

超声造影定量参数联合人类表皮生长因子受体-2、原癌基因对肿块型乳腺癌的诊断价值

乐国彪 周学刚 张怡 谢科 邓春燕

摘要 **目的** 探讨超声造影定量参数联合人类表皮生长因子受体-2(HER-2)、原癌基因(CerbB-2)对肿块型乳腺癌的诊断价值。**方法** 选取我院经术后病理确诊的肿块型乳腺癌患者 61 例(恶性组)和乳腺良性肿瘤患者 73 例(良性组),应用超声造影检测两组峰值强度(PI)、上升支斜率(WIS)、达峰时间(TTP)、曲线下面积(AUC₁)和梯度(Grad);采用免疫组织化学检测两组 HER-2、CerbB-2 的表达情况。比较两组上述参数的差异。分析超声造影定量参数与 HER-2、CerbB-2 表达的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析超声造影定量参数、HER-2、CerbB-2 单独及联合诊断肿块型乳腺癌的效能,并对其曲线下面积进行比较。**结果** 恶性组与良性组 PI、TTP、AUC₁ 和 Grad 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),而 WIS 比较差异无统计学意义。恶性组 HER-2、CerbB-2 阳性表达率均较良性组高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。PI、TTP、AUC₁、Grad 均与 HER-2 呈正相关($r = 0.407, 0.396, 0.361, 0.339$, 均 $P < 0.05$),TTP 与 CerbB-2 呈正相关($r = 0.464, P = 0.000$),其余超声造影定量参数均与 HER-2、CerbB-2 表达无相关性。超声造影定量参数联合 HER-2、CerbB-2 诊断肿块型乳腺癌的曲线下面积及 95% 可信区间、敏感性、特异性、准确率分别为 0.894(0.807~0.989)、0.885、0.918、0.903,均优于超声造影定量参数或 HER-2、CerbB-2 单独应用的诊断效能,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 超声造影定量参数有助于鉴别诊断乳腺良恶性病变,且与乳腺癌组织中 HER-2、CerbB-2 的表达相关,联合应用可提高肿块型乳腺癌患者术前和非侵袭性诊断的准确性,为临床治疗提供参考依据。

关键词 超声检查;造影剂;定量参数;HER-2;CerbB-2;乳腺肿瘤,恶性,肿块型

[中图分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound quantitative parameters combined with human epidermal growth factor receptor-2 and proto-oncogene for lump-type breast cancer

YUE Guobiao, ZHOU Xuegang, ZHANG Yi, XIE Ke, DENG Chunyan

Department of Ultrasound, Chongqing Changshou District People's Hospital, Chongqing 401220, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the diagnostic value of quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) combined with human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) and proto-oncogene (CerbB-2) for lump-type breast cancer. **Methods** A total of 61 patients with lump-type breast cancer (malignant group) and 73 patients with benign breast tumor (benign group) confirmed by postoperative pathology in our hospital were selected, and the peak intensity (PI), ascending branch slope (WIS), peak time (TTP), area under the curve (AUC₁) and gradient (Grad) of the two groups were measured by CEUS. The expression of HER-2 and CerbB-2 in both groups were detected by immunohistochemical staining. The correlation between quantitative parameters of CEUS and the expression of HER-2 and CerbB-2 were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the efficacy of quantitative parameters of CEUS, HER-2 and CerbB-2 alone and in combination in the diagnosis of lump-type breast cancer, and the areas under the curve were compared. **Results** There were statistically significant differences in PI, TTP, AUC₁ and Grad between the malignant group and the benign group (all $P < 0.05$), while there was no statistically significant difference in WIS. The positive expression rates of HER-2 and CerbB-2 in malignant group were significantly higher than those in benign group, and the differences were statistically significant

基金项目:重庆市卫计委医学科研项目(2017MSXM379)

作者单位:401220 重庆市长寿区人民医院超声科(乐国彪、周学刚、张怡、谢科);重庆市巴南区人民医院超声科(邓春燕)

通讯作者:邓春燕, Email: 790165869@qq.com

(both $P < 0.05$). PI, TTP, AUC_1 and Grad were positively correlated with HER-2 ($r = 0.407, 0.396, 0.361, 0.339$, all $P < 0.05$). TTP was positively correlated with CerbB-2 ($r = 0.464, P = 0.000$), and other CEUS quantitative parameters had no correlation with the expression of HER-2 and CerbB-2. The area under curve, 95% confidence interval, sensitivity, specificity and accuracy of CEUS quantitative parameters combined with HER-2 and CerbB-2 in the diagnosis of lump-type breast cancer were 0.894 (0.807~0.989), 0.885, 0.918 and 0.903, respectively, which were better than those of quantitative parameters of CEUS alone or HER-2 and CerbB-2 alone, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** The quantitative parameters of CEUS are helpful in differentiating benign and malignant breast lesions, and are correlated to the expressions of HER-2 and CerbB-2. The combined diagnosis of quantitative parameters of CEUS and HER-2 and CerbB-2 can improve the accuracy of preoperative and non-invasive diagnosis of patients with lump-type breast cancer, and provide reference for clinical treatment.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Quantitative parameter; HER-2; CerbB-2; Breast tumor, malignant, lump-type

乳腺癌是全世界范围内女性最常见的癌症,患病风险和死亡率较高,起病相对较隐匿,多于无意时发现肿块就诊,与乳腺其他肿块病变临床表现相似,鉴别较困难。新生血管在乳腺癌的发生、发展(包括生长和转移)中扮演着重要的角色,而超声造影可观察乳腺癌病变内的微循环情况,定量评价组织新生微小血管的分布与形态,可提高乳腺癌术前和非侵袭性诊断的准确性^[1]。临床常将蛋白表达作为乳腺癌靶向治疗的参考依据,其中人类表皮生长因子受体-2(HER-2)及原癌基因(CerbB-2)表达的乳腺癌患者对常规化疗药物治疗预后差且不敏感,但对于相应的靶向药物具有较好敏感性^[2]。但免疫组织化学检查在标本处理过程中蛋白容易变形、破坏,有产生假阴性和假阳性的风险。本研究旨在探讨超声造影定量参数联合HER-2、CerbB-2对肿块型乳腺癌的诊断价值,以期为临床早期诊断肿块型乳腺癌提供依据。

资料与方法

一、研究对象

选取2017年7月至2020年10月在我院经术后病理确诊的肿块型乳腺癌患者61例(恶性组)和乳腺良性肿瘤患者73例(良性组),均为女性、单发病灶。恶性组年龄29~73岁,平均(51.15±6.07)岁,最大径为0.74~4.86 cm,平均(3.12±0.35)cm;包括25例浸润性导管癌、12例乳头状癌、11例导管原位癌、6例小叶原位癌、4例髓样癌、3例黏液癌。良性组年龄25~67岁,平均(47.26±5.69)岁,最大径为0.62~4.60 cm,平均(2.91±0.33)cm;包括36例乳腺纤维瘤、14例乳腺腺病、12例乳腺导管内乳头状瘤、6例慢性炎性肿块、5例乳腺积乳囊肿。纳入标准:①符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)》中肿块型乳腺癌的诊断标准^[3];②BI-RADS分类≥3类;③在我院完成后续治疗且临床资料完整者。排除标准:①行乳腺手术、激素治疗者;

②对超声造影剂不耐受者;③未经术后病理证实或临床资料不完整者;④合并其他乳腺弥漫性病变者;⑤就诊前已行手术、化疗或药物等治疗者;⑥伴有严重心、肝、肾功能障碍者。本研究经我院医学伦理委员会批准,超声造影检查前患者及其家属均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声造影检查:使用GE Logiq E 9彩色多普勒超声诊断仪,ML6-15探头,频率9~15 MHz;配备超声造影成像软件。先行常规超声检查观察双侧乳腺情况,确定乳腺病变位置以获得较好的二维图像,选取最佳切面切入造影状态,经肘静脉快速推注造影剂声诺维(意大利Bracco公司)2.4 ml后以5.0 ml 0.9%生理盐水冲洗,观察乳腺病灶动态灌注过程并记录。在乳腺病灶达增强最高峰时选取感兴趣区(直径4 mm,面积8 mm²),病灶内部及边缘各选取5点作为感兴趣区,记录总共10个点的感兴趣区测量值,取其均值;开启QLAB分析软件自动分析获取时间-强度曲线(TIC),进行曲线拟合得到感兴趣区血流参数:峰值强度(PI)、上升支斜率(WIS)、达峰时间(TTP)、曲线下面积(AUC_1)和梯度(Grad)。以上操作均由同一具有10年以上乳腺超声工作经验的超声医师进行。

2. 免疫组织化学检查:所有患者手术切除标本均行常规甲醛固定和石蜡包埋处理,标本切片厚度为0.4 μm,常规进行免疫组化染色(SP法)测定乳腺病灶组织中HER-2和CerbB-2的表达情况。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料以例或率表示,组间比较行 χ^2 检验。超声造影定量参数与HER-2、CerbB-2表达的相关性采用Spearman秩相关分析法。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析超声造影定量参数与HER-2、CerbB-2单独及联合应用对肿块型乳腺癌的诊断效能。曲线下面积比较行 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、恶性组与良性组超声造影定量参数比较

恶性组与良性组PI、TTP、AUC₁和Grad比较差异均有统计学意义(均P<0.05);WIS两组比较差异无统计学意义。见表1和图1。

二、恶性组与良性组HER-2、CerbB-2表达情况比较

恶性组HER-2、CerbB-2阳性表达率分别为80.33%、77.05%，均较良性组(15.07%、16.44%)高，差异均有统计学意义(均P=0.000)。见表2和图2,3。

表1 恶性组与良性组超声造影定量参数比较($\bar{x}\pm s$)

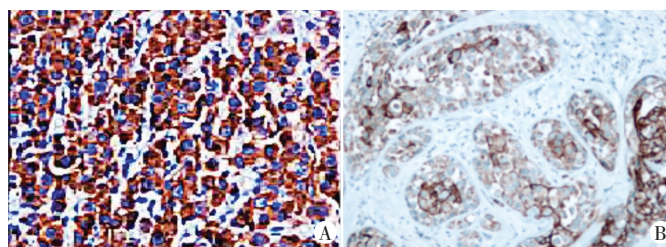
组别	PI	WIS(s ⁻¹)	TTP(s)	AUC ₁ (dB/s)	Grad
恶性组	8.35±2.96	7.62±3.34	18.06±7.64	413.27±186.39	1.06±0.44
良性组	4.48±2.07	7.36±3.21	35.62±10.82	254.36±104.08	0.62±0.29
t值	8.604	0.458	10.974	5.931	6.690
P值	0.000	0.647	0.000	0.000	0.000

PI:峰值强度;WIS:上升支斜率;TTP:达峰时间;AUC₁:曲线下面积;Grad:梯度

表2 恶性组与良性组HER-2、CerbB-2表达情况比较 例

组别	HER-2阳性	CerbB-2阳性
恶性组(61)	49	47
良性组(73)	11	12
χ ² 值	57.235	49.539
P值	0.000	0.000

HER-2:人类表皮生长因子受体-2;CerbB-2:原癌基因



A: CerbB-2 阳性表达; B: HER-2 阳性表达

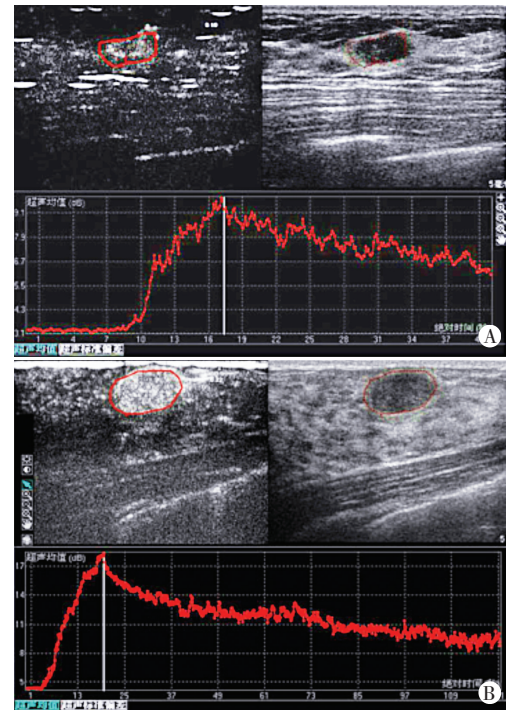
图2 肿块型乳腺癌组织中HER-2、CerbB-2的表达情况(SP法染色, ×200)

三、恶性组超声造影定量参数与HER-2、CerbB-2表达的相关性分析

恶性组PI、TTP、AUC₁和Grad均与HER-2表达呈正相关(均P<0.05),TTP与CerbB-2表达呈正相关(P=0.000);其余超声造影定量参数与HER-2、CerbB-2表达无相关性。见表3。

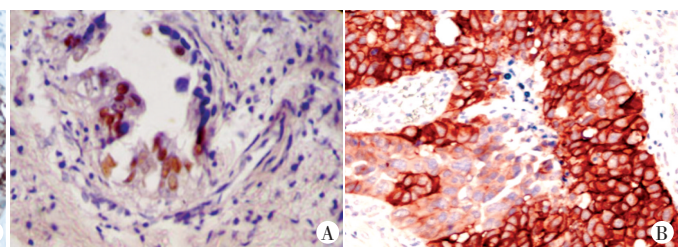
四、超声造影定量参数、HER-2、CerbB-2单独及联合诊断肿块型乳腺癌的效能比较

超声造影定量参数联合HER-2、CerbB-2诊断肿块型乳腺癌的曲线下面积、敏感性、特异性、准确率均优于超声造影定量参数或HER-2、CerbB-2单独应用,差异均有统计学意义(均P<0.05)。见表4和图4。



A: 恶性组,PI为9.03,WIS为7.12 s⁻¹,TTP为17.30 s,AUC₁为405.33 dB/s,Grad为1.15,HER-2和CerbB-2均为阳性表达;B: 良性组,PI为3.91,WIS为7.50 s⁻¹,TTP为36.74 s,AUC₁为270.36 dB/s,Grad为0.66,HER-2和CerbB-2均为阴性表达

图1 两组超声造影TIC图



A: CerbB-2 阳性表达; B: HER-2 阳性表达

图3 乳腺纤维腺瘤组织中HER-2、CerbB-2的表达情况(SP法染色, ×200)

表3 恶性组超声造影定量参数与HER-2、CerbB-2表达的相关性分析

超声造影定量参数	HER-2		CerbB-2	
	r值	P值	r值	P值
PI	0.407	0.000	0.128	0.169
WIS	0.127	0.234	0.097	0.206
TTP	0.396	0.001	0.464	0.000
AUC ₁	0.361	0.007	0.103	0.302
Grad	0.339	0.004	0.137	0.216

HER-2:人类表皮生长因子受体-2;CerbB-2:原癌基因

表4 超声造影定量参数、HER-2、CerbB-2单独及联合诊断肿块型乳腺癌的效能比较

指标	曲线下面积(95%可信区间)	阈值	敏感性(%)	特异性(%)	约登指数	准确率(%)
超声造影定量参数	0.784(0.610-0.961)	0.57	80.3	76.7	0.570	78.4
HER-2	0.767(0.607-0.933)	阳性	75.4	79.5	0.549	77.6
CerbB-2	0.703(0.471-0.936)	阳性	72.1	68.5	0.406	70.1
联合应用	0.894(0.807-0.989)	-	88.5	91.8	0.803	90.3

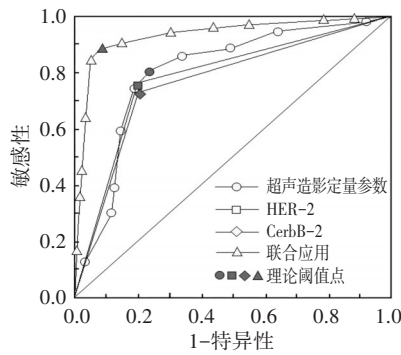


图4 超声造影定量参数、HER-2、CerbB-2单独及联合诊断肿块型乳腺癌的ROC曲线图

讨论

研究^[4-5]表明,超声造影可鉴别诊断乳腺良恶性病变,乳腺癌多表现为异质性和向心性增强,而乳腺良性肿瘤多表现为均匀性和离心性强化;在超声造影定量分析中,乳腺癌较乳腺良性肿瘤表现为更高、更快的影像增强,其达到峰值的时间更短。超声造影TIC可反映超声造影剂进入病灶后的速度和数量随时间变化的关系,从而评价病灶内的血流灌注。研究^[2]表明,乳腺癌组织中HER-2及CerbB-2的表达情况是乳腺癌靶向和内分泌治疗的重要选择依据。本研究旨在探讨超声造影定量参数联合HER-2、CerbB-2对肿块型乳腺癌诊断价值。

本研究结果显示,肿块型乳腺癌超声造影定量参数PI、TTP和Grad均高于乳腺良性肿瘤(均 $P<0.05$),与以往研究^[6]报道结果一致。分析原因为肿块型乳腺癌病灶内生成大量新生微血管,且微血管无肌层、走行迂曲,导致新生微血管容易形成动静脉瘘,因此血流速度更高、更快且灌注量大。本研究恶性组HER-2、CerbB-2阳性表达率分别为80.33%、77.05%,均较良性组(15.07%、16.44%)高,差异均有统计学意义(均 $P=0.000$)。表明HER-2、CerbB-2的阳性表达在一定程度上影响乳腺癌基因的扩增或过表达,进而影响乳腺癌细胞的生长,在肿瘤的发生、发展和侵袭性中发挥重要作用。本研究肿块型乳腺癌PI、TTP和Grad与HER-2的表达均呈正相关(均 $P<0.05$),即肿块型乳腺癌HER-2阳性表达者造影剂流入和流出的速度及流量均较HER-2阴性表达者更高、快、多。分析原因可能为HER-2阳性能够促进肿瘤新血管形成、加速增长速度并增加肿瘤侵袭性;此外,由于肿瘤生长过快,氧耗量增加且营养供应不足使肿瘤细胞溶解,提示其恶性程度越高^[7]。CerbB-2是与乳腺癌密切相关的原癌基因,主要参与调控细胞生长、细胞增殖及肿瘤细胞分化,当CerbB-2呈阳性表达时,表明乳腺癌具有较强

侵袭性,其过表达与远处转移密切相关^[8]。本研究显示肿块型乳腺癌TTP与CerbB-2的表达呈正相关($P<0.05$),即肿块型乳腺癌CerbB-2阳性表达者超声造影增强上升速度较CerbB-2阴性表达者更快。分析原因为在肿瘤血管生成因子的影响下,肿瘤血管密度快速增长;此外,由于肿瘤血管壁薄、管腔小,内皮结构不完整,无平滑肌细胞和神经末梢,导致肿瘤内微血管收缩和舒张功能的缺失,因此相对于正常的组织,微泡很容易从恶性乳腺组织中逃逸出来。

本研究两组WIS比较差异无统计学意义,AUC₁属于间接计算指标,故选取PI、TTP、Grad 3个超声造影定量参数进一步探讨超声造影定量参数联合HER-2、CerbB-2对肿块型乳腺癌的诊断价值,结果显示,超声造影定量参数联合HER-2、CerbB-2对肿块型乳腺癌的诊断效能优于超声造影定量参数或HER-2、CerbB-2单独应用的诊断效能(均 $P<0.05$),表明联合诊断价值更高。

综上所述,超声造影定量参数有助于鉴别诊断乳腺良恶性病变,且与乳腺癌组织中HER-2、CerbB-2的表达相关,联合应用可提高肿块型乳腺癌患者术前和非侵袭性诊断的准确性,为临床治疗提供参考依据。

参考文献

- [1] Ji CL, Li XL, He YP, et al. Quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound in breast invasive ductal carcinoma: the correlation with pathological prognostic factors [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2017, 66(4): 333-345.
- [2] 周国江, 杨勇, 赵子龙, 等. 乳腺癌HER-2基因扩增与HER-2neu蛋白表达的一致性及其与临床病理特征的关系[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5): 728-731.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-679.
- [4] 相泓冰, 曹丽, 门永忠. 乳腺癌诊断中应用常规超声、超声弹性成像及超声增强造影的价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(7): 1182-1185.
- [5] Wang Y, Fan W, Zhao S, et al. Qualitative, quantitative and combination score systems in differential diagnosis of breast lesions by contrast-enhanced ultrasound [J]. Eur J Radiol, 2016, 85(1): 48-54.
- [6] 王婧婕, 胡田, 贾春梅. 乳腺癌超声造影边缘带增强特征及定量参数与其免疫组化指标的相关性分析[J]. 临床超声医学杂志, 2020, 22(5): 331-334.
- [7] 秦凌云, 伍永红, 秦珍, 等. 乳腺癌超声征象与ER、PR、连环蛋白p120、癌基因CerbB-2、原癌基因Her-2/neu表达的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(3): 506-510.
- [8] Wu T, Li J, Wang D, et al. Identification of a correlation between the sonographic appearance and molecular subtype of invasive breast cancer: a review of 311 cases [J]. Clin Imaging, 2019, 53(1): 179-185.

(收稿日期: 2020-12-31)