

多模态超声对不同分子亚型乳腺癌的诊断价值*

周宇微¹ 刘景萍¹ 公春丽¹ 王泱¹ 陈智²

(唐山市人民医院 1. 超声科; 2. 病理科, 河北 唐山 063000)

【摘要】目的 探讨多模态超声在雌激素受体(ER)表达阴性,人表皮生长因子受体 2(HER2)不同表达状态下的乳腺癌患者中的诊断价值。**方法** 回顾性分析我院 2019 年 1 月~2020 年 12 月经病理证实 ER 阴性乳腺癌患者 136 例(136 个病灶),HER2 阳性者 77 例为 HER(+)组,HER2 阴性者 59 例为 HER(-)组。术前分别行高频灰阶超声、彩色多普勒血流显像(CDFI)、剪切波成像(SWE)评估获得相应变量。将上述有差异的变量建立 Logistic 回归模型。根据回归模型绘制 ROC 曲线并进行分析。**结果** 高频灰阶超声:两组患者病灶最大径、微钙化、肿瘤边缘“毛刺”样改变以及高回声晕比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。CDFI 显像:两组患者病灶血流分布及血流阻力指数(RI)比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。SWE:两组杨氏模量值比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Logistic 回归显示,微钙化、边缘、RI、E_{max}、E_{mean}均是影响免疫组化结果的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。E_{max} 指标诊断效能最佳(AUC=0.903),其次为 E_{mean}(AUC=0.807)。**结论** 乳腺癌患者 ER 表达阴性时,HER2 不同表达状况下的多模态超声特征对免疫组化分型有一定的预测价值。

【关键词】 多模态超声;分子亚型;乳腺癌;诊断价值

【中图分类号】 R445.1;R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.04.027

Diagnostic value of multimodal ultrasonography in different molecular subtypes of breast cancer

ZHOU Yuwei¹, LIU Jingping¹, GONG Chunli¹, WANG Yang¹, CHEN Zhi²

(1. Department of Ultrasound, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China;

2. Department of Pathology, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China)

【Abstract】Objective To explore the diagnostic value of multimodal ultrasound in patients with breast cancer with different expression states of Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2) and negative expression of Estrogen Receptor (ER). **Methods** 136 cases (136 lesions) with ER-negative breast cancer confirmed by pathology were retrospectively analyzed. Including 77 patients with positive HER-2 (group I) and 59 patients with negative HER-2 (group II). Preoperative high frequency gray-scale ultrasound, CDFI, SWE assessments were performed to obtain the corresponding variables. Logistic regression model was established based on the variables with differences above. The ROC curve was drawn and analyzed according to the regression model. **Results** High frequency gray-scale ultrasound: the maximum diameter of the lesion, microcalcification, the "burr" like change of tumor margin and the hyperechoic halo were different among different expression states of HER2 (all $P < 0.05$). CDFI: there were differences in the blood flow distribution and blood flow resistance index among different expression states of HER2 (all $P < 0.05$). SWE: Young's modulus of the lesion was different among different HER2 expression states (all $P < 0.05$). Logistic regression showed that microcalcification, margin, RI, E_{max} and E_{mean} were all independent factors affecting the results of immunohistochemistry. The diagnostic efficiency of E_{max} index was the best (AUC=0.903), followed by E_{mean} value (AUC=0.807). **Conclusion** In breast cancer patients with negative ER expression, the ultrasound multimodality features in different HER2 expression status have certain predictive value for immunohistotyping.

【Key words】 Ultrasound multimodality; Molecular subtypes; Breast cancer; Logistic regression

基金项目:河北医学科学研究课题(20201525)

引用本文:周宇微,刘景萍,公春丽,等.多模态超声对不同分子亚型乳腺癌的诊断价值[J].西部医学,2022,34(4):605-609. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.04.027

乳腺癌是全球女性中最常见的肿瘤之一,检出率逐年上升^[1]。随着近年来乳腺癌个体化治疗理念的重大变更,2013 年 St. Gallen 专家共识^[2]提倡利用免疫组化为乳腺癌进行分子分型。在诸多分子分型中,其中以人表皮生长因子受体 2(Human Epidermal Growth Factor 2, HER2)过表达型和三阴性乳腺癌预后较差。虽然两者雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)表达均为阴性,但近年来分子靶向药物如曲妥珠单抗的应用使得 HER2 过表达阳性患者的生存和预后得到极大改善。而三阴性乳腺癌患者缺乏激素受体和 HER2 表达缺失,是治疗手段最少、预后最差的一种乳腺癌分子亚型^[3-7]。本文旨在探讨利用多模态超声分析 ER 阴性乳腺癌患者 HER2 表达状态的相关性,为临床医师提供影像学参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2019 年 1 月~2020 年 12 月经由病理证实的 ER 阴性女性患者 136 例。将 HER2 阳性的 77 例患者定义为 HER2(+)组,患者平均年龄(55.47±10.08)岁,病灶最大径平均值(3.35±1.50)cm。HER2 阴性的 59 例患者定义为 HER2(-)组,患者年龄平均(54.52±10.93)岁,病灶最大径平均值(2.77±1.18)cm。排除标准:①未行病理免疫组化者、既往有其他恶性肿瘤病史的者、既往有内分泌治疗、靶向治疗、放疗史的者。②有乳腺假体或妊娠期、哺乳期者。③全身情况检查差者。经医院伦理委员会批准,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与方法

1.2.1 高频灰阶超声 采用 Supersonic Aixplorer 实时剪切波弹性成像超声诊断仪,患者取仰卧位,通过二维灰阶模式确定病灶位置后,记录肿瘤形状、肿瘤边缘、微钙化、高回声晕、血流分级以及是否腋窝淋巴结转移。

1.2.2 彩色多普勒血流显像(Color Doppler Flow Imaging, CDFI) 切换至 CDFI 模式,采用 Adler 半定量法^[8],检查肿瘤的血流分布特征,并记录肿瘤的血流阻力指数(resistant index, RI)值。

1.2.3 剪切波成像(Shear Wave Elastography, SWE) 采用 Supersonic Aixplorer 实时剪切波弹性成像超声诊断仪,线阵探头频率 4~15MHz。患者取平卧位。在二维超声获取最佳图像后,然后切换至 SWE 模式。继续保持探头垂直轻置于皮肤表面,取样框尽可能完全包含整个病灶,量程采用仪器默认的 180 kPa。中心频率默认标准模式(STANDARD 模式),如成像效果不佳,可将中心频率调至 PENETRATION 模式,以获得最佳充盈状态的彩色信号或

更换成更低频率的探头。嘱患者屏气(减少呼吸运动对图像的影响),手持探头至弹性图像稳定数秒后冻结,回放图像,取彩色信号充填最佳的图像进行分析。将其一感兴趣区的 Q-Box 置于病灶最硬区域(若为不均质病灶,应置放于病灶内部,避开囊性变或钙化区域),将另一感兴趣区 Q-Box 放置于与病深度相近的正常乳腺组织上^[9]。分别记录杨氏模量平均值(Emean)、最大值(Emax)、最小值(Emin)、标准差(SD)。同一病灶由经过专门 SWE 病例培训医师至少重复测量 3 次,取平均值。

1.2.4 免疫组织化学(Immunohistochemical, IHC)

所有患者均经超声引导下核芯针穿刺取病理活检。所有病理标本行 IHC 检测。由本院两名 8 年以上工作经验的病理医师进行阅片,如遇意见不一致,由上一级医师会诊,取多数意见后商议判定结果。结果判定:根据《ASCO/CAP 乳腺癌激素受体 IHC 检测指南》中相关要求,ER 核染棕黄色为阳性细胞,阳性细胞数量不足 10%为阴性。HER2 在细胞膜或细胞质内出现棕黄色颗粒为阳性。HER2 为 0 或 + 判定为阴性,++ 判定为阳性,若 ++ 则再行荧光原位杂交(Fluorescent in situ hybridization, FISH)基因检测确认扩增阳性者入组。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,分类资料用例数和百分数(%)表示。符合正态分布计量资料两组间比较采用独立样本 *t* 检验分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验或者 Fisher 的精确检验,多因素相关性分析用二元 Logistic 回归模型选择向前 LR 模型,自变量为单因素分析后有意义的因素,结果用校正后的优势比(Odds Ratios, OR)和与之相应的 95%可信区间(Confidence Interval, CI)表示。用 ROC 诊断曲线确定最佳诊断截点并进行指标评价。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理结果 HER(+)组纳入病例 77 例,其中包括浸润性导管癌 64 例(83%),高级别导管原位癌 11 例(14%),浸润性导管癌合并粘液癌 2 例(3%)。HER(-)组纳入病例 59 例,其中浸润性导管癌 57 例(96%),浸润性小叶癌 1 例(2%),髓样癌 1 例(2%)。两组病理类型、病理分级及腋下淋巴结转移比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 高频超声灰阶图像特征 两组在是否出现微钙化、高回声晕以及肿瘤边缘比较差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),其中 HER(+)组较 HER(-)组更易出现微钙化、肿瘤边缘“毛刺”样改变以及高回声晕(均 $P < 0.05$)。两组 HER(+)组肿瘤最大径值大于 HER(-)组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组常规超声表现比较 $[n(\times 10^{-2})]$

Table 1 Comparison of conventional ultrasound performance between the two groups

超声表现	HER(+)组 (n=77)	HER(-)组 (n=59)	χ^2/t	P
形状			0.584	0.445
规则	2(2.6)	1(1.7)		
不规则	75(97.4)	58(98.3)		
最大径值(cm)	3.35±1.50	2.77±1.18	2.406	0.017
内部回声			0.677	0.411
低回声	76(98.7)	56(94.9)		
混合回声	1(1.3)	3(5.1)		
微钙化			6.736	0.009
无	31(40.0)	37(62.7)		
有	46(60.0)	22(37.3)		
RI			6.818	0.009
<0.7	20(26.0)	5(8.4)		
≥0.7	57(74.0)	54(91.6)		
血流分级			5.171	0.023
0~I	49(63.6)	26(44)		
II~III	28(36.4)	33(56)		
边缘			24.545	<0.001
成角	25(32.4)	14(23.7)		
毛刺	34(44.2)	20(33.9)		
微分叶	9(11.7)	24(40.6)		
模糊	9(11.7)	1(1.0)		
淋巴结转移			2.155	0.142
无转移	32(41.5)	32(54.2)		
有转移	45(58.5)	27(45.8)		
高回声晕			4.038	0.040
有	46(59.7)	25(42.4)		
无	31(40.3)	34(57.6)		

2.3 CDFI 特征 以 RI 值是否 ≥0.7 为诊断乳腺癌的界值,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$) (表 1)。与 HER(+)组比较,HER(-)组血流特征多表现为血流分布 II、III 级,血流阻力指数 ≥0.7。

2.4 SWE 图像特征 两组杨氏模量值 Emax、Emean 比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),两组 Emin 与 SD 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2、图 1。

表 2 两组杨氏模量值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Young's modulus values between the two groups

组别	n	Emax(kPa)	Emin(kPa)	Emean(kPa)	SD
HER2(+)组	77	137.63±19.93	80.02±17.88	110.78±17.21	14.27±2.70
HER2(-)组	59	106.52±16.12	85.88±23.49	90.00±16.15	15.03±2.71
t		10.059	-1.595	7.166	-1.633
P		<0.001	0.113	<0.001	0.105

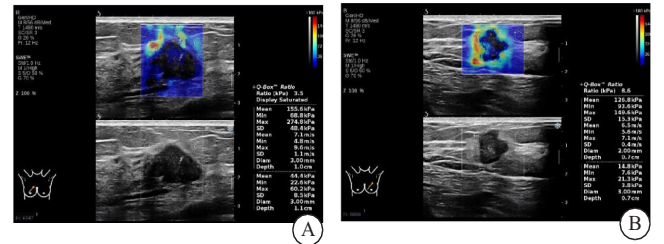


图 1 两组患者 SWE 声像图特征

Figure 1 SWE sonographic features in the two groups

注:A. I 组患者 SWE 图像及参数;B. II 组患者 SWE 图像及参数

2.5 影响因素分析 将 HER2 是否阳性作为因变量,将有无微钙化、边缘情况、RI、血流特征、Emax、Emean、最大径线、有无高回声晕共 8 个单因素分析有差异的指标作为自变量,做二元 logistic 回归。结果显示微钙化 ($OR = 45.405, P = 0.001$)、边缘毛刺征 ($OR = 0.003, P < 0.001$)、RI ($OR = 0.004, P = 0.001$)、Emax ($OR = 1.330, P < 0.001$)、Emean ($OR = 0.893, P = 0.013$) 共 5 个指标与 HER2 表达状态之间存在独立相关关系($P < 0.05$),见表 3。

表 3 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis

项目	β	SE	Wald	OR	95%CI		P
					下限	上限	
微钙化	3.816	1.175	10.549	45.405	4.541	454.003	0.001
边缘			15.178				0.002
成角	Reference						
毛刺	-5.697	1.606	12.590	0.003	0.000	0.078	<0.001
微分叶	-2.797	1.001	7.799	0.061	0.009	0.434	0.005
模糊	3.188	2.989	1.138	24.241	0.069	8489.464	0.286
RI	-5.422	1.635	11.001	0.004	0.000	0.109	0.001
Emax	0.285	0.061	21.918	1.330	1.180	1.498	<0.001
Emean	-0.113	0.046	6.163	0.893	0.816	0.976	0.013
常量	-17.609	4.050	18.901	0.000			<0.001

2.6 ROC 曲线分析 结果显示,对于预测 HER2 是否阳性,Emax 诊断效能最佳($AUC = 0.903$),其次为

Emean 值($AUC = 0.807$),对应的诊断截点分别为 119.070 和 95.315;而 RI 诊断效能欠佳。微钙化及

边缘毛刺征属分类资料,故不进行 ROC 诊断曲线分析,见表 4、图 2。

表 4 ROC 结果
Table 4 ROC results

指标	AUC	SE	P	95%CI	截点	灵敏度	特异度
RI	0.587	0.049	0.081	0.492~0.683	—	0.915	0.260
E _{max}	0.903	0.025	<0.001	0.853~0.952	119.070	0.797	0.857
E _{mean}	0.807	0.038	<0.001	0.733~0.881	95.315	0.712	0.792

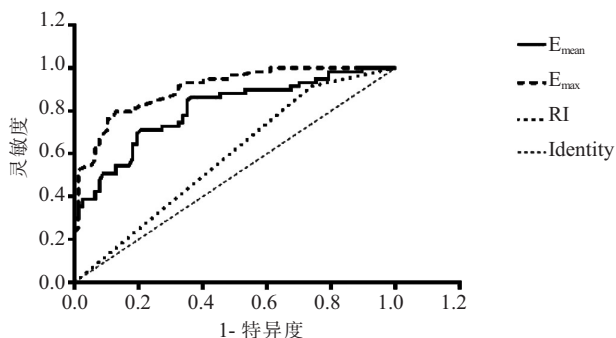


图 2 三个入选诊断免疫组化分型的 ROC 曲线

Figure 2 The ROC curve of the three inclusion factors for diagnostic immunohistotyping

3 讨论

乳腺癌是全球女性癌症相关死亡的主要病因。虽然治疗手段选择广泛,但根据分子分型不同,治疗手段不同。既往免疫组化分型结果仅依靠穿刺活检或术后病理等有创手段获得,而超声作为无创性检查手段为临床提供了必不可少的影像依据。高频超声广泛应用于评估肿瘤形态及大小,CDFI 能显示肿瘤血流分布特征,SWE 能客观评估组织硬度。不同模态联合应用可以相互补充,为乳腺癌分子分型鉴别诊断提供更多信息^[10-12]。

已有研究证实 HER2 过表达型更易表现内部微钙化^[11-16],且“毛刺征”和高回声晕均在提示肿瘤低侵袭度上有较好的特异性和敏感度。本研究中钙化、边缘被纳入危险因素,结果显示 ER(-)HER2(+)组内部多表现为边缘呈“毛刺样”改变,周边可见高回声晕以及微钙化形成。可能原因为与肿瘤周边纤维结缔组织反应性增生,限制了肿瘤细胞进一步向周围组织扩散有关^[17]。

陈慧琪^[18]研究证实三阴性中促血管生成因子 VEGF 存在高表达现象,而其在促进肿瘤新生血管形成,肿瘤增殖过程中起到了促进作用。另外由于恶性肿瘤细胞不均匀增殖、血管紊乱走行,导致肿物 RI 值会偏高。本研究结果还显示,HER2(-)组的血流分级较 HER2(+)组高,多分布在 II、III 级,且 RI ≥ 0.7。

这与肿瘤的生物学行为相符合。

ER 表达阴性和 HER2 过表达都是腋下淋巴结转移易感因素,HER2 蛋白分子会增强细胞有丝分裂,促进肿瘤增殖及分化,其高表达与乳腺癌进程及转移呈正相关。朱阳阳等^[14]证实 HER2(+)组较 HER2(-)组腋窝淋巴结转移率高,但刘畅等^[19]研究发现 TNBC 患者较非 TNBC 组腋窝淋巴结转移率高。本研究中,两组间腋窝淋巴结转移率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与实验对象分组有关,今后可扩大样本量进一步研究。

研究^[20-21]显示,ER(-)HER2(+)组肿瘤较少出血坏死,纤维成分占比较高,而杨氏模量值与纤维化程度有关。在 SWE 图像特征分析过程中,本研究结果显示 HER2(+)组的 E_{mean}、E_{max} 均大于 HER2(-)组,与既往研究一致^[22-24]。造成结果差异原因可能为 HER2(-)组肿瘤细胞增殖较快,肿瘤体积较大,肿瘤内新生血管过快生长,导致病灶内部营养缺乏,易发生出血坏死。此外,E_{max}、E_{mean} 被纳入回归方程,E_{max} 每增加一个单位,患者 HER2+ 概率增加 0.330 倍(OR=1.330);E_{mean} 每增加一个单位,患者 HER2 阳性概率降低 0.107 倍(OR = 0.893),证实了两者是影响 HER2 表达状态的危险因素。在 ROC 曲线分析中 E_{max} 指标 AUC 为 0.903, E_{mean} 指标 AUC 为 0.807,当 AUC 在 >0.9 时认为具有良好的诊断效能,故可以认为杨氏模量值,尤其是 E_{max} 指标与免疫分型有较好的拟合度。

4 结论

多模态超声检测参数可客观反映乳腺癌 HER2 表达状态,可为临床诊疗提供影像学参考。本研究中主要探讨 ER 阴性时 HER2 不同表达状态,针对 ER 阳性表型的乳腺癌的影像学表现仍需要进一步的分析与论证。

【参考文献】

[1] ARCIERO C A, GUO Y, JIANG R, et al. ER + /HER2 + Breast Cancer Has Different Metastatic Patterns and Better Survival Than ER? /HER2 + Breast Cancer[J]. Clinical Breast

- Cancer, 2019, 19(4): 236-245.
- [2] UNTCH M, GERBER B, HARBECK N, *et al.* 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013; Primary Therapy of Early Breast Cancer Evidence, Controversies, Consensus- Opinion of a German Team of Experts (Zurich 2013)[J]. Breast Care (Basel), 2013, 8(3): 221-229.
- [3] ROSALIND P C, BEATRIZ E A, KENNETH H, *et al.* Axillary ultrasound during neoadjuvant systemic therapy in triple-negative breast cancer patients[J]. European Journal of Radiology, 2020, 130(9): 109-111.
- [4] HASSON S P, BREZIS M R, SHACHAR E, *et al.* Adjuvant endocrine therapy in HER2-positive breast cancer patients: systematic review and meta-analysis[J]. ESMO Open, 2021, 6(2): 1-5.
- [5] MARIA V D, FEDERICA M, GAIA G, *et al.* Biomarkers for HER2-positive metastatic breast cancer: Beyond hormone receptors[J]. Cancer Treatment Reviews, 2020, 88(6): 1-9.
- [6] WANG H Y, ZHAN W W, CHEN W G, *et al.* Sonography with vertical orientation feature predicts worse disease outcome in triple negative breast cancer[J]. The Breast, 2020, 49(10): 33-40.
- [7] DASS S A, TAN K L, SELVA RAJAN R, *et al.* Triple Negative Breast Cancer: A Review of Present and Future Diagnostic Modalities[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(1): 62.
- [8] ALDER D D, ARSON P L, RUBIN J M, *et al.* Doppler ultrasound flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings[J]. Ultrasound Med Biol, 1990, 16(6): 553-559.
- [9] 梁萍, 姜玉新. 超声 E 成像临床应用指南(第 1 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018, 63-68.
- [10] GU J J, ERIC C P, REDOUANE T, *et al.* Individualized-thresholding Shear Wave Elastography combined with clinical factors improves specificity in discriminating breast masses[J]. The Breast, 2020, 54(10): 248-255.
- [11] ROMEIH M A, EBEED A E, SABRY I M. Value of adding shear wave elastography to routine breast ultrasound examination in assessment of solid breast lesions[J]. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 2018, 49(2): 553-563.
- [12] 梁永超. 乳腺癌超声多模态特征的 Logistic 回归分析研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2019.
- [13] 车欣, 朱婷, 伍珑, 等. 乳腺癌多模态超声特征与 VEGF、SATB1、CK5/6 表达的相关性[J]. 西部医学, 2021, 33(4): 567-572.
- [14] 朱阳阳, 聂芳, 吕文豪, 等. 乳腺癌常规超声及超声造影特征与 HER-2 表达的相关性研究[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(7): 606-609.
- [15] WANG C H, CHANG C J, YEH K Y, *et al.* The Prognostic Value of HER2-Positive Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Clinical Breast Cancer, 2017, 17(5): 341-349.
- [16] 叶芬, 王丽萍. 超声显像特征与乳腺癌组织中 HER-2 表达的关系研究[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(1): 50-52.
- [17] QUAN J, HONG Y R, ZHANG X, *et al.* The clinical role of contrast enhanced ultrasound in differential diagnosis of BI-RADS 4 breast disease[J]. Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2019, 72(3): 293-303.
- [18] 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[J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31(6): 498-500.
- [19] 刘畅, 王学梅, 李银燕, 等. 三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌的超声特征探讨[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(9): 1677-1681.
- [20] JIA W R, LUO T, DONG Y J, *et al.* Breast Elasticity Imaging Techniques: Comparison of Strain Elastography and Shear-Wave Elastography in the Same Population[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2021, 47(1): 104-113.
- [21] LI X, YANG J, PENG L, *et al.* Triple negative breast cancer has worse overall survival and cause specific survival than non triple negative breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 161: 279-287.
- [22] 魏天赐, 张蕾, 刘瑾瑾, 等. 雌激素受体阴性的乳腺癌患者表皮生长因子受体 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.
- [23] 刘瑾瑾, 王鸿凤, 崔浩, 等. 常规超声及剪切波弹性成像在三阴性乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 27(11): 968-972.
- [24] DOMINKOVIC M D, IVANAC G, KELAVA T, *et al.* Elastographic features of triple negative breast cancers[J]. EurRadiol, 2016, 26(4): 1090-1097.

(收稿日期: 2021-05-17; 修回日期: 2022-03-12; 编辑: 黎仕娟)