

论 著

超声造影联合NLR在乳腺癌合并淋巴结转移中的应用分析*

陈雪^{1,*} 李健¹ 张明²
任永凤¹

1.亳州市人民医院超声科(安徽亳州 236000)

2.合肥市第二人民医院超声科
(安徽合肥 230000)

【摘要】目的 分析超声造影联合中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对乳腺癌合并淋巴结转移的评估价值。方法 以2020年1月~2022年9月本院收治的99例乳腺癌患者为研究对象,对其进行超声造影检查及血常规检查,以术后病理诊断结果为金标准,根据是否合并淋巴结转移分为转移组($n=57$)和无转移组($n=42$)。比较转移组与无转移组的超声造影参数及外周血NLR水平,采用Pearson相关性分析超声造影参数及外周血NLR水平与淋巴结转移数目的相关性,并以受试者特征工作曲线(ROC)评价超声造影参数及外周血NLR对乳腺癌合并淋巴结转移的评估价值。结果 转移组的对比剂到达时间(AT)、对比剂达峰时间(TTP)、峰值强度(PI)与无转移组比较差异不显著($P>0.05$);转移组的淋巴结实质内高灌注区和低灌注区的差异度($SI_{\max}-SI_{\min}$)及外周血NLR水平高于无转移组($P<0.05$); $SI_{\max}-SI_{\min}$ 及NLR水平与淋巴结转移数量均正相关($r=0.467, 0.395, P<0.05$)。ROC分析显示, $SI_{\max}-SI_{\min}$ 、NLR单独及联合评估乳腺癌合并淋巴结转移的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.964、0.731、0.982,临界值分别为24.96、2.37,灵敏度分别为84.21%、64.91%、85.96%,特异性分别为92.86%、69.05%、100.00%,联合评估效能优于单独评估。结论 超声造影检查及外周血NLR水平检测对于乳腺癌合并淋巴结转移均具有一定的评估价值,二者联合评估效能更佳。

【关键词】乳腺癌;淋巴结转移;超声造影;中性粒细胞与淋巴细胞比值;评估价值

【中图分类号】R737.9

【文献标识码】A

【基金项目】安徽省自然科学基金
(1808085MH196)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.06.033

Application of Contrast-enhanced Ultrasound Combined with NLR in Breast Cancer with Lymph Node Metastasis*

CHEN Xue^{1,*}, LI Jian¹, ZHANG Ming², REN Yong-feng¹.

1.Department of Ultrasound, Bozhou People's Hospital, Bozhou 236000, Anhui Province, China

2.Department of Ultrasound, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei 230000, Anhui Province, China

ABSTRACT

Objective To analyze the value of contrast-enhanced ultrasound combined with neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in the evaluation of breast cancer with lymph node metastasis. **Methods** 99 patients with breast cancer who were treated in our hospital from January 2020 to September 2022 were selected as the study subjects, and they were examined by contrast-enhanced ultrasound and blood routine examination. Based on the pathological diagnosis results after surgery, they were divided into metastasis group ($n=57$) and non metastasis group ($n=42$) according to whether they had lymph node metastasis. The contrast-enhanced ultrasound parameters and peripheral blood NLR levels were compared between the metastatic group and the non metastatic group. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the contrast-enhanced ultrasound parameters and peripheral blood NLR levels and the number of lymph node metastases. The evaluation value of contrast-enhanced ultrasound parameters and peripheral blood NLR on breast cancer with lymph node metastasis was evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** There was no significant difference in the arrival time (AT), peak time (TTP) and peak intensity (PI) between the metastatic group and the non-metastatic group ($P>0.05$); The difference between high and low perfusion areas in lymph node parenchyma ($SI_{\max}-SI_{\min}$) and the level of NLR in peripheral blood in metastatic group were higher than those in non-metastatic group ($P<0.05$); The levels of $SI_{\max}-SI_{\min}$ and NLR were positively correlated with the number of lymph node metastasis ($r=0.467, 0.395, P<0.05$). The ROC results showed the area under the ROC curve (AUC) of $SI_{\max}$, $SI_{\min}$, NLR and their combined assessment of breast cancer with lymph node metastasis were 0.964, 0.731 and 0.982 respectively, the critical values were 24.96 and 2.37 respectively, the sensitivity was 84.21%, 64.91% and 85.96% respectively, and the specificity was 92.86%, 69.05% and 100.00% respectively. The combined assessment efficiency was significantly better than that of each indicator evaluated alone. **Conclusion** Contrast enhanced ultrasonography and peripheral blood NLR level detection have certain evaluation value for breast cancer with lymph node metastasis, and their combined evaluation is more effective.

Keywords: Breast Cancer; Lymph Node Metastasis; Contrast-enhanced Ultrasound; Neutrophil to Lymphocyte Ratio; Appraisal Value

乳腺癌以女性为发病主体,严重威胁广大女性的身体健康^[1-2]。尽管手术治疗可延长乳腺癌患者的生存周期,但仍有部分患者术后存在复发风险^[3]。淋巴结转移是造成术后复发及不良预后的重要危险因素,也是乳腺癌治疗的难点问题^[4],因此评估乳腺癌患者的淋巴结转移对乳腺癌治疗及预后评估具有重要的参考价值。近年来,随着影像学技术在临床的广泛应用,超声造影作为重要的影像评估手段,以其较高的敏感性、特异性及分辨率在淋巴结转移的评估中展现出良好的应用前景^[5-6]。除影像学检查外,血清指标检测也成为临床疾病评估的重要手段。外周血中性粒细胞与淋巴细胞比(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)作为机体炎症指标,在临床上主要用于评价机体的炎症状态^[7],目前被证实其与乳腺癌的预后相关^[8]。故本研究探讨了超声造影联合NLR在乳腺癌合并淋巴结转移中的应用价值,结果详述如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以2020年1月至2022年9月本院收治的乳腺癌患者为研究对象。

纳入标准:均符合乳腺癌诊疗指南^[9],经组织病理学检查确诊;均为女性,年龄在18岁以上;均为初次单侧发病;检查前未进行放化疗者;患者或家属均对研究知情。排除标准:合并自身免疫系统疾病或严重感染性疾病者;伴其他系统恶性病变者;处于妊娠或哺乳期;依从性较差者。依据上述标准,共纳入99例患者,依据术后病理学分析结果将其并分为转移组和无转移组。转移组57例,年龄35~72(52.39 ± 10.01)岁;病理类型:浸润性癌56例,其他类型1例。无转移组42例,年龄37~75(52.87 ± 11.29)岁;病理类型:浸润性癌40例,其他类型2例。两组基本等一般资料比较未见明显差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 超声造影检查 以LOGIQ E9超声诊断仪对所有患者进行增强超声造影检查,探头频率范围为3.0~9.0 MHz,以生理盐水与造影剂混合配置混悬液,于乳晕3、6、9、12点依次皮下注射造影剂1.2 mL,缓慢推注完成后轻轻按压注射点,避免造影剂渗出。启

【第一作者】陈雪,女,主治医师,主要研究方向:超声。E-mail: wertyu21356@163.com

【通讯作者】陈雪

动超声诊断仪计时器，联合静脉造影实时监测病灶与同侧腋窝淋巴结造影剂的走向及分布情况。由2名资深超声医师同时分析图像，记录对比剂到达时间(AT)、达峰时间(TTP)、峰值强度(PI)及 $SI_{\max}-SI_{\min}$ 。

1.2.2 外周血NLR水平检测 入院后采集患者空腹静脉血约2mL，使用血常规仪器，测定中性粒细胞计数、淋巴细胞数目，并计算NLR。

1.3 统计学方法 研究数据以SPSS 22.0软件进行分析，年龄、AT、TTP、PI、 $SI_{\max}-SI_{\min}$ 和NLR水平均以平均值±标准差表示，行t检验；计数资料以[例(%)]表示，行卡方检验；以Pearson相关性分析超声造影参数与NLR水平与淋巴结转移数目的相关性，以受试者特征工作曲线(ROC)评估超声造影参数和NLR水平对乳腺癌合并淋巴结转移的诊断效能，以 $P<0.05$ 为差异显著。

2 结 果

2.1 乳腺癌合并淋巴结转移的超声造影检查结果分析 经乳腺超声造影检查，结果显示动脉期左乳内上象限病灶呈不均匀性高

增强，增强范围约 $51\times 30\text{mm}$ ，大于常规超声测量范围，中央见大片状无增强区，范围约 $18\times 21\text{mm}$ ，静脉期轻度廓清，提示左乳内上象限占位。见图1。

2.2 转移组与无转移组超声造影参数比较 两组的AT、TTP、PI比较差异不显著($P>0.05$)；转移组的 $SI_{\max}-SI_{\min}$ 高于无转移组($P<0.05$)。见表1。

2.3 转移组与无转移组外周血NLR水平比较 转移组的外周血NLR水平高于无转移组($P<0.05$)。见表2。

2.4 超声造影参数 $SI_{\max}-SI_{\min}$ 及外周血NLR水平与淋巴结转移数目的相关性分析 超声造影参数 $SI_{\max}-SI_{\min}$ 及外周血NLR水平与乳腺癌患者淋巴结转移数目呈正相关($r=0.467, 0.395, P<0.05$)。见表3。

2.5 $SI_{\max}-SI_{\min}$ 联合NLR评估乳腺癌合并淋巴结转移的效能分析 ROC曲线显示， $SI_{\max}-SI_{\min}$ 、NLR单独及联合评估乳腺癌合并淋巴结转移的曲线下面积(AUC)分别为0.964、0.731、0.982，临界值分别为24.96、2.37，灵敏度分别为84.21%、64.91%、85.96%，特异性分别为92.86%、69.05%、100.00%。见图2和表4。

表1 转移组与无转移组超声造影参数比较

组别	例数(n)	AT(s)	TTP(s)	PI	$SI_{\max}-SI_{\min}$
转移组	57	11.83 ± 2.11	19.67 ± 3.26	5.72 ± 1.26	30.48 ± 5.74
无转移组	42	12.22 ± 2.34	19.16 ± 3.74	5.95 ± 1.49	15.09 ± 4.29
t值		0.868	0.722	0.830	13.626
P值		0.388	0.472	0.408	0.000

表2 转移组与无转移组外周血NLR水平比较

组别	例数(n)	NLR
转移组	57	2.29 ± 0.47
无转移组	42	1.95 ± 0.34
t值		8.669
P值		0.000

表3 超声造影参数 $SI_{\max}-SI_{\min}$ 及外周血NLR与淋巴结转移数目的相关性分析

变量		$SI_{\max}-SI_{\min}$	NLR
淋巴结转移数目	r	0.467	0.395
	P	<0.05	<0.05

表4 $SI_{\max}-SI_{\min}$ 联合NLR评估乳腺癌合并淋巴结转移的效能分析

检验结果变量	AUC	临界值	标准误	P值	渐近 95% 置信区间	
					下限	上限
$SI_{\max}-SI_{\min}$	0.964	24.96	0.015	<0.001	0.906	0.991
NLR	0.731	2.37	0.050	<0.001	0.632	0.815
联合检测	0.982	-	0.009	<0.001	0.933	0.998

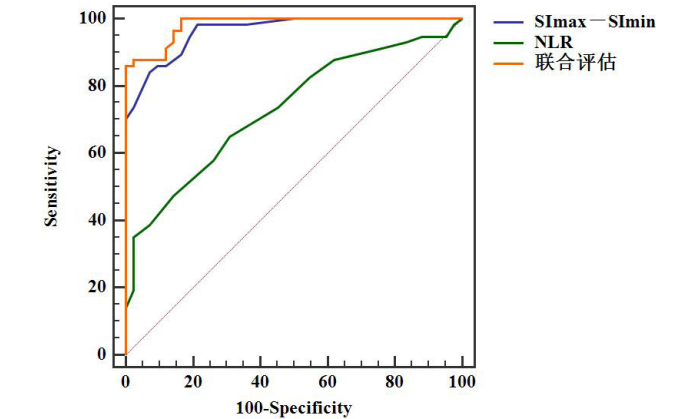


图1 乳腺癌合并淋巴结转移的超声造影
图2 $SI_{\max}-SI_{\min}$ 、NLR单独及联合评估乳腺癌合并淋巴结转移的ROC曲线图

3 讨 论

乳腺癌的发病率在近年逐渐升高，其预后与是否发生淋巴结转移密切相关^[10-11]。因此早期评估乳腺癌淋巴结转移是现阶段研究的重点^[12]。乳腺癌淋巴结转移以临床触诊及影像学检查为常规手段，但受淋巴结大小、部位等影响较大，导致临床准确率不高^[13]；超声常规检查可明确淋巴结的大小、形态、边界、结构情况及内部血流分布情况，但对病灶血流灌注情况的探查效果不佳^[14]。超声造影可探查病灶组织的微血管情况，这克服了常规超声检查的不足，可为病变的定性定量提供更可靠的信息^[15]。但良性淋巴结的超声图像征存在一定的交叉，仅靠单纯的超声造影检查判断淋巴结转移情况尚存在一定的不足^[16]。肿瘤的发生、发展与炎症反应相关，中性粒细胞、淋巴细胞是反映全身炎症反应的主要指标。相关研究表明^[17]，中性粒细胞可通过抑制CD8⁺T细胞的生成，促进乳腺癌的转移。淋巴细胞的数量减少会使机体抗肿瘤能力下降，会促进肿瘤细胞的增殖、扩散^[18-19]，因此中性粒细胞与淋巴细胞的比值可用于反映肿瘤的增殖、扩散进程。

本研究组探讨了超声造影联合NLR对乳腺癌合并淋巴结转移的评估价值，研究结果显示，转移组与无转移组的超声造影参数AT、TTP、PI比较差异不显著，转移组的SI_{max}－SI_{min}高于无转移组，说明超声造影检查可在一定程度上判断乳腺癌的淋巴结转移情况。张琳郁^[20]等人通过也得出了与本研究相似的结论，但该研究只探讨了单纯的超声造影检查对淋巴结转移的评估价值，并未探究超声造影联合其他指标的评估价值。本研究进一步探究了转移组与无转移组外周血NLR水平变化，结果显示，相比于无转移组，转移组的外周血NLR水平升高，提示NLR与乳腺癌淋巴结转移存在关联性。胡传朋^[21]等人研究证实，术前外周血NLR升高可增加乳腺癌腋窝淋巴结转移的风险。本研究中，SI_{max}－SI_{min}、NLR水平与淋巴结转移数目均呈正相关，即SI_{max}－SI_{min}值越大，外周血NLR水平越高，淋巴结转移数目越多。ROC分析结果显示，SI_{max}－SI_{min}、NLR单独及联合评估淋巴结转移的AUC分别为0.964、0.731、0.982，临界值分别为24.96、2.37，灵敏度分别为84.21%、64.91%、85.96%，特异性分别为92.86%、69.05%、100.00%。以上结果表明，当SI_{max}－SI_{min}大于临界值24.96时，其判定乳腺癌淋巴结转移的敏感性为84.21%，特异性为92.86%，与张琳郁^[20]等人研究结论相似；当NLR大于临界值2.37时，其判定乳腺癌淋巴结转移的敏感性为64.91%，特异性为69.05%，与胡赞宏^[22]等人研究结果相近。

综上所述，超声造影检查及NLR水平联合检测可提升对乳腺癌合并淋巴结转移的评估效能。

参考文献

[1] 汤志英, 万芳. 乳腺癌发病流行病学影响因素调查及疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36 (10): 2349-2353.
[2] 沈洪兵, 田金徽, 周宝森. 中国女性乳腺癌筛查与早诊早治指南 (2021, 北京) [J]. 中国肿瘤, 2021, 30 (3): 161-191.

[3] 李海平, 李江涛, 刘薇. 保乳术治疗乳腺癌的中远期效果及术后复发因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37 (8): 1356-1366.
[4] 虞哲波, 丁琼, 曹东. E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白对乳腺癌术后腋窝淋巴结转移的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31 (14): 1741-1747.
[5] 李霞, 赖瑾瑜. 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[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (11): 78-81.
[6] 李国园, 臧国礼, 许伟莹, 等. 乳腺癌超声和超声造影特征与乳腺癌生物学预后因子的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37 (5): 944-946.
[7] 欧阳玥, 谢媛媛, 王毅, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对乳腺癌患者的预后价值分析[J]. 四川医学, 2017, 38 (5): 557-560.
[8] 李华琼, 张成, 范雪娇, 等. 术前外周血NLR在乳腺癌患者预后评估中的价值分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27 (6): 947-952.
[9] 姚凡, 金锋. 《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南2018.V1》外科问题解读[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38 (11): 1281-1284.
[10] Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, et al. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67 (5): 378-397.
[11] Volk-Draper L, Patel R, Bhattarai N, et al. Myeloid-derived lymphatic endothelial cell progenitors significantly contribute to lymphatic metastasis in clinical breast cancer[J]. Am J Pathol, 2019, 189 (11): 2269-2292.
[12] Zhao F, Cai C, Liu M, et al. Identification of the lymph node metastasis-related automated breast volume scanning features for predicting axillary lymph node tumor burden of invasive breast cancer via a clinical prediction model[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 881761.
[13] 袁权, 马佳琪, 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.
[14] 刘静, 陈霞, 陈敬一, 等. 彩色多普勒超声早期诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的应用效果及灵敏度、特异度分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35 (2): 357-359.
[15] Du LW, Liu HL, Gong HY, et al. Adding contrast-enhanced ultrasound markers to conventional axillary ultrasound improves specificity for predicting axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer[J]. Br J Radiol, 2021, 94 (1118): 20200874.
[16] 陶溢潮. 超声造影在预测乳腺癌腋窝淋巴结转移中的应用分析[J]. 中国医疗设备, 2017, 32 (6): 49-56.
[17] Coffelt S B, Kersten K, Doornebal C W, et al. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis[J]. Nature, 2015, 522 (7556): 345-348.
[18] Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios as new prognostic factors in hematological malignancies - a narrative review[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 2961-2977.
[19] 王浩峰, 王耀辉, 陆劲松. 乳腺癌反映炎症状态外周血细胞间比值研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26 (8): 598-602.
[20] 张琳郁, 江昕, 程亚南, 等. ROC曲线评估超声造影对三阴性乳腺癌腋窝淋巴结的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29 (12): 2148-2151.
[21] 胡传朋, 杨俊, 汪俊, 等. 术前外周血NLR、PLR对cT₁₋₂ N₀₋₁ M₀乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值[J]. 安徽医学, 2022, 43 (2): 191-195.
[22] 胡赞宏, 王锦元, 崔嵘嵘, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值对乳腺癌复发转移的预测价值及乳腺癌预后影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19 (30): 3657-3661.

(收稿日期: 2023-02-17)
(校对编辑: 姚丽娜)