

浸润性三阴性乳腺癌的超声征象与 Ki-67 表达的关系研究

王伟镇 杨宇钦 章婧文 刘娟 张妍琰 覃辉 李恋 何逸清 朱礼君 马焕容

摘要 **目的** 分析浸润性三阴性乳腺癌的超声征象与癌组织 Ki-67 表达的关系。**方法** 通过肿瘤基因图谱数据库分析浸润性三阴性乳腺癌组织中 Ki-67 的编码基因 MKI67 的表达及其与生存时间的关系。回顾性分析我院经病理确诊的 72 例浸润性三阴性乳腺癌患者的超声征象与 Ki-67 的免疫组织化学染色结果,分析其超声征象与 Ki-67 表达的关系。**结果** 浸润性三阴性乳腺癌组织中 MKI67 mRNA 水平较浸润性非三阴性乳腺癌高(11.80±0.11 vs. 10.70±0.05);浸润性三阴性乳腺癌组织中 Ki-67 高表达者,其总生存时间较 Ki-67 低表达者短[(34.9±5.1)个月 vs. (40.3±4.5)个月],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。浸润性三阴性乳腺癌超声征象中,血流分级 II~III 级者 Ki-67 高表达的比例高于 0~I 级者(63.2% vs. 26.5%),差异有统计学意义($P < 0.05$);腋窝淋巴结转移者 Ki-67 高表达的比例高于无转移者(58.8% vs. 34.2%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 浸润性三阴性乳腺癌超声征象中血流分级及腋窝淋巴结与 Ki-67 表达水平有关。

关键词 超声检查;乳腺癌,三阴性,浸润性;Ki-67

[中图分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

Correlations between ultrasonographic features and Ki-67 expression in invasive triple-negative breast cancer

WANG Weizhen, YANG Yuqin, ZHANG Jingwen, LIU Juan, ZHANG Yanyan, QIN Hui, LI Lian, HE Yiqing, ZHU Lijun, MA Huanrong
Department of Medicine Ultrasound, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

ABSTRACT Objective To analyze the relationship between the ultrasonographic features and Ki-67 expression in invasive triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods** The expression of Ki-67 encoding gene MKI67 in invasive TNBC tissues and its relationship with survival time were analyzed by tumor gene mapping database. The ultrasonographic features of 72 patients with TNBC diagnosed by pathology and the immunohistochemical staining of Ki-67 were analyzed retrospectively. The relationship between ultrasound features and Ki-67 expression was analyzed. **Results** The level of MKI67 mRNA in TNBC tissues was higher than that in invasive non-TNBC (11.80±0.11 vs. 10.70±0.05), and the overall survival time of Ki-67 high expression in TNBC tissues was shorter than that of Ki-67 low expression [(34.9±5.1) months vs. (40.3±4.5) months], the difference were statistically significant (both $P < 0.05$). In the ultrasound features of TNBC patients, blood flow of grade II~III had higher expression of Ki-67 than that of grade 0~I (63.2% vs. 26.5%), and TNBC with axillary lymph node metastasis had higher expression of Ki-67 than that without metastasis (58.8% vs. 34.2%), and the difference were statistically significant (both $P < 0.05$). **Conclusion** Blood flow grading and axillary lymph nodes are associated with Ki-67 expression in TNBC patients.

KEY WORDS Ultrasonography; Breast cancer, triple-negative, invasive; Ki-67

三阴性乳腺癌是指癌组织免疫组织化学检查结果中雌激素受体、孕激素受体及 HER2 表达均为阴性的乳腺癌。占乳腺癌 15%~20%^[1],其病理类型以浸润性导管癌多见,恶性程度高^[2]。Ki-67 作为一种重要的核增殖相关蛋白,其表达水平与乳腺癌的恶性程度呈

正相关,是影响患者预后的重要分子^[3]。超声是筛查和诊断三阴性乳腺癌的重要影像学方法之一,浸润性三阴性乳腺癌的超声征象与 Ki-67 表达的关系尚不完全清楚。本研究分析二者的关系,旨在为临床判断浸润性三阴性乳腺癌患者预后提供理论依据。

基金项目:国家自然科学基金项目(81801720);南方医科大学南方医院院长基金项目(2017C015)

作者单位:510515 广州市,南方医科大学南方医院超声医学科(王伟镇、章婧文、刘娟、张妍琰、覃辉、李恋、何逸清、朱礼君、马焕容),乳腺科(杨宇钦)

通讯作者:马焕容,Email:903168032@qq.com

资料与方法

一、研究对象

选取2016年1月至2018年12月在我院接受乳腺癌手术的浸润性三阴性乳腺癌患者72例,均为女性,年龄26~67岁,平均(48.3±9.3)岁,其中26~50岁44例,51~67岁28例;均单侧单发,术前均未接受过任何抗癌治疗。根据病理诊断报告Ki-67的免疫组织化学染色结果,将其表达水平分为低表达组39例和高表达组33例,其中低表达组年龄26~67岁,平均(46.9±9.7)岁,病灶大小1.1~5.1 cm,平均(2.2±0.9)cm;高表达组年龄30~65岁,平均(49.8±8.7)岁,病灶大小1.0~6.9 cm,平均(2.6±1.7)cm。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. 超声检查:使用Philips iU 22彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,频率5~12 MHz。患者取仰卧位,超声扫查其乳腺及腋窝并记录其声像图特征。乳腺结节的超声征象按照2013年乳腺影像报告和数据系统进行描述,由超声科两名资深医师对乳腺超声检查结果进行评估,并记录结节的征象,包括病灶的形态是否规则、边缘是否光整或是否毛刺成角、内部回声、后方回声改变、有无钙化、血流显像分级,以及腋窝淋巴结是否转移及转移情况。

2. 肿瘤基因图谱数据库:从“https://xenabrowser.net/datapages/”选择“TCGA hub”,下载乳腺癌数据“TCGA Breast Cancer (BRCA)”,其中的“Genomic Matix”文件内容为基因的mRNA表达水平,“clinical_data”文件内容为患者的临床病理参数。筛选浸润性三阴性乳腺癌与浸润性非三阴性乳腺癌病例,比较二者组织中Ki-67表达水平差异,分析其表达水平与患者生存预后的关系。

三、统计学处理

应用SPSS 23.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例或率表示;浸润性三阴性乳腺癌组织与浸润性非三阴性乳腺癌组织中Ki-67表达比较行两独立样本t检验;浸润性三阴性乳腺癌组织中Ki-67表达

与患者生存率的关系采用Kaplan-Meier方法;浸润性三阴性乳腺癌的超声征象与Ki-67表达的关系行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一、肿瘤基因图谱数据库分析

通过肿瘤基因图谱数据库筛选出浸润性三阴性乳腺癌123例,浸润性非三阴性乳腺癌643例;浸润性三阴性乳腺癌组织中MKI67的mRNA表达水平(11.8±0.11)高于浸润性非三阴性乳腺癌组织中MKI67的mRNA水平(10.7±0.05),差异有统计学意义($t=9.74, P < 0.0001$);浸润性三阴性乳腺癌组织中Ki-67高表达的44例,低表达者79例,高表达者总生存时间较低表达者短[(34.9±5.1)个月 vs. (40.3±4.5)个月],差异有统计学意义($\chi^2=5.04, P=0.025$)。见图1。

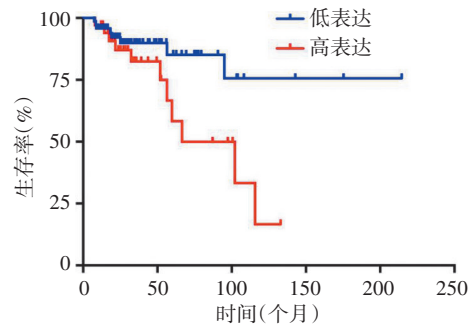


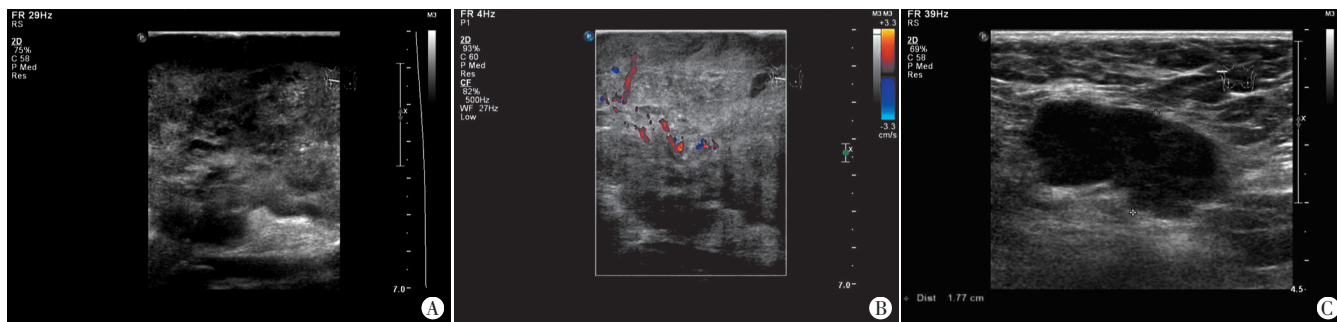
图1 肿瘤基因图谱数据库中三阴性乳腺癌组织中Ki-67高表达者与低表达者总生存时间比较

二、浸润性三阴性乳腺癌的超声征象与Ki-67表达的关系

浸润性三阴性乳腺癌的超声征象与Ki-67表达的关系见表1。浸润性三阴性乳腺癌的超声征象中血流显像分级及有无腋窝淋巴结与Ki-67表达有关(均 $P < 0.05$),其余超声征象与Ki-67表达无关。病灶血流显像分级为II~III级者,Ki-67高表达的比例为63.2%,明显高于0~I级者(26.5%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。腋窝淋巴结转移者Ki-67高表达的比例为58.8%,明显高于无转移者(34.2%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。浸润性三阴性乳腺癌Ki-67高表达与低表达者乳腺及腋窝声像图情况比较见图2,3。

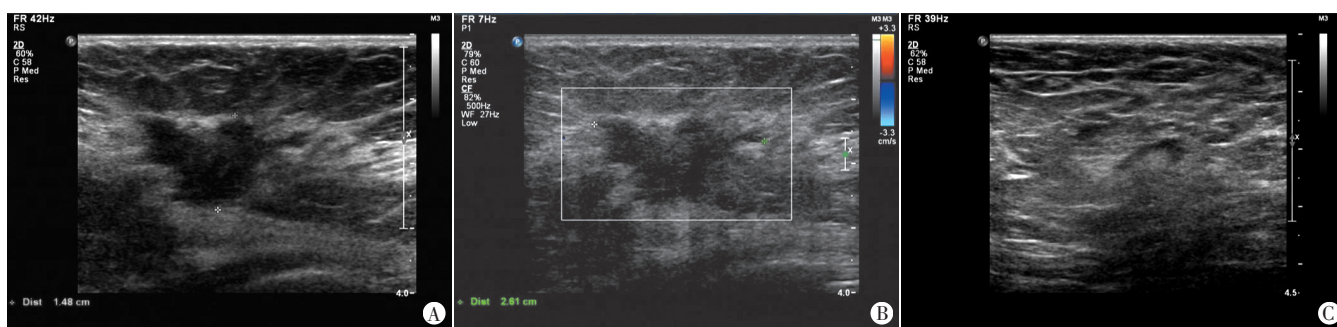
表1 浸润性三阴性乳腺癌的超声征象与Ki-67表达的关系

组别	形态		边缘		边缘毛刺成角		内部回声			后方回声改变			钙化	血流显像分级		腋窝淋巴结转移		
	规则	不规则	光整	不光整	有	无	低回声	实质混合回声	囊实性混合回声	无变化	衰减	增强	是	否	0~I级	II~III级	阴性	阳性
低表达组(39)	21	18	24	15	33	6	20	13	6	22	9	8	12	27	25	14	25	14
高表达组(33)	14	19	19	14	24	9	20	8	5	20	8	5	9	24	9	24	13	20
χ^2 值	0.934		0.117		1.532		0.787			0.349			0.106		9.729		4.379	
P值	0.334		0.733		0.216		0.675			0.840			0.745		0.002		0.036	



A: 乳腺二维图像; B: 乳腺彩色多普勒图像; C: 腋窝淋巴结二维图像

图 2 浸润性三阴性乳腺癌 Ki-67 高表达者乳腺及腋窝淋巴结声像图



A: 乳腺二维图像; B: 乳腺彩色多普勒图像; C: 腋窝淋巴结二维图像

图 3 浸润性三阴性乳腺癌 Ki-67 低表达者乳腺及腋窝淋巴结声像图

讨 论

浸润性三阴性乳腺癌具有高侵袭、高转移及高复发的临床特征。与其他类型的乳腺癌相比,三阴性乳腺癌患者无法在内分泌治疗或抗 HER2 治疗中获益,且目前,国内外尚无针对三阴性乳腺癌的治疗指南,患者死亡风险大,生存预后仍较差。因此,早诊断早期手术是改善三阴性乳腺癌患者预后的重要策略。近年来,有研究^[4]采用免疫组织化学技术检测多种分子,拟筛选能够预测三阴性乳腺癌患者治疗反应及临床结果的生物标志物。Ki-67 是三阴性乳腺癌患者治疗反应及生存预后的重要因子,在三阴性乳腺癌的恶性生物学行为中扮演着重要的作用^[5]。本研究通过分析肿瘤基因图谱数据库发现, Ki-67 的编码基因 MKI67 在三阴性乳腺癌组织中的表达较非三阴性乳腺癌组织高,且高表达患者总生存时间较低表达者短,其总生存时间减少,与 Wang 等^[6]研究结果一致,进一步支持 Ki-67 对三阴性乳腺癌患者的生存预后具有重要影响的结论。

超声成像可清晰显示乳腺癌的形态学变化,从肿瘤的形态、边缘、内部回声、血流特征及是否淋巴结转移等方面对乳腺癌的生物学特性进行评估,对判断患者预后有一定提示作用。在临床实践中,超声还可通过对乳腺癌的大小等肿瘤特征变化的监测,实现对乳

腺癌治疗反应的评估。Ki-67 作为一种可靠的反映细胞增殖情况的检测指标,被广泛应用于评估肿瘤细胞的增殖状态,与肿瘤的发生、发展及预后均有关。研究^[7]显示, Ki-67 表达水平与乳腺癌患者行新辅助化疗效果相关,可作为判断乳腺癌患者预后的生物学指标,通过监测 Ki-67 水平可反映患者病情变化。本研究发现,在浸润性三阴性乳腺癌中,超声征象中病灶的血流显像分级较高及腋窝转移性淋巴结阳性与 Ki-67 的高表达同样关系密切(均 $P < 0.05$)。进一步说明超声成像与生物标志物 Ki-67 一样,可对三阴性乳腺癌的生存预后及治疗反应有提示作用。本研究进一步表明浸润性三阴性乳腺癌的超声征象与 Ki-67 表达有关,结合超声征象与 Ki-67 表达水平,可分别从形态学和分子学水平两方面了解浸润性三阴性乳腺癌的生物学特性,进而对患者的生存预后和治疗反应做出初步判断。

综上所述,浸润性三阴性乳腺癌超声征象中血流分级较高者,其癌组织 Ki-67 高表达的比例显著高于病灶血流分级较低者,腋窝转移性淋巴结阳性者癌组织 Ki-67 高表达的比例显著高于淋巴结转移阴性者;临床医师可结合超声征象初步判断三阴性乳腺癌组织中 Ki-67 水平,对判断患者预后有一定提示作用。

参考文献

[1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and

mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J].*Int J Cancer*,2015,136 (5):359-386.

[2] Liao HY, Zhang WW, Sun JY, et al. The clinicopathological features and survival outcomes of different histological subtypes in triple-negative breast cancer[J].*J Cancer*,2018,9(2):296-303.

[3] Abubakar M, Orr N, Daley F, et al. Prognostic value of automated KI67 scoring in breast cancer: a centralised evaluation of 8088 patients from 10 study groups[J].*Breast Cancer Res*,2016,18 (1):104.

[4] 崔朋玉,申铨三.三阴性乳腺癌生物标志物的研究进展[J].*临床医药文献杂志(电子版)*,2017,4 (23):4528.

[5] Kim T, Han W, Kim MK, et al. Predictive significance of p53, ki-67, and bcl-2 expression for pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer[J].*J Breast Cancer*,2015,18 (1):16-21.

[6] Wang W, Wu J, Zhang P, et al. Prognostic and predictive value of Ki-67 in triple-negative breast cancer[J].*Oncotarget*,2016,7 (21):31079-31087.

[7] 王云花,刘长鑫,侯春梅.乳腺癌超声征象与 P120ctn、Ki67 蛋白表达的相关研究[J].*临床超声医学杂志*,2018,20(8):558-560.

(收稿日期:2019-03-19)

· 病例报道 ·

Ultrasonic manifestations of non-specific invasive breast cancer with medullary features: a case report

伴髓样特征的非特殊型浸润性乳腺癌超声表现 1 例

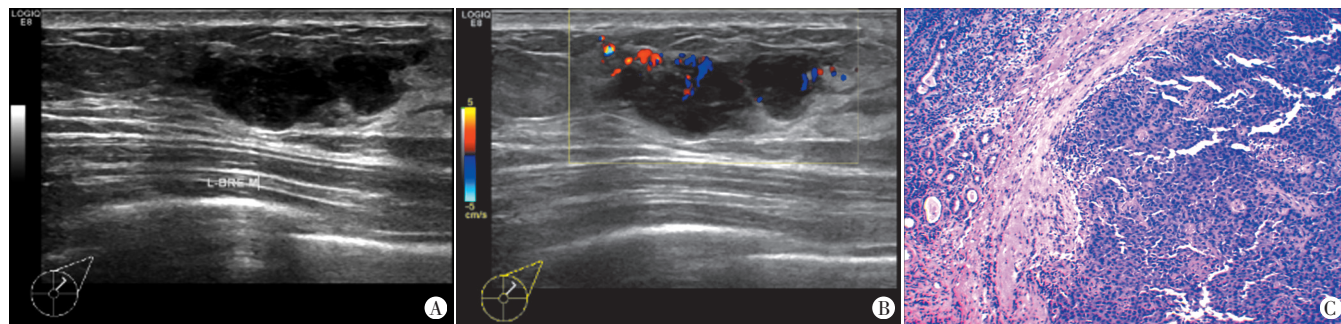
付雷 孙琰

[中图法分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]B

患者女,40岁,发觉左乳肿物1周余,体格检查:双侧乳房形态对称无特殊,于左乳外上象限触及不规则质韧肿块。超声检查:左乳1点钟方位探及大小约2.1 cm×0.9 cm单发结节,该结节与皮肤平行生长,形状不规则,边缘模糊,周边成角,其内回声呈不均匀低回声,内可见小片状无回声区,结节内未见明显强回声,结节后方回声无改变,周围腺体结构可见扭曲,浅筋膜连续性中断,结节周围导管扩张,最宽处约

0.16 cm(图1A);CDFI示结节边缘、内部及边缘区可见点状血流信号(图1B)。超声提示:左乳1点钟方位实质结节, BI-RADS 4C类,建议穿刺活检。入院后行左乳肿块切除术,术中冰冻病理切片检查结果为浸润性乳腺癌,改行左侧乳腺癌改良根治术。术后病理诊断为伴髓样特征的非特殊型浸润性乳腺癌(BICMF-NST),组织学分级Ⅲ级;分子分型:基底细胞型。病理图见图1C。



A: 二维超声示左乳1点方向不均匀低回声实质结节,形状不规则,浅筋膜受累;B: CDFI示左乳结节内及周边探及点状彩色血流信号;C: 病理图示癌巢内无腺管结构,周边可见浸润的淋巴细胞(HE染色,×40)

图1 BICMF-NST声像图及病理图

讨论: BICMF-NST是一种由低分化瘤细胞组成的乳腺癌,病理上属于乳腺“伴髓样特征的癌”,为2012年WHO新增类别^[1]。其发病率低,预后差,国内鲜有报道。在二维超声上BICMF-NST具有一定恶性征象:形状不规则,边界欠清晰,病灶周围可见成角;较为明显的恶性特征为肿瘤呈不均匀低回声,内可见范围不等的片状无回声,这与肿瘤细胞以合体样为主、间质较少,内部缺乏声学反射界面,同时肿瘤内部常合并出血、液化坏死、囊性变及肿瘤对周边组织有浸润等病理改变相

符。本例患者超声表现典型。该病需与乳腺纤维腺瘤、淋巴瘤、浸润性小叶癌、乳腺典型淋巴瘤相鉴别。总之,超声可作BICMF-NST的首选检查方法。

参考文献

[1] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ. WHO classification of tumours of the breast[M]. 4 ed. Lyon: IARC Press, 2012: 46-77.

(收稿日期:2019-01-02)