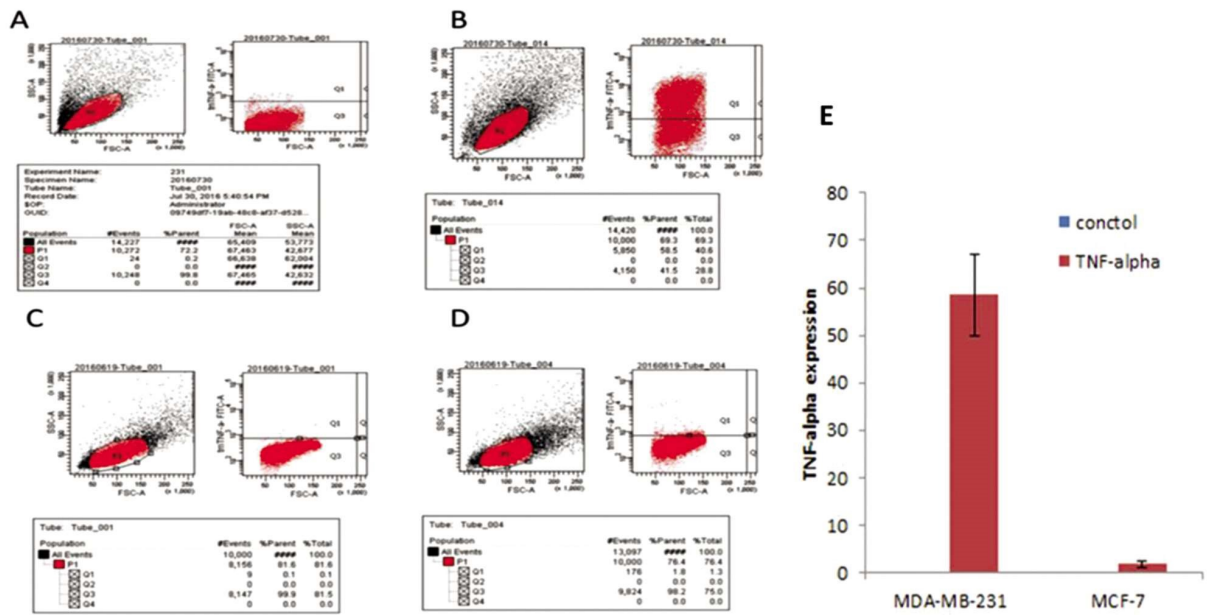


图2 流式细胞术结果

(A), (C) 空白对照组; (B), (D) 实验组: anti-TNF-alpha 作为一抗; (A), (B) MDA-MB-231 细胞; (C), (D) MCF-7 细胞; (E) 直方图。

Fig.2 The results of low cytometry

(A), (C) blank control group; (B), (D) experimental group: anti - TNF - alpha as the antibody; (A), (B) the MDA - MB - 231 cells; (C), (D) MCF - 7 cell; (E) histogram.

表 1 乳腺癌组织中 TNF-α 的表达与病理特征之间的关系(n=82)

Table 1 The relationship between TNF-α expression and clinicopathological features of breast cancer(n=82)

| Clinicopathologic parameters | Number of cases (%) | TNF-α |    | x <sup>2</sup> | P    |
|------------------------------|---------------------|-------|----|----------------|------|
|                              |                     | -     | +  |                |      |
| Age                          |                     |       |    |                |      |
| <50                          | 46 (56.0)           | 6     | 40 | 1.29           | 0.26 |
| ≥ 50                         | 36 (44.0)           | 2     | 34 |                |      |
| Menopause                    |                     |       |    |                |      |
| Yes                          | 40 (48.8)           | 5     | 35 | 0.67           | 0.41 |
| No                           | 42 (51.2)           | 3     | 39 |                |      |
| Histologic subtype           |                     |       |    |                |      |
| Ductal carcinoma             | 63 (76.8)           | 4     | 59 | 10.58          | 0.01 |
| Lobular carcinoma            | 8 (9.8)             | 0     | 8  |                |      |
| Mammary gland fibroma        | 8 (9.8)             | 3     | 5  |                |      |
| Hyperplasia                  | 3 (3.6)             | 1     | 2  |                |      |
| TNM stages                   |                     |       |    |                |      |
| I-II                         | 33 (46.5)           | 7     | 26 | 6.10           | 0.01 |
| III-IV                       | 38 (53.5)           | 1     | 37 |                |      |
| Tumor size                   |                     |       |    |                |      |
| <2 cm                        | 40 (56.3)           | 5     | 35 | 0.14           | 0.71 |
| ≥ 2 cm                       | 31 (43.7)           | 3     | 28 |                |      |
| Lymph node metastasis        |                     |       |    |                |      |
| Yes                          | 44 (62.0)           | 1     | 41 | 7.10           | 0.01 |
| No                           | 27 (38.0)           | 6     | 21 |                |      |

### 3 讨论

肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)是一种由激活的 T 细胞、单核 / 巨噬细胞、NK 细胞等分泌的细胞因子<sup>[9]</sup>, 最早由 E.A Carswel 等在 1975 年发现,因其能使多种肿瘤发生

出血性坏死而得名。随后研究者发现 TNF-α 除了能直接杀伤肿瘤外,还有众多其他的生物学功能,其广泛参与炎症反应、免疫调节、感染性休克、恶病质等生理和病理过程<sup>[10]</sup>。TNF-α 是公认的炎症因子,在风湿性关节炎、结肠炎等疾病中都起着至关重要的作用<sup>[11-13]</sup>。近来的研究显示炎症在乳腺癌的发生和进展

过程中发挥了重要的作用<sup>[14,15]</sup>。炎症细胞因子通过其多效、重叠及协同活性调节机体的生理功能,参与各种细胞的增殖、分化和凋亡,影响肿瘤的发生发展<sup>[16]</sup>。TNF- $\alpha$  是一把双刃剑,可以通

过破坏肿瘤血管而使得肿瘤细胞凋亡,但在同时 TNF- $\alpha$  通过促进肿瘤产生血管生成素导致肿瘤血管形成,从而导致肿瘤的发展和转移<sup>[17-19]</sup>。

表 2 乳腺肿瘤组织中 TNF- $\alpha$  的表达与核磁共振成像特征之间的关系(n=48)

Table 2 The relationship between TNF- $\alpha$  expression and MRI features of breast tumor(n=48)

| MRI                       | Number of cases (%) | TNF- $\alpha$ |    | $\chi^2$ | P    |
|---------------------------|---------------------|---------------|----|----------|------|
|                           |                     | -             | +  |          |      |
| Borderline                |                     |               |    |          |      |
| Smooth margin             | 12                  | 3             | 9  | 3.65     | 0.06 |
| Irregularity margin       | 36                  | 2             | 34 |          |      |
| Photo enhance mode        |                     |               |    |          |      |
| I                         | 10                  | 3             | 7  | 5.62     | 0.06 |
| II                        | 29                  | 1             | 28 |          |      |
| III                       | 9                   | 1             | 8  |          |      |
| Enhancement patterns      |                     |               |    |          |      |
| non cyclic reinforcement  | 23                  | 4             | 19 | 2.30     | 0.13 |
| cyclic reinforcement      | 25                  | 1             | 24 |          |      |
| Homogenous enhancement    | 26                  | 0             | 26 | 6.60     | 0.01 |
| Heterogeneous enhancement | 22                  | 5             | 17 |          |      |

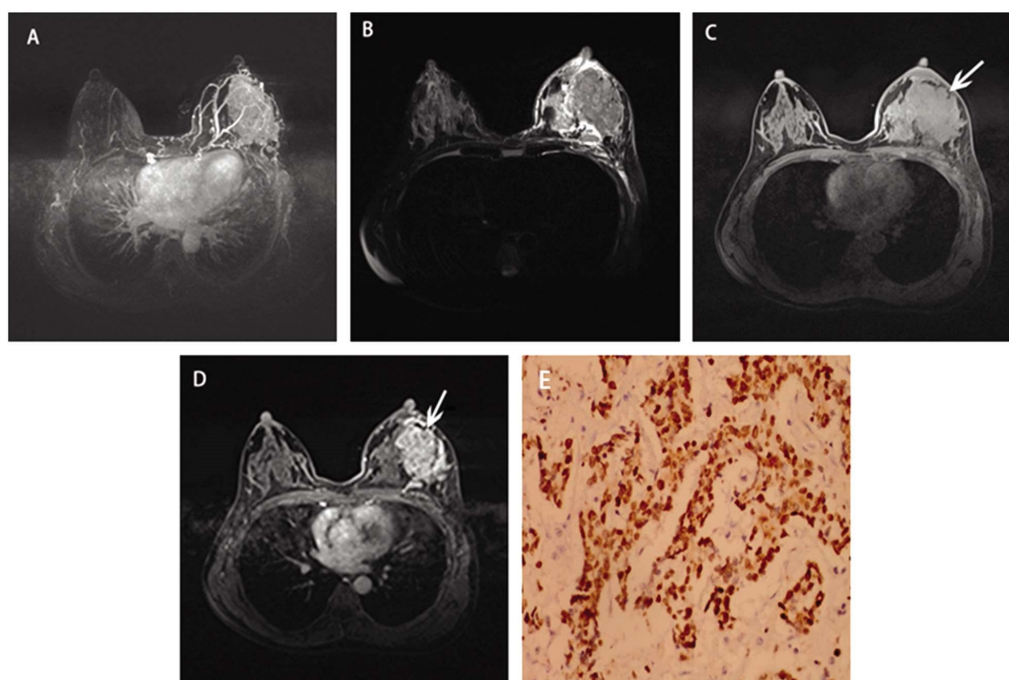


图 3 核磁共振结果与免疫组化结果对比

王艳,浸润性导管癌,右乳可见 3.8× 3.5 cm 大小肿块。(A) 剪影;(B)T2WI;(C)T1 增强前;(D)T1 增强后;

(E) 乳腺癌组织以 anti-TNF-alpha 作为一抗的免疫组化图。

Fig. 3 The results of MRI compared with immunohistochemical results

Yan Wang, Infiltrating ductal carcinoma, right breast visible 3.8× 3.5 cm lump size. (A) silhouette; (B) T2WI; (C) before T1 enhancement;

(D) after T1 enhancement; (E) the immunohistochemical figure of breast cancer tissue : anti - TNF - alpha.

本研究通过细胞学和组织学实验发现 TNF- $\alpha$  在乳腺癌中表达增高。对比 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞, TNF- $\alpha$  在高转移性恶性乳腺癌 MDA-MB-231<sup>[20]</sup>细胞中呈高水平表达,而在恶性程度较低的 MCF-7 细胞中呈低表达甚至不表达。此外, TNF- $\alpha$  在恶性乳腺肿瘤中的表达要高于良性肿瘤,并且与 TNM 分期以及淋巴结转移高度相关。临床分期较高或者存在

淋巴结转移的患者, 乳腺肿瘤组织中 TNF- $\alpha$  水平较高, 提示 TNF- $\alpha$  与乳腺癌的发展和转移相关,与前期研究一致。现阶段 CA153 以及 CEA 为临床上公认的较好诊断指标, 但是其敏感性和特异性在很多研究报道不一且只有在晚期时才表现出相对较高的诊断效能。本研究结果表明 TNF- $\alpha$  作为抗体应用于乳腺癌的诊断具有一定的意义。



表 3 乳腺肿瘤组织中 TNF-α 的表达与钼靶 X 射线成像特征的关系(n= 82)

Table 3 The relationship between TNF-α expression and X-ray Mammography features of breast tumor (n= 82)

| X-ray Mammography  | Number of cases (%) | TNF-α |    | p    |
|--------------------|---------------------|-------|----|------|
|                    |                     | -     | +  |      |
| Borderline         |                     |       |    |      |
| Smooth margin      | 19                  | 5     | 14 | 0.01 |
| Spicules of margin | 63                  | 3     | 60 |      |
| Density            |                     |       |    |      |
| high               | 25                  | 4     | 21 | 0.21 |
| low                | 57                  | 4     | 53 |      |
| Shape              |                     |       |    |      |
| Roundness          | 18                  | 4     | 14 | 0.04 |
| Irregularity       | 64                  | 4     | 60 |      |

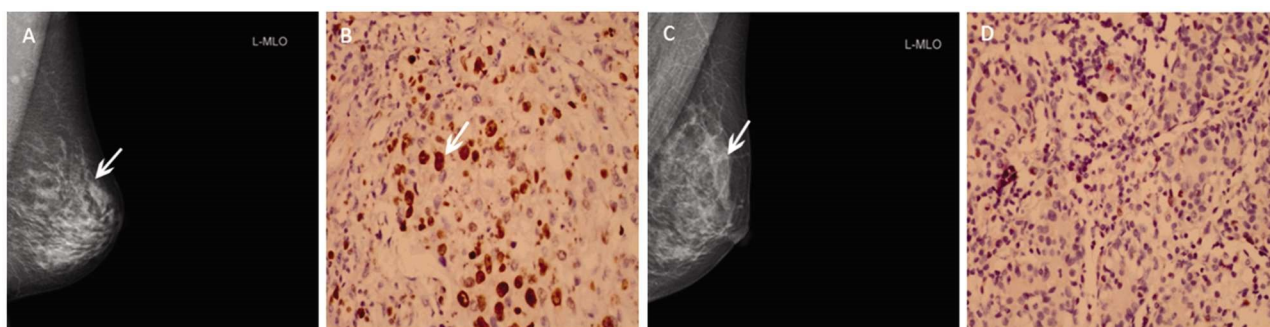


图 4 钼靶 X 线结果与免疫组化结果对比

(A) 韩红,浸润性导管癌,右乳外上限可见约 3.4× 3.0 cm 高密度块影,形状不规则,边缘不整,可见点状钙化;(B) 韩红乳腺癌组织以 anti-TNF-alpha 作为一抗的免疫组化图;(C) 田香兰,乳腺增生,右乳可见 2.0× 1.7 cm 圆形块状影,边缘清晰,未见毛刺状;(D) 田香兰乳腺组织以 anti-TNF-alpha 作为一抗的免疫组化图。

Fig. 4 The results of X-ray Mammography compared with immunohistochemical results

(A) Hong Han, the infiltrating ductal carcinoma, right breast outside the ceiling is about 3.4× 3.0 cm high density shadow, irregular shape, edge is not whole, visible dotted calcification; (B) Hong Han, the immunohistochemical figure of breast cancer tissue in anti - TNF - alpha as the antibody; (C) Xianglan Tian, hyperplasia of mammary glands, right breast visible 2.0× 1.7 cm round block, clear edge, no burr shape; (D) Xianglan Tian, the immunohistochemical figure of breast cancer tissue in anti - TNF - alpha as the antibody.

表 4 乳腺肿瘤组织中 TNF-α 的表达与 B 超特征的关系(n=46)

Table 4 The relationship between TNF-α expression and B ultrasound features of breast tumor (n= 46)

| B ultrasound            | Number of cases (%) | TNF-α |    | P    |
|-------------------------|---------------------|-------|----|------|
|                         |                     | -     | +  |      |
| Borderline              |                     |       |    |      |
| Smooth margin           | 8                   | 1     | 7  | 0.45 |
| Spicules of margin      | 38                  | 2     | 36 |      |
| Echo                    |                     |       |    |      |
| Uniform                 | 11                  | 1     | 10 | 0.69 |
| Nonuniform              | 35                  | 2     | 33 |      |
| Color blood flow signal |                     |       |    |      |
| Unapparent              | 9                   | 2     | 7  | 0.03 |
| Increase                | 37                  | 1     | 36 |      |

目前,临床上诊断乳腺癌主要基于两种途径,一种途径是传统的影像学检查,包括超声、电子计算机断层扫描(Computed Tomography,CT)、磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)、钼靶 x 线摄影(Molybdenum Target Radiography)、核素扫

描及正电子发射体层显像 (Position emissioncomputed tomography,PET)等;另一种途径是糖蛋白抗原 -153(carbohydrate antigen-153,CA153)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen,CEA)为代表的肿瘤标志物血清学检查。尽管随着影像设备的日臻完

善,通过多种影像检查相结合已能实现对肿瘤直径 2-3cm 的小肿瘤的筛查<sup>[21]</sup>,但对肿瘤直径小于 1cm 的微肿瘤而言,受分辨率的限制仍无法准确清楚地识别,并且大部分检查对患者还存在电离辐射损伤。HER-2、PR 和 ER 等是经典的乳腺癌肿瘤标志物,但在确诊的患者中,阳性率并不高,无法对三阴乳腺癌进行诊断,并且在良性乳腺增生中也有增高表现,因此单独应用血清肿瘤标志物水平诊断乳腺癌存在一定的局限性。

影像学中核磁共振、钼靶以及 B 超都是乳腺疾病的检测方法,医生根据乳房的征象对乳房疾病进行判断。研究表明当乳房中出现肿块,且边缘不齐,有毛刺状,出现环化和均匀增强,形状不规则,彩色血流信号增高等征象,肿瘤的恶性几率增高<sup>[22-24]</sup>。同时,影像学也是乳腺疾病筛选的重要方法<sup>[25]</sup>。本研究结果显示 TNF- $\alpha$  的表达与这些影像学征象有一定的相关性。在血供丰富以及质地均匀增强的乳腺肿瘤中,TNF- $\alpha$  的表达量增加。乳腺癌的影像学征象按 BI-RADS 标准分级<sup>[26]</sup>,当乳房中出现肿块且边缘不齐,有毛刺状,出现环化和均匀增强,形状不规则,彩色血流信号增高等征象,肿瘤的恶性几率增高<sup>[22]</sup>。分级越高、恶性几率越大的乳腺组织,TNF- $\alpha$  的表达越高。TNF- $\alpha$  的表达与乳腺癌的发生和发展存在一定的联系。这为以后 TNF- $\alpha$  抗体在乳腺肿瘤中的应用起着一定的指导性意义,且其具有无创性和无放射性,可作为一种很好的肿瘤标志物,指导非手术的乳腺肿瘤患者进行化疗选药。但 TNF- $\alpha$  在乳腺癌中的作用机制还需要进一步研究。

综上所述,乳腺肿瘤组织中 TNF- $\alpha$  呈异常高表达,且与乳腺肿瘤的某些影像学特征密切相关。目前,曲妥珠单抗(Trastuzumab)又名“赫赛汀”是临床上应用非常广泛的 TNF- $\alpha$  抗体<sup>[27,28]</sup>,与其他药物一样,赫赛汀的疗效也是因人而异,本研究结构提示可根据影像学结果指导患者用药。

#### 参考文献(References)

- [1] Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(4): 505-527
- [2] Sana M, Malik HJ. Current and emerging breast cancer biomarkers[J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11(3): 508-513
- [3] Gao J, Zhang Q, Xu J, et al. Clinical significance of serum miR-21 in breast cancer compared with CA153 and CEA[J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(6): 743-748
- [4] Cui Z, Lin D, Song W, et al. Diagnostic value of circulating microRNAs as biomarkers for breast cancer: a meta-analysis study[J]. Tumour Biol, 2015, 36(2): 829-839
- [5] Goldberg JE, Schwertfeger KL. Proinflammatory cytokines in breast cancer: mechanisms of action and potential targets for therapeutics[J]. Curr Drug Targets, 2010, 11(9): 1133-1146
- [6] Fouad TM, Kogawa T, Reuben JM, et al. The role of inflammation in inflammatory breast cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 816: 53-73
- [7] Canale S, Balleyguier C, Dromain C. Breast cancer imaging [J]. Rev Prat, 2013, 63(10): 1378-1383
- [8] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108
- [9] Nenu I, Tudor D, Filip A G, et al. Current position of TNF- $\alpha$  in melanomagenesis[J]. Tumor Biol, 2015, 36(9): 6589-6602
- [10] Wcisło-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezińska-Wcisło L, et al. TNF-alpha in a molecularly targeted therapy of psoriasis and psoriatic arthritis[J]. Postgrad Med J, 2016, 92(1085): 172-178
- [11] Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment[J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 149185
- [12] Popa OM, Bojinca M, Bojinca V, et al. A pilot study of the association of tumor necrosis factor alpha polymorphisms with psoriatic arthritis in the Romanian population [J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(8): 5052505-5052509
- [13] Klimiuk PA, Sierakowski S, Chwiecko J. [Correlation between tumor necrosis factor alpha and matrix metalloproteinases levels in serum of patients with rheumatic arthritis][J]. Pol Merkur Lekarski, 2003, 14(83): 410-412
- [14] Bhatelia K, Singh K, Singh R. TLRs: linking inflammation and breast cancer[J]. Cell Signal, 2014, 26(11): 2350-2357
- [15] Jiang X, Shapiro DJ. The immune system and inflammation in breast cancer[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 382(1): 673-682
- [16] Gupta SC, Kim JH, Kannappan R, et al. Role of nuclear factor kappaB-mediated inflammatory pathways in cancer-related symptoms and their regulation by nutritional agents [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2011, 236(6): 658-671
- [17] Yu M, Zhou X, Niu L, et al. Targeting transmembrane TNF-alpha suppresses breast cancer growth [J]. Cancer Res, 2013, 73(13): 4061-4074
- [18] Katanov C, Lerrer S, Liubomirski Y, et al. Regulation of the inflammatory profile of stromal cells in human breast cancer: prominent roles for TNF-alpha and the NF-kappaB pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6: 87
- [19] Lebre H, Ponce R, Preston BD, et al. Tumor necrosis factor, tumor necrosis factor inhibition, and cancer risk [J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(3): 557-574
- [20] Yang S, Zhou Q, Yang X. Caspase-3 status is a determinant of the differential responses to genistein between MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1773(6): 903-911
- [21] Rahman M, Abd-El-Barr M, Mack V, et al. Optical imaging of cervical pre-cancers with structured illumination: an integrated approach [J]. Gynecol Oncol, 2005, 99(3 Suppl 1): S112-S115
- [22] Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A, et al. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study[J]. World J Surg, 2014, 38(7): 1685-1693
- [23] Hernandez-Valencia M, Hernandez-Quijano T, Zarate A, et al. Usefulness and risks of routine mammography for the detection of breast cancer[J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2014, 52(6): 704-708
- [24] Carlsen J, Ewertsen C, Sletting S, et al. Ultrasound Elastography in Breast Cancer Diagnosis[J]. Ultraschall Med, 2015, 36(6): 550-562; quiz 563-565
- [25] Freimanis RI, Yacobozzi M. Breast cancer screening [J]. N C Med J, 2014, 75(2): 117-120
- [26] Mercado CL. BI-RADS update [J]. Radiol Clin North Am, 2014, 52(3): 481-487
- [27] Mazzucco W, Rossi M, Cusimano R, et al. Use of trastuzumab for breast cancer: the role of age [J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(38): 5957-5962
- [28] Murthy RK, Varma A, Mishra P, et al. Effect of adjuvant/neoadjuvant trastuzumab on clinical outcomes in patients with HER2-positive metastatic breast cancer[J]. Cancer, 2014, 120(13): 1932-1938