



· 综述 ·

超声对乳腺导管原位癌的诊断研究进展

施佳楠, 李 凡

上海交通大学医学院附属第一人民医院超声科, 上海 201600

[摘要] 乳腺导管原位癌 (ductal carcinoma *in situ* of the breast, DCIS) 的发现率逐年提高, 常规超声 (包括灰阶超声和彩色多普勒超声) 对DCIS的检出、诊断, 病理学分级及分子生物学标志物预测有一定作用, 且随着超声新技术的发展, 弹性超声和超声造影技术在DCIS的诊断上显示出良好潜力, 本文就近20年来超声技术对DCIS的应用研究进展予以综述。

[关键词] 乳腺导管原位癌; 超声; 预后因素; 多模态超声技术

中图分类号: R737.9; R445.1 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.01.011

Advances in the diagnosis of ductal carcinoma *in situ* of the breast by ultrasound SHI Jianan, LI Fan (Department of Ultrasound, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China)

Correspondence to: LI Fan E-mail: medicineli@163.com

[Abstract] The detection rate of ductal carcinoma *in situ* of the breast (DCIS) has been increasing year by year. Conventional ultrasound (including gray-scale ultrasound and color Doppler ultrasound) is useful for its detection, diagnosis, prediction of pathological grading and molecular biological markers. Newly developed ultrasound technologies including elastography and contrast-enhanced ultrasound have shown good potential in the diagnosis of DCIS. This paper reviewed the application of ultrasound to DCIS in the past twenty years.

[Key words] Ductal carcinoma *in situ* of the breast; Ultrasound; Prognostic factor; Multimodal ultrasound technology

乳腺导管原位癌 (ductal carcinoma *in situ* of the breast, DCIS) 是一种肿瘤细胞沿乳腺导管生长增殖, 但不破坏基底膜的恶性肿瘤, 肿瘤细胞可分布于乳腺导管或终末小叶导管单位、以节段性或叶状形式分布^[1]。随着乳腺X线摄影 (mammography, MG) 的广泛使用, DCIS的发现率逐年提升, 在乳腺癌中的占比也随之增加, 从最初报道占比3%增长到近年的20%~25%^[2-3]。DCIS患者整体预后良好, 70岁以下女性罹患DCIS后20年死亡率仅3.3%。DCIS被认为是乳腺浸润性导管癌 (invasive ductal carcinoma, IDC) 癌前病变的一种形式, 但并非必然形式^[4]。目前较为统一的认识是DCIS存在较大生物学异质性^[5], 即部分DCIS可能终身不会发展为IDC, 其患者生存率与健康女性无异, 但亦有部分患者预后较差。研究^[6-7]指出,

<50岁、黑人、雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阴性、组织学高级别、肿瘤体积大、粉刺样坏死、非筛查发现、Luminal B型及三阴性DCIS是预后不良的风险因素。

MG是最常用的检出DCIS的影像学手段, 这是由于大多数DCIS (62%~98%) 在MG上出现钙化, 因此MG对DCIS的诊断具有较高灵敏度。MG上DCIS的钙化大多是微小线样、分支样、微小点状, 也有多形性和不定形钙化; 钙化可呈段样分布, 或簇状、区域状分布; 且钙化常伴肿块、不对称影及结构扭曲^[8]。但MG对DCIS的检查仍有不足, 一方面是部分DCIS (2%~23%) 不伴发微钙化, MG对此类病变检出能力有限; 其次, MG对致密乳腺患者中的病变检查灵敏度减低; 再次, 由于钙化分布不均, MG会低估DCIS的大小。磁共振成像 (magnetic

resonance imaging, MRI) 被认为是DCIS的补充检查手段, 其对中高级别DCIS具有较高的诊断灵敏度, 且能检出多中心性多灶性病变, 准确评估肿瘤范围。MRI应用的局限性是可能漏诊低级别DCIS、检查时间长且操作复杂。

研究^[9]发现, 对于不伴发钙化的DCIS或致密乳腺的患者, MG会漏诊6%~23%的DCIS病变, 其中不伴钙化的DCIS中1/3在MG上无法显示, 而这些病变在超声上均可显示。近年来, 超声检查已作为对致密乳腺患者、高危因素患者, 以及MG上美国放射学会(American College of Radiology, ACR)乳腺影像报告和数据系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS) 0类患者的推荐检查手段。本文就近20年来超声对DCIS的诊断研究进展进行综述。

1 DCIS灰阶超声声像图特征

1996年, Rickard等^[10]以病例报道的形式发现超声不仅可以探查DCIS内的微钙化, 且可显示钙化周围的肿块样改变, 提示DCIS存在伴发浸润性乳腺癌的可能。继之Hashimoto等^[11]总结了18例DCIS的超声声像图特征, 与既往报道类似, 超声不仅探查DCIS中的微钙化, 而且显示钙化周围的肿块及局部导管扩张。

随着研究的深入, 学者们^[12-13]总结了肿块型DCIS的声像图表现, 除了伴发微钙化外, 肿块呈微分叶、稍低回声、实性或囊实性、伴周围导管放射样扩张, 区别于浸润型导管癌, DCIS肿块边缘常不出现高回声、呈平行位, 以及肿块后方回声无明显衰减。微分叶形态是肿瘤细胞聚集占据导管或小叶后使导管膨胀扩张所致, 肿瘤沿导管生长延伸因此导管扩张呈放射样走行; DCIS肿块后方回声多不衰减, 若后方回声衰减, 考虑肿瘤伴发粉刺样坏死可能。部分DCIS不形成肿块, 仅表现为微钙化分布于等回声或不均质回声的乳腺实质内, 后有学者^[14]进一步描述这种形态为微囊样或模糊的低回声区, 前者考虑与小叶内终末导管的膨胀扩张相关, 后者则可能局部已经存在病变, 如导管内瘤的形成及瘢痕存在。少部分DCIS(2%~23%)不伴微钙化, 亦表现为肿块或导管扩张样, 病变表现差异度较

大, 与良性病变声像图类似。

由于DCIS的灰阶声像图差异度大, 为了便于描述, 目前较为统一的观点是将其分为肿块和非肿块样两大类, 非肿块型DCIS在不同研究中占比24.0%~58.4%不等^[12-13, 15-17]。Watanabe等^[14]分析了16个中心的705例DCIS后指出, DCIS的超声表现依次为低回声区(48.6%)、实性肿块(28.0%)、导管改变(10.2%)、混合回声肿块(8.1%)、结构扭曲(1.3%)、微囊样改变(1.4%)及强回声点不伴低回声区(2.5%)。将低回声区、导管改变、结构扭曲、微囊样改变及强回声点不伴低回声区表现统称为非肿块样病灶后, 结果61%的DCIS呈此特征, 37%为肿块样, 2%为肿块和非肿块样混合。Li等^[17]指出常规超声对非肿块样DCIS诊断效能明显低于肿块样DCIS(75.8% vs 90.1%)。

2 DCIS常规超声声像图特征与预后因素的相关性

DCIS的恶性程度和治疗后的行为学响应与肿瘤的核分级、组织病理学结构特征、是否存在粉刺样坏死以及多种分子生物学标志物表达相关。研究^[7]发现, 高级别、伴发粉刺样坏死及实性或筛状结构与肿瘤侵袭性增加和保守治疗后局部复发相关。与DCIS相关的分子生物学包括ER、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)及Ki-67增殖指数等。正常乳腺上皮的生长及发育受雌/孕激素调控, 当发生癌变时, ER及PR可出现部分或全部缺失, 当癌细胞仍表达ER和PR时, 则其生长和增殖依然受内分泌调控, 否则对内分泌不敏感。因此, ER和PR是乳腺癌对内分泌治疗响应的关键指标。HER2在IDC预后评估中呈负相关, 但在DCIS中的作用尚有争议, 有研究^[18]报道, HER2高表达的DCIS预后更差。Ki-67已被证实是预测乳腺癌患者预后的重要标志物, 其阳性指数与组织学分级有很好的相关性, Ki-67增殖指数高与DCIS复发呈正相关^[19-20]。

超声声像图上微钙化已被证实与组织学核级、病理学结构及是否存在微浸润相关。由于微

钙化形成在病理学上与肿瘤组织发生退行性变、肿瘤细胞坏死产生粉刺状物质或细胞活性增加致使分泌增加等相关,因此其存在提示肿瘤侵袭性加大。Park等^[6]发现,高级别的DCIS(43.2%)较低级别DCIS更容易出现微钙化(3.1%)。Van Nuys指数(VN指数)是以核级高低以及是否存在粉刺样坏死进行等级划分(1组为低至中度核仁级别不伴粉刺坏死;2组,低至中级别伴粉刺坏死;3组为高级别伴或不伴粉刺坏死)。Yang等^[3]发现,VN指数越高,越容易出现微钙化。Yao等^[21]利用多元回归后发现,微钙化与血供丰富是评估DCIS伴发微浸润的独立危险因素。Tang等^[22]亦发现,粉刺样结构的DCIS较乳头状结构的DCIS更容易出现坏死和钙化,且超声上更容易发现,而MG上并无类似病理学相关性。Cha等^[13]报道,微钙化的DCIS多为HER2高表达,Ki-67增殖指数也高。以上研究均表明超声上显示微钙化有助于预测DCIS的侵袭性。

不仅如此,超声声像图上DCIS形态特征与组织病理及分子生物学标志物表达亦相关。研究^[13]报道,高级别DCIS在超声上多表现为微钙化伴发导管改变,而中-低级别DCIS多表现为微分叶、形态不规则、边界模糊的低回声肿块。随着“非肿块样”概念的引入,学者们发现,此型表现与肿瘤的恶性程度相关。Cha等^[13]及Gunawardena等^[15]提出非肿块样较肿块样DCIS更多为高级别及伴发粉刺样坏死。进一步分析声像图特征与分子生物学标志物的关系,结果发现,ER阳性表达与DCIS呈肿块样表现相关,83%肿块型病变ER阳性;ER阴性较ER阳性的DCIS更容易在超声上探查到、病灶体积更大,且多伴发后方声影^[16]。

超声不仅可以评估高危DCIS,还可作为主动监测DCIS的有效手段。Moon等^[7]在无症状和致密乳腺的患者中,对比了163例仅能在MG上发现的DCIS和71例仅能在超声发现的DCIS,结果超声发现的DCIS患者年纪更轻、病变更小、核级更低、不伴发粉刺坏死以及PR阳性,说明超声探查到的DCIS病变较MG发现的具有更好的预后,此研究提示超声在无症状致密乳腺患者中例

行检查的必要性。

3 弹性超声及超声造影对DCIS的应用

超声弹性成像是一种基于组织力学性能进行无创评估的新型超声诊断技术。目前临床常用的弹性成像包括应变式弹性成像(strain elastography, SE)与剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)技术。SE技术是利用手动或探头加压使组织发生形变,以杨氏模量为量化指标测得组织形变程度,以彩色编码显示感兴趣区内应变分布情况。由于无法直接测得组织受力大小,常用定性和半定量诊断标准进行评估。SWE技术是探头晶片产生连续辐射脉冲波,以超高速成像技术探测横向剪切波,并通过彩色编码实时成像。SWE可直接测得组织硬度,常用剪切波速度(m/s)或杨氏模量(Kpa)为定量指标。超声弹性成像在乳腺病变鉴别诊断中展现出极大潜力。多中心研究^[23]表明,SE能较常规超声方法显著提高乳腺癌的诊断特异度(89.5%)及阳性预测值(86.8%),在致密性乳腺(ACR III~IV级中),特异度进一步提高至92.8%,对BI-RADS 3及4级肿块能显著提高后验概率。一项囊括2006—2013年的meta分析^[24]指出,SE诊断乳腺癌总灵敏度为85.7%,特异度79.8%。SWE技术能在动态扫查中直接给予定量数据,在实际应用中非常简便。研究^[25]发现,乳腺癌随组织学核级增加,SWE硬度数值相应增大,IDC的SWE硬度测值较DCIS显著提高。研究^[26]表明,利用SWE测值可提高对DCIS是否伴发浸润性成分的预测。

超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)是一种实时动态显示组织或病变微循环灌注的新技术^[27],此技术极大提高了传统超声中彩色多普勒在显示肿瘤新生血管中的作用。但目前关于DCIS的CEUS研究尚少。既往研究^[28]发现,大部分DCIS在CEUS上表现为形态不规则、边缘模糊及增强不均匀。Li等^[29]发现,相较于纤维腺瘤,DCIS表现为造影剂更快充填、更高增强、增强不均匀、造影后范围增大、存在穿支血管、瘤内血管走行扭曲等特异性表现。亦有研究指出^[30-31],低级别DCIS较少出现病

灶边缘异常血管征象, CEUS检查往往低估此类病变。

4 总结与展望

虽近有研究^[32]报道, 采用超声筛查与MG相比并未给DCIS患者的长期无病生存率(5~8年)带来显著差异, 但超声对DCIS的补充检查作用, 尤其是在致密乳腺患者中的应用效果毋庸置疑。中国女性多为致密型乳腺, 且超声检查在中国人群健康体检中扮演着重要角色, 因此有必要提升对DCIS的超声声像图认识, 从而增强超声对DCIS的检出诊断效能。随着超声新技术的不断涌现, 联合应用多模态超声技术将有助于进一步提升超声对DCIS的检出、诊断及预后评估的效能。

[参 考 文 献]

- [1] SANATI S. Morphologic and molecular features of breast ductal carcinoma *in situ* [J] . Am J Pathol, 2019, 189(5): 946–955.
- [2] SU X H, LIN Q, CUI C X, et al. Non-calcified ductal carcinoma *in situ* of the breast: comparison of diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis, digital mammography, and ultrasonography [J] . Breast Cancer, 2017, 24(4): 562–570.
- [3] YANG W T, TSE G M. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma *in situ* [J] . AJR Am J Roentgenol, 2004, 182(1): 101–110.
- [4] CARRARO D M, ELIAS E V, ANDRADE V P. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: morphological and molecular features implicated in progression [J] . Biosci Rep, 2014, 34(1): e00090.
- [5] WANG L C, SULLIVAN M, DU H Y, et al. US appearance of ductal carcinoma *in situ* [J] . Radiographics, 2013, 33(1): 213–228.
- [6] PARK J S, PARK Y M, KIM E K, et al. Sonographic findings of high-grade and non-high-grade ductal carcinoma *in situ* of the breast [J] . J Ultrasound Med, 2010, 29(12): 1687–1697.
- [7] MOON H J, KIM E K, KIM M J, et al. Comparison of clinical and pathologic characteristics of ductal carcinoma *in situ* detected on mammography versus ultrasound only in asymptomatic patients [J] . Ultrasound Med Biol, 2019, 45(1): 68–77.
- [8] 马发鹏, 常 宝, 王时茂, 等. 乳腺导管原位癌X线特征与病理核分级及不同肿瘤因子表达相关性 [J] . 放射学实践, 2020, 35(6): 731–735.
- [9] YOON J H, HAN K, KOH J, et al. Outcomes of ductal carcinoma *in situ* according to detection modality: a multicenter study comparing recurrence between mammography and breast US [J] . Ultrasound Med Biol, 2019, 45(10): 2623–2633.
- [10] RICKARD M T. Ultrasound of malignant breast microcalcifications: role in evaluation and guided procedures [J] . Australas Radiol, 1996, 40(1): 26–31.
- [11] HASHIMOTO B E, KRAMER D J, PICOZZI V J. High detection rate of breast ductal carcinoma *in situ* calcifications on mammographically directed high-resolution sonography [J] . J Ultrasound Med, 2001, 20(5): 501–508.
- [12] LEE M H, KO E Y, HAN B K, et al. Sonographic findings of pure ductal carcinoma *in situ* [J] . J Clin Ultrasound, 2013, 41(8): 465–471.
- [13] CHA H, CHANG Y W, LEE E J, et al. Ultrasonographic features of pure ductal carcinoma *in situ* of the breast: correlations with pathologic features and biological markers [J] . Ultrasonography, 2018, 37(4): 307–314.
- [14] WATANABE T, YAMAGUCHI T, TSUNODA H, et al. Ultrasound image classification of ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast: analysis of 705 DCIS lesions [J] . Ultrasound Med Biol, 2017, 43(5): 918–925.
- [15] GUNAWARDENA D S, BURROWS S, TAYLOR D B. Non-mass versus mass-like ultrasound patterns in ductal carcinoma *in situ*: is there an association with high-risk histology? [J] . Clin Radiol, 2020, 75(2): 140–147.
- [16] MOSCHETTA M, SARDARO A, NITTI A, et al. Ultrasound evaluation of ductal carcinoma *in situ* of the breast [J] . J Ultrasound, 2022, 25(1): 41–45.
- [17] LI J K, WANG H F, HE Y, et al. Ultrasonographic features of ductal carcinoma *in situ*: analysis of 219 lesions [J] . Gland Surg, 2020, 9(6): 1945–1954.
- [18] VAN BOCKSTAL M, LAMBEIN K, DENYS H, et al. Histopathological characterization of ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast according to HER2 amplification status and molecular subtype [J] . Virchows Arch, 2014, 465(3): 275–289.
- [19] POULAKAKI N, MAKRIS G M, PAPANOTA A M, et al. Ki-67 expression as a factor predicting recurrence of ductal carcinoma *in situ* of the breast: a systematic review and meta-analysis [J] . Clin Breast Cancer, 2018, 18(2): 157–167.e6.
- [20] POULAKAKI N, MAKRIS G M, BATTISTA M J, et al. Hormonal receptor status, Ki-67 and HER2 expression: prognostic value in the recurrence of ductal carcinoma *in situ* of the breast? [J] . Breast, 2016, 25: 57–61.
- [21] YAO J J, ZHAN W W, CHEN M, et al. Sonographic features of ductal carcinoma *in situ* of the breast with microinvasion: Correlation with clinicopathologic findings and biomarkers [J] . J Ultrasound Med, 2015, 34(10): 1761–1768.
- [22] TANG X, YAMASHITA T, HARA M, et al. Histopathological characteristics of breast ductal carcinoma *in situ* and association with imaging findings [J] . Breast Cancer, 2016, 23(3): 491–498.
- [23] SIGRIST R M S, LIAU J, KAFFAS A E, et al. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications [J] . Theranostics, 2017, 7(5): 1303–1329.

- [24] RAZA W, MOHY-U-DIN H A, MALIK S S, et al. Reliability of sonoelastography in ductal carcinoma [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(1): 21-25.
- [25] EVANS A, PURDIE C A, JORDAN L, et al. Stiffness at shear-wave elastography and patient presentation predicts upgrade at surgery following an ultrasound-guided core biopsy diagnosis of ductal carcinoma *in situ* [J]. *Clin Radiol*, 2016, 71(11): 1156-1159.
- [26] BAE J S, CHANG J M, LEE S H, et al. Prediction of invasive breast cancer using shear-wave elastography in patients with biopsy-confirmed ductal carcinoma *in situ* [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(1): 7-15.
- [27] JI C L, LI X L, HE Y P, et al. Quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound in breast invasive ductal carcinoma: the correlation with pathological prognostic factors [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2017, 66(4): 333-345.
- [28] WANG X H, XU P, WANG Y, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic findings of different histopathologic types of breast cancer [J]. *Acta Radiol*, 2011, 52(3): 248-255.
- [29] LI W W, ZHOU Q H, XIA S J, et al. Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of ductal carcinoma *in situ*: Analysis of 127 cases [J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39(1): 39-50.
- [30] LUO J, CHEN J D, CHEN Q, et al. Contrast-enhanced ultrasound improved performance of breast imaging reporting and data system evaluation of critical breast lesions [J]. *World J Radiol*, 2016, 8(6): 610-617.
- [31] LEHOTSKA V, RAUOVA K, VANOVCANOVA L. Pitfalls of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in determination of breast tumor biological dignity [J]. *Neoplasma*, 2018, 65(1): 124-131.
- [32] CHOI S H, CHOI J S, HAN B K, et al. Long-term surveillance of ductal carcinoma *in situ* detected with screening mammography versus US: factors associated with second breast cancer [J]. *Radiology*, 2019, 292(1): 37-48.
- (收稿日期: 2022-07-09 修回日期: 2022-08-12)

《中国癌症杂志》2023年征订启事

《中国癌症杂志》1991年创刊,是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤类学术期刊。名誉主编为汤钊猷、曹世龙教授,主编为沈镇宙教授。其宗旨是“服务读者,成就作者”。

《中国癌症杂志》为中文核心期刊(《中文核心期刊要目总览(2020年版)》收录)、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊,并被国内其他多家大型数据库收录。国际上,《中国癌症杂志》目前被荷兰Scopus数据库、DOAJ数据库、波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》(CA)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)以及WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录。

《中国癌症杂志》主要报道国内外肿瘤学领域前沿的研究内容,包括肿瘤的临床医学、基础医学、流行病学等。开设栏目包括专家述评与专题论著、论著、综述、论著选登、个案报道、指南与共识等。

《中国癌症杂志》为月刊, A4开本, 80页, 铜版纸(随文彩图), 每月30日出版, 单价30元, 全年360元。国际标准连续出版物号(ISSN)1007-3639, 国内统一连续出版物号(CN)31-1727/R, 邮发代号4-575, 读者可在当地邮政局订阅。

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮 编: 200032

电 话: (021)64188274; (021)64175590转83574

网 址: www.china-oncology.com

电子邮箱: zgazzz@china-oncology.com

《中国癌症杂志》编辑部