

不同分子分型乳腺癌的超声造影特征分析

吴芳 成静 马婷 崔凤荣 芦桂林 曹玉文 李军

摘要 **目的** 探讨不同分子分型乳腺癌的超声造影特征,提高超声造影对其的诊断价值。**方法** 选取81例经病理证实的乳腺癌患者,根据免疫组化结果将其分为 Luminal A型、Luminal B型、HER-2型、三阴性型,分析不同分子分型乳腺癌的超声造影特征。**结果** 9例 Luminal A型和46例 Luminal B型以增强后边界不清,周边呈放射状汇聚,增强范围扩大多见;16例 HER-2型以灌注缺损出现最多;10例三阴性乳腺癌特征性超声造影表现为增强后边界清晰,形态规整。各分子分型乳腺癌超声造影表现中增强边界、周边呈放射状汇聚及增强范围比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 超声造影的特征性表现可预测乳腺癌的分子分型,为乳腺癌的术前诊断、制定治疗方案及评估预后提供有价值的信息。

关键词 超声检查;造影剂;乳腺肿瘤,恶性;分子分型

[中图分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码] A

Analysis on the contrast – enhanced ultrasound features of breast cancer for different molecular types

WU Fang, CHENG Jing, MA Ting, CUI Fengrong, LU Guiling, CAO Yuwen, LI Jun

Department of Function, the First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Xinjiang Uygur Autonomous Region 832008, China

ABSTRACT Objective To explore the features of contrast-enhanced ultrasound findings of breast cancer for different molecular types, and to improve the diagnostic value. **Methods** Data from 81 cases of breast cancer confirmed pathologically were enrolled in this study. According to the immunohistochemical results, cases of breast cancer were categorized in Luminal A, Luminal B, HER-2 and triple-negative group. Sonographic features of different molecular subtypes were observed and recorded. **Results** Signs of the boundary was unclear after enhancement, and the periphery converged radially, and the expanded enhancement scope were found more frequently in 9 cases of Luminal A and 46 cases of Luminal B. The perfusion defect appeared most frequently in 16 cases of HER-2. After enhancement, the boundary was clear and the shape was regular in 10 cases of triple-negative. The contrast-enhanced boundary, peripheral radial convergence and enhancement range of each molecular type of breast cancer were significantly different (all $P<0.05$). **Conclusion** Contrast-enhanced ultrasound can predict the molecular typing of breast cancer and provide valuable information for the diagnosis, treatment and prognosis of breast cancer before surgery.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Breast tumor, malignant; Molecular type

乳腺癌是一种具有高度异质性的恶性肿瘤,基因表达谱不同,临床病理相同的乳腺癌在生物学行为、化疗疗效及预后等方面也不同^[1]。本研究参照2011年 St.Gallen 乳腺癌专家共识^[2],观察不同分子分型乳腺癌的超声造影特征,分析其在超声造影表现上是否存在差异,旨在从超声造影的角度为乳腺癌的诊断、治疗及预后提供有价值的信息。

资料与方法

一、研究对象

选取2017年1月至2018年6月经我院病理证实的女性乳腺癌患者81例,年龄31~81岁,平均(52.9±1.05)岁;乳腺肿块直径0.6~4.4 cm,平均(2.9±1.2)cm,术前均未接受任何治疗。81例患者中,浸润性导管

基金项目:国家自然科学基金项目(81560433);八师石河子市科技计划项目(2017HZ26)

作者单位:832008 新疆维吾尔自治区石河子市,新疆石河子大学医学院第一附属医院功能科

通讯作者:李军, Email: 1287424798@qq.com

癌 52 例,浸润性导管癌合并导管原位癌 19 例,黏液癌 4 例,浸润性小叶癌 3 例,髓样癌 2 例,导管原位癌 1 例。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 仪器:使用西门子 S 3000 彩色多普勒超声诊断仪, L9-3 线阵探头, 频率 9 MHz; 脉冲反相谐波造影条件, 机械指数 0.09。超声造影剂为 SonoVue (意大利 Bracco 公司), 用 5.0 ml 生理盐水稀释振荡后备用。

2. 超声造影检查:患者取平卧位,充分暴露胸部,常规扫查双侧乳房及腋窝,观察病灶二维和彩色多普勒图像。然后行超声造影检查,通过肘正中静脉弹丸式注射造影剂 4.8 ml,尾随 5.0 ml 生理盐水,启动超声造影模式,观察造影过程,同时存储 3~5 min 的连续动态图像,回放观察乳腺癌病灶区域超声造影增强强度、增强顺序、造影模式、增强边界、增强范围、周边是否呈放射状汇聚、有无灌注缺损等定性指标;启动时间-强度曲线,将感兴趣区放置在病灶不同区域,多点选取病灶峰值强度 (peak intensity, PI)、曲线下面积 (area under the curve, AUC)、达峰时间 (time to peak, TP)、平均渡越时间 (mean transit time, MTT), 取其平均值;同时记录病灶内最高 PI 和相应的 AUC、TP 及 MTT。

3. 免疫组化检查:所有乳腺癌标本常规石蜡包埋,采用常规 SP 法染色检测 ER、PR、HER-2、Ki-67 的表达水平,将乳腺癌患者分为 4 型: Luminal A 型, 即 ER(+) 和/或 PR(+), HER-2(-), Ki-67 低表达 <14%; Luminal B 型, 又分为 HER-2 阴性 [ER(+) 和/或 PR(+), HER-2(-), Ki-67 高表达 ≥14%] 和 HER-2 阳性 [ER(+) 和/或 PR(+), HER-2 过表达, Ki-67 任何水平]; HER-2 型, 即 ER(-) 和 PR(-), HER-2(+); 三阴性型, 即 ER(-), PR(-), HER-2(-)。

三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;分类资料的组间比较行 χ^2 检验;等级资料的组间比较行秩和检验;定量资料的组间比较行

Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、不同病理类型乳腺癌的分子分型情况

81 例患者中 Luminal A 型 9 例, Luminal B 型 46 例, HER-2 型 16 例, 三阴性型 10 例。不同病理类型乳腺癌的分子分型情况见表 1。

表 1 不同病理类型乳腺癌的分子分型情况 例

病理类型	Luminal A 型	Luminal B 型	HER-2 型	三阴性型
浸润性导管癌	5	32	11	4
浸润性导管+导管原位癌	2	11	2	4
小叶癌	2	1	0	0
导管原位癌	0	0	1	0
髓样癌	0	0	1	1
黏液癌	0	2	1	1
合计	9	46	16	10

二、不同分子分型乳腺癌的超声造影表现

1. Luminal A 型: 向心性高增强占 6/9, 增强模式以速升缓降为主 (7/9), 增强后边界不清晰 (8/9), 周边呈放射状汇聚 (7/9), 增强后范围扩大 (7/9)。见图 1A。

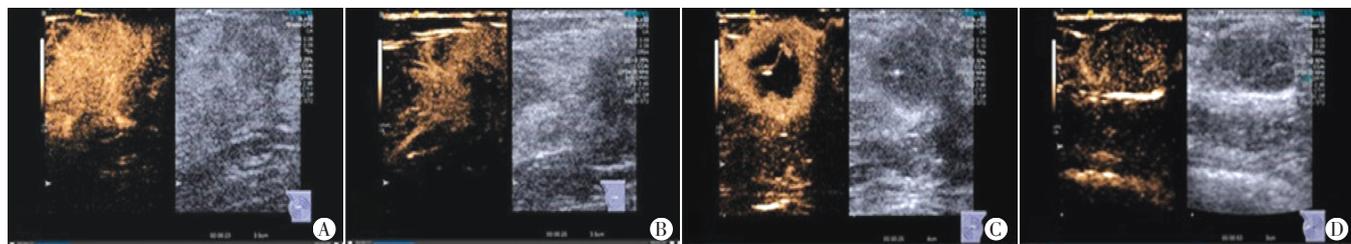
2. Luminal B 型: 向心性高增强占 86.9%, 增强模式以速升缓降为主 (63.0%), 增强后边界不清晰 (73.9%), 周边呈放射状汇聚 (71.7%), 增强后范围扩大 (71.7%)。见图 1B。

3. HER-2 型: 弥漫性高增强占 93.8%, 增强模式以速升缓降为主 (87.5%), 增强后灌注缺损 (75.0%)。见图 1C。

4. 三阴性型: 弥漫性高增强占 90.0%, 增强后边界清晰占 80.0%, 增强后范围等大占 90.0%。见图 1D。

三、不同分子分型乳腺癌超声造影特征比较

不同分子分型乳腺癌中增强强度、增强顺序、增强模式及灌注缺损比较差异均无统计学意义, 而增强后病灶的边界、周边呈放射状汇聚和增强范围比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 2。不同分子分型乳腺癌病灶 PI、AUC、TP 和 MTT 比较差异均无统计学意义。见表 3。



A: Luminal A 型, 超声造影示增强范围较二维超声扩大; B: Luminal B 型, 超声造影示肿块周边呈放射状汇聚; C: HER-2 型, 超声造影示病灶中央灌注缺损; D: 三阴性型, 病灶行超声造影后边界清晰, 形态规整

图 1 不同分子分型乳腺癌的超声造影图

表2 不同分子分型乳腺癌超声造影定性参数的比较

例

分子分型	增强强度			增强顺序			增强模式			增强后边界		周边呈放射状汇聚		增强后范围		灌注缺损	
	等	低	高	离心	向心	弥漫	缓升缓降	速升缓降	速升速降	清晰	不清晰	有	无	等大	扩大	有	无
Luminal A型	1	2	6	2	6	1	1	7	1	1	8	7	2	2	7	4	5
Luminal B型	3	3	40	12	17	16	10	29	7	12	34	33	13	13	33	28	18
HER-2型	1	0	15	3	6	7	2	14	0	7	9	7	9	5	11	12	4
三阴性型	1	0	9	1	3	6	1	5	4	8	2	1	9	9	1	4	6
χ^2 值	6.227			6.698			9.452			13.374		15.891		14.785		4.047	
P值	0.398			0.350			0.140			0.004		0.001		0.002		0.257	

表3 不同分子分型乳腺癌超声造影定量参数的比较($\bar{x}\pm s$)

分子分型	整体平均				局部峰值			
	PI(%)	TP(s)	AUC(%s)	MTT(s)	PI(%)	TP(s)	AUC(%s)	MTT(s)
Luminal A型	31.11±3.46	21.60±4.12	1290.59±302.90	33.13±5.44	38.53±3.99	20.36±4.25	1639.61±410.59	33.59±6.00
Luminal B型	30.10±0.97	19.33±1.32	1008.64±87.09	28.76±2.03	39.42±1.32	20.62±1.68	1527.00±159.36	31.57±2.38
HER-2型	33.19±2.39	22.13±2.13	1334.89±136.72	34.34±3.04	40.99±2.69	22.09±2.11	1912.39±243.22	37.97±3.93
三阴性型	30.75±2.99	21.85±13.09	1237.65±421.03	30.72±6.52	38.77±4.16	26.05±6.37	1720.98±590.86	35.13±8.43
F值	0.589	0.462	1.019	0.673	0.157	0.563	0.428	0.540
P值	0.620	0.710	0.390	0.570	0.930	0.640	0.730	0.650

PI:峰值强度;TP:达峰时间;AUC:曲线下面积;MTT:平均渡越时间

讨 论

超声造影是术前无创评估肿瘤血管生成的影像学方法,较常规超声能更精确地显示血流灌注情况,较好地诊断乳腺癌^[3]。基因表达的高度异质性可导致病理类型相同的乳腺癌有不同的生物学行为、化疗敏感性及预后。本研究通过分析不同分子分型乳腺癌的超声造影灌注特征,探讨其与分子分型的关联性,以期为乳腺癌的诊断、治疗和预后提供可靠依据。

管腔上皮型乳腺癌又称Luminal型乳腺癌,是最常见的分子类型,约占乳腺癌的50%~70%,包括A、B亚型^[4]。本研究中Luminal型典型超声造影表现为高增强,边界不清,周边呈放射状汇聚,增强后范围扩大,增强模式多为速升缓降。其中超声造影后边界不清、周边呈放射状汇聚及增强范围较二维超声扩大,在不同分子分型乳腺癌中比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),这与王小燕等^[5]研究结果相同,可作为预测Luminal型乳腺癌的敏感征象。Luminal B型虽与Luminal A型相似,但其分化较Luminal A型略差,转移率较Luminal A型高。本研究中,Luminal A型与Luminal B型间各指标比较差异均无统计学意义,考虑可能与Luminal A型病例数较少有关,今后需收集大样本的病例进一步研究。

在正常乳腺上皮细胞胞核内均存在ER和PR,当上皮细胞癌变时,ER和PR表现为部分或全部缺失,其

表达失调可能与乳腺癌的发生发展相关^[6]。本研究中,HER-2型乳腺癌超声造影特征多表现为不均匀快速高增强,增强后边界欠清晰,周边呈放射状汇聚,增强后范围较二维超声明显扩大,有灌注缺损,这与以往研究^[7]相符。有研究^[8]认为灌注缺损在某一方面上提示HER-2过表达乳腺癌预后不良,分析原因:HER-2是一种原癌基因,参与细胞生长、繁殖、分裂的调控,具有肿瘤转化活性。HER-2高表达常提示肿瘤细胞增生活跃,能间接促进肿瘤新生血管的生成,生长过快的肿瘤易出现营养供应不足,导致缺血坏死,造影剂进入肿块时,缺血坏死区则表现为灌注缺损,整体呈快速不均匀高增强。

三阴性型乳腺癌是一种特殊类型的乳腺癌,有学者^[9]认为该型乳腺癌肿块与良性肿块超声表现相似,容易误诊,且浸润性高,预后差,容易发生转移。本研究中三阴性型乳腺癌多表现为快速均匀高增强,增强后边界清晰,形态规整,但增强后范围无明显扩大,类似于良性肿瘤的影像特征,此特征在其他分子分型少见,凸显了此种乳腺癌的异质性,且这种特异性征象可较好地预判三阴性型乳腺癌。推其原因,三阴性型乳腺癌呈快速膨胀性生长,边缘生长方式呈推进压迫式^[10],与周围组织界限清晰;而增强后边界不清的乳腺癌常由于癌组织沿乳腺导管向周围组织浸润并伴有周边纤维增生和淋巴细胞浸润^[11],加上周围新生的血管分布不均,走行杂乱无序,超声造影常显示肿瘤

与周围界限不清。三阴性型乳腺癌预后差,复发率和死亡率均较高,治疗前对其准确预测意义重大。

乳腺癌超声造影定量参数值与其分子分型是否有关联,众多研究结论不一^[12]。林韵^[4]认为不同分子分型乳腺癌超声造影定量参数值之间有一定关联,贾宛儒^[13]认为超声造影定量参数在不同分子分型乳腺癌之间差异无统计学意义,但 PI 和 AUC 的相对参数差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),对于 HER-2 型乳腺癌可能有一定的预测价值。本研究结果显示乳腺癌超声造影定量参数值在各分子分型中比较差异均无统计学意义,分析原因可能是研究者对造影数据的读取和分析方法不同,目前无法做到规范统一,主观因素影响较大,因此今后仍需进一步规范观察指标和扩大样本量进行研究。本研究结果显示,超声造影定性参数中增强强度、增强顺序、增强模式及灌注缺损比较差异均无统计学意义,而增强后病灶的边界、周边呈放射状汇聚和增强范围比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),说明超声造影的特征性表现可较准确地预测乳腺癌的分子分型。

综上所述,由于乳腺癌的高度异质性,各分子分型乳腺癌的超声造影征象有所不同,掌握乳腺癌病灶超声造影征象可间接预测其分子分型,为术前临床诊断、制定治疗方案及预后评估提供有价值的信息,具有较高的临床应用价值。

参考文献

[1] van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer[J]. Nature, 2002,

415(6871):530-536.

- [2] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [3] 沈建红,林勇,沈始,等.应用 ROC 曲线分析超声造影对乳腺癌的诊断价值[J].广东医学,2009,30(3):396-397.
- [4] 林韵.乳腺癌超声造影定量分析参数值及增强模式与其分子分型的相关性初步研究[D].南宁:广西医科大学,2014.
- [5] 王小燕,康利克,蓝春勇,等.乳腺恶性肿瘤超声造影特征表现及诊断[J].中国超声医学杂志,2012,28(8):705-708.
- [6] Leo JC, Lin VC. The activities of progesterone receptor isoform A and B are differentially modulated by their ligands in a gene-selective manner[J]. Int J Cancer, 2008, 122(1): 230-243.
- [7] 王雅婷,姚兰辉.乳腺癌超声表现与分子免疫组化指标关系研究新进展[J].临床超声医学杂志,2017,19(9):623-624.
- [8] Suzuki N, Shiota T, Watanabe F, et al. Discovery of novel 5-alkynyl-4-anilinopyrimidines as potent, orally active dual inhibitors of EGFR and Her-2 tyrosine kinases[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22(1): 456-460.
- [9] Kim MY, Choi N. Mammographic and ultrasonographic features of triple-negative breast cancer: a comparison with other breast cancer subtypes[J]. Acta Radiol, 2013, 54(8): 889-894.
- [10] 胡一迪,谢渠侠,张辉,等.61例三阴性乳腺癌的临床病理特征及预后因素分析[J].中华内分泌外科杂志,2018,12(2):118-123.
- [11] Eisenbrey JR, Dave JK, Merton DA, et al. Parametric imaging using subharmonic signals from ultrasound contrast agents in patients with breast lesions[J]. Ultrasound Med, 2011, 30(1): 85-92.
- [12] 何佳,冉海涛.超声造影在乳腺肿瘤诊断中的应用价值[J].临床超声医学杂志,2017,19(7):471-473.
- [13] 贾宛儒.基于不同分子分型的乳腺癌超声造影研究[D].上海:上海交通大学,2015.

(收稿日期:2018-08-31)

《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行人,月刊。为“中国科技论文统计源期刊”、“中国科技核心期刊”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、临床报道、病例报道、述评、专家讲座、工程技术及译文等栏目。以各级超声医学工作者、相关临床专业医师及医学院校师生为主要读者对象。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R;邮发代号 78-116。

每期定价:19元,全年228元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路74号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010

电话:023-63811304 023-63693117 Email:lccseq@vip.163.com