

# 超声与乳腺癌免疫组化指标相关性的研究进展

李璇<sup>1</sup>, 张玉英<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院超声科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月13日; 录用日期: 2023年8月7日; 发布日期: 2023年8月14日

## 摘要

乳腺癌是目前最常见的恶性肿瘤, 超声和病理检查是乳腺癌最主要的诊断方式, 不同分型的乳腺癌其免疫组化指标的表达程度不同, 产生不同的病理学改变, 可通过超声检查直接或间接地反映在图像上。随着乳腺癌诊断及治疗方法逐渐完善, 可以通过检查结果指导临床治疗方式、预测疾病预后效果。该文章就超声检查在乳腺癌诊断过程中的应用和其与免疫组化指标的相关性作一综述。

## 关键词

超声检查, 免疫组化指标, 乳腺癌

# Research Progress of Correlation between Ultrasound and Immunohistochemical Indexes of Breast Cancer

Xuan Li<sup>1</sup>, Yuying Zhang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Ultrasound, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jul. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 7<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Breast cancer is the most common malignant tumor at present, ultrasound and pathological examination are the most important diagnostic methods for breast cancer. Different types of breast cancer have different expression degrees of immunohistochemical indicators, resulting in different pathological changes, which can be directly or indirectly reflected in the image through ultrasound ex-

amination. With the gradual improvement of breast cancer diagnosis and treatment methods, the results of examination can guide clinical treatment and predict the prognosis of the disease. This article reviews the application of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer and its correlation with immunohistochemical indexes.

## Keywords

Ultrasonic Examination, Immunohistochemical Index, Breast Cancer

Copyright © 2023 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

据美国癌症协会统计, 乳腺癌目前已位于世界恶性肿瘤发病率之首[1]。新辅助化疗是乳腺癌的一种常见治疗手段, 其旨在减小原发病灶及淋巴结的体积, 以降低肿瘤分期[2]。而免疫组化指标是其重要的判断标准, 包括雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、增殖细胞核抗原(Ki-67)、人表皮生长因子受体(HER-2)等。鉴于需要通过穿刺活检来完成免疫组化指标的检测, 会对患者身体造成一定的创伤和风险、增加患者心理负担, 又因乳腺癌肿块本身的异质性和取样的局限性, 可能与术后结果存在误差。乳腺癌超声检查具有无辐射、价格优惠、操作方便及无创等优势, 是目前临床诊断中运用最为广泛的一种检查方式[3]。本文通过分析多种乳腺癌超声声像图与免疫组化指标的表达水平, 研究二者之间存在的联系, 以期为临床诊断和治疗提供更多的依据。

## 2. 免疫组化指标与组织学分级

ER、PR 是重要的激素受体, ER 刺激乳腺管生长、PR 刺激乳腺泡生长。有研究指出癌细胞组织学分级较低时 ER、PR 更容易表达为阳性[4]。Ki-67 是单分子蛋白质类核增殖抗原, 可影响细胞有丝分裂, 能够有效直接地反映肿瘤细胞增殖的活性。据研究表明, 恶性程度较高、容易发生淋巴结转移的患者, 其 Ki-67 表达水平越高[5] [6]。据张功学等[5]报道, HER-2 属于原癌基因, 被激活后容易引起肿瘤转移及复发, HER-2 阳性表达的乳腺癌患者, 其癌细胞恶性程度越高、组织学分级越高。由此可见各免疫组化指标对乳腺癌的治疗及预后具有重要作用。

## 3. 二维超声与免疫组化指标的相关性

二维超声的声像图特征是鉴别乳腺良、恶性病灶的重要依据。有研究报道[7], ER 与 PR 表达呈现出正性相关关系, 而这二者与 Ki-67 表达则呈现出负性相关关系。肿块最大径  $\leq 2$  cm 时 ER、PR(+) 的概率更高, 且当乳腺癌肿块在 ER(+) 时更大概率表现出纵横比  $> 1$ 。有学者研究认为[8] [9], 病灶的“毛刺征”与 ER、PR(+) 存在一定的关系。因为 ER、PR(+) 时肿瘤的恶性程度较低, 说明表现出“毛刺征”的肿块侵袭性相对较低, 同时, 高回声晕环与 ER、PR 的表达也具有相关性, 这两种征象均是由于乳腺癌周围的纤维组织增生, 使癌细胞向外周浸润受到一定的限制[10]。

多个研究结果表明, 当乳腺癌肿块最大径  $> 2$  cm 时 Ki-67 的阳性率更高[7] [11]。有研究认为[12], 肿块的 Ki-67 表达水平升高更容易表现出后方回声增强和钙化。Ki-67 可反映肿瘤细胞的增殖活性, 当其生长速度加快、排列密集, 而导致肿块内外纤维结缔组织减少、反射界面减少引起后方回声增强; 当病

灶中供氧能力不足引起组织缺血性坏死或钙化。

曾畅等[13]研究发现, 病灶存在微钙化和形态不规则时其 HER-2 阳性率高。

#### 4 彩色多普勒与免疫组化指标的相关性

随着肿瘤细胞的增殖, 新生血管不断地改变数量和分布以适应肿瘤的生长。新生血管缺乏平滑肌, 且肿瘤细胞团的挤压影响其舒缩功能, 使管径大小不一、血流阻力升高。Zhao 等[14]研究发现, ER(-) 的乳腺癌肿块多数缺乏穿透血管, 这可能是其通常表现为中心坏死或纤维化的原因。有其他学者研究报道[13], 病灶内血流 2~3 级的肿块 HER-2 及 Ki-67 阳性率均高于 0~1 级的肿块, 说明 HER-2、Ki-67 的过度表达能够促进新生血管的生成。

#### 5. 弹性成像与免疫组化指标的相关性

2015 年发表的《临床使用指南和建议》中指出[15]: 癌组织较正常乳腺组织更硬, 超声弹性成像利用这种硬度信息进行诊断, 检测组织硬度并对其进行评估。超声弹性成像包括需要手动压缩振动的应变式弹性成像(SE)系统, 以及通过超声波提供振动能量的剪切波弹性成像(SWE)系统。

##### 5.1. 应变式弹性成像

应变式弹性成像通过比较显示区域内病变与周围正常组织的相对硬度, 对组织硬度进行定性的评估。目前对于 5 分法的研究, 有报道称[16], 免疫组化指标和分子亚型与弹性评分存在一定相关性。ER(+ )的肿瘤与较高的平均弹性评分相关, 而 PR(-)、HER-2 和 Ki-67 表达水平升高的肿瘤则与较低的平均弹性评分相关。而 Fang 等[17]经进一步研究后认为应变式弹性成像的 5 分法评分结果与 ki-67 表达呈正相关。SE 成像原理中的额外压力没有绝对标准、无法测量, 属于半定量参数, 因此对于 Ki-67 表达与弹性评分的相关性的不同结论, 还需通过增加样本量或统一检查手法等方式消除误差后再进一步研究。

在目前的相关研究报道中, 有学者认为相对于乳腺良性肿块, 恶性肿块的 SR 值明显增大[18]。而未发现乳腺癌的弹性应变比与免疫组化指标的表达存在联系[19]。

##### 5.2. 剪切波弹性成像

剪切波弹性成像通过使用初始超声波脉冲或声辐射力脉冲, 产生与声束方向相垂直的剪切波, 通过传统的 B 型超声模式识别所引起的组织位移, 计算剪切波速度、估测杨氏模量, 对组织硬度进行定量评估。

有相关研究报道[20], HER-2 过度表达的病变具有更高的 SWVmean 值, 而 Ki-67 表达水平增高的病变则具有更高的 SWVmax 值[21], 因肿瘤细胞增殖速度过快, 无法满足其代谢的需氧量, 使钙质大量分泌, 最终使硬度增加。同时, 在此研究中 ER、PR(+ )的肿块由于内部微钙化而导致硬度值增加的机率更高。另一学者并不认同这一观点[22], 因为 ER、PR 与 HER-2 表达呈负相关, 且据已有研究认为 HER-2 过表达的乳腺癌硬度值更高, 其推测 ER、PR(-)可导致肿块硬度值的升高。这两项研究都是根据理论推测, 在人体组织上所表现出的具体情况还需进一步分析。

裴蓓等[23]认为, Her-2(+ )的弹性模量参数显著增高, Her-2(+ )各弹性模量参数的 Emean、Emax、Esd 均大于 Her-2(-), 另外 Ki-67 表达水平也与弹性模量参数呈正相关[24]。

#### 6. 超声造影与免疫组化指标的相关性

超声造影是将造影剂导入, 在病灶与正常器官组织的回声之间形成肉眼可见的差异, 同时还能更为清晰地显示内部及周边的血供。既能诊断结构性疾病, 又能识别功能性变化。

有学者发现 Her-2 过度表达的乳腺癌肿块其病灶中央多表现为“灌注缺损”[25]。胡田等[26]对“灌注缺损”这一图像特征进行针对性分析,他们认为乳腺癌 HER-2、Ki-67(+)及 ER(-)与其具有相关性。乳腺肿块中新生血管不断生成导致肿块快速生长,当其增长速度超过血管生成速度时,缺乏血管的肿块就会坏死,从而表现出“灌注缺损”的特征。据研究报道[27],Ki-67 表达水平升高的乳腺癌在超声造影时也会呈现为灌注缺损的特征。同时区域低氧与 ER 表达降低有关,且 ER(-)的肿瘤常显示出中央坏死或纤维化的迹象,在超声造影时无法显影,因此产生“灌注缺损”。

另有研究分析后发现[28],在超声造影时乳腺癌中增强区域的扩大程度和 Ki-67 与 HER-2 的表达水平有关。有学者认为 ER 或 PR 阴性的肿块在超声造影中表现出的峰值强度高,而 HER-2 过表达的上升时间短。其原因可能是新生小血管壁较薄、无平滑肌和神经末梢,血管舒缩功能的缺失,气泡容易从恶性组织中逸出[29]。

### 7. 三维超声与免疫组化指标的相关性

乳腺三维超声容积成像中,采用大型线阵或面阵超声探头通过软件控制电机平移,均匀快速地对乳房进行全面的扫描,其扫描数据通过专用计算软件进行三维重建处理[30]。

乳腺癌患者病灶中显示边界不清晰及血流丰富、有汇聚征的患者明显多于良性组[31]。文军霞等[32]研究认为,ER(+),PR(+),HER-2 与 Ki-67 低表达的肿块冠状面出现“汇聚征”的概率更大。ER、PR 可调控乳腺细胞增殖,癌细胞生长快慢不均衡,容易牵拉周围组织、侵犯 Cooper 韧带,从而在冠状面上形成“汇聚征”。

### 8. 结语

随着乳腺癌的超声检查手段日益成熟,其所显示的声像图特征与乳腺癌免疫组化的表达之间存在一定的相关性,利用这些内在联系可以更加精准地指导穿刺活检的部位,甚至通过超声检查图像预测部分乳腺癌免疫组化的表达,减少不必要的活检,避免给患者造成创伤。目前在超声与乳腺癌免疫组化指标相关性的研究方面,还有很大的改善空间:① 不同的检查仪器之间存在误差;② 由于超声检查依赖操作医师的技术水平,容易受到操作误差和主观因素的影响,需要完善和推广标准化的检查方式和诊断依据;③ 此研究内容尚不充分,部分学者的观点还存在分歧,需扩大样本量、制定统一标准再进一步研究;④ 单个检查手段存在局限性,可同时利用多种检查进行优势互补。若能以超声声像图特征来预测乳腺癌免疫组化指标的表达情况,就能为乳腺癌的早期诊断、制定治疗方案及预测预后效果提供巨大的帮助。

### 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] Nayak, D., Tripathi, N. and Kathuria, D. (2019) Quinacrine and Curcumin Synergistically Increased the Breast Cancer Stem Cells Death by Inhibiting ABCG2 and Modulating DNA Damage Repair Pathway. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **29**, Article ID: 105682. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105682>
- [3] 宋丽鹤. 乳腺疾病超声影像诊断研究进展及常见病变的诊断问题[J]. 中国实用医药, 2022, 17(1): 210-212.
- [4] Raoul, J.L., Gilibert, M., Adhoute, X., et al. (2017) An In-Depth Review of Chemical Angiogenesis Inhibitors for Treating Hepatocellular Carcinoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **18**, 1467-1476. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1378346>
- [5] 张功学, 齐峰, 丁凯, 等. Ki67、Her2 及 EGFR 在乳腺癌组织中表达的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(3): 375-379.
- [6] Denkert, C., Loibl, S., Mler, B.M., et al. (2013) Ki67 Levels as Predictive and Prognostic Parameters in Pretherapeutic

- Breast Cancer Core Biopsies: A Translational Investigation in the Neoadjuvant Gepartrio Trial. *Annals of Oncology*, **24**, 2786-2793. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt350>
- [7] 桑田, 刘文, 黄磊, 等. 乳腺癌超声特征与免疫组化指标的相关性[J]. 分子影像学杂志, 2021, 44(4): 583-588.
- [8] 姜文彬, 任甫. 乳腺浸润性导管癌超声征象与生物学指标相关性的研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2017, 28(2): 8994.
- [9] 李鸯. 乳腺癌超声特征与免疫组化指标相关性分析[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(15): 210-212.
- [10] 毛羨仪, 梁伟翔, 蒋殿虎, 等. 乳腺癌高回声晕超声特征与 ER、PR 表达水平的相关性分析[J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(6): 1001-1004, 1013.
- [11] 陈佳佳, 孟利伟, 李星云. 乳腺癌超声特征和 ER、PR、CerbB-2、Ki-67 阳性表达的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2021, 19(10): 1721-1724.
- [12] Li, J.W., Tong, Y.Y., Zhou, J., *et al.* (2020) Tumor Proliferation and Invasiveness Derived from Ultrasound Appearances of Invasive Breast Cancers: Moving beyond the Routine Differential Diagnosis. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **39**, 1589-1599. <https://doi.org/10.1002/jum.15250>
- [13] 曾畅, 魏鹭妮, 赵培屹, 等. 乳腺癌的超声征象与 HER2、Ki-67 表达的关系研究[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(8): 1421-1424.
- [14] Zhao, L.X., Liu, H., Wei, Q., *et al.* (2015) Contrast-Enhanced Ultrasonography Features of Breast Malignancies with Different Sizes: Correlation with Prognostic Factors. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 613831. <https://doi.org/10.1155/2015/613831>
- [15] Barr, R.G., Nakashima, K., Amy, D., *et al.* (2015) WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 2: Breast. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **41**, 1148-1160. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.008>
- [16] Cho, D.H., Park, C.S., Kim, S.H., *et al.* (2019) Correlation of the Strain Elastography-Derived Elasticity Scores with Prognostic Histologic Features, Immunohistochemical Markers, and Molecular Subtypes of Invasive Ductal Carcinoma. *Journal of the Korean Society of Radiology*, **80**, 717-727. <https://doi.org/10.3348/jksr.2019.80.4.717>
- [17] Fang, J., Zhao, W., Li, Q., *et al.* (2020) Correlation Analysis of Conventional Ultrasound Characteristics and Strain Elastography with Ki-67 Status in Breast Cancer. *Ultrasound in Medicine and Biology*, **46**, 2972-2978. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.06.024>
- [18] Gamze, D., Pelin, S., Hatice, U., *et al.* (2017) Do Histopathological Features and Microcalcification Affect the Elasticity of Breast Cancer? *Journal of Ultrasound in Medicine*, **36**, 1101-1108. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.06064>
- [19] Kim, J.Y., Shin, J.K. and Lee, S.H. (2015) The Breast Tumor Strain Ratio Is a Predictive Parameter for Axillary Lymph Node Metastasis in Patients with Invasive Breast Cancer. *American Journal of Roentgenology*, **205**, W630-W638. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.14269>
- [20] Liu, H., Wan, J., Xu, G., *et al.* (2019) Conventional US and 2-D Shear Wave Elastography of Virtual Touch Tissue Imaging Quantification: Correlation with Immunohistochemical Subtypes of Breast Cancer. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **45**, 2612-2622. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.06.421>
- [21] 曹春莉, 李军, 童瑾, 等. 剪切波弹性参数与乳腺癌免疫组化表达的相关性[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(16): 2244-2248+2254.
- [22] Wang, H., Ma, J., Zhao, L., *et al.* (2016) Utility of MRI Diffusion Tensor Imaging in Carpal Tunnel Syndrome: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor*, **22**, 736-742. <https://doi.org/10.12659/MSM.895758>
- [23] 裴蓓, 隋秀芳, 张行, 等. 乳腺癌剪切波弹性模量参数与其临床病理、免疫组化特征的关系研究[J]. 中国实用医药, 2020, 15(5): 190-192.
- [24] 赵青, 杨晓婧, 纪甜甜, 等. 超声助力式弹性成像和剪切波弹性成像及超声造影特征与乳腺癌分子生物学指标的相关性 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(8): 768-772.
- [25] 刘健, 高云华, 安绍宇, 等. 乳腺癌超声造影表现与癌组织中 CerbB-2 及 nm23 表达之间关系探讨[J]. 中国临床医学影像杂志, 2014, 25(11): 764-767.
- [26] 胡田, 贾春梅, 薛影, 等. 乳腺癌超声造影增强特征与免疫组化及腋窝淋巴结转移的相关性分析[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(6): 111-114.
- [27] Vraka, I., Panourgias, E., Sifakis, E., *et al.* (2018) Correlation between Contrast Enhanced Ultrasound Characteristics (Qualitative and Quantitative) and Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer. *Vivo*, **32**, 945-954. <https://doi.org/10.21873/in vivo.11333>
- [28] 吕文豪, 聂芳, 张雪云, 等. 超声造影评价乳腺癌病灶增强区域扩大程度与免疫指标的相关性分析[J]. 中国超声

医学杂志, 2018, 34(6): 485-487.

- [29] Ji, C.L., Li, X.L., He, Y.P., *et al.* (2017) Quantitative Parameters of Contrast-Enhanced Ultrasound in Breast Invasive Ductal Carcinoma: The Correlation with Pathological Prognostic Factors. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **66**, 333-345. <https://doi.org/10.3233/CH-170251>
- [30] 柯钢, 白鸽, 吴成志, 等. 乳腺三维超声成像新技术发展与趋势[J]. 中国医疗器械信息, 2022, 28(3): 41-44.
- [31] 杨宝华. 三维超声检查对乳腺良恶性结节的临床鉴别诊断价值[J]. 中外医学研究, 2020, 18(4): 66-68.
- [32] 文军霞, 毋凡, 郝齐云, 等. 58例乳腺癌患者ABVS表现与ER、PR及HER-2的价值研究[J]. 中国医学工程, 2022, 30(1): 7-11.