

论 著

超声造影、MRI及血清学检测在评估小于40岁乳腺癌患者腋窝淋巴结转移中的应用价值*

李霞 赖瑾瑜*

南方医科大学附属东莞人民医院超声科
(广东 东莞 523059)

【摘要】目的 探讨超声造影、磁共振成像(MRI)及血清学检测在评估小于40岁乳腺癌患者腋窝淋巴结转移中的应用价值。方法 回顾性分析2019年1月至2020年7月我院收治的138例小于40岁乳腺癌患者的超声造影、MRI、血清肿瘤标志物糖类抗原125(CA125)、糖类抗原153(CA153)、癌胚抗原(CEA),分析各方法诊断腋窝淋巴结转移的特征以及其与病理的一致性。结果 超声造影显示,淋巴结转移患者中血流分级为II~III级、灌注顺序为皮质部向门部、超声声晕不规则不清晰、超声增强不均匀、边缘无放射状增强的比例高于无淋巴结转移患者($P<0.05$)。MRI显示,淋巴结转移患者的肿块短径比值小于无淋巴结转移患者($P<0.05$)。淋巴结转移患者的血清肿瘤标志物CA125、CA153、CEA水平高于无淋巴结转移患者($P<0.05$)。MRI(Kappa=0.859)、超声造影(Kappa=0.708)与病理诊断的一致性较高,CA153(Kappa=0.430)与病理诊断的一致性中等,CA125(Kappa=0.245)、CEA(Kappa=0.155)病理诊断的一致性较低。超声造影+MRI+肿瘤标志物(Kappa=0.984)与病理诊断几乎完全一致。结论 超声造影、MRI对小于40岁乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的诊断效能较高,血清肿瘤标志物CA125、CA153、CEA诊断效能较低,多种方法联合诊断可提高准确率。

【关键词】乳腺癌;超声造影;磁共振成像;肿瘤标志物;腋窝淋巴结转移

【中图分类号】R445.2; R737.9

【文献标识码】A

【基金项目】东莞市社会发展
(201750715001271)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.11.029

Application Value of Contrast-Enhanced Ultrasound, MRI and Serological Tests in Evaluating Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients under 40 Years Old*

LI Xia, LAI Jin-yu*

Department of Ultrasound, Dongguan People's Hospital, Southern Medical University, Dongguan 523059, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the application value of contrast-enhanced ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI) and serological tests in evaluating axillary lymph node metastasis in breast cancer patients under 40 years old. **Methods** A retrospective study was performed among 138 breast cancer patients under 40 years old who were treated in the hospital between January 2019 and July 2020. All patients were subjected to contrast-enhanced ultrasound, MRI and tests of serum tumor markers carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 153 (CA153) and carcinoembryonic Antigen (CEA). Characteristics of each method for diagnosis of axillary lymph node metastasis and its consistency with pathology were analyzed. **Results** Contrast-enhanced ultrasound showed that the proportions of grade II~III blood flow, perfusion sequence from the cortical part to the hilar part, irregular and unclear ultrasound halo, uneven ultrasound enhancement and no radial enhancement at the edge in patients with lymph node metastasis were higher than those without lymph node metastasis ($P<0.05$). MRI showed that the tumor short to long diameter ratio of patients with lymph node metastasis was lower than those without ($P<0.05$). Levels of serum tumor markers CA125, CA153 and CEA in patients with lymph node metastasis were higher than those in patients without lymph node metastasis ($P<0.05$). MRI (Kappa=0.859), contrast-enhanced ultrasound (Kappa=0.708) have high consistencies with pathological diagnosis. CA153 (Kappa=0.430) have moderate consistency with pathological diagnosis. CA125 (Kappa=0.245) and CEA (Kappa=0.155) had low consistencies with pathological diagnosis. Contrast-enhanced ultrasound combined with MRI and tumor markers (Kappa=0.984) was almost completely consistent with pathological diagnosis. **Conclusion** Contrast-enhanced ultrasound and MRI have high diagnostic efficiencies for axillary lymph node metastasis in breast cancer patients under 40 years old. However, diagnostic deficiencies of serum tumor markers CA125, CA153 and CEA are low. The combined diagnosis of multiple methods can improve the accuracy.

Keywords: Breast Cancer; Contrast-Enhanced Ultrasound; Magnetic Resonance Imaging; Tumor Markers; Axillary Lymph Node Metastasis

乳腺癌为女性常见癌症,发病率居第一位,约为41.82/10万^[1]。流行病学调查显示,我国乳腺癌呈发病年龄早的趋势,但由于自身重视不足,就诊年龄普遍较晚^[2]。随着乳腺癌筛查的普及,小于40岁的年轻乳腺癌患者占比越来越高,且此类年轻患者多伴有乳腺癌家族史,更易发生三阴性乳腺癌即雌、孕激素受体和原癌基因Her-2阴性^[3],相比一般乳腺癌,预后较差,死亡风险更高^[4-5]。若患者出现腋窝淋巴结转移,常提示乳腺癌已发展至中晚期。因此,在术前准确评估患者腋窝淋巴结转移情况,对于临床分期、治疗方案选择和预后判断有重要意义。既往关于乳腺癌腋窝淋巴结转移的影像学诊断效能分析研究较多,但大多数为简单分析常规超声、CT、钼靶X线等方式^[6],对临床指导意义不大。近年来,超声造影、磁共振成像开始在临床普及,展现较好的应用潜力,大大提高了诊断效能,在乳腺癌腋窝淋巴结转移诊断中更具有创新价值^[7-8]。另外,目前已经证实了肿瘤标志物CA125、CA153、CEA对乳腺癌的鉴别诊断效能^[9],但对于腋窝淋巴结转移的诊断效能尚未可知。本研究着重于小于40岁的年轻乳腺癌患者,探讨超声造影、MRI及血清肿瘤标志物评估乳腺癌腋窝淋巴结转移的特征以及其与病理的一致性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年1月至2020年7月我院收治的138例乳腺癌患者。

纳入标准:女性,年龄18~40岁;符合乳腺癌诊断标准^[10],术后病理确诊;超声造影、MRI以及血清肿瘤标志物检测资料齐全。排除标准:合并其他恶性肿瘤;淋巴疾病,如淋巴结炎、淋巴结结核、淋巴瘤等。患者年龄22~40岁,平均年龄(32.36±2.84)岁;肿块最大直径为12~51mm,平均(30.42±8.86)mm;导管内原位癌10例,浸润性导管癌108例,浸润性小叶癌14例,粘液腺癌6例。所有患者接受乳腺癌根治术和腋窝淋巴结清扫术,发现淋巴结转移有87例。

【第一作者】李霞,女,副主任医师,主要研究方向:乳腺、甲状腺的超声诊断与介入治疗。E-mail: hhh888666999@163.com

【通讯作者】赖瑾瑜,男,主任医师,主要研究方向:擅长腹部、浅表器官、胃肠等疾病的超声诊断。Email: 13922948917@139.com

1.2 仪器与方法

1.2.1 超声造影 Canon Aplio i900, 探头频率为11~18MHz。患者先行常规彩超检查, 观察肿块位置、大小、形态、边界、血流信号。然后切换至超声造影模式, 造影剂采用SonoVue(意大利Bracco公司), 选择肘正中静脉, 以团注法注射, 观察造影增强强度、均匀程度、时间-信号强度曲线。

1.2.2 MRI 荷兰PHILIPS 1.5T Achieva 磁共振扫描仪, 使用乳腺相控阵列线圈。扫描序列包括: T₁WI-TRA、T₂WI-TRA、T₁WI-TRA压脂增强序列, 包括双侧乳腺及部分腋窝组织。T₁WI扫描参数: 重复时间(TR)为800ms, 回波时间(TE)为10ms, 层厚3.5mm, 视野(FOV)为AP320mm, RL350mm, 采集矩阵为280×280mm, 平均激励次数(NEX)为2次; T₂WI扫描参数: TR为4500 ms, TE为85 ms, 层厚为3.5 mm, FOV为AP320mm, RL350mm, 矩阵280×280, NEX为2次。

1.2.3 血清肿瘤标志物 抽取患者静脉血, 电化学发光法检测血清肿瘤标志物: 糖类抗原125(CA125)、糖类抗原153(CA153)、癌胚抗原(CEA)。正常参考值: CA125为<35 U/mL, CA153为<30 U/mL, CEA为<10 ng/mL。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件。非正态分布的计量资料以中位数、四分位数[M (P25, P75)]表示, 进行Mann-Whitney秩和检验。计数资料以例和百分比(%)描述, 进行 χ^2 检验。与“金标准”的一致性分析进行Kappa检验。以P<0.05表示差异有统计学意义。

表1 有无淋巴结转移的超声造影特征分析[例(%)]

特征		转移(n=87)	无转移(n=51)	χ^2	P
血流分级	0~I级	40(45.98)	48(94.12)	32.251	<0.001
	II~III级	47(54.02)	3(5.88)		
灌注顺序	门部向皮质部	28(32.18)	30(58.82)	9.365	0.002
	皮质部向门部	59(67.82)	21(41.18)		
超声声晕	规则清晰	28(32.18)	36(70.59)	19.069	<0.001
	不规则不清晰	59(67.82)	15(29.41)		
造影增强	均匀	30(34.48)	41(80.39)	27.129	<0.001
	不均匀	57(65.52)	10(19.61)		
边缘增强	放射状增强	40(45.98)	35(68.63)	6.648	0.010
	无放射状增强	47(54.02)	16(31.37)		

表2 有无淋巴结转移MRI肿块短长径比值比较[M (P25, P75)]

组别	肿块短径(cm)	肿块长径(cm)	短长径比值
转移(n=87)	1.22(0.36, 1.80)	2.08(0.75, 3.12)	0.58(0.36, 0.70)
无转移(n=51)	1.06(0.42, 1.49)	1.53(0.59, 2.02)	0.76(0.44, 0.95)
Z			2.552
P			0.012

表3 有无淋巴结转移的血清肿瘤标志物水平比较[M (P25, P75)]

组别	CA125(U/mL)	CA153(U/mL)	CEA(ng/mL)
转移(n=87)	24(9, 106)	28(11, 141)	7(2, 48)
无转移(n=51)	12(5, 58)	15(7, 73)	4(2, 20)
Z	2.835	3.071	2.430
P	0.005	0.003	0.016

2 结果

2.1 有无淋巴结转移的超声造影特征分析 超声造影显示, 淋巴结转移患者中血流分级为II~III级、灌注顺序为皮质部向门部、超声声晕不规则不清晰、超声增强不均匀、边缘无放射状增强的比例高于无淋巴结转移患者, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表1。

2.2 有无淋巴结转移的MRI特征分析 MRI显示, 淋巴结转移患者的肿块短长径比值小于无淋巴结转移患者, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表2。

2.3 有无淋巴结转移的血清肿瘤标志物水平比较 淋巴结转移患者的血清肿瘤标志物CA125、CA153、CEA水平高于无淋巴结转移患者, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表3。

2.4 超声造影、MRI、血清肿瘤标志物与病理诊断的一致性比较 在单项检验中, 对淋巴结转移的诊断准确率由高到低依次为: MRI(93.48%)、超声造影(86.23%)、CA153(70.29%)、CA125(57.25%)、CEA(50.72%)。MRI(Kappa=0.859)、超声造影(Kappa=0.708)与病理诊断的一致性较高, CA153(Kappa=0.430)与病理诊断的一致性中等, CA125(Kappa=0.245)、CEA(Kappa=0.155)病理诊断的一致性较低。

在联合检验中, 对淋巴结转移的诊断准确率由高到低依次为: 超声造影+MRI+肿瘤标志物(99.28%)、超声造影+MRI(98.55%)、CA125+CA153+CEA(85.94%)。超声造影+MRI+肿瘤标志物(Kappa=0.984)、超声造影+MRI(Kappa=0.969)与病理诊断几乎完全一致, CA125+CA153+CEA(Kappa=0.718)与病理诊断的一致性中等, 见表4~表5。

表4 超声造影、MRI、血清肿瘤标志物与病理诊断的符合情况

方法		病理		合计
		转移	无转移	
超声造影	转移	76	8	84
	无转移	11	43	54
MRI	转移	83	5	88
	无转移	4	46	50
超声造影+MRI	转移	87	2	89
	无转移	0	49	49
CA125	转移	31	3	34
	无转移	56	48	104
CA153	转移	52	6	58
	无转移	35	45	80
CEA	转移	22	3	25
	无转移	65	48	113
CA125+CA153+CEA	转移	62	3	65
	无转移	15	48	63
超声造影+MRI+肿瘤标志物	转移	87	1	88
	无转移	0	50	50
合计		87	51	138

注: 联合诊断中, 只要有1项及以上为阳性, 联合诊断为阳性(转移); 所有项目均为阴性, 则联合诊断为阴性(无转移)。

表5 超声造影、MRI、血清肿瘤标志物的一致性Kappa检验

方法	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测率(%)	阴性预测率(%)	准确率(%)	Kappa
超声造影	87.36	84.31	90.48	79.63	86.23	0.708
MRI	95.40	90.20	94.32	92.00	93.48	0.859
超声造影+MRI	100.00	96.08	97.75	100.00	98.55	0.969
CA125	35.63	94.12	91.18	46.15	57.25	0.245
CA153	59.77	88.24	89.66	56.25	70.29	0.430
CEA	25.29	94.12	88.00	42.48	50.72	0.155
CA125+CA153+CEA	80.25	94.12	95.38	76.19	85.94	0.718
超声造影+MRI+肿瘤标志物	100.00	98.04	98.86	100.00	99.28	0.984

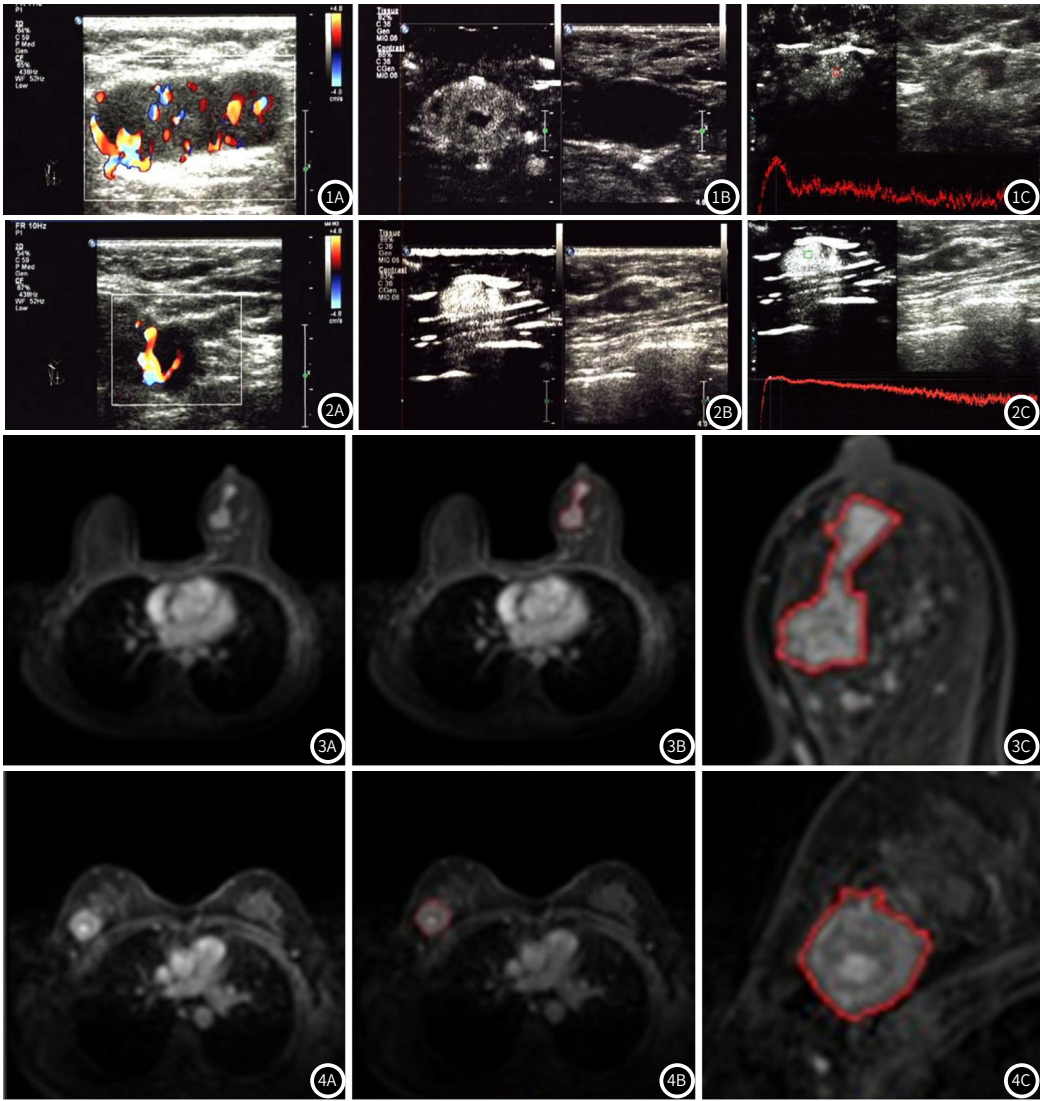


图1 患者女, 33岁, 乳腺癌, 病理证实伴淋巴结转移。(图1A)超声造影显示血流信号高低混杂; (图1B)超声造影增强分布不均匀, 中间可见明显缺损区; (图1C)时间-信号强度曲线先快速上升, 再快速下降, 最后呈平台状态。图2 患者女, 29岁, 乳腺癌, 病理证实无淋巴结转移。(图2A)超声造影显示周边型血流信号; (图2B)超声造影增强呈均匀分布; (图2C)时间-信号强度曲线先快速上升, 再缓慢下降, 最后呈平台状态。图3 患者女, 35岁, 乳腺癌, 病理证实伴淋巴结转移。(图3A)为T₂WI压脂增强序列成像; (图3B)医师勾画的肿块; (图3C)肿块放大图, 短径0.92cm, 长径2.01cm, 短长径比值为0.46。图4 患者女, 40岁, 乳腺癌, 病理证实无淋巴结转移。(图4A)为T₂WI压脂增强序列成像; (图4B)医师勾画的肿块; (图4C)肿块放大图, 短径1.15cm, 长径1.22cm, 短长径比值为0.94。

3 讨论

多项研究报道^[11-12], 乳腺癌腋窝淋巴结转移与预后密切相关, 伴有淋巴结转移的患者生存时间明显短于无淋巴结转移患者。患者有无淋巴结转移也关系着乳腺癌根治术、淋巴结清扫术后放疗、化疗方案的选择。临床上, 影像学检查为判断患者是否发生腋窝淋巴结的最有效方法。常规超声对病灶血流信号显示情

况较好, 但由于淋巴毛细血管管径较细, 因此常规超声无法准确评估淋巴结血流情况, 评估淋巴结转移的效能较低。超声造影利用造影剂使后散射回声增强, 血流灌注现象更为明显, 大大弥补了常规超声的不足。本研究发现, 超声造影下, 淋巴结转移患者多表现为Ⅱ~Ⅲ级血流分级、灌注顺序为皮质部向门部、超声声晕不规则不清晰、超声增强不均匀、边缘无放射状增强等特征,

这与刘振华^[13]、Kim^[14]等研究报道相符。本研究中超声造影的灵敏度为87.36%，特异度为84.31%，在国内相关研究也表示超声造影的灵敏度可达80%~90%^[15]。

MRI对软组织分辨能力较高，是鉴别乳腺癌的重要手段。既往研究发现，MRI评估乳腺癌淋巴结转移相比CT更具有优势。常规评估认为肿块短径大于1cm存在淋巴结转移，但无法评估短径小于1cm的情况，漏诊率高。Nielsen^[16]表示，MRI的T₁WI压脂增强序列成像可以准确鉴别脂肪与其他非脂肪高信号病变，具有不可替代的优势，对淋巴结大小的分辨能力更高。本研究比较乳腺癌肿块短长径比值，比值越大即乳腺癌肿块越接近圆形，形状越规则，恶性程度越低，淋巴结转移率越低。本研究发现，淋巴结转移患者的肿块短长径比值小于无淋巴结转移患者，这与李华玲^[17]、袁权^[18]等研究报道相符。Li等^[19]也证实了MRI评估肿块短长径比值对预测有无发生淋巴结转移有重要的意义。另外，本研究发现MRI的灵敏度为95.40%，特异度为90.20%，与病理结果高度一致。Lewin等^[20]研究也表示，MRI诊断乳腺癌淋巴结转移在所有影像学方法中诊断效能最好，准确率略优于超声造影。

目前认为，乳腺癌淋巴结转移或远处转移会引起肿瘤标志物升高。CA125、CA153、CEA均为非特异性肿瘤标志物，在乳腺癌、肺癌、卵巢癌等多种癌症中均有升高，不过单一标志物的灵敏度较低，通常需要联合检测提高检出率。本研究发现，CA125、CA153、CEA单一检测与病理结果的一致性很低，诊断乳腺癌淋巴结转移的效能很不理想，只能作为辅助手段。

综上所述，超声造影、MRI对小于40岁乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的诊断效能较高，血清肿瘤标志物CA125、CA153、CEA诊断效能较低，多种方法联合诊断可提高准确率。在临床应用中，超声造影、MRI和血清肿瘤标志物既可以用于术前淋巴结转移评估，为治疗方案选择提供参考，还可以动态监测患者治疗后复发和转移，指导早期有效干预，延缓病情恶化。

参考文献

- [1] DeSantis C E, Ma J, Gaudet M M, et al. Breast cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(6): 438-451.
- [2] Li H, Zheng R S, Zhang S W, et al. Incidence and mortality of female breast cancer in China, 2014[J]. *Chin J Oncol*, 2018, 40(3): 166-171.
- [3] Marotti J D, Abreu F B, Wells W A, et al. Triple-negative breast cancer: next-generation sequencing for target identification[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(10): 2133-2138.
- [4] DeSantis C E, Ma J, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state[J]. *CA Cancer J*

- Clin*, 2017, 67(6): 439-448.
- [5] Chaudhary L N, Wilkinson K H, Kong A. Triple-negative breast cancer: who should receive neoadjuvant chemotherapy[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2018, 27(1): 141-153.
- [6] Zhang H Y, Tan H N, Gao J B, et al. The use of sequential X-ray, CT and MRI in the preoperative evaluation of breast-conserving surgery[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1275-1278.
- [7] Jafari S H, Saadatpour Z, Salmaninejad A, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5200-5213.
- [8] Guo R, Lu G, Qin B, et al. Ultrasound imaging technologies for breast cancer detection and management: a review[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(1): 37-70.
- [9] Wang W, Xu X, Tian B, et al. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 4(70): 51-55.
- [10] 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(2015版)[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 19(9): 692-754.
- [11] 杨永龙, 郑米华, 林成平, 等. 淋巴结转移率与腋窝淋巴结阳性乳腺癌患者预后的相关性[J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(12): 69-72.
- [12] 叶京明, 徐玲, 刘倩, 等. 前哨淋巴结阳性Luminal B型早期乳腺癌非前哨腋窝淋巴结状态对预后影响研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(12): 90-94.
- [13] 刘振华, 廖海燕, 刘京, 等. 乳腺癌腋窝淋巴结转移超声造影特征分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(3): 175-178.
- [14] Kim Y, Kim S H, Song B J, et al. Early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using dynamic contrast-enhanced MRI and ultrasound in breast cancer[J]. *Korean J Radiol*, 2018, 19(4): 682-691.
- [15] 李盛妍, 胡蓉菲, 朱婷, 等. 乳腺癌腋窝淋巴结转移超声造影模式分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(9): 779-782.
- [16] Nielsen M A, Bull J, Culpan A M, et al. Preoperative sentinel lymph node identification, biopsy and localisation using contrast enhanced ultrasound (CEUS) in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Radiol*, 2017, 72(11): 959-971.
- [17] 李华玲, 彭红芬, 张东友, 等. MRI对乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断价值[J]. *中国医疗设备*, 2018, 33(4): 85-88.
- [18] 袁权, 马佳琪, 李逢生, 等. 超声造影与MRI对乳腺癌患者腋窝淋巴结诊断价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2020, 18(2): 4-6+47.
- [19] Li J, Lu M, Cheng X, et al. How pre-operative sentinel lymph node contrast-enhanced ultrasound helps intra-operative sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(8): 1865-1873.
- [20] Lewin J. Comparison of contrast-enhanced mammography and contrast-enhanced breast MRI imaging[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2018, 26(2): 259-263.

(收稿日期: 2020-04-25)

(校对编辑: 何镇喜)

关于书写作单位名称和作者信息的要求

1. 投稿时，首先应列出单位名称的全称，如已归属于综合大学的单位，应先列出大学名称，之后列出医学院名称或医院名称、科室名称。单位的英文名称应根据所在单位统一的英文名称书写；
2. 作者在向本刊投稿时出具的版权转让协议上，签章单位名称须与文章中所书写的单位名称一致。若版权转让协议未盖章递交，本刊一律不接收其投稿；
3. 由不同单位共同撰写的同一篇文章，各个单位不同科室/部门/学院（系）的名称均须分别列出，由第一作者所在单位出具版权转让协议；
4. 如第一作者在投稿后工作单位发生变动，必须第一时间通知到本刊，否则一经刊出，无法更改。
5. 投稿时，须提供第一作者和通讯作者的姓名、性别、职称、主要研究方向和E-mail，文章出刊时会在脚注位置注明此类信息。
6. 投稿时，须在填写基本资料时填写上收件地址、收件人和联系电话，否则本刊无法邮寄文章纸质刊书和发票文件。