

超声弹性成像联合 Toll 样受体 4 检测对乳腺癌的诊断价值

孙迎燕 唐杰露 李彩娟 王 涛 姚丽红

摘 要 **目的** 探讨超声弹性成像联合 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 检测对乳腺癌的诊断价值。**方法** 选取牡丹江医学院附属红旗医院 2017 年 1 月 ~ 2018 年 12 月收治的 123 例乳腺病患者为研究对象。于手术或病理活检前行常规二维超声及超声弹性成像检查, 并进行评分。采用免疫组织化学染色检测 TLR4 表达, 并进行评分。以病理结果为金标准, 对比分析超声弹性成像联合 TLR4 检测对乳腺癌的诊断价值。**结果** 超声弹性成像联合 TLR4 检测的准确率、敏感度、特异性均优于单独检测, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 超声弹性成像联合 TLR4 检测可提高乳腺癌诊断的准确性。

关键词 乳腺癌 诊断价值 超声弹性成像 Toll 样受体 4

中图分类号 R737.9; R445.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.09.037

Diagnostic Value of Ultrasound Elastography Combined with Toll-like Receptor 4 Detection in Breast Cancer. Sun Yingyan, Tang Jieli, Li Caijuan, et al. Department of Ultrasound, The Affiliated Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical University, Heilongjiang 157011, China

Abstract **Objective** To evaluate the diagnostic value of ultrasound elastography combined with Toll-like receptor 4 (TLR4) detection in breast cancer. **Methods** A total of one hundred and twenty-three patients with breast disease admitted to the Affiliated Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical University from January 2017 to December 2018 were selected as subjects. Two-dimensional ultrasound and ultrasound elastography were performed before surgery or pathological biopsy and scored. TLR4 expression was detected by immunohistochemical staining and scored. The pathological results were used as the gold standard, and the diagnostic value of ultrasound elastography combined with TLR4 detection for breast cancer was compared. **Results** The accuracy, sensitivity and specificity of ultrasound elastography combined with TLR4 detection were better than those of the single detection, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Ultrasound elastography combined with TLR4 detection can improve the accuracy of breast cancer diagnosis.

Key words Breast cancer; Diagnostic value; Ultrasound elastography; Toll-like receptor 4

乳腺癌是常见的严重威胁世界女性健康甚至生命的重大疾病之一, 其发生、发展是一个极其复杂的、多基因参与的、由细胞网络调控的过程^[1,2]。据统计, 截至 2008 年, 世界范围内乳腺癌占女性癌症新发病例的 23%, 女性癌症死亡病例的 14%^[3]。2005 ~ 2013 年间我国女性乳腺癌发生率和病死率城市均比农村高, 然而农村女性乳腺癌发生率和病死率呈明显的上升趋势^[4]。因此对于乳腺癌患者而言, 早期准确的诊断显得尤为重要。乳腺超声检查是乳腺癌筛查的常用影像技术, 其优势为价格便宜且无创, 患者顺应性高。超声弹性成像是近年来发展的新的影像技术, 可参照病灶硬度的不同确定患者乳腺肿瘤性质, 所获得的信息可作为普通超声的重要补充。但是

由于早期乳腺癌病灶不大, 触诊不易触及, 声像学特征不典型等特征, 而存在部分患者出现漏诊、误诊现象^[5,6]。有研究证实, Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 在乳腺癌细胞中呈高表达, 并且与乳腺癌细胞的迁移、侵袭有关^[7,8]。为提高乳腺癌检查的准确率, 降低漏诊、误诊现象, 本研究对乳腺病患者进行了超声弹性成像联合 TLR4 检测, 旨在探讨其对乳腺癌的诊断价值。

资料与方法

1. 一般资料: (1) 收集牡丹江医学院附属红旗医院 2017 年 1 月 ~ 2018 年 12 月门诊或住院部收治的乳腺病患者。(2) 纳入标准: ①经超声发现乳腺肿块者; ②经超声引导下穿刺活检或手术切除者; ③病理诊断明确者; ④术前未曾放疗、化疗或者内分泌治疗者。(3) 排除标准: ①临床资料不全或者缺失者; ②精神病患者或者不能配合检查者; ③由其他部位肿瘤转移至乳腺部位者; ④哺乳期者; ⑤其他不符合本研

基金项目: 黑龙江省牡丹江市科学技术计划项目 (Z2017s0027)

作者单位: 157011 牡丹江医学院附属红旗医院超声科

通讯作者: 姚丽红, 电子信箱: 2248212540@qq.com

究拟纳入标准者。最终共纳入患者 123 例,均为女性;患者年龄 29 ~ 75 岁,平均年龄 48.53 ± 6.72 岁;体重指数 (body mass index, BMI) $19.3 \sim 26.1 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI $22.56 \pm 3.49 \text{ kg/m}^2$ 。所有参与本研究的患者 (或家属) 均知悉同意本研究,并签署书面同意书。本研究经牡丹江医学院附属红旗医院医学伦理委员会批准并受其监督。

2. 超声检查:患者取仰卧位,双手自然上举,充分暴露乳房和腋窝。嘱患者平静呼吸。仪器为 GE-LOGIQ S8 型彩色超声诊断仪,探头频率 6.0 ~ 13.0MHz。先对双侧乳房按照乳头-乳晕-外上-外下-内下-内上象限的顺序进行二维灰阶超声检查,记录其特点,并根据二维特征判断良恶性肿块。继而切换至弹性成像模式,先将设备调整到弹性成像感兴趣区 (ROI),手持探头垂直于病灶部位对组织施加一定压力,压力指标的数字控制在 3 ~ 4 级,双幅实时显示功能,同时观察二维图像与弹性图像,当肿块体积较大时对肿块分区域观察。操作由同一位医生完成,同时由另外同一位医生复核。当两位医生诊断意见不一致时,由副主任医师以上职称医生做出最后诊断。采用 5 分法对肿块硬度进行评分^[9]:肿块整体或大部分显示为绿色 = 1 分;肿块范围内显示为绿色和蓝色所占比例相近,以绿色为主 = 2 分;肿块显示中心为蓝色,周边为绿色 = 3 分;病灶整体为蓝色或伴有少许绿色 = 4 分;肿块和周边组织均显示为蓝色,内部伴有或不伴有绿色 = 5 分。1 ~ 3 分诊断为良性,4 ~ 5 分诊断为恶性。

3. TLR4 检测:收集患者穿刺标本,采用免疫组织化学染色检测 TLR4 表达。采用半定量方法进行 TLR4 评分^[10]。首先根据 TLR4 阳性细胞所占的百分比评分:≤5% = 0 分;6% ~ 25% = 1 分;26% ~ 50% = 2 分;51% ~ 75% = 3 分; >75% = 4 分;其次再根据染色强度评分:无色 = 0 分;淡黄色 = 1 分;黄色 = 2 分;棕黄色 = 3 分。最后将两项相乘由此将结果:0 ~ 2 分 = “-”;3 ~ 4 分 = “+”;5 ~ 8 分 = “++”;9 ~ 12 分 = “+++”4 个等级。≥3 分诊断为恶性。

4. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用独立样本 t 检验,多组间数据比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病理结果:123 例乳腺病患者经病理检测发现

58 个良性病灶,65 个恶性病灶。具体病理类型见表 1。

表 1 病理结果 $[n(\%)]$

病理类型	良性 ($n = 58$)	恶性 ($n = 65$)
纤维腺瘤	24 (41.38)	-
乳腺肌瘤	3 (5.17)	-
导管内乳头状瘤	3 (5.17)	-
乳腺囊肿	10 (17.24)	-
乳腺炎	8 (13.79)	-
非典型增生	7 (13.07)	-
浸润性导管癌	-	40 (61.54)
黏液腺癌	-	4 (6.15)
浸润性小叶癌	-	5 (9.23)
原位癌	-	6 (6.15)
导管内癌	-	5 (9.23)
恶性淋巴瘤	-	2 (3.08)
血管肉瘤	-	1 (1.54)
其他	3 (5.17)	2 (3.08)

2. 二维超声特征与病理结果比较:经二维超声检测发现乳腺恶性肿瘤病灶形状、边缘、内部回声、后方衰减、微小钙化、血供、淋巴转移等特征与良性肿块比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 二维超声特征与病理结果比较 (n)

超声特征	良性 ($n = 58$)	恶性 ($n = 65$)	χ^2	P
形状			21.704	<0.05
规则	39	12		
不规则	19	53		
边缘			29.954	<0.05
光滑	41	14		
不光滑	17	51		
内部回声			20.820	<0.05
均匀	37	15		
不均匀	21	50		
后方衰减			20.339	<0.05
有	6	31		
无	52	34		
微小钙化			16.1206	<0.05
有	36	17		
无	22	48		
血供			20.821	<0.05
丰富	20	49		
缺乏	38	16		
淋巴转移			85.892	<0.05
有	0	54		
无	58	11		

3. 超声弹性成像评分与病理结果比较:经超声弹性成像检测发现,乳腺恶性肿瘤超声弹性成像评分与

良性肿块比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 67.331, P < 0.05$,图 1,表 3)。

表 3 超声弹性成像评分与病理结果比较(n)						
病理结果	n	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分
良性	58	23	17	11	6	1
恶性	65	0	2	7	42	14

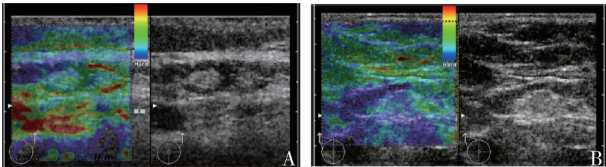


图 1 乳腺超声弹性成像图

A. 患者,女性,39 岁,常规二维超声发现右侧乳腺肿块,超声弹性成像评分 2 分,病理结果为乳腺肌瘤;B. 患者,女性,56 岁,常规二维超声显示右侧乳腺内部回声不均匀,边缘不清,超声弹性评分 4 分,病理结果为浸润性导管癌伴淋巴转移

4. TLR4 评分与病理结果比较:经免疫组织化学染色发现,乳腺恶性肿瘤 TLR4 评分与良性肿块比

表 5 超声弹性成像联合 TLR4 检测与病理结果比较(n)							
病理结果	n	超声弹性成像结果		TLR4		超声弹性成像结果 + TLR4	
		良性	恶性	良性	恶性	良性	恶性
良性	58	51	7	42	16	56	2
恶性	65	9	56	12	53	3	62 *

与单独检测比较, * $P < 0.05$

6. 超声弹性成像联合 TLR4 检测对乳腺癌的诊断价值分析:超声弹性成像联合 TLR4 检测准确率,敏感度和特异性显著高于单独检测,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 6)。

表 6 超声弹性成像联合 TLR4 检测对乳腺癌的诊断价值分析(%)			
方法	准确率	敏感度	特异性
弹性成像	86.99 *	88.89 *	85.00 *
TLR4	77.23 *	75.71 *	77.78 *
弹性成像 + TLR4	95.93	96.87	94.91

与弹性成像 + TLR4 比较, * $P < 0.05$

讨 论

常规二维超声能够依据病灶形状、边缘、内部回声、后方衰减、微小钙化、血供、淋巴转移等特征来判断肿瘤的良恶性,对声像特征表现典型的不难作出诊断^[11,12]。本研究通过对二维超声特征与病理结果比较表明,良恶性乳腺肿瘤的二维超声特征存在差异。

较,差异有统计学意义($\chi^2 = 36.235, P < 0.05$,图 2,表 4)。

表 4 TLR4 评分与病理结果比较(n)					
病理结果	n	0 ~ 2 分	3 ~ 4 分	5 ~ 8 分	9 ~ 12 分
良性	58	42	12	3	1
恶性	65	12	7	32	14

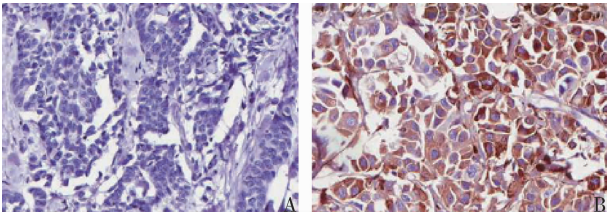


图 2 TLR4 免疫组织化学检测结果(×40)

A. TLR4 阴性表达;B. TLR4 阳性表达

5. 超声弹性成像联合 TLR4 检测与病理结果比较:超声弹性成像联合 TLR4 检测的阳性率明显高于单独检测,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 5)。

倘若乳腺癌处于早期,由于病灶尚没有侵袭基膜或者虽然侵袭基膜但是并没有扩散到周围组织,间质反应不明显,恶性声像图表现不典型,导致常规二维超声对乳腺癌的良恶性诊断具有一定的局限性,漏诊率和误诊率较高^[13,14]。

超声弹性成像是在常规二维超声基础上发展而来的一种检测技术,其特点为可以将病变的硬度以彩色色阶实时呈现,通过弹性评分来判断肿瘤的良恶性,能够在一定程度上弥补常规二维超声的不足,有助于鉴别诊断乳腺病灶的良恶性^[15,16]。虽然超声弹性成像技术应用在肿块的良恶性鉴别中准确率较高,但是仍旧存在漏诊、误诊现象^[17]。原因可能与良性肿块中钙化灶的出现或部分良性肿瘤中纤维组织较丰富,导致弹性硬度相对增大有关^[18]。TLR4 是 Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)家族中的一员,可感受入侵的病原微生物,主要存在于免疫细胞^[19,20]。TLR4 激活的信号通路与肿瘤的发展密切相关,尤其是上皮来源的肿瘤,可参与肿瘤细胞的侵袭、转移、免

疫逃逸等。近年来研究发现,TLR4 在乳腺癌和癌旁组织均具有明显不同程度的高表达,且乳腺癌组织 TLR4 的表达较癌旁组织显著增高^[21,22]。也有研究表明,乳腺癌组织 TLR4 表达上调与其组织学分级和 TNM 分期呈正相关,即组织学分级和 TNM 分期越高,TLR4 的表达亦越高,提示 TLR4 在临床乳腺癌的筛查中具有一定的价值,为乳腺癌分化不良的重要标志^[23]。

研究表明,针对乳腺癌组织的 TLR4 进行 RNA 干扰可一定程度上抑制乳腺癌细胞的增殖和存活,从而达到治疗乳腺癌的目的^[24]。本研究进行了超声弹性成像联合 TLR4 检测,其检测准确率、敏感度和特异性明显高于单独检测。分析原因可能是因为单独诊断各具优势,但又存在一定的局限性,而联合检测弥补了单一检测的不足,提高了乳腺癌早期诊断的准确性。本研究的不足之处在于研究样本数和地域的限制,研究数据可能有一定的偏差。笔者课题组将会进一步在乳腺癌的早期诊断方法深入研究。

综上所述,超声弹性成像联合 TLR4 检测对乳腺癌的早期诊断提供了一定的依据,为手术方式选择及术后治疗提供指导,值得在临床工作中推广。

参考文献

- Perez - Garcia J, Cortes J. Breast cancer in 2017: spurring science, marking progress, and influencing history[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2): 79 - 80
- Pondé NF, Zardavas D, Piccart M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(1): 27 - 44
- Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69 - 90
- 何明艳, 朱碧琪, 钟媛, 等. 2005 - 2013 年中国女性乳腺癌发病及死亡趋势分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23(1): 10 - 14
- Falou O, Sadeghi - Naini A, Prematilake S, *et al.* Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer using ultrasound elastography[J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(1): 17 - 24
- Sayed A, Layne G, Abraham J, *et al.* Nonlinear characterization of breast cancer using multi - compression 3D ultrasound elastography in vivo[J]. *Ultrasonics*, 2013, 53(5): 979 - 991
- Wang X, Yu X, Wang Q, *et al.* Expression and clinical significance of SATB1 and TLR4 in breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3611 - 3615
- Khademalhosseini M, Arababadi MK. Toll - like receptor 4 and breast cancer: an updated systematic review[J]. *Breast Cancer*, 2019, 26(3): 265 - 271
- Hashemi HS, Fallone S, Boily M, *et al.* Assessment of mechanical

- properties of tissue in breast cancer - related lymphedema using ultrasound elastography[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2019, 66(3): 541 - 550
- Vacchelli E, Enot DP, Pietroccla F, *et al.* Impact of pattern recognition receptors on the prognosis of breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(11): 3122 - 3126
- Ciurea AI, Boca I, Rogojan L, *et al.* Pectoralis muscle metastases from breast cancer in a young patient detected by automated breast ultrasound[J]. *Med Ultrason*, 2019, 21(2): 200 - 203
- 商晓杰, 孙秋红. 弹性成像联合精细血流显像诊断乳腺腋窝淋巴结转移的价值[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(9): 168 - 171
- Ruby L, Sanabria SJ, Martini K, *et al.* Breast cancer assessment with pulse - echo speed of sound ultrasound from intrinsic tissue reflections: proof - of - concept[J]. *Invest Radiol*, 2019, 54(7): 419 - 427
- Mori N, Mugikura S, Miyashita M, *et al.* Perfusion contrast - enhanced ultrasound to predict early lymph - node metastasis in breast cancer[J]. *Jpn J Radiol*, 2019, 37(2): 145 - 153
- Yeo SH, Kim GR, Lee SH, *et al.* Comparison of ultrasound elastography and color doppler ultrasonography for distinguishing small triple - negative breast cancer from fibroadenoma[J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(9): 2135 - 2146
- Carlsen J, Ewertsen C, Sletting S, *et al.* Ultrasound elastography in breast cancer diagnosis[J]. *Ultraschall Med*, 2015, 36(6): 550 - 562
- 何慧灵. 超声弹性成像技术在鉴别乳腺肿块良恶性中的应用价值探讨[J]. *中国保健营养*, 2016, 26(3): 370
- 吴敏芳. 超声弹性成像在鉴别乳腺肿块良恶性中的价值分析[J]. *中外医学研究*, 2018, 16(2): 54 - 55
- Shetab BMA, Lamprecht A. TLR4 - Based immunotherapeutics in cancer: a review of the achievements and shortcomings[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(11): 4777 - 4800
- 熊刚, 邹华, 胡承莲, 等. 基于 HMGB1/TLR4 信号通路评价五味子乙素对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏功能的保护作用[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(3): 140 - 143
- Zandi Z, Kashani B, Bashash D, *et al.* The anticancer effect of the TLR4 inhibition using TAK - 242(resatorvid) either as a single agent or in combination with chemotherapy: a novel therapeutic potential for breast cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1623 - 1634
- Güney EG, Deveci A, Kaleli S, *et al.* Inhibition of TLR4/TRIF/IRF3 signaling pathway by curcumin in breast cancer cells[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2019, 22(1): 281 - 291
- Haghjooy JS, Ghasemi A, Laher I, *et al.* Influence of morphine on TLR4/NF - κ B signaling pathway of MCF - 7 cells[J]. *Bratislavske Lekarske Listy*, 2018, 119(4): 229 - 233
- Lamrani M, Sassi N, Paul C, *et al.* TLR4/IFN γ pathways induce tumor regression via NOS II - dependent NO and ROS production in murine breast cancer models[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(5): e1123369

(收稿日期: 2020 - 04 - 10)

(修回日期: 2020 - 04 - 23)