

## Correlation of ultrasonic elastography parameters with axillary lymph node metastasis and the expression of Ki-67 in breast cancer

WU Xiu-ping, DU Yi-li\*, CAO Yong-zheng, PENG Ge-hong, HU Han-zhong

(Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlation of the ultrasonic elastography (UE) scores and the ratios of traced areas in UE versus two-dimensional ultrasound (2D-US) with axillary lymph node metastasis and the expression of Ki-67 in breast cancer. **Methods** Sixty breast cancer patients with single lesion underwent conventional ultrasound and UE before operation. The lesions were evaluated by elastic scores, and the traced areas of the lesions were measured respectively on UE and 2D-US images, while the ratios of traced areas were automatically calculated by system software. All the patients were confirmed pathologically, and the expressions of Ki-67 were detected by immunohistochemistry technique after operation. The correlation of UE scores and the ratios of traced areas in UE versus 2D-US with axillary lymph node metastasis and the expression of Ki-67 were analyzed. **Results** No statistical correlation was found between the elastic scores with axillary lymph node metastasis or Ki-67 expression in breast cancer (both  $P > 0.05$ ), nor between the ratios of traced areas in UE versus 2D-US and axillary lymph node metastasis ( $P > 0.05$ ), whereas positive correlation was found between the ratios of traced areas in UE versus 2D-US and Ki-67 expression ( $r = 0.368, P = 0.004$ ). **Conclusion** The elastic score can not be used as the indicator of prognosis judgment of breast cancer. The ratios of traced areas in UE versus 2D-US can not prognosticate axillary lymph node metastasis, but helps to evaluate the proliferation of breast cancer cells and the prognosis of the patients.

**[Key words]** Elastography; Ultrasonography; Breast neoplasms; Prognosis; Ki-67 antigen

## 探讨超声弹性成像参数与乳腺癌腋窝淋巴结转移及 Ki-67 表达的相关性

吴秀平, 杜毅力\*, 曹永政, 彭格红, 胡瀚中

(遵义医学院附属医院超声科, 贵州 遵义 563003)

**[摘要]** **目的** 探讨乳腺癌病灶超声弹性成像(UE)中的硬度评分、UE图和二维超声(2D-US)图两种成像模式中的面积比与腋窝淋巴结转移及 Ki-67 表达有无相关性。**方法** 收集经病理组织学证实的乳腺癌患者 60 例, 共 60 个病灶。对所有患者手术前均行常规超声及 UE 检查, 判断病灶硬度评分, 分别测量病灶在 UE 图与 2D-US 中的面积, 系统软件自动计算面积比值。术后采用免疫组织化学方法测定 Ki-67 的表达。分析乳腺癌病灶的 UE 硬度评分、UE 图和 2D-US 图两种成像模式中的面积比与腋窝淋巴结转移及 Ki-67 表达的相关性。**结果** 乳腺癌病灶 UE 硬度评分与腋窝淋巴结转移和 Ki-67 表达均无相关性( $P$ 均 $> 0.05$ )。乳腺癌病灶在 UE 与 2D-US 两种不同成像模式中测量的面积比与腋窝淋巴结转移无相关性( $P > 0.05$ ), 与 Ki-67 表达呈正相关( $r = 0.368, P = 0.004$ )。**结论** UE 硬度评分不能作为乳腺癌预后判断的指标。UE 与 2D-US 两种不同成像模式测量的乳腺癌病灶面积比不能预示乳腺癌患者腋窝淋巴结的转移情况, 但有助于了解乳腺癌患者癌细胞增殖情况和判断患者预后。

**[作者简介]** 吴秀平(1980—), 女(苗族), 贵州遵义人, 硕士, 医师。研究方向: 超声诊断。E-mail: sdethme@hotmail.com

**[通讯作者]** 杜毅力, 遵义医学院附属医院超声科, 563003。E-mail: zyjqclcy@sina.com

**[收稿日期]** 2011-12-05 **[修回日期]** 2012-01-05

[关键词] 弹性成像; 超声检查; 乳腺肿瘤; 预后; Ki-67 抗原

[中图分类号] R445.1; R737.9 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2012)05-0921-04

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在世界范围内呈明显上升趋势。乳腺癌的早期准确诊断非常重要,其预后更是关注的焦点。Ki-67 蛋白是一种与增殖细胞相关的核抗原,可较好地反映细胞的增殖活性,其表达与恶性肿瘤的发展、转移及预后有关<sup>[1]</sup>。有无腋窝淋巴结转移对判断乳腺癌患者的预后至关重要。超声弹性成像 (ultrasonic elastography, UE) 的硬度评分、UE 图和二维超声 (two-dimensional ultrasonography, 2D-US) 图两种成像模式中的面积比与乳腺癌腋窝淋巴结转移及 Ki-67 表达关系的研究鲜见报道。本研究探讨乳腺癌病灶 UE 硬度评分、UE 图和 2D-US 图两种成像模式中的面积比与腋窝淋巴结转移及 Ki-67 表达有无相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月—2010 年 7 月于本院乳腺外科住院治疗的乳腺癌患者 60 例 (60 个乳腺病灶),男 2 例,女 58 例,年龄 27~82 岁,中位年龄 44 岁;病理证实浸润性导管癌 50 例,乳腺导管内癌 3 例,浸润性乳头状癌 2 例,髓样癌 3 例,黏液腺癌 2 例,其中 30 例有腋窝淋巴结转移。所有患者术前均接受常规超声及 UE 检查,超声检查前未接受放、化疗;术后均经病理组织证实并测定 Ki-67 表达。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Acuson Antares 超声诊断仪, VFX 13-5 高频探头,探头频率 5~10 MHz,配有弹性成像应用软件。患者仰卧位,充分暴露乳房。采用经体表直接检查法,选择仪器预设的乳腺检查条件,根据病灶具体情况调整深度、增益、聚焦部位,使图像最佳。先行常规超声检查,行横、纵多切面观察,发现病灶时观察肿块的部位、大小、形态、数目、边界、有无包膜、内部回声、有无钙化、血流情况及腋窝有无肿大淋巴结等信息;然后切换至 UE 模式,无需手法加压,嘱患者平静呼吸,手持探头显示肿块的最大切面,使 UE 图的取样框大于病灶范围,上界包括乳腺的皮下脂肪组织,下界尽量包括部分胸肌组织,两侧界包括病灶周边至少 5 mm,双幅实时观察 2D-US 图及相应的 UE 图,判断病灶硬度评分,并分别测量病灶在 UE 图及 2D-US 图中的最大面积,系统软件自动计算两种模式下病灶面积的比值。由 1 名研究者采用盲法对所有超声图像进行分析,记录各项超声征象。

1.3 弹性硬度评分方法 根据 Siemens 公司标准,稍

作修改,制定以下硬度评分标准:1 分,病变区主要以粉色为主;2 分,病变区以紫色为主,或混杂少量绿色;3 分,病变区以绿色为主,或混杂少量黄色;4 分,病变区以黄色为主,或混杂少量红色;5 分,病变区以红色为主,或混杂少量黄色。1~5 分代表硬度从“软”到“硬”。

1.4 免疫组织化学检测 采用 EnVision 免疫组织化学方法,免疫组化染色鼠抗人 Ki-67 抗体及试剂盒均购自基因科技(上海)有限公司。Ki-67 蛋白染色结果判定:Ki-67 蛋白阳性染色定位于细胞核,颗粒呈棕黄色(图 1)。采用相对定量法:在 400 倍高倍镜下对每张切片随机选择 5 个视野,每个视野计数 200 个细胞,计算阳性细胞占镜下细胞的百分比。分级标准<sup>[2]</sup>为:阳性细胞比例 <10% 为“-”;10%~25% 为“+”;26%~50% 为“++”, >50% 为“+++”。

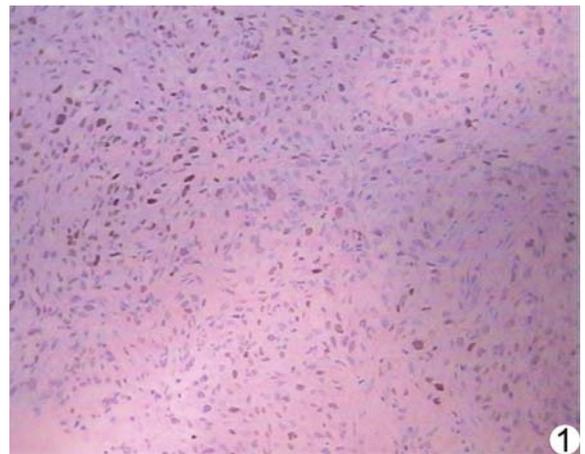


图 1 乳腺癌组织中 Ki-67 蛋白表达阳性(SP, ×200)

1.5 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计软件包,使用  $\chi^2$  检验分析无序分类变量资料的关联性,使用秩相关检验分析有序分类变量资料的关联性,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 UE 硬度评分与乳腺癌腋窝淋巴结转移及 Ki-67 表达的关系 本组乳腺癌病灶 UE 评分无 1 分和 2 分者,3 分 7 个,4 分 17 个,5 分 36 个,UE 硬度评分与乳腺癌腋窝淋巴结转移和 Ki-67 表达均无相关性( $P$  均 >0.05,表 1)。图 2~4 为部分病例的 UE 图。

2.2 UE 图与 2D-US 图两种成像模式中的面积比与乳腺癌腋窝淋巴结转移及 Ki-67 表达的关系 面积比与乳腺癌腋窝淋巴结转移无相关性( $P>0.05$ ),与 Ki-67

表 1 乳腺癌病灶 UE 硬度评分与腋窝淋巴结转移及 Ki-67 表达的关系(个)

硬度评分	淋巴结转移		Ki-67			
	有	无	-	+	++	+++
3分	2	5	1	4	1	1
4分	8	9	7	3	4	3
5分	20	16	13	11	10	2

表 2 乳腺癌病灶 UE 图与 2D-US 图中的面积比与乳腺癌腋窝淋巴结转移及 Ki-67 表达的关系(个)

面积比	淋巴结转移情况		Ki-67			
	有	无	-	+	++	+++
<1.5	5	11	1	4	4	7
≥1.5	25	19	14	14	11	5

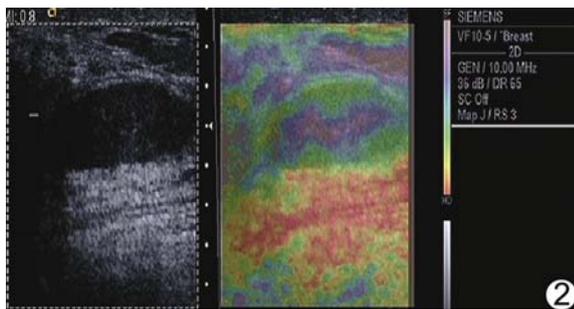


图 2 UE 评分 3 分,病理诊断乳腺导管内癌伴浸润

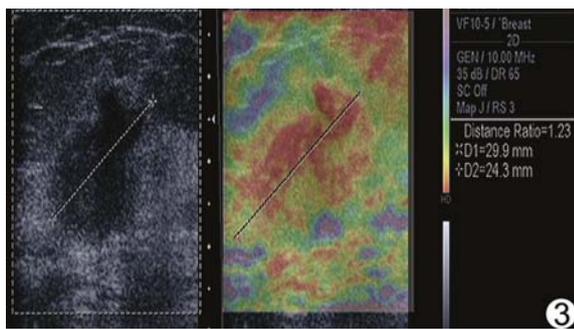


图 3 UE 评分 4 分,病理诊断乳腺浸润性导管癌

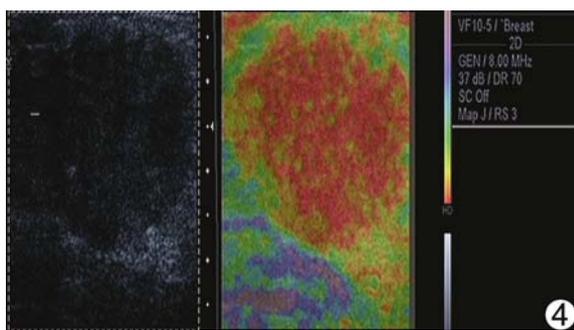


图 4 UE 评分 5 分,病理诊断乳腺浸润性导管癌

巴结转移是公认的预后不良指标,因此有无淋巴结转移是乳腺癌预后的重要因素之一;发生淋巴结转移提示肿瘤分期高,预后差。通过病变组织与正常组织间硬度的差异及乳腺病灶在 UE 图与 2D-US 图中面积测值差异良、恶性鉴别诊断乳腺肿块有较高的准确性<sup>[3-9]</sup>。乳腺肿块的硬度越高,其恶性病变可能性越大;乳腺病灶在 UE 图与 2D-US 图中面积比越大,恶性的可能性亦越大。本研究结果显示,乳腺癌硬度评分和乳腺癌病灶 UE 图和 2D-US 图中的面积比与腋窝淋巴结转移均无显著相关,提示乳腺癌病灶硬度的差异及在 UE 图和 2D-US 图中面积测值的差异有助于鉴别诊断乳腺肿块的良恶性,但不能预示患者有无腋窝淋巴结转移。

分子生物学因素决定肿瘤的生物行为和组织病理学改变,进而决定肿瘤的影像学表现。理论上,基因及细胞因子的存在及其表达引起的组织病理学改变均可通过影像学技术直接或间接表现出来。随着超声技术的发展,超声诊断已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、病理生理学,在细胞和分子水平检测疾病特征,在很大程度上提高了对乳腺癌的早期诊断、生物学评价和疗效评估、预后判断等方面的能力。曾红艳等<sup>[10]</sup>报道,乳腺癌的超声表现与雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、CerbB-2 的表达有一定相关性,吴俊等<sup>[11]</sup>的报道与其基本一致。

除了 ER、PR 及 CerbB-2 外,Ki-67 目前也是乳腺癌免疫组织化学常规检测的生物学指标之一。Ki-67 蛋白是一种与细胞增殖密切相关的标志性核抗原,于 G<sub>1</sub> 期开始表达,G<sub>2</sub>~M 期表达最强,M 期后递减,G<sub>0</sub> 期不表达<sup>[12]</sup>。Ki-67 蛋白的表达能可靠而迅速地反映恶性肿瘤的增殖率,与恶性肿瘤的发展及预后有关,对评价肿瘤细胞的增殖状态、研究肿瘤的生物行为、判断其危害性具有重要意义<sup>[13]</sup>。本研究结果显示乳腺癌病灶 UE 硬度评分与 Ki-67 表达无相关性(P>0.05),不能通过乳腺癌病灶硬度的差异预测肿瘤细胞增殖状态;而乳腺癌病灶在 UE 图和 2D-US 图中的面积比与 Ki-67

表达呈正相关(r=0.368, P=0.004,表 2)。

### 3 讨论

乳腺癌的生物行为是向周围组织浸润,并通过淋巴管向腋窝淋巴结或远处转移,其中腋窝淋巴结是淋巴管转移的第一站。判断乳腺癌预后的传统指标包括肿瘤大小、临床分期、组织分类、分级及淋巴结转移等。淋

表达呈正相关( $r=0.368, P=0.004$ ),提示可以通过面积比预测乳腺癌细胞的增殖状态,从而预测乳腺癌患者的预后。因为乳腺癌 UE 测值增大大部分可能主要是在 2D-US 中未能显示的乳腺癌向周围组织的浸润部分,两种不同成像方法测量的面积比值越大,表明肿瘤对周围组织浸润程度越高, Ki-67 表达率也越高,预后越差。面积比可作为评价乳腺癌患者预后的超声指标之一。

综上所述, UE 硬度评分不能作为判断乳腺癌预后的指标。乳腺癌病灶 UE 图与 2D-US 图两种不同成像模式中的面积比不能预示乳腺癌腋窝淋巴结的转移情况,但有助于了解癌细胞增殖情况和判断预后。本研究观察时间较短,未按年龄进行分组,且未考虑患者 ER、PR 的表达情况,有待进一步探讨。

[参考文献]

[1] Kammori M, Izumiyama N, Hashimoto M, et al. Expression of human telomerase reverse transcriptase gene and protein, and of estrogen and progesterone receptors, in breast tumors: Preliminary data from neo-adjuvant chemotherapy. *Int J Oncol*, 2005, 27(5):1257-1263.

[2] 何春兰,陈平,苗毅. MTA1mRNA 与 ki-67 蛋白在乳腺癌组织中的表达及临床意义. *中国现代普通外科进展*, 2009, 12(9):776-779.

[3] 罗葆明,欧冰,冯霞,等. 乳腺疾病实时组织弹性成像与彩色多普勒

超声的对照研究. *中华医学超声杂志*, 2005, 2(5):265-267.

[4] Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: Clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*, 2006, 239(2):341-350.

[5] 沈建红,罗葆明,欧冰,等. 超声弹性成像与常规超声对乳腺病灶鉴别诊断价值的对比研究. *中国医学影像技术*, 2007, 23(4):540-542.

[6] 欧冰,罗葆明,冯霞,等. 超声弹性成像与钼靶 X 线诊断乳腺疾病的对照研究. *中华医学超声杂志*, 2006, 3(4):240-241.

[7] Zhi H, Ou B, Luo BM, et al. Comparison of ultrasonic elastography, mammography and ultrasonography in the diagnosis of breast solid lesions. *J Ultrasound Med*, 2007, 26(6):807-815.

[8] Thomas A, Kummel S, Fritzsche F, et al. Real-time sonoelastography performed in addition to B-mode ultrasound and mammography: Improved differentiation of breast lesions? *Acad Radiol*, 2006, 13(12):1496-1504.

[9] 孙卫健,范晓芳,康丽,等. 超声弹性成像参数在乳腺肿瘤诊断中的应用价值. *中国超声医学杂志*, 2009, 25(4):362-366.

[10] 曾红艳,曹永政,彭格红,等. 乳腺癌超声征象与 ER、PR、CerbB-2 表达的相关性研究. *中国医学影像技术*, 2007, 23(12):1827-1830.

[11] 吴俊,曹永政,彭格红. 乳腺癌超声特征与分子生物学指标的相关性研究. *中国临床医学影像杂志*, 2009, 20(9):689-692.

[12] Nicolini A, Carpi A, Tarro G. Biomolecular markers of breast cancer. *Front Biosci*, 2006, 5(11):1818-1843.

[13] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki-67 index, HER2 status and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(10):736-750.

《中国医学影像技术》被数据库收录情况

《中国医学影像技术》杂志是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊,被以下数据库收录:

- 百种中国杰出学术期刊
- 中国精品科技期刊
- 《中文核心期刊要目总览》收录期刊
- 中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)
- 中国科学引文数据库核心期刊
- 荷兰《医学文摘》收录源期刊
- 英国《科学文摘》收录源期刊
- 俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊
- 波兰《哥白尼索引》收录源期刊
- 荷兰《斯高帕斯数据库》收录期刊
- 《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊
- 英国《物理学、电技术、计算机及控制信息社数据库》(INSPEC 数据库)收录期刊