

# 基于 Logistic 回归建立超声联合细针穿刺评估三阴性乳腺癌淋巴结转移的价值

郑晓珏 赵皓珺 樊珺 李梅

**摘要** **目的** 探讨超声及超声引导下细针穿刺(FNA)细胞学检查在三阴性乳腺癌淋巴结转移术前评估中的应用价值。**方法** 选取经手术病理及穿刺活检证实为三阴性乳腺癌的66例女性患者,根据病理结果分为转移组35例和反应组31例。对两组检出的淋巴结行多切面扫查,观察其形态、大小、长径与短径的比值(L/S)、皮质回声、淋巴门结构、淋巴结皮质厚度及血供情况。对超声或临床可疑的腋窝淋巴结行超声引导下FNA细胞学检查,以手术病理结果为金标准,评价超声及超声引导下FNA细胞学检查对腋窝淋巴结转移的诊断效能。应用Logistic回归分析建立多指标联合诊断三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的数学模型,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析该模型诊断腋窝淋巴结转移的价值。**结果** 转移组L/S $\leq$ 2、淋巴结边缘形态不规则、淋巴结内部低回声、淋巴门缺失及混合型血流分布的比例均显著高于反应组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。超声诊断三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的敏感性、特异性分别为68.57%、64.52%;超声引导下FNA细胞学检查诊断三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的敏感性、特异性分别为85.71%、83.87%。联合诊断拟合方程为 $\text{Logit}(P) = -5.301 + 2.860 \times \text{穿刺结果} + 3.259 \times \text{淋巴门} + 2.326 \times \text{边缘形态} + 2.081 \times \text{L/S}$ 。ROC曲线分析显示联合诊断三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的最佳截断值0.510,敏感性88.57%,特异性96.77%,曲线下面积0.959。**结论** FNA细胞学检查联合超声检查指标诊断三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的准确性优于FNA单独诊断,可更好地指导临床进行术前评估。

**关键词** 超声检查;细针穿刺;淋巴结转移;乳腺肿瘤,恶性,三阴性

[中图法分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

## Evaluation on lymph node metastasis by ultrasound combined with biopsy based on Logistic regression for triple-negative breast cancer

ZHENG Xiaojue, ZHAO Haojun, FAN Jun, LI Mei

B Ultrasound Room, Jing'an District of Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

**ABSTRACT Objective** To explore the application value of ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration (FNA) cytology in preoperative evaluation of triple-negative breast cancer lymph node metastasis. **Methods** Sixty-six female patients with triple-negative breast cancer confirmed by surgical pathology and biopsy were enrolled. According to the pathological results, 35 patients were divided into metastasis group and 31 patients were divided into reaction group. Lymph nodes of two groups were detected by ultrasound with multi section scan. Characteristics including the morphology, size, ratio of long diameter to short diameter (L/S), cortical echo, lymphatic portal structure, lymph node cortical thickness and blood supply were observed and analyzed. The diagnostic efficacy of ultrasound and ultrasound-guided FNA for suspected axillary lymph nodes were evaluated taking the postoperative pathology as standard. Logistic regression analysis was used to establish a mathematical model for multi-index combined diagnosis of axillary lymph node metastasis in triple-negative breast cancer, and ROC curve analysis was performed to analyze the value of this model in diagnosis of metastatic lymph nodes. **Results** The proportions of L/S $\leq$ 2, irregular lymph marginal morphology, low lymph node echo, lost lymphatic portal and mixed blood flow distribution in the metastasis group were significantly higher than those in the reaction group, the differences were statistically significant (all  $P<0.05$ ). The diagnostic sensitivity and specificity of ultrasonography for metastatic axillary lymph nodes in triple-

作者单位:200040 上海市,复旦大学附属华山医院静安分院B超室(郑晓珏、赵皓珺、李梅);上海中医药大学附属上海市中西医结合医院B超室(樊珺)

通讯作者:李梅,Email:guby35@qq.com

negative breast cancer were 68.57% and 64.52%, respectively. The sensitivity and specificity of ultrasound-guided FNA for metastatic axillary lymph nodes in triple-negative breast cancer were 85.71% and 83.87%, respectively. The combined fitting equation was  $\text{Logit}(P) = -5.301 + 2.860 \times \text{aspiration result} + 3.259 \times \text{lymphatic portal} + 2.326 \times \text{marginal morphology} + 2.081 \times \text{L/S}$ . ROC analysis showed that the cutoff value was 0.510, the sensitivity was 88.57%, the specificity was 96.77%, and the area under ROC curve was 0.959. **Conclusion** The accuracy of FNA combined with ultrasound in the diagnosis of metastatic lymph nodes is better than FNA individually.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Fine-needle aspiration; Lymph node metastasis; Breast tumor, malignant, triple-negative

三阴性乳腺癌是女性乳腺癌中的特殊类型,患者发病年龄轻,病情隐匿,早期诊断和准确分期十分重要<sup>[1]</sup>。腋窝淋巴结转移可直接影响乳腺癌的分期及治疗方法的选择<sup>[2-3]</sup>。超声可根据淋巴结形态、周围血供等情况对是否发生淋巴结转移做出初步评估;超声引导下淋巴结细针穿刺(fine-needle aspiration, FNA)细胞学检查可提供病理结果,已成为乳腺癌术前评估淋巴结的常用方法之一。本研究以三阴性乳腺癌患者为研究对象,对腋窝淋巴结分别行超声和超声引导下FNA细胞学检查,结果与术后病理比较,并应用Logistic回归分析建立多指标联合诊断三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的数学模型,旨在探讨FNA细胞学检查联合超声指标在三阴性乳腺癌淋巴结转移术前评估中的应用价值。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取2016年8月至2018年9月经我院手术病理证实为三阴性乳腺癌的66例女性患者,年龄30~82岁,平均(51.7±12.6)岁;术前均行超声引导下腋窝淋巴结FNA细胞学检查,病理结果显示乳腺浸润性导管癌61例,浸润性癌2例,原位癌、黏液癌、浸润性小叶癌各1例。66例患者根据病理结果分为转移组35例和反应组31例。纳入标准:①短期内行手术治疗且病理结果保存完整;②术前超声检查资料完整。排除标准:转移癌及其他部位肿瘤患者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者及家属均签署知情同意书。

### 二、仪器与方法

1. 超声检查:使用东芝Aplio 500彩色多普勒超声诊断仪,探头频率7~14 MHz。患者取仰卧位,充分暴露双侧乳腺、腋窝及锁骨上窝,行常规超声扫查,观察乳腺肿块、腋窝及锁骨区,检测有无肿大淋巴结。对检出的淋巴结进行多切面扫查,观察其形态、大小、长径与短径的比值(L/S)、皮质回声、淋巴门结构及淋巴结皮质厚度,彩色多普勒超声观察是否存在穿支血管,并记录淋巴结血流分布情况。

2. FNA细胞学检查:对超声或临床可疑的腋窝淋巴结行超声引导下FNA细胞学检查。患者取仰卧位,双臂上举,充分显示双侧乳房及腋窝,必要时取适当侧位,探头直接接触皮肤,确定靶淋巴结后局部皮肤用碘伏或酒精消毒,采用7号针,接10 ml针筒,抽吸法进行穿刺取材,抽吸动作不少于5次,穿刺针内见少量组织后退出针头,局部按压止血。每个淋巴结至少穿刺2针,穿刺获得细胞组织后立即涂片,95%酒精固定,HE染色后显微镜下镜检。细胞学检查结果为反应性增生或未见明显恶性依据者为阴性,细胞学检查结果为腺癌或可疑者为阳性。

### 三、统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以例表示,行 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验。以手术病理结果为金标准,评价超声及超声引导下FNA细胞学检查对三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断效能。应用Logistic回归分析建立多指标联合诊断三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的数学模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析该模型诊断腋窝淋巴结转移的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、三阴性乳腺癌淋巴结转移的超声特征

35例三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的声像图表现为淋巴结原有结构、层次均被破坏或完全消失,失去正常扁椭圆的形态,体积增大,L/S减小,外形趋圆,边界模糊,部分淋巴结淋巴门消失,中心髓质回声区不清或消失,周围皮质回声区异常增多,淋巴结血流分布紊乱,失去中央型血管分布特征,周边及内部均探及丰富血流信号(图1)。转移组L/S $\leq 2$ 、淋巴结边缘形态不规则、淋巴结内部低回声、淋巴门缺失及混合型血流分布的比例均显著高于反应组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ );两组淋巴结边界不清晰、皮质厚度 $> 0.3$  cm、不均匀分布、钙化及发现穿支血管的比例比较差异均无统计学意义。见表1。

### 二、超声及超声引导下FNA细胞学检查对淋巴结

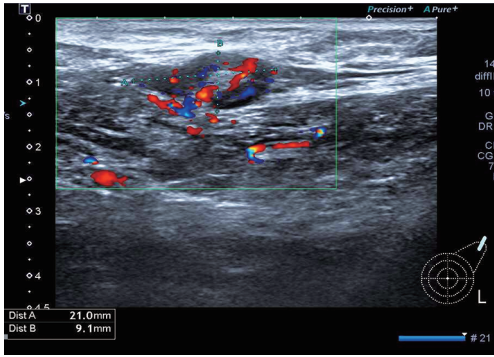


图1 三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的超声图像

转移的诊断价值

以手术病理结果为金标准,超声对三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为68.57%、64.52%、68.57%、64.52%;超声引导下FNA细胞学检查对三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为85.71%、83.87%、85.71%、83.87%。

三、Logistic 回归分析

采用二分类 Logistic 回归评估 L/S、边缘形态、淋巴门、皮质回声及血流分布对腋窝淋巴结转移的影响,结果显示淋巴结皮质回声和血流分布对腋窝淋巴结转移均无明显影响,差异无统计学意义;L/S≤2、边缘

形态不规则和淋巴门缺失对腋窝淋巴结转移存在显著影响(均P<0.05)。进一步分析发现,淋巴结L/S≤2、淋巴结边缘形态不规则、淋巴门缺失的患者相对于L/S>2、淋巴结边缘形态规则及有淋巴门的患者出现淋巴结转移的风险分别增加20.547倍、11.792倍和20.694倍。见表2。应用 Logistic 回归分析建立的联合诊断拟合方程为  $Logit(P) = -5.301 + 2.860 \times \text{穿刺结果} + 3.259 \times \text{淋巴门} + 2.326 \times \text{边缘形态} + 2.081 \times \text{L/S}$ 。

四、ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示联合诊断三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的最佳截断值0.510,敏感性88.57%,特异性96.77%,曲线下面积0.959。见图2。

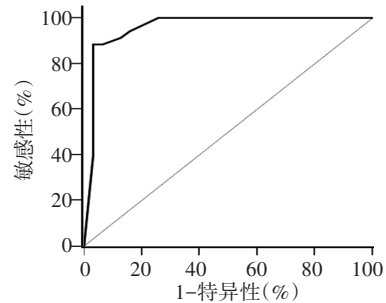


图2 超声与超声引导下FNA细胞学检查联合诊断腋窝淋巴结转移的ROC曲线图

表1 转移组与反应组各项超声指标比较

组别	L/S		形态		边界		皮质回声			分布	
	≤2	>2	不规则	规则	不清晰	清晰	低回声	等回声	高回声	不均匀	均匀
转移组(35)	26	9	29	6	19	16	11	20	4	18	17
反应组(31)	8	23	8	23	15	16	3	27	1	15	16
$\chi^2$ 值	15.469		15.469		0.229		7.198			0.061	
P值	0.000		0.000		0.632		0.027			0.805	

组别	皮质厚度		钙化		淋巴门		穿支血管		血流分布			
	>0.3 cm	≤0.3 cm	有	无	无	有	有	无	淋巴门型	散在型	周边型	混合型
转移组(35)	19	16	4	31	29	6	7	28	4	7	10	14
反应组(31)	14	17	1	30	4	27	2	29	15	9	4	3
$\chi^2$ 值	0.547		-		32.179		-		16.124			
P值	0.459		0.360*		0.000		0.156*		0.001			

\*为 Fisher 精确检验

表2 超声各指标诊断三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的 Logistic 回归分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95%可信区间
L/S(≤2=1, >2=0)	3.023	1.386	4.754	0.029	20.547	1.358~310.997
边缘形态(不规则=1, 规则=0)	2.467	1.094	5.091	0.024	11.792	1.383~100.559
淋巴门(无=1, 有=0)	3.030	1.200	6.372	0.012	20.694	1.969~217.550
血流分布	-	-	5.154	0.161	-	-
散在型	-3.014	1.832	2.706	0.100	0.049	0.001~1.781
周边型	-2.175	1.818	1.432	0.231	0.114	0.003~4.006
混合型	0.489	1.643	0.089	0.766	1.630	0.065~40.786
皮质回声	-	-	4.558	0.102	-	-
低回声	3.121	1.466	4.529	0.033	22.658	1.280~401.201
高回声	2.134	6.985	0.093	0.760	8.446	0.000~7 459 799.788
常数项	-3.667	1.770	4.292	0.038	0.026	-

## 讨 论

腋窝淋巴结是乳腺癌转移的常见部位,其定性诊断对乳腺癌患者的诊断分期、制定治疗方案及随访治疗效果均非常重要。三阴性乳腺癌是指雌激素受体、孕激素受体及人类表皮生长因子受体-2均为阴性的一类乳腺癌,因其分子生物学特性,难以从内分泌及靶向治疗中获益,早期诊断和准确分期尤为重要。超声及超声引导下FNA细胞学检查是目前常用的乳腺癌腋窝淋巴结术前评估方法。超声通过观察腋窝淋巴结的形态结构和血流分布为淋巴结性质的鉴别诊断提供可靠信息。Esen等<sup>[4]</sup>研究表明,腋窝淋巴结L/S及淋巴门改变、皮质不对称增厚及外围血流增多均可能预示乳腺癌腋窝淋巴结转移的发生。本研究对反应组和转移组各项超声指标检查结果进行比较,发现转移组淋巴结L/S $\leq$ 2、边缘形态不规则和淋巴门缺失的发生率均明显高于反应组(均 $P<0.05$ )。分析原因可能是当肿瘤细胞仅局限在淋巴结内部增殖,尚未侵犯淋巴结被膜时,淋巴结形态仍为长椭圆形;随着肿瘤细胞的不断增多,淋巴结逐渐膨胀呈类圆形或圆形,并逐渐导致淋巴门的改变<sup>[5]</sup>。同时,本研究发现,虽然淋巴结皮质不均匀增厚可作为早期识别转移性淋巴结的重要指标,但本研究中两组患者淋巴结皮质不对称增厚的例数差异不明显,提示转移性淋巴结的超声征象较多变,仅凭借单一的转移性淋巴结超声征象来判断淋巴结是否转移非常困难。因此,通过科学的统计学手段进行联合诊断提高诊断准确率非常必要。

FNA细胞学检查是根据病理结果对腋窝淋巴结转移情况进行评估,特异性可得到保障。研究<sup>[6-7]</sup>表明应用FNA细胞学检查评估乳腺癌腋窝淋巴结是否转移具有较高的准确性。本研究对超声及超声引导下FNA细胞学检查结果的准确性进行比较,结果显示超声引导下FNA细胞学检查的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值均明显高于超声检查,提示FNA细胞学检查相较于常规超声检查具有更高的准确性,其结果可以更好地反映腋窝淋巴结的转移状态。FNA细胞学检查评估三阴性乳腺癌腋窝淋巴结转移的准

确性虽高于常规超声检查,但其敏感性和特异性均未达到90%。为了进一步提高评估术前腋窝淋巴结转移状态的准确性,本研究筛选出了对判断转移性淋巴结价值较大的指标L/S、边缘形态和淋巴门状态,将上述指标与FNA进行联合诊断,结果显示当FNA联合L/S、边缘形态和淋巴门状态后其准确率优于FNA单独诊断,说明FNA细胞学检查联合超声指标可提高评估乳腺癌腋窝淋巴结转移的准确性。

综上所述,超声检查指标联合超声引导下FNA细胞学检查诊断腋窝淋巴结转移的准确性优于FNA细胞学检查单独诊断,可更好地指导临床评估三阴性乳腺癌术前腋窝淋巴结转移状态。由于本研究为单中心研究,样本量有限,其是否能够应用于人群仍有待今后进一步研究。

## 参考文献

- [1] Rocha RD, Girardi AR, Pinto RR, et al. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in preoperative staging of axillary lymph nodes in patients with invasive breast cancer[J]. Radiol Bras, 2015, 48(6): 345-352.
- [2] Nathanson SD, Krag D, Kuerer HM, et al. Breast cancer metastasis through the lympho-vascular system[J]. Clin Exp Metastasis, 2018, 35(5-6): 443-454.
- [3] Taylor K, O'Keeffe S, Treece G, et al. Ultrasound elastography as an adjuvant to conventional ultrasound in the preoperative assessment of axillary lymph nodes in suspected breast cancer: a pilot study[J]. Breast Cancer Res, 2011, 66(11): 1064-1071.
- [4] Esen G, Gurses B, Yilmaz MH, et al. Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes[J]. Eur Radiol, 2005, 15(6): 1215-1523.
- [5] Luparia A, Campanino P, Cotti R, et al. Role of axillary ultrasound in the preoperative diagnosis of lymph node metastases in patients affected by breast carcinoma[J]. Radiol Med, 2010, 115(2): 225-237.
- [6] Leenders MW, Broeders M, Croese C, et al. Ultrasound and fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer. To do or not to do?[J]. Breast, 2012, 21(4): 578-583.
- [7] Baruah BP, Goyal A, Young P, et al. Axillary node staging by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in patients with breast cancer[J]. Br J Surg, 2010, 97(5): 680-683.

(收稿日期:2018-12-23)