

超声造影 TIC 定量参数在乳腺癌分期早期诊断中的应用

李梅, 郑绥丽, 刘楚

(崇左市人民医院超声医学科, 广西省崇左市 532200)

[关键词] 乳腺癌; 超声造影时间-强度曲线; TNM 分期; 分子生物学标志物

[摘要] 目的 探究乳腺癌患者超声造影时间-强度曲线(TIC)参数与其分子生物学标志物的相关性。方法 回顾性分析 109 例乳腺癌患者临床资料, 根据其 TNM 分期分为中早期组和晚期组。比较两组 TIC 相关参数和分子生物学标志物水平, 采用 ROC 曲线分析 TIC 相关参数对乳腺癌分期的评估效能。结果 晚期组 TIC 相对上升斜率、达峰强度、曲线下面积大于中早期组, TIC 相对达峰时间短于中早期组 ($P < 0.05$)。晚期组雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子-2、增殖相关核抗原 ki-67 阳性表达等均高于中早期组 ($P < 0.05$)。TIC 相对上升斜率、达峰时间、达峰强度、曲线下面积评估乳腺癌 TNM 分期的 AUC 分别为 0.878、0.755、0.843、0.796。结论 乳腺癌患者 TIC 参数可有效反映乳腺癌进展情况, 且其获取方式更具无创性, 可为临床评估乳腺癌分期提供参考。

[中图分类号] R730.41

[文献标识码] A

Application value of TIC quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound in the early diagnosis of clinical staging of breast cancer

LI Mei, ZHENG Suili, LIU Chu

(Department of Ultrasound Medicine, the People's Hospital of Chongzuo, Chongzuo, Guangxi 532200, China)

[KEY WORDS] breast cancer; time-intensity curve of contrast-enhanced ultrasound; TNM staging; molecular biomarkers

[ABSTRACT] **Aim** To explore the correlation between time-intensity curve (TIC) parameters of contrast-enhanced ultrasound and molecular biomarkers in patients with breast cancer. **Methods** The clinical data of 109 patients with breast cancer were retrospectively analyzed. According to the TNM staging, the patients were divided into early-to-mid stage group and advanced stage group. The TIC related parameters and molecular biomarkers were compared between the two groups. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the efficiency of TIC related parameters on breast cancer staging. **Results** The relative rise slope of TIC, relative peak intensity of TIC and relative area under the curve of TIC in advanced stage group were greater than those in early-to-mid stage group, and the relative peak time of TIC was shorter than that in early-to-mid stage group ($P < 0.05$). The positive expressions of estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor-2 and ki-67 in advanced stage group were higher than those in early-to-mid stage group ($P < 0.05$). The AUC values of TIC relative rise slope, TIC relative peak time, TIC relative peak intensity, TIC relative area under the curve in assessing TNM staging of breast cancer were 0.878, 0.755, 0.843 and 0.796 respectively. **Conclusion** TIC parameters can effectively reflect the tumor progression of patients with breast cancer, and the parameter acquisition method is more noninvasive and can provide reference for clinical assessment of breast cancer staging.

乳腺癌为女性常见恶性肿瘤,其发病早期临床症状不明显,检出率不高,疾病后期可发生乳房上皮组织增生失控,甚至癌细胞远端转移,严重影响患者预后转归。近年来,免疫组织化学检查所提供的分子生物学信息可协助追踪细胞产物来源,确定细胞分化程度,为乳腺癌诊断和治疗提供重要参

考^[1-2],但该方法需进行组织活检,患者接受程度偏低。在乳腺癌形成、发展中,血管新生提供肿瘤生长所需的血液灌流,为其重要的病理特征表现,且其出现时间早于肿瘤形态学改变,有望成为乳腺癌早期诊断及病情评估的新依据^[3]。超声造影对疑似病变区域血管形成及灌流情况进行检查,目前已

[收稿日期] 2021-07-28

[修回日期] 2022-01-08

[基金项目] 广西省医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2020030)

[作者简介] 李梅,硕士,副主任医师,研究方向为超声造影、介入,E-mail 为 bangf04912@163.com。

应用于多种癌症诊断^[4-5]。本研究回顾性分析乳腺癌患者临床资料,以评价超声造影时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)对乳腺癌分期的评估效能,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性选择本院 2020 年 2 月—2021 年 2 月住院的乳腺癌患者 109 例,年龄 26 ~ 77 岁,平均(50.63±8.30)岁;TNM 分期 I 期 22 例,II 期 35 例,III 期 38 例,IV 期 14 例;病理类型均为浸润性导管癌。根据肿瘤 TNM 分期分为中早期组(I ~ II 期)57 例与晚期组(III ~ IV 期)52 例。纳入标准:①于本院接受 TIC 及分子生物学标志物相关检查;②符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)》诊断标准^[6];③初次诊治,尚未放化疗或手术治疗。排除标准:①合并其他类型恶性肿瘤;②临床资料保存不完整。

1.2 TIC 方法

采用 CanonApLio i800 型超声诊断仪,i8LX5 宽频线阵探头,机械指数为 0.09。患者平卧暴露乳房,以线阵探头对乳房、腋窝等部位进行扫查,重点关注病灶区域,对感兴趣区实施造影检查,通过弹丸式注射将造影剂注入肘正中静脉,随后推注 5 mL 生理盐水,并将 3 min 内动态连续图像存储于超声诊断仪内。对相关图像材料实施脱机分析,对病灶区域造影增强特点进行观察,重点关注增强程度及病灶径线变化情况,通过 QLAB 软件对病变区域、周围组织血流显像进行分期,获取超声造影 TIC 相关参数。比较两组 TIC 相对上升斜率、达峰时间、达峰强度、曲线下面积。

1.3 免疫组化

取病灶活检标本,4% 甲醛溶液固定,石蜡包埋,3 μm 厚度切片,SP 染色法对雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子-2(human epidermal growth factor-2, HER-2)、增殖相关核抗原 ki-67 表达情况进行测定。ER、PR 阳性表达判定:肿瘤细胞核染色≥10% 判定为阳性,<10% 为阴性。HER-2 则记录染色后细胞膜部位呈现棕色颗粒着色的阳性细胞数,≥10% 为+,≥20% 为++,≥30% 为+++,+ 为阴性,++ 为不确定性,+++ 为阳性。ki-67 依据细胞核棕黄色染色百分比进行确定,≥14% 为阳性,<14% 为阴性。比较两组 ER、PR、HER-2、ki-67 表达情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS21.0 软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验进行组间比较,计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估 TIC 相关参数对乳腺癌分期的评估效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影像学特征

109 例乳腺癌病灶直径 0.7 ~ 5.6 cm,超声造影增强显示病灶多呈向心性增强,达峰时则可见病灶高增强,多见中央灌注缺损、不均匀性增强,典型病例见图 1。

2.2 两组 TIC 相关参数的比较

晚期组 TIC 相对上升斜率、达峰强度、曲线下面积大于中早期组,达峰时间短于中早期组($P < 0.05$;表 1)。

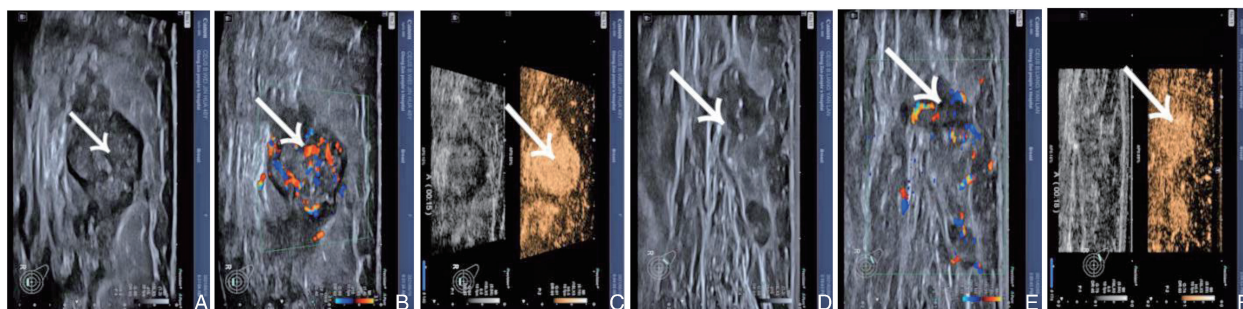


图 1 典型病例乳腺癌病灶造影特征

A ~ C 为中期乳腺癌,D ~ F 为晚期乳腺癌。箭头所示,造影剂注射 15 ~ 19 s 时乳腺癌病灶呈不均匀高增强、快进灌注表现,26 ~ 33 s 时可见病灶区不均匀增强,中央则可见灌注缺损;紫色曲线为病灶区曲线,黄色曲线为邻近腺体组织对比区曲线,病灶区曲线上升及下降斜率均高于周边腺体组织区。

表1 两组 TIC 相关参数的比较

指标	中早期组 (n=57)	晚期组 (n=52)
上升斜率	0.31±0.11	0.47±0.09 ^a
达峰时间/s	8.98±2.13	6.64±2.33 ^a
达峰强度/DB	1.86±0.74	3.45±1.39 ^a
曲线下面积/(DB·s)	152.57±47.70	214.10±54.89 ^a

注:a 为 $P<0.05$, 与中早期组比较。

2.3 两组分子生物学标志物表达的比较

晚期组 ER、PR、HER-2、ki-67 阳性表达率高于中早期组 ($P<0.05$; 表2)。

表2 两组 ER、PR、HER-2、ki-67 表达情况比较

单位: 例 (%)

分组	n	ER	PR	HER-2	ki-67
中早期组	57	12(21.05)	18(31.58)	9(15.79)	30(52.63)
晚期组	52	44(84.62) ^a	30(57.69) ^a	20(38.46) ^a	46(88.46) ^a

注:a 为 $P<0.05$, 与中早期组比较。

2.4 TIC 相关参数评估乳腺癌分期的效能分析

TIC 相对上升斜率、达峰时间、达峰强度、曲线下面积评估乳腺癌分期的 ROC 曲线见图2, 其 AUC 均>0.7, 具备良好的评估效能 ($P<0.05$; 表3)。

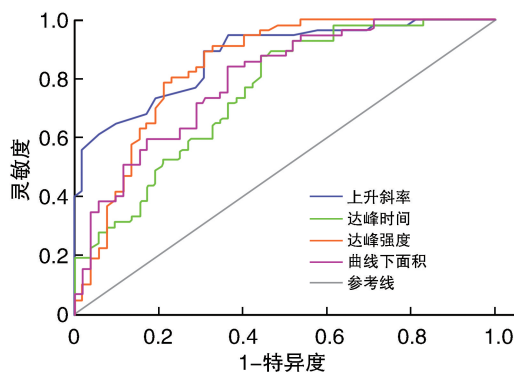


图2 TIC 相关参数评估乳腺癌分期的 ROC 曲线

表3 TIC 相关参数评估乳腺癌分期的效能分析

指标	AUC	95% CI	灵敏度/%	特异度/%	截断值
上升斜率	0.878	0.801 ~ 0.933	89.47	69.23	0.42
达峰时间	0.755	0.663 ~ 0.832	87.72	55.77	6.90
达峰强度	0.843	0.761 ~ 0.906	89.47	69.23	2.77
曲线下面积	0.796	0.708 ~ 0.867	84.21	63.46	191.56

注: 达峰时间、达峰强度和曲线下面积截断值单位分别为 s、DB 和 DB·s。

3 讨论

在各类女性恶性肿瘤中, 乳腺癌发病率位居榜首, 约占 23%^[7], 近年来病死率虽有所下降, 但发现较晚的患者预后不佳, 故早期诊断尤为重要。

在肿瘤发生形态学改变前, 其病变区域及周围可能已经形成新生血管, 故动态监测血管新生情况可帮助获取肿瘤信息。超声诊断技术作为肿瘤早期筛查手段, 具有操作便利、无创等优势。有研究显示, 在恶性程度较高的肿瘤患者中检查所得峰值强度更高、达峰时间越短^[8]。本研究中, 晚期组 TIC 相对上升斜率、达峰强度、曲线下面积较中早期组更大, 达峰时间则更短, 而 ROC 曲线分析显示, TIC 相对上升斜率、达峰时间、达峰强度、曲线下面积评估乳腺癌分期的 AUC 分别为 0.878、0.755、0.843、0.796, 提示随着肿瘤进展, 乳腺癌患者局部新生血管生成更为显著, 而上述 TIC 相关参数在达到对应截断值后, 可于乳腺癌临床分期评估中表现出良好效能。分析其原因, 随着肿瘤增殖、侵袭、转移可表现出血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 受体的高表达, 从而加速微血管形成。而随着新生血管的形成, 病变区域在接受超声造影检查时则可获取更佳的检查信号, 表现为 TIC 相对上升斜率、达峰强度、曲线下面积增大, 相应的相对达峰时间缩短, 提示血液灌流便利度较高, 故上述参数变化可直接反映病灶血供情况以及肿瘤进展情况。

ER、PR、HER-2、ki-67 等分子生物学标志物表达水平被指出与乳腺癌发生发展密切相关, 其中 ER 多于靶器官细胞内分布, PR 为雌激素与前者相结合形成的产物, 二者可因癌细胞增殖及激素水平紊乱而出现阳性表达^[9]。HER-2 为表皮生长因子受体的主要成员之一, 可参与多种肿瘤细胞增殖、转移, 其水平升高可诱导癌细胞快速增殖, 与乳腺癌发展关系密切^[10]。ki-67 则多存在于细胞核内, 其在癌组织中的表达与肿瘤细胞增殖活跃度相关^[11]。本研究中, 晚期组 ER、PR、HER-2、ki-67 阳性表达率均显著高于中早期组, 提示随着肿瘤进展及病灶血供情况的改善, ER、PR、HER-2、ki-67 等更趋于阳性表达。分析其原因, 上述标志物均存在于癌组织内部, 其水平变化可直接反映癌细胞增殖情况。随着肿瘤增殖活跃度提升促使 ER 阳性表达, 并上调生长因子、血管生成因子分泌, HER-2、ki-67 阳性表达率亦明显上升。HER-2 作为一类原癌基因, 可在抑制肿瘤细胞凋亡的同时参与破坏乳腺周围正常血管, 上调 VEGF 表达, 促进肿瘤新生血管生成, 从而加速乳腺癌进展。

(下转第 394 页)

- agement of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966.
- [2] HAMILTON L A, COLLINS-YODER A, COLLINS R E. Drug-induced liver injury[J]. *AACN Adv Crit Care*, 2016, 27(4): 430-440.
- [3] BJÖRNSSON E S, BERGMANN O M, BJÖRNSSON H K, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1419-25, 1425. e1; quiz e19-20.
- [4] 杨鸣,李志国,窦豆,等. 中国大陆药物性肝损伤流行病学研究的现状分析[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2020, 30(1): 13-16.
- [5] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *肝脏*, 2015, 31(10): 750-767.
- [6] BÉNICHOU C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. *J Hepatol*, 1990, 11(2): 272-276.
- [7] THE AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY. ACG clinical: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-967.
- [8] 潘晨,沈素. 15336例药物性肝损伤的临床特点分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(9): 43-47.
- [9] SHEN T, LIU Y X, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241.
- [10] 范颖,赵红,谢雯. 中国首部《药物性肝损伤防治指南》解读[J]. *中华全科医师杂志*, 2016, 15(6): 416-420.
- [11] ZHU C W, WANG H N, YUAN J L, et al. Clinical features of drug-induced liver injury: an analysis of 445 cases[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 2(34): 354-358.
- [12] 程遥,王景红,杨洋,等. 基于对药物性肝损伤的药学服务探讨中药临床药师的服务模式[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(12): 1703-1704, 1707.
- [13] WEN M F, LIN S J, YANG Y H, et al. Effects of a national medication education program in Taiwan to change the public's perceptions of the roles and functions of pharmacists[J]. *Patient Educ Couns*, 2007, 65(3): 303-310.
- (此文编辑 朱雯霞)

(上接第 390 页)

综上所述,不同分期乳腺癌患者 TIC 参数、分子生物学标志物阳性表达情况不同,其中 TIC 参数在乳腺癌分期评估中效能显著,提示超声造影技术可作为分子生物学标志物检查的替代手段,为临床乳腺癌病情评估提供依据。

[参考文献]

- [1] VOURTSIS A, BERG W A. Breast density implications and supplemental screening[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(4): 1762-1777.
- [2] 黄胜超,邱璞,陈英毓,等. 真核细胞起始因子 4E 和 Krüppel 样因子 4 在乳腺癌的表达及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(4): 623-625.
- [3] 高杏娜,王宏桥,周茂平,等. 超声造影诊断富血供的涎腺多形性腺瘤与 Warthin 瘤的价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2021, 37(2): 121-124.
- [4] HAGA M, HIRAI T, NAKAI T, et al. Evaluation of background parenchymal enhancement in breast contrast-enhanced ultrasound with Sonoazoid[J]. *J Med Ultrason*, 2020, 47(4): 591-601.
- [5] WILSON S R, LYSHCHIK A, PISCAGLIA F, et al. CEUS LI-RADS: algorithm, implementation, and key differences from CT/MRI[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(1): 127-142.
- [6] 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(2013版)[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(8): 637-684.
- [7] FAHAD U M. Breast cancer: current perspectives on the disease status[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152: 51-64.
- [8] DEPRETTO C, BORELLI A, LIGUORI A, et al. Contrast-enhanced mammography in the evaluation of breast calcifications: preliminary experience[J]. *Tumori*, 2020, 106(6): 491-496.
- [9] YU H, YANG C, JIAN L, et al. Sulfasalazine-induced ferroptosis in breast cancer cells is reduced by the inhibitory effect of estrogen receptor on the transferrin receptor[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(2): 826-838.
- [10] POP L, SUCIU I D, IONESCU O, et al. The dual blockade in the neoadjuvant setting of Her-2 positive early-stage breast cancer[J]. *J Med Life*, 2019, 12(4): 329-331.
- [11] CONSTANTINOU C, PAPADOPOULOS S, KARYDA E, et al. Expression and clinical significance of claudin-7, PDL-1, PTEN, c-Kit, c-Met, c-Myc, ALK, CK5/6, CK17, p53, EGFR, Ki67, p63 in triple-negative breast cancer-a single centre prospective observational study[J]. *In Vivo*, 2018, 32(2): 303-311.
- (此文编辑 朱雯霞)