

乳腺癌超声造影增强特征与免疫组化及腋窝淋巴结转移的相关性分析

胡 田 贾春梅 薛 影 王婧婕 米 娜

摘 要 **目的** 分析乳腺癌超声造影增强特征与免疫组化指标及腋窝淋巴结转移的相关性。**方法** 收集山西医科大学第一医院行超声造影检查的乳腺癌女性患者 116 例,所有患者均经术后病理证实,观察乳腺癌超声造影后病灶增强特征,分析其与雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、增殖细胞核抗原(Ki-67)、人类表皮生长因子受体 2(HER-2)及腋窝淋巴结转移的相关性。**结果** 乳腺癌病灶的灌注缺损与 HER-2、Ki-67 阳性及 ER 阴性具有一定相关性,灌注缺损、穿支血管与腋窝淋巴结转移具有一定相关性(P 均 <0.05)。**结论** 乳腺癌超声造影部分增强特征与不同的免疫组化指标及腋窝淋巴结转移具有一定的相关性,可以对乳腺癌患者的精准诊断及治疗提供一定的参考依据。

关键词 乳腺癌 超声造影 免疫组化 淋巴结

中图分类号 R445.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.06.025

Correlation Analysis of Enhanced Features of Breast Cancer Ultrasound Contrast with Prognostic Indexes and Axillary Lymph Node Metastasis. Hu Tian, Jia Chunmei, Xue Ying, et al. Department of Imaging and Nuclear Medicine, Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China

Abstract Objective To explore the correlation of contrast-enhanced features with immunohistochemical indices and axillary lymph node metastasis in breast cancer. **Methods** Totally 116 female patients with breast cancer were examined by contrast-enhanced ultrasound in the first hospital of Shanxi Medical University. All patients were confirmed by postoperative pathology, and no treatment was performed before operation. The enhancement characteristics (enhancement mode, enhancement level, range change, filling defect and perforator vessel) of breast cancer after contrast-enhanced ultrasound were observed, and their relationship with ER, PR, Ki-67, HER-2 and axillary lymph node metastasis. **Results** Perfusion defects in breast cancer lesions correlated with HER-2 and Ki-67 positivity and ER negativity, perfusion defects and penetrating vessels correlated with axillary lymph node metastasis ($P < 0.05$). **Conclusion** The ultrasonographic partial enhancement features of breast cancer correlate with some immunohistochemical indicators and axillary lymph node metastasis, which can provide a certain reference basis for the accurate diagnosis and treatment of breast cancer patients.

Key words Breast cancer; Contrast-enhanced ultrasound; Immunohistochemistry; Lymph node

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,约占女性癌症新发病例数的 30%^[1]。ER、PR 的表达可指导激素给药,且阳性者多预后较好。HER-2 的表达和扩增与肿瘤的转化、进展和转移密切相关。Ki-67 是增殖细胞的核抗原,其表达反映了肿瘤细胞的活跃增殖,从而与较高的组织学等级和较差的预后相关^[2]。本研究探讨了乳腺癌不同的超声造影特征与上述生物学标志物及腋窝淋巴结状态的相关性,以期利用影像学方法为临床提供更全面的初步判断。

资料与方法

1. 一般资料:收集于山西医科大学第一医院行超声造影检查的女性乳腺癌患者 116 例,患者年龄 27 ~ 76 岁,平均年龄 51.0 ± 11.3 岁,所有患者均经术后病理诊断证实。排除标准:①图像不清晰者;②术前对乳腺病变进行过治疗者。本研究经笔者医院医学伦理学委员会审核通过,所有患者均签署超声造影知情同意书。

2. 仪器与方法:使用美国 GE 公司的 Logiq E9 彩色超声诊断仪,探头采用 ML6-15 与 9L 线阵探头。嘱患者仰卧位,要求双臂上举充分暴露双侧乳腺及腋窝,首先用常规超声全面扫查,观察病灶的灰阶图像特征及血流特征,并根据血流分布选择病灶最佳切面(可显示周围正常组织)进入造影模式,造影剂采用

基金项目:山西省重点研发计划项目(201803D31097)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第一医院超声科

通讯作者:贾春梅,主任医师,电子信箱:jcm6606@163.com

声诺维(意大利 Bracco 公司),使用前注入 0.9% 氯化钠注射液 5.0ml 并充分振荡混匀,将配置好的造影剂约 4.8ml 经肘静脉团注,随后立即注射 0.9% 氯化钠注射液 5.0ml。嘱患者平静呼吸,所选平面保持不变,记录至少 3min 动态图像用于分析。由两名乳腺造影经验丰富的超声科医生观察乳腺肿块的造影特征,包括增强模式(向心性、离心性、整体性)、增强程度(高增强、等增强、低增强、无增强)、增强后范围变化(较二维增大或不变)、灌注缺损及穿支血管(有、无)。意见不同时需要另一名高年资医生参与讨论分析,最终达成一致。

3. 免疫组化及腋窝淋巴结转移判定:免疫组化由笔者医院病理科医生进行判定。ER、PR、HER-2、Ki-67 的表达情况均采用 SP 染色法。ER、PR 判定按照肿瘤细胞核棕色颗粒占比,≥10% 记为阳性, <10% 为阴性;Ki-67 判定:染色后有 ≥14% 的细胞在细胞核中显示出棕黄色记为阳性, <14% 为阴性;HER-2 以染色后细胞膜内棕黄色颗粒细胞数为标准,当 HER-2 免疫组化结果为(0)或(1+)视为阴性,(3+)视为阳性,当结果为(2+)时,需经过 FISH 验证。腋窝淋巴结是否转移以术后标本病理判定为标准。

4. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析,不同乳腺癌超声造影增强特征与免疫组化指标、腋窝淋巴结转移情况的相关性分析采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病理结果:本研究 116 例病灶中,导管内原位

癌 14 例,导管内乳头状癌 6 例,浸润性导管癌 86 例,浸润性小叶癌 8 例,黏液癌 2 例。其中,ER 阳性者 80 例,PR 阳性者 56 例,HER-2 阳性者 76 例,Ki-67 高表达者 82 例,腋窝淋巴结转移者 40 例,无转移者 76 例。

2. 乳腺癌超声造影特征与免疫组化及腋窝淋巴结转移的相关性:乳腺癌 HER-2、Ki-67 阳性及 ER 阴性与灌注缺损相关(图 1),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。腋窝淋巴结转移者的乳腺癌病灶超声造影易出现灌注缺损、穿支血管的特征,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

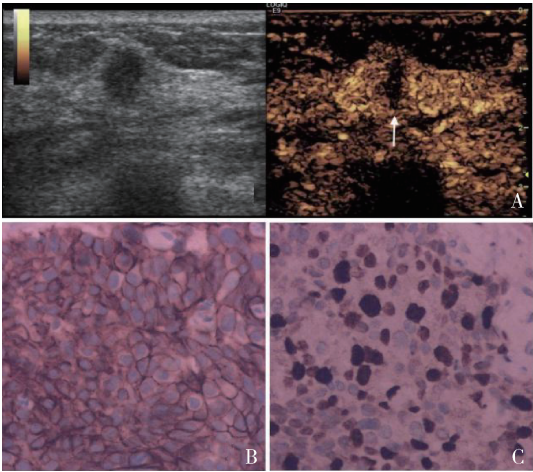


图 1 左乳乳腺癌超声造影与免疫组化结果
患者,女性,病理浸润性导管癌Ⅲ级,ER(+)、PR(+)、HER-2(+)、Ki-67(+),腋窝淋巴结转移;A. 超声造影可见灌注缺损(箭头处);B. 免疫组化示 HER-2 高表达(×20);
C. Ki-67 高表达(×20)

表 1 乳腺癌病灶增强特征在不同预后因素中的分布情况

项目	增强特征	n	ER		PR		Ki-67		HER-2		淋巴结转移	
			+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
增强模式	向心性	62	42	20	32	30	48	14	42	20	22	40
	离心性 整体性	54	38	16	24	30	34	20	34	20	18	36
	P		0.760		0.441		0.088		0.589		0.808	
增强程度	高增强	83	60	23	42	41	60	23	57	26	27	56
	等、低、无增强	33	20	13	14	19	22	11	19	14	13	20
	P		0.220		0.426		0.548		0.257		0.483	
穿支血管	有	70	50	20	30	40	50	20	49	21	32	38
	无	46	30	16	26	20	32	14	27	19	8	38
	P		0.479		0.150		0.829		0.210		0.002	
范围变化	较二维增大	73	52	21	35	38	50	23	46	27	24	49
	较二维不变	43	28	15	21	22	32	11	30	13	16	27
	P		0.492		0.926		0.498		0.460		0.635	
灌注缺损	有	38	16	22	18	20	32	6	32	6	22	16
	无	78	64	14	38	40	50	28	44	34	18	60
	P		0.000		0.891		0.026		0.003		0.000	

讨 论

乳腺癌的精准诊断和个性化治疗是关系到乳腺癌患者生存质量和预后的重要因素,而 ER、PR、Ki-67、HER-2 以及腋窝淋巴结状态是临床诊断和治疗乳腺癌的重要依据^[3,4]。本研究利用不同的超声造影特征尝试在术前精准化乳腺癌的诊断,以期临床提供更全面的影像学信息。

本研究发现,超声造影出现灌注缺损与 Ki-67、HER-2、ER 等预后因子的表达相关。乳腺肿瘤中存在高密度的血管分布,这滋养了肿瘤的快速生长^[5]。但当肿瘤细胞增殖速度超过血管的生长速度时,缺乏血管的瘤体就会缺血坏死,从而表现为灌注缺损的特征^[6]。此外,Liu 等^[7]将灌注缺损归因于细胞密度低,导管扩张、变性、纤维化和坏死。ER 参与调节乳腺上皮细胞的生长和发育,在正常乳腺组织中激素受体正常表达,阳性的亚型占有浸润性乳腺癌的 60% 以上,并且与最有利的临床病理特征和最佳的生存结果相关^[8,9]。研究中 ER 阴性者更易出现灌注缺损,因为随着乳腺上皮的恶变,ER 会部分或全部丢失,ER 阴性提示乳腺癌具有较强的侵袭性,对内分泌治疗反应较差^[10]。据文献报道,区域低氧与 ER 表达降低有关,且 ER 阴性的肿瘤常显示出中央坏死或纤维化的迹象,而超声造影时中央坏死区域无法显影,因此,灌注缺损在 ER 阴性的肿瘤中更为常见^[11]。

HER-2 是重要的肿瘤分子标志物,其过度表达和扩增与乳腺癌的进展和预后不良有关^[12]。本研究中 HER-2 阳性更易发生灌注缺损。研究表明,HER-2 可以上调血管内皮生长因子(VEGF)的表达,但 VEGF 多在瘤体的外周表达,而在中央呈阴性^[7,13,14]。瘤体中央因缺少血管滋养而液化或坏死,呈现灌注缺损的特征。此外,HER-2 阳性的肿瘤较阴性的肿瘤坏死更常见,这一现象也与本研究结果一致^[15]。本研究中 Ki-67 阳性的乳腺癌更易灌注缺损。有研究报道 Ki-67 阳性的肿瘤细胞快速增殖,组织间的压力增加导致微血管塌陷,部分区域血管供应减少或消失产生变性、坏死区域,所以在超声造影时瘤体就会呈现为灌注缺损的特征^[11]。

乳腺癌转移的第一阶段是腋窝淋巴结转移,腋窝淋巴结状态是决定乳腺癌患者临床分期和治疗的重要因素^[16]。本研究认为乳腺癌腋窝淋巴结转移者超声造影更易有穿支血管和灌注缺损的特征。乳腺癌中血管的数量对肿瘤的生长、浸润和转移起着重要作

用^[17]。肿瘤内的穿支血管虽然不能直接影响周围组织的淋巴管,但可以为癌细胞提供必要的营养,以维持其生长的侵袭的能力^[18]。另外,研究发现乳腺癌发生灌注缺损是肿瘤快速增长和活性代谢的结果,具有较强的侵袭力。当乳腺癌肿瘤有较强侵袭力时,其突破导管、腺泡、淋巴管的能力也就越强,发生转移的风险也就更大。因此超声造影出现穿支血管和灌注缺损征象时应当重视。

综上所述,乳腺癌超声造影部分增强特征与 ER、HER-2、Ki-67 及腋窝淋巴结转移具有一定的相关性,可以对乳腺癌患者的精准诊断及个性化治疗提供一定的参考依据。但是本研究也具有一定的局限性,对于超声造影增强特征的判断有一定的主观性,可能造成一些误差,有待于进一步完善标准并做深入研究。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34
- 2 Kutomi G, Mizuguchi T, Satomi F, *et al.* Current status of the prognostic molecular biomarkers in breast cancer; a systematic review[J]. Oncol Lett, 2017, 13(3): 1491-1498
- 3 Hu Z, Cheng X, Li J, *et al.* Preliminary study of real-time three-dimensional contrast-enhanced ultrasound of sentinel lymph nodes in breast cancer[J]. Eur Radiol, 2020, 30(3): 1426-1435
- 4 Chen F, Liu J, Wan P, *et al.* Immunohistochemical index prediction of breast tumor based on multi-dimension features in contrast-enhanced ultrasound[J]. Med Biol Eng Comput, 2020, 58(6): 1285-1295
- 5 Mori N, Mugikura S, Takahashi S, *et al.* Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound imaging in invasive breast cancer; a novel technique to obtain histopathologic information of microvessel density[J]. Ultrasound Med Biol, 2017, 43(3): 607-614
- 6 管小凤, 余丽惠, 邓琦, 等. 乳腺癌超声造影及其预后因素的相关性分析[J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(12): 1069-1072
- 7 Liu G, Wang ZL, Zhang MK, *et al.* Breast hamartoma: ultrasound, elastosonographic, and contrast-enhanced ultrasound features[J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15(4): 864-870
- 8 王婧婕, 胡田, 贾春梅. 乳腺癌超声造影边缘带增强特征及定量参数与其免疫组化指标的相关性分析[J]. 临床超声医学杂志, 2020, 22(5): 331-334
- 9 Li Y, Yang D, Yin X, *et al.* Clinicopathological characteristics and breast cancer-specific survival of patients with single hormone receptor-positive breast cancer[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(1): e1918160
- 10 高军喜, 王雅婷, 杨磊, 等. 乳腺癌超声造影特征及边缘带定量参数与生物学预后因子相关性研究[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(4): 306-309

- 11 Vraka I, Panourgias E, Sifakis E, *et al.* Correlation between contrast – enhanced ultrasound characteristics (qualitative and quantitative) and pathological prognostic factors in breast cancer[J]. *Vivo*, 2018, 32 (4): 945 – 954
- 12 Zhao YX, Liu S, Hu YB, *et al.* Diagnostic and prognostic values of contrast – enhanced ultrasound in breast cancer: a retrospective study [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 22(10): 1123 – 1129
- 13 陈晓玲, 黄国福, 马富成. 乳腺癌超声造影充盈缺损与造影特征、临床病理参数的关系[J]. *中华超声影像学杂志*, 2015, 24 (5): 417 – 421
- 14 Gupta A, Forsberg MA, Dulin K, *et al.* Comparing quantitative immunohistochemical markers of angiogenesis to contrast – enhanced subharmonic imaging [J]. *J Ultrasound Med*, 2016, 35 (9): 1839 – 1847
- 15 朱阳阳, 聂芳, 吕文豪, 等. 乳腺癌常规超声及超声造影特征与 HER – 2 表达的相关性研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36(7): 606 – 609
- 16 Cox K, Weeks J, Mills P, *et al.* Contrast – enhanced ultrasound biopsy of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer: implications for axillary metastases and conservation[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(1): 58 – 64
- 17 Leng X, Huang G, Ma F, *et al.* Regional contrast – enhanced ultrasonography (CEUS) characteristics of breast cancer and correlation with microvessel density (MVD)[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23 (6): 3428 – 3436
- 18 Guo Q, Dong Z, Zhang L, *et al.* Ultrasound features of breast cancer for predicting axillary lymph node metastasis[J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(6): 1354 – 1353

(收稿日期: 2021 – 01 – 21)

(修回日期: 2021 – 01 – 25)

脐血炎性标志物在足月新生儿感染性疾病中的应用

刘 慧 汪 丽

摘 要 **目的** 探讨脐血炎性标志物在足月新生儿感染性疾病中的应用价值。**方法** 选取 2018 年 12 月 ~ 2019 年 9 月在陆军军医大学大坪医院出生并在产后 24h 内因感染住院的足月新生儿为病例组 (41 例), 并选取同期在笔者医院出生的健康足月新生儿为对照组 (46 例)。收集纳入对象的病历资料及送检脐血炎性标志物 (TNF – α 、IL – 1 β 、IL – 2R、IL – 6、IL – 8 及 IL – 10), 分别比较两组宫内感染高危因素及炎性标志物水平, 并绘制受试者工作曲线 (ROC) 及计算曲线下面积 (AUC)。**结果** 病例组中, 宫内感染高危因素的占比较对照组显著升高 ($P < 0.05$)。与健康对照组比较, 病例组中 TNF – α 、IL – 2R、IL – 6、IL – 8 及 IL – 10 水平明显升高 ($P < 0.05$), 而两组 IL – 1 β 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各炎性标志物 TNF – α 、IL – 1 β 、IL – 2R、IL – 6、IL – 8 及 IL – 10 的 AUC 分别为 0.834、0.711、0.811、0.924、0.751 及 0.883。**结论** 脐血炎性标志物 TNF – α 、IL – 2R、IL – 6、IL – 8 及 IL – 10 有望成为新生儿感染性疾病的早期预警标志物。

关键词 脐血炎性标志物 足月新生儿 感染性疾病

中图分类号 R722.13

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.06.026

Application of Umbilical Cord Blood Inflammatory Markers in Infectious Diseases of Full – term Neonates. Liu Hui, Wang Li. *Department of Pediatrics, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China*

Abstract **Objective** To explore the application value of umbilical cord blood inflammatory markers in infectious diseases of full – term neonates. **Methods** Full – term neonates who were born in Daping Hospital from December 2018 to September 2019 hospitalized due to infection within 24 hours after birth were enrolled in the case group (41 cases). Healthy full – term neonates during the same period in Daping Hospital were enrolled in the control group (46 cases). Medical records of all neonates were collected, and all samples of umbilical cord blood were tested to examine tumor necrosis factor alpha (TNF – α), interleukin – 1beta (IL – 1 β), interleukin – 2 receptor (IL – 2R), IL – 6, IL – 8 and IL – 10. High risk factors of intrauterine infection and the levels of inflammatory markers were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) and area under the curve (AUC) were used to assess their values. **Results** Compared with control group, the proportion of high risk factors of intrauterine infection in case group is significantly higher ($P < 0.05$). The levels of TNF – α , IL – 2R, IL – 6, IL – 8, and IL – 10 were significantly higher in case group than that in control

基金项目: 重庆市技术创新与应用示范项目 (cstc2018jscx – msybX0054)

作者单位: 400042 重庆, 中国人民解放军陆军军医大学大坪医院儿科 (刘慧); 401331 重庆医科大学附属大学城医院儿科 (汪丽)

通讯作者: 汪丽, 电子信箱: liwang8771@126.com