

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2025.01.021

引用格式:付承辉,张秉宜,邢博缘.超声技术预测乳腺癌分子亚型的研究进展[J].巴楚医学,2025,8(1):119-123.

# 超声技术预测乳腺癌分子亚型的研究进展

付承辉 张秉宜 邢博缘

(三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]超声科,湖北宜昌 443003)

**摘要:** 乳腺癌是一种高度异质性肿瘤,不同分子亚型的乳腺癌生物学特征、临床特征、治疗方案及患者预后存在明显差异,早期准确预测乳腺癌分子亚型对指导临床治疗并改善患者预后至关重要。常规超声、弹性成像、超声造影及三维超声等联合使用,互为补充,可实时观察乳腺肿块各方面特征,有助于预测乳腺癌分子亚型。本文就超声技术预测乳腺癌分子亚型的应用现状、进展及优势进行综述。

**关键词:** 分子亚型; 乳腺癌; 弹性成像; 超声造影; 三维超声

**中图分类号:** R737.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-6113(2025)01-0119-05

## Research Progress of Ultrasonic Techniques in Predicting Molecular Subtypes of Breast Cancer

Fu Chenghui Zhang Bingyi Xing Boyuan

(Department of Ultrasound, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

**Abstract** Breast cancer is a highly heterogeneous tumor, and there are obvious differences in biological characteristics, clinical characteristics, treatment plans and prognosis of different molecular subtypes. Accurate prediction of molecular subtypes of breast cancer in early stage is very important to guide clinical treatment and improve prognosis. The combination of conventional ultrasound, elastography, contrast-enhanced ultrasound and three-dimensional ultrasound can complement each other and observe all aspects of breast mass in real time, which will help to predict the molecular subtypes of breast cancer. This article reviews the application status, progress and advantages of ultrasound techniques in predicting molecular subtypes of breast cancer.

**Keywords** molecular subtype; breast cancer; elastic imaging; contrast-enhanced ultrasound; three-dimensional ultrasound

乳腺癌严重威胁人类健康,乳腺癌患者总数已超过肺癌,位居癌症之首<sup>[1]</sup>。乳腺癌的分子标志物有雌激素受体(estrogen receptor, 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, HER-2)和 Ki-67 等。按照 St. Gallen 国际专家共识初步治疗

指南可分为 4 类分子亚型:Luminal A 型、Luminal B 型(包括 HER-2 阴性型及 HER-2 阳性型)、HER-2 过表达型和三阴性(triple negative breast cancer, TNBC)<sup>[2]</sup>。

作为高度异质性疾病,乳腺癌在不同分子亚型中的生物学表现、临床诊治方案及预后效果都大有不

基金项目:湖北省教育厅科学技术研究项目(B2022030);三峡大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室开放基金课题(2023PTCM09)

作者简介:付承辉,医师,E-mail: 644489727@qq.com

通信作者:张秉宜,主任医师,E-mail: zhangcarlsmith@126.com

同,其中 Luminal A 与 Luminal B 型乳腺癌在临床中最多见,采用内分泌治疗效果最好;HER-2 过表达型乳腺癌,多采用靶向治疗;TNBC 型乳腺癌由于没有靶点,预后最差,采用联合化疗效果较好。目前,确诊乳腺癌仍然依赖于活检,使用免疫组化或荧光原位杂交进行组织检测,以确定受体状态并指导治疗。然而,由于受取材误差、肿瘤异质性和治疗过程中受体状态的变化等限制,组织检测结果可能不准确,而常规超声作为一种非侵入性、便捷、经济且可重复性好的检查方式,将提供与乳腺癌分子亚型相关的形态特征信息。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)、超声弹性成像(ultrasound elastography, UE)、三维超声、超微血管成像(superb microvascular imaging, SMI)等多种超声技术也为乳腺癌分子亚型的鉴别提供了有价值的特征信息,使用人工智能技术将这些特征信息进行数据建模预测乳腺癌分子亚型,有利于乳腺癌患者的早期管理。本文就超声技术预测乳腺癌分子亚型的应用现状、进展及优势进行深入综述。

## 1 常规超声与乳腺癌分子亚型

常规超声因其经济、简便、无创伤、无辐射且可重复度高是乳腺肿瘤诊断的首选检查方式。不同分子亚型的乳腺癌因形态学特征不同,呈现出不同的二维超声声像特征,其中乳腺结节的边缘、形态、后方回声、钙化及富血供等超声征象,为乳腺癌分子亚型的预测提供了有价值的信息<sup>[3]</sup>。但乳腺癌各分子亚型的典型超声特征存在重叠,单一常规超声征象不足以达到理想预测效果,预测特异性还有待进一步证明。

Luminal A 型或 B 型乳腺癌二维超声表现为边缘不光整和后方回声衰减<sup>[4]</sup>,但 Luminal B(HER-2 阴性)型乳腺癌常缺乏特异性的超声表现<sup>[5]</sup>。研究发现<sup>[6]</sup>,分子标志物 HER-2 过表达型的乳腺癌内部血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)高表达,形成钙化灶。因此,HER-2 过表达型乳腺癌的二维超声特征表现为微钙化、血供丰富和后方回声增强<sup>[7]</sup>。TNBC 型乳腺癌细胞生长快,与周围组织的相互反应较少,且内部细胞成分较一致,对声波的反射界面较少,在常规超声声像图中表现为形态规则、边缘规整及后方回声增强<sup>[8]</sup>。

## 2 超声造影与乳腺癌分子亚型

CEUS 可显示直径只有 5  $\mu\text{m}$  的血管,能更加清

楚地观察肿瘤微血管的形态、走形、分布及灌注等特点,弥补了常规超声显示不明显及无法明确病灶性质等不足。但目前将 CEUS 与常规超声特征联合应用于乳腺癌分子亚型预测的研究报道并不多,因造影剂过敏导致荨麻疹、过敏性休克等不良事件而限制其应用发展。

不同分子亚型的乳腺癌呈现出了不同的 CEUS 定性及定量特征,对乳腺癌分子亚型的预测有着良好的应用前景。CEUS 定性分析研究显示<sup>[9-10]</sup>,Luminal A 型和 Luminal B 型乳腺癌均表现为向心性速升缓降的高增强模式,增强后肿块范围扩大,边界不清晰,周边呈放射状汇聚;HER-2 过表达及 Luminal B 型乳腺癌以弥漫性速升缓降的高增强模式,增强后灌注缺损;而 TNBC 型乳腺癌则以弥漫性高增强为主,增强后边界清晰,范围变化不大。CEUS 定量参数指标分析研究发现<sup>[9]</sup>,Luminal B 型、HER-2 过表达型和 TNBC 型乳腺癌的上升支斜率均高于 Luminal A 型。不同分子亚型乳腺癌 CEUS 剂灌注参数比较<sup>[11]</sup>,Luminal 亚型峰值强度最低,而 HER-2 过表达亚型到达峰值时间最短。

## 3 超声弹性成像与乳腺癌分子亚型

UE 可根据病灶弹性系数不同,在超声显示屏上实时呈现不同颜色,从而区分病灶良恶性。UE 在甲状腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝纤维化及静脉血栓等疾病中得到了应用,并显示出了技术上独特的优势。剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)、声触诊组织量化成像(virtual touch imaging quantification, VTIQ)等弹性成像模式,能通过测量弹性模量最大值(maximum modulus of elasticity, Emax)及剪切波速度(shear wave velocity, SWV)定量评价组织硬度。其中 Emax 值、SWV 值更是可作为乳腺癌分子亚型的预测指标。但 UE 因容易受操作者主观因素的影响(如:施压的力量大小、方向及频率)及受检者呼吸幅度大小的影响,尚存在一定的缺陷。

### 3.1 剪切波弹性成像评价指标

乳腺癌分子亚型与肿块的硬度存在密切联系,乳腺恶性肿块较良性肿块的硬度高<sup>[12]</sup>。在乳腺疾病诊断中 SWE 的 Emax 值诊断效能最高,并且 Emax 值在恶性肿块中更高。研究表明<sup>[13]</sup>,HER-2 过表达型肿块细胞基质增多,相比于其他亚型,其 Emax 值最大且硬度最大。但有研究发现<sup>[14]</sup>,TNBC 型乳腺癌 Emax 值明显高于其他亚型,可能是因为 ER、PR 及 HER-2 等分子标志物与肿块硬度呈正相关,这与

Kang 等<sup>[15]</sup>得出的结论一致。HER-2 过表达型与 TNBC 型乳腺癌的 Emax 值比较尚无定论, 还需进一步扩大样本量、消除混杂因素影响做进一步的多中心研究。

### 3.2 声触诊组织量化成像评价指标

VTIQ 是一种新型的 SWE 技术, 可定量检测病灶各区域组织硬度, SWV 受穿过组织的硬度影响而不同。研究发现<sup>[16-17]</sup>, Luminal A 型乳腺癌 SWV 值最低, HER-2 过表达型及 Luminal B (HER-2 阳性) 型的乳腺癌 SWV 值最高。

## 4 三维超声与乳腺癌分子亚型

三维超声与传统的二维超声成像相比, 图像显示直观、解剖结构立体、易于发现器官缺陷、精确测量结构参数、准确定位病变组织且缩短数据采集时间。虽然三维乳腺超声预测乳腺癌分子亚型的报道少见, 但目前三维乳腺超声检查已在临床逐渐开展。

### 4.1 虚拟器官计算机辅助分析技术

三维超声可采用虚拟器官计算机辅助分析软件 (virtual organ computer aid analysis, VOCAL) 进行参数分析, 获取病灶平均灰阶值 (mean gray, MG)、平均能量值 (mean power, MP)、血管指数 R 值、血管血流指数 (vascularization flow index, VFI) 等。三维超声采用的 VOCAL 分析软件可对乳腺癌分子亚型提供定量预测指标, 用于乳腺癌分子亚型的早期诊断及治疗。研究发现<sup>[18]</sup>, 不同乳腺癌分子亚型的三维超声 VOCAL 参数存在差异, TNBC 型 MG 值、MP 值最低, HER-2 过表达型 MG 值最高, Luminal A 型 R 值、VFI 值最低, Luminal B 型 MP 值、R 值、VFI 值最高。而也有研究认为<sup>[19]</sup>, HER-2 过表达型肿块 MP、VFI、R、MG 值最高, TNBC 型肿块 MP、VFI、R、MG 值最低, 两者有相一致的研究结果, 但在 R 值上存在差别, 仍需进一步探讨。

### 4.2 自动乳腺体积扫描技术

自动乳腺体积扫描 (automated breast volume scanner, ABVS) 是一种可以实时动态获得病灶多个平面图像 (包括横切面、矢状面和冠状面) 的三维成像新技术<sup>[20-21]</sup>。冠状面汇聚征对乳腺癌有较高的特异度及阳性预测值, 分别可达到 92.86% 和 92.31%, 高于二维超声显示的毛刺征<sup>[22]</sup>。Luminal A 型乳腺癌表现为汇聚征和边缘毛刺征, Luminal B 型表现为无汇聚征和边缘非毛刺征, HER-2 过表达型表现为微钙化, TNBC 型乳腺癌的特征表现是形态规则<sup>[23]</sup>。

## 5 超微血管成像与乳腺癌分子亚型

SMI 是一种新的微血流成像技术, 应用多维过滤器消除杂波, 无需注射造影剂, 便可以提高对低流量 (最低 0.8 cm/s) 微小血管 (最小直径 0.1 mm) 的敏感性, 其敏感度和特异度均高于彩色多普勒技术<sup>[24]</sup>。SMI 技术有超越常规彩色多普勒超声技术的显著优势, 不仅弥补了 CEUS 造影剂产生相关不良反应的不足, 其微血管分类模型还可作为预测乳腺癌分子亚型的指标之一, SMI 技术联合其他超声技术预测乳腺癌分子亚型方面的研究可能是未来的研究热点。

乳腺癌中的血管生成是癌症侵袭性、治疗耐药性和预后不良的一个公认的驱动因素, 乳腺癌分子亚型与肿块血供相关, 通过 SMI 测量的血管指数 (vascular index, VI) 值是一个可重复度高且客观的定量参数, 可用于评估乳腺病变的血管分布程度。研究表明<sup>[24]</sup>, SMI 测得 VI 值与乳腺癌分子亚型相关, ER 水平、Ki-67 指数独立影响 VI 值, ER 阴性、Ki-67 指数越高 ( $\geq 20\%$ ), VI 值越高。Kurt 等<sup>[25]</sup>使用一种新的形态学模型将微血管结构分为六种 (无信号、渗透状、边缘状、点状或线状、轮状及不规则状)。微血管分类模型在预测乳腺癌分子亚型方面, 能作为非侵入性变量对乳腺癌进行管理, Luminal 亚型可发现边缘状、渗透状和点线状模型; 非 Luminal 亚型主要是轮状模型, 其平均 VI 值相对 Luminal 亚型较高。

## 6 人工智能与乳腺癌分子亚型

人工智能是利用计算机模拟人类学习、思考并作出判断的技术和方法, 在医学影像领域应用中为临床带来便利, 也为疾病诊断、治疗和患者预后提供更多的信息, 人工智能技术有望成为预测乳腺癌分子亚型的重要手段, 提高乳腺癌诊断的效率及准确度。

### 6.1 深度学习模型

深度学习模型 (deep learning model, DLM) 是人工智能的一种, DLM 通过分析医学图像数据中的原始图像像素和对应的类别标签, 自动学习分类相关特征。DLM 在鉴别良恶性乳腺癌方面优于传统人工智能模式, DLM 缩短了传统肿瘤边界标记方法的耗时。研究表明<sup>[26]</sup>, DLM 对 TNBC 型、HER-2 过表达型和 Luminal B (HER-2 阳性) 型乳腺癌有较好的诊断预测效果。

### 6.2 影像组学模型

影像组学采用高通量、自动计算的方法, 将医学

图像数据转化为具有特征空间的定量数据,然后进行准确的定量分析、提取特征并建立模型,可以直观地观察病灶及周围组织的整体特征<sup>[27]</sup>。研究证明<sup>[28]</sup>,通过腋窝淋巴结分期、Ki-67 指数和影像组学标签(由 10 个重要的影像组学特征构成)构建出影像组学预测模型,在预测 TNBC 型乳腺癌方面,其预测效能优于临床病理模型或肿瘤分期系统。

### 6.3 卷积神经网络模型

卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)是一种新兴的人工智能技术,以其优异的性能和较高的重现性在医学图像识别任务领域引起了广泛的关注。基于 CNN 的图像分析,可以在复杂的医学影像数据与疾病预测之间建立直接联系,可自动识别乳腺病变、区分乳腺良恶性病变并预测腋窝淋巴结转移灶的良恶性。研究表明<sup>[29]</sup>,基于 VGG 架构的 CNN 模型能够以非侵入性的方式在术前准确预测 TNBC 亚型乳腺癌,这将有助于实现乳腺癌更精确、更全面的管理,帮助临床做出更合适的治疗决策。

## 7 多种超声技术联合预测乳腺癌分子亚型

常规超声所提示的肿块形态、边缘、微钙化、后方回声与乳腺癌分子亚型相关,但病灶硬度、血供特点、微血流及立体结构特征等在常规超声中却无法获得。研究表明<sup>[30]</sup>,联合常规超声、CEUS、UE、SMI、三维超声及实时弹性成像等多种超声影像特征,并结合病灶特征进行人工智能模型构建,可更准确地预测乳腺癌分子亚型,为乳腺癌早期临床诊疗提供新思路。

研究报道<sup>[29-30]</sup>,已有多种超声技术联合应用于乳腺癌分子亚型的预测,基于灰阶超声、彩色多普勒超声及 SWE 等多模态的人工智能 CNN 模型,对乳腺癌分子亚型的预测优于双模态或单模态 CNN 模型;多模态 CNN 模型在区分 TNBC 型和非 TNBC 型乳腺癌方面性能最佳,对乳腺癌分子亚型的识别能力优于术前乳腺癌空心针穿刺活检。

## 8 总结

超声技术联合使用在预测乳腺癌分子亚型方面具有广阔的应用前景,尤其是在术前或穿刺活检之前,可为不同分子亚型乳腺癌患者选择合适的临床治疗方案并提供预后参考信息。超声技术结合 DLM、CNN 等人工智能技术将进一步有助于乳腺癌分子亚

型的诊断,但构建人工智能模型需要更多的图像数量及更高的图像质量。

### 参考文献:

- [1] Burstein H J, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer; the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021 [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(10): 1216-1235.
- [2] Curigliano G, Burstein H J, Winer E P, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer; the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1700-1712.
- [3] Cui H, Sun Y, Zhao D T, et al. Radiogenomic analysis of prediction HER2 status in breast cancer by linking ultrasound radiomic feature module with biological functions [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 44.
- [4] Rashmi S, Kamala S, Murthy S S, et al. Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings [J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2018, 28(3): 354-361.
- [5] 时兆婷, 李佳伟, 盛丹丽, 等. 浸润性乳腺癌的超声影像学特征对分子亚型的预测价值 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2021, 30(12): 1064-1070.
- [6] Moran L, Royuela A, de Vargas A P, et al. Carpal tunnel syndrome: diagnostic usefulness of ultrasound measurement of the Median nerve area and quantitative elastographic measurement of the Median nerve stiffness [J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39(2): 331-339.
- [7] 刘晓瑜, 林翠君, 黄洁, 等. 联合超声、MRI 及钼靶评估 HER-2 过表达型及三阴性乳腺癌的诊断价值研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2023, 42(7): 1098-1102.
- [8] Evans A, Sim Y T, Lawson B, et al. The value of prognostic ultrasound features of breast cancer in different molecular subtypes with a focus on triple negative disease [J]. *Breast Cancer*, 2022, 29(2): 296-301.
- [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] Huang Y X, Le J, Miao A Y, et al. Prediction of treatment responses to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using contrast-enhanced ultrasound [J]. *Gland Surg*, 2021, 10(4): 1280-1290.
- [11] 梁星宇, 王鸿凤, 李紫瑶, 等. 超声造影对不同分子分型乳腺癌鉴别诊断的初步研究 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2018, 27(10): 881-886.
- [12] Hu X Q, Peng L, Wintermark M, et al. Shear wave

- elastography of invasive ductal carcinoma: correlations between shear wave velocity and histological prognostic factors[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(1): 173-179.
- [13] 裴 蓓, 隋秀芳, 张 行, 等. 乳腺癌剪切波弹性模量参数与其临床病理、免疫组化特征的关系研究[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(5): 190-192.
- [14] 赵 青, 纪甜甜, 杨晓娟, 等. 乳腺癌剪切波弹性模量与分子亚型的相关性[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(7): 655-658.
- [15] Kang H J, Kim J Y, Lee N K, et al. Three-dimensional versus two-dimensional shear-wave elastography: associations of mean elasticity values with prognostic factors and tumor subtypes of breast cancer[J]. *Clin Imaging*, 2018, 48: 79-85.
- [16] 曹春莉, 李 军, 曹玉文, 等. 乳腺癌常规超声特征和剪切波弹性参数与其分子亚型的关系[J]. *中国医学影像学杂志*, 2021, 29(8): 801-806.
- [17] Liu H, Wan J, Xu G, et al. Conventional US and 2-D shear wave elastography of virtual touch tissue imaging quantification: correlation with immunohistochemical subtypes of breast cancer[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(10): 2612-2622.
- [18] 高军喜, 郭成明, 王恩芳, 等. 不同病理分型乳腺癌的三维超声 VOCAL 参数比较[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(12): 1886-1889.
- [19] 祁 冰, 李紫瑶, 田家玮. 三维超声在不同分子分型乳腺癌诊断中的应用研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2020, 29(3): 249-254.
- [20] Zhao F, Cai C J, Liu M H, et al. Identification of the lymph node metastasis-related automated breast volume scanning features for predicting axillary lymph node tumor burden of invasive breast cancer via a clinical prediction model[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 881761.
- [21] Xu X J, Lu L R, Zhu L X, et al. Predicting the molecular subtypes of breast cancer using nomograms based on three-dimensional ultrasonography characteristics [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 838787.
- [22] Wang Q C, Li B, Liu Z, et al. Prediction model of axillary lymph node status using automated breast ultrasound (ABUS) and ki-67 status in early-stage breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 929.
- [23] Zheng F Y, Lu Q, Huang B J, et al. Imaging features of automated breast volume scanner: correlation with molecular subtypes of breast cancer[J]. *Eur J Radiol*, 2017, 86: 267-275.
- [24] Zhang X Y, Cai S M, Zhang L, et al. Association between vascular index measured via superb microvascular imaging and molecular subtype of breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 861151.
- [25] Kurt S A, Kayadibi Y, Saracoglu M S, et al. Prediction of molecular subtypes using superb microvascular imaging and shear wave elastography in invasive breast carcinomas[J]. *Acad Radiol*, 2023, 30(1): 14-21.
- [26] Zhang X Y, Li H, Wang C Y, et al. Evaluating the accuracy of breast cancer and molecular subtype diagnosis by ultrasound image deep learning model[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 623506.
- [27] Wang X, Wang X Y, Zhang Y J, et al. Development of the prediction model based on clinical-imaging omics: molecular typing and sentinel lymph node metastasis of breast cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(13): 749.
- [28] 俞飞虹, 王剑翔, 邓 晶, 等. 基于多中心超声影像组学特征预测三阴性乳腺癌无病生存期的应用价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2021, 30(6): 519-525.
- [29] Boulenger A, Luo Y W, Zhang C H, et al. Deep learning-based system for automatic prediction of triple-negative breast cancer from ultrasound images[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2023, 61(2): 567-578.
- [30] Zhu J Y, He H L, Jiang X C, et al. Multimodal ultrasound features of breast cancers: correlation with molecular subtypes[J]. *BMC Med Imaging*, 2023, 23(1): 57.

[收稿日期 2023-11-09]