

乳腺癌超声及超声造影特征与 ER、PR、HER2 及 Ki-67 的相关性

陈俊 丁炎 吴鹏西 周锋盛 朱巧英

(南京医科大学附属无锡人民医院超声医学科, 江苏无锡 214023)

[摘要] 目的: 探讨乳腺癌超声及超声造影表现特征与生物学预后因子之间的相关性。方法: 对 239 例乳腺癌患者术前行超声及超声造影检查, 术后免疫组化法观察肿瘤组织 ER、PR、HER2 以及 Ki-67 的表达情况, 采用 Spearman 等级相关和二元 Logistic 回归方法分析上述指标阳性表达与超声及超声造影表现的相关性。结果: 肿块边缘、钙化、周边回声晕、肿块形态及超声造影增强方式与 ER、PR、HER2 及 Ki-67 的相关性无统计学意义 ($P > 0.05$)。乳腺癌后方回声衰减是 ER 阳性表达的预测因素; 乳腺癌直径 ≥ 2 cm 是 HER2、Ki-67 表达阳性的预测因素。乳腺癌超声造影表现为早增强、慢消退是 HER2 表达阳性的预测因素。结论: 乳腺癌超声及超声造影表现与乳腺癌预后因子之间存在一定相关性。

[关键词] 超声; 超声造影; 乳腺癌; 预后因子

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 2095-5200(2017)01-008-03

DOI: 10.11876/mimt201701004

与乳腺癌相关的分子蛋白, 如雌激素受体 (Estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (Progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体 2 (Human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 以及 Ki-67 等, 可作为标记物来对乳腺癌进行个体化诊断、指导临床制定治疗方案和监测治疗效果^[1]。这些预后因子的检测需通过有创性的方法获得活体组织标本, 结合病理诊断完成。乳腺癌的生物学行为和组织病理学改变是影像诊断的基础, 如何通过无创性的影像学技术直接或间接客观反映乳腺癌预后因子, 探寻影像学表现与乳腺癌预后因子的相关性, 一直是国内外影像工作者努力的方向^[2-4]。

本研究根据超声乳腺影像报告和数据系统 (Breast imaging reporting and data system, BI-RADS)^[5] 描述乳腺癌的超声及超声造影表现特征, 探讨其与乳腺癌 ER、PR、HER2、Ki-67 之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2007 年 11 月至 2014 年 12 月间在我院行乳腺癌手术患者 239 例。所有患者术前均未进行新辅助化疗及分子靶向治疗, 术前超声造影检查, 术后免疫组化检测病灶 ER、PR、HER2 以及 Ki-67 的表达情况。

1.2 方法

1.2.1 超声及超声造影检查 使用 Philip iU 22 彩超诊断

仪, 使用 10 ~ 12 MHz 线阵探头获取清晰超声图像, 图像可反映典型的超声 BI-RADS 描述词, 包括毛刺征、微钙化、周边高回声晕、后方回声衰减、肿瘤最大切面直径、肿块形态。采用 L9-3 宽频线阵探头, 调至造影模式, 静脉弹丸式注射常规配置的超声造影剂 SonoVue 5 mL。造影过程观察连续动态图像 2 min, 全程图像存于硬盘。分析病灶的造影图像: 选择病灶区与周围正常乳腺组织为感兴趣区, 得到时间强度曲线, 分析①病灶的增强强度; ②增强方式; ③消退方式。

1.2.2 免疫组化判定标准 免疫组化测定 ER、孕激素 PR、HER2 和 Ki-67, 免疫组化判定标准见参考文献 [6-7]: ER、PR 以阳性细胞数 $\geq 10\%$ 判定为阳性, 余为阴性。HER2 “1+” 及 “-” 判定为阴性, “2+” 和 “3+” 判定为阳性。Ki-67 以阳性细胞数 $< 14\%$ 判定为阴性, 阳性细胞数 $\geq 14\%$ 判定为阳性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。分类资料的分布使用频数表示, 组间比较采用卡方检验, 对于格子理论数小于 5 者, 采用 Fisher 精确概率法。使用 Logistic 回归分析估计调整后的 OR 值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

回归模型中的自变量和因变量说明: 将各个超声征象转换为分类变量, 具体定义方式见表 1。将 ER、PR、HER2 和 Ki-67 分别定义为 Y1、Y2、Y3、Y4。ER、PR、HER2 和 Ki-67 表达阴性和阳性分别定义为 0 和 1。

基金项目: 江苏省妇幼保健科研项目 (F201567)、无锡市医管中心医学科研重点项目 (YGZX1509)、无锡市卫计委妇幼保健科研项目 (FYKY201502)。

第一作者: 陈俊, 本科, 主治医师, 研究方向: 超声诊断及介入治疗, E-mail: 41713952@qq.com。

通讯作者: 丁炎, 博士生, 主治医师, 研究方向: 超声诊断及介入治疗, E-mail: 157817553@qq.com。

表1 乳腺癌超声及超声造影特征分类变量

征象	水平1	水平2	水平3
肿块边缘 (X1)	光滑	不规则	毛刺
钙化 (X2)	无	微钙化	粗钙化
周边回声晕 (X3)	无	高回声晕	低回声晕
后方回声 (X4)	无变化	衰减	增强
肿瘤最大切面直径 (X5)	≤1 cm	1 ~ 2 cm	≥2 cm
肿块形态 (X6)	类圆形	分叶状	不规则形
超声造影增强强度 (X7)	低增强	等增强	高增强
超声造影增强方式 (X8)	早增强	同步增强	晚增强
超声造影消退方式 (X9)	早消退	同步消退	晚消退

2 结果

2.1 免疫组化结果

本组患者肿瘤直径 0.5 ~ 4 (2.28 ± 1.39) cm。239 例乳腺癌患者中, 167 例 (69.9%) ER 阳性; 155 例 (64.9%) PR 阳性; 181 例 (75.7%) HER2 阳性; 198 例 (82.8%) Ki-67 阳性。

2.2 超声及超声造影表现

239 例乳腺癌超声图像, 病灶边缘光滑 32 例 (13.39%), 边缘不规则 62 例 (25.94%), 毛刺征边缘 145 例 (60.67%)。病灶内部无钙化 45 例 (18.83%), 微钙化 131 例 (54.81%), 粗钙化 63 例 (26.36%)。病灶周边无回声晕 59 例 (24.69%), 高回声晕 105 例 (43.93%), 低回声晕 75 例 (31.38%)。病灶无变化 57 例 (23.85%), 后方回声衰减 121 例 (50.63%), 后方回声增强 61 例 (25.52%)。肿瘤最大切面直径 ≤ 1 cm 47 例 (19.67%), 直径 1 ~ 2 cm 67 例 (28.03%), 直径 ≥ 2

cm 125 例 (52.74%)。肿块形态呈类圆形 35 例 (14.64%), 形态呈分叶状 55 例 (23.01%), 形态呈不规则形 149 例 (62.34%)。超声造影显示病灶低增强 48 例 (20.08%), 等增强 52 例 (21.76%), 高增强 139 例 (58.16%)。病灶早增强 164 例 (68.62%), 同步增强 51 例 (21.34%), 晚增强 24 例 (10.04%)。病灶早消退 72 例 (30.13%), 同步消退 63 例 (26.63%), 晚消退 104 例 (43.51%)。

2.3 乳腺癌超声及超声造影特征与各预后因子的相关性分析

相关分析显示肿块边缘、钙化、周边回声晕、肿块形态及超声造影增强方式差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。后方回声情况、肿瘤最大切面直径、超声造影增强强度及消退方式差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

对以上有统计学意义的指标进行 Logistic 多因素回归分析。将病灶后方回声情况纳入到 ER 表达状态回归模型中; 将肿瘤最大切面直径、超声造影增强强度、超声造影消退方式纳入到 HER2 表达状态回归模型中; 将乳腺癌最大切面直径纳入到 Ki-67 表达回归模型中, 具体见表 2。分析结果可见乳腺癌后方回声衰减是预测 ER 阳性表达的预测因素; 乳腺癌直径 ≥ 2 cm 是 HER2、Ki-67 表达阳性的预测因素。乳腺癌超声造影表现为早增强、慢消退是 HER2 表达阳性的预测因素。

3 讨论

本研究结果显示, 乳腺癌出现后方回声衰减与 ER 的阳性表达呈正相关 ($P=0.048$)。有研究报道^[8]: 乳腺癌在细胞恶变过程中产生的胶原纤维组织 >75%, 这些胶原纤维组织被称为癌相关成纤维细胞 (cancer-associated

表2 Logistic 多因素回归分析结果

因变量	参数	回归系数	标准差	Wald 卡方	P 值	OR 值	95%CI
ER (Y1)	后方回声 (X4)	-	-	8.432	0.004	-	-
	无变化	-	-	-	-	1	-
	增强	0.343	0.649	0.273	0.402	0.698	0.382 ~ 5.930
	衰减	1.905	0.603	5.929	0.048	6.026	2.973 ~ 21.893
HER2 (Y3)	肿瘤最大切面直径 (X5)	-	-	11.402	0.000	-	-
	≤1 cm	-	-	-	-	1	-
	1 ~ 2cm	1.144	0.652	3.406	0.138	0.653	0.398 ~ 4.351
	≥2cm	2.265	0.982	7.229	0.014	10.543	5.023 ~ 24.453
	超声造影增强强度 (X7)	-	-	5.904	0.045	-	-
	等增强	-	-	-	-	1	-
	低增强	0.930	0.652	1.062	0.078	0.451	0.236 ~ 3.139
	高增强	1.773	1.064	6.258	0.032	6.034	2.995 ~ 15.652
	超声造影消退方式 (X9)	-	-	6.320	0.031	-	-
同步消退	-	-	-	-	1	-	
	早消退	0.420	0.820	2.650	0.216	0.376	0.229 ~ 2.120
	晚消退	1.653	0.459	5.021	0.045	7.271	3.284 ~ 15.233
Ki-67(Y4)	肿瘤最大切面直径 (X5)	-	-	6.265	0.039	-	-
	≤1 cm	-	-	-	-	1	-
	1 ~ 2 cm	-1.317	1.309	2.405	0.011	0.729	0.532 ~ 1.539
	≥2 cm	1.702	0.826	5.169	0.044	6.206	3.117 ~ 15.383

fibroblasts, CAFs), 超声声像图上乳腺癌后方回声衰减是由于 CAFs 紊乱排列、界面声阻抗差异大和对声波吸收程度不同所致。研究报道^[9] CAFs 能够激活诱导乳腺癌组织中 ER 的阳性表达。

乳腺癌直径大于 2 cm 是 HER2、Ki-67 表达阳性的预测因素。HER2 产物对癌细胞的增殖分化起重要作用, HER2 过度表达与血管内皮生长因子 (VEGF) 的高表达呈正相关^[10], 后者在乳腺癌的进展中起到极为重要作用。VEGF 可促进血管形成, 并增加血管通透性。文献报道^[11-12]: 肿瘤早期营养供应通过细胞间传递, 随着 VEGF 与受体结合后, 毛细血管芽长入肿瘤组织, 随即肿瘤由静止状态转变为加速增长。增殖的肿瘤细胞与新生血管伴行, 血管密度越大, 肿瘤细胞生长越快。因此, HER2 过度表达与乳腺癌瘤体较大 (≥ 2 cm) 呈正相关, 与本研究乳腺癌直径 ≥ 2 cm 是 HER2 阳性的预测因素一致。Ki-67 是细胞增殖相关蛋白, 是检测肿瘤增殖活性的最可靠指标^[13]。Ki-67 表达阳性, 肿瘤细胞增殖活跃, 因此肿瘤体积增大明显。

乳腺癌超声造影表现为早增强、慢消退可以预测 HER2 表达阳性。乳腺癌是血管依赖性病变, 超声造影剂能显示 CDFI 不能显示的直径 $< 200 \mu\text{m}$ 的细小、低速血流。新生血管由于缺乏肌层, 管壁较薄且走行扭曲, 易形成动静脉瘘, 这可能是造成乳腺癌超声造影常见的“快进”模式原因。恶性肿瘤还容易在回流静脉中形成癌栓, 引起血管狭窄、闭塞, 常造成局部造影剂滞留现象, 即为“慢消退”。

总之, 超声及超声造影不仅在乳腺癌定性诊断中起到重要作用, 而且声像图特征与乳腺癌的预后因子具有相关性, 其潜在价值值得进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] YAN J, LIU XL, HAN LZ, et al. Relation between Ki-67, ER, PR, Her2/neu, p21, EGFR, and TOP II- α Expression in Invasive Ductal Breast Cancer Patients and Correlations with Prognosis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015,16(2):823-829.
- [2] MIYAKE KK, NAKAMOTO Y, KANAO S, et al. Journal Club: Diagnostic value of (18)F-FDG PET/CT and MRI in predicting the clinicopathologic subtypes of invasive breast cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2014,203(2):272-279.
- [3] BAE MS, SEO M, KIM KG, et al. Quantitative MRI morphology of invasive breast cancer: correlation with immunohistochemical biomarkers and subtypes[J]. Acta Radiol, 2015,56(3):269-275.
- [4] HAO L, YU RS, CUI F, et al. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of MR imaging features[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013,93(11):819-823.
- [5] YANG M, LIU F, GU XN, et al. The application value of BI-RADS lexicon and high-frequency CDFI scoring in differentiation of benign from malignant lesions of the breast[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013,93(23):1833-1835.
- [6] 杨文涛, 步宏. 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2015,44(4):237-239.
- [7] 杨文涛, 步宏. 中国乳腺癌 HER2 检测指南 (2014 版) 发布一年回顾 [J]. 中华病理学杂志, 2015,44(4):227-229.
- [8] VERGHESE ET, DRURY R, GREEN CA, et al. MiR-26b is down-regulated in carcinoma-associated fibroblasts from ER-positive breast cancers leading to enhanced cell migration and invasion[J]. J Pathol, 2013, 231(3):388-399.
- [9] SUDA T, OBA H, TAKEI H, et al. ER-activating ability of breast cancer stromal fibroblasts is regulated independently of alteration of TP53 and PTEN tumor suppressor genes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012,428(2):259-263.
- [10] FALCHOOK GS, MOULDER SL, WHEELER JJ, et al. Dual HER2 inhibition in combination with anti-VEGF treatment is active in heavily pretreated HER2-positive breast cancer[J]. Ann Oncol, 2013,24(12):3004-3011.
- [11] 朱巧英, 周锋盛, 陈俊, 等. 对比增强超声造影对乳腺不典型肿块的诊断价值 [J]. 江苏医药, 2014,40(13):1559-1561.
- [12] 丁炎, 周锋盛, 陈俊, 等. 乳腺癌超声造影特征与诺丁汉预后指数的相关性 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2012,06(2):94-97.
- [13] KNOOP AS, LÆNKHOLM AV, JENSEN MB, et al. Estrogen receptor, Progesterone receptor, HER2 status and Ki67 index and responsiveness to adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients enrolled in the DBCG 77C trial[J]. Eur J Cancer, 2014,50(8):1412-1421.
- [14] management of young women with breast cancer[J]. Eur J Cancer. 2012,48(18):3355-3377.
- [10] 王薇. 146 例 I 期乳腺癌的钼靶、B 超与病理对照分析 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2006.
- [11] 赵军. 钼靶 X 射线、超声及 MRI 对乳腺癌诊断的应用价值 [J]. 现代仪器与医疗, 2014,58(4):26-28,43.
- [12] 汤光宇. 动态增强 MRI 对乳腺癌生物学行为评价 [D]. 上海: 第二军医大学, 2008.
- [13] SINGH G, KUMAR P, PARSHAD R, et al. Role of color Doppler indices in predicting disease-free survival of breast cancer patients during neoadjuvant chemotherapy[J]. Eur J Radiol, 2010,75(2):e158-e162.
- [14] KIM HC, YANG DM, NAM DH, et al. Ultrasound-guided biopsy of focal lesions using three-dimensional ultrasound with a matrix array transducer: comparison with 2-dimensional ultrasound in a phantom study[J]. Invest Radiol, 2011,46(4):264-270.
- [15] CHANG YC, HUANG YH, HUANG CS, et al. Vascular morphology and tortuosity analysis of breast tumor inside and outside contour by 3-D power Doppler ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2012,38(11):1859-1869.
- [16] HUANG YH, CHEN JH, CHANG YC, et al. Diagnosis of solid breast tumors using vessel analysis in three-dimensional power Doppler ultrasound images[J]. J Digit Imaging, 2013,26(4):731-739.
- [17] WONG P, MUANZA T, REYNARD E, et al. Use of three-dimensional ultrasound in the detection of breast tumor bed displacement during radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011,79(1):39-45.
- [18] ZURITA M, LARA PC, DEL MORAL R, et al. Hypermethylated 14-3-3-sigma and ESR1 gene promoters in serum as candidate biomarkers for the diagnosis and treatment efficacy of breast cancer metastasis[J]. BMC Cancer, 2010,10:217.

(下接第14页)