

◆ 专论

Correlation of molecular subtypes of breast cancer with ultrasound, MRI and mammography features

YANG Huan, PENG Yulan*

(Department of Ultrasound, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Ultrasound, MRI and mammography play significant roles in diagnosis, staging and follow-up of patients with breast cancer. With the development of individualized treatment of breast cancer, the molecular classification of breast cancer has vital reference value for treatment protocols. The requirements of medical imaging evolve from detecting breast cancer by morphological characteristics to making more accurate diagnosis using functional imaging for breast cancer. Correlations between molecular subtypes and ultrasonic, mammographic and MRI features of breast cancer attract broad attention. The correlation of molecular subtypes with ultrasound, MRI and mammography features in breast cancer patients were reviewed in this article.

[Key words] Breast neoplasms; Molecular classification; Ultrasonography; Magnetic resonance imaging; Mammography
DOI:10.13929/j.1003-3289.201610069

乳腺癌超声、MRI、X 线征象与分子分型的相关性

杨 欢 综述, 彭玉兰* 审校

(四川大学华西医院超声科, 四川 成都 610041)

[摘要] 超声、MRI、X 线是临床对乳腺癌进行诊断、分期及随访的重要方法。随着乳腺癌个体化治疗的发展, 乳腺癌各分子分型的划分对治疗方案的选择具有重要参考价值。对影像学检查方法的要求也从依据乳腺影像形态学特征检出乳腺癌发展为利用功能影像学检查对乳腺癌进行更为准确的判断, 超声、X 线和 MRI 的乳腺影像学特征与乳腺癌分子分型的相关性逐渐成为研究热点。本文对乳腺癌各分子亚型与超声、MRI、X 线特征的相关性进行综述。

[关键词] 乳腺肿瘤; 分子分型; 超声检查; 磁共振成像; 乳房 X 线摄影术

[中图分类号] R737.9; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2017)05-0675-04

乳腺癌是一类高度异质性的肿瘤, 即使组织形态学相同, 其分子表达也可能并不一致。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。肿瘤分子生物学因素决定了其病理组织学改变, 而病理组织改变是影像学表现的基础, 故乳腺癌影像学表现与分子生物学之间存在一定的相关性。依据肿瘤影像学的不同表现可判断其受体的表达及分子分型, 进而

指导乳腺癌的临床诊断、治疗及预后评估。本文对乳腺癌的超声、MRI、X 线征象与其分子分型的相关性进行综述。

1 乳腺癌分子分型

2000 年 Perou 等^[1]率先提出乳腺癌的分子分型, 包括管腔型、基底细胞样型、HER2 过表达型、正常乳腺样型。此后, 众多学者以此为基础对乳腺癌的分子分型进行进一步的研究。2013 年 St Gallen 国际乳腺癌治疗专家共识^[2]根据相关免疫组化标志物将乳腺癌分 4 个亚型: Luminal A-like 型[ER 和 PR(+), HER2(-), Ki-67 低表达(指数<14%)], Luminal B-like 型[ER 和/或 PR(+), HER2(±), Ki-67 高表达(指数>14%)], HER2 过表达型[ER 和 PR(-),

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81571694)。

[第一作者] 杨欢(1992-), 女, 四川冕宁人, 在读硕士。研究方向: 浅表器官超声。E-mail: yghx2n@126.com

[通信作者] 彭玉兰, 四川大学华西医院超声科, 610041。
E-mail: yulanpeng@163.com

[收稿日期] 2016-10-17 **[修回日期]** 2017-01-18

HER2(+)]和三阴性[ER 和 PR(-), HER2(-)]。乳腺癌分子分型的提出及改进,有助于进一步加深对乳腺癌生物学本质的认识,从而推动乳腺癌个体化治疗的发展。

2 乳腺癌分子分型与超声表现

超声检查因其简便易行、图像分辨率高、无辐射、高性价比、可重复性强等优势成为目前诊断乳腺癌的重要方法之一。二维超声、彩色多普勒超声、CEUS、超声弹性成像及超声引导下穿刺活检等检查技术的发展和运用使超声对乳腺癌的诊断更为准确。

2.1 二维超声及彩色多普勒超声 二维超声是超声诊断乳腺癌的基础,乳腺肿瘤声像图特征包括:肿块大小、位置、形状、边缘、后方回声、内部微小钙化、淋巴结转移、血供等情况。肿瘤的声像图特征与其免疫组化标志物的相关性主要包括:肿瘤的大小和 Ki-67 阳性表达呈显著正相关,与 ER 阳性表达呈极显著负相关;肿瘤淋巴结转移与 Ki-67 阳性表达呈正相关,与 PR 阳性表达呈显著负相关^[3]。各分子亚型乳腺癌的二维声像图表现不同。张晓晓等^[4]认为 HER2 过表达型乳腺癌微钙化率较其他 3 型乳腺癌更高。Luminal A-like 和 Luminal B-like 型乳腺癌超声特征多为形态不规则、边界模糊不清、边缘毛刺征、后方回声衰减,三阴性乳腺癌多表现为边界清晰,边缘光滑,后方回声多增强,微钙化少见^[5]。

肿瘤细胞本身及肿瘤组织内或周围的炎细胞可产生血管生成因子,如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),可诱导新血管生成,是肿瘤组织中血管生成的重要因素。通过彩色多普勒超声可了解肿瘤内部及周边血管的分布情况。根据 Adler 半定量法分级,可将肿瘤内血流丰富程度分为 4 级:0 级,无血流;Ⅰ级,少量血流(1、2 处点状血流);Ⅱ级,中量血流(可见 1 条主要血管或数条小血管);Ⅲ级,血流丰富(可见 4 条以上血管或血管交织成网状)^[6]。但目前对乳腺癌各分子亚型血流分级的研究尚未达到较好的一致性。钱超文等^[7]发现血流分级Ⅱ~Ⅲ级者 HER2 阳性多见,提示 HER2 过表达型肿瘤血流较丰富。陈慧琪等^[8]认为三阴性乳腺癌血流分级为Ⅲ级。而朱庆莉等^[9]的研究表明乳腺癌免疫组化标志物的表达与彩色多普勒血流程度无关。

2.2 超声弹性成像 弹性成像技术是近年来迅速发展的超声新技术,可实时、无创评价病灶的弹性值,病灶的弹性值取决于其分子构成,此为通过弹性值与肿瘤分子生物学特征相结合来判断其分子亚型的理论基

础。Balleyguier 等^[10]认为超声弹性成像可分为 2 种模式,徒手助力成像模式和剪切波声力成像模式。后者通过测量组织的密度获得杨氏模量或组织弹性,可测量弹性模量的最大值、平均值和最小值。但目前业界对该方法的可行性还持有不同观点。Chang 等^[11]研究显示三阴型和 HER2 过表达型乳腺癌的弹性平均值大于 Luminal A-like 和 Luminal B-like 型。而 Ganau 等^[12]认为乳腺癌的分子分型与肿瘤的弹性值之间并无明显相关性。

2.3 CEUS 乳腺癌是否有腋窝淋巴结转移是判断分期、制定治疗方案及评估预后的重要因素。由于乳腺不同部位的淋巴均引流至同一区域淋巴结,为通过乳腺肿块周围皮下注射超声造影剂检测有无淋巴结转移提供了生理和解剖依据。CEUS 检查可提高超声对乳腺癌伴腋窝淋巴结转移的诊断准确率^[13]。转移性淋巴结在 CEUS 条件下多倾向于表现为非均匀增强,也可出现不增强的情况。有研究^[14]表明乳腺癌腋窝淋巴结转移与患者 ER、PR 及 HER2 表达相关,其中 HER2 是参与腋窝淋巴结转移的关键因素。乳腺癌各分子分型中 Luminal B-like 型腋窝淋巴结转移率最高,HER2 过表达型次之,再者为三阴性, Luminal A-like 型腋窝淋巴结转移率最低^[15]。

3 乳腺癌分子分型与 MRI 表现

MRI 具有良好的软组织分辨力且无辐射,对乳腺疾病的诊断有较高的敏感度。MRI 有多种功能成像方法,如弥散加权成像、动态增强灌注成像、波谱成像等,可从单纯的形态学诊断向形态与功能并重的方向发展,结合分子生物学,可在细胞和分子水平检测病变特征,从而在乳腺癌的早期诊断、生物学及疗效评估等方面显现出优势。

3.1 MR 平扫 乳腺癌 MR 平扫图像特征主要表现为形态不规则、分叶状或类圆形结节,结节边缘有毛刺,边界模糊,部分病灶内部见坏死;多数病灶 T1WI 呈略低信号,脂肪抑制 T2WI 呈不均匀高信号。乳腺癌 MRI 征象与免疫组化标记物之间存在一定的相关性。Uematsu 等^[16]研究发现三阴性乳腺癌的特征多表现为肿块型,边缘光滑。国内研究^[17]报道 Luminal A-like 型乳腺癌 MRI 多表现为形态不规则肿块样病变,边缘常有毛刺,边界模糊; Luminal B-like 型乳腺癌 MRI 多表现为形态不规则肿块样病变,强化多不均匀,边缘可有毛刺;HER2 过表达型乳腺癌多表现为非肿块样病变或形态较规则肿块,病变范围较大,边缘较光滑。

3.2 MR 动态增强扫描 动态增强 MRI 可通过对比剂在病灶组织内的分布来反映病灶的血流灌注情况。测定 ROI 随时间改变的信号强度并绘制时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC),按其形态可分为 3 种类型:Ⅰ型(持续上升型),在观察时间内信号强度曲线持续上升;Ⅱ型(平台型),早期信号强度逐渐增加,中晚期信号强度曲线上升或下降维持在平台(信号强度升高或降低在峰值强度 $\pm 10\%$ 以内);Ⅲ型(流出型),早期信号强度增加,中晚期信号强度降低(信号强度降低超过峰值强度 10% 及以上)。因不同分子亚型乳腺癌病灶内微血管密度存在差异,故其 TIC 的形态也不相同,三阴性乳腺癌在 MRI 增强扫描上更易表现为环形强化,TIC 为持续上升型^[18]。除 TIC 外,动态增强 MRI 还可通过药代动力学模型计算出动态增强定量参数,如细胞外血管外间隙容积比(extravascular extracellular volume fraction, V_e)、容量转移常数(volume transfer constant, K^{trans})及速率常数(rate constant, K_{ep})来反映肿瘤的微循环以对不同分子分型的乳腺癌进行定量分析。赵莉芸等^[19]研究表明在乳腺癌各亚型中三阴性乳腺癌的 K^{trans} 和 K_{ep} 值最大, V_e 值最小,Luminal A-like 型的 K^{trans} 和 K_{ep} 值最小, V_e 值最大;然而也有研究^[20]认为三阴性乳腺癌的 K^{trans} 值与 Luminal A-like 型 K^{trans} 值之间的差异并无统计学意义。

4 乳腺癌分子分型与 X 线表现

乳腺 X 线检查是目前诊断乳腺癌的常规方法,已被广泛应用于乳腺癌的筛查。乳腺癌 X 线可表现为单纯钙化型、单纯肿块型、钙化伴肿块型以及结构扭曲型。

乳腺肿块的恶性钙化 X 线表现为线样分支状或颗粒点状改变,钙化的密度、形态和大小不均质,簇状分布呈圆形、不规则形。研究^[21]报道乳腺癌钙化与 HER2 阳性呈正相关,与 ER 和 PR 阳性呈负相关。肿块型乳腺癌 X 线常呈浸润、小分叶和毛刺状边缘等恶性表现。有研究^[22]报道 ER 阳性乳腺癌毛刺状肿块更为多见,但孙清慧等^[23]认为肿块有无毛刺与 ER、PR 及 HER2 的表达无明显相关性。结构扭曲是乳腺癌 X 线表现中的一种特殊征象,指正常乳腺结构被扭曲但未见确切的肿块,包括从一点发出的放射状影、局灶性收缩亦或是在实质边缘的扭曲。结构扭曲与 ER 表达状态有关,ER 阴性乳腺癌表现为结构扭曲的可能性更大^[22]。李睿等^[24]认为 Luminal A-like 型、Luminal B-like 型及三阴性乳腺癌在 X 线多表现为肿块

型,HER2 过表达型则常无确切的肿块影。

5 小结

乳腺癌分子分型的提出为认识乳腺癌提供了一个新视角,不同分子亚型乳腺癌的临床特征、对治疗的反应及预后存在较大差异,对乳腺癌个体化治疗方案的选择具有重要的指导意义。通过乳腺癌的超声、MRI 及 X 线特征判断所属分子亚型以指导乳腺癌的临床治疗是无创、易行的方法。由于 3 种影像学检查的优势不同,对乳腺癌各分子亚型的诊断符合率也有所差异,其中 MRI 敏感度较高,但特异度较低,X 线的特异度较高但敏感度较低^[25]。不同检查技术的联合应用有助于提高乳腺癌亚型诊断的准确性。随着影像学检查技术的进一步发展和临床应用,结构影像学和功能影像学相结合将进一步提高对乳腺癌分子亚型诊断的符合率。

[参考文献]

- [1] Perou CM, Sodie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000,406(6797):747-752.
- [2] 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.
- [3] 黄巍,程文,向佳兵,等.乳腺癌声像图征象与分子生物学之间的相关性研究.中国超声医学杂志,2010,11(26):970-973.
- [4] 张晓晓,周建桥,朱樱,等.乳腺癌超声征象与分子亚型相关性的研究.诊断学理论与实践,2012,10(2):153-157.
- [5] 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.
- [6] Adler DD, Carson PL, Rubin JM, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: Preliminary findings. *Ultrasound Med Biol*, 1990,16(6):553-559.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Balleguier C, Ciolovan L, Ammari S, et al. Breast elastography: Technical process and applications. *Diagn Interv Imaging*, 2013,94(5):503-513.
- [11] Chang JM, Park IA, Lee SH, et al. Stiffness of tumours measured by shear-wave elastography correlated with subtypes of breast cancer. *Eur Radiol*, 2013,23(9):2450-2458.
- [12] Ganaua S, Andreub FJ, Escribanoa F, et al. Shear-wave elas-

- tography and immunohistochemical profiles in invasive breast cancer: Evaluation of maximum and mean elasticity values. *Eur J Radiol*, 2015, 84(4):617-622.
- [13] Turtle TM, Zogakis TG, Dunst CM, et al. A review of technical aspects of sentinel lymph node identification for breast cancer. *Am J Surg*, 2002, 195(2):261-268.
- [14] Huang HJ, Neven P, Drijckoningen M, et al. Association between tumour characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer. *J Clin Pathol*, 2005, 58(6):611-616.
- [15] 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.
- [16] Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: Correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology*, 2009, 250(3):638-647.
- [17] 徐晔, 张修石, 张红霞, 等. 乳腺癌分子亚型与 MRI 表现的相关性. *中国介入影像与治疗学*, 2014, 11(8):497-501.
- [18] 徐慧, 贾文霄, 周梅. 三阴性乳腺癌 MR 征象与病理学表现的相关性分析. *中国医学影像技术*, 2010, 26(增刊):31-34.
- [19] 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.
- [20] Li SP, Padhaniv AR, Taylor NJ, et al. Vascular characterisation of triple negative breast carcinoma using dynamic MRI. *Eur Radiol*, 2011, 21(7):1364-1373.
- [21] 张嫣, 郭庆禄, 张江宇, 等. 乳腺癌钼靶 X 线表现与 ER、PR 及 Her-2 因子表达的相关性研究. *影像诊断与介入放射学*, 2007, 16(5):207-211.
- [22] 耿进朝, 周玉荣, 刘晋红, 等. 乳腺癌的 ER、PR、C-erbB-2 和 P53 表达与钼靶 X 线表现相关性研究. *中华放射医学与防护杂志*, 2006, 26(5):486-489.
- [23] 孙清慧, 任立军, 郭峰. 乳腺癌的钼靶 X 线表现与 ER、PR 及 c-erbB-2 表达的相关性. *山东医药*, 2008, 48(23):65-66.
- [24] 李睿, 陈颖. 乳腺浸润性导管癌各分子亚型 X 线表现及临床特征. *中国医学影像技术*, 2011, 27(3):565-568.
- [25] Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*, 2008, 299(18):2151-2163.

《中国医学影像技术》投稿要求(二)

8 基金项目 书写格式应为:××基金(编号××)。基金论文投稿时应同时将基金项目批文扫描上传。本刊将优先选登基金论文。

9 第一作者 书写格式为:姓名(出生年—), 性别, 籍贯, 学位, 职称, 研究方向和 E-mail。尚未毕业者学位写为“在读××”, 如“在读硕士”、“在读博士”。投稿时, 简介中需注明第一作者联系电话。

10 通信作者 通常为稿件所涉及研究工作的负责人, 通信作者简介包括其姓名、单位、邮编和 E-mail。

11 摘要 研究论著和综述性论文均须附中、英文摘要, 英文在前, 中文在后; 经验交流和短篇报道不设摘要。摘要应以第三人称撰写, 不宜超过 350 个汉字, 不宜使用“我们”、“作者”等词作为主语。研究论著类论文的摘要应按结构式摘要的特征撰写, 包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusion)四项。综述性论文的摘要应按指示性摘要的特征撰写, 简要叙述文章内容, 无须按“四项式”编写。摘要应具有独立性和自明性, 并且拥有与文献同等量的主要信息, 在有限的字数内向读者提供尽可能多的定性或定量的信息, 充分反映该研究的创新之处。英文摘要在 300 个实词左右, 内容和形式要求与中文摘要基本对应。

12 关键词 中文关键词应以《医学主题词注释字顺表(2002 年版)》为准, 以标引能表达全文主题概念的叙词 2~5 个, 尽量少用自由词。英文关键词应与中文对应, 以《医学主题词注释字顺表(2002 年版)》及《Mesh》内所列的主题词为准, 每个英文关键词第一个词的首字母大写, 各关键词之间用分号隔开。

13 正文标题层次 如: 1 资料与方法(或材料与方法), 1.1 资料(或材料), 1.2 方法, 2 结果, 3 讨论, 一般不超过三级标题, 文内连序号为圈码, 如①、②、③……表示。

14 医学名词 应注意规范、标准、前后统一, 尽量少用缩略语, 原词过长且在文中多次出现(2 次以上)者, 可于括号内写出全称并加注简称, 以后用简称。医学名词术语, 以全国科学技术名词审定委员会审定公布的医学名词为准。