

Ultrasonographic features of different molecular subtypes of no specific type invasive breast carcinoma

GUO Yuying, PEI Shufang*, LIU Juanjuan, WU Lisang, XIAO Meihua
(Department of Ultrasound, Guangdong Academy of Medical Sciences,
Guangdong General Hospital, Guangzhou 510080, China)

[Abstract] **Objective** To explore the ultrasonographic features of different molecular subtypes of no specific type invasive breast carcinoma. **Methods** According to immunohistochemical results, 193 patients with no specific type invasive breast carcinoma were divided into 4 molecular subtypes, i. e. Luminal A-like type ($n=46$), Luminal B-like type ($n=98$), HER-2 expression type ($n=22$) and basal-like type ($n=27$). The ultrasonographic features of the 4 molecular subtypes breast carcinoma were retrospectively analyzed, including the shape, edge, direction, internal echo, rear echo change, calcification, blood flow, tumor sizes, histopathological grade and lymph node metastasis. **Results** There was no statistically significant difference in the tumor sizes (<2 cm, $2-3$ cm, ≥ 3 cm) nor lymph node metastasis (with or without) among them (both $P>0.05$), but in the histopathological grade (grade I, II, III), there was a statistically significant difference ($P<0.01$). Totally 6 ultrasonographic features (shape, edge, direction, internal echo, rear echo change and calcification) had statistically significant differences among 4 subtypes (all $P<0.01$), while the blood flow had no statistically significant difference ($P=0.16$). **Conclusion** The ultrasonographic features of different molecular subtypes of no specific type invasive breast carcinoma have certain characteristics. The difference of ultrasonographic features is limited between Luminal A-like and Luminal B-like types, which may bring difficulties for differential diagnosis.

[Keywords] breast neoplasms; invasive carcinoma of no specific type; molecular subtype; ultrasonography

DOI:10.13929/j.1003-3289.201806134

不同分子亚型非特殊型浸润性乳腺癌超声特征

郭玉萍, 裴书芳*, 刘娟娟, 吴丽桑, 肖美华

(广东省医学科学院 广东省人民医院超声科, 广东 广州 510080)

[摘要] **目的** 探讨不同分子亚型非特殊型浸润性乳腺癌的超声特征。**方法** 根据免疫组化结果, 将经病理证实的 193 例非特殊型浸润性乳腺癌患者分 Luminal A-like 型($n=46$)、Luminal B-like 型($n=98$)、HER-2 过表达型($n=22$)和基底样型($n=27$)4 种分子亚型。回顾性分析 4 种分子亚型乳腺癌的超声特征, 包括肿块形状、边缘、方向、内部回声、后方回声、钙化、血流及肿瘤大小、病理分级及淋巴结转移情况。**结果** 193 例非特殊型浸润性乳腺癌, 4 种分子亚型间, 肿块大小(<2 cm、 $2\sim 3$ cm、 ≥ 3 cm)和淋巴结转移(有、无)差异均无统计学意义(P 均 >0.05), 病理分级(I、II、III级)差异有统计学意义($P<0.01$)。4 种分子亚型间 6 个超声征象(形状、边缘、方向、内部回声、后方回声、钙化)差异有统计学意义(P 均 <0.01), 血流差异无统计学意义($P=0.16$)。**结论** 不同分子亚型的非特殊类型浸润性乳腺癌超声表现有其特征性, Luminal A-like 型与 Luminal B-like 型超声声像图表现差异较小, 鉴别有一定困难。

[基金项目] 广东省医学科学技术研究基金(A2018348)。

[第一作者] 郭玉萍(1976—), 女, 广东惠州人, 学士, 副主任医师。研究方向: 小器官超声诊断。E-mail: guoyop0752@163.com

[通信作者] 裴书芳, 广东省医学科学院 广东省人民医院超声科, 510080。E-mail: peishufang2008@163.com

[收稿日期] 2018-06-26 **[修回日期]** 2018-10-25

[关键词] 乳腺肿瘤;非特殊型浸润性癌;分子分型;超声检查

[中图分类号] R737.9; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2019)01-0082-04

乳腺癌是一类分子水平高度异质性的恶性肿瘤,不同分子亚型乳腺癌的生物学特征、临床治疗和预后差异显著。既往曾有针对不同分子分型乳腺癌影像学特征的研究^[1-3],但于同一病理组织类型下进行分子分型比较的研究较少。本研究选取乳腺癌中最常见的病理类型——非特殊型浸润性乳腺癌,比较不同分子分型间超声特征的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 1 月—2017 年 12 月于本院经病理确诊为非特殊型浸润性乳腺癌 193 例患者的临床资料,均为女性,年龄 26~82 岁,平均(51.7±10.3)岁。排除缺乏免疫组化结果或免疫组化分型不明确者、超声检查前已接受肿块穿刺活检或抗肿瘤治疗者,以及术前超声检查时间距离肿块穿刺活检或肿块切除术>2 周者。

1.2 仪器与方法 采用 Hitachi HI Vision Preirus 超声诊断仪,线阵探头 EUP-L74M,频率 6~13 MHz。检查时嘱患者仰卧,双臂上举,充分暴露双侧乳腺,必要时取侧卧位。以乳头为中心对乳腺行轮辐状扫查,检查时探头扫查断面互相覆盖,使无检查盲区,扫查区域还包括乳晕、腋下、胸骨旁及锁骨上下区域。由 2 名从事乳腺超声诊断工作 5 年以上的医师以盲法共同观察图像,出现分歧经讨论后达成一致。超声观察内容参照乳腺成像报告及数据分析系统(breast imaging report and data analysis system, BI-RADS)^[4],包括肿块大小、形状、方向、边缘、内部回声、后方回声、钙化、血流,以及乳腺肿块周围组织改变、乳腺区域淋巴结的变化。肿瘤最大径测量方法:根据肿块边缘不同情况,边缘清晰时仅测量肿块部分;边缘呈微小分叶、成角或细毛刺时应将肿块及微小分叶、成角或细毛刺一并测量;弥漫生长的肿块则尽量使肿块全貌整体显现后测量;多灶性肿块选择最显著的肿块进行测量。肿块血流程度分为血流丰富、少血流和无血流 3 类^[5]。超声发现淋巴结且符合以下条件之一者视为可疑转移性淋巴结^[6]:①淋巴结呈球形或圆形;②淋巴门消失;③皮质偏心性增厚,最大厚度≥3 mm;④髓质变薄;⑤血供呈周边型、紊乱的中央型或混合型。

1.3 乳腺癌分子分型和病理分级 采用免疫组化 Envision 法检测病理标本雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor,

PR)表达,采用免疫组化法和荧光原位杂交法检测人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)表达。根据 2013 年 St Gallen 国际乳腺癌治疗专家共识^[7],将乳腺癌分 4 个亚型:Luminal A-like 型,ER 和 PR(+),HER-2(-),Ki-67 低表达(指数<14%);Luminal B-like 型,ER 和/或 PR(+),HER-2(±),Ki-67 高表达(指数≥14%);HER-2 过表达型,ER 和 PR(-),HER-2(+);基底样型,ER 和 PR(-),HER-2(-)。

病理分级采用 Elston-Ellis 分级法,分为 I、II、III 级。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计分析软件。计数资料比较采用 χ^2 检验;4 组间比较采用行×列表 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义;两两比较采用四格表或行×列表 χ^2 检验,根据比较次数调整检验水准, $P<0.0083$ 为差异有统计学意义。

2 结果

193 例非特殊型浸润性乳腺癌患者中,Luminal A-like 型 46 例(46/193,23.83%),Luminal B-like 型 98 例(98/193,50.78%),HER-2 过表达型 22 例(22/193,11.40%),基底样型 27 例(27/193,13.99%)。

2.1 肿瘤一般情况比较 4 种分子亚型间,肿块最大径和淋巴结转移总体差异无统计学意义(P 均>0.05);病理组织学分级总体差异有统计学意义($P<0.01$),基底样型组织学恶性最高,分级以 III 级为主,Luminal A-like 型以 I 和 II 级为主,见表 1。193 例中,术前超声诊断淋巴结转移 89 例,术后病理诊断淋巴结转移 57 例,超声诊断淋巴结转移的敏感度为 100%(57/57),特异度为 76.47%(104/136)。

2.2 肿瘤超声特征比较 4 种分子亚型乳腺癌之间,肿块形状、边缘、方向、内部回声、后方回声、钙化差异均有统计学意义(P 均<0.01),见表 2、图 1~4。组间两两比较显示,基底样型有 5 个超声征象(形状、边缘、方向、内部回声、后方回声)与 Luminal A-like 型差异有统计学意义(P 均<0.0083);4 个征象(形状、边缘、内部回声、后方回声)与 Luminal B-like 型差异有统计学意义(P 均<0.0083);2 个征象(内部回声、钙化)与 HER-2 过表达型差异有统计学意义(P 均<0.0083)。HER-2 过表达型有 3 个征象(形状、边缘、钙化)与 Luminal B-like 型差异有统计学意义(P 均<0.0083),

表 1 非特殊型浸润性乳腺癌不同分子亚型间一般情况比较(例)

分子亚型	肿块最大径			病理分级			淋巴结转移	
	<2 cm	2~3 cm	≥3 cm	I	II	III	有	无
Luminal A-like 型 (n=46)	6	28	12	14	32	0	10	36
Luminal B-like 型 (n=98)	14	36	48	0	60	38	31	67
HER-2 过表达型 (n=22)	3	6	13	0	16	6	6	16
基底样型 (n=27)	3	13	11	0	9	18	10	17
χ^2 值	11.07			83.83			2.34	
P 值	0.09			<0.01			0.51	

表 2 非特殊型浸润性乳腺癌不同分子亚型间超声特征比较(例)

分子亚型	形状		边缘		方向		内部回声	
	椭圆/圆形	不规则形	清楚	模糊/针刺状	平行	非平行	低/等	稍强
Luminal A-like 型 (n=46)	8	38	14	32	22	24	40	6
Luminal B-like 型 (n=98)	6	92	20	78	88	10	94	4
HER-2 过表达型 (n=22)	8	14	14	8	16	6	20	2
基底样型 (n=27)	20	7	24	3	24	3	5	22
χ^2 值	60.75		50.13		34.26		71.37	
P 值	<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	

分子亚型	后方回声			钙化			血流	
	衰减	增强	无变化	有	无	无	少	多
Luminal A-like 型 (n=46)	10	12	24	14	32	6	16	24
Luminal B-like 型 (n=98)	6	40	52	38	60	18	34	46
HER-2 过表达型 (n=22)	2	4	16	16	6	6	6	10
基底样型 (n=27)	2	21	4	4	23	11	6	10
χ^2 值	31.50			18.66			9.18	
P 值	<0.01			<0.01			0.16	

1 个征象(钙化)与 Luminal A-like 型差异有统计学意义($P=0.001$)。Luminal A-like 型与 Luminal B-like 型之间仅 1 个征象(方向)差异有统计学意义($P<0.001$)。

3 讨论

病理组织改变是影像学表现的基础,只有对同一病理类型的乳腺癌进行分子分型的比较,才能避免不同病理组织类型影像学差异的干扰,较准确地判断肿瘤分子生物学因素与影像学表现之间是否存在相关性。

本组 193 例非特殊型浸润性乳腺癌中,Luminal A-like 型、Luminal B-like 型、HER-2 过表达型、基底样型分别占 23.83%、50.78%、11.40%、13.99%,其中腔面型(包括 Luminal A-like 型和 Luminal B-like 型)最为常见。在本研究观察的 7 个超声征象(形状、边缘、方向、内部回声、后方回声、钙化、血流)中,Luminal A-like 型与 Luminal B-like 型差异性并不明显,仅有 1 个征象(肿瘤方向)差异有统计学意义,超声区分二者有一定难度。腔面型及 HER-2 过表达型肿

块超声特征多表现为典型乳腺癌肿块特征(形状不规则、边缘模糊、针刺状、内部低回声、微小钙化等),肿块内部血流可为少血流或多血流,血流丰富者常为较大肿块(≥ 3 cm),与腔面型相比,HER-2 过表达型肿块内部微小钙化更为常见。在 4 种分子亚型中,基底样型与另外 3 种亚型超声图像特征差异性最大。基底样型乳腺癌被认为是一种独立的临床病理类型,其病理组织学分级在 4 种亚型中恶性度最高,虽具有乳腺癌的一般浸润性生长的特征,但声像图多表现为非典型乳腺癌肿块特征:形状呈椭圆形或微分叶状,边缘清楚,内部低或等或稍强回声、较均匀一致,微钙化少见。本研究所得结果与 Wojcinski 等^[8-9]的报道一致。血流较丰富的基底样型乳腺癌易发生淋巴结转移,甚至在肿块较小即发生转移;本组 10 例基底样型乳腺癌伴有淋巴结转移,6 例肿块内部为多血流,6 例肿块最大径 < 3 cm,其中 2 例 < 2 cm。王琰娟等^[10]认为基底样型淋巴结转移率低于 Luminal B-like 型及 HER-2 过表达型,而本研究结果显示基底样型乳腺癌淋巴结转移与其他 3 种分子亚型差异无统计学意义($P=0.51$),分析

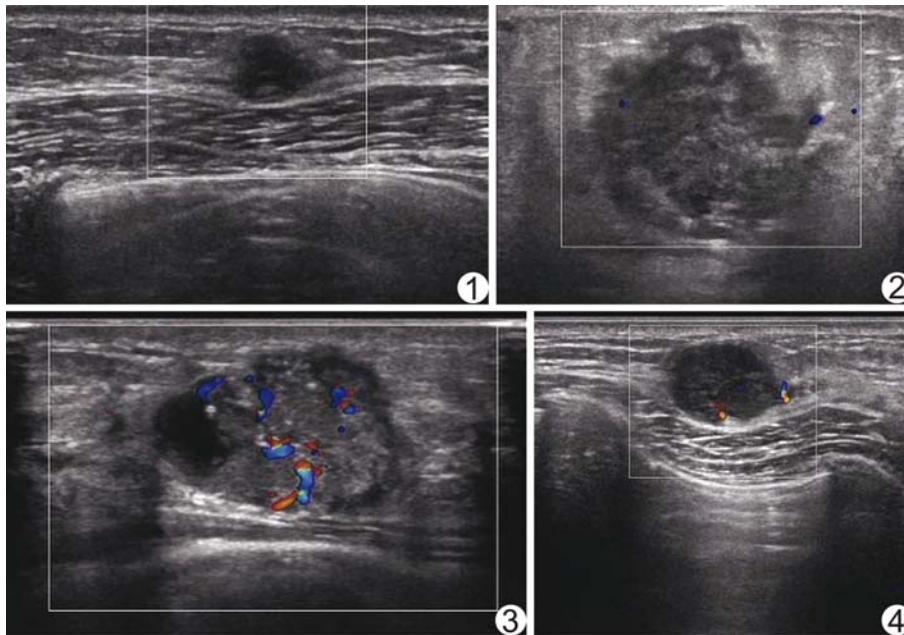


图 1 患者 44 岁, 右侧乳腺非特殊类型浸润性癌, Luminal A-like 型 声像图示圆形低回声肿块, 边缘模糊, 后方回声无改变, 无血流 图 2 患者 59 岁, 左侧乳腺非特殊类型浸润性癌, Luminal B-like 型 声像图示不规则形肿块, 边缘毛刺状, 内部不均匀低回声, 少血流 图 3 患者 32 岁, 左侧乳腺非特殊类型浸润性癌, HER-2 过表达型 声像图示形态不规则肿块, 边缘模糊, 内部不均匀低回声, 可见较多微小钙化, 内部多血流, 后方回声增强 图 4 患者 45 岁, 左侧乳腺非特殊类型浸润性癌, 基底样型 声像图示椭圆形肿块, 边缘清楚, 内部均匀低回声, 少血流, 后方回声增强

原因为:①部分髓样癌的基因表达也是基底样型, 本研究只针对非特殊型浸润性癌, 剔除了预后较好的髓样癌;②本研究部分患者于超声检查后、择期手术前接受新辅助化疗, 有效化疗使淋巴结术后病理转阴。

本研究观察的 7 个超声征象中, 6 个(形状、边缘、方向、内部回声、后方回声、钙化)在 4 种分子类型之间总体差异有统计学意义, 且根据肿块内部血流情况并不能很好地区分 4 种亚型, 这与陈慧琪等^[3,11]的研究结果不一致, 但与朱庆莉等^[5]研究结果相符, 后者认为肿块血流丰富程度与肿块的大小、分化程度相关, 与免疫组化标志物的表达无关。许萍等^[12]认为乳腺癌高度浸润性肿块由于浸润性快速增长, 致局部血供障碍、甚至坏死, 亦无血流检出, 提示相当一部分乳腺癌肿块的血流并不丰富。

本研究亦存在一些不足之处:①部分患者经新辅助化疗后淋巴结转阴, 降低了超声的诊断特异度, 给数据分析带来偏倚;②样本量有限, 特别是 HER-2 过表达型例数较少。

总之, 不同分子亚型的非特殊类型浸润性乳腺癌超声表现具有特征性, 超声表现与分子免疫学指标有

关, 通过超声特征判断所属分子亚型, 对指导临床治疗乳腺癌具有一定价值。

[参考文献]

[1] 赵莉芸, 周纯武, 张仁知, 等. 动态增强 MRI 定量参数与乳腺癌分子亚型的关系. 中国医学影像技术, 2013, 29(7):1126-1130.

[2] Filiz C, Kezban NP, Cetin O, et al. The role of ultrasonographic findings to predict molecular subtype histologic grade, and hormone receptor status of breast cancer. Diagn Interv Radiol, 2015, 21(6):448-453.

[3] 陈慧琪, 郭顺华, 过新民. 乳腺癌超声征象与分子分型相关性分析. 中国超声医学杂志, 2015, 31(6):498-500.

[4] 周建桥, 詹维伟. 超声乳腺影像报告数据系统及其解读. 中华医学超声杂志(电子版), 2011, 8(6):1332-1341.

[5] 朱庆莉, 姜玉新, 孙强, 等. 乳腺癌彩色多普勒血流显像的多因素分析. 中华超声影像学杂志, 2006, 15(2):109-113.

[6] Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, et al. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: A systematic review. AJR Am J Roentgenol, 2006, 186(5):1342-1348.

[7] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol, 2013, 24(9):2206-2223.

[8] Wojcinski S, Soliman AA, Schmidt J, et al. Sonographic features of triple-negative and non-triple-negative breast cancer. J Ultrasound Med, 2012, 31(10):1531-1541.

[9] Du HY, Lin BR, Huang DP. Ultrasonographic findings of triple-negative breast cancer. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6):10040-10043.

[10] 王琰娟, 米成嵘, 王文. 经皮下注射超声造影剂对不同分子分型乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断价值. 中国超声医学杂志, 2013, 29(10):890-893.

[11] 钱超文, 徐栋, 边晔萍, 等. 乳腺癌彩色多普勒超声显像与 ER、PR、CerbB-2 的表达及意义. 中国肿瘤, 2005, 14(5):339-341.

[12] 许萍, 王文平, 秦茜森, 等. 乳腺肿块超声血流显示的影响因素及其良恶性诊断价值. 中国医学影像技术, 2006, 22(2):248-250.