

乳腺癌超声表现与分子免疫组化指标关系研究新进展

王雅婷(综述) 姚兰辉(审校)

摘 要 癌基因表达从不同角度反映了乳腺癌的恶性生物学行为,并引起组织病理学改变,进而形成多种影像学表现。因此,越来越多的学者发现乳腺癌超声表现与分子免疫组化指标之间具有一定相关性,通过乳腺癌的超声征象可以预测某些分子免疫组化指标的表达及其预后。本文主要对乳腺癌超声表现与雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体 2 及 Ki67 抗原表达的关系研究进行综述。

关键词 超声检查;造影剂;乳腺肿瘤;分子免疫组化指标
[中图分类号] R737.9;R445.1 [文献标识码] A

Recent advances in the correlation between ultrasonography and molecular immunological index in breast carcinoma

WANG Yating, YAO Lanhui

Department of Abdominal Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

ABSTRACT Oncogene expression reflects the malignant biological behavior of breast cancer from different perspectives, and causes histopathological changes, and thus the formation of a variety of imaging performance. Therefore, more and more scholars have found that there is certain correlation between ultrasonographic morphologic features and molecular immunological index of breast cancer, through ultrasonographic performance of breast cancer we can predict the expression and prognostic of some molecular immunological index. This review summarized previous related studies and explored the correlation of ultrasonography of breast cancer with estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2 and Ki-67.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Breast carcinoma; Molecular immunological index

乳腺癌为恶性肿瘤之一,超声作为一种可靠检查手段得到了广泛应用。同时,随着分子生物学的迅猛发展,发现某些分子免疫组化指标与肿瘤发生及形态学改变密切相关,利用超声诊断技术预测乳腺癌病灶分子免疫组化指标的表达,对在临床中指导治疗方案、预测预后等方面具有不可估量的作用。乳腺癌病灶中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER-2)及 Ki-67 的表达对指导临床治疗具有一定的价值。ER、PR 是具有特定功能的蛋白,其表达阳性的乳腺癌病情变化速度慢、增殖率低、分化好、较少发生转移,对改善乳腺癌患者预后、进行内分泌治疗有一定帮助^[1]。HER-2 为乳腺癌预后指标,主要调控乳腺癌病灶新生血管上皮的生长、繁殖、分裂,其高表达可明显增强乳腺癌细胞远处转移和侵袭多个脏器组织的能力^[2]。Ki-67 抗原是临床检测癌细胞增殖活性的敏感性指标,对评价肿瘤细胞增殖状态、研究肿瘤生物学行为有重要意义。研究^[3]表明,Ki-67 表达阳性的乳腺癌细胞增殖活跃程度与肿瘤分化高低、浸润转移及预后密切相关,因此肿瘤生长快速,侵袭性大,转移几率高,预后差。

一、常规超声表现与分子免疫组化指标关系

常规超声具有检查无辐射,重复性强等优点,且不受腺体致密程度及病灶位置的影响,易通过观察病灶的形态、大小、边界、内部及后方回声等不同来预测乳腺癌病灶某些分子免疫组化指标的表达。ER、PR 阳性表达者病灶超声表现多为肿块体积小,边界不清,边缘毛刺(蟹足)征显著,病灶内多为较低回声或混合性回声,病灶周边有高回声晕、后方回声衰减。边缘毛刺(蟹足)及高回声晕与周边结缔组织反应性增生有关,均提示肿瘤恶性程度低,预后好,其与 ER、PR 阳性表达呈正相关^[4]。微钙化作为诊断乳腺癌的一个重要特征性指标,可以发生在病灶内,也可以发生在病灶周边,常沿导管走行,但 ER+/PR+型乳腺癌病灶微钙化发生率低,且该型乳腺癌超声图像血流信号分级常为 0~ I 级,流速慢,血流峰值速度<25 cm/s^[4]。乳腺癌病灶转移最常见的是同侧腋下淋巴转移,往往恶性程度越高越易发生转移,研究^[5]表明 ER、PR 表达与腋下淋巴结转移呈负相关,这更能证明 ER+/PR+型乳腺癌病灶恶性程度低。HER-2 阳性表达的乳腺癌超声常表现为病灶体积小、形态不规则,边界模糊、边缘有毛刺及后方回

声衰减。Kim 等^[6]研究表明 HER-2 阳性表达的乳腺癌患者更易出现直径 <0.05 cm 的微钙化灶,后方不伴声影。微钙化预示着恶性程度较高,侵袭几率大,预后不理想,与国外研究^[7]结果一致。另有研究^[8]表明,病灶内部血流分级 II~III 级组的 HER-2 阳性表达率高于血流分级 0~I 级组,乳腺癌病灶内部血流丰富程度与 HER-2 的阳性表达率成正比,淋巴结转移组的 HER2 阳性率高于淋巴结无转移组,提示乳腺癌高转移潜能及预后不良。Ki-67 表达有助于判断乳腺癌组织学恶性程度,其阳性表达与肿瘤大小、钙化形态有关,研究^[9]证实,随着 Ki-67 表达强度增加,肿块示有毛刺者恶性程度低于无毛刺者,同时该研究还发现,富血供组 Ki-67 阳性表达率高于乏血供组,血流形态以周边血流为主,有淋巴结转移的患者其 Ki-67 蛋白阳性率高于无淋巴结转移的患者,而其表达与后方回声衰减呈负相关,原因可能是因为 Ki-67 有促使肿瘤转移的能力并能促使血管生成,导致肿块血流丰富,肿块生长速度快。根据乳腺癌 Ki-67 表达水平与超声声像图特征的关系,可以推断声像图表现为病灶直径 ≥ 2 cm,内伴有杆状或微小钙化,形态不规则,血流丰富及有淋巴结转移的乳腺癌,其恶性程度高,预后差。

二、超声造影表现与分子免疫组化指标关系

超声造影是影像医学领域最新、最值得探索的技术之一,是在实时灰阶超声的基础上凭借血池显像剂改善与组织的对比,可观察到实时灰阶超声观察不到的病灶边缘,定量、定性评价乳腺组织中已形成的细小病变血管分布情况和形态信息,继而检测出低流量、低流速的血流信号,显示病灶内部及周边微小血管灌注情况^[10]。研究^[11]表明,ER 表达水平与乳腺癌病灶内有无灌注缺损、增强模式显著相关,但肿瘤增强形态、增强边界、增强是否均匀与 ER 表达无明显相关,造影剂更多聚集于 ER-/PR-型乳腺癌病灶中。众所周知,乳腺癌中 HER-2 与血管内皮生长因子(VEGF)有高度同源性,HER-2 高表达时刺激血管生成,血管数量增加,超声造影开始增强时间及峰值时间明显提前,造影模式为边缘呈放射状增强,内呈不均匀高增强,病灶中央可出现灌注缺损区^[12-13]。余文杰等^[13]研究发现,VEGF 与 Ki-67 表达呈正相关;在 VEGF 因子影响下新生血管产生越多,病灶将具有更高恶性程度和侵袭转移性,造影剂多聚集于 Ki-67 阳性表达病灶中,超声造影显示增强后显示范围多大于二维超声显示范围,是恶性病灶的主要征象^[14]。通过观察超声造影增强模式,可定性、定量地判断乳腺癌的恶性程度,由于分子免疫组化指标不同,增强模式也不同,超声造影为预测乳腺癌分子免疫组化指标提供了有力的图像证据。

三、其他超声新方法与分子免疫组化指标关系

近年来,超声弹性成像技术、三维重建容积成像、超声 Micro Pure 成像技术成为了影像工作者研究的热点。超声弹性成像技术主要是根据病灶的硬度诊断乳腺癌;三维重建容积成像可重建出具有肿瘤形态、内部结构及其与周围正常组织关系等相关信息的立体三维图像;超声 Micro Pure 成像可显示乳腺癌病灶单纯微钙化。目前有关于这些超声新技术与分子免疫组化指标关系的研究较少,若能应用这些超声新技术观察病灶特征预测病灶的某些分子免疫组化指标,不仅有助于乳腺癌超声 BI-RADS 分

类,帮助预测乳腺病灶的侵袭性,还可以根据分子免疫组化指标制定相应的治疗方案,评估乳腺新化疗前后的效果。这将是今后超声医师研究的热点之一。

四、总结及展望

分子免疫组化指标是决定乳腺癌病理形态学改变的重要因素之一,毛刺征、后方回声衰减、周边高回声晕、肿瘤大小、微钙化、回声不均及淋巴结转移等乳腺癌常规超声不同表现及超声造影不同增强模式均与分子免疫组化指标有关,利用超声检查图像特征来预测乳腺癌病灶分子免疫组化指标的表达,从形态、宏观研究转向功能、微观研究,间接反映肿瘤生物学行为,争取在乳腺癌术前为其制定合理治疗方案及客观判断预后、显著提高乳腺癌患者生存率等方面提供更有价值的超声医学影像学信息。

参考文献

- [1] Sakurai M, Masuda M, Miki Y, et al. Correlation of miRNA expression profiling in surgical pathology materials, with Ki-67, HER2, ER and PR in breast cancer patients [J]. *Int J Biol Markers*, 2015, 30(2): 190-199.
- [2] 陈蕾,汪春福,邱立,等.乳腺癌 HER-2 基因的表达与临床病理特征的关系[J]. *浙江临床医学*, 2015, 17(3): 423-424.
- [3] 李帆,陈颖. ER、PR、HER-2、Ki67 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *医学综述*, 2014, 20(13): 2361-2363.
- [4] 姜文彬,任甫. 乳腺浸润性导管癌超声征象与生物学指标相关性的研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2017, 28(2): 89-94.
- [5] Rauck GM, Kuerer HM, Scoggins ME, et al. Clinicopathologic, mammographic, and sonographic features in 1,187 patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast by estrogen receptor status [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 139(3): 639-647.
- [6] Kim SH, Seo BK, Lee J, et al. Correlation of ultrasound findings with histology, tumor grade, and biological markers in breast cancer [J]. *Acta Oncol*, 2008, 47(8): 1531-1538.
- [7] Cheng HT, Huang T, Wang W, et al. Clinicopathological features of breast cancer with different molecular subtypes in Chinese women [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2013, 33(1): 117-121.
- [8] 管小凤,余丽惠,邓琦,等. 乳腺癌超声造影及其预后因素的相关性分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(12): 1069-1072.
- [9] 曹亚,杨丽春. 乳腺癌超声征象与 cerbB-2、Ki67、P53 表达之间的相关性研究[J]. *大理大学学报*, 2016, 1(8): 70-75.
- [10] Wenhua D, Lijia L, Hui W, et al. The clinical significance of real-time contrast-enhanced ultrasonography in the differential diagnosis of breast tumor [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 63(2): 117-120.
- [11] 刘传金,鲍蕾蕾,周剑宇,等. 乳腺癌生物指标表达与超声造影定量分析的相关性研究[J]. *医学影像学杂志*, 2017, 27(6): 1095-1098.
- [12] Brown P. Prevention: targeted therapy - anastrozole prevents breast cancer [J]. *Net Rev Clin Oncol*, 2014, 11(3): 127-138.
- [13] 余文杰,沈孝坤. VEGF、EGFR 和 Ki-67 在青年乳腺癌中表达及与临床病理分期的关系[J]. *中国现代医生*, 2014, 52(2): 26-29.
- [14] Yuan Z, Quan J, Yunxiao Z, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound parametric imaging in breast tumors [J]. *J Breast Cancer*, 2013, 16(2): 208-213.

(收稿日期:2016-07-21)