

· 论 著 ·

乳腺癌弹性超声特征与分子生物学指标的相关性研究

刘 彧, 童清平, 连 娟, 陈永超, 毛 萍

[摘要] **目的** 探讨乳腺癌的常规超声结合超声弹性成像的特征与雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体-2 (human epidemic growth factor receptor-2, Her-2)、Ki67 等分子生物学指标之间的相关性。**方法** 回顾性研究 78 例经病理证实为原发性乳腺癌的病例, 分析相关超声参数与 ER、PR、Her-2、Ki67 表达的相关性。**结果** 肿块外形、边缘、周界、腋窝淋巴结转移与 Her-2 表达相关; 外形、周界与 ER 表达相关; 大小、边缘、周界与 PR 表达相关; 肿块硬度与 Ki67 表达相关。**结论** 乳腺癌超声特征与 ER、PR、Her-2、Ki67 阳性表达有一定的相关性, 联合运用可初步无创性预测乳腺癌的侵袭性。

[关键词] 乳腺癌; 超声; 弹性成像; 分子生物学

[中图分类号] R445.1; R737.9 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.02.002

Relationship between ultrasonic elastography features and ER, PR, Her-2 and Ki67 expression in molecular biology of breast

LIU Yu, TONG Qing-ping, LIAN Juan, CHEN Yong-chao, MAO Ping. Department of Ultrasound, 105 Hospital of PLA, Clinical College of Medical University of Anhui, Hefei, Anhui 230031, China

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between conventional ultrasound combine elastography ultrasound images of multi parameters of breast cancer and the expressions of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2) and Ki67. **Methods** The correlation between the ultrasonographic characteristics combination of ultrasonic multi parameter and immunohistochemical indexes of ER, PR, Her-2, Ki67 expression in 78 patients with pathologically confirmed breast cancer cases was retrospectively analyzed. **Results** The shape, margin, boundary of lesion and armpit lymph node metastases were correlated with the positive expression of Her-2. The shape and boundary of lesion were correlated with the expression of ER. The size, margin and boundary were correlated with the expression of PR. The elastic of the tumor was correlated with the expression of Ki67. **Conclusion** There is a correlation between the ultrasonographic features and the expression of ER, PR, Her-2 and Ki67 in breast cancer. Combined with the two indexes can be preliminary noninvasive prediction invasive breast cancer.

[Key words] breast cancer; ultrasound; elastography; molecular biology

乳腺癌发病率逐年上升^[1-2], 现居妇女恶性肿瘤第一位, 严重威胁女性健康与生存质量, 其预后亦被众人关注。大量研究表明, 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 (human epidemic growth factor receptor-2, Her-2) 是评价乳腺癌预后及指导临床治疗的重要指标^[3]。Ki67 作为肿瘤标记物, 是近年研究的热点^[4]。而超声检查的广泛应用能早期发现、筛查出乳腺疾病, 在乳腺癌的诊断中独具优势^[5]。本文回顾性分析 78 例乳腺癌超声影像学指标及部分相关分子生物学指标, 从乳腺癌超声的形态特征、血流特征及硬度特征, 分析超声多参数与分子生物学指标之间的相关性, 以根据乳腺癌

超声表现对乳腺癌的生物学行为、临床治疗方案及预后提供一定的应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象 2011 年 12 月 - 2013 年 12 月, 经我院手术及病理证实的女性乳腺癌 78 例, 共计肿块 78 枚, 年龄 36 ~ 80 (51.9 ± 11.2) 岁, 病灶大小 0.7 ~ 10.0 cm, 术前行超声检查且均未接受放、化疗, 术后标本经免疫组化染色 (SP) 检查。病理结果包括浸润性导管癌 62 例, 浸润性小叶癌 4 例, 导管内原位癌 7 例, 黏液癌 3 例, 交界性叶状瘤 2 例。

1.2 方法 采用日立彩超诊断仪 (Hi Vision AVI-US), 实时线阵高频探头, 频率为 6 ~ 13 MHz, 具有实时组织弹性成像技术 (RTE)。选择乳腺检查程序, 首先获取二维超声图像特征, 关注病灶大小、外形、周界、边缘、毛刺征、后方回声衰减、微钙化、腋窝淋巴结; 然后获取彩色多普勒血流特征, 根据 Adler

基金项目: 南京军区医学科技创新项目 (12MA030)
作者单位: 230031 安徽合肥, 安徽医科大学临床学院 (解放军 105 医院) 特诊科
通讯作者: 童清平, E-mail: tongqp168@163.com

半定量分级法评估血供情况;最后进入实时弹性超声 UE 模式获取病灶硬度特征,根据 Itoh5 分法进行弹性评分。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 18 医学统计学软件,计数资料以 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

乳腺癌超声多参数与部分分子生物学指标表达的比较见表 1。肿块直径 ≤ 2 cm 组 PR 阳性表达率 (68.42%) 较 > 2 cm 组 (30.51%) 显著增高 ($P < 0.05$); 肿块外形不规则组 ER 阳性表达率 (58.33%) 较外形规则组 (16.67%) 高, 肿块外形不规则组 Her-2 阳性表达率 (66.67%) 较外形规则组 (16.67%) 高 (均 $P < 0.05$); 肿块周界不清晰组

Her-2 阳性表达率 (71.67%) 较周界清晰组 (33.33%) 高 ($P < 0.05$); 肿块边缘“毛刺征”组 Her-2 阳性表达率 (67.65%) 较无“毛刺征”的边缘光滑组 (30.00%) 高, “毛刺征”组 PR 阳性表达率 (44.12%) 较无“毛刺征”边缘光滑组 (10.00%) 高 (均 $P < 0.05$); 腋窝淋巴结转移组 Her-2 阳性表达率 (59.38%) 较无腋窝淋巴结转移组 (19.57%) 高 ($P < 0.05$); 肿块弹性成像高分评分组 Ki67 阳性表达率 (86.89%) 较低评分组 (64.71%) 高 ($P < 0.05$)。由此可见, 肿块外形、边缘、周界、腋窝淋巴结转移与 Her-2 表达具有一定的相关 (图 1、图 2); 外形、周界与 ER 表达具有一定的相关; 大小、边缘、周界与 PR 表达具有一定的相关; 肿块硬度与 Ki67 表达亦具有一定的相关 (图 3、图 4)。

表 1 78 例原发性单侧乳腺癌超声征象与 ER、PR、Her-2、Ki67 的阳性表达 [阳/总 (%)]

超声征象	ER	PR	Her-2	Ki67
大小				
≤ 2 cm	13/18(72.22)	13/19(68.42) *	6/18(33.33)	17/18(94.44)
> 2 cm	31/60(51.67)	18/59(30.51)	22/60(36.67)	54/60(90.00)
形态				
规则	1/6(16.67)	4/14(28.57)	1/6(16.67)	12/14(85.71)
不规则	42/72(58.33) *	25/64(39.06)	48/72(66.67) *	54/64(84.38)
边缘				
光滑	3/10(30.00)	1/10(10.00)	3/10(30.00)	7/10(70.00)
有毛刺征	40/68(58.82)	30/68(44.12) *	46/68(67.65) *	61/68(89.71)
周界				
清晰	5/18(27.78)	3/18(16.67)	6/18(33.33)	15/18(83.33)
不清晰	38/60(63.33) *	28/60(46.67) *	43/60(71.67) *	53/60(88.33)
后方回声				
不衰减	36/67(53.73)	27/67(40.30)	43/67(64.18)	58/67(86.57)
衰减	7/11(63.64)	4/11(36.36)	6/11(54.55)	10/11(90.91)
微钙化				
无	26/47(55.32)	18/47(38.30)	14/47(29.79)	43/47(91.49)
有	16/29(55.17)	12/29(42.38)	13/29(44.83)	28/29(96.50)
腋窝淋巴结转移				
无	26/46(56.52)	19/46(41.30)	9/46(19.57)	39/46(84.78)
有	17/32(53.13)	12/32(37.5)	19/32(59.38) *	29/32(90.63)
弹性评分				
1~3 分	9/17(52.94)	7/17(41.18)	9/17(52.94)	11/17(64.71)
4~5 分	28/61(45.90)	19/61(31.15)	23/61(47.54)	53/61(86.89) *

注:与另一同组比较, * $P < 0.05$

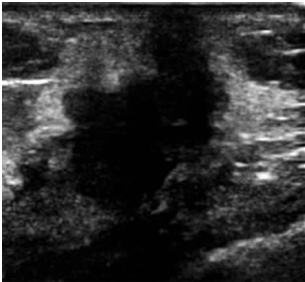


图 1 患者,57 岁,乳腺浸润性导管癌超声表现为外形不规则、周界不清、有“毛刺征”

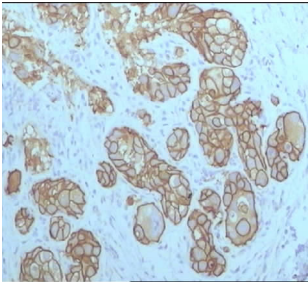


图 2 与图 1 为同一患者,Her-2(+ + +)病理组织图(SP $\times 100$)

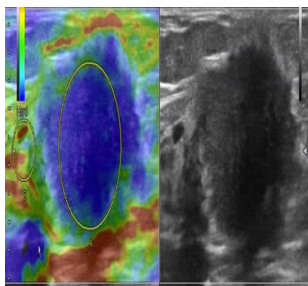


图3 患者,46岁,乳腺浸润性导管癌超声弹性评分4分

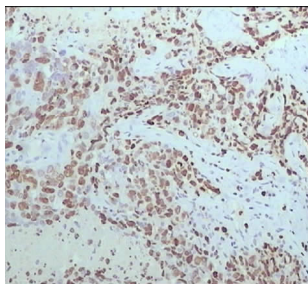


图4 与图3为同一患者,Ki67高表达免疫组化染色图(SP×100)

3 讨论

乳腺癌是一种高度分子异质性疾病,即使病理组织形态学相同的肿瘤,其分子遗传学改变也不尽相同,导致肿瘤治疗和预后的差别。分子基因的异常表达可调控肿瘤细胞的发生、发展及转移生物学行为,导致肿瘤组织形态学的改变,进而可在一定程度上通过超声征象表现出来,因此乳腺癌分子生物学标志物的表达与超声征象存在一定的相关性。

3.1 乳腺癌分子生物学指标 ER、PR阳性表达者为激素依赖性乳腺癌,对内分泌治疗敏感。Her-2基因是与乳腺癌发生密切相关的原癌基因。转染Her-2基因的乳腺肿瘤细胞侵袭性增强,且在裸鼠中的成瘤性及转移能力增强。Ki67是一种核抗原,与增殖细胞相关,其阳性表达的乳腺癌细胞增殖活跃,恶性程度大。Ki67高表达与恶性肿瘤的发展、转移及预后有关^[6]。

3.2 乳腺癌超声征象与分子生物学指标关系 肿块体积小,临床分期早。本研究中乳腺肿块直径 ≤ 2 cm组,PR阳性率68.42% (13/19),与刘红艳等^[7]报道一致。肿块直径 ≤ 2 cm时,恶性程度相对较低,PR阳性表达的乳腺肿块对内分泌治疗敏感,活体瘤生存率高,两者分子生物学行为一致。但肿瘤大小与临床发现时间有关,因此不能单凭肿块大小直接推断PR阳性表达。

肿块外形不规则 Her-2阳性率高,即高恶性肿

块外形多呈不规则改变,预示肿块侵袭性强两者生物学行为一致;外形不规则组ER阳性率高,外形规则组ER阴性率高,即ER阳性者多表现为外形不规则,ER阴性者多表现为外形规则。国内学者报道,三阴性乳腺癌(ER、PR、Her-2表达缺失)更多表现为貌似良性肿瘤特征^[8-9],而非三阴性乳腺癌则具有外形不规则、微钙化及毛刺征典型恶性征象。本研究中外形规则组中5/6例均为三阴性乳腺癌,证实外形规则者ER阴性率高。

肿块周界边缘与正常组织界限不清,表明其浸润性强、恶性度高。本研究中,肿块周界不清晰组与周界清晰组对比,ER、PR、Her-2表达有显著差异。当ER、PR、Her-2阳性表达时,肿块周界多不清晰,这与非三阴性乳腺癌形态学呈典型恶性表现相吻合^[10]。

肿块边缘的“毛刺征”是乳腺肿瘤典型恶性超声征象。病理标本显示毛刺为肿瘤浸润所致,越靠近肿瘤实体的星芒状突起,肿瘤成分越多,而远离肿瘤实体的星芒状突起远端往往是肿瘤与正常乳腺组织混杂,证实了其浸润性生长的方式^[11]。本研究肿块“毛刺征”组中,Her-2阳性表达高,两者存在潜在联系,生物学行为一致,均为典型的恶性指标。

腋窝淋巴结肿大是乳腺癌常见转移方式,提示肿块侵袭转移性强。Her-2可作为判断乳腺癌预后及治疗靶向的敏感性的独立指标,尤其在腋淋巴结已有转移的乳腺癌中这种预示作用已得到公认。本研究中,淋巴结转移组中,Her-2阳性表达高,两者间存在潜在联系。超声发现淋巴结转移时,参考Her-2高表达提示肿瘤侵袭性与转移性强。

通常认为,乳腺内组织的弹性系数与组织的硬度成正比,浸润性导管癌硬度较高。Ki67表达越高,肿瘤细胞增殖率越高,临床分期高,易出现侵袭,与周围组织粘连致肿块弹性减小、硬度增加。本研究中,弹性成像高分组Ki67具高表达率。肿块质地越硬,肿瘤恶性程度高,这与Ki67高表达提示肿瘤侵袭性高度吻合。

ER、PR、Her-2、Ki67是预测乳腺癌侵袭能力及预后的重要因子,可指导乳腺癌不同亚型的个体化治疗及评估其复发风险。通过实时弹性成像超声检查,参考ER、PR、Her-2、Ki67表达情况,可为临床诊疗计划提供一定的参考。当然乳腺癌发生发展也是一个多因素、多阶段、多基因变异积累及相互作用的复杂过程^[12],还需对大样本乳腺癌进行分子亚型分类研究并与影像学作对比深入研究。

(下转第126页)

- septal defect[J]. Indian Heart J, 2013, 65(5): 636-638.
- [10] Eichhorn V, Goepfert MS, Eulenburg C, et al. Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcatheter pulmonary thermodilution: a meta-analysis of the literature[J]. Med Intensiv, 2012, 36(7): 467-474.
- [11] Hofhuizen C, Lansdorp B, van der Hoeven JG, et al. Validation of noninvasive pulse contour cardiac output using finger arterial pressure in cardiac surgery patients requiring fluid therapy[J]. J Crit Care, 2014, 29(1): 161-165.
- [12] Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: Human autopsy study[J]. Crit Care, 2010, 14(5): R162.
- [13] Bektas RN, Kutter AP, Hartnack S, et al. Evaluation of a minimally invasive non-calibrated pulse contour cardiac output monitor (Flo-Trac/Vigileo) in anaesthetized dogs[J]. Vet Anaesth Analg, 2012, 39(5): 464-471.
- [14] Teboul JL, Monnet X, Richard C. Weaning failure of cardiac origin: recent advances[J]. Crit Care, 2010, 14(2): R211.
- [15] Bigatello LM, Kistler EB, Noto A. Limitations of volumetric indices obtained by trans-thoracic thermodilution[J]. Minerva Anestesiol, 2010, 76(11): 945-949.
- [16] Cannesson M, Pestel G, Ricks C, et al. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists[J]. Crit Care, 2011, 15(4): R197.
- [17] Neumann P. Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double versus single indicator dilution technique[J]. Intensive Care Med, 1999, 25(2): 216-219.
- [18] Mutoh T, Kazumata K, Terasaka S, et al. Impact of transpulmonary thermodilution-based cardiac contractility and extravascular lung water measurements on clinical outcome of patients with Takotsubo cardiomyopathy after subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study[J]. Crit Care, 2014, 18(4): R482.
- [19] 孟新科, 邓跃林. APACHE II 与 SAPS II 评分系统对急诊内科危重患者病情评估价值的比较[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(12): 751-754.
- [20] Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study[J]. Crit Care, 2008, 12(3): R62.
- [21] Eichhorn V, Goepfert MS, Eulenburg C, et al. Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcatheter pulmonary thermodilution: a meta-analysis of the literature[J]. Med Intensiv, 2012, 36(7): 467-474.
- [22] Huber W, Umgelter A, Reindl W, et al. Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index[J]. Crit Care Med, 2008, 36(8): 2348-2354.
- [23] Michard F, Alaya S, Zarka V, et al. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock[J]. Chest, 2003, 124(5): 1900-1908.
- [24] Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution[J]. Intensive Care Med, 2000, 26(2): 180-187.
- [25] Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, et al. Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2001, 15(5): 584-588.
- (收稿日期: 2014-11-10; 修回日期: 2014-11-24)
(本文编辑: 齐 名; 英文编辑: 王建东)

(上接第 118 页)

【参考文献】

- [1] Yang H, Wang SY, Ou W, et al. Clinical characteristics and prognosis of very young patients with breast cancer in the southern of China[J]. Chin J Cancer, 2009, 28(12): 71-77.
- [2] 邵明永, 丁庆莉, 高 纯, 等. CA125 和 CA153 联合检测对乳腺癌的诊治价值[J]. 东南国防医药, 2013, 9(15): 433-435.
- [3] Ayadi L, Khabir A, Amouri H, et al. Correlation of HER-2 over-expression with clinic pathological parameters in Tunisian breast carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2008, 6: 112. doi:10.1186/1477-7819-6-112.
- [4] Dowsett M, Nielsen TO, A Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(22): 1656-1664.
- [5] 钱晓莉, 司 芩, 穆红艳, 等. 高频彩色多普勒超声对乳腺肿瘤的诊断[J]. 东南国防医药, 2007, 8(9): 286-287.
- [6] 樊智颖, 王雪梅, 康 妹, 等. 乳腺浸润癌剪切波弹性成像与临床病理、免疫组化特征相关性分析[J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(4): 344-346.
- [7] 刘红艳, 宋丰举, 李海欣, 等. 1267 例乳腺癌临床与免疫组化指标的相关性分析[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(11): 656-659.
- [8] 柯丽明, 何以孜, 林礼务, 等. 三阴性乳腺癌的超声诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2012, 28(10): 903-906.
- [9] 张 毅, 李玉军, 王海波, 等. 三阴性乳腺癌的超声征象与病理生物学特征多因素分析[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(14): 6305-6312.
- [10] 崔春晓, 林 青, 刘小庆, 等. 三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌的病理特征及 X 线摄影征象比较[J]. 中华乳腺病杂志, 2013, 7(5): 338-344.
- [11] 赵 颂, 夏 琼, 沈汉斌. 乳腺癌超声表现与 survivin mRNA 表达的相关性[J]. 中国临床医学影像杂志, 2010, 21(3): 195-197.
- [12] Majid RA, Mohammed HA, Saeed HM, et al. Breast cancer in Kurdish women of northern Iraq: incidence, clinical stage, and case control analysis of parity and family risk[J]. BMC Womens Health, 2009, 9: 33. doi:10.1186/1472-6874-9-33.
- (收稿日期: 2014-12-14; 修回日期: 2015-01-26)
(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)