

不同分子分型乳腺癌的超声研究进展

喻芬芬, 张玉英

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月10日; 发布日期: 2022年5月17日

摘要

乳腺癌根据免疫组化结果可以分为4种亚型, 即Luminal A型、Luminal B型、HER-2过表达型及三阴性型。乳腺癌分子分型主要通过病理结果来判断, 而不同分子分型乳腺癌在治疗方案及预后存在不同, 早期准确预测乳腺癌的分子亚型对临床指导治疗、改善预后有着重要作用。超声作为一种方便、快捷、价格便宜、可重复的辅助检查在乳腺癌的检查中起着一定作用。本文就不同分子分型乳腺癌的超声研究进展进行综述。

关键词

乳腺癌, 分子分型, 常规超声, 弹性成像, 造影

Advances in Ultrasound Research on Different Molecular Types of Breast Cancer

Fenfen Yu, Yuying Zhang

Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 16th, 2022; accepted: May 10th, 2022; published: May 17th, 2022

Abstract

According to the immunohistochemical results, breast cancer can be divided into four subtypes, namely, Luminal A, Luminal B, HER-2 overexpression and triple negative type. Molecular classification of breast cancer is mainly determined by pathological results, while different molecular classifications of breast cancer have different treatment plans and prognosis. Accurate early prediction of molecular subtypes of breast cancer plays an important role in guiding clinical treatment and improving prognosis. Ultrasound, as a convenient, quick, cheap and repeatable auxiliary examination, plays a certain role in the examination of breast cancer. This paper reviews the progress of ultrasound research on different molecular types of breast cancer.

Keywords

Breast Cancer, Molecular Typing, Conventional Ultrasound, Elastography, Angiography

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌是女性最常见恶性肿瘤之一, 发病率逐年上升[1], 而发病年龄也在逐步年轻化。2011年 St. Gallen 国际乳腺癌研讨会上专家达成共识, 将乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 阳性型、TNBC 型等临床亚型。乳腺癌具有高度异质性, 其间生物学行为、组织形态、临床病理及预后等存在一定差异[2] [3]。Luminal A 型乳腺癌预后较好, 复发率低, 内分泌治疗是其关键的治疗手段, 对化疗不敏感; Luminal B 型又分为 HER-2(+)及 HER-2(-)两组, 预后较差, 复发风险高于 Luminal A 型, 治疗采用内分泌联合化疗, HER-2(+)时再联合抗 HER-2 治疗; HER-2 过表达型乳腺癌恶性程度较高, 转移较早且复发率较高, 治疗采用化疗联合抗 HER-2 治疗; 三阴性乳腺癌预后较其他 3 型差, 易复发及转移, 化疗及内分泌治疗效果较差[4] [5]。术前明确分子亚型对乳腺癌个体化治疗具有重要意义[6]。其间生物学行为、组织形态、临床病理及预后等存在一定差异[7]。乳腺癌分子分型的诊断对治疗乳腺癌的方式选择起到重要作用。随着超声新技术的不断进步与发展, 超声作为一种方便、快捷、价格便宜、可重复的辅助检查在乳腺癌的检查中起着一定作用。以下内容为不同分子分型乳腺癌超声研究进展的综述。

2. 二维超声与乳腺癌分子分型

常规超声是在二维超声基础上观察病变的大小、形态、边界、内部有无钙化、纵横比、有无淋巴转移来初步判断病变的良恶性。何玉霜等研究研究发现 HER-2 过表达型乳腺癌腋窝淋巴结转移率较 Luminal A 型高[8]。曹春莉等研究发现 Luminal A 型、Luminal B [HER-2(-)]型肿瘤多表现为较小肿块、边缘毛刺、无钙化; Luminal B [HER-2(+)]型、HER-2 过表达型肿瘤多表现为较大肿块、内部伴钙化、血流丰富; TNBC 型肿瘤多表现为较大肿块、边缘清晰、内部钙化少见、血流不丰富[9]。丁通[10]等研究中, Luminal A 型乳腺癌在有后方回声衰减及乏血供方面均高于 HER-2 过表达型、三阴性乳腺癌; Luminal B 型乳腺癌在纵横比 > 1、富血供方面高于 HER-2 过表达型、三阴性乳腺癌; 在形态不规则方面 Luminal A 型、Luminal B 型也较高。有研究显示三阴性乳腺癌肿物为圆形或椭圆形, 边界清楚, 混合回声, 肿物后方声影增强的比例均高于 Luminal 型乳腺癌[11]。张峰等研究也显示三阴性乳腺癌病灶多为规则的椭圆形或圆形, 规则率显著高于非三阴性乳腺癌的患者, 三阴性乳腺癌病灶边缘多表现为无毛刺状[12]。有研究发现 Luminal A 和 Luminal B 型乳腺癌组织学级别较低, 形态多不规则, 边缘成角或毛刺样改变。三阴性组织学级别高, 多呈类圆形, 肿块边缘多呈光整或呈小分叶改变, 后方回声增强比例最高[13]。唐春红等研究显示 Luminal 型乳腺癌的超声征象主要为形态不规则、低回声、边界不清、肿瘤乏血供、淋巴结转移少、内部钙化少; HER-2 过表达型乳腺癌的内部钙化灶明显, 有边缘毛刺征; 三阴性乳腺癌肿瘤形状普遍规则, 边缘清晰, 内部呈低回声, 少见钙化灶[14]。二维超声通过肿块的边界、内部钙化、肿块大小、形态及 CDFI 血流对乳腺癌分子分型预测具有一定价值, 但二维超声不能显示肿块内部的微血流及肿块的硬度, 具有一定局限性不能整体来进行预测。

3. 弹性成像与乳腺癌分子分型

实时剪切波弹性成像(SWE): 超声弹性成像在鉴别良性病变和乳腺癌时可以提供病变的彩色图像, 并根据图像确定病变的硬度; 因此, 可以提高乳腺癌的诊断准确性。首先对病灶进行检查。记录病变的位置、大小和血流, 然后进行弹性成像。探针轻微接触到病变部位的皮肤探头垂直于皮肤, 开始成像。当颜色稳定后, 记录灰度和弹性下的检测结果[15]。刘品红等研究结果显示, 与 Luminal A 型比较, TNBC 和 HER-2 过表达型病灶的 Emax、Emean 值均有明显升高, 提示 Emax、Emean 值与乳腺癌的分子分型存在一定关联[16]。Zheng 等研究发现, ER(-)、PR(-)及 HER-2(-)乳腺癌剪切波弹性速度较高, 三阴型及 HER-2 过表达型乳腺癌较 Luminal 型剪切波弹性速度高[17]。国内研究指出, ER 阴性表达情况下, HER-2 阳性患者 SWE 的杨氏模量值明显更高, 且其多模态超声图像也存在差异[18]。李程[19]等的研究显示, 乳腺癌各分子亚型中, HER-2 过表达型乳腺癌最硬, 其次为三阴性乳腺癌, luminal A 型肿块最软。黄佩佩等研究表明 VTIQ 在预测三阴性乳腺癌时的诊断准确率、敏感度、特异性、阳性预测值及阴性预测值均明显高于 EI 和常规超声, 提示 VTIQ 在预测 TNBC 中具有较高诊断价值[20]。由于 SWE 技术是通过测量剪切波速度(shear wave speed, SWS)来间接反映组织硬度, 它是由探头发射声辐射力对组织进行加压, 使组织发生形变, 进而产生剪切波; 或者通过对 SWS 进行彩色编码, 实时定量反映组织弹性。弹性成像虽然可以反应肿块的硬度, 但不同分子分型乳腺癌之间的硬度是否存在明显差别, 能否通过超声弹性来预测乳腺癌的分子分型还有待进一步研究。

4. 造影与乳腺癌分子分型

超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS): 是一种能实时动态显示脏器微循环灌注的影像学技术, 其造影剂微泡相当于红细胞大小, 是一种纯血池造影剂, 不会透过血管壁[21] [22]。在二维超声基础上进行超声造影, 患者均平静呼吸, 意大利 Bracco 公司声诺维行超声造影, 以结节血供丰富切面行实时超声造影模式, 于肘静脉快速注入 5.0 mL 的 Sono Vue 和 5 mL 的 0.9%氯化钠注射液。动态观测并实时存储 180s 动态图像, 并对造影增强模式进行分析评价。超声造影可以有效提高病变准确性检出率, 还能用于病变的良恶性鉴别。有研究[23]表明乳腺癌超声成像表现为快进, 以高强化为主, 增强后肿块边界不清、范围扩大及内部充盈缺损等特征。有研究结果显示, 大部分 Luminal A 型及 Luminal B 型患者无灌注缺损, 与 Luminal A 型比较, Luminal B 型灌注缺损较常见[24]。郑莉等研究发现三阴性型乳腺癌造影后边缘清晰、形态规整、增强后范围无明显扩大等表现[25]。而张芳等发现三阴性型乳腺癌超声造影后多表现为不均匀性高增强, 增强后肿块边缘清晰且形态规整, 肿块内可见灌注缺损区, 同时增强顺序多呈弥漫性, 增强后范围等大者居多为主的影像特征[26]。高军喜等研究发现 Luminal A 型以快进慢退多见, Her-2 过表达型及过三阴型以快进快退多见, 三阴型主要以快进快退为主, 而 Her-2 过表达型则可见多种增强模式[27]。Luminal B 型及 HER-2 过表达型虽然也以高强化主, 但同时可见其他强化幅度; 而三阴型的强化幅度以高强化为主; Luminal B 型及 HER-2 过表达型以充盈缺损更多见, 三阴型增强后范围扩大更为多见; HER-2 过表达型增强后边界不清更多见[28]。超声造影可以通过其增强模式后造影剂进入快慢、消退的快慢、强化程度、强化后的边界及强化后与二维大小是否增大等来研究与乳腺癌分子分型的相关性, 通过这些特征来预测乳腺癌的分子分型。

5. 三维超声与乳腺癌分子分型

三维超声成像是是指在三维空间中表达被超声波束扫描的立体区域内各结构的空

图像; 另一种是实时体积回波, 使用矩阵阵列换能器对三维体积进行电子扫描。三维体积冠状面上的回缩现象是乳腺癌的一个特殊特征[29]。有研究表明不同病理分子分型乳腺癌的三维容积 VO-CAL 参数具有一定的差异, 其中 Luminal A 型乳腺癌的肿瘤单位体积内血管的平均密度、单位体积内血管血流指数最低、单位体积内平均超声灰阶、单位体积内平均血流量中等, Luminal B 型乳腺癌的单位体积内平均血流量、肿瘤单位体积内血管的平均密度、单位体积内血管血流指数最高、单位体积内平均超声灰阶中等, HER-2 过表达型的单位体积内平均超声灰阶最高、单位体积内平均血流量、肿瘤单位体积内血管的平均密度及单位体积内血管血流指数中等, 三阴型中单位体积内平均超声灰阶、单位体积内平均血流量最低、肿瘤单位体积内血管的平均密度与单位体积内血管血流指数中等[30]。自动乳腺全容积成像(automated breast volume scanner, ABVS)是一种三维超声检查技术, 能够获取冠状面的图像特征[31]。汇聚征是指三维超声观察恶性肿块时, 冠状切面上肿块周围有条索状等回声或高回声向周边放射状伸展的一种声像图表现[32]。有研究发现 TNBC 组和 HER-2 过表达组均不易表现出汇聚征, 且 INBC 组出现汇聚征比例明显低于 HER-2 过表达组[33]。张一丹等研究发现 Luminal A 组最容易出现汇聚征, HER-2 过表达组和 TNBC 组汇聚征均少见, 但 HER-2 过表达组出现汇聚征比例明显大于 TNBC 组[34]。三维超声虽然对预测乳腺癌分子分型有一定价值, 但当肿块较大时, 其容积测量值存在一定偏差, 这对较大肿块型乳腺癌分子分型的预测带来难度。

6. 小结

由于近几年乳腺癌分子分型及根据分子分型来选择治疗方案的提出, 乳腺癌分子分型的研究成为热门。乳腺癌不同分子分型的治疗方法不尽相同, 超声作为乳腺癌的一种常规检查, 超声技术不断更新对乳腺癌诊断准确性的提高有着重要作用, 不同超声技术各有优点, 我们应该把其不同点相结合提高我们诊断的准确性。目前提倡不同分子分型的个体化治疗, 那么乳腺癌分子分型诊断准确性的提高对临床进一步治疗有着很大帮助。了解二维超声、弹性成像、超声造影、微视血流成像及三维超声成像与乳腺癌不同分子分型之间的相关性, 可为早期预测乳腺癌分子分型提供有利价值。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Tsang, J.Y.S. and Tse, G.M. (2020) Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*, **27**, 27-35. <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000232>
- [3] 陈益豪, 贡雪瀛, 徐晓红, 晋春春, 卢江浩. 多模态超声预测乳腺癌分子亚型研究进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2021, 18(11): 695-698.
- [4] He, Y.S., Peng, Y.L., Yang, H. and Zhao, H.N. (2020) The Characteristics of Ultrasonography and Thermal Tomography in Various Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Journal of Sichuan University. Medical Science Edition*, **51**, 30-34.
- [5] Zhang, X., Li, H., Wang, C., Cheng, W., Zhu, Y., Li, D., Jing, H., Li, S., Hou, J., Li, J., Li, Y., Zhao, Y., Mo, H. and Pang, D. (2021) Evaluating the Accuracy of Breast Cancer and Molecular Subtype Diagnosis by Ultrasound Image Deep Learning Model. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 623506. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.623506>
- [6] Huang, J., Lin, Q., *et al.* (2020) Correlation between Imaging Features and Molecular Subtypes of Breast Cancer in Young Women (K30 Years Old). *Japanese Journal of Radiology*, **38**, 1062-1074. <https://doi.org/10.1007/s11604-020-01001-8>
- [7] Singer, C.F., Balmana, J., Burki, N., *et al.* (2019) Genetic Counselling and Testing of Susceptibility Genes for Therapeutic Decision-Making in Breast Cancer—An European Consensus Statement and Expert Recommendations. *European Journal of Cancer*, **106**, 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.007>
- [8] 何玉霜, 彭玉兰, 杨欢, 赵海娜. 不同分子分型乳腺癌的超声征象及热层析特征[J]. 四川大学学报(医学版),

2020(1): 30-34.

- [9] 曹春莉, 李军, 曹玉文, 吴芳, 马婷. 乳腺癌常规超声特征和剪切波弹性参数与其分子亚型的关系[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(8): 801-806.
- [10] 丁通, 孔祥海, 杨迎青. 4种分子分型乳腺癌的超声特征分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021(5): 24-28.
- [11] 贾海霞, 曹腾飞, 夏婷, 胡小戊, 章乐虹. 三阴性乳腺癌超声特征性的初步探讨[J]. 岭南现代临床外科, 2012(6): 433-434.
- [12] 张峰, 刘文丽. 三阴性乳腺癌的超声诊断[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(17): 241-243.
- [13] 栾玉爽, 李霞, 李媛媛, 李雪梅, 耿凤勇. 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.
- [14] 唐恩红, 杨少玲, 王凤翎, 陶均佳, 李玖平. 分子亚型乳腺癌的超声特征对照研究[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(1): 22-25.
- [15] Han, Y., Zhang, C., Pang, J., Wang, S., Zhang, L., Li, K. and Song, B. (2018) Qualitative Diagnosis of Benign Breast Lesions and Breast Carcinoma with Elastographic Ultrasonic Imaging. *JBUON*, **23**, 919-924.
- [16] 刘品红, 王珊珊, 于龙. 剪切波弹性成像弹性模量值与乳腺癌临床病理及分子分型的关系[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(10): 63-67.
- [17] Zheng, X., Huang, Y., Liu, Y., *et al.* (2020) Shear-Wave Elastography of the Breast: Added Value of a Quality Map in Diagnosis and Prediction of the Biological Characteristics of Breast Cancer. *Korean Journal of Radiology*, **21**, 172-180. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0453>
- [18] 魏天赐, 张蕾, 刘瑾瑾, 等. 雌激素受体阴性的乳腺癌患者人表皮生长因子受体2表达状态与多模态超声特征的相关性研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2019, 28(11): 976-980.
- [19] 李程, 梁键锋, 曾福强. 乳腺癌剪切波弹性模量硬度平均值在其分子亚型及病理特征中的差异[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(3): 483-487.
- [20] 黄佩佩, 张翔, 朱张茜, 陈斌. 声触诊组织成像定量技术诊断三阴性乳腺癌[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(6): 126-130.
- [21] Doll, J., Ramirez, D.G. and Abenojar, E. (2020) Contrast-Enhanced Ultrasound with Sub-Micron Sized Contrast Agents Detects Insulinitis in Mouse Models of Type 1 Diabetes. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **11**, e2238. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15957-8>
- [22] Emanuel, A.L., Meijer, R.I. and Van Poelgeest, E. (2020) Contrast-Enhanced Ultrasound for Quantification of Tissue Perfusion in Humans. *Microcirculation*, **27**, e12588. <https://doi.org/10.1111/micc.12588>
- [23] 高军喜, 王雅婷, 杨磊, 等. 乳腺癌超声造影特征及边缘带定量参数与生物学预后因子相关性研究[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(4): 306-309.
- [24] 巩海燕, 王慧, 邓晶, 查海玲, 周文斌, 栗翠英. 不同 Luminal 型乳腺癌超声造影特征分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(13): 19-23.
- [25] 郑莉. 超声造影和常规二维超声对三阴性及非三阴性乳腺癌的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(12): 2015-2018.
- [26] 张芳, 张怡, 梅文娟. 二维超声及超声造影对不同类型乳腺癌的鉴别诊断价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(11): 1806-1809.
- [27] 高军喜, 马方婧, 杨磊, 等. 不同分子亚型乳腺癌超声造影特征及定量参数对比研究 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2019, 30(4): 261-266.
- [28] 仲将, 常晓丹. 多模态功能成像对乳腺癌分子亚型预测的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2020, 43(5): 575-577+590.
- [29] 王建文, 符德元. 超声成像新技术在乳腺癌诊断中的应用进展[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(3): 2-3.
- [30] 高军喜, 郭成明, 王恩芳, 杨磊, 姚兰辉. 不同病理分型乳腺癌的三维超声 VOCAL 参数比较[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(12): 1886-1889.
- [31] 徐超丽, 魏淑萍, 谢迎东, 等. 超声自动全容积扫描与弹性成像对乳腺病变的鉴别诊断[J]. 临床超声医学杂志, 2015, 17(1): 9-12.
- [32] 徐光, 吴蓉, 马方, 郭乐杭, 邢春燕, 姚明华. 三维超声特征性表现: 汇聚征与乳腺癌预后指标的关系[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(11): 5116-5118.
- [33] 陈茹. 多模态超声在三阴性乳腺癌与 HER-2 过表达型乳腺癌中的应用研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大

学, 2019.

- [34] 张一丹, 徐超丽, 张丽娟, 等. 不同分子分型乳腺癌的自动乳腺全容积成像冠状图像特征分析[J]. 临床超声医学杂志, 2018, 20(1): 26-29.