

医工结合研究专题

不同 Luminal 型乳腺癌超声造影特征分析

巩海燕¹, 王慧¹, 邓晶¹, 查海玲¹, 周文斌², 栗翠英¹

(南京医科大学第一附属医院, 1. 超声诊断科, 2. 乳腺外科, 江苏 南京, 210029)

摘要: 目的 探讨不同 Luminal 型乳腺癌超声造影的特征。方法 对 98 例 Luminal 型乳腺癌患者进行术前超声造影检查, 分析造影特征与分子分型之间的关系。结果 Luminal A 型与 Luminal B 型灌注缺损比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.043$)。与 Luminal A 型比较, Luminal B 型灌注缺损较为常见。Luminal A 型和 Luminal B 型有以下相似特征: 高增强, 整体性增强, 造影剂分布不均匀, 向心性, 边界清晰, 形态不规则, 无穿入或扭曲血管, 无灌注缺损, 病灶无显著增大, 慢出。Luminal A 型与 Luminal B 型峰值强度 (Peak)、曲线下面积 (AUC)、Peak 差值比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Luminal B 型乳腺癌的 Peak、Peak 差值、AUC 高于 Luminal A 型。结论 不同 Luminal 型乳腺癌超声造影定性特征及定量参数间存在一定差异, 可为术前预测乳腺癌分子分型提供一定影像学信息。

关键词: 乳腺癌; 超声造影; 分子分型; 峰值强度

中图分类号: R 737.9; R 730.41 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)13-019-05 DOI: 10.7619/jcmp.20210737

Analysis in contrast-enhanced ultrasound features of breast cancer for different Luminal types

GONG Haiyan¹, WANG Hui¹, DENG Jing¹, ZHA Hailing²,
ZHOU Wenbin¹, LI Cuiying¹

(1. Department of Ultrasound Diagnosis, 2. Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029)

Abstract: Objective To explore the features of contrast-enhanced ultrasound of breast cancer for different Luminal types. **Methods** A total of 98 patients with Luminal breast cancer were examined by preoperative contrast-enhanced ultrasound. The relationships between the characteristics of imaging and molecular subtypes were analyzed. **Results** Luminal A type and Luminal B type had statistical significance in perfusion defect ($P = 0.043$). Compared with Luminal A type, it was found that perfusion defect was more frequently seen in Luminal B type. They showed the following similar characteristics: high enhancement, overall enhancement, non-uniform distribution of contrast agent, centrality, clear boundary, irregular shape, no penetration or distortion of blood vessels, no perfusion defect, no expansion of scope, slow backward. There were significant differences in Peak intensity (Peak), Area Under Curve (AUC) and Peak difference between Luminal A type and Luminal B type ($P < 0.05$). The Peak, Peak difference and AUC of Luminal B type were significantly higher than Luminal A type. **Conclusion** There are differences in the characteristics and quantitative parameters between Luminal A type and Luminal B type, which can be used to provide imaging information for preoperative prediction of breast cancer for molecular subtypes.

Key words: breast carcinoma; contrast-enhanced ultrasound; molecular subtypes; Peak intensity

乳腺癌是一种好发于女性的恶性肿瘤, 具有高度异质性, 不同分子分型的乳腺癌在生物学行为、化疗效果、预后等方面有明显差异^[1]。在浸润性乳腺癌中, 管腔上皮细胞型即 Luminal 型比

率为 60% ~ 75%, 是发病率最高、预后相对较好的一种分子分型^[2-4]。依据 St. Gallen 确立的乳腺癌分子分型标准^[5], Luminal 型包含 Luminal A 型、Luminal B 型。不同 Luminal 型乳腺癌患者对

临床治疗反应、预后评估有一定差异^[6-7]，因此明确分子分型具有重要临床意义。乳腺癌的高度异质性导致出现的影像学表现有显著差异，因此根据影像学表现预测患者预后有一定的可能性。本研究回顾性分析不同的 Luminal 型乳腺癌的超声造影特征，分析其造影特征的差异性，旨在从超声造影角度为临床个体化治疗、预后评估提供一定的影像学参考，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2014 年 2 月—2019 年 2 月术前先行超声造影检查并经手术病理证实为 Luminal 型的 98 例女性乳腺癌患者的临床资料，患者均为单侧发病，年龄 24~83 岁，平均(50.90±11.40)岁，肿瘤直径 6~105 mm，平均(23.40±13.20) mm。

1.2 仪器及方法

应用百胜 MyLab Twice 彩色多普勒超声诊断仪，常规超声线阵高频探头 LA523 及超声造影探头 LA522 对患者进行检查。

患者取仰卧位，双手上举，充分暴露双乳，全面检查双乳各个象限、乳晕区及腋下区，根据乳腺影像报告和数据库(BI-RADS)标准^[8]观察病灶位置、大小、形态、边缘、内部回声、后方回声、钙化、血流等特点。采用系统自带软件超声造影匹配成像技术(CnTI)，将仪器切换至造影模式，选取肿瘤彩色血流信号最丰富的切面，采用超声造影剂 SonoVue(Bracco, Italy)进行超声造影检查。使用前注入 5 mL 生理盐水，振荡摇匀，经肘静脉团注入造影剂 2.4 mL 后计时，随即团注入 5 mL 生理盐水，动态观察并存储造影过程，存储时间 3 min。

图像处理与分析：2 名有丰富经验的超声科医生对造影图像进行回放分析，观察并记录病灶造影特点，包括增强速度(快、慢)、消退速度(快、慢)、增强程度(低增强、等增强、高增强)、增强模式(点线状、部分、整体)、增强形式(向心性、离心性、弥散性)、增强边界(清晰、不清晰)、增强形态(规则、不规则)、灌注缺损(有、无)、穿入或扭曲血管(有、无)、病灶显著增大(有、无)。再以整个病灶为感兴趣区，通过 Qontraxt 分析软件生成时间-强度曲线，分析肿瘤的定量指标，主要包括：① 峰值强度(Peak)：造影达到增强最高峰时的增强强度；② 峰值时间(TP)：从开始到达到峰值强度所用的时间；③ 斜率(Sharpness)：在起始

强度基础上，首次增强达到最高峰时的强度变化幅度；④ 曲线下面积(AUC)：首次增强起始强度到最后一次增强之间的区域面积总和。计算病灶与周边腺体的定量指标差值：Peak 差值、TP 差值、Sharpness 差值、AUC 差值。

1.3 病理分子分型

所有患者均行雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体-2(Her-2)、Ki-67 免疫组织化学检测。Her-2 表达“++”者，需要通过进一步 Fish 法检测判断是否有基因扩增，基因扩增者为阳性(+)，反之为阴性(-)。根据免疫组化结果，参考 St. Gallen 标准将乳腺癌分为不同类型。(1) 管腔上皮细胞型包括：① Luminal A 型，ER(+)/PR(+)、Her-2(-)、Ki-67<14%；② Luminal B 型，ER(+)/PR(+)、Her-2(-)、Ki-67≥14% 或 ER(+)/PR(+)、Her-2(+)、Ki-67 为任何水平。(2) Her-2 过表达型：ER(-)、PR(-)、Her-2(+)、Ki-67 为任何水平。(3) 三阴性型：ER(-)、PR(-)、Her-2(+)、Ki-67 为任何水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析，以病理结果为诊断金标准。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示，均数比较采用两独立样本 *t* 检验；计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 Luminal 型乳腺癌的病理类型情况

98 例乳腺癌中，Luminal A 型 45 例，Luminal B 型 53 例。不同 Luminal 型乳腺癌的病理类型情况见表 1。

表 1 不同 Luminal 型乳腺癌病理类型比较

病理类型	Luminal A 型	Luminal B 型
浸润性导管癌	35	46
黏液癌	2	1
导管内癌	6	4
浸润性小叶癌	2	0
浸润性乳头状癌	0	2
合计	45	53

2.2 不同 Luminal 型乳腺癌患者的超声造影表现

不同 Luminal 型乳腺癌的超声造影表现见表 2.3。Luminal A 型：呈高增强(73.33%)，整体

性增强(91.11%),造影剂分布不均匀(62.22%),向心性(73.33%),增强后边界清晰(53.33%),形态不规则(86.67%),无穿入或扭曲血管(60.00%),无灌注缺损(82.22%),病灶无显著增大(60.00%),快进(51.11%),慢出(55.56%)等超声造影表现。见图 1。

Luminal B 型:呈高增强(66.04%),整体性增强(81.13%),造影剂分布不均匀(79.25%),向心性(64.15%),增强后边界清晰(56.60%),形态不规则(86.79%),无穿入或扭曲血管(75.47%),无灌注缺损(62.26%),病灶无显著增大(77.36%),慢进(56.60%),慢出(66.04%)等超声造影表现。见图 2。

Luminal A 型及 Luminal B 型患者在有无灌注缺损方面比较,差异有统计学意义($P = 0.043$),而增强程度、增强模式、造影剂分布、增强形式、增强边界、增强形态、穿入或扭曲血管、病灶显著增大、增强速度、消退速度等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。Luminal A 型及 Luminal B 型患者大部分无灌注缺损,但 Luminal B 型灌注缺损较 Luminal A 型更为常见。Luminal A 型及 Luminal B 型 Peak、AUC、Peak 差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 TP、Sharpness、TP 差值、Sharpness 差值、AUC 差值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。Luminal B 型乳腺癌患者的 Peak、Peak 差值、AUC 高于 Luminal A 型。

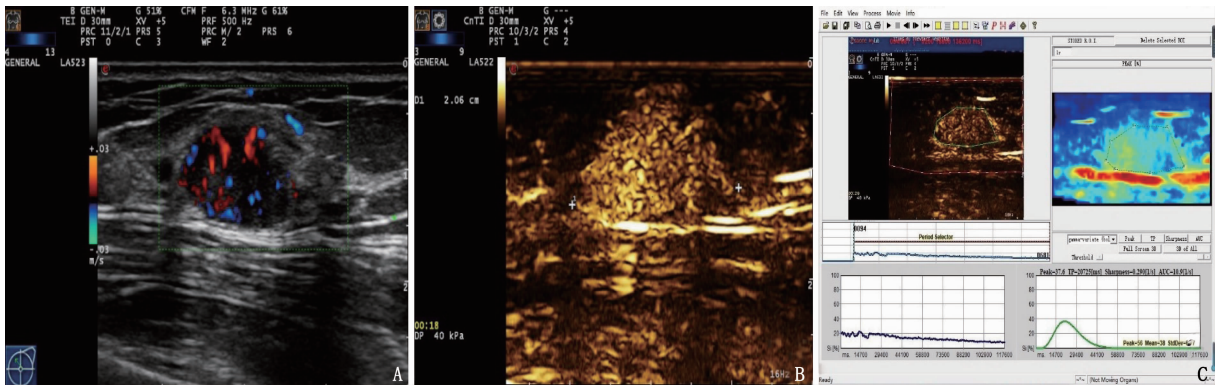
表 2 不同 Luminal 型乳腺癌超声造影定性特征比较[n(%)]

超声造影定性特征	Luminal A 型(n=45)	Luminal B 型(n=53)	P	
增强程度	低增强 等增强 高增强	8(17.78) 4(8.89) 33(73.33)	13(24.53) 5(9.43) 35(66.04)	0.725
增强模式	点线状 部分 整体	3(6.67) 1(2.22) 41(91.11)	2(3.78) 8(15.09) 43(81.13)	0.068
造影剂分布	均匀 不均匀	17(37.78) 28(62.22)	11(20.75) 42(79.25)	0.075
增强形式	向心性 离心性 弥漫性	33(73.33) 0 12(26.67)	34(64.15) 3(5.66) 16(30.19)	0.301
增强边界	清晰 不清晰	24(53.33) 21(46.67)	30(56.60) 23(43.40)	0.839
增强形态	规则 不规则	6(13.33) 39(86.67)	7(13.21) 46(86.79)	1.000
穿入或扭曲血管	无 有	27(60.00) 18(40.00)	40(75.47) 13(24.53)	0.128
灌注缺损	无 有	37(82.22) 8(17.78)	33(62.26) 20(37.74)	0.043
病灶显著增大	无 有	27(60.00) 18(40.00)	41(77.36) 12(22.64)	0.080
增强速度	慢进 快进	22(48.89) 23(51.11)	30(56.60) 23(43.40)	0.543
消退速度	慢出 快出	25(55.56) 20(44.44)	35(66.04) 18(34.96)	0.306

表 3 不同 Luminal 型乳腺癌超声造影定量参数比较($\bar{x} \pm s$)

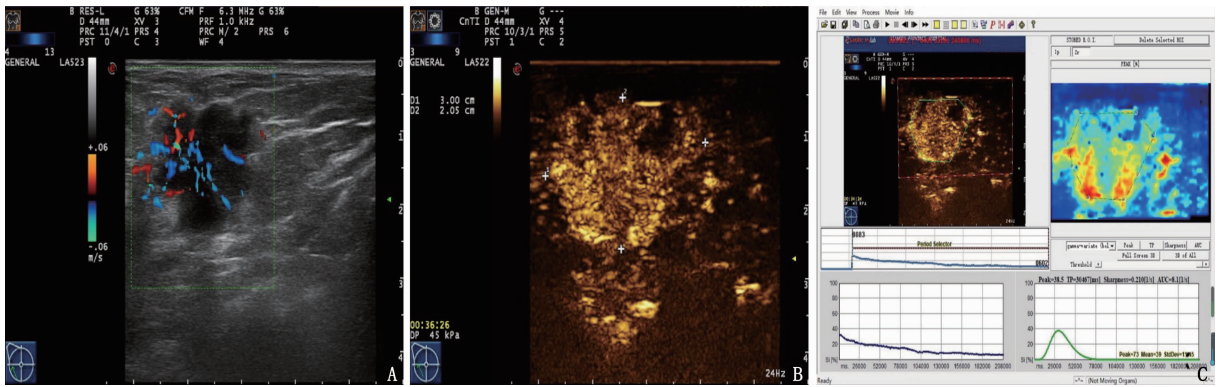
超声造影定量参数	Luminal A 型(n=45)	Luminal B 型(n=53)	P
Peak	9.06 ± 6.96	27.06 ± 9.52	0.001
TP/ms	65.72 ± 29.82	45.70 ± 22.06	0.131
Sharpness/(L/s)	0.27 ± 0.32	0.30 ± 0.18	0.850
AUC/(L/s)	1.44 ± 0.71	8.95 ± 7.14	0.015
Peak 差值	-14.50 ± 11.80	2.95 ± 11.09	0.011
TP 差值/ms	-6.81 ± 40.68	-4.72 ± 16.23	0.895
Sharpness 差值/(L/s)	0.16 ± 0.33	-0.01 ± 0.23	0.267
AUC 差值/(L/s)	-0.89 ± 1.03	2.52 ± 6.47	0.194

Peak: 峰值强度; TP: 峰值时间; Sharpness: 斜率; AUC: 曲线下面积。



A: 常规超声图(左侧乳腺内低回声肿块,血流丰富); B: 超声造影图(肿块呈整体性高增强,造影剂分布均匀,边界清晰,无穿入或扭曲血管,无灌注缺损,病灶无显著增大); C: 时间-强度曲线(肿块定量参数)。

图 1 Luminal A 型乳腺癌超声造影表现



A: 常规超声图(右侧乳腺内低回声肿块,血流丰富); B: 超声造影图(肿块呈整体性高增强,造影剂分布不均匀,边界清晰,形态不规则,无穿入或扭曲血管,有灌注缺损,病灶无显著增大); C: 时间-强度曲线图(肿块的定量参数)。

图 2 Luminal B 型乳腺癌超声造影表现

3 讨论

超声造影是一种新型无创影像学成像技术,可用于术前评估肿瘤新生血管。乳腺癌的生长和转移依赖于肿瘤的新生血管。与常规超声比较,超声造影可用于精确显示乳腺癌微血管的灌注情况,较好地用于术前诊断乳腺癌。乳腺癌超声造影表现各有差异,不同分子分型乳腺癌超声造影表现及定量参数是否存在差异是本研究探讨的内容。

本研究结果显示,大部分 Luminal A 型及 Luminal B 型患者无灌注缺损,与 Luminal A 型比较, Luminal B 型灌注缺损较常见,与高军喜等^[9]研究相似,可能与 Luminal B 型中 Ki-67 高表达有关。Ki-67 是一种肿瘤细胞增殖相关蛋白,与细胞增殖密切相关^[10-11]。当 Ki-67 高表达时,肿瘤生长快速,同时可加速新生血管不断形成,最终导致肿瘤血流丰富、灌注快。肿瘤细胞生长速度快,导致肿瘤生长代谢过程中缺氧,部分肿瘤组织发生坏死,从而出现超声造影中灌注缺损表现^[12]。本研究中, Luminal A 型及 Luminal B 型多表现为以

下相似特征: 高增强,整体性增强,造影剂分布不均匀,向心性,边界清晰,形态不规则,无穿入或扭曲血管,无灌注缺损,病灶无显著增大,慢出,与高军喜等^[9]研究部分结果相符,可能与 Luminal 型乳腺癌 ER、PR 阳性有关。本研究 Luminal 型乳腺癌的超声造影表现与既往研究^[13-16]不同,可能与本研究选取的病例数偏少导致选择偏差相关。

时间-强度曲线即随时间变化超声造影剂信号强度变化的曲线,可反映血管对超声造影剂的代谢动力学特点。Peak 反映造影剂进入肿块血管床的最高值。AUC 反映造影时造影剂进入肿块血管床的总量,数值越高表示灌注越好,越低表示灌注越差^[17]。Luminal B 型乳腺癌的 Peak、Peak 差值、AUC 较 Luminal A 型增高,可能与 Luminal B 型恶性程度较高,血流灌注较丰富有关^[18-19]。Sharpness 反映肿块灌注的上升支斜率,可体现肿块内血管床在造影时造影剂流速及流量随着时间变化的关系。既往研究^[20]表明,乳腺癌的上升支斜率大于良性肿块,且恶性程度越高,上升支斜率越大。本研究中 Luminal A 与 B

的 Sharpness、TP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 Luminal B 型的 Sharpness 值较高, 可能与 Luminal B 型恶性程度高, 预后较差相关。TP 即达峰时间, Luminal B 型的达峰时间较短, 与 Luminal B 型上升支斜率较大相符。

综上所述, Luminal 型乳腺癌超声造影定性特征及定量参数间存在一定的差异, 可为术前预测乳腺癌分子分型提供一定的影像学信息。但本研究未探讨乳腺癌的所有分子分型, 只局限于 Luminal 型乳腺癌, 今后将进一步加大样本量, 对所有分子分型的超声造影特征进行研究。

参考文献

[1] 赵菲, 范林军. 2014 年美国临床肿瘤学会指南更新: 激素受体阳性乳腺癌的辅助内分泌治疗[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2014, 8(5): 63-64.

[2] 陆春燕, 吕凤菊, 陈浩华, 等. 浸润性乳腺癌分子亚型患者的临床特征及预后研究[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(5): 765-767.

[3] 刘钟芬, 陈创, 姚晓莉, 等. 乳腺癌不同分子分型的临床病理特点及预后分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(22): 1733-1737.

[4] 李杰宝, 喻晓程, 田野. 乳腺癌分子分型与临床病理参数的关系及预后[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(6): 1027-1029.

[5] KIROVA Y M, CARROLL S, FOURQUET A, *et al.* The St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017; the point of view of an International Panel of Experts in Radiation Oncology[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 280-281.

[6] 康宇娟, 刘思, 宋健, 等. 乳腺癌分子分型的研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(4): 1158-1160.

[7] 郝丽莉, 陈计赏, 李江, 等. Luminal A 型和 Luminal B 型乳腺癌患者的临床特征和预后[J]. 包头医学院学报, 2017, 33(7): 69-70.

[8] MENDELSON E B, BÖHM-VÉLEZ M, BERG W A, *et al.* ACR BI-RADS ATLAS-BREAST ULTRASOND [M]. Reston, VA: American College of Radiology, 2013: 1-153.

[9] 高军喜, 马方婧, 杨磊, 等. 不同分子亚型乳腺癌超声造

影特征及定量参数对比研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2019, 30(4): 261-266.

[10] CALIL L N, IGANSI C N, MEURER L, *et al.* Chlamydia trachomatis and human papillomavirus coinfection: association with p16INK4a and Ki67 expression in biopsies of patients with pre-neoplastic and neoplastic lesions[J]. *Braz J Infect Dis*, 2011, 15(2): 126-131.

[11] CEAUSU R A, CIMPEAN A M, GAJE P, *et al.* CD105/Ki67 double immunostaining expression in liver metastasis from colon carcinoma[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2011, 52(2): 613-616.

[12] METZ S, DALDRUP-LINK H E, RICHTER T, *et al.* Detection and quantification of breast tumor necrosis with MR imaging: value of the necrosis-avid contrast agent Gadophrin-3[J]. *Acad Radiol*, 2003, 10(5): 484-490.

[13] 沈若霞, 杨丽春, 罗晓茂, 等. 基于中国多中心研究数据的乳腺良恶性病灶超声造影定性特征的回顾性研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2018, 26(12): 885-889.

[14] 孙敏, 胡晓丹, 杨昭晖, 等. 超声造影特征及定量参数鉴别诊断乳腺良恶性结节的临床价值[J]. 临床超声医学杂志, 2020, 22(6): 444-447.

[15] 康佳, 吴桐, 张蕾, 等. 不同分子分型乳腺癌的多模态超声特征和临床病理对照研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(4): 330-336.

[16] LIANG XY, LI ZY, ZHANG L, *et al.* Application of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of different molecular subtypes of breast cancer[J]. *Ultrason Imaging*, 2020, 42(6): 261-270.

[17] 任秀昀, 高农, 潘宜鹏, 等. 超声造影定量参数在评估脑死亡器官捐献供肝中的应用价值[J]. 器官移植, 2020, 11(5): 610-613.

[18] GARCÍA FERNÁNDEZ A, CHABRERA C, GARCÍA FONT M, *et al.* Differential patterns of recurrence and specific survival between luminal A and luminal B breast cancer according to recent changes in the 2013 St Gallen immunohistochemical classification[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17(3): 238-246.

[19] 吴芳, 成静, 马婷, 等. 不同分子分型乳腺癌的超声造影特征分析[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(1): 1-4.

[20] 沈建红, 林勇, 沈蕾, 等. 应用 ROC 曲线分析超声造影对乳腺癌的诊断价值[J]. 广东医学, 2009, 30(3): 396-397.

(本文编辑: 周冬梅)

(上接第 18 面)

[14] TU L, XU J, WANG M, *et al.* Correlations of fascin-1 and cadherin-17 protein expression with clinicopathologic features and prognosis of patients with gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 8775-8782.

[15] YANG L, TENG Y, HAN T P, *et al.* Clinical significance of fascin-1 and laminin-5 in non-small cell lung cancer[J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(2): 1546-1547.

[16] ZENG F M, WANG X N, SHI H S, *et al.* Fascin phosphorylation sites combine to regulate esophageal squamous cancer cell behavior[J]. *Amino Acids*, 2017, 49(5): 943-955.

[17] 刘静, 张诒风, 张豹, 等. 细胞角蛋白 14 与表皮钙黏蛋白在食管鳞癌中的表达及意义[J]. 中华诊断学电子杂志, 2016, 4(4): 240-244.

[18] 张维全, 赵小刚. 细胞角蛋白 14 与肿瘤[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(6): 436-438.

[19] GUO Y, REDMOND C J, LEACOCK K A, *et al.* Keratin 14-dependent disulfides regulate epidermal homeostasis and barrier function via 14-3-3 sigma and YAP1[J]. *Elife*, 2020, 9(5): e53165.

(本文编辑: 梁琥)