

# 乳腺浸润性导管癌不同分子亚型与其超声特征的相关性研究

陈 香<sup>1</sup>, 马新群<sup>2</sup>

(1.南通市妇幼保健院超声诊断科, 江苏 南通 226006;

2.南通瑞慈医院超声科, 江苏 南通 226000)

**摘要:**目的 分析乳腺浸润性导管癌不同分子亚型与超声特征的相关性。方法 选取 2018 年 5 月-2021 年 5 月南通瑞慈医院诊治的 38 例乳腺浸润性导管癌患者为研究对象, 分析乳腺癌不同分子亚型间一般情况及超声征象。结果 138 例浸润性乳腺导管癌患者中 Luminal A-like 型 33 例 (23.91%)、Luminal B-like 型 68 例 (49.27%)、HER-2 过表达型 17 例 (12.31%)、三阴性 20 例 (14.49%)。浸润性乳腺导管癌不同亚型间肿块最大直径、是否淋巴结转移比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 浸润性乳腺导管癌不同亚型间组织学分级比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 浸润性乳腺导管癌不同亚型间肿块血流比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 浸润性乳腺导管癌不同亚型间肿块形状、边缘、方向、内部回声、后方回声、钙化比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。结论 Luminal A-like 型、Luminal B-like 型、三阴性和 HER-2 过表达型 4 种分子亚型的乳腺浸润性导管癌都有其特征性超声图像表现, 这些超声特征可为乳腺浸润性导管癌的分型诊断、临床治疗及预后提供重要参考。

**关键词:** 乳腺浸润性导管癌; 分子分型; 超声征象

中图分类号: R737.9; R445.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.13.045

文章编号: 1006-1959(2022)13-0179-04

## Correlation Between Different Molecular Subtypes of Breast Invasive Ductal Carcinoma and Their Ultrasonic Features

CHEN Xiang<sup>1</sup>, MA Xin-qun<sup>2</sup>

(1.Department of Ultrasonic Diagnosis, Nantong Maternal and Child Health Care Hospital, Nantong 226006, Jiangsu, China;

2.Department of Ultrasound, Nantong Rich Hospital, Nantong 226000, Jiangsu, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the correlation between different molecular subtypes of breast invasive ductal carcinoma and ultrasonic characteristics. **Methods** From May 2018 to May 2021, 38 patients with breast invasive ductal carcinoma treated in Nantong Rich Hospital were selected as the study subjects. The general situation and ultrasonic signs of different molecular subtypes of breast cancer were analyzed. **Results** Among 138 cases of invasive breast ductal carcinoma, 33 cases (23.91%) were Luminal A-like, 68 cases (49.27%) were Luminal B-like, 17 cases (12.31%) were HER-2 overexpression, and 20 cases (14.49%) were triple negative. There was no significant difference in the maximum diameter and lymph node metastasis between different subtypes of breast invasive ductal carcinoma ( $P>0.05$ ). There was significant difference in histological grade among different subtypes of breast invasive ductal carcinoma ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in tumor blood flow among different subtypes of breast invasive ductal carcinoma ( $P>0.05$ ). There were statistically significant differences in the shape, edge, direction, internal echo, rear echo, and calcification of the masses among different subtypes of breast invasive ductal carcinoma ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The four molecular subtypes of breast invasive ductal carcinoma, Luminal A-like, Luminal B-like, triple negative and HER-2 overexpression, have their characteristic ultrasound images, which can provide important reference for the diagnosis, clinical treatment and prognosis of breast invasive ductal carcinoma.

**Key words:** Breast invasive ductal carcinoma; Molecular classification; Ultrasonic signs

据报道<sup>[1]</sup>, 2020 年全球女性乳腺癌新增病例数达 226 万, 超过新增病例数为 221 万的肺癌成为全球第一大癌症; 而我国女性乳腺癌新增病例数为 42 万, 是全球女性乳腺癌新增病例数最多的国家, 且乳腺癌已成为我国女性第一大癌症<sup>[2]</sup>。乳腺癌的 5 年生存率与疾病的发展阶段密切相关, 未发生远处转移的乳腺癌的生存率约为 90%, 有远处转移的乳腺癌的生存率低于 30%<sup>[3]</sup>。乳腺癌的高死亡率主要原因是晚期诊断和延迟治疗, 因此乳腺癌治疗效果和患者预后的关键是早期诊断和及时治疗。乳腺浸润性导管癌是乳腺癌中最常见的病理类型, 可分为四种分子亚型, 分别为 Luminal A-like 型、Luminal

B-like 型、HER-2 过表达型和三阴性乳腺癌, 不同亚型的乳腺癌均与疾病进展趋势相关<sup>[4]</sup>, 主要是由于这些亚型的乳腺癌具有不同的行为侵袭性, 其次是多种病理学特征, 而这些特征可使用超声获取。超声影像技术是一种安全、无创且成本低廉的检查方法, 已广泛用于诊断和筛查侵袭性乳腺癌。有研究显示<sup>[5]</sup>, 超声诊断的敏感性和特异性分别为 80.1% 和 88.4%, 其可将浸润性乳腺癌与良性病变区分开。然而, 超声区分乳腺癌亚型的相关报道较少, 基于此, 本研究回顾性分析浸润性乳腺导管癌的临床表现和病理特征及其超声特征, 旨在探讨超声特征与乳腺癌亚型之间的相关性, 以期为进一步诊断和早期治疗浸润性乳腺导管癌提供参考。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 5 月-2021 年 5 月南通瑞慈医院治疗的 138 例浸润性乳腺导管癌患者为研

作者简介: 陈香 (1983.11-), 女, 江苏淮安人, 本科, 副主任医师, 主要从事乳腺及妇产科超声的研究

究对象,均为女性,年龄25~83岁,平均年龄(50.12±11.32)岁。纳入标准:①均经手术病理证实;②手术前2周内在我院行乳腺超声检查。排除标准:①影像学资料不完整或者缺少免疫组化结果;②在进行超声检查之前已进行抗肿瘤治疗者或已做过肿块穿刺活检者;③肿块切除或穿刺活检术离超声检查时间大于2周的乳腺癌患者。本研究患者知情同意,并签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用GE VOLUSON E8超声机器,频率6~13 MHz。线阵探头EUP-L74M,患者取仰卧位,必要时取侧卧位,为充分暴露乳腺,尽可能外展上臂,以乳头为中心对乳腺行轮辐状扫查,检查时尽可能避免检查盲区,检查区域同时包括乳晕、胸骨旁、锁骨上下淋巴结及腋下区域。根据乳腺成像报告及分析系统,观察肿块大小、边缘、内部及后方回声、方向、形状、钙化情况、血流情况及周边组织改变。血流分级采用Adler法,分为0级:无血流;1级:最低血流量(1~2点状信号或短线状信号);2级:中等血流(3~4个点状信号或1个血管,其长度大于病变半径);3级:明显血流(3个或更多血管)。所有病例声像图由2名超声科主治医师共同观察,有异议时经讨论达成一致。

1.3 浸润性乳腺导管癌分子分型和病理分级 手术切除的所有肿瘤固定于福尔马林中,石蜡包埋,并切成4 μm切片进行HE染色,根据美国临床肿瘤学会指南,ER或PR阳性的肿瘤定义为ER或PR阳性的≥1%肿瘤细胞。HER-2表达分为4个级别:0、+、++和+++。0和+被定义为HER-2阴性,+++被定义为HER2阳性,而++被定义为不确定。对于HER2++组,使用荧光原位杂交进行进一步明确诊断。将乳腺癌分4个亚型:HER-2(-)、PR和ER(+),低表达的Ki-67(指数<14%)为Luminal A-like型;HER-2(±)、PR和/或E(+),高表达的Ki-67(指数≥14%)为Luminal B-like型;HER-2(+),PR和ER(-)为HER-2过表达型;HER-2(-)、PR和E(-)

为三阴性,其病理分级采用Elston-Ellis分级法,分为I、II和III级。

1.4 统计学方法 采用统计学软件SPSS 19.0处理数据,计数资料以[n(%)]示,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 肿瘤一般情况比较 138例浸润性乳腺导管癌患者中Luminal A-like型33例(23.91%)、Luminal B-like型68例(49.27%)、HER-2过表达型17例(12.31%)、三阴性20例(14.49%)。浸润性乳腺导管癌不同亚型间肿块最大直径、是否淋巴结转移比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );浸润性乳腺导管癌不同亚型间组织学分级比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中其中恶性最高的是三阴性,以III级为主,而Luminal A-like型病理学分级是以I、II级为主,见表1。138例浸润性乳腺导管癌患者中63例患者术前由超声明确诊断,41例患者术后病理明确诊断,超声诊断淋巴结转移的敏感度为100.00%。

2.2 浸润性导管癌超声特点比较 浸润性乳腺导管癌不同亚型间肿块血流比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );浸润性乳腺导管癌不同亚型间肿块形状、边缘、方向、内部回声、后方回声、钙化比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中三阴性与Luminal A-like型肿块边缘、内部回声、后方回声、形状、方向比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Luminal B-like型与HER-2过表达型肿块边缘、形状、钙化比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Luminal A-like型与HER-2过表达型肿块钙化比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );三阴性与Luminal B-like型肿块边缘、内部回声、后方回声、形状比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );HER-2过表达型与三阴性肿块钙化、内部回声比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Luminal A-like型与Luminal B-like型肿块方向比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。4种不同分子亚型浸润性乳腺导管癌的超声图像见图1。

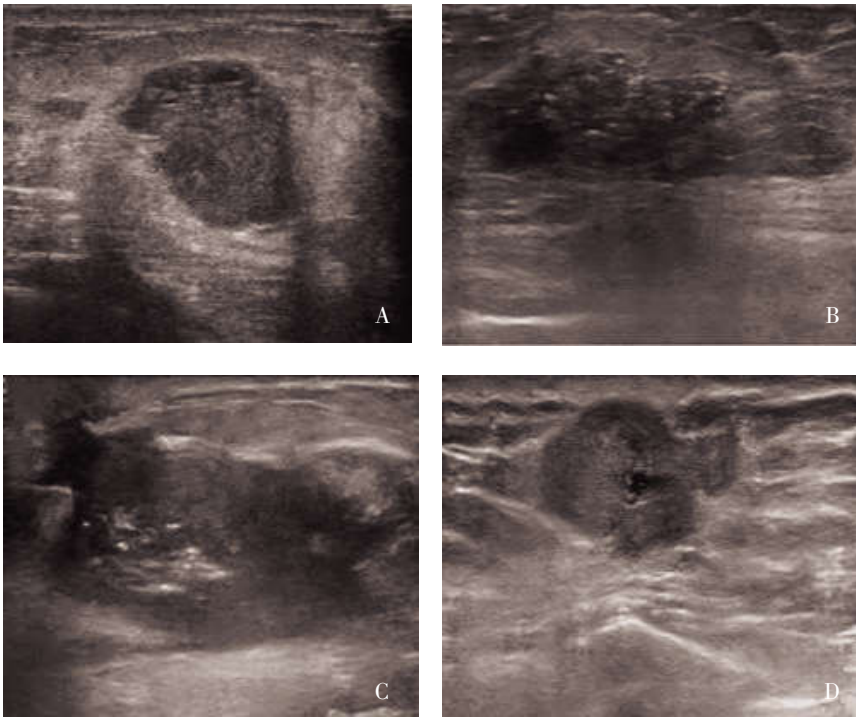
表1 浸润性乳腺导管癌不同亚型间一般情况比较(n)

分子亚型	n	肿块最大直径(cm)		组织学分级			是否淋巴结转移	
		<2	≥2	I	II	III	是	否
Luminal A-like型	33	12	21	16	16	1	7	26
Luminal B-like型	68	27	41	8	47	13	21	47
HER-2过表达型	17	4	13	1	11	5	5	12
三阴性	20	8	12	0	11	9	7	12
$\chi^2$		1.621		36.662			1.649	
P		0.654		0.000			0.648	

表 2 浸润性乳腺导管癌不同分子亚型间超声征象比较 (n)

分子亚型	n	形状		边缘		方向		内部回声	
		圆形/椭圆形	不规则形	清楚	模糊	平行	不平行	低或等回声	稍强回声
Luminal A-like 型	33	6	27	10	23	16	17	27	6
Luminal B-like 型	68	4	64	13	55	61	7	65	3
HER-2 过表达型	17	6	11	10	7	12	5	15	2
三阴型	20	15	5	18	2	18	2	4	16
$\chi^2$		44.381		37.556		24.027		57.036	
P		0.000		0.000		0.000		0.000	

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	7	8	18	10	23	4	11	18
Luminal B-like 型	4	27	37	26	42	12	23	33
HER-2 过表达型	2	3	12	12	5	5	5	7
三阴型	1	15	4	3	17	8	4	8
$\chi^2$		21.635			13.066		7.363	
P		0.001			0.005		0.288	



注:A:52 岁的 Luminal A-like 型乳腺癌患者,超声检查示肿瘤呈不规则形状且界限分明,后方回声无改变;B:58 岁的 Luminal B-like 型乳腺癌患者,超声检查示肿瘤呈不规则形状,边缘模糊,微钙化,后方无回声;C:55 岁的 HER-2 乳腺癌患者,超声检查示肿瘤呈不规则形状,边缘模糊,并有微钙化;D:47 岁的三阴型乳腺癌患者,超声检查示肿瘤呈不规则形状,边界清楚,内部回声不均

图 1 4 种不同分子亚型浸润性乳腺导管癌的超声图像

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的癌症,且近年来呈年轻化趋势,严重危害女性健康<sup>[6,7]</sup>。积极采取有效措施控制其发展及提高生存率是临床研究的重点,而提高乳腺癌患者生存率的关键是早诊断、早治疗<sup>[8-10]</sup>。

目前乳腺肿瘤影像学的主要检查方法仍是具有较高的灵敏性及特异性的超声检查。有研究表明<sup>[11-14]</sup>,乳腺癌组织病理发生改变受其生物学行为包括不同基因、细胞表达的影响,从而间接影响超声影像学的表现变化。另有研究表明<sup>[15-17]</sup>,乳腺癌的超声特征与分

子生物学变化及组织病理学变化具有密切相关性。

本研究结果显示,Luminal A-like 型、Luminal B-like 型、HER-2 过表达型、三阴性分别占 23.91%、49.27%、12.31%、14.49%,其中 Luminal A-like 型和 Luminal B-like 型最为常见。此外,Luminal A-like 型与 Luminal B-like 型肿块方向比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而二者肿块形状、方向、内部及后方回声、边缘、血流、钙化 7 个超声征象无明显差异,因此单单依靠超声征象并不能区分这两种类型。HER-2 过表达型、Luminal A-like 型与 Luminal B-like 型肿块超声特征表现主要是边缘模糊、针刺状、形状不规则、微小钙化、内部低回声等,表现为典型乳腺癌肿块特征,血流情况主要表现为多血流或少血流,HER-2 过表达型与 Luminal A-like 型、Luminal B-like 型相比,其肿块内部微小钙化更为常见。三阴性在这四种亚型超声图像特征对比中差异性最大,病理学恶性度最高,其超声特征为形状呈微分叶状或椭圆形,边缘清楚,内部稍强、稍低或等回声比较均匀,少见微钙化,是非典型乳腺癌肿块的特征,但其又具有乳腺癌的浸润性生长的特征,与郭玉萍等<sup>[18]</sup>研究报道一致。本研究中三阴性乳腺导管癌有 7 例伴有淋巴结转移,与其他 3 种分子亚型比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),这与陈洋等<sup>[16]</sup>研究结果一致。超声征象血流情况对区分 4 种分子亚型无统计学意义,而方向、边缘、形状、钙化、内部及后方回声 6 个超声征象对区分四种分子亚型总体有差异,与朱庆莉等<sup>[19]</sup>研究结果一致。乳腺癌的超声特征之一是微钙化,胡仰玲等<sup>[20]</sup>研究发现,HER-2 过表达型与乳腺癌的微钙化关系密切。本研究中三阴性微钙化最少,HER-2 过表达型微钙化最多,与 Huang Z 等<sup>[21]</sup>研究结果一致。本研究不足之处在于样本量有限,特别是 HER-2 过表达型例数较少,需要更大样本量进一步研究。

综上所述,乳腺浸润性导管癌不同分子亚型间都具有一定特征性的征象,这些超声特征可以作为判断区分乳腺导管癌的不同分子亚型的主要依据,对乳腺导管癌的临床治疗和预后具有重要参考作用。

#### 参考文献:

[1]数字乳腺 X 线断层摄影检查技术、诊断规范专家组.数字乳腺 X 线断层摄影检查技术及其诊断应用规范专家共识[J].循证医学,2021,21(3):145-150.  
[2]Dube PN,Sakle NS,Dhawale SA,et al.Synthesis, Biological Investigation and Docking Study of Novel Chromen Derivatives as Anti-Cancer Agents [J].Anticancer Agents Med Chem, 2019,19(9):1150-1160.  
[3]Viale PH.The American Cancer Society's Facts & Figures: 2020 Edition[J].Adv Pract Oncol,2020,11(2):135-136.

[4]Zhe ZA,Ea A,As A,et al.Deep learning for identifying radio-genomic associations in breast cancer [J].Computers in Biology and Medicine,2019,109:85-90.  
[5]Sood R,Rositch AF,Shakoor D,et al.Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally:A Systematic Review and Meta-Analysis[J].Glob Oncol,2019,5:1-17.  
[6]Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424.  
[7]Fahad Ullah M.Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status[J].Adv Exp Med Biol,2019,1152:51-64.  
[8]M Braden A,V Stankowski R,M Engel J,et al.Breast cancer biomarkers: risk assessment, diagnosis, prognosis, prediction of treatment efficacy and toxicity, and recurrence [J].Curr Pharm Des,2014,20(30):4879-4898.  
[9]Fores-Martos J,Cervera-Vidal R,Sierra-Roca J,et al.Circadian PERformance in breast cancer:a germline and somatic genetic study of PER3VNTR polymorphisms and gene co-expression[J].NPJ Breast Cancer,2021,7(1):118.  
[10]Howlader N,Cronin KA,Kurian AW,et al.Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States [J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2018,27 (6):619-626.  
[11]赵瑞华,黄立雪,朱石柱.乳腺癌患者钼靶 X 线征象与组织病理学特点的临床分析[J].中国肿瘤临床与康复,2018,25(8):946-948.  
[12]龚俊杰,王平,徐子金.基于公共数据集的三阴性乳腺癌转录组学分析[J].深圳大学学报(理工版),2021,38(5):517-527.  
[13]王虎霞,薛姗姗,盛薇,等.乳腺癌组织中 HIF-1 $\alpha$  的表达水平及其与肿瘤血管生成相关性研究[J].现代肿瘤医学,2021,29(19):3396-3400.  
[14]刘星,蔺广荣.长链非编码 RNA BANCER 在三阴性乳腺癌中的表达及临床意义[J].锦州医科大学学报,2021,42(4):35-39.  
[15]王爱武,钟碧玲,周扬帆,等.乳腺浸润性导管癌中生物钟基因 NPAS2 的表达及临床病理分析 [J].广东医学,2021,42(7):751-755.  
[16]陈洋,张艳,于瑞娜.乳腺浸润性导管癌的超声特征及其与分子分型的相关性[J].现代肿瘤医学,2020,28(10):1739-1743.  
[17]栾玉爽,李霞,李媛媛,等.不同分子亚型乳腺癌的超声特征[J].中国超声医学杂志,2021,37(5):512-515.  
[18]郭玉萍,裴书芳,刘娟娟,等.不同分子亚型非特殊型浸润性乳腺癌超声特征[J].中国医学影像技术,2019,35(1):82-85.  
[19]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[J].中华超声影像学杂志,2006,15(2):109-112.  
[20]胡仰玲,曾辉,何子龙,等.钙化型乳腺癌的分子分型特点及其预后分析[J].实用医学杂志,2020,36(10):1354-1359.  
[21]Huang Z,Chen L,Wang Y,et al.Molecular markers,pathology,and ultrasound features of invasive breast cancer[J].Clin Imaging,2021,79:85-93.

收稿日期:2021-09-03;修回日期:2021-09-17

编辑/杜帆