

者术后创面的研究中使用的高压氧压力(0.25 MPa)相似,且高压氧治疗次数建议不低于20次,这样更有利于患者创面恢复。

综上所述,高压氧联合VSD能加速四肢创伤后感染性难愈合创面的修复,减轻患者的疼痛,具有较好的临床应用价值。但本研究样本量较小,且病例局限于本院,具有一定的局限性。高压氧联合VSD治疗四肢创伤后感染性难愈合创面的疗效有待更大规模的临床研究证实。

#### 参考文献

- 1 高春锦,廓国明主译.实用高压氧医学[M].西安:第四军医大学出版社,2004:626-643.
- 2 袁 皖,肖水源.疼痛评估工具的临床应用[J].中国心理卫生杂志,2013,27(5):331-334.
- 3 李芸香,高巧平,霍雪臣.高压氧对跟骨骨折合并糖尿病患者术后的临床效果观察[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2017,24(4):301-304.
- 4 梁 斌,楚 野,尹 东,等.PNF技术联合高压氧治疗脊髓损伤合并不完全性截瘫患者的临床疗效观察[J].中国临床新医学,2016,9(1):16-19.
- 5 朱江英,殷国前,庞进军,等.高压氧预处理超长皮瓣组织血管内皮生长因子、转化生长因子 $\beta$ 的表达[J].中国组织工程研究,2016,20(11):1525-1531.
- 6 潘树义,吕 艳,李 航,等.中、美、欧高压氧治疗临床策略解读[J].转化医学杂志,2014,3(5):269-273.

- 7 和艳红,李志强,栗 申,等.高压氧治疗跟骨骨折局部软组织损伤的临床观察[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2013,20(2):101-103.
- 8 曲文庆,李文亮,王振海,等.高压氧治疗对踝关节融合术后软组织并发症和骨愈合的影响[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2017,24(6):468-471.
- 9 Bhutemi S, Vishwanath G. Hyperbaric oxygen and wound healing[J]. Indian J Plast Surg,2012,45(2):316-324.
- 10 汪 涛,赵 珺,于 敏,等.负压吸引疗法通过减轻炎症反应促进糖尿病足溃疡愈合[J].上海交通大学学报(医学版),2016,36(8):1159-1164.
- 11 倪少俊,徐秋月,杨 军,等.含氧生理盐水间断冲洗联合负压封闭引流治疗糖尿病肢体慢性溃疡的效果观察[J].海南医学,2018,29(2):190-192.
- 12 王慧东,张 磊,刘云升.高压氧治疗对老年四肢软组织创伤创面感染的疗效研究[J].山西医药杂志,2018,47(4):413-415.
- 13 姜克文,李武雄,董冀晨,等.ASS评分、C-反应蛋白及白细胞变化在脑外伤患者早期感染中的监测价值[J].中华医院感染学杂志,2017,27(2):355-358.
- 14 Idicula TT, Brogger J, Naess H, et al. Admission C-reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: the 'Bergen Stroke Study' [J]. BMC Neurol,2009,9:18.
- 15 姚淑雯,王淑香,叶家骏,等.降钙素原、白细胞、中性粒细胞比率、C反应蛋白及血小板在早期成人细菌性脓毒症中的应用比较[J].广东医学,2017,38(S1):133-134,137.

[收稿日期 2018-08-07][本文编辑 余 军 吕文娟]

## 课题研究·论著

# 乳腺癌超声造影增强模式特征与预后因素的关联性研究

周春桥, 王小燕, 黎新艳

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(编号:桂科攻14124004-1-13)

作者单位: 530000 南宁,广西壮族自治区妇幼保健院超声科(周春桥,黎新艳); 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院超声科(王小燕)

作者简介: 周春桥(1987-),女,医学硕士,住院医师,研究方向:浅表小器官超声诊断及介入治疗。E-mail:409625488@qq.com

通讯作者: 王小燕(1957-),女,大学本科,医学学士,主任医师,研究方向:浅表小器官超声诊断及介入治疗。E-mail:ultrasoundwang@sina.com

sina.com

**[摘要]** **目的** 探讨乳腺癌超声造影增强模式特征与分子生物学指标及腋窝淋巴结转移的关联。 **方法** 回顾性分析109例乳腺癌女性患者的超声造影特征与病历资料,分析超声造影增强模式特征(增强顺序、增强强度、充盈缺损、放射汇聚、超范围)与分子生物学指标、乳腺癌腋窝淋巴结转移的关联性。 **结果** 109例患者共109个肿块中,超声造影显示有充盈缺损68例,病理结果诊断有腋窝淋巴结转移64例,Kappa一致性检验显示两者具有较好的一致性(Kappa=0.732)。超声造影的充盈缺损征象诊断腋窝淋巴结转移的灵敏度为92.19%,特异度为83.33%。 **结论** 乳腺癌超声造影充盈缺损征象与腋窝淋巴结转移有一定关联,可对乳腺

癌的预后评估有一定的指导作用。

[关键词] 乳腺癌; 超声造影增强模式特征; 分子生物学指标; 腋窝淋巴结

[中图分类号] R 445 [文献标识码] A [文章编号] 1674 - 3806(2019)08 - 0863 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2019.08.11

**Study on correlation between characteristics of contrast-enhanced ultrasonography and prognostic factors of breast cancer** ZHOU Chun-qiao, WANG Xiao-yan, LI Xin-yan. Department of Ultrasound, Maternal and Child Health Care Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, China

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between the characteristics of contrast-enhanced ultrasonography(CEUS) and molecular biological indicators and axillary lymph node metastasis in breast cancer. **Methods** Retrospective analysis of the characteristics of CEUS and medical records were performed in 109 female patients with breast cancer. The correlation between the CEUS(including enhancement order, enhancement degree, filling defect, peripheral vascular convergence and enlargement of the enhancement area) and the molecular biological indicators and axillary lymph node metastasis was analyzed. **Results** Of the 109 patients with a total of 109 lumps, CEUS revealed a filling defect in 68 cases, pathological findings of axillary lymph node metastasis in 64 cases, and Kappa consistency test showed a good consistency between the two examination methods(Kappa =0.732). The sensitivity of filling defect in diagnosis of axillary lymph node metastasis by CEUS was 92.19% and the specificity was 83.33%. **Conclusion** The filling defect of CEUS has a certain correlation with axillary lymph node metastasis in breast cancer. It can be used to evaluate the prognosis of breast cancer.

[Key words] Breast cancer; Characteristics of contrast-enhanced ultrasonography; Molecular biological indicator; Axillary lymph node

分子生物学指标及腋窝淋巴结转移是乳腺癌重要的预后影响因素<sup>[1,2]</sup>,乳腺癌的预后评估对临床治疗方案的选择非常重要。本文旨在探究乳腺癌超声造影增强模式特征与分子生物学指标、腋窝淋巴结转移的关联,以期寻求一种无创、廉价、无辐射、可重复性的影像学检查方法来评估乳腺癌患者的预后,为临床采取治疗方案提供有价值的影像学依据。

**1 对象与方法**

**1.1 研究对象** 选择 2016-01 ~ 2016-12 在广西壮族自治区人民医院住院治疗并经病理检查证实为乳腺癌的女性患者 109 例,共 109 个病灶。行超声造影检查前所有患者均未接受任何治疗,年龄 22 ~ 78 岁,肿块最大直径 8 ~ 104 mm。其中浸润性导管癌 92 例,导管内癌 9 例(其中 2 例伴微小浸润),浸润性小叶癌 3 例,黏液癌 3 例,筛状癌 1 例,神经内分泌性癌 1 例。

**1.2 仪器与检查方法** 本次研究使用 GE Logic E9 超声诊断仪,常规扫查探头频率为 15.0 MHz 的线阵探头,超声造影探头频率为 9.0 MHz,机械指数为 0.08,使用 SonoVue 造影剂(Bracco 公司)。嘱患者仰卧,双手放置头顶,充分暴露双乳腺及腋窝,行常规二维超声扫查观察病灶整体情况及有无腋窝肿大淋巴结,使用彩色多普勒选取出病灶血流最丰富的切面,切换至超声造影条件,嘱患者平静呼吸,抽取 2.4 ml SonoVue 混悬液,经事先建立好的肘静脉通

道快速团注,随即注入 5 ml 生理盐水,同时启动造影计时器并将动态图像存储于硬盘,存储时间为 4 min。  
**1.3 图像处理与分析** 观察并记录病灶的增强顺序(向心性或离心/弥漫性)、增强强度(高增强或等/低增强)、有无充盈缺损、有无放射汇聚以及有无超范围。

**1.4 病理分析方法及组织病理学分类** 所有组织标本均于超声造影后次日行手术或穿刺获取,送检标本由广西壮族自治区人民医院具有多年丰富经验的病理科医师对病灶标本进行病理学诊断并记录。对术前进行细针穿刺的可疑淋巴结及术中、术后送检的淋巴结进行细胞学诊断,术中冰冻切片 HE 染色、免疫组织化学染色及常规石蜡包埋切片 HE 染色三种方法中的任意一种或一种以上,检出转移癌即为有腋窝淋巴结转移,反之为无转移。对肿瘤组织标本进行免疫组化分析:将肿瘤细胞核染色 ≥10% 记为雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)阳性, <10% 为 ER、PR 阴性。根据细胞膜的染色强度及 ≥10% 的细胞数比例判断人表皮生长因子受体 2(HER2)表达:分为“0”、“+”、“++”、“+++”4 个级别,其中“0”、“+”判定为阴性,“+++”判定为阳性,“++”经荧光原位杂交检验 HER2 基因有无扩增,有 HER2 基因扩增的定义为 HER2 阳性,无 HER2 基因扩增的定义为 HER2 阴性。将计数的 500 ~ 2 000 个肿瘤

细胞中,细胞核棕黄色染色 > 14% 记为增殖细胞核抗原(Ki-67)阳性,若细胞核染色 ≤ 14% 则记为阴性。

**1.5 统计学方法** 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,采用 Kappa 一致性检验分析两种检验方法结果的一致性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 组织病理学结果** 免疫组化 ER 阳性 80 例(73.39%),ER 阴性 29 例(26.61%);PR 阳性 52 例(47.71%),PR 阴性 57 例(52.29%);HER2 阳性 64 例(58.72%),HER2 阴性 45 例(41.28%);Ki-67 阳性 72 例(66.06%),Ki-67 阴性 37 例(33.94%)。

**2.2 腋窝淋巴结转移情况** 109 例乳腺癌患者中,有淋巴结转移 64 例(58.72%),无淋巴结转移 45 例(41.28%)。

**2.3 超声造影结果** 向心性增强 58 例(53.21%),

离心性/弥漫性增强 51 例(46.79%);高增强 95 例(87.16%),低增强/等增强 14 例(12.84%);有充盈缺损 68 例(62.39%),无充盈缺损 41 例(37.61%);有放射汇聚 71 例(65.14%),无放射汇聚 38 例(34.86%);有超范围 67 例(61.47%),无超范围 42 例(39.53%)。

**2.4 超声造影增强模式特征与分子生物学指标及腋窝淋巴结转移的关联性** 109 例乳腺癌肿块中,超声造影显示有充盈缺损征象共 68 例,病理结果诊断有腋窝淋巴结转移 64 例,Kappa 一致性检验显示两者具有较好的一致性(Kappa = 0.732)。超声造影的充盈缺损征象诊断腋窝淋巴结转移的灵敏度为 92.19% (59/64),特异度为 83.33% (45/54)。病理免疫组化的 ER、HER2 结果与充盈缺损的一致性均较低,Kappa 值分别为 0.194 ( $P = 0.008$ ) 和 0.271 ( $P = 0.005$ )。其余结果间一致性不佳( $P > 0.05$ )。见表 1,2。

表 1 超声造影增强模式特征与分子生物学指标的一致性分析结果

超声造影增强模式特征		ER		PR		HER2		Ki-67	
		+	-	+	-	+	-	+	-
增强顺序	向心性	42	16	27	31	36	22	39	19
	离心性/弥漫性	38	13	25	26	28	23	33	18
	Kappa	0.020		-0.025		0.072		0.026	
	P	0.805		0.797		0.448		0.780	
增强强度	高增强	70	25	46	49	58	37	61	34
	低增强/等增强	10	4	6	8	6	8	11	3
	Kappa	-0.070		0.024		0.094		-0.084	
	P	0.858		0.697		0.197		0.289	
充盈缺损	有	44	24	37	31	47	21	47	21
	无	36	5	15	26	17	24	25	16
	Kappa	0.194		0.165		0.271		0.083	
	P	0.008		0.071		0.005		0.385	
放射汇聚	有	49	22	35	36	46	25	46	25
	无	31	7	17	21	18	20	26	12
	Kappa	0.100		0.041		0.167		-0.037	
	P	0.157		0.650		0.078		0.703	
超范围	有	52	15	31	36	41	26	42	25
	无	28	14	21	21	23	19	30	12
	Kappa	-0.094		-0.035		0.063		-0.089	
	P	0.208		0.704		0.507		0.348	

表 2 超声造影增强模式特征与腋窝淋巴结转移的一致性分析结果

超声造影增强模式特征	腋窝淋巴结转移		Kappa	P	
	有	无			
增强顺序	向心性	34	24	-0.002	0.983
	离心性/弥漫性	30	21		
增强强度	高增强	56	39	-0.033	0.650
	低增强/等增强	8	6		
充盈缺损	有	59	9	0.732	0.000
	无	5	36		
放射汇聚	有	43	28	0.051	0.592
	无	21	17		
超范围	有	37	30	-0.089	0.350
	无	27	15		

**3 讨论**

**3.1 乳腺癌**是女性最常见的恶性肿瘤之一,其预后对于乳腺癌患者的治疗非常关键。乳腺癌预后因素有很多,分子生物学指标及腋窝淋巴结转移是近年来的研究热点。相关分子生物学指标中,ER、PR、HER2、Ki-67 等对乳腺癌的发生、生长、诊治和预后具有重要意义<sup>[2]</sup>。

**3.2 超声造影**是目前新兴的前沿诊断技术,它利用造影剂使用后散射回波增强,能清晰显示病灶内直径 < 100 μm 微血管,实时动态观察病灶内血流灌注情况,弥补了常规多普勒超声无法探及低流速、低流量细微血管的不足<sup>[3,4]</sup>。超声造影已成为越来越受

青睐的医学影像诊断技术,目前已广泛应用于多种脏器的检查,乳腺是其应用较多的器官之一。本研究旨在探究乳腺癌超声造影增强模式特征与其预后影响因素的关联,为临床评估乳腺癌患者的预后提供依据。

**3.3 ER、PR 阴性及 HER2、Ki-67 阳性常为预后不良指标。**ER、PR 表达与乳腺癌的预后及内分泌治疗的疗效评估密切相关,两者低表达的肿瘤侵袭性强,预后较差,对内分泌治疗不敏感<sup>[5]</sup>。HER2 原癌基因的表达可提示乳腺癌发病和进展,其过度表达与远处转移密切相关<sup>[6]</sup>。而 Ki-67 与肿瘤组织学分级及淋巴转移密切相关,因此被认为是评价肿瘤细胞增殖活动的重要分子生物学指标<sup>[7]</sup>。本研究发现 ER 及 HER2 与超声造影的充盈缺损有关,与既往学者研究<sup>[8]</sup>相似。ER 的低表达与乳腺癌病灶内局部氧供不足区域有关<sup>[9]</sup>,氧供不足区域容易发生缺血坏死,超声造影时病灶内部呈现充盈缺损征象。HER2 基因的过度表达可促进肿瘤的发生及快速生长<sup>[10]</sup>,肿瘤过快生长时内部营养供应不及可导致局部缺氧坏死,造影呈充盈缺损表现。虽然超声造影的充盈缺损与 ER 及 HER2 有关联( $P < 0.05$ ),但其 Kappa 值分别为 0.194、0.271,提示其关联一致性较低,这与相关研究<sup>[11,12]</sup>不尽相同。这可能是由于微循环灌注的血流形态学改变与乳腺癌的激素水平及增殖存在一定关联,但关联性较差,提示充盈缺损征象可在一定程度上反映预后不良,但尚不足以作为分子生物学指标的影像学关联因子。本研究结果显示,充盈缺损征象与 Ki-67、PR 无显著关联( $P > 0.05$ ),分析原因可能是由于超声造影定性分析目前尚无统一规范的诊断标准,部分结果受超声医师的主观判断影响,也可能是本研究样本量较小的缘故。

**3.4 本研究结果显示,充盈缺损征象多在腋窝淋巴结转移组出现,两者具有较高的一致性(Kappa = 0.732),这与冷晓玲<sup>[13]</sup>的研究结果相似。**乳腺癌腋窝淋巴结转移与原发病灶的侵袭力密切相关,肿瘤细胞侵袭破坏内部血管网,阻塞血管通道,导致局部缺血坏死,超声造影表现出充盈缺损征象<sup>[14]</sup>。张渊等<sup>[15]</sup>的研究结果显示,充盈缺损多见于高微血管密度组及血管内皮生长因子高表达组,提示充盈缺损的乳腺癌具有恶性程度更高的肿瘤微血管结构,这种癌灶具有更强的侵袭力、破坏力及转移力。乳腺癌微循环灌注的部分特征一定程度上可以反映乳腺癌的侵袭性及恶性程度,超声造影的充盈缺损征象可能是预后不良的重要提示。

综上所述,乳腺癌超声造影增强模式下的充盈缺损征象与预后因素存在一定关联,乳腺癌原发灶的充盈缺损征象可能是预后不良的一项重要影像学指标,但由于本研究样本量较小且影像学检查受诸多因素影响,后续需加大样本量进一步研究证实。

#### 参考文献

- 1 马步云,彭玉兰,罗燕,等.乳腺癌大小和淋巴结转移超声征象与预后相关性的研究[J].中华超声影像学杂志,2007,16(4):331-333.
- 2 Kurosumi M. Significance of immunohistochemical assessment of steroid hormone receptor status for breast cancer patients[J]. Breast Cancer, 2003, 10(2): 97-104.
- 3 方梦园,王小燕,贺琰,等.HER-2 表达与乳腺癌超声造影及声脉冲辐射力成像表现的关联性研究[J].中国临床新医学,2016,9(11):964-967.
- 4 朱庆莉,姜玉新.超声造影在乳腺肿瘤诊断中的应用[J].中国医学影像技术,2003,19(10):1404-1406.
- 5 Cunha S, Gano L, Morais GR, et al. Progesterone receptor targeting with radiolabelled steroids: an approach in predicting breast cancer response to therapy[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2013, 137: 223-241.
- 6 Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer[J]. Mod Pathol, 2008, 21 (Suppl 2): 8-15.
- 7 Polley MY, Leung SC, McShane LM, et al. An international Ki67 reproducibility study[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(24): 1897-1906.
- 8 Cao XL, Bao W, Zhu SG, et al. Contrast-enhanced ultrasound characteristics of breast cancer: correlation with prognostic factors[J]. Ultrasound Med Biol, 2014, 40(1): 11-17.
- 9 Bos R, van Diest PJ, van der Groep P, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and cell cycle proteins in invasive breast cancer are estrogen receptor related[J]. Breast Cancer Res, 2004, 6(4): 450-459.
- 10 Linderholm B, Andersson J, Lindh B, et al. Overexpression of c-erbB-2 is related to a higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and constitutes an independent prognostic factor in primary node-positive breast cancer after adjuvant systemic treatment[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(1): 33-42.
- 11 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.
- 12 董吉,丁炎,吴鹏西,等.乳腺癌超声及超声造影表现与生物学预后因子的相关性[J].江苏医药,2016,42(17):1872-1875.
- 13 冷晓玲.乳腺癌超声造影特征与恶性基质化、肿瘤血管异质性区域性特点的相关性[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2015.
- 14 Eisenbrey JR, Dave JK, Merton DA, et al. Parametric imaging using subharmonic signals from ultrasound contrast agents in patients with breast lesions[J]. J Ultrasound Med, 2011, 30(1): 85-92.
- 15 张渊,江泉,陈剑,等.乳腺肿瘤超声造影与微血管密度及血管内皮生长因子的相关性研究[J].中华超声影像学杂志,2012,21(1):52-55.