

• 临床研究 •

基于超声和临床病理特征构建浸润性乳腺癌腋窝淋巴结高负荷的预测模型

吴倩倩, 郑雨欣, 阮彦, 盛燕红, 白奇峰, 刘俊平

【摘要】目的 基于超声和临床病理特征构建浸润性乳腺癌腋窝淋巴结高负荷的预测模型, 指导个体化治疗。**方法** 纳入 2022 年 10 月至 2023 年 10 月浙江省肿瘤医院 319 例确诊为浸润性乳腺癌患者, 以 7:3 的比例随机分成训练组 223 例和验证组 96 例, 收集研究对象的临床指标、超声特征和病理参数。训练组患者根据腋窝淋巴结转移数分为高淋巴结负荷 (HNB, 淋巴结转移数 ≥ 3 枚) 组和非 HNB 组, 分析浸润性乳腺癌腋窝淋巴结高负荷的影响因素, 基于因素因素构建腋窝淋巴结高负荷的预测模型, 并在验证组中进行验证。**结果** 训练组多因素 Logistic 回归分析显示, 病灶最大径、是否平行于皮肤、血流信号 1 级、血流信号 2 级、血流分级 3 级、Luminal B 型、HER-2 过表达型及三阴性型为预测浸润性乳腺癌腋窝淋巴结高负荷的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。预测模型体现良好的区分度, 校准曲线与理想曲线具有较好的吻合度。在验证组中, 预测模型的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.703。**结论** 基于超声特征、临床病理参数构建的预测模型对浸润性乳腺癌腋窝淋巴结高负荷具有较好的预测效能。

【关键词】 浸润性乳腺癌; 淋巴结; 列线图; 超声; 病理; 诊断模型

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.009

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)08-1018-04

全球乳腺癌的发病率不断上升, 已位居女性恶性肿瘤排名第一, 死亡率在所有恶性肿瘤中达 6.9%^[1]。腋窝淋巴结负荷状态对指导乳腺癌的治疗具有重要意义。国内外有关乳腺癌腋窝淋巴结是否转移的研究较多, 美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南建议对于仅 1~2 枚前哨淋巴结阳性的 T1~2 期乳腺癌且行保乳术、术后接受全乳放疗的患者可免于腋窝淋巴结清扫 (ALND)^[2-3], 针对腋窝淋巴结的评估已从是否发生转移重新定向到评估淋巴结转移负荷, 因此腋窝淋巴结高负荷 (转移性淋巴结个数 ≥ 3 枚) 的精准评估有利于治疗方案和术后随访措施的选择, 以及评估化疗或放疗的必要性也是评估预后的一个重要因素^[4]。本研究旨在分析浸润性乳腺癌患者的临床病理参数、病灶超声特征与腋窝淋巴结高负荷的关系, 寻找可能有助于判断腋窝淋巴结高负荷的特征并建立预测模型, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2022 年 10 月至 2023

年 10 月浙江省肿瘤医院确诊为浸润性乳腺癌的患者, 术前均行超声检查, 对临床病理资料和超声图像报告进行评估, 且接受外科手术。排除标准: (1) 病变累及全乳或复发者; (2) 既往接受过新辅助化疗者; (3) 超声图片质量差, 临床资料缺失者。根据外科手术病理的腋窝转移淋巴结数量将患者分成高淋巴结负荷 (HNB 组) (≥ 3 枚淋巴结转移) 和非高淋巴结负荷 (非 HNB 组) (< 3 枚淋巴结转移)。本研究获得浙江省肿瘤医院医学伦理委员会批准, 豁免签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 包括人口统计学数据 (年龄)、绝经与否、乳腺癌血清学指标 (CA125、CA153、CEA、CA724), 病理参数: 分子分型、组织学分级和雄激素受体 (AR)。

1.2.2 超声检查 使用 Esaote Mylab90、LogicE9、PhilipsiU22 和 Toshiba790A 超声诊断仪, 配备 LA523、ML6-15、L12-5 和 PLT-805AT 线阵探头 (频率 5~13 MHz) 完成超声检查。记录每个乳腺病灶的超声图像, 两位具有 5 年以上临床经验的超声医生进行审查。评估乳腺病灶的超声特征: 病灶最长径、病灶位置 (外上象限、外下象限、内上象限、内下象限、乳晕区)、后方回声 (无变化、衰减、增强)、内部

作者单位: 310053 杭州, 浙江中医药大学 (吴倩倩、郑雨欣、阮彦); 绍兴市中心医院医共体总院 (吴倩倩、盛燕红、白奇峰); 浙江省肿瘤医院 (刘俊平)

通信作者: 刘俊平, Email: liujp85@zjcc.org.cn

回声(低回声或不均质回声)、形态(规则或不规则)、边缘(光整或不光整)、钙化(有或无)、高回声晕环(有或无)、方向(与皮肤平行或不平行)、病灶个数(1枚、2枚或多枚)、根据 Adler 分级评估血流情况(0级、1级、2级、3级),如遇意见不一致时,通过邀请第3位高年资超声医师共同商议统一诊断意见。

1.2.3 病理资料 术后标本常规使用甲醛固定,石蜡包埋,苏木精-伊红染色。切片由2名专职病理医师负责,记录病理类型、腋窝淋巴结转移情况、组织学分级及免疫组化结果。根据 Nottingham 组织学分级将肿瘤分级分为3级:I级(高分化)、II级(中分化)、III级(低分化)。本研究分子生物标志物 AR 阳性定义为 $\geq 10\%$ 的肿瘤细胞具有阳性核染色^[5]。根据雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体-2(HER-2)和 Ki-67 生物标志物的状态,将浸润性乳腺癌按照以下标准分5种亚型^[6], (1) Luminal A 型: ER 或 PR 阳性, HER-2 阴性, Ki-67 $< 14\%$; (2) Luminal B 型 HER-2 阴性: ER 或 PR 阳性, HER-2 阴性, Ki-67 $\geq 14\%$; (3) Luminal B 型 HER-2 阳性: ER 或 PR 阳性, HER-2 阳性; (4) HER-2 过表达型: ER 阴性、PR 阴性、HER-2 阳性; (5) 三阴性型: ER、PR 及 HER-2 均为阴性。

1.3 统计方法 采用 R4.2.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;将单因素分析差异有统计学意义 ($P < 0.2$) 的因素纳入多因素 Logistic 回归分析,以确定独立影响腋窝淋巴结高负荷的参数,构建预测模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),选出最佳模型可视化为 Nomogram 图,采用校准曲线评估 Nomogram 图模型预测的准确性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 浸润性乳腺癌腋窝淋巴结高负荷情况 共纳入浸润性乳腺癌 319 例,其中 54 例为高淋巴结负荷,265 例患者为非高淋巴结负荷。以 7:3 的比例随机分成训练组 223 例和验证组 96 例,训练组与验证组相关资料无显著差异。54 例浸润性高淋巴结负荷患

者淋巴结转移个数分别为:3 个 14 例(25.9%)、4 个 8 例(14.8%)、5 个 11 例(20.3%)、6 个 3 例(5.6%)、7 个 5 例(9.3%)、8 个 3 例(5.6%)、9 个 2 例(3.7%)、10 个 3 例(5.6%)、11 个 2 例(3.7%)、12 个 1 例(1.9%)、17 个 1 例(1.9%)、18 个 1 例(1.9%)。

2.2 HNB 组与非 HNB 组临床病理参数及超声特征比较 两组 CA153 表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。两组在病灶最大径、血流信号 1 级、血流信号 2 级、血流信号 3 级及是否平行于皮肤差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 浸润性乳腺癌高淋巴结负荷的影响因素分析 将 $P < 0.20$ 的参数纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示肿瘤最大径、方向是否平行于皮肤、肿块血流、分子分型是浸润性乳腺癌腋窝淋巴结高负荷的影响因素(均 $P < 0.05$),见表 3。基于上述因素构建预测模型,见图 1。

2.4 模型的区分度和校准度 预测模型在训练组和验证组中的校准预测曲线与理想曲线较为吻合,训练组 AUC 为 0.798 (95%CI: 0.718 ~ 0.879),验证组 AUC 为 0.703 (95%CI: 0.575 ~ 0.831),见图 2。

3 讨论

判断浸润性乳腺癌腋窝淋巴结高负荷可以在新辅助化疗和腋窝手术类型的选择方面指导个性化治疗^[7]。目前腋窝淋巴结高负荷的评估主要依靠术后病理和随访,但手术标本的局限性使得术后病理无法发现远处转移,而随访在诊断浸润性乳腺癌复发和转移方面存在严重的滞后性,故术前评估浸润性乳腺癌腋窝淋巴结高负荷是最佳解决途径。

临床普遍认为腋窝淋巴结的转移主要取决于乳腺癌原始的生物学行为,肿块不平于与皮肤,反应一个肿瘤的生长过程,表明病灶更具侵略性生物行为,更容易出现腋窝淋巴结高负荷^[8-9]。目前已有大量研究证明病灶最大径跟腋窝淋巴结高负荷相关^[3,10],体积较大的乳腺癌,通过淋巴引流转移的概率也更高,与本研究结果一致。既往关于乳腺癌的分子分型相关研究中,非三阴型腋窝高淋巴结负荷概率明显高于三阴型患者^[3,11];HER-2 亚型肿瘤(包括 Luminal B 型 HER-2 阳性和 HER-2 过表达型)有 4 个或更多转移性淋巴结的可能性是 Luminal A 型患者的 2.0 倍^[12]。

表 1 非 HNB 组和 HNB 组临床病理参数比较

组别	非 HNB(<i>n</i> =188)	HNB(<i>n</i> =35)	$\chi^2(\chi)$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	55.6±10.3	56.9±11.5	(0.64)	> 0.05
绝经[例(%)]			0.11	> 0.05
否	40(21.3)	6(17.1)		
是	148(78.7)	29(82.9)		
血清学标志物				
CA125(U/ml)	10.9(8.01, 15.7)	11.0(5.86, 17.5)	[0.22]	> 0.05
CA153(U/ml)	7.8(5.9, 16.2)	16.2(10.8, 16.2)	[3.38]	< 0.05
CA724(U/ml)	2.24(1.50, 7.31)	4.80(1.50, 9.11)	[1.24]	> 0.05
CEA(ng/ml)	1.42(0.76, 2.03)	1.50(1.06, 2.30)	[1.35]	> 0.05
组织学分级[例(%)]			1.11	> 0.05
I 级	14(7.4)	0		
II 级	105(55.9)	20(57.1)		
III 级	69(36.7)	15(42.9)		
AR[例(%)]			0.05	> 0.05
阴性	14(7.4)	3(8.6)		
阳性	174(92.6)	32(91.4)		
分子分型[例(%)]			5.66	> 0.05
Luminal A 型	3(1.6)	3(8.6)		
Luminal B 型	132(70.2)	24(68.6)		
HER-2 过表达型	46(24.5)	7(20.0)		
三阴性型	7(3.7)	1(2.9)		

注: Luminal B 型包括 Luminal B 型 HER-2 阳性和 Luminal B 型 HER-2 阴性, HNB 为高淋巴结负荷, CEA 为癌胚抗原, AR 为雄激素受体

表 2 非 HNB 组和 HNB 组超声特征比较

参数	非 HNB(<i>n</i> =188)	HNB(<i>n</i> =35)	$\chi^2(U)$ 值	<i>P</i> 值
肿瘤最大径(mm)	19.0(15.0, 27.0)	27.0(18.0, 35.0)	(3.11)	< 0.05
血流信号 1 级[例(%)]	84(44.7)	17(48.6)	0.18	< 0.05
血流信号 2 级[例(%)]	29(15.4)	12(34.3)	7.00	< 0.05
血流信号 3 级[例(%)]	7(3.7)	2(5.7)	0.30	> 0.05
有高回声晕环[例(%)]	57(30.3)	19(54.3)	7.54	< 0.05
不平行于皮肤[例(%)]	40(21.3)	14(40.0)	5.64	< 0.05
形态不规则[例(%)]	159(84.6)	34(97.1)	4.00	> 0.05
病灶个数≥3 个[例(%)]	6(3.2)	3(8.6)	2.21	> 0.05

表 3 浸润性乳腺癌高淋巴结负荷的多因素 Logistic 回归分析

参数	OR 值(95%CI)	<i>P</i> 值
病灶最大径(mm)	1.063(1.021 ~ 1.108)	< 0.05
是否平于皮肤	0.193(0.073 ~ 0.488)	< 0.05
血流信号 1 级	3.453(1.107 ~ 13.60)	< 0.05
血流信号 2 级	6.959(1.924 ~ 30.76)	< 0.05
血流信号 3 级	2.969(0.280 ~ 24.66)	> 0.05
Luminal B 型	0.044(0.004 ~ 0.410)	< 0.05
HER-2 过表达型	0.040(0.004 ~ 0.405)	< 0.05
三阴性型	0.023(0.000 ~ 0.452)	< 0.05

本研究结果显示病灶最大径、方向是否平行于皮肤、肿块血流信号及分子分型与浸润性乳腺癌腋窝淋巴结高负荷有关,与文献[13-14]报道的年龄、肿瘤形状及肿瘤位置等相关不符,这可能与本研究不同的纳入变量、排除标准及不同的判定方法有关。而

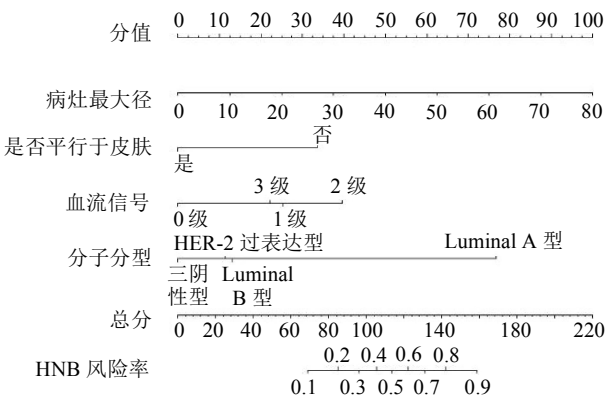
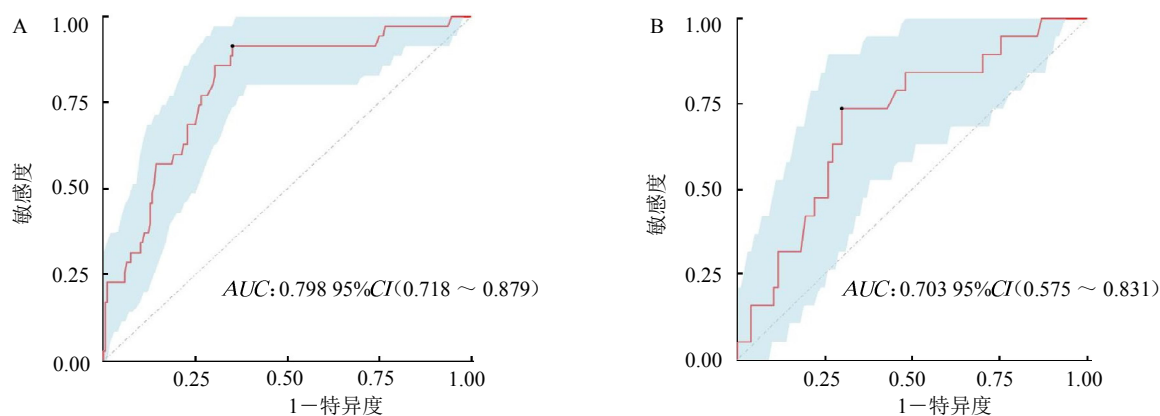


图 1 基于超声特征和穿刺病理的预测模型列线图

病灶最大径、方向是否平行于皮肤、分子分型与既往研究相符。病灶血流信号与乳腺癌腋窝淋巴结转移负荷的研究比较少,相较于良性病变而言,肿瘤的生长、增殖有赖于新生血管形成,其血流丰富程度可提



注: HNB 为高淋巴结负荷

图 2 预测模型在训练组(A)和验证组(B)预测浸润性乳腺癌 HNB 的 ROC 曲线

示肿瘤恶性程度,而肿瘤恶性程度的提升则伴随着血管数量的增加与血流供应的增多^[15]。

本研究的局限性:(1)对乳腺肿块超声特征的评估基于存储的静止图片的回顾性审查,可能导致信息的遗漏和偏差。(2)本研究不适用于非浸润性乳腺癌、复发或巨大肿瘤及新辅助化疗后患者,存在选择偏倚。(3)病灶血流信号由于与检查机器的敏感性、操作者的手法的差异,导致评分的不完全一致。(4)AUC 未达理想预期值,后续可增加样本量进行延续性研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 吴倩倩:数据收集、论文撰写;郑雨欣:数据整理、统计学分析;阮彦:数据收集;盛燕红、白奇峰:论文修改;刘俊平:论文设计、统计学分析、论文修改

参 考 文 献

- [1] 李小钰,黄青,吴雨濛,等. 2022 年全球癌症统计报告的窄谱总结和展望[J]. 肿瘤防治研究,2024,51(5):307-312.
- [2] BEVERS T B, NIELL B L, BAKER J L, et al. NCCN Guidelines® insights: breast cancer screening and diagnosis, version 1.2023[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(9):900-909.
- [3] 罗海愉,朱丽璋,张屿森,等. 术前超声与临床 T1-2 期乳腺癌腋窝淋巴结负荷的相关性分析[J]. 中国超声医学杂志,2021,37(8): 859-861.
- [4] LI J W, TONG Y Y, JIANG Y Z, et al. Clinicopathologic and ultrasound variables associated with a heavy axillary nodal tumor burden in invasive breast carcinoma[J]. J Ultrasound Med, 2019, 38(7): 1747-1755.
- [5] VENEMA C M, BENSE R D, STEENBRUGGEN T G, et al. Consideration of breast cancer subtype in targeting the androgen receptor[J]. Pharmacol Ther, 2019, 200: 135-147.
- [6] CSERNI G. Histological type and typing of breast carcinomas and

the WHO classification changes over time[J]. Pathologica, 2020, 112(1): 25-41.

- [7] KIM W H, KIM H J, LEE S M, et al. Prediction of high nodal burden with ultrasound and magnetic resonance imaging in clinically node-negative breast cancer patients[J]. Cancer Imaging, 2019, 19(1):4.
- [8] GUO Q, ZHANG L, DI Z, et al. Assessing risk category of breast cancer by ultrasound imaging characteristics[J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(4): 815-824.
- [9] WANG H, ZHAN W, CHEN W, et al. Sonography with vertical orientation feature predicts worse disease outcome in triple negative breast cancer[J]. Breast, 2020, 49: 33-40.
- [10] MERETOJA T J, AUDISIO R A, HEIKKILAP S, et al. International multicenter tool to predict the risk of four or more tumor-positive axillary lymph nodes in breast cancer patients with sentinel node macrometastases[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 138(3): 817-827.
- [11] TARIGHATI E, KEIVAN H, MAHANI H. A review of prognostic and predictive biomarkers in breast cancer[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(1): 1-16.
- [12] WIECHMANN L, SAMPSON M, STEMPER M, et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(10): 2705-2710.
- [13] YANG L, GU Y F, WANG B, et al. A multivariable model of ultrasound and clinicopathological features for predicting axillary nodal burden of breast cancer: Potential to prevent unnecessary axillary lymph node dissection[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 1264.
- [14] ZHANG J, LI X, HUANG R, et al. A nomogram to predict the probability of axillary lymph node metastasis in female patients with breast cancer in China: A nationwide, multicenter, 10-year epidemiological study[J]. Oncotarget, 2017, 8(21): 35311-35325.
- [15] ZHENG X, HUANG Y, LIU Y, et al. Shear-wave elastography of the breast: Added value of a quality map in diagnosis and prediction of the biological characteristics of breast cancer[J]. Korean J Radiol, 2020, 21(2): 172-180.

收稿日期:2024-03-16

(本文编辑:陈志翔)