



· 论 著 ·

# 乳腺浸润性导管癌超声声像图特征与ER、PR、Ki-67阳性率的关系研究

钟李长<sup>1</sup>, 谷丽萍<sup>1</sup>, 马 方<sup>1</sup>, 施君瑶<sup>2</sup>, 张 俊<sup>3</sup>

1. 上海交通大学附属第六人民医院东院超声科, 上海 201306 ;
2. 上海市浦东新区妇幼保健所, 上海 201206 ;
3. 上海市浦东医院超声科, 上海 201300

[摘要] 目的: 探讨乳腺浸润性导管癌(breast invasive ductal carcinoma, IDC)超声声像图特征与雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及增殖指数Ki-67阳性率之间的关系, 探索超声技术能否为IDC治疗方案选择及预后评估等提供依据。方法: 回顾性分析2014年6月—2016年12月收集的79例IDC患者的超声声像图特征(肿块大小、形态、边缘、钙化、淋巴结转移及血流信号等), 以及ER、PR、Ki-67的阳性率情况, 分析IDC超声声像图特征与ER、PR及Ki-67阳性率之间的关系。结果: IDC免疫组织化学检测结果显示, ER阳性47例(59.5%, 47/79)、ER阴性32例(40.5%, 32/79); PR阳性46例(58.2%, 46/79)、PR阴性33例(41.8%, 33/79); Ki-67阳性55例(69.6%, 55/79)、Ki-67阴性24例(30.4%, 24/79)。IDC超声表现为边缘毛刺征及未发生淋巴结转移与ER、PR阳性率增高有关( $P<0.05$ ); 肿块内微小钙化、血流显像分级呈富血供及发生淋巴结转移与Ki-67阳性率增高有关( $P<0.05$ ); 而瘤体大小、形态与ER、PR、Ki-67不相关( $P>0.05$ )。结论: IDC超声声像图特征与ER、PR、Ki-67阳性率相关, 超声技术可便捷地为IDC诊断、治疗方案选择及预后评估等提供更多的参考依据。

[关键词] 乳腺浸润性导管癌; 超声; 雌激素受体; 孕激素受体; Ki-67

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2019.01.003

中图分类号: R737.9; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2019)01-0003-04

**Correlation between ultrasonographic features and positive rates of ER, PR and Ki-67 in breast invasive ductal carcinoma** ZHONG Lichang<sup>1</sup>, GU Liping<sup>1</sup>, MA Fang<sup>1</sup>, SHI Junyao<sup>2</sup>, ZHANG Jun<sup>3</sup> (1. Department of Ultrasound, Shanghai Sixth People's Hospital East campus, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201306, China; 2. Maternal and Child Health Care Institute of Pudong New Area, Shanghai 201206, China; 3. Department of Ultrasound, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201300, China)

Correspondence to: MA Fang E-mail: mafang59@126.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between ultrasonographic features and the positive rates of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and Ki-67 in breast invasive ductal carcinoma (IDC). **Methods:** The ultrasonographic features of 79 cases with breast IDC confirmed by pathology were analyzed retrospectively, including tumor size, edge, shape, calcification, blood flow signal, lymph node metastasis, etc. Immunohistochemical method was used to detect the positive rates of ER, PR and Ki-67. The correlations between ultrasonographic features and ER, PR and Ki-67 positive rates were analyzed. **Results:** The positive rates of ER, PR and Ki-67 in breast IDC were 59.5%, 58.2%, 69.6%, respectively. Spicular sign on ultrasonographic images and negative axillary lymph node metastasis were correlated with high positive rates of ER and PR ( $P<0.05$ ). The microcalcifications, blood flow grade 2-3 and positive axillary lymph node metastasis were correlated with high Ki-67 proliferative index ( $P<0.05$ ). Tumor size and shape were not correlated with the expressions of ER, PR and Ki-67. **Conclusion:** There are certain correlations between ultrasonographic features and the positive rates of ER, PR and Ki-67. Sonographic findings could indicate biological behaviors of IDC in some ways,

基金项目: 上海市浦东新区卫生和计划生育委员会联合攻关项目(PW2014D-7)。

通信作者: 马 方 E-mail: mafang59@126.com

and provide more evidence for the degree of malignancy and prognosis of IDC.

[ **Key words** ] Breast invasive ductal carcinoma; Ultrasonography; Estrogen receptor; Progesterone receptor; Ki-67

乳腺癌的发病率位居女性恶性肿瘤首位, 且呈持续增高趋势<sup>[1]</sup>, 但目前尚无有效预防措施, 关键是早期诊断与治疗。超声检查是乳腺癌最常用的影像学检查手段。在预测乳腺肿瘤生物学行为的几个代表性标志物中, 较被认可的有雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、Ki-67增殖指数及原癌基因*c-erbB-2*等<sup>[2]</sup>, 其表达与乳腺癌尤其是乳腺浸润性导管癌 (breast invasive ductal carcinoma, IDC) 的发生、发展及预后密切相关<sup>[3]</sup>。研究表明, 影像学表现在一定程度上可提示肿瘤的病理学及分子生物学等指标的变化<sup>[4]</sup>。本研究回顾性分析IDC的超声声像图特征与ER、PR及Ki-67阳性率之间的关系, 以期利用超声这一无创、简便的技术, 为预测预后和选择治疗方案提供更多依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取2014年6月—2016年12月于上海交通大学附属第六人民医院东院及协作医院进行超声检查且病理学检查证实为IDC的女性患者79例, 年龄23~87岁, 平均年龄 (51.3 ± 10.7) 岁。纳入标准: 未进行过放化疗的原发性乳腺癌患者, 术前超声检查与手术间隔时间较短 (10 d之内), 多灶性癌取最大肿块纳入分析。

### 1.2 仪器与方法

采用SIEMENS Acuson S2000超声诊断仪, 高频线阵探头, 频率为7~10 MHz。患者取仰卧位, 行常规超声检查双侧乳腺及腋窝, 观察肿块大小、形态、边界、边缘、钙化及血供 (按Adler分级<sup>[5]</sup>, 将病灶内血流丰富程度分为4级: 其中0~I级定义为乏血供, II~III级定义为富血供)、淋巴结转移等。通过超声工作站记录数据资料并分析。由美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 和国际抗癌

联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 制定的乳腺癌TNM分期系统可知, 直径 ≤ 20 mm的乳腺恶性肿瘤处于T<sub>1</sub>期<sup>[6]</sup>, 多为早期乳腺癌。而乳腺癌的早期诊断与及时治疗对预后至关重要, 因此依据乳腺肿块直径将患者分为肿块直径 ≤ 20 mm组及肿块直径 > 20 mm组。乳腺癌标本经固定、石蜡包埋、切片及免疫组织化学染色后, 观察ER、PR及Ki-67的免疫染色情况。ER、PR的阳性判断标准: 染色呈阳性的细胞比例 > 1%时为ER、PR表达阳性; Ki-67阳性率以细胞核内出现棕黄色颗粒为标准, < 14%为阴性, ≥ 14%为阳性。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0进行数据统计分析, 计量及计数资料组间比较分别采用*t*检验及 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 乳腺癌患者超声恶性征象检查结果

超声检查结果显示, 79例肿块中, 肿块直径 ≤ 20 mm者29例, 直径 > 20 mm者50例; 肿块形状规则20例, 形状不规则59例; 肿块边缘毛刺46例; 肿块伴有微小钙化41例, 无微小钙化38例; 出现腋窝淋巴结转移41例, 无腋窝淋巴结转移38例; 血流显像分级: 乏血供27例, 富血供52例。

### 2.2 ER、PR及Ki-67检测结果

IDC免疫组织化学检测结果显示, ER阳性47例 (59.5%, 47/79)、阴性32例 (40.5%, 32/79); PR阳性46例 (58.2%, 46/79)、阴性33例 (41.8%, 33/79); Ki-67抗体染色阳性55例 (69.6%, 55/79)、阴性24例 (30.4%, 24/79)。

### 2.3 超声征象与ER、PR及Ki-67阳性率的关系

IDC超声表现为边缘毛刺征及发生淋巴结转移与ER、PR阳性表达率增高有关; 肿块内微小

钙化、富血供及发生淋巴结转移与Ki-67阳性率增高有关；而瘤体大小、形态与ER、PR、Ki-67无明显相关 ( $P>0.05$ , 表1)。

表1 乳腺IDC超声征象与ER、PR、Ki-67阳性率的关系

超声特征	n	ER				PR				Ki-67			
		阳性	阴性	$\chi^2$ 值	P值	阳性	阴性	$\chi^2$ 值	P值	阳性	阴性	$\chi^2$ 值	P值
肿块最大径				0.13	0.723			1.00	0.317			2.62	0.106
>20 mm	50	29	21			27	23			38	12		
≤20 mm	29	18	11			19	10			17	12		
肿块形态				1.23	0.268			0.50	0.477			0.27	0.603
不规则	59	33	26			33	26			42	17		
规则	20	14	6			13	7			13	7		
肿块边缘				4.64	0.031			5.82	0.016			0.96	0.327
有毛刺	46	32	14			32	14			34	12		
无毛刺	33	15	18			14	19			21	12		
微小钙化				0.08	0.781			0.94	0.332			4.76	0.029
有	41	25	16			26	15			33	8		
无	38	22	16			20	18			22	16		
血供情况				0.99	0.319			0.69	0.408			7.20	0.007
富血供	52	33	19			32	20			31	21		
乏血供	27	14	13			14	13			24	3		
淋巴转移				6.12	0.013			7.19	0.007			4.76	0.029
有	41	19	22			18	23			33	8		
无	38	28	10			28	10			22	16		

### 3 讨 论

近年来,乳腺癌的死亡率明显下降,影像学早期检出是重要原因之一。然而,因患者对治疗的敏感性不同,其预后有很大差异。因此,与乳腺癌预后相关的标志物研究日益受到重视<sup>[7]</sup>。ER、PR是可预测乳腺肿瘤侵袭性的病理学标志物,其表达水平与患者预后、复发及远处转移密切相关。ER或PR阳性表达者中,肿瘤细胞分化较好,对内分泌激素治疗敏感,预后较好<sup>[8-9]</sup>。Ki-67增殖指数可有效评估乳腺肿瘤细胞增殖活性,有研究显示其在乳腺癌发生、发展和转移过程中均有重要作用<sup>[2]</sup>。若在乳腺癌早期Ki-67阳性率就高,则提示肿瘤恶性程度高,发生转移可能性大,侵袭能力强<sup>[9]</sup>。随着医学技术的发展,有研究发现某些标志物的表达与肿瘤影像学表现之间存在一定程度的相关关系<sup>[4]</sup>。

本研究79例IDC的ER、PR、Ki-67检测结果显示,肿块体积大小与ER、PR、Ki-67在癌细胞中的阳性率似无明显相关关系 ( $P>0.05$ )。但有研究者认为肿块体积越大,患者的术后临床恢复效果越差<sup>[10]</sup>。

本研究中,形态规则组与不规则组ER、PR、Ki-67的阳性率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),提示病灶超声声像图中形态规则与否与肿瘤侵袭性之间无明显关系,尚不能通过超声声像图中瘤体的形态特征来推测肿块ER、PR、Ki-67的阳性率及侵袭能力。但有研究者认为,肿块形态与ER、PR、Ki-67的阳性率之间有一定关联,且声像图中形态规则的肿块与ER、PR在癌细胞中的阳性表达具有相关性<sup>[11]</sup>。

边缘毛刺征是IDC的典型超声征象<sup>[12]</sup>,由乳腺小导管及周围纤维结缔组织增生形成,其内有癌细胞浸润,常常出现在侵袭性低、预后较好的肿瘤中。本研究结果显示,具有边缘毛刺征的乳腺肿瘤ER、PR阳性表达增高 ( $P<0.05$ ),提

示对内分泌治疗比较敏感, 此类患者更适宜行内分泌治疗; 而此类肿瘤的Ki-67阳性率并未显著增高 ( $P > 0.05$ ), 提示边缘毛刺征对转移及侵袭性的预测能力较弱。

乳腺癌中的微小钙化是由癌细胞变性、坏死及钙磷代谢障碍等导致的钙盐沉积形成。本研究微小钙化组中ER、PR、Ki-67阳性率与无微小钙化组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示此类肿瘤对内分泌治疗的敏感性欠佳; 而此类肿瘤的Ki-67阳性率增高 ( $P < 0.05$ ), 提示IDC伴微小钙化者侵袭能力强, 预后较差。

滋养血管是肿瘤发生、发展的重要条件之一, 肿瘤生长、侵袭和转移与血管生成紧密相关。肿瘤细胞迅速生长时, 需丰富的血管网为其提供营养, 也表明当超声发现瘤体的血供较丰富时, 肿瘤整体侵犯能力强, 患者预后不佳。乳腺癌是典型的血管生成依赖性病变<sup>[13]</sup>, 超声检测病灶血供情况有助于判断肿瘤侵袭能力及预后<sup>[14]</sup>。本研究提示, IDC血供情况与ER、PR阳性表达无明显关系 ( $P > 0.05$ ), 但富血供肿瘤中Ki-67阳性率增高 ( $P < 0.05$ ), 提示IDC富血供者侵犯及转移能力强, 预后不良。

转移性淋巴结的超声检查所见包括淋巴结失去正常的结构、呈圆形或类圆形、皮质偏心性增厚、髓质回声消失、被膜不光整、淋巴结内微小钙化和中晚期常呈融合状等, 淋巴结转移阳性者多提示肿瘤恶性程度较高, 预后较差<sup>[15]</sup>。本研究显示, 淋巴结阳性转移组ER、PR阳性率较低, 而Ki-67阳性率高于无淋巴转移组 ( $P < 0.05$ ), 提示肿瘤侵袭性强, 预后较差。

综上所述, IDC超声表现为边缘毛刺征及无淋巴结转移者, ER、PR阳性率高, 对内分泌治疗敏感性较高; 肿块内微小钙化、血流显像呈富血供及发生淋巴结转移者, Ki-67阳性率高, 提示肿瘤恶性程度高, 发生转移可能性大, 侵袭能力强。IDC超声声像图特征与ER、PR及Ki-67阳性率之间有一定的关联, 超声可为IDC诊断、治疗方案选择及预后评估等提供更多依据。但本研

究样本量较小, 需扩大样本量来进一步验证超声声像图特征与ER、PR及Ki-67阳性率的关系。

#### [参 考 文 献]

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] POLLEY M Y, LEUNG S C, MCSHANE L M, et al. An international Ki-67 reproducibility study [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(24): 1897-1906.
- [3] 江歌丽, 周鑫, 曹勇女, 等. 新辅助化疗后ER、PR由阴转阳乳腺癌患者内分泌治疗的疗效观察 [J]. 广西医学, 2014, 36(2): 213-215, 218.
- [4] 王少春, 陈东风, 曹长军, 等. 乳腺癌患者超声钼靶X线表现及分子生物学指标临床观察 [J]. 济宁医学院学报, 2013, 36(4): 261-263, 301.
- [5] ADLER D D, CARSON P L, RUBIN J M, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings [J]. Ultrasound Med Biol, 1990, 16(6): 553-559.
- [6] SANT M, ALLEMANI C, BERRINO F, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States [J]. Cancer, 2004, 100(4): 715-722.
- [7] GÖKSU S S, BOZCUK H, KORAL L, et al. Factors predicting lapatinib efficacy in HER-2+ metastatic breast carcinoma: does it work better in different histologic subtypes? [J]. Indian J Cancer, 2015, 52(4): 517-519.
- [8] KIM S H, SEO B K, LEE J, et al. Correlation of ultrasound findings with histology, tumor grade, and biological markers in breast cancer [J]. Acta Oncol, 2008, 47(8): 1531-1538.
- [9] 吴朝贵, 底炜. 彩色多普勒超声及弹性成像诊断乳腺癌的应用价值 [J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31(9): 844-846.
- [10] SENCHA A N, EVSEEVA E V, MOGUTOV M S, et al. Ultrasound diagnosis of breast cancer [J]. J Med Imag Health In, 2013, 3(2): 157-170.
- [11] 曾红艳, 曹永政, 彭格红, 等. 乳腺癌超声征象与ER、PR、c-erbB-2表达的相关性研究 [J]. 中国医学影像技术, 2007, 23(12): 1827-1830.
- [12] 郭志洁, 周苏晋, 赵岩. 乳腺浸润性导管癌超声表现与免疫组织化学指标的相关性 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2015, 24(3): 216-219.
- [13] 罗丽芳, 郑小红, 邓劲瑶, 等. 乳腺癌超声征象与病理组织学类型及组织学分级的联系 [J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(5): 574-576.
- [14] 邹璐璐, 周军. 乳腺肿瘤血供的超声评价方法及研究进展 [J]. 中国医学影像学杂志, 2013, 12(10): 795-797.
- [15] LEE B, LIM A K, KRELL J, et al. The efficacy of axillary ultrasound in the detection of nodal metastasis in breast cancer [J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 200(3): W314-W320.

(收稿日期: 2018-09-29 修回日期: 2018-11-02)