

常规超声及弹性评分联合免疫组化指标预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值

徐止娟^{1,2*}, 王金霞³, 杨宗利^{1#}

¹青岛大学附属医院腹部超声科, 山东 青岛

²临沂高新医院超声科, 山东 临沂

³高密市人民医院超声科, 山东 潍坊

收稿日期: 2023年8月24日; 录用日期: 2023年9月17日; 发布日期: 2023年9月26日

摘要

目的: 探讨乳腺癌肿块超声特征及弹性评分联合免疫组化指标预测腋窝淋巴结转移的价值。方法: 选取2021年1月~2023年8月青岛大学附属医院市南院区手术治疗的乳腺癌患者156例, 肿块183个; 依据淋巴结状态分为转移组与未转移组, 观察两组间乳腺癌肿块的常规超声特征、弹性成像评分, 并检测免疫组化指标ER、PR、HER-2、Ki-67、p53的表达情况, 用单因素分析及多因素Logistic回归分析法获得两组间统计学具有差异的参数, 建立回归模型。结果: 单因素分析结果显示, 血流II~III级、钙化(+)、HER2(+)和弹性评分 > 3分在腋窝淋巴结转移组占比显著更高($P < 0.05$); 多因素回归分析结果显示各变量曲线下面积(AUC)从小到大依次为弹性评分、钙化情况、血流、HER2, 各变量的ROC曲线下面积均显著大于0.5, 即认为模型具有一定的预测效果。结论: 乳腺癌患者肿块的血流分级、钙化情况、HER-2表达和弹性评分在腋窝淋巴结是否转移方面有一定的预测价值。

关键词

乳腺癌, 常规超声, 弹性评分, 免疫组化, 腋窝淋巴结转移

Value of Routine Ultrasound and Elastic Score Combined with Immunohistochemical Index in Predicting Axillary Lymph Node Metastasis of Breast Cancer

Zhijuan Xu^{1,2*}, Jinxia Wang³, Zongli Yang^{1#}

¹Department of Abdominal Ultrasound, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Ultrasound Department, Linyi High-Tech Hospital, Linyi Shandong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 徐止娟, 王金霞, 杨宗利. 常规超声及弹性评分联合免疫组化指标预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 15194-15201. DOI: 10.12677/acm.2023.1392125

³Department of Ultrasound, Gaomi People's Hospital, Weifang Shandong

Received: Aug. 24th, 2023; accepted: Sep. 17th, 2023; published: Sep. 26th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the value of ultrasound features and elastic score combined with immunohistochemical indexes in predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer. **Methods:** 156 patients with breast cancer (183 lumps) were selected from January 2021 to August 2023 in Shinan District, Affiliated Hospital of Qingdao University; according to the lymph node status, the patients were divided into metastatic group and non metastatic group. The conventional ultrasonic characteristics and elastography scores of breast cancer masses between the two groups were observed, and the expression of immunohistochemical indicators ER, PR, HER-2, Ki-67, and p53 were detected. The parameters with statistical differences between the two groups were obtained by single factor analysis and multivariate logistic regression analysis, and the regression model was established. **Result:** Univariate analysis showed that blood flow levels II~III, calcification (+), HER2 (+), and elasticity score > 3 were significantly higher in the axillary lymph node metastasis group ($P < 0.05$); the results of multiple factor regression analysis showed that the area under the curve (AUC) of each variable, from small to large, followed by elasticity score, calcification, blood flow, HER2. The area under the ROC curve of each variable was significantly greater than 0.5, indicating that the model has a certain predictive effect. **Conclusion:** The blood flow grade, calcification, HER-2 expression and elasticity score of the tumor in breast cancer patients have a certain predictive value in whether axillary lymph node metastasis.

Keywords

Breast Cancer, Routine Ultrasound, Elasticity Score, Immunohistochemistry, Axillary Lymph Node Metastasis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌在女性恶性肿瘤中位居首位，其发病率和死亡率逐年上升；腋窝淋巴结转移(Axillary lymph node metastasis, ALNM)是乳腺癌患者生存率高低的主要影响因素，行清除术后的并发症会降低生存质量；目前超声检查直接评估腋窝淋巴结状态的价值尚存争议。然而，常规超声检查可以直观地显示乳腺肿块形态学方面的特征，弹性评分能比较客观的反映出肿块的相对硬度，且弹性评分对乳腺结节良恶性的鉴别能力已得到广泛认可[1] [2]。乳腺癌发生转移是一个复杂过程，与肿瘤本身的生物学特征存在一定关联，有研究表明肿块生物学特征的改变往往与一些生物学指标的阳性表达相关，但是每位学者研究的指标不同，得出的结论也不尽相同。基于以上因素，本研究旨在探讨超声特征、弹性评分及生物学指标(ER, PR, HER-2, Ki-67, p53)的表达与乳腺癌 ALNM 与否的相关性。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性选取 2021 年 1 月~2023 年 8 月青岛大学附属医院市南院区手术治疗的乳腺癌患者 156 例，均

为女性, 年龄平均为 56.62 ± 11.642 岁, 肿块 183 个(包括浸润性导管癌 153 个、导管原位癌 9 个、浸润性小叶癌 6 个、导管内乳头状癌 9 个、粘液癌 4 个), 其中转移组有 72 个, 未转移组 111 个。纳入标准: 1) 患者术前均行常规超声检查及肿块的弹性成像评分; 2) 患者资料完整, 均手术切除肿块及清扫腋窝淋巴结, 且做免疫组化指标检测; 3) 患者术前均未行其他治疗。排除标准: 1) 常规超声检查及弹性评分检查中图像质量差的肿块; 2) 患者已于术前行其他临床治疗(如放化疗等); 3) 免疫组化检测结果不全; 4) 乳腺癌治疗后复发或合并身体其他部位肿瘤。

2.2. 研究方法

将所有肿块按照腋窝淋巴结转移状态分为转移组及未转移组, 其中腋窝淋巴结转移组 72 例(39.3%), 淋巴结未发生转移组 111 例(60.7%)。患者年龄、肿块超声特征(大小、纵横比、有无钙化、弹性评分)、病理类型、免疫组化指标(ER, PR, HER2, Ki-67, P53)表达情况、淋巴结转移情况等逐项记录。采用单因素分析获得有意义指标, 再进行多因素 Logistic 回归分析建立预测模型, 最后用 ROC 曲线验证有意义指标对乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值。

2.3. 检查及指标评价

1) 超声检查: 超声参数获得选用配备有线阵高频探头(2~12 MHz)及弹性成像软件的日立阿洛卡 70 彩色多普勒超声诊断设备。患者取合适体位(平卧或侧卧), 充分暴露双侧乳腺及腋窝, 先对相应区域按顺序行常规扫查, 记录肿块基本特征, 再进行弹性检查。

获得高质量 EI 图像后进行弹性评分, 彩色标尺显示范围依次为红色、绿色、蓝色, 即从最软部分到最硬部分。1 分: 整个肿块呈绿色; 2 分: 肿块被绿色及蓝色的马赛克填充; 3 分: 肿块周边部分为绿色、中心部分为蓝色; 4 分: 肿块呈蓝色、但周围无蓝色; 5 分(图 1): 肿块及其周围均呈蓝色[3]。

血流采用 Adler 半定量分级标准[4]: 肿块内无血流记为 0 级; 肿块内见少许点状或细条状少量血流记为 I 级; 肿块内见少量点状或一条粗大血流记为 II 级; 肿块内见较多点状或 2 条粗大血流记为 III 级(图 2)。

2) 免疫组化: 乳腺癌肿块的病理学检测由青岛大学附属医院市南院区病理科医师完成, ER、PR、Ki-67、p53 以肿瘤细胞核出现染色颗粒判定为阳性; ER、PR: 电镜中观察染色细胞占视野细胞比率 $> 10\%$ 为阳性。Ki-67 阳性细胞数 $< 14\%$ 为低表达; P53 阳性细胞数 $< 10\%$ 为阴性, $> 51\%$ 为阳性。HER-2 有 0, +, ++, ++++ 4 个级别, 其中 0~+ 判定为阴性, +++ 判定为阳性, 针对 2+ 的标本选择 FISH 进一步检测, 若 FISH 显示(+)则结果为阳性。

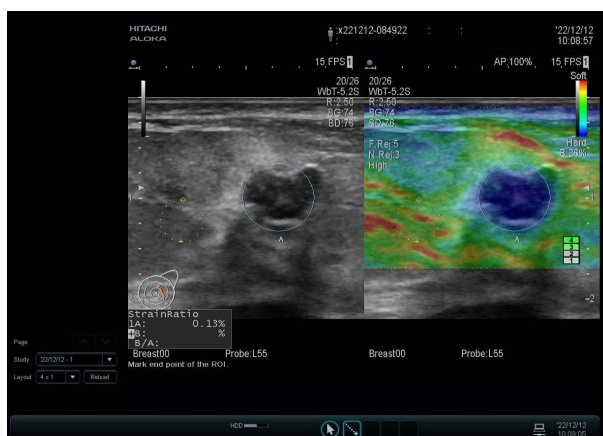


Figure1. The masse elasticity score five
图 1. 肿块弹性评分 5 分



Figure 2. The mass has grade III blood rating
图 2. 肿块血流分级 III 级

2.4. 统计学方法

本次数据采用 SPSS22.0 软件进行描述及相关分析。用频数和率表示分类变量，采用 χ^2 检验进行差异性分析；首先进行正态性检验连续性变量，如果不同分组中数据同时满足正态分布($P > 0.05$)，则采用平均数 \pm 标准差表示，两独立样本 t 检验进行差异性分析；若不同时满足正态分布，则差异性分析用非参数检验，数据分布采用中位数(P25-P75)表示。影响因素研究中，以腋窝淋巴结转移与否作为因变量，将 $P < 0.05$ 的单因素纳入多因素二元 Logistic 回归模型，方法采用逐步回归法，无序多分类变量设置哑变量进入模型，模型的纳入标准为 0.1，排除标准为 0.15。采用 ROC 曲线进行预测效果评价，以 AUC 衡量预测性能，采用 Medcalc 软件进行 AUC 两两比较。所有分析中均以 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 乳腺癌腋窝淋巴结转移的单因素分析

将乳腺癌的超声形态特征(包括肿块大小、边界、形状、内部回声、血流分级、生长形态、钙化情况)、弹性评分、免疫组化指标(ER, PR, HER2, Ki63, P53)进行差异性分析，结果如表 1 所示，血流、钙化情况、HER2 和弹性评分在淋巴结转移组与未转移组中的水平不同，差异具有统计学意义。结合占比可得，血流 II~III 级、有钙化、HER2(+)和弹性评分 > 3 分在转移组占比显著更高($P < 0.05$)。

Table 1. Difference analysis of ultrasound feature, elastics scores and immuno-histochemical indexes of breast cancer

表 1. 乳腺癌超声特征、弹性评分、免疫组化指标的差异性分析

变量	未转移(n = 111)	转移(n = 72)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
肿块			3.085	0.079
≤2 cm	61 (55.0%)	30 (41.7%)		
>2 cm	50 (45.0%)	42 (58.3%)		
形状			2.040	0.153
规则	8 (7.2%)	1 (1.4%)		
不规则	103 (92.8%)	71 (98.6%)		

Continued

边界			1.937	0.164
清晰	17 (15.3%)	6 (8.3%)		
不清晰	94 (84.7%)	66 (91.7%)		
内部回声			0.302	0.582
均匀	12 (10.8%)	6 (8.3%)		
不均匀	99 (89.2%)	66 (91.7%)		
血流分级			13.179	0.000
0~I 级	47 (42.3%)	12 (16.7%)		
II~III 级	64 (57.7%)	60 (83.3%)		
生长形态			1.148	0.284
纵横比 ≤ 1	85 (76.6%)	50 (69.4%)		
纵横比 > 1	26 (23.4%)	22 (30.6%)		
钙化情况			11.615	0.001
(+)	35 (31.5%)	41 (56.9%)		
(-)	76 (68.5%)	31 (43.1%)		
HER2			13.163	0.000
(+)	42 (37.8%)	47 (65.3%)		
(-)	69 (62.2%)	25 (34.7%)		
ER			0.793	0.373
(+)	88 (79.3%)	53 (73.6%)		
(-)	23 (20.7%)	19 (26.4%)		
PR			1.197	0.274
(+)	78 (70.3%)	45 (62.5%)		
(-)	33 (29.7%)	27 (37.5%)		
Ki-67			0.118	0.731
(+)	65 (58.6%)	44 (61.1%)		
(-)	46 (41.4%)	28 (38.9%)		
P53			0.248	0.619
(+)	41 (36.9%)	24 (33.3%)		
(-)	70 (63.1%)	48 (66.7%)		
弹性评分			10.871	0.001
≤ 3 分	36 (32.4%)	8 (11.1%)		
> 3 分	75 (67.6%)	64 (88.9%)		
RI	0.70 (0.64~0.79)	0.73 (0.66~0.80)	0.970	0.332

3.2. 乳腺癌腋窝淋巴结转移的多因素 Logistic 回归分析

单因素分析中有意义的指标($P < 0.05$)进行二元 Logistic 回归分析并建立模型,由表 2 分析结果可知,模型似然比 $\chi^2 = 36.702$, $P = 0.000 < 0.05$,认为模型的构建具有统计学意义,模型预测准确性为 65.6%,综上可认为模型构建可。最终进入模型的有统计学意义的变量为血流、钙化情况、HER2 和弹性评分。

Table 2. Multivariate Logistic regression analysis of meaningful indicators

表 2. 有意义指标的多因素 Logistic 回归分析

变量	偏回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR值(95% CI)
血流	0.920	0.398	5.341	0.021	2.508 (1.150~5.470)
钙化情况	-0.923	0.341	7.318	0.007	0.398 (0.204~0.776)
HER2	-0.810	0.340	5.677	0.017	0.445 (0.229~0.866)
弹性评分	1.182	0.463	6.514	0.011	3.261 (1.316~8.082)

3.3. ROC 曲线分析

采用 MedCalc 软件进行 ROC 曲线分析及两两比较,可以看到各变量的曲线下面积(AUC)从小到大依次为弹性评分、钙化情况、血流、HER2 和模型组合预测概率(图 3),各变量的 ROC 曲线下面积均显著大于 0.5,即认为具有一定的预测价值。Logit (P)预测效果显著高于血流、钙化情况、HER2 和弹性评分单一预测效果,其余两两比较可知血流及弹性评分的敏感性较高,HER2 阳性表达的特异性较高。

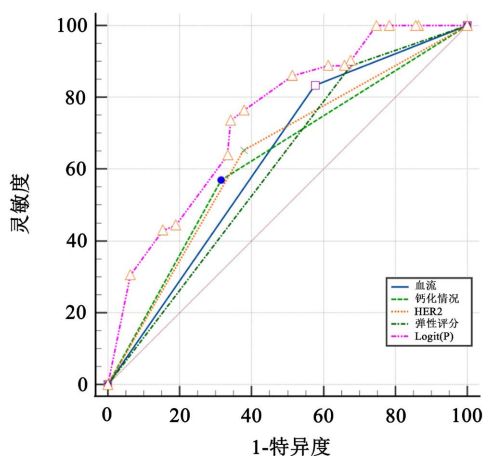


Figure 3. ROC curve predicted by each indicator

图 3. 各指标预测的 ROC 曲线

4. 讨论

乳腺癌居女性恶性肿瘤首位,发病率、死亡率均呈逐年上升趋势[5]。据报道约 75%的乳腺引流为腋窝淋巴结引流。乳腺癌患者癌细胞可通过淋巴丛和淋巴网络转移到腋窝淋巴结,从而导致乳腺癌腋窝淋巴结转移[6] [7] [8]。乳腺癌患者腋窝淋巴结转移可影响其预后,既往乳腺癌常规清扫腋窝淋巴结,但术后常伴有患侧上肢疼痛、水肿、腋窝畸形等并发症,因此,临床医师迫切解决的问题是尽早准确地判断有无腋窝淋巴结转移,使部分患者避免不必要的腋窝淋巴结清扫[9] [10]。逐一因素分析结果显示,肿块的血流分级、钙化情况、HER2 表达和弹性评分在腋窝淋巴结转移组与非转移组间的差异具有统计学意

义(均 $P < 0.05$), 且多因素 Logistic 回归分析后均纳入模型构建, 构建模型曲线下的面积 AUC (0.743)均大于单一因素曲线下面积(0.628, 0.627, 0.637, 0.607)。

在乳腺癌肿块的生长过程中, 癌肿内部的肿瘤细胞通过释放血管生长因子刺激周围组织生成新生滋养血管, 病灶内部及其周围形成广泛且无序的吻合支, 利于肿瘤转移[11][12]。本研究多因素分析血流的偏回归系数为 0.920, OR 及其 95% CI 为 2.508 (1.150~5.470), 可认为较 0~I 级而言, 血流 II~III 级是发生转移的危险因素, 与向永涛等[13]的研究结果一致, 认为肿块血流分级是腋窝淋巴结转移的独立危险因素。Logistic 回归分析结果钙化情况的偏回归系数为-0.923, OR 及其 95% CI 为 0.398 (0.204~0.776), 可认为无钙化较有钙化而言, 无钙化是发生转移的保护因素, 在其他变量不变的情况下, 无钙化发生转移的可能性是有钙化的 0.398 倍, 与桑田等[3]的研究结果相似, 认为坏死细胞的矿化与肿瘤上皮细胞的异常分泌及代谢最终导致乳腺癌肿块内钙化的形成, 一定程度上反映了乳腺组织受侵袭浸润比较严重, 进而可以预测腋窝淋巴结的状态。

分子影像学提出肿瘤的分子标志物与影像学特征存在内在联系, 影响着疾病预后。HER-2 是调控乳腺细胞分裂分化重要的免疫组化指标, 具有酪氨酸活性, 其高表达可促进蛋白酶水解及细胞分裂进展, 增强细胞的运动能力, 与乳腺癌病程进展及转移呈正相关[14]。本研究单因素分析结果发现 HER-2 阳性表达是乳腺肿块发生 ALNM 的重要危险因素($P < 0.05$), 与陈智慧等[15]研究结果相符。

虽然弹性评分于乳腺肿块良恶性鉴别诊断方面已得到广泛应用, 且具有较好的临床效果[16][17], 但很少用于预测腋窝淋巴结的转移, 所以本研究结果弹性评分偏回归系数为 1.182, OR 及其 95% CI 为 3.261 (1.316~8.082), 认为较 ≤ 3 分而言, > 3 分是发生转移的危险因素, 待进一步研究。

5. 结论

综上所述, 乳腺癌肿块的血流分级、有钙化、HER2(+)表达和弹性评分建立的预测模型对腋窝淋巴结转移的评估有一定的临床价值。

参考文献

- [1] 戚小青. 多模态超声影像对最大径 $\leq 20\text{mm}$ 乳腺肿块良恶性的鉴别价值[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.
- [2] 樊智. 超声造影联合超声弹性成像检查在鉴别诊断良、恶性乳腺肿瘤中的应用价值[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(10): 181-182.
- [3] 桑田. 超声联合免疫组化预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值[D]: [硕士学位论文]. 石河子: 石河子大学, 2022.
- [4] 郭丹, 兰梦, 范风景, 封丽, 刘德泉, 丁红宇. 非特殊型浸润性乳腺癌的超声征象与病理分级的相关性[J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(5): 766-770.
- [5] 刘锴. 超声弹性成像与常规超声对乳腺癌的诊断效果比较[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(12): 46-48.
- [6] 黄华芳, 刘珍. 超声弹性成像联合灰阶超声在乳腺癌腋窝淋巴结转移中的诊断价值[J]. 影像研究与医学应用, 2023, 7(9): 13-15.
- [7] Degnim, A.C., Scow, J.S., Hoskin, T.L., et al. (2013) Randomized Controlled Trial to Reduce Bacterial Colonization of Surgical Drains after Breast and Axillary Operations. *Annals of Surgery*, **258**, 240-247. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31828c0b85>
- [8] 陈泳愉, 黄伟俊, 徐庆华, 崔伟珍, 卢敏艳, 何洁. 常规超声、彩色多普勒和弹性成像技术预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值[J]. 分子影像学杂志, 2019, 42(1): 14-17.
- [9] Fong, W.C., Tan, L.Y., Tan, C., et al. (2022) Predicting the Risk of Axillary Lymph Node Metastasis in Early Breast Cancer Patients Based on Ultrasonographic-Clinicopathologic Features and the Use of Nomograms: A Prospective Single-Center Observational Study. *European Radiology*, **32**, 8200-8212. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08855-8>
- [10] 吴泽琪, 马梦伟, 刘仁懿, 曾凤霞, 陈卫国, 秦耿耿. 基于影像特征建立乳腺癌腋窝淋巴结转移机器学习预测模型[J]. 国际医学放射学杂志, 2023, 46(3): 255-260. <https://doi.org/10.19300/j.2023.L20164>

-
- [11] 杨雁雯, 周伟, 李伟伟, 陶玲玲, 樊金芳. 小乳腺癌的超声造影特征与腋窝淋巴结转移的相关性研究[J]. 中国超声医学杂志, 2023, 39(8): 867-870.
- [12] Vraka, I., Panourgias, E., Sifakis, E., *et al.* (2018) Correlation between Contrast-Enhanced Ultrasound Characteristics (Qualitative and Quantitative) and Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer. *In Vivo*, **32**, 945-954. <https://doi.org/10.21873/invivo.11333>
- [13] 向永涛, 甘兵, 赵亮. 乳腺癌原发灶超声特征与腋窝淋巴结转移的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(10): 1251-1254.
- [14] 李峻, 谢玉莲, 李刚, 罗方鑫, 李海贞, 毛丽焯, 肖祥胜. 血清 HER-2、TGF- β 1、Angptl2 在乳腺癌诊断中的价值及其与临床病理特征的关系[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(10): 109-112.
- [15] 陈智慧, 查海玲, 蔡梦君, 张曼琪, 刘心培, 杜丽雯, 刘晓安, 栗翠英. HER2⁺乳腺癌超声特征预测腋窝淋巴结转移价值分析[J]. 肿瘤影像学, 2022, 31(4): 419-424. <https://doi.org/10.19732/j.cnki.2096-6210.2022.04.012>
- [16] 张真真, 聂云雷. 超声弹性成像评分法对乳腺实性肿块良恶性诊断价值研究[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(6): 82-83.
- [17] 郭亚菲, 牛红卫, 刘璐. 乳腺影像学报告及数据系统评分联合超声弹性成像在乳腺肿块良恶性中的诊断价值[J]. 辽宁医学杂志, 2023, 37(3): 82-85.