

乳腺癌激素受体表达与超声影像组学关系的临床研究

刘表虎 江 峰 闫 娜 纪文艳 刘银华 姚阿玲 何 仪

摘 要 **目的** 探讨乳腺癌超声影像组学定量特征,分析其与激素受体表达间的关系及临床应用价值。**方法** 分析 125 例乳腺癌患者术前超声特征和术后病理免疫组化结果,根据雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER-2)表达将患者分为激素受体阳性组(ER+、PR+、HER-2-)98 例和激素受体阴性组(ER-、PR-、HER-2-)27 例,分析两组超声影像组学特征。**结果** 二维超声显示两组病灶形态、边缘、毛刺分叶、后方回声改变方面比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),内部回声及钙化情况比较差异均无统计学意义。两组超声影像组学特征比较显示,两组病灶大小、形态、边界、内部回声、后方回声及钙化情况比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 超声影像组学可从一定程度上为整个肿瘤提供全面的观察视角,如果将乳腺癌超声影像组学与基因表达联系起来,则可为临床诊断、治疗决策支持系统提供更多有价值的信息。

关键词 超声影像组学;受体表达;定量特征;乳腺肿瘤,恶性

[中图法分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

Clinical study on correlation between breast cancer hormone receptor expression and ultrasound radiomics

LIU Biaohu, JIANG Feng, YAN Na, JI Wenyan, LIU Yinghua, YAO Aling, HE Yi

Department of Ultrasound, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Anhui 241000, China

ABSTRACT **Objective** To explore the correlation between the ultrasound radiomics features and hormone receptor expression in breast cancer patients, and to investigate the clinical value. **Methods** The preoperative ultrasound features and postoperative pathological immunohistochemistry results of 125 patients with breast cancer were retrospectively analyzed. All patients were divided into two groups according to the expression of ER, PR and HER-2: 98 cases in hormone receptor positive group (ER+, PR+, HER-2-) and 27 cases in hormone receptor negative group (ER-, PR-, HER-2-). The characteristics of ultrasound radiomics were retrospectively analyzed. **Results** Two-dimensional ultrasound showed statistically significant differences in lesion morphology, margin, burr lobulation, and posterior echogenicity (all $P < 0.05$). There were no significant difference in internal echo and calcification. The ultrasound radiomics features showed that there were significant differences in lesions size, shape, margin, internal echo, posterior echo and calcification between the two groups (all $P < 0.05$). **Conclusion** Quantitative analysis of ultrasound radiomics features has certain application value for analyzing the breast cancer hormone receptor expression characteristics and predicting outcome.

KEY WORDS Ultrasound radiomics; Receptor expression; Quantitative features; Breast tumor, malignant

遗传基因异质性存在于不同患者肿瘤间、同一患者不同肿瘤组织间或同一肿瘤内,这些基因异质性影像学表现不尽相同^[1-4]。影像组学是一种从医学影像

中高通量地提取影像特征来深入挖掘内部数据信息的方法,可辅助临床对肿瘤进行诊断与治疗。本研究初步探讨乳腺癌超声影像组学定量特征与激素受体

表达间的关系及其临床应用价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2015 年 4 月至 2018 年 3 月经我院手术病理确诊的 125 例女性乳腺癌患者,均为单发病灶。根据人表皮生长因子受体 2(HER-2)阴性,雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)均阳性或均阴性分为激素受体阳性组 98 例和激素受体阴性组 27 例。阳性组年龄 41~90 岁,平均(63.8±15.2)岁,阴性组年龄 36~76 岁,平均(59.5±20.7)岁。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 仪器:使用百胜 MyLab 90 彩色多普勒超声诊断仪,LA523 探头,频率 4~13 MHz。

2. 超声检查:受检者取仰卧位,双手上举,充分暴露乳房组织及双侧腋窝区,常规超声以乳头为中心行横切面、纵切面及放射状检查双侧乳腺,发现乳腺病灶后对其行多角度扫查,参考乳腺影像报告和数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)评价病灶大小、边界、形态、内部回声、后方回声及钙化等超声影像特征,存储图像。

3. 超声影像组学特征分析:由计算机辅助系统对病灶采用基于相位信息的动态轮廓模型进行描绘,获取肿块病灶边界信息;对于形态极不规则、对比度差的病灶采用手动分割获取肿块边界。每幅超声图像提取的特征共 220 个,分为形态、质地、强度、小波特征 4 类。筛选与激素受体表达强的相关指标,包括病灶大小、形态、边界、内部和后方回声及钙化等。具体包括:①大小:肿块面积;②形态:肿块坚固度,即病灶面积与其外围面积的比值,比值越大提示肿块形态越趋

于规则;③边界:肿块边缘,其中边缘粗糙度最具特征性,粗糙度越大,边界越不光整;④内部回声:即肿块内部特征,其与肿块均匀化程度成正比;⑤后方回声:肿块后方与周边区域回声的差值;⑥钙化:即肿块定量能量度。

4. 组织免疫学特征分析:对经手术切除的病灶行 HE 染色和免疫组织化学检查。组织学检查结果分为 3 级:Ⅰ级(高分化)、Ⅱ级(中分化)、Ⅲ级(低分化)。ER、PR、Ki-67、C-erbB-2 表达的检测采用 SP 法,HER-2 检测采用免疫分子原位杂交法。依据细胞核着色情况判定 ER、PR 及 Ki-67 表达,C-erbB-2 表达情况依据细胞膜判定,Ki-67 阳性表达<20% 为低表达,≥20% 为高表达。

三、统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计软件,采用 Kolmogorov-Smirnov 检验连续性变量参数正态性,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行独立样本 *t* 检验;计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料比较

两组患者年龄、病理类型及淋巴转移情况比较差异均无统计学意义,肿块大小比较差异有统计学意义(*P*=0.033)。阳性组病灶组织学为Ⅰ~Ⅱ级占 81.6%,Ⅲ级占 18.4%;阴性组病灶组织学Ⅰ~Ⅱ级占 25.9%,Ⅲ级占 74.1%。阳性组 Ki-67 高表达患者比例明显低于阴性组(56.1% vs. 74.1%,*P*<0.05)。见表 1。

二、两组二维超声特征比较

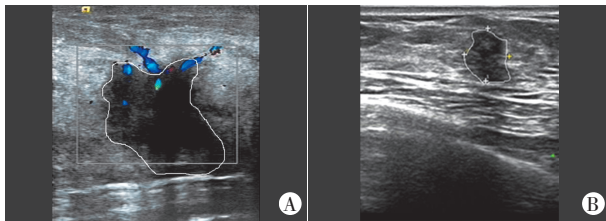
两组病灶形态、边缘、毛刺分叶及后方回声改变方面比较差异均有统计学意义(均 *P*<0.05),内部回声及钙化情况比较差异均无统计学意义。见表 2 和图 1。

表 1 两组一般临床资料及病理结果比较

组别	年龄 (岁)	肿块大小 (mm)	病理类型(例)			组织分级 (例)			腋窝淋巴结转移(例)		乳头内癌栓(例)		脉管内癌栓(例)		Ki-67 表达(例)	
			导管癌	小叶癌	其他	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	是	否	是	否	是	否	高	低
阳性组	63.8±15.2	17.8±10.9	86	10	2	8	72	18	11	87	27	71	33	65	55	43
阴性组	59.5±20.7	22.5±9.4	23	3	1	0	7	20	9	18	11	16	15	12	20	7
<i>P</i> 值	0.172	0.033	0.195			0.001			0.422		0.387		0.668		0.000	

表 2 两组二维超声特征比较

组别	形态		边缘		毛刺分叶		内部回声		后方回声			钙化	
	不规则	规则	不光整	光整	有	无	均匀	不均匀	增强	衰减	无变化	有	无
阳性组	82	16	88	10	35	63	47	51	8	12	78	33	65
阴性组	17	10	24	3	6	21	15	12	4	7	16	10	17
<i>P</i> 值	0.009		0.023		0.001		0.072		0.015			0.452	



A: 阳性组; B: 阴性组

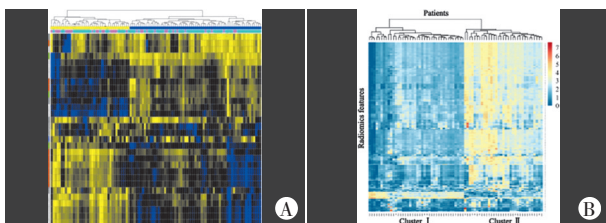
图1 两组二维超声图像

三、两组超声影像组学特征比较

两组超声影像组学特征比较见表3和图2。两组间除病灶形态外,其余特征指标比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表3 两组超声影像组学特征比较($\bar{x}\pm s$)

组别	大小	形态	边界	内部回声	后方回声	钙化
阳性组	22 438±17 454	0.752±0.143	0.092±0.044	(1.37±4.82)×10 ⁻⁴	2.28±16.05	(5.75±2.16)×10 ⁵
阴性组	32 475±19 338	0.933±0.272	0.083±0.053	(8.64±5.33)×10 ⁻⁴	10.39±22.22	(2.21±1.74)×10 ⁵
P值	0.005	0.232	0.038	0.000	0.000	0.002



A: 阳性组; B: 阴性组

图2 两组超声影像组学特征提取图像

讨 论

医学影像学对乳腺癌的临床诊断具有重要价值,但也存在着主观、半定量和不确定性等不足^[5-6]。影像组学通过获取数据特征计算感兴趣区的影像数据资料,转化为高分辨率可发掘的特征空间数据^[7-8]。本研究旨在探讨乳腺癌超声影像组学特征与激素受体表达之间的关系。

分子分型是乳腺癌治疗和预后随访的重要参考之一,对肿瘤个体化治疗方面具有一定的价值。分子标记表达及水平可导致肿瘤图像特征差异,是超声影像组学的研究基础^[9]。本研究应用超声影像组学特征对乳腺癌病灶大小、形态、边界、内部回声、后方回声及钙化情况进行定量评估,结果显示阳性组和阴性组病灶的上述特征均存在较大差异(均 $P<0.05$),阳性组病灶大小小于阴性组,组织学分级及Ki-67表达水平也较低(均 $P<0.05$)。本研究结果显示综合其他超声声像图特征可提高对激素受体表达的预测价值。

本研究发现阴性组病灶多表现为边缘平滑,而阳性组病灶多表现为边缘毛刺成角或微小分叶,原因可能是阳性组病灶一般为低级别分化,细胞增殖速率相对缓慢,肿瘤与宿主间长期相互作用,病灶周围纤维

组织增生,致病灶边界不平滑,形成毛刺或分叶;阴性组病灶多为高度分化,细胞增殖速度相对较快,肿瘤组织与宿主细胞间相互影响相对较小。后方回声增强与ER阳性及肿瘤分化级别低相关性大,本研究推测其原因可能为低级别分化肿瘤生长缓慢,间质反应与结缔组织增生导致不同的声阻抗差异、声反射和肿块后方回声衰减等。

综上所述,超声影像组学可从一定程度上为整个肿瘤提供全面的观察视角,并可以根据肿瘤进展期不同及其治疗反应进行持续监测^[10-11]。如果将乳腺癌超声影像组学与基因表达联系起来,则可为临床诊断、治疗决策支持系统提供更多有价值的信息。

参考文献

- [1] Bagaria SP, Ray PS, Sim MS, et al. Personalizing breast cancer staging by the inclusion of ER, PR, and HER2[J]. JAMA Surg, 2014, 149(2):125-129.
- [2] Costantini M, Belli P, Bufi E, et al. Association between sonographic appearances of breast cancers and their histopathologic features and biomarkers[J]. J Clin Ultrasound, 2016, 44(1):26-33.
- [3] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2):563-577.
- [4] Chen L, Zhang J, Chen J, et al. Post-operative radiotherapy is beneficial for T1/T2 triple negative breast cancer patients with four or more positive lymph nodes[J]. Oncotarget, 2017, 8(26):42917-42925.
- [5] Brodsky AS, Xiong J, Yang D, et al. Identification of stromal ColXα1 and tumor-infiltrating lymphocytes as putative predictive markers of neoadjuvant therapy in estrogen receptor-positive/HER2-positive breast cancer[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1):274-282.
- [6] Li LW, Zhang K, Shi ZT, et al. Triple-negative invasive breast carcinoma: the association between the sonographic appearances with clinicopathological feature[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):9040-9051.
- [7] Boral D, Vishnoi M, Liu HN, et al. Molecular characterization of breast cancer CTCs associated with brain metastasis[J]. Nat Commun, 2017, 8(1):196-205.
- [8] Zapater-Moros A, Gámez-Pozo A, Prado-Vázquez G, et al. Probabilistic graphical models relate immune status with response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(45):27586-27594.
- [9] Çelebi F, Pilanci KN, Ordu Ç, et al. The role of ultrasonographic findings to predict molecular subtype histologic grade, and hormone receptor status of breast cancer[J]. Diagn Interv Radiol, 2015, 21(6):448-453.
- [10] Graim K, Liu TT, Achrol AS, et al. Revealing cancer subtypes with higher-order correlations applied to imaging and omics data[J]. BMC Med Genomics, 2017, 10(1):20.
- [11] 李佳伟,时兆婷,郭翌,等. 超声影像组学对浸润性乳腺癌激素受体表达预测价值的探索性研究[J]. 肿瘤影像学, 2017, 26(2):128-135.

(收稿日期:2019-02-14)