



· 论 著 ·

HER2⁺乳腺癌超声特征预测腋窝淋巴结转移价值分析

陈智慧¹, 查海玲¹, 蔡梦君¹, 张曼琪¹, 刘心培¹, 杜丽雯¹, 刘晓安², 栗翠英¹

1. 南京医科大学第一附属医院超声诊断科, 江苏 南京 210029 ;
2. 南京医科大学第一附属医院乳腺外科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 探讨人表皮生长因子受体2过表达 (human epidermal growth factor receptor 2 over-expression, HER2⁺) 乳腺癌患者肿瘤超声图像特征在提示腋窝淋巴结转移上的价值。方法: 纳入2016年3月—2021年9月南京医科大学第一附属医院病理学检查证实为HER2⁺乳腺癌的482例患者, 其中153例为转移组, 329例为非转移组, 应用单因素及多因素logistic回归分析肿块及腋窝淋巴结超声图像特征与腋窝淋巴结转移的相关性。结果: 单因素分析显示, 肿块超声图像中大小、边缘、阻力指数 (resistant index, RI) 差异有统计学意义, 腋窝淋巴结超声图像中短径S、L/S (<2)、皮质厚度 (>3 mm)、淋巴门、血供类型及血流差异有统计学意义, 与淋巴结转移具有相关性 ($P<0.05$); 多因素logistic回归分析显示, 患者肿块超声图像中肿块边缘 (OR=0.411, $P=0.040$)、淋巴结超声图像中皮质厚度 (OR=3.082, $P<0.001$), 淋巴门存在与否 (OR=0.331, $P=0.001$) 以及淋巴结血流 (OR=0.382, $P=0.001$) 是HER2⁺乳腺癌腋窝淋巴结转移的独立影响因素。结论: 肿块与淋巴结超声图像特点相结合对预测HER2⁺乳腺癌腋窝淋巴结转移有重要价值, 可为临床医师制订治疗方案及选择手术方式提供参考。

[关键词] 乳腺癌; 超声; 人表皮生长因子受体2; 腋窝淋巴结

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2022.04.012

中图分类号: R737.9; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2022)04-0419-06

Evaluation of the value of and sonographic appearance in predicting axillary lymph node metastasis of HER2 over-expression breast cancer CHEN Zhihui¹, ZHA Hailing¹, CAI Mengjun¹, ZHANG Manqi¹, LIU Xinpei¹, DU Liwen¹, LIU Xiaohan², LI Cuiying¹ (1. Department of Ultrasonography, Nanjing Medical University First Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China; 2. Department of Breast Surgery, Nanjing Medical University First Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: LI Cuiying E-mail: lynx_ko@163.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the value of ultrasonographic features of tumor in suggesting axillary lymph node metastasis in patients with human epidermal growth factor receptor 2 over-expression (HER2⁺) breast cancer. **Methods:** A total of 482 female patients were enrolled with HER2⁺ breast cancer confirmed by pathology in The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from March 2016 to September 2021 in this study, including lymph node metastasis group with 153 patients and non-metastasis group with 329 patients. The correlation between ultrasonographic features of HER2⁺ breast cancer and axillary lymph node metastasis was determined by univariate and logistic regression analyses. **Results:** Univariate analysis showed that some parameters of the tumor, including size, margin, resistant index (RI), and of lymph node, including short axis, L/S ratio (<2), cortical thickness (>3 mm), effacement of the fatty hilum, vascular pattern and vascularity were significantly different between the two groups, which were correlated with axillary lymph node metastasis ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that margin of tumor (OR=0.411, $P=0.040$), cortical thickness (OR=3.082, $P<0.001$), effacement of the fatty hilum (OR=0.331, $P=0.001$), and vascularity of lymph node (OR=0.382, $P=0.001$) were independent risk factors for axillary lymph node metastasis in HER2⁺ breast cancer. **Conclusion:** Combined ultrasonographic features of mass and lymph node can predict the metastasis of axillary lymph nodes

基金项目: 江苏妇幼健康科研项目 (F201949)

通信作者: 栗翠英 E-mail: lynx_ko@163.com

in HER2⁺ breast cancer and guide the clinical selection of axillary lymph node surgery.

[**Key words**] Breast cancer; Ultrasound; Human epidermal growth factor receptor 2; Axillary lymph node

人表皮生长因子受体2过表达 (human epidermal growth factor receptor 2 over-expression, HER2⁺) 的乳腺癌分子亚型, 包括免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 3+和/或原位杂交 (*in situ* hybridization, ISH) 阳性; IHC 2+, ISH显示HER2基因扩增^[1]。HER2高表达与高复发率及较差的预后相关^[2]。腋窝淋巴结状态是影响乳腺癌患者预后评估的重要因素^[3], 早期预测可以使患者豁免腋窝淋巴结清扫及前哨淋巴结活检^[4]。超声评估腋窝淋巴结状态作为一种经济、非侵入性、灵敏度较高的影像学检查手段已被广泛应用^[5]。目前应用超声预测HER2⁺乳腺癌腋窝淋巴结转移未见报道, 本文旨在探讨乳腺肿块超声特征及淋巴结超声特征预测HER2⁺乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2016年3月—2021年9月南京医科大学第一附属医院乳腺外科收治的482例HER2⁺乳腺癌女性患者, 年龄26~78岁, 平均年龄(52.19 ± 0.46)岁, 根据腋窝淋巴结病理学检查结果分为转移组(153例)和非转移组(329例)。纳入标准: ① IHC或ISH证实为HER2⁺乳腺癌者; ② 术前超声检查资料保留完整者; ③ 行前哨淋巴结活检术 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 或腋窝淋巴结清扫术 (axillary lymph node dissection, ALND) 明确淋巴结状态者。排除标准: ① 多发病灶者; ② 接受过任何放疗、化疗、内分泌治疗的患者; ③ 肿块或淋巴结已行细针穿刺活检或活体组织病理学检查。

1.2 仪器与方法

采用意大利Esaote公司的MyLab Twice彩色多普勒超声诊断仪, 线阵探头频率为4~13 MHz。由2名工作10年以上的超声诊断科医师在未知

病理学检查结果的情况下对图像资料进行回顾并分析, 若意见不一致, 则协商一致后纳入。参考2013年版美国放射学会 (American College of Radiology, ACR) 乳腺影像报告和数据库系统 (Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)^[6]对患者进行评估, 患者取仰卧位或侧卧位, 充分暴露腋窝及乳房。

肿块图像参数分析内容: ① 肿块大小; ② 肿块形态是否规则; ③ 回声是否均匀; ④ 边缘是否光整; ⑤ 有无钙化; ⑥ 是否平行位生长; ⑦ 肿块象限; ⑧ 病灶后方回声, 无改变、增强、衰减或混合; ⑨ 血流, 参照Adler分级法^[7]分为0~I级、II~III级; ⑩ 阻力指数 (resistant index, RI), 分为RI > 0.7, RI ≤ 0.7。

淋巴结图像参数分析内容: ① 长径L, 在最大径切面测量; ② 短径S, 在最大径切面测量; ③ L/S, < 2, ≥ 2; ④ 皮质厚度, > 3 mm, ≤ 3 mm; ⑤ 淋巴门是否存在; ⑥ 淋巴结血供类型, 淋巴门型、中央型、边缘型、混合型; ⑦ 淋巴结血流是否丰富。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0对数据进行统计学分析。对连续变量间的差异描述采用*t*检验; 对分类变量间的差异描述采用 χ^2 检验; 将单因素分析有统计学意义的变量纳入多因素logistic回归模型, 采用逐步回归方法筛选独立影响因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿块超声特征与腋窝淋巴结转移相关性

肿块直径越大、边缘不光整、RI > 0.7者淋巴结转移发生率较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 肿块的形态、生长方位、回声模式、后方回声、有无钙化、血流分级、象限组内比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表1)。

表1 肿块超声特征与HER2⁺乳腺癌腋窝淋巴结转移的相关性

超声图像参数	n	腋窝淋巴结转移		t/ χ^2	P值
		转移	未转移		
大小/mm $\bar{x}\pm s$		30.97 ± 12.98	28.21 ± 12.67	2.211	0.028
形态					
规则	40	8 (20.0)	32 (80.0)	2.776	0.096
不规则	442	145 (32.8)	297 (67.2)		
生长方位					
平行	370	116 (31.4)	254 (68.6)	0.113	0.737
非平行	112	37 (33.0)	75 (67.0)		
边缘					
光整	49	9 (18.4)	40 (81.6)	4.504	0.034
不光整	433	144 (33.3)	289 (66.7)		
回声模式					
均匀	94	23 (24.5)	71 (75.5)	2.852	0.091
不均匀	388	130 (33.5)	258 (66.5)		
病灶后方回声					
无改变	407	125 (30.7)	282 (69.3)	1.875	0.599
增强	19	7 (36.8)	12 (63.2)		
衰减	38	13 (34.2)	25 (65.8)		
混合	18	8 (44.4)	10 (55.6)		
钙化					
无	174	55 (31.6)	119 (68.4)	0.002	0.962
有	308	98 (31.8)	210 (68.2)		
血流分级					
0~I	82	21 (25.6)	61 (74.4)	1.715	0.190
II~III	400	132 (33.0)	268 (67.0)		
RI					
≤0.7	196	47 (24.0)	149 (76.0)	9.188	0.002
>0.7	286	106 (37.1)	180 (62.9)		
象限					
外上	272	89 (32.7)	183 (67.3)	5.916	0.206
外下	79	29 (36.7)	50 (63.3)		
内下	34	6 (17.6)	28 (82.4)		
内上	89	25 (28.1)	64 (71.9)		
其他*	8	4 (50.0)	4 (50.0)		

*: 8例患者肿块象限不可统计。

2.2 淋巴结超声特征与腋窝淋巴结转移相关性

淋巴结短径越大、L/S < 2、皮质厚度 > 3 mm、淋巴门消失、血供类型为非淋巴门型、血流丰富者淋巴结转移发生率较高, 差异有统计

学意义 ($P < 0.05$) ; 淋巴结的长径组内比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表2), 典型病例图像见图1、2。

表2 淋巴结超声特征与HER2⁺乳腺癌腋窝淋巴结转移的相关性

超声图像参数	n	腋窝淋巴结转移		t/ χ^2	P值
		转移	未转移		
长径L/mm $\bar{x}\pm s$		19.39 \pm 7.79	18.60 \pm 6.80	1.064	0.288
短径S/mm $\bar{x}\pm s$		8.78 \pm 4.31	7.16 \pm 2.52	4.306	<0.001
L/S					
<2	118	61 (51.7)	57 (48.3)	28.709	<0.001
≥ 2	364	92 (25.3)	272 (74.7)		
皮质厚度/mm					
>3	169	99 (58.6)	70 (41.4)	86.510	<0.001
≤ 3	313	54 (17.3)	259 (82.7)		
淋巴门					
存在	416	106 (25.5)	310 (74.5)	54.983	<0.001
消失	66	47 (71.2)	19 (28.8)		
血供类型					
淋巴门型	394	94 (23.9)	300 (76.1)	63.153	<0.001
中央型	13	7 (53.8)	6 (46.2)		
边缘型	16	11 (68.8)	5 (31.2)		
混合型	59	41 (69.5)	18 (30.5)		
血流					
丰富	105	67 (63.8)	38 (36.2)	63.711	<0.001
不丰富	377	86 (22.8)	291 (77.2)		

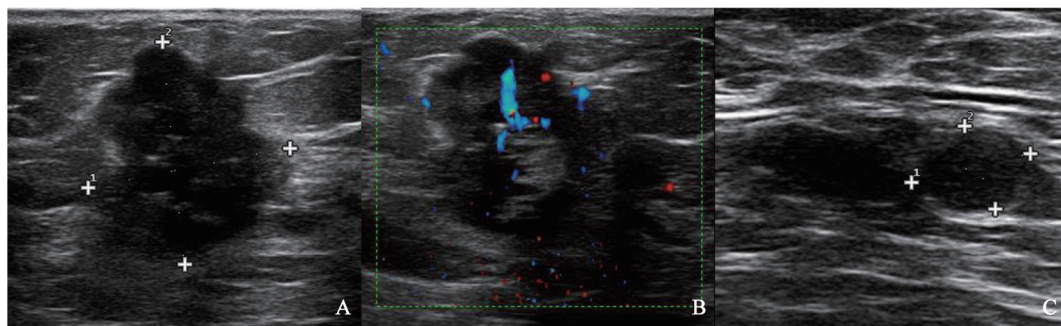


图1 典型病例1 (患者, 女性, 67岁, 腋窝淋巴结转移肿块) 超声图像

A: 超声描述为右乳低回声肿块, 大小约24 mm \times 24 mm \times 26 mm, 形态不规则, 边缘不光整, 非平行于皮肤, 内见钙化, 后方回声无改变; B: Adler血流分级II级, RI=0.77; C: 右侧腋窝淋巴结淋巴门结构消失, 转移可能。

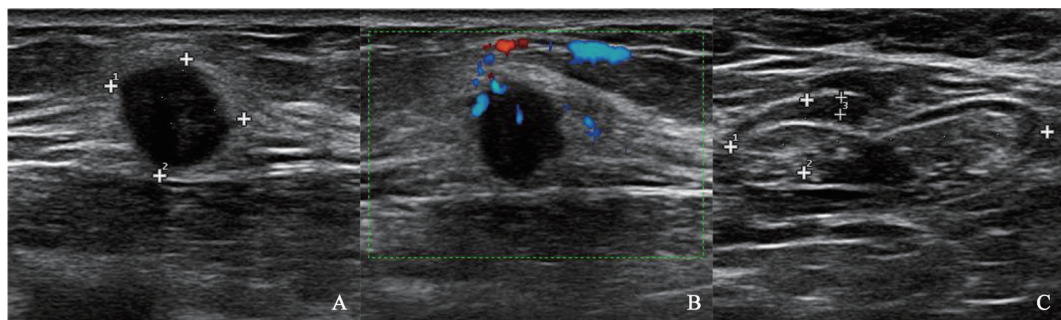


图2 典型病例2 (患者, 女性, 68岁, 腋窝淋巴结未转移肿块) 超声图像

A: 超声描述为左乳低回声肿块, 大小约13 mm \times 11 mm \times 10 mm, 形态规则, 边缘尚光整, 平行于皮肤, 内未见明显钙化, 后方回声无改变; B: Adler血流分级I级, RI=0.67; C: 双侧腋窝未见明显异常淋巴结图像。

2.3 logistic回归模型分析

肿块的边缘、淋巴结的皮质厚度、淋巴门存在情况、淋巴结血流丰富与否为HER2⁺乳腺癌腋窝淋巴结转移的独立影响因素，差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表3)。

表3 肿块及淋巴结超声特征与HER2⁺乳腺癌腋窝淋巴结转移相关性的logistic逐步回归分析

特征	P值	OR (95% CI)
边缘	0.040	0.411 (0.176~0.961)
皮质厚度	<0.001	3.082 (1.771~5.365)
淋巴门	0.001	0.331 (0.168~0.652)
淋巴结血流	0.001	0.382 (0.216~0.676)

3 讨 论

乳腺癌中近15%~20%患者HER2基因扩增，该类肿瘤表现出更强的侵袭性及较差的预后^[9]。因此，在HER2⁺乳腺癌诊疗中，“合适人群、合适时机、合适方案”显得尤为重要^[10]。一直以来，临床上应用ALND和SLNB作为评估淋巴结转移情况的手段，然而这两种手段都是侵入性的，且伴随着一系列的并发症^[11]。ACOSOG Z0011临床试验^[12]结果显示，早期乳腺癌患者能否从ALND中获益仍未明确。在腋窝淋巴结状态评估的非侵入性手段中，超声展现出良好的灵敏度，Özler等^[13]的研究结果显示，腋窝淋巴结超声的阴性预测值 (negative predictive value, NPV) 达83.0%，准确度达87.3%。

HER2基因扩增常与一些不利的预后指标相关，如肿瘤体积大、组织学分级高、腋窝淋巴结转移和激素受体阴性，而肿块超声图像具有边缘不光整，后方回声增强，钙化和血流丰富等特点^[14]。本研究分析结果显示肿块大小与腋窝淋巴结转移具有相关性，与Rukanskienė等^[15]的研究结果一致，但非独立影响因素，分析原因可能肿块大小是原发肿瘤而不是转移性肿瘤侵袭性的标志物^[16]。Peters-Engl等^[17]的研究显示，RI>0.7对恶性肿瘤有较好的诊断效能，故本研究采用

RI>0.7为界值，单因素分析结果显示RI与腋窝淋巴结转移具有相关性，分析原因可能RI与乳腺癌的血管生成与增殖活性相关^[18]。肿瘤细胞浸润至周边正常腺体和脂肪组织时，癌周可见增殖的纤维结缔组织、血管、淋巴管，二维超声上常显示肿块边缘不光整，提示恶性程度较高，预后较差，本研究结果显示肿块边缘为腋窝淋巴结转移的独立影响因素，肿块边缘不光整者，腋窝淋巴结转移发生率更高。

腋窝淋巴结肿瘤转移首先累及皮质，渐进性地侵犯髓质，超声上常表现为皮质增厚，淋巴门受压、移位或消失，从而影响测值。一般认为可疑恶性淋巴结形状近圆形^[19]，本研究中L/S分类参考Xu等^[20]的研究，转移组与非转移组相比，淋巴结短径S、L/S相较于长径L具有预测价值，与Han等^[21]的研究结果一致。淋巴结皮质厚度采用3 mm为截断值的合理性已被许多其他研究^[5, 15, 22]验证，结果显示皮质厚度是腋窝淋巴结转移的独立影响因素，>3 mm者腋窝淋巴结转移发生率更高。阳性淋巴结肿瘤细胞增殖，微血管富集，产生大量非成熟血管，存在显著的血流信号^[23]，多因素logistic回归显示淋巴门存在与否及血流是否丰富为腋窝淋巴结转移的独立影响因素，其本质符合腋窝淋巴结肿瘤转移特征的表现。两组血供类型中淋巴门型占比较多，淋巴门型血供亦反映了淋巴门存在，逐步回归结果剔除血供类型这一变量 ($P > 0.05$) 可能存在偏倚。

本研究结果存在一定局限性：① 样本量较小，且为单一中心的回顾性研究；② 未对激素受体 (hormone receptor, HR)⁺/HR⁻者进行分类讨论；③ 未对肿瘤病理学类型进行分析；④ 仅探讨了肿块及淋巴结二维超声，未结合超声造影、弹性成像等；⑤ 行SLNB未进一步行ALND者及行ALND者存在假阴性概率。

综上所述，HER2⁺乳腺癌患者中，肿块直径大、边缘不光整、RI>0.7、淋巴结短径大、L/S<2、皮质厚度>3 mm、淋巴门消失、血供类型非淋巴门型、血流丰富者淋巴结转移阳性发生率较高，且肿块的边缘、淋巴结的皮质厚度、淋巴门存在情况、淋巴结血流丰富与否为HER2⁺乳

腺癌腋窝淋巴结转移的独立影响因素, 本研究结果可为临床医师制订治疗方案及选择手术方式提供参考。

[参 考 文 献]

- [1] WOLFF A C, HAMMOND M E H, HICKS D G, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update [J] . Arch Pathol Lab Med, 2014, 138(2): 241–256.
- [2] ARTEAGA C L, SLIWKOWSKI M X, OSBORNE C K, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives [J] . Nat Rev Clin Oncol, 2011, 9(1): 16–32.
- [3] BOONE B A, HUYNH C, SPANGLER M L, et al. Axillary lymph node burden in invasive breast cancer: a comparison of the predictive value of ultrasound-guided needle biopsy and sentinel lymph node biopsy [J] . Clin Breast Cancer, 2015, 15(5): e243–e248.
- [4] MAESHIMA Y, SAKAI T, OGIYA A, et al. Assessment of axillary node status by ultrasound after neoadjuvant chemotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer according to breast cancer subtype [J] . Sci Rep, 2021, 11(1): 10858.
- [5] CHANG J M, LEUNG J W T, MOY L, et al. Axillary nodal evaluation in breast cancer: state of the art [J] . Radiology, 2020, 295(3): 500–515.
- [6] D'ORSI C J, SICKLES E A, MENDELSON E B, et al. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System [M] . Reston: American College of Radiology, 2013: 121–140.
- [7] ADLER D D, CARSON P L, RUBIN J M, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: Preliminary findings [J] . Ultrasound Med Biol, 1990, 16(6): 553–559.
- [8] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2021年版) [J] . 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954–1040.
- [9] BREDIN P, WALSH J M, DENDULURI N. Systemic therapy for metastatic HER2-positive breast cancer [J] . Semin Oncol, 2020, 47(5): 259–269.
- [10] 中国临床肿瘤学会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识 (2021版) [J] . 中华医学杂志, 2021, 101(17): 1226–1231.
- [11] QIU X Y, JIANG Y L, ZHAO Q Y, et al. Could ultrasound-based radiomics noninvasively predict axillary lymph node metastasis in breast cancer? [J] . J Ultrasound Med, 2020, 39(10): 1897–1905.
- [12] FARRELL T P, ADAMS N C, STENSON M, et al. The Z0011 trial: is this the end of axillary ultrasound in the pre-operative assessment of breast cancer patients? [J] . Eur Radiol, 2015, 25(9): 2682–2687.
- [13] ÖZLER İ, AYDIN H, GÜLER O C, et al. Can preoperative axillary ultrasound and biopsy of suspicious lymph nodes be an alternative to sentinel lymph node biopsy in clinical node negative early breast cancer? [J] . Int J Clin Pract, 2021, 75(8): e14332.
- [14] WU T, LI J, WANG D M, et al. Identification of a correlation between the sonographic appearance and molecular subtype of invasive breast cancer: a review of 311 cases [J] . Clin Imaging, 2019, 53: 179–185.
- [15] RUKANSKIENĖ D, VEIKUTIS V, JONAITIENĖ E, et al. Preoperative axillary ultrasound versus sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer [J] . Medicina (Kaunas), 2020, 56(3): E127.
- [16] SOPIK V, NAROD S A. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer [J] . Breast Cancer Res Treat, 2018, 170(3): 647–656.
- [17] PETERS-ENGL C, MEDL M, LEODOLTER S. The use of colour-coded and spectral Doppler ultrasound in the differentiation of benign and malignant breast lesions [J] . Br J Cancer, 1995, 71(1): 137–139.
- [18] NIU J C, MA J X, GUAN X Z, et al. Correlation between Doppler ultrasound blood flow parameters and angiogenesis and proliferation activity in breast cancer [J] . Med Sci Monit, 2019, 25: 7035–7041.
- [19] CHANG J M, SHIN H J, CHOI J S, et al. Imaging protocol and criteria for evaluation of axillary lymph nodes in the NAUTILUS trial [J] . J Breast Cancer, 2021, 24(6): 554–560.
- [20] XU H, XU G L, LI X D, et al. Correlation between the contrast-enhanced ultrasound image features and axillary lymph node metastasis of primary breast cancer and its diagnostic value [J] . Clin Transl Oncol, 2021, 23(1): 155–163.
- [21] HAN P, YANG H P, LIU M, et al. Lymph node predictive model with *in vitro* ultrasound features for breast cancer lymph node metastasis [J] . Ultrasound Med Biol, 2020, 46(6): 1395–1402.
- [22] LIM G H, TEO S Y, ALLEN J C Jr, et al. Determining whether high nodal burden in early breast cancer patients can be predicted preoperatively to avoid sentinel lymph node biopsy [J] . J Breast Cancer, 2019, 22(1): 67–76.
- [23] CHOI H Y, PARK M, SEO M, et al. Preoperative axillary lymph node evaluation in breast cancer: current issues and literature review [J] . Ultrasound Q, 2017, 33(1): 6–14.

(收稿日期: 2022-01-27 修回日期: 2022-03-28)