DOI:10.16016/j.1000-5404.201505106

乳腺癌超声图像特征与 ER、PR、CerbB-2 的相关性研究

徐 乐[1],何 琳[1],陈 涛[2],邱 敏[1] (401331 重庆,重庆医科大学附属大学城医院超声科[1];400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院病理科[2])

[**摘要**] **目的** 探讨乳腺癌超声声像图特征与其分子生物学指标雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及原癌基因(CerbB-2)之间的关系。**方法** 回顾性分析2013 年 10 月至 2014 年 11 月重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科 94 例经病理证实为乳腺癌患者[女性,年龄(51.5±10.6)岁]的超声声像图表现及石蜡切片,分析超声声像图特征与 ER、PR、CerbB-2 之间的关系。**结果** 肿瘤的形态、大小及纵横比与 ER、PR 及 CerbB-2 无相关性($P>0.05$);在边缘有高回声晕者及肿瘤后方回声衰减者中 ER 的阳性表达率差异有统计学意义($P<0.05$);边缘有毛刺征组中,ER、PR 阳性表达率均高于无此征象者($P<0.05$);微钙化的出现及丰富的血流与 CerbB-2 的阳性表达相关($P<0.05$);淋巴结转移与 ER、PR 阴性表达及 CerbB-2 的阳性表达有关($P<0.05$)。**结论** 乳腺癌超声声像图特征与分子生物学指标之间存在一定的相关性,有毛刺征、高回声晕及无淋巴结转移的乳腺癌有更高的 ER 阳性表达率,更适合内分泌治疗,患者预后较好;有微钙化、血流较丰富及淋巴结转移的乳腺癌 CerbB-2 的阳性表达率较高,预示肿块的恶性度高,预后不良。

[**关键词**] 乳腺癌;超声诊断;雌激素受体;孕激素受体;原癌基因
[**中图法分类号**] R445.1;R446.8;R737.9 [**文献标志码**] A

Correlation of ultrasonographic characteristics with expression of ER, PR and CerbB-2 in breast cancer

Xu Le[1], He Lin[1], Chen Tao[2], Qiu Min[1] ([1]Department of Ultrasonography, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 401331; [2]Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation of ultrasonographic characteristics with molecular markers including estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (CerbB-2) in breast cancer, and provide the basis for judging biological behaviors of breast lesions and prognosis of patients. **Methods** The ultrasonographic characteristics and paraffin sections of 94 cases of breast cancer from the endocrine breast surgery department of the first affiliated hospital of Chongqing medical university were analyzed retrospectively in this study. All the patients were female, with an average age of 51.5±10.6 years old, and all the cases were confirmed by histopathology. The correlation of ultrasonographic characteristics with the ER, PR and CerbB-2 expression was analyzed. **Results** There was no correlation between the shape, size and orientation of tumor and the expression of ER, PR and CerbB-2 ($P>0.05$). Tumors with hyperechoic halo sign and posterior shadow were correlated with the positive expression of ER, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive expression of ER and PR in the tumors with edge spiculated sign were significantly higher than those in the tumors without the sign ($P<0.05$). The microcalcification and plentiful blood flow were related with the positive expression of CerbB-2 ($P<0.05$). Axillary lymph node metastasis was correlated with the negative expression of ER and PR and the positive expression of CerbB-2 ($P<0.05$). **Conclusion** There is certain correlation between ultrasonographic characteristics and molecular markers in breast cancer. The breast tumors with spiculation and hyperechoic halo and without axillary lymph node metastasis are correlated with positive expression of ER,

[**通信作者**] 何 琳,E-mail:helincy@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151127.0853.005.html(2015-11-27)

more suitable for endocrine therapy, and have good prognosis. The breast tumors with microcalcification, plentiful blood flow and axillary lymph node metastasis have high expression of CerbB-2, indicating malignant tumors and bad prognosis.

[**Key words**] breast cancer; ultrasonic diagnosis; estrogen receptor; progesterone receptor; CerbB-2 gene

Corresponding author: He Lin, E-mail: helincy@163.com

乳腺癌在全球女性中的发病率呈持续增长趋势[1],已成为严重威胁我国女性健康和生命的主要疾病之一,乳腺癌分子生物学指标作为评估乳腺癌预后的重要预测因子越来越受到研究者的关注。乳腺超声因其诸多优点成为检查乳腺病变的重要影像学方法之一,同时也是筛查致密型乳腺中微小乳腺癌的有效方法。随着超声影像技术的不断提高,乳腺癌的影像学研究逐步向功能影像学、病理学及分子生物学等发展,因此,我们研究乳腺癌超声声像图与其病理学及分子生物学指标 ER、PR、CerbB-2 之间的联系以期进一步提高超声诊断乳腺癌、评估乳腺癌恶性程度及患者预后的准确性,为乳腺癌的临床诊治提供更多的参考信息。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 10 月至 2014 年 11 月重庆医科大学附属第一医院经超声检查并最终病理检查证实为乳腺恶性肿瘤患者共 94 例,女性,年龄 26 ~ 85(51.5 ± 10.6)岁,且纳入者均为未进行过放、化疗治疗的原发性乳腺癌患者,患者行超声检查及经手术病理确诊的时间间隔足够短(均在 10 d 之内);有多个病变的患者仅取较大病变作为分析对象。94 例患者中,无明显临床症状,于体检时或无意中发现肿块者 55 例,乳房疼痛不适者 27 例,乳头溢液者 7 例,乳头内陷或局部皮肤有橘皮样改变者 5 例。

1.2 仪器与方法

1.2.1 超声检查方法及判断标准 采用 GE LOGIQ 9 超声诊断仪,高频线阵探头,探头频率为 7 ~ 10 Hz。检查时患者取平卧位,上臂外展,必要时患侧身体适当抬高,检查范围为双侧乳房及腋窝,扫查以乳头为中心作乳腺放射状纵切、横切、斜切全面扫查,参照 BI-RADS [2] 及其他参考[3] 重点观察病灶的大小(≤2 cm *vs* >2 cm)、形态(规则 *vs* 不规则)、边缘(光整 *vs* 不光整,尤指毛刺征)、边界(边界清晰 *vs* 高回声晕)、肿瘤生长方向(纵横比≤1 *vs* 纵横比 >1)、内部回声(低回声/混合回声 *vs* 高回声/等回声)、后方回声衰减(有 *vs* 无)、微小钙化(有 *vs* 无)、彩色多普勒血流成像(color doppler flow imaging, CDFI)特点(按 Adler 分级[4],将病灶内血流丰富程度分为 4 级;0 ~ Ⅰ级定义为乏血供 *vs* Ⅱ ~ Ⅲ级定义为富血供)及腋窝淋巴结转移情况(有 *vs* 无)。

1.2.2 病理、生物学检查及判断标准 乳腺癌标本经固定、石蜡包埋、切片及经免疫组化染色后观察肿瘤的病理分型及重点判断 ER、PR 及 CerbB-2 的阴阳性。病理分型按照 WHO 分型[5],分为浸润性癌(浸润性导管癌、浸润性小叶癌、其他)和原位癌(导管内癌、小叶原位癌、其他)。ER、PR 的阳性判断标准以细胞核中有棕黄色颗粒及染色强度高于背景非特意着色为阳性细胞,阳性细胞数为细胞表达比例,>1% 肿瘤阳性细胞为 ER、PR 阳性;CerbB-2 的阳性判断标准以细胞膜中出现棕黄色或棕色颗粒的细胞作为阳性细胞,CerbB-2 分为 0、1 +、2 +、3 + 级,0 或 1 + 判定为阴性,3 + 判定为阳性,2 + 者进一步行荧光原位杂交 FISH 法检测 CerbB-2 基因有无扩增,有扩增者判定为阳性,无扩增者判定为阴性[6]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件系统,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验。

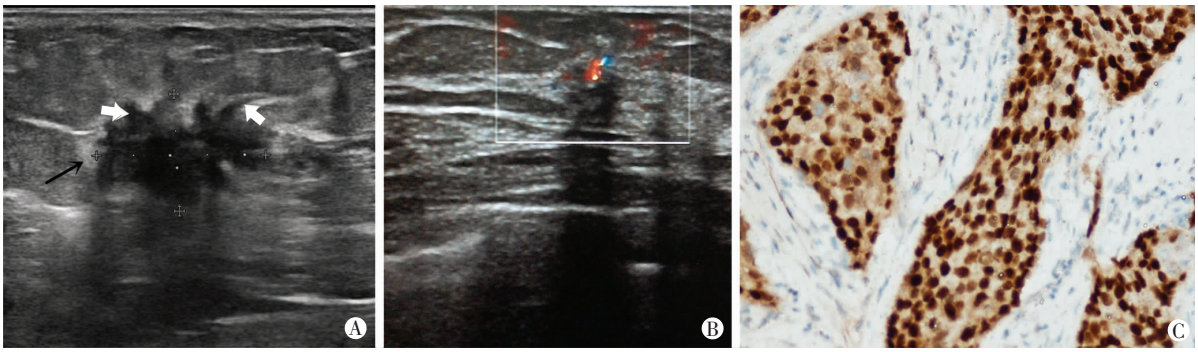
2 结果

2.1 超声检查结果

94 例乳腺癌中,病灶直径范围为 0.9 ~ 9.8 cm,病灶直径 >2 cm 者 60 例(63.8%);形态不规则者 70 例(74.5%);边缘不光整,呈毛刺征者 54 例(57.4%,图 1A);边界欠清有高回声晕者 50 例(53.2%,图 1A);肿瘤纵横比 >1 呈垂直位生长者 71 例(75.5%);内部回声呈低回声或混合回声者 72 例(76.6%);后方回声衰减者 58 例(61.7%,图 1B);发现微小钙化者 49 例(52.1%,图 2A);CDFI 显示为Ⅱ ~ Ⅲ级血流者 62 例(66.0%)。

2.2 病理学及分子生物学检查结果

94 例乳腺癌中,原位癌 8 例(8.5%),包括 6 例导管内癌和 2 例小叶原位癌;各型浸润型癌 86 例(91.5%),包括 79 例导管癌,4 例小叶癌及 3 例其他癌;其中 49 例(52.1%)患者发生腋窝淋巴结转移。94 例乳腺癌中,ER 阳性者 56 例(59.6%),PR 阳性者 54 例(57.4%),CerbB-2 阳性者 46 例(48.9%),ER、PR 均阳性者 40 例。94 例乳腺癌超声声像图特征与分子生物学表达情况见表 1。

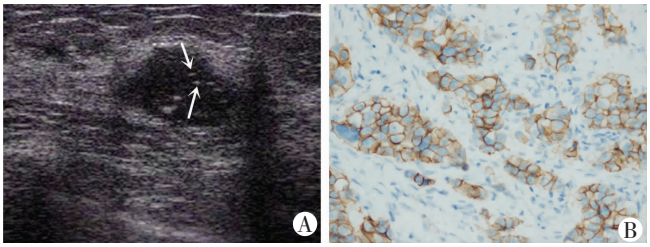


A:超声声像图示肿瘤边缘不光整 ↑:示毛刺征,⇧:示高回声晕征;B:超声声像图示肿瘤后方回声衰减;C:病理切片示肿瘤ER表达阳性(S-P×400)

图1 浸润性导管癌毛刺征、高回声晕征及肿瘤后方回声衰减与ER表达的关系

表1 乳腺癌患者超声声像图特征与其分子生物学表达情况的关系

超声特征	n	ER				PR				CerbB-2			
		+	−	χ^2	P	+	−	χ^2	P	+	−	χ^2	P
肿块直径(cm)													
>2	60	33	27	1.441	0.23	32	28	1.148	0.284	33	27	2.441	0.118
≤2	34	23	11			22	12			13	21		
肿瘤形态													
不规则	70	39	31	1.696	0.193	38	32	1.121	0.29	31	39	2.373	0.123
规则	24	17	7			16	8			15	9		
纵横比													
>1	71	40	31	1.262	0.261	38	33	1.829	0.176	38	33	2.441	0.118
≤1	23	16	7			16	7			8	15		
肿瘤边缘													
不光整	54	38	16	6.141	0.013	36	18	4.413	0.036	24	30	1.025	0.311
光整	40	18	22			18	22			22	18		
肿瘤边界													
高回声晕	50	36	14	6.868	0.009	33	17	3.197	0.074	21	29	2.057	0.152
清晰	44	20	24			21	23			25	19		
内部回声													
低/混合	72	40	32	2.063	0.151	39	33	1.354	0.245	32	40	2.484	0.115
等/高	22	16	6			15	7			14	8		
后方衰减													
有	58	40	18	5.546	0.019	37	21	2.495	0.114	27	31	0.345	0.557
无	36	16	20			17	19			19	17		
血供情况													
富血供	62	40	22	1.847	0.174	37	25	0.371	0.543	36	26	6.073	0.014
乏血供	32	16	16			17	15			10	22		
微小钙化													
有	49	30	19	0.116	0.734	31	18	1.418	0.234	29	20	4.301	0.038
无	45	26	19			23	22			17	28		
淋巴结转移													
有	49	23	26	6.786	0.009	21	28	8.913	0.003	31	18	8.41	0.004
无	45	33	12			33	12			15	30		



A:肿瘤内部超声声像图示 ↑:示微小钙化;B:病理切片示肿瘤CerbB-2表达阳性(S-P×400)

图2 浸润性导管癌微小钙化与CerbB-2表达的关系

3 讨论

ER、PR和CerbB-2基因是目前预测乳腺肿瘤生物学行为最具代表性的生物学标记物,ER、PR阳性表达的患者,肿瘤分化较好,对内分泌治疗有效,预后相对较好[3,7];CerbB-2是与乳腺癌发生、发展密切相关的原癌基因,其过度表达与肿瘤的恶性程度、发生远处转移及肿瘤的复发和患者的预后成正相关,甚至可以作

为评估乳腺癌发生、发展的独立预测因子[8-9]。不同生物学行为的肿瘤其病理形态学改变不同,这就为超声预测肿瘤恶性程度及判断预后等奠定了基础。本研究的主要目的是研究乳腺癌超声表现与其分子生物学指标之间的关系,以期通过无创性超声检查预测乳腺癌的恶性程度,用以指导治疗及判断预后。

3.1 肿块直径

本研究中,ER、PR 和 CerbB-2 的阳性表达率与患者肿瘤的大小无相关性($P>0.05$),不同的大小仅反映不同的肿瘤临床分期的早晚,并且恶性肿瘤一开始即表现出其异型性及不良的生物学行为,且肿瘤的大小与患者就诊的时间早晚有关,并不能说明肿块越大,其恶性程度越高,通常肿瘤越大,其临床分期越晚,预后相对较差,这一结论与一些学者[10]的研究一致。

3.2 肿块的形态及纵横比

关于肿瘤的形态与生物学标记物之间的关系,各报道结果相异,国内的曾红艳等[11]认为肿块的形态与 ER、PR 及 CerbB-2 之间有相关性,且形态规则与 ER、PR 阳性表达相关,形态不规则与 CerbB-2 阴性表达相关,由此可推测肿瘤的侵袭性。本研究中,肿瘤的形态变化及生长方位与 ER、PR 及 CerbB-2 之间无相关性($P>0.05$),肿瘤形态不规则及其纵横比 >1 是肿瘤向周围组织浸润性生长的程度、速度不一致导致肿瘤脱离正常组织平面生长,与肿瘤的恶性程度之间无必然联系。因此,尚不能认为肿瘤的形态及生长方向与 ER、PR 及 CerbB-2 之间存在一定的相关性。

3.3 肿块的边缘

乳腺肿瘤中,边缘毛刺征及周边高回声晕是诊断乳腺癌的经典指标[12]。这一征象的形成是由于肿瘤的癌细胞向周围组织的直接浸润和周围纤维组织增生所致。本研究中,边缘有毛刺征者、高回声晕者 ER 的阳性表达率均高于无此征象者($P<0.05$),且在边缘有毛刺征者中,PR 的表达差异也具有统计学意义($P<0.05$)。ER 在乳腺癌转移中起保护作用,而 PR 的表达则标志着 ER 功能的完整[13],说明 ER 阳性者或 ER、PR 均阳性者提示肿瘤细胞分化好,恶性度低,具更低的侵袭性行为,内分泌治疗效果较好,预后较好。因此,由本研究可推测有毛刺征及高回声晕的乳腺恶性肿瘤,其恶程度相对较低,患者预后较好。但这一征象是否为机体限制癌细胞扩散的一种保护性机制仍需病理学进一步证实。

3.4 肿块的内部及后方回声

一般认为,肿瘤内部回声为低回声或混合回声形式是评估乳腺恶性肿瘤的指标,后方出现回声衰减为恶性肿瘤的典型征象,肿瘤的后方回声衰减取决于肿块内部的构成成分,癌组织因其内含较多胶原纤维而吸收较多声能,导致后方回声衰减。本研究中,肿块的内部回声特点与生物学标记物之间无相关性。出现后方回声衰减者中,ER 的阳性表达率(69.0%)较无此征象者(44.4%)高,且差异具有统计学意义($P<0.05$),由此推测后方回声衰减的癌肿较无此征象者具有较低的侵袭性,对内分泌治疗有效,患者预后较好。这一结论与 Irshad 等[14]的结果相似。

3.5 微小钙化

乳腺癌的钙化常常是微小钙化,后方无声影,是恶性肿瘤组织变性、坏死和钙盐沉着所致。在 94 例乳腺癌中,发现微小钙化者 49 例,其中包括 41 例导管癌(包括浸润性导管癌和导管原位癌),这一结果说明微小钙化多见于导管癌($P<0.05$)。在有微小钙化的 49 例乳腺癌中,ER、PR 阳性表达率(61.2%,63.3%)均高于无钙化组(57.8%,51.1%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。CerbB-2 阳性表达率为 59.2%,与无钙化组相比,差异具有统计学意义($P<0.05$)。这一结果提示微钙化的出现与 CerbB-2 的阳性表达有关,超声发现微钙化时常提示肿瘤的侵袭性强,预后不良。

3.6 肿瘤血供

肿瘤血管的生成早于肿瘤形态学的改变,是肿瘤发生、发展的重要条件。超声检查提示乳腺癌的血供情况有助于判断肿瘤的侵袭性及患者的预后[15]。本研究中,彩色多普勒显示乳腺癌以Ⅱ~Ⅲ级血流为主,且在血流丰富(Ⅱ~Ⅲ级血流)的乳腺癌中,ER、PR 阳性表达率(64.5%,59.7%)均高于乏血供(0~Ⅰ级血流)组(50.0%,53.1%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。超声发现乳腺癌中血流丰富者 CerbB-2 的阳性表达较高,且与乏血供者相比差异有统计学意义($P<0.05$)。乳腺癌肿瘤细胞的生长、侵袭和转移与其血管的形成密切相关,当恶性肿瘤细胞迅速生长时,必有丰富的血管为其提供营养。这也表明 CerbB-2 阳性表达率越高,肿瘤的预后越差。

3.7 淋巴结

乳腺癌淋巴结转移超声声像图一般表现为淋巴结呈类圆形或馒头状低回声结节,髓质回声消失,整个淋巴结被膜不光整,皮质厚薄不均,典型“肾形”结构不清或消失,中晚期时淋巴结多融合,部分内部有液化或钙化,发生淋巴结转移者多提示肿瘤恶性度高,预后差[16-17]。本研究发生淋巴结转移组中 ER 阴性表达和 PR 阴性表达均明显高于无淋巴结转移组($P<0.05$),与 ER、PR 低表达提示肿瘤恶性度较高相符合。且在淋巴结转移组中,CerbB-2 阳性表达率高于未发生淋巴结转移组,二者差异有统计学意义($P<0.05$),与病理显示 CerbB-2 高表达提示肿瘤恶性程度高,内分泌治疗反应差,易分化及存活期短相一致。

在一些无全面实验室检查功能的医院或地区,超声在预测乳腺癌恶性程度及指导治疗和判断预后方面起重要作用。同时,超声具有价格低廉,易操作性及无创性等优点,是一种被临床广泛使用的影像学检查方法,且随着超声技术的不断提高,超声在乳腺疾病的诊治过程中发挥着越来越重要的作用,同时大大提高了临床乳腺疾病穿刺阳性率。本研究结果也揭示了超声作为诊断乳腺疾病的首选影像学检查方法对乳腺癌患者预后评估的可行性,为乳腺癌的临床预处理及疾病的生物学行为和患者预后提供一定的参考。

本研究也存在一定的局限性。首先,本研究中样本量不是足够大,数据的统计学意义可能不充分。这就需要一个大样本量的研究进一步证实本研究的结果。其次,本研究中,因临床中原位癌的发生率较低,故浸润性癌与原位癌未分开讨论其超声表现与分子生物指标之间的关系,同时,有研究证实乳腺癌患者的年龄对分子生物学的表达水平存在一定的影响[18-19],本研究未考虑患者年龄大小这一影响因素。

综上所述,乳腺癌的超声声像图表现与其生物学行为及其调控基因的表达等密切相关,通过对乳腺癌声像图特征的分析,可对乳腺癌的生物学行为及临床预处理和判断患者预后等提供依据。诚然,影像学检查与病理及分子生物学检查之间存在一定的差距,本研究仅为初步探索,我们仍需进行更深入的研究,将超声在乳腺癌诊断与治疗上的优势发挥到极致。

参考文献:

[1] Jemal A, Bray F, Center M M, *et al*. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90. DOI:10.3322/caac.20107

[2] 周建桥, 詹维伟. 超声乳腺影像报告数据系统及其解读[J]. 中华医学超声杂志:电子版, 2011, 8(6): 1332-1341. DOI:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2011.06.029

[3] Kim S H, Seo B K, 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. DOI:10.1080/02841860801971413

[4] Adler D D, Carson P L, Rubin J M, *et al*. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings[J]. Ultrasound Med Biol, 1990, 16(6): 553-559.

[5] Lakhani S R, Ellis I O, Schnitee S J, *et al*. World Health Organisation classification of tumors of the breast[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2012.

[6] 张保宁. 恶性肿瘤标准化、规范化诊治丛书-乳腺癌分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 24.

[7] 陈亚民, 宋蔚青. 乳腺癌相关生物学预后因子的研究进展[J]. 现代肿瘤学, 2011, 19(10): 2107-2109. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2011.10.68

[8] Mirmalek S A, Elhamkani F, Tabatabaee S A S, *et al*. Introduction of HER-2 and a short review on its role in prognosis and treatment of breast cancer[J]. Galen Medical Journal, 2014, 3(3): 132-144.

[9] Gazinska P, Grigoriadis A, Brown J P, *et al*. Comparison of basal-like triple-negative breast cancer defined by morphology, immunohistochemistry and transcriptional profiles[J]. Mod Pathol, 2013, 26(7): 955-966. DOI:10.1038/modpathol.2012.244

[10] Zhou Y. Ultrasound diagnosis of breast cancer[J]. J Med Imaging Health Inf, 2013, 3(2): 157-170.

[11] 曾红艳, 曹永政, 彭格红, 等. 乳腺癌超声征象与ER、PR、C-erbB-2表达的相关性研究[J]. 中国医学影像技术, 2007, 23(12): 1827-1830.

[12] 王怡, 费小春, 周庆华, 等. 乳腺癌超声BI-RADS与ER、PR、CerbB-2的相关性分析[J]. 中国超声医学杂志, 2013, 29(2): 123-126. DOI:10.3969/j.issn.1002-0101.2013.02.010

[13] 陈菲, 李玉宏, 吴凤霞. 乳腺癌超声特征及其与ER、PR、C-erbB-2表达关系及临床意义[J]. 中国医学工程, 2012, 20(5): 28-29,31.

[14] Irshad A, Leddy R, Pisano E, *et al*. Assessing the role of ultrasound in predicting the biological behavior of breast cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 200(2): 284-290. DOI:10.2214/AJR.12.8781

[15] 邹璐璐, 周军. 乳腺肿瘤血供的超声评价方法及研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2013(10): 795-797. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2013.10.021

[16] Lee B, Lim A K, Krell J *et al*. The efficacy of axillary ultrasound in the detection of nodal metastasis in breast cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 200(3): W314-W320. DOI:10.2214/AJR.12.9032

[17] Hatoum H A, Jamali F R, El-Saghir N S, *et al*. Ratio between positive lymph nodes and total excised axillary lymph nodes as an independent prognostic factor for overall survival in patients with nonmetastatic lymph node-positive breast cancer[J]. Indian J Surg Oncol, 2010, 1(4): 305-312.

[18] Aho M, Irshad A, Ackerman S J, *et al*. Correlation of sonographic features of invasive ductal mammary carcinoma with age, tumor grade, and hormone-receptor status[J]. J Clin Ultrasound, 2013, 41(1): 10-17. DOI:10.1002/jcu.21990

[19] Tang J, Wu C C, Xie Z M, *et al*. Comparison of clinical features and treatment outcome of breast cancers in young and elderly Chinese patients[J]. Breast Care (Basel), 2011, 6(6): 435-440. DOI:10.1159/000332593

(**收稿**:2015-05-06;**修回**:2015-06-26)

(编辑 栾 嘉)