

•非血管介入 Non-vascular intervention•

探讨超声引导下粗针穿刺组织学诊断乳腺浸润性小叶癌腋窝淋巴结转移的诊断价值

吴 猛, 周如海, 袁 瑞, 赵 平, 方来福

【摘要】 目的 探讨超声引导下粗针穿刺组织学诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值。**方法** 回顾性分析乳腺浸润性小叶癌患者的临床资料,比较高分辨率超声、超声引导下细针穿刺(US-FNAC)以及超声引导下粗针穿刺(US-CNB)诊断淋巴结转移的灵敏度、特异度和约登指数,术后病理检查结果作为金标准;免疫组织化学检测粗针穿刺物中雌激素(ER)、孕激素(PR)和人表皮生长因子受体 2(HER2)3 种蛋白的表达情况,并与术后病理免疫组化结果进行比较。**结果** 共纳入乳腺癌患者 71 例,腋窝超声探查 80 处可疑淋巴结;US-CNB 组织活检诊断可疑淋巴结的灵敏度、特异度以及约登指数分别为 85.07%, 92.31%, 77.38%;与 US-FNAC 诊断相比,US-CNB 的灵敏度、特异度和约登指数更高,灵敏度差异有统计学意义($P<0.05$);与 US-FNAC 检测相比,US-CNB 的灵敏度、特异度和约登指数均有所提升;US-CNB 免疫组织化学诊断 ER、PR 和 HER2 蛋白表达的灵敏度分别为 97.22%, 93.33%, 93.33%,与术后肿瘤组织免疫组化结果相比,诊断的阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** US-CNB 有助提升临床诊断乳腺浸润性小叶癌腋窝淋巴结的效率,粗针穿刺物免疫组织化学检测结果为临床辅助诊断乳腺癌患者基因表达情况提供一个新的方向。

【关键词】 乳腺癌;小叶癌;粗针穿刺;淋巴结转移

中图分类号:R737.9 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-04-0340-05

Diagnostic value of ultrasound-guided core needle biopsy for axillary lymph node metastasis from invasive lobular carcinoma of the breast WU Meng, ZHOU Ruhai, YUAN Rui, ZHAO Ping, FANG Laifu. Department of Medical Ultrasound, Yinzhou People's Hospital, Ningbo City, Zhejiang Province 315040, China

Corresponding author: WU Meng, E-mail: wumengcool@sina.com

【Abstract】 Objective To assess the clinical value of ultrasound-guided core needle biopsy (US-CNB) in diagnosing axillary lymph node metastasis from invasive lobular carcinoma of the breast. **Methods** A total of 71 patients with invasive lobular carcinoma of the breast were enrolled in this study. The clinical data were retrospectively analyzed. The sensitivity, specificity and Youden index in diagnosing axillary lymph node metastasis were compared between US-CNB method and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (US-FNAC) method. The postoperative pathological results were used as the golden criteria. The estrogen (ER), progesterone (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein expressions in the tissues collected by US-CNB were tested by using immunohistochemical method, the results were compared with postoperative immunohistochemical findings. **Results** A total of 71 patients with breast cancer were included in this study, and a total of 80 suspicious axillary lymph nodes were detected by ultrasound. The sensitivity, specificity and Youden index of US-CNB method were 85.07%, 92.31% and 77.38% respectively. When compared to high-resolution ultrasonography, the sensitivity, specificity and Youden index of US-CNB method were higher, and the difference in sensitivity between the two techniques was statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity, specificity and Youden index of US-CNB method were

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.04.011

基金项目:宁波市鄞州区科技计划项目(2015-96)

作者单位:315040 浙江 宁波市鄞州人民医院超声医学科(吴 猛、周如海、袁 瑞、赵 平)、病理科(方来福)

通信作者:吴 猛 E-mail: wumengcool@sina.com

higher than those of US-FNAC method. The sensitivities of US-CNB in testing ER, PR and HER2 protein expressions with immunohistochemical method were 97.22%, 93.33% and 93.33% respectively. No statistically significant difference in diagnostic positive rate existed between US-CNB results and postoperative pathological findings ($P>0.05$). **Conclusion** US-CNB is helpful to improve the diagnosis rate of axillary lymph node metastasis from invasive lobular carcinoma of the breast. The immunohistochemical examination of breast cancer-associated gene expressions in the tissues collected by US-CNB may provide a new testing direction. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 340-344)

【Key words】 breast cancer; lobular carcinoma; core needle biopsy; lymph node metastasis

乳腺癌是世界范围内影响女性生命健康的一大恶性肿瘤,其发病率和死亡率逐年升高^[1]。近年来,随着治疗手段和药物的进展,乳腺癌患者的生存质量有所提升^[2]。但对于乳腺癌患者的准确诊断和分期依然是影响癌症患者预后的重要因素。乳腺癌的基因型分期对临床患者的治疗和预后判断有着极其重要的价值^[3-4]。浸润性小叶癌(invasive lobular carcinoma, ILC)是乳腺浸润性癌症中的一种,占据所有乳腺癌患者的5%~15%^[5]。触诊和乳腺X线照射难以诊断浸润性小叶癌,从而导致 ILC 患者发现自身癌症病情时,肿瘤体积往往大于乳腺浸润性导管癌,极大地影响患者的治疗^[6]。研究报道,现阶段对于 ILC 的诊断主要为彩色多普勒超声诊断,但灵敏度和特异度有待提升^[7];超声引导下细针穿刺细胞学(ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, US-FNAC)发展迅速,作为一种微创而又高准确度的诊断手段,备受临床的关注^[8]。已有报道显示,US-FNAC 已证实在甲状腺癌淋巴结转移中有较高的诊断价值^[9],与 FNAC 相比,另一种发展迅速的穿刺诊断技术,超声引导粗针穿刺组织学(ultrasound-guided core needle biopsy, US-CNB)同样发展迅速^[10]。相关报道称,由于粗针穿刺获得的组织量更多,粗针穿刺的诊断效能要高于细针穿刺,可信度更高^[11];除此之外,粗针穿刺获得的组织还可用于免疫组化检测,而对于乳腺癌患者来说,雌激素(ER)、孕激素(PR)等基因蛋白的检测有助患者病情及预后的诊断。现阶段,一方面乳腺癌超声诊断研究更多的是浸润性导管癌,乳腺浸润性小叶癌的研究却很少;另一方面乳腺癌细针穿刺诊断的研究报道较多,但细针穿刺由于穿刺物量较少,准确度不够,而粗针穿刺诊断 ILC 的研究也较少。综上,本课题回顾性分析了乳腺癌浸润性小叶癌患者的临床资料,探讨 US-CNB 诊断可疑淋巴结的价值,旨在为临床诊断 ILC 提供一种新的手段。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 患者来源于我院 2014 年 1 月—2016 年 12 月经术后组织病理学结果判定为乳腺浸润性小叶癌的患者,共纳入 71 例患者,平均年龄为(50±7)岁,均为女性,其中 8 例患者存在双侧病变,超声探查 80 处可疑淋巴结。纳入标准:①乳腺癌患者经临床病理学诊断判定为乳腺浸润性小叶癌;②患者术前均行彩色多普勒超声、US-FNAC 和 US-CNB 检查,且临床资料完整者;③参与患者均签署知情同意书。排除标准:①合并其他恶性肿瘤或严重疾病;②年龄大于 70 岁。

纳入存在术前 US-CNB 穿刺组织和术后切除肿瘤组织免疫组化结果的乳腺小叶癌患者共 52 例,并对比两种方法检测 ER、PR、人表皮生长因子受体-2(HER2)基因表达含量。本次研究经医院伦理协会批准。表 1。

表 1 纳入研究患者的基线信息

临床资料	P 值
基线资料(n=71)	
年龄/岁	50.06±7.0
BMI	24.6±2.8
淋巴结超声特征(n=80)	
病变部位(左/%)	50/62.5
长直径/mm	13.00±5.27
短直径/mm	5.36±2.34
长短直径比	2.82±1.13
基因蛋白表达/(n=52)	
ER(阳性/%)	36/69.2
PR(阳性/%)	30/57.7
HER2(阳性/%)	15/28.8

1.1.2 实验器材 Philips 彩色超声诊断仪(探头频率 7.5~13 MHz); 普利赛 PRE1810 穿刺活检针; 10 mL 一次性注射器; 7 号穿刺针(外径 0.7 mm); ER、PR、HER2 一抗(美国 Sigma); 甲醛、二甲苯、PBS 缓冲液、乙醇等。

1.2 研究方法

1.2.1 彩色多普勒超声检查 患者采取仰卧体位,

双手上举充分暴露病变腋窝,由专业超声科医师进行腋窝的超声检查,并记录可疑淋巴结的超声特征,满足以下超声特征时可认定为转移性淋巴结^[12]:①单个或多个淋巴结聚集,边界粗糙、不规整,多圆形;②可见断断续续的被膜;③可见分叶状或偏心的皮质,出现大于 2 mm 的偏心或同心的增厚;皮、髓质分界不清且回声低,或见小梁回声;④彩色多普勒可见皮、髓质区血流信号丰富,可见小动脉。超声诊断后,由专业医师对可疑淋巴结进行进一步得 US-FNAC 和 US-CNB 检查。

1.2.2 US-FNAC 细胞学检测 患者采取平卧位,根据可疑淋巴结位置选取合适穿刺点,并用 2%利多卡因表面麻醉,待消毒处理后,在超声引导下,将 7 号穿刺针刺入可疑淋巴结内部,可行针尖进退或旋转多次,以获取足够的穿刺物,后将针头中的穿刺物转移至载玻片上涂抹,待晾干后 95%乙醇固定,并行 HE 染色和镜检。以镜下出现癌细胞判定为阳性结果。

1.2.3 US-CNB 活检 患者采取平卧位,双手抬起充分暴露穿刺部位,采用 RE1810 穿刺活检针,穿刺前根据实时超声确定穿刺点和进针路线,予穿刺部位麻醉和消毒处理后,借由手术刀片在穿刺点切下一小切口,保证顺利进针,在超声引导下,穿刺针沿探头长轴方向刺入至淋巴结边缘,后激发穿刺针的活检针,采取组织条,并送往病理科进行组织学诊断。以病理报告为恶性淋巴结判定为阳性结果。

1.2.4 免疫组化检测 石蜡包埋:甲醛固定组织标本后,进行石蜡包埋处理。脱蜡:载玻片浸入二甲苯溶液 I、II 中各浸泡 10 min。水化:载玻片分别浸入 100%、95%、75%乙醇中各浸泡 5 min, PBS 溶液冲洗洗净后晾干。抗原修复:修复液加热至沸腾,将载玻片浸入加热 2 min,冷却后洗净。灭活:载玻片浸入双氧水溶液中,室温孵育 10 min,取出后冲洗干净。一抗孵育:将一抗滴加至载玻片上,置于 4℃孵育过夜。增强:载玻片洗净后,滴加聚合物增强剂,孵育 20 min。二抗孵育:冲洗干净后,室温孵育 30 min。显

色:滴加显色液,于显微镜下观察;苏木素复染;酸化和返蓝。封片:梯度乙醇脱水后,用中性树胶封片。

1.2.5 ER、PR 阳性判定 ER、PR 定位于细胞膜,参考 ASCO\CAP 共同制定的《乳腺癌雌激素/孕激素受体免疫组化检测指南》^[13]判定,ER 及 PR 阳性染色必须是定位在细胞核或细胞质上,以细胞核出现棕黄色颗粒者为阳性,若细胞膜或细胞质出现棕黄色颗粒不足以证实阳性。

1.2.6 HER2 阳性判定 HER2 定位于细胞膜,参考 ASCO\CAP 共同制定的指南^[14]:1+, >10%肿瘤细胞出现不完整、微弱或难以察觉的细胞膜染色。2+, >10%肿瘤细胞出现不完整和/或微弱~中强度细胞膜染色或≤10%肿瘤细胞出现完整的细胞膜强阳性染色;3+, >10%肿瘤细胞出现完整的细胞膜强染色。以上判定均由 2 名高资历的医师共同判定,结果一致判定为阳性。

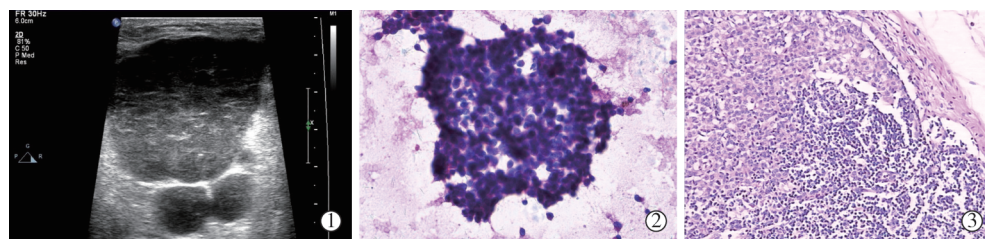
1.3 统计学分析

本研究所有数据均采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。年龄、BMI、长、短直径及之比为计量资料,以均数±标准差表示;病变部位、彩色多普勒超声、US-FNAC、US-CNB 以及 ER、PR、HER2 阳性判断结果数为计数资料,以频数表示;US-CNB 与常规超声、US-FNAC 的诊断灵敏度比较采用卡方检验,US-CNB 获取组织与术后肿瘤组织免疫组化结果检测 ER、PR、HER2 基因灵敏度的比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床超声及 US-FNAC 和 US-CNB 穿刺结果

彩色多普勒超声显示可疑淋巴结,边界粗糙、不规整,回声低(图 1①);US-FNAC 细胞学检测显示,可疑淋巴结中出现细胞核染色较深的癌细胞(图 1②);US-CNB 病理组织学检测结果显示,经 HE 染色后,镜下出现细胞核深度染色的癌细胞(图 1③)。



①多普勒超声下可疑性淋巴结;②US-FNAC 检测可疑淋巴结结果图;③US-CNB 检测可疑淋巴结出现胞核深染的癌细胞

图 1 淋巴结穿刺超声和病理表现

2.2 超声及 US-FNAC 和 US-CNB 诊断 ILC 腋窝可疑淋巴结的灵敏度、特异度比较

与常规超声相比,US-CNB 的灵敏度、特异度、约登指数均有所升高,经卡方检验分析,灵敏度差异存在统计学意义($P_1=0.015$);与 US-FNAC 相比,US-CNB 的灵敏度、特异度、约登指数均有所升高,经卡方检验分析,灵敏度、特异度的差异均无统计学意义($P_2>0.05$)。(表 2)

2.3 超声引导下粗针穿刺物免疫组织化学诊断 ER、PR 及 HER2 表达情况

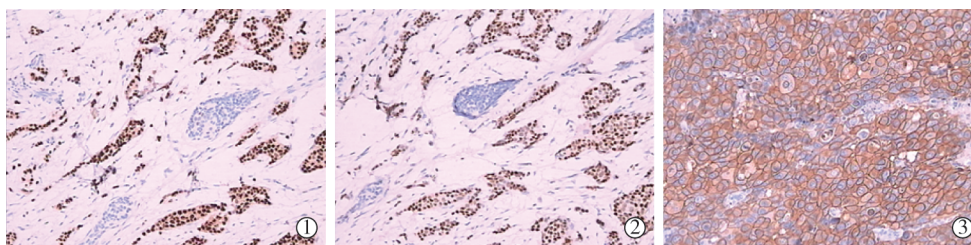
US-CNB 所得穿刺物免疫组化结果显示,ER、

PR 阳性标本镜下出现细胞核染色标本,HER2 阳性标本镜下出现细胞膜染色标本。(图 2)。

表 2 超声及 US-FNAC、US-CNB 诊断可疑淋巴结诊断效能的比较

指标	多普勒超声	US-FNAC	US-CNB	χ^2_1	P_1	χ^2_2	P_2
灵敏度	67.17	74.63	85.07	5.912	0.015	2.273	0.132
特异度	76.92	84.62	92.31	0.377	0.539	1.182	0.277
约登指数	44.09	59.24	77.38	-	-	-	-

US-CNB 免疫组化结果显示,诊断 ER、PR、HER2 阳性标本的灵敏度、特异度均可达 90%以上;与术后切除肿瘤标本免疫组织化学结果相比,经卡方检验分析,两者之间诊断基因阳性率差异无统计学意义



①标本 ER 细胞核染色;②标本 PR 细胞核染色;③HER2 阳性标本细胞膜染色

图 2 ER、PR 和 HER2 镜下表达

义($P>0.05$)。(表 3)。

表 3 US-CNB 免疫组织化学诊断 ER、PR、HER2 阳性标本的效能

基因蛋白	灵敏度	特异度	约登指数	阳性率卡方比较	
				χ^2 值	P 值
ER	97.22	87.5	84.72	0.046	0.830
PR	93.33	95.46	88.79	0.039	0.843
HER2	93.33	94.59	87.93	0.046	0.830

3 讨论

乳腺浸润性小叶癌是乳腺常见的一种肿瘤,近年来发病率不断上升^[15],相关报道显示,彩色多普勒超声已用于临床多种疾病的诊断^[8,16],而与之相关的超声引导下细针和粗针穿刺也可帮助诊断癌症转移性可疑淋巴结^[10,17],已有研究证实超声引导下穿刺活检对乳腺癌的转移有一定的诊断价值^[18],粗针穿刺下的组织活检相比于细针穿刺的细胞学检查更有优势,US-CNB 获得的标本量更多,诊断的灵敏度和特异度均有提升,此外,粗针穿刺获得标本还可用于免疫组化检测,可以辅助临床乳腺癌患者基因表型的诊断。ER、PR 和 HER2 对乳腺癌的治疗方式以及患者的预后判断均有着重要的提示作用。因此,临床上对乳腺癌患者肿瘤标本中 ER、PR、HER2 3 种基因蛋白的表达情况十分关注^[19-20]。本课题通过收集乳腺浸润性小叶癌患者的临床资料,旨在探讨 US-CNB 对诊断患者转移性淋巴结以及乳

腺癌相关基因的效能。

本研究结果发现,相比于单独的多普勒超声,US-CNB 诊断转移性淋巴结的灵敏度和特异度更高,分别为 85%和 92%,经统计学分析,差异存在统计学意义;而与高效率的 US-FNAC 相比,US-CNB 的灵敏度和特异度仍有所上升,其差异无统计学意义可能是由于病例数不足。本研究结果表明 US-CNB 有着更理想的诊断准确度,提示可以临床可采用多采用 US-CNB 方法辅助诊断小叶癌患者的淋巴结转移情况。

此外,我们还通过免疫组化方法比较了 US-CNB 和术后肿瘤组织中 ER、PR 以及 HER2 3 种基因蛋白的表达情况,结果证实,US-CNB 评价患者基因表达的灵敏度和特异度均可达 95%以上,统计学分析两者诊断基因蛋白表达阳性率的差异显示无统计学意义,充分表明 US-CNB 组织标本免疫组化结果诊断基因蛋白表达情况的效率可比拟术后肿瘤标本免疫组化结果诊断的效率,提示 US-CNB 组织免疫组化可辅助临床诊断患者肿瘤中基因表达情况,当考虑到 US-CNB 的高效性,可为临床肿瘤患者的治疗和预后评估提供极大的便利。

然而,本研究中仍有许多不足,一方面我们收集的病例数不多,另一方面研究显示 US-FNAC 和 US-CNB 在现阶段的操作和判定标准在不同的时间

和地点差异较大,这对我们的研究结果也有着一定的影响。

综上,我们的研究结果表明 US-CNB 组织活检和免疫组织化学方法可以辅助临床诊断乳腺小叶癌患者的转移性淋巴结以及 ER、PR、HER2 3 种基因蛋白的表达情况。

[参考文献]

- [1] Tao Z, Shi A, Lu C, et al. Breast cancer: epidemiology and etiology[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72: 333-338.
- [2] Reddy JP, Dawood S, Mitchell M, et al. Antiepileptic drug use improves overall survival in breast cancer patients with brain metastases in the setting of whole brain radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2015, 117: 308-314.
- [3] Thakkar JP, Mehta DG. A review of an unfavorable subset of breast cancer: estrogen receptor positive progesterone receptor negative[J]. Oncologist, 2011, 16: 276-285.
- [4] Seo AN, Lee HJ, Kim EJ, et al. Expression of breast cancer stem cell markers as predictors of prognosis and response to trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. Br J Cancer, 2016, 114: 1109-1116.
- [5] Stivalet A, Luciani A, Pigneur F, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: MRI pathological correlation following bilateral total mastectomy[J]. Acta Radiol, 2012, 53: 367-375.
- [6] Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome[J]. Breast Cancer Res, 2004, 6: R149-R156.
- [7] Evans WP, Warren Burhenne LJ, Laurie L, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic characteristics and computer-aided detection[J]. Radiology, 2002, 225: 182-189.
- [8] Pavel G, Malancus R, Condrea M. Fine needle aspiration cytology (FNAC) of neoplasms in dogs and cats, with emphasis on differential diagnosis: a retrospective study[J]. Bulletin UASVM Veterinary Medicine, 2016, 73: 116-126.
- [9] Rossi ED, Bizzarro T, Martini M, et al. The evaluation of miRNAs on thyroid FNAC: the promising role of miR-375 in follicular neoplasms[J]. Endocrine, 2016, 54: 723-732.
- [10] Kim YH, Kwon HJ, Kim EK, et al. Applying ultrasound-guided core needle biopsy for diagnosis of thyroid masses: preliminary results from a single institution[J]. J Ultrasound Med, 2015, 34: 1801-1808.
- [11] Suh CH, Baek JH, Lee JH, et al. The role of core-needle biopsy in the diagnosis of thyroid malignancy in 4580 patients with 4746 thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocrine, 2016, 54: 315-328.
- [12] 郭万学. 超声医学[M]. 第6版, 北京: 人民军医出版社, 2011.
- [13] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134: e48-e72.
- [14] Lambein K, Van Bockstal M, Denys H, et al. 2013 update of the American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline for human epidermal growth factor receptor 2 testing: impact on immunohistochemistry-negative breast cancers[J]. J Clin Oncol, 2014, 32: 1856-1857.
- [15] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: e279-e289.
- [16] 张娅梅, 王书智, 顾建平, 等. 彩色多普勒超声诊断下肢静脉疾病的临床价值——与 DSA 比较研究[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 904-907.
- [17] Kunte C, Schuh T, Eberle JY, et al. The use of high-resolution ultrasonography for preoperative detection of metastases in sentinel lymph nodes of patients with cutaneous melanoma[J]. Dermatol Surg, 2009, 35: 1757-1765.
- [18] 王娟, 王蔚蔚, 魏春红, 等. 超声引导下穿刺活检诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移[J]. 临床超声医学杂志, 2013, 15: 203-204.
- [19] Howat WJ, Blows FM, Provenzano E, et al. Performance of automated scoring of ER, PR, HER2, CK5/6 and EGFR in breast cancer tissue microarrays in the Breast Cancer Association Consortium[J]. J Pathol Clin Res, 2015, 1: 18-32.
- [20] Sakurai M, Masuda M, Miki Y, et al. Correlation of miRNA expression profiling in surgical pathology materials, with Ki-67, HER2, ER and PR in breast cancer patients[J]. Int J Biol Markers, 2015, 30: e190-e199.

(收稿日期:2017-05-15)

(本文编辑:俞瑞纲)