

三阴性乳腺癌的超声图像特征及其与 P53、BRCA1 蛋白表达的相关性

陈功泉 石琳 胡卯秀 刘宇 秦琼

摘要 目的 探讨三阴性乳腺癌(TNBC)的超声图像特征,分析其与P53、BRCA1蛋白表达的相关性。方法 将168例乳腺癌患者根据孕激素受体、雌激素受体、人表皮生长因子受体-2的不同表达,分为TNBC组61例和非TNBC组107例。两组均于术前1周行超声检查,观察肿瘤边界、形态、内部钙化、后方回声、病灶大小等情况,彩色多普勒观察病灶内部及周围血流情况。术后行免疫组化检测P53、BRCA1蛋白表达情况,分析TNBC患者P53、BRCA1蛋白表达与超声特征的相关性。应用Logistic回归分析TNBC患者P53、BRCA1阳性表达的影响因素。结果 TNBC组病灶边缘毛刺、微钙化比例、BRCA1阳性表达比例均低于非TNBC组,TNBC组病灶富血供、P53阳性表达比例均高于非TNBC组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。P53阳性者后方回声增强比例和富血供比例均高于阴性者,BRCA1阳性者后方回声增强比例和富血供比例均低于阴性者,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。Logistic回归分析显示,血流分级是TNBC患者P53、BRCA1阳性表达的影响因素($OR=2.958, 0.321$,均 $P<0.05$)。结论 TNBC患者的超声图像特征表现为毛刺征、微钙化较少,以富血供为主,P53阳性表达较多,BRCA1阳性表达较少;且P53和BRCA1阳性表达均与血流分级有关。

关键词 超声检查;乳腺肿瘤,恶性,三阴性;BRCA1蛋白;P53蛋白

[中图分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

Ultrasonographic features of triple negative breast cancer and its relationship with the expression of P53 and BRCA1

CHEN Gongquan, SHI Lin, HU Maoxiu, LIU Yu, QIN Qiong

Department of Ultrasound Imaging, Minda Hospital Affiliated to Hubei University for Nationalities, Hubei 445000, China

ABSTRACT Objective To investigate the ultrasonographic features of triple negative breast cancer (TNBC), and to analyze its relationship with P53 and BRCA1 protein. **Methods** A retrospective selection of 168 breast cancer patients, according to the expression of progesterone receptor, estrogen receptor, human epidermal growth factor receptor-2, they were divided into TNBC group with 61 cases and non-TNBC group with 107 cases. Ultrasonography was performed 1 week before the operation to observe the tumor border, morphology, internal calcification, posterior echo, and lesion size. Color Doppler was used to observe the blood flow around and inside the lesion. The expression of P53 and BRCA1 protein were detected by immunohistochemistry after operation, and the relationship between the expression of P53 and BRCA1 protein and ultrasonographic features in TNBC patients was analyzed. Logistic regression analysis of the influencing factors of the positive expression of P53 and BRCA1 in TNBC patients was performed. **Results** The proportions of edge burrs, microcalcifications and positive expression of BRCA1 in the TNBC group were lower than those in the non-TNBC group (all $P<0.05$). The proportions of rich blood supply and positive expression of P53 in the TNBC group were higher than those in the non-TNBC group (all $P<0.05$). The proportions of posterior echo enhancement and rich blood supply in P53 positive patients were higher than those in negative patients, while the proportions of posterior echo enhancement and rich blood supply in BRCA1 positive patients were lower than those in negative patients, the differences were statistically significant (all $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that blood flow classification was an influencing factor for the positive expression of P53 and BRCA1 in TNBC patients ($OR=2.958, 0.321$, both $P<0.05$). **Conclusion** The ultrasonographic features of TNBC patients are characterized by a few glitches and

microcalcifications. The blood flow grade of P53 and BRCA1 are mainly rich blood supply and the majority of these patients have P53 positive expression, but BRCA1 positive expression is less. The positive expression of P53 and BRCA1 are mainly related to blood flow classification.

KEY WORDS Ultrasonography; Breast tumor, malignant, triple negative; BRCA1 protein; P53 protein

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)具有较高的侵袭性,远处转移风险大,复发率高,预后欠佳^[1]。研究^[2]显示,乳腺癌病变特征复杂,不同患者的组织生物学特性存在差异,可能与部分基因的异常表达相关。P53是一种抑癌基因,对细胞凋亡及增殖均有调节作用,具有较高的突变率,突变后会导致其功能受损,无法确保细胞凋亡、增殖的平衡性,导致抑癌基因转变成癌基因,促使肿瘤进展,为肿瘤转移提供条件^[3-4]。BRCA1蛋白对肿瘤进展亦有影响,其在肿瘤组织内无表达或极低表达,基因突变后可使基因产物发生变化,导致抑癌基因作用削弱^[5]。P53、BRCA1蛋白均与肿瘤发生、进展相关,故可能在TNBC中存在异常表达。超声可较好地观察乳腺癌病灶的生长形态,但由于TNBC缺乏典型的乳腺癌超声图像特征,因此准确诊断有一定难度^[6]。本研究通过观察TNBC患者的超声图像特征及P53、BRCA1蛋白表达情况,分析二者间的相关性,旨在为临床诊疗提供参考依据。

资料与方法

一、研究对象

选取2019年2月至2020年2月我院收治的女性乳腺癌患者168例(均为单发病灶),年龄30~65岁,平均(40.39±7.81)岁;绝经64例,未绝经104例;淋巴结转移95例,未转移73例;组织学分级Ⅰ级48例,Ⅱ级76例,Ⅲ级44例;脉管癌栓95例,无脉管癌栓73例;TNM分期Ⅰ~Ⅱ期97例,Ⅲ~Ⅳ期71例;非浸润型管癌31例,浸润型管癌137例。所有患者根据孕激素受体(PR)、雌激素受体(ER)、人表皮生长因子受体-2(Her-2)的不同表达分为TNBC组61例和非TNBC组107例。纳入标准:①均经手术病理证实;②均于术前1周接受超声检查;③免疫组化、超声及病理检查资料均齐全;④认知功能、精神状态正常。排除标准:①术前行放疗、化疗患者;②伴其他原发性肿瘤患者;③合并其他免疫系统病患者;④就诊前有乳腺手术史。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. 超声检查:使用麦迪逊 MySono U6 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率7.5~12.0 MHz。受检者取仰卧

位,双臂上举充分暴露双侧乳房及腋下,以乳头为中心进行探查,观察肿瘤边界、形态、内部钙化、后方回声、病灶大小等情况;彩色多普勒观察病灶周围及内部血流情况。血流分级标准^[7]:0级,病灶内未见血流信号;Ⅰ级,病灶内仅见1~2处细棒状、点状血流信号;Ⅱ级,病灶内可见中等血流信号,有1条主要血流;Ⅲ级,病灶内可见丰富血流信号,有5处点状血流,或2条主要血流。其中0~Ⅰ级为少血供,Ⅱ~Ⅲ级为富血供。所有操作均由两名经验丰富的超声医师完成。

2. 免疫组化检测:PR、ER、Her-2、P53、BRCA1蛋白检测结果均经病理检验后明确。评价标准^[8]:①PR、ER阳性:≥1%的肿瘤细胞核着色;②Her-2阳性:染色评分为+++或染色评分为++,进一步经荧光原位杂交提示为阳性;③P53阳性:细胞核中有明显褐色或棕黄色物质沉积;④BRCA1阳性:细胞核中有明显棕黄色物质沉积。

三、统计学处理

应用SPSS 20.0统计软件,计数资料以例或率表示,行 χ^2 检验。应用Logistic回归分析TNBC患者P53、BRCA1阳性表达的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组超声图像特征比较

TNBC组病灶边缘毛刺、微钙化比例均低于非TNBC组,TNBC组富血供比例高于非TNBC组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表1和图1。

二、两组P53、BRCA1表达比较

TNBC组P53阳性表达率为60.66%(37/61),高于非TNBC组的43.93%(47/107),差异有统计学意义($\chi^2=4.350, P=0.037$);TNBC组BRCA1阳性表达率为29.51%(18/61),低于非TNBC组的55.14%(59/107),差异有统计学意义($\chi^2=10.282, P=0.001$)。

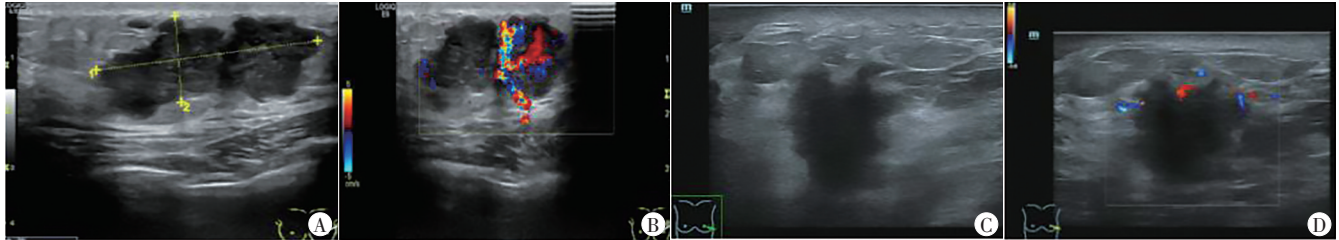
三、不同P53、BRCA1表达TNBC患者的超声特征

P53阳性者后方回声增强比例和富血供比例均高于阴性者,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。BRCA1阳性者后方回声增强比例和富血供比例均低于阴性者,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表2,3。

表1 两组超声图像特征比较

例

组别	病灶直径		病灶边缘			微钙化	后方回声			病灶形态		血流分级		
	>2 cm	≤2 cm	微分叶	清晰	成角		毛刺	衰减	增强	无变化	不规则	规则	少血供	富血供
TNBC组(61)	37	24	19	28	11	3	18	21	32	8	37	24	21	40
非TNBC组(107)	58	49	40	29	20	18	60	46	47	14	54	53	69	38
χ^2 值	0.658		8.891				11.024	1.316			1.625		14.114	
P值	0.417		0.031				0.001	0.518			0.202		0.000	



A、B:TNBC组患者,二维超声示病灶形态不规则,边缘清,后方回声稍增强,血流Ⅲ级;C、D:非TNBC组患者,二维超声示病灶形态不规则,边缘毛刺状,后方回声衰减,血流Ⅰ级

图1 TNBC组和非TNBC组的超声图像

表2 不同P53表达TNBC患者的超声图像特征比较

例

组别	病灶直径		病灶边缘			微钙化	后方回声			病灶形态		血流分级		
	>2 cm	≤2 cm	微分叶	清晰	成角		毛刺	衰减	增强	无变化	不规则	规则	少血供	富血供
P53阳性(37)	19	18	12	15	8	2	12	7	25	5	20	17	8	29
P53阴性(24)	18	6	7	13	3	1	6	14	7	3	17	7	13	11
χ^2 值	3.412		1.356				0.387	10.673			1.717		6.830	
P值	0.065		0.716				0.534	0.005			0.190		0.009	

表3 不同BRCA1表达TNBC患者的超声图像特征比较

例

组别	病灶直径		病灶边缘			微钙化	后方回声			病灶形态		血流分级		
	>2 cm	≤2 cm	微分叶	清晰	成角		毛刺	衰减	增强	无变化	不规则	规则	少血供	富血供
BRCA1阳性(18)	11	7	5	7	4	2	7	11	4	3	11	7	12	6
BRCA1阴性(43)	26	17	14	21	7	1	11	10	28	5	26	17	9	34
χ^2 值	0.002		2.607				1.080	9.978			0.002		11.756	
P值	0.962		0.456				0.299	0.007			0.962		0.001	

四、Logistic 回归分析

Logistic 回归分析显示,血流分级(富血供)是TNBC患者 P53 阳性表达的影响因素($OR=2.958, P=0.006, 95\%$ 可信区间 1.353~6.466);血流分级(少血供)是TNBC患者 BRCA1 阳性表达的影响因素($OR=0.321, P=0.003, 95\%$ 可信区间 0.150~0.685)。

讨 论

近年来,我国乳腺癌患病率逐渐增高,TNBC是乳腺癌的特殊类型,即PR、ER、Her-2表达均呈阴性且具有自身独特的病理学特征^[9]。大部分TNBC患者的肿瘤分化程度低,细胞增殖非常活跃,分裂计数、组织学分级均较高,此病理类型的乳腺癌恶性程度更高,临床需对此引起重视。

本研究通过分析乳腺癌患者的超声图像特征,提

示TNBC与非TNBC患者的病灶边缘形态、微钙化、血流分级比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。乳腺癌患者病灶边缘表现为毛刺征,提示病灶侵袭性低,癌细胞转移风险较低。有学者^[10]发现,非TNBC患者中边缘无毛刺征占比约为41.47%,而TNBC患者中无毛刺征占比达74.29%,提示TNBC患者的毛刺征率降低。本研究结果也显示TNBC患者毛刺征占比较低,表明此病理类型乳腺癌侵袭性强,转移风险高。此外,本研究结果还显示TNBC患者微钙化率较低,与既往研究^[11]结论相符。微钙化主要与炎症、乳腺既往损伤等有关^[12]。血管供应充足营养是病灶侵袭性增强的重要条件,病灶分化程度与血流丰富度密切相关,通常分化越差的患者血流更丰富。既往研究^[13]发现,TNBC患者血供丰富占比达57.70%,本研究提示TNBC患者的血流分级以富血供为主,占比达65.57%(41/61),

再次证实 TNBC 血流丰富,分化较差。

研究^[14]表明,P53基因与肿瘤发病及进展高度相关,其对细胞生长、凋亡均有一定作用。P53突变后,在病灶组织内易被检测,可评估患者预后情况。BRCA1在乳腺癌中的表达存在特异性,其可调节细胞周期,抑制细胞生长,促进DNA损伤修复^[15]。本研究结果显示,与非TNBC患者相比,TNBC患者的P53阳性率(60.66%)明显增加,而BRCA1阳性率(29.51%)明显减少,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。TNBC患者P53阳性表达居多,促进肿瘤发展,提高了病灶侵袭性。此外,TNBC患者BRCA1阳性表达减少,致基因产物出现变化,促使该基因的抑癌作用减弱。研究^[16]发现,P53蛋白阳性乳腺癌患者的腋窝淋巴结转移率高达81.08%,证实P53阳性对肿瘤进展有促进作用。

研究^[17]显示,病灶后方回声表现主要与内部成分存在关联,若癌相关肌成纤维细胞水平越高,则能产生越多胶原纤维,对超声波具有较强吸收能力,致后方回声衰减,且病变越重该表现越明显,故后方弱回声通常被认为是恶化特征。研究^[18]发现,良性病变或恶变程度较轻的患者也存在后方回声减弱,表明后方回声减弱对恶性病变评估的价值尚存在争议。BRCA1具有抑癌作用,BRCA1阳性病例通常恶变程度低。本研究结果显示,BRCA1阳性患者后方回声衰减率增加,证实后方回声衰减也可存在于恶变程度低的病例中,提示临床不能将后方回声衰减认定为绝对的恶化特征。

本研究结果提示,不同P53、BRCA1表达TNBC患者的血流分级存在差异,经Logistic回归分析证实血流分级与二者表达有关,即血流分级越高,P53阳性表达越高,而BRCA1阳性表达越少。其中P53阳性者血流分级主要为富血供,而BRCA1阳性者主要为少血供。富血供是肿瘤侵犯的常见表现,患者的肿瘤侵犯性越强,血供越丰富。研究^[19]表明,TNBC患者组织学分级越高,阳性表达率越高,证实肿瘤恶性程度越高,P53阳性表达率越高。而在BRCA1阳性患者中,因BRCA1表达较高,抑癌作用较强,新生血管生成较少,局部表现为少血供,恶性程度低。提示P53阳性会增加乳腺癌恶化风险,而BRCA1阳性则能降低恶化风险。因此,临床可将P53、BRCA1检测作为鉴别TNBC与非TNBC的标志物,并评价病灶转移风险。

综上所述,TNBC患者的超声图像特征表现为毛刺征、微钙化较少、以富血供为主,对临床诊断有一定参考价值;且结合P53、BRCA1蛋白表达情况可提高TNBC的诊断准确率。但乳腺癌作为异质性疾病,不

同分型患者的超声表现可能有所差异,今后应扩大样本量对其他类型的乳腺癌患者进一步分类比较。

参考文献

- [1] Kwa MJ, Adams S. Checkpoint inhibitors in triple-negative breast cancer (TNBC): where to go from here [J]. *Cancer*, 2018, 124(10): 2086-2103.
- [2] 刘荫华,辛灵,赵婧祎. 乳腺癌多基因检测共识与争议[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(1): 79-82.
- [3] Souvik R, Sritama B, Tania C. Vanadium quercetin complex attenuates mammary cancer by regulating the P53, Akt/mTOR pathway and downregulates cellular proliferation correlated with increased apoptotic events [J]. *Biomaterials*, 2018, 31(4): 647-671.
- [4] 程敏,史玉洁,孔令非. 乳腺癌中p53、PD-1和PD-L1的表达及相关性分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(12): 1307-1310.
- [5] 孙欣欣,夏炳兰. 三阴性乳腺癌的超声表现及其BRCA1蛋白表达情况[J]. *徐州医科大学学报*, 2019, 39(4): 298-301.
- [6] 罗慧,粟尤欢,徐金锋,等. 三阴性乳腺癌的多模态影像表现[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(31): 74-77.
- [7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南2017.V1[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 101-103.
- [8] 沈坤炜. 乳腺癌临床诊治实用手册[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2013: 78-80.
- [9] Salatino M, Girotti MR, Rabinovich GA. Glycans pave the way for immunotherapy in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(2): 155-157.
- [10] 张毅,张颖,袁梅,等. 彩色多普勒超声赋分诊断三阴性乳腺癌并腋淋巴结转移的临床研究[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(26): 5066-5073.
- [11] 温瑜鹏,刘彦君,任群,等. 浸润性乳腺癌超声表现特点与免疫组织化学指标关系分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(2): 168-171.
- [12] 范东伟,姚昌洋,姚廷敏. 三阴性乳腺癌的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(1): 77-81.
- [13] 杨继辉,朱灿,沈严严,等. 三阴性乳腺癌超声征象与P53的相关性[J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 27(2): 97-101.
- [14] Candeias MM, Hagiwara M, Matsuda M. Cancer-specific mutations in p53 induce the translation of $\Delta 160p53$ promoting tumorigenesis [J]. *Embo Rep*, 2016, 17(11): 1542-1551.
- [15] 苏日雅,呼群,苏乌云. BRCA1与miRNA在三阴性乳腺癌中的研究进展[J]. *癌症进展*, 2018, 16(4): 414-416.
- [16] 焦丹,刘越. p53和Bel-2阳性表达与乳腺癌患者临床特征的关系[J]. *癌症进展*, 2019, 17(12): 1445-1448.
- [17] 徐安,符德元. 三阴性乳腺癌的生物异质性及个体化治疗研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(8): 1525-1529.
- [18] 王琼,张缙熙. 乳腺癌的超声诊断及研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(21): 4337-4341.
- [19] 姜鸿南,李晓君,王伟. 三阴乳腺癌组织中PTEN、p53和BAG-1的表达及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(10): 2198-2200.

(收稿日期:2020-07-03)