

· 临床研究 ·

彩色多普勒超声在乳腺小结节鉴别诊断中的价值

谭景胜¹, 王世华¹, 杜文华^{2△}

(1. 重庆市奉节县人民医院超声科 404600; 2. 第三军医大学大坪医院超声科, 重庆 400042)

摘要:目的 探讨彩色多普勒超声对乳腺小结节的鉴别诊断价值。方法 观察 86 例乳腺小结节的二维声像图及彩色多普勒血流的表现, 分析不同性质结节的声像图特征。结果 乳腺恶性结节在纵横径、边界、砂砾样钙化等方面与良性结节比较差异有统计学意义, 恶性结节总的血流显示率 100%, 良性结节总的血流显示率为 32.8%, 恶性结节中 Adler 分级大于 II 级的血流显著高于良性结节 ($P < 0.01$), 且恶性结节的收缩期峰值流速 (PSV)、动脉血流阻力指数 (RI) 值显著高于良性结节 ($P < 0.05$)。结论 对小于 2 cm 的乳腺结节性质的判定主要依据二维超声声像图改变, 彩色血流的分布特点有助于结节性质的鉴别。

关键词: 乳腺肿瘤; 超声检查; 多普勒; 彩色; 诊断; 鉴别

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.33.014

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)33-3496-02

Significance of color doppler ultrasound in the differential diagnosis of small breast nodules

Tan Jingsheng¹, Wang Shihua¹, Du Wenhua^{2△}

(1. Department of Ultrasound, People's Hospital of Fengjie County, Chongqing 404600, China; 2. Department of Ultrasound, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To investigate the significance of color doppler ultrasound in the differential diagnosis of small breast nodules. **Methods** Two dimensional ultrasound imaging characteristics and the color doppler features of small breast nodules of 86 cases were retrospectively analyzed. **Results** There were significant differences between malignant and benign nodules in the ratio of longitudinal and horizontal diameters, boundary and micro-calcifications. The total display rate of blood flow signals was 100% in the malignant nodules and 32.8% in the benign ones. Grading of blood signals according to Adler's method showed that higher than Adler's grading II was remarkably in the malignant nodules ($P < 0.01$), and hemodynamic parameters as PSV and RI were also markedly higher in malignant nodules ($P < 0.05$). **Conclusion** Differential diagnosis for nodules that less than 2 cm was mainly based on two dimensional imaging characteristics, distribution features of blood flow were of helpful to differentiate the nodules.

Key words: breast neoplasms; ultrasonography; doppler; color; diagnosis; differential

近年来,我国乳腺癌的发病率正以年均 3% 的速度增长并成为威胁女性健康的重要因素,乳腺癌的早期诊断是降低患者病死率、提高生存率、改善生存质量的关键。本研究重点观察纵、横径均小于 2.0 cm 的乳腺小结节病灶的二维灰阶图像特征及血管分布特征,探讨乳腺小结节病灶的超声鉴别诊断的形态学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 2 月至 2011 年 10 月收治并手术活检的乳腺小结节患者 86 例,全部为女性,年龄 22~58 岁,平均 (39±11.2) 岁,其中恶性结节 25 例,年龄 27~58 岁,平均 (45±12.7) 岁;良性结节 61 例,年龄 22~51 岁,平均 (38±10.9) 岁。

1.2 方法 采用日本 Alokaα5 彩色多普勒超声仪,线阵探头,频率 5~13 MHz。检查方法:患者仰卧位,充分暴露乳房,仔细观察病灶的形态、大小、边缘、内部回声、有无钙化灶、有无血流信号、血流分布及走行等特征。对病灶内部血流做多点取样,测动脉血流阻力指数 (RI) 和收缩期峰值流速 (PSV) 等多普勒频谱参数。参照 Adler 等^[1] 的方法将病灶血流分级:0 级,无血流信号;I 级,少量血流信号,可见 1~2 处点状血流信号,管径小于 1 mm;II 级,中量血流信号,可见 1 条主要血管,其长度超过病灶半径或几条小血管;III 级,丰富血流,可见 4 条以上血管或血管相互连通,交织成网状。

1.3 统计学处理 用 SPSS11.5 统计软件进行统计分析,计

量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间采用 t 检验;计数资料两组样本比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺结节病理检查结果 25 例恶性结节中浸润性导管癌 8 例,浸润性小叶癌 4 例,乳腺腺泡上皮癌 9 例,导管内原位癌 3 例,黏液癌 1 例(图 1)。61 例良性结节中乳腺纤维腺瘤 29 例(图 2),囊性增生性腺病 17 例,导管内乳头状瘤 11 例,炎性结节 4 例。

表 1 不同性质乳腺结节血流的 Adler 分级[n(%)]

组别	n	0 级	I 级	II 级	III 级
恶性结节	25	1(4.0)	8(32.0)	9(36.0)	7(28.0)
良性结节	61	41(67.2)	17(27.9)	1(1.6)	2(3.3)
χ^2		19.267	33.33	11.928	10.534
P		0.000	0.000	0.000	0.002

表 2 不同性质乳腺结节动脉血流频谱参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PSV(cm/s)	RI
恶性结节	25	15.96±9.47	0.78±0.12
良性结节	61	8.67±8.14*	0.52±0.48*

*: $P < 0.05$, 与恶性结节比较。

表 3 不同性质乳腺结节的灰阶声像图特征比较

组别	n	纵横比	边界		形态		内部回声		砂砾样钙化	
			清晰	不清晰	规则	不规则	均质	不均质	有	无
恶性结节	25	1.12±0.19	4	21	6	19	11	14	16	9
良性结节	61	0.58±0.10*	55*	6*	51	10	43	18	4*	57*

*: P<0.05, 与恶性结节比较。

2.2 不同性质乳腺结节的血流分级与频谱分析 乳腺良、恶性小节点血流的总显示率分别为 32.8%、100.0%，不同性质乳腺结节的 Adler 分级、动脉血液频谱参数见表 1、2。

2.3 不同性质乳腺结节的二维声像图特征比较 见表 3。



图 1 乳腺黏液癌, Adler 分级 I 级

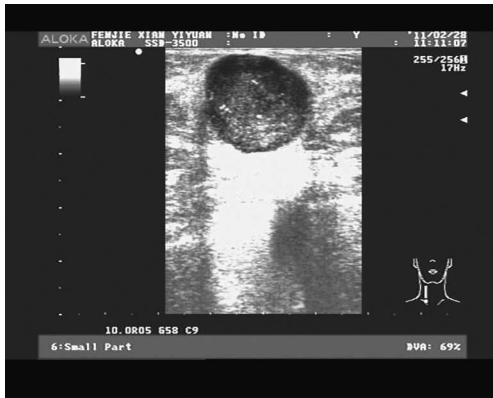


图 2 乳腺纤维腺瘤, 病灶内部可见砂砾样钙化灶

3 讨论

最大内径小于 2 m 乳腺癌通常被称为小乳癌, 由于其尚处于肿瘤生长的早期阶段, 因而其恶性的细胞生物学行为特征在影像图上的改变并不十分明显, 在与良性小节点病变的鉴别诊断中也容易被误诊甚至漏诊。病灶内的血流分布、形态及血流动力学参数等均被认为是鉴别病灶性质的重要依据之一, 文献 [2] 报道, 对大于 2 m 的恶性肿瘤而言, 其血流的检出率为 100%, 约超过 88.2% 为 II~III 级血流, 仅有约 11.8% 是 0~I 级血流; 而对大于 2 cm 的良性肿瘤而言, 其血流的总检出率仅为 60%, 约超过 86.7% 为 0~I 级血流, 仅有约 13.3% 是 II~III 级血流。以 Adler>II 级为临界点对恶性肿瘤诊断的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值分别为 83.3%、77.8%、80.6%、80.0% 和 81.4% [3]。而以 PSV>12 cm/s, RI>0.7 为临界点对恶性肿瘤诊断的敏感性、特异性和准确性则分别是 71.1%、66.5%、68.9% 和 88.9%、48.3%、73.0% [4]。但在小于 2 cm 的恶性结节血流的检出率却报道不

一致。陈海涛等 [4] 在对乳腺小节点超声声像图各种特征予以回归分析后发现, 血流信号 Adler 分级大于 II 级对鉴别乳腺小节点的临床价值低于乳腺腺体浅筋膜及 Cooper 韧带模糊、回声中断、砂砾样钙化等灰阶超声特征。曾红艳等 [5] 报道, 在乳腺小节点良、恶性病变之间 Adler 分级差异无统计学意义, 但血流的形态差异有统计学意义。恶性病变的血流形态表现为增粗、走行扭曲、分布不规则等, 以血流形态改变对恶性病变诊断的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别是 62.2%、96.2%、93.3% 和 75.0%。曹久峰等 [6] 则进一步指出, 以乳腺病变结节的血流峰值速度 PSV>12 cm/s 判别小于 2 cm 的乳腺癌的敏感性为 95.2%, 特异性为 100%, 准确性为 96.6%。本研究中, 良、恶性结节的纵横比、边界及砂砾样钙化等灰阶超声特征比较差异有统计学意义, 血流动力学参数 PSV 和 RI 值比较差异有统计学意义 (P<0.05), 这与文献报道基本一致。但在血流的显示率方面与文献报道有一定偏差 [1], 本研究中, 乳腺良性小节点血流的总显示率为 32.8%, 其中 0~I 级血流的为 95.1%, II~III 级血流的的比例仅占 4.9%, 而恶性结节的总显示率为 100.0%, 其中 0~I 级血流的的比例为 36.0%, II~III 级血流占 64.0%, 组间比较差异有统计学意义 (P<0.01)。有文献指出, 对乳腺肿块的超声诊断不能仅凭血流丰富与否来判定其性质, 也不能仅凭血流的 PSV、RI 的高低来判别, 必须结合二维灰阶声像图特点综合判定 [6,8-9]。血流的分布形态可能对肿瘤性质的判定更有价值 [5,10], Horyath 等 [11] 报道平行性动脉和静脉血流对良性病变的诊断特异性甚至高达 99.3%。

综上所述, 对乳腺小节点的鉴别诊断必须建立在灰阶超声特征的基础上综合判定, 血流的分布及形态特征可能是提高诊断正确率的又一项重要依据。

参考文献:

- [1] Adler DD, Carson PL, Rubin JM, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: Preliminary findings [J]. *Ultrasound Med Biol*, 1990, 16(6): 553-559.
- [2] 王琦, 杨怡. 彩色多普勒超声在乳腺良恶性肿块鉴别诊断上的应用 [J]. *亚太传统医药*, 2010, 6(1): 115-116.
- [3] 刘月洁, 张颖, 傅钰, 等. 彩色多普勒超声鉴别良恶性乳腺肿物的应用 [J]. *中国超声医学杂志*, 2006, 22(6): 420-422.
- [4] 陈海涛, 罗晓茂, 沈若霞, 等. 乳腺小节点超声鉴别诊断的 Logistic 回归分析 [J]. *昆明医学院学报*, 2010, 31(12): 60-65.
- [5] 曾红艳, 赵勇, 曹永政, 等. 小乳癌彩色多普勒超声诊断的影响因素分析 [J]. *中外医学研究*, 2011, 9(1): 46-48.
- [6] 曹久峰, 董宝玮, 陈敏华, 等. 血流速度测定在乳腺肿瘤诊断中的应用 [J]. *中国超声医学杂志*, 1995, 11(5): 370-372.

(下转第 3500 页)

弱^[3]。Lapatinib 对乳腺癌细胞增生的抑制呈浓度依赖性,不同细胞株的 IC₅₀ 不同,在某些乳腺癌细胞株中,IC₅₀ < 0.2 μmol/L 时,Lapatinib 即可发挥作用,显示出强大的抗增殖作用^[4]。有研究显示,Lapatinib 可明显抑制 BT474(HER2 过表达的乳腺癌细胞株^[5])细胞中 p95 的磷酸化及移植瘤的生长^[6],A431 细胞为 EGFR 过表达细胞株^[7]。

在抗肿瘤增殖抑制实验中,设定了相应 DMSO 浓度的阴性对照,以消除 DMSO 对细胞活性的影响,同时将各实验组的 DMSO 浓度控制在 0.1% 以内,以尽量减少对实验的影响。从实验结果中发现,虽然 A431 细胞株的 EGFR 水平都比较高,但 Lapatinib 对 A431 细胞的 IC₅₀ 在 (22.540 0 ± 7.436 8) μmol/L。在文献中报道,Lapatinib 对 EGFR/HER-2 的 IC₅₀ 分别为 10.2 nmol/L 和 9.8 nmol/L^[8],对 A431、BT474、N87 细胞株的 IC₅₀ 小于 1.6 × 10² nmol/L^[2]。Lapatinib 在 BT474、N87 细胞株中的 IC₅₀ 分别为 (5.713 3 ± 4.027 8) nmol/L 和 (45.750 0 ± 8.539 8) nmol/L,均小于 1.6 × 10² nmol/L。提示肿瘤细胞对活性化合物的敏感性可能与 EGFR 表达水平无明显相关性,或者并不仅仅与之相关。经过对 YN33 系列化合物的体外筛选,本研究发现 YN33 系列化合物对 A431、BT474、N87 3 个肿瘤细胞株均表现出不同程度的抑制作用,而且呈明显的量效关系,在所设浓度范围内,其抑制作用随浓度的增加而增强,并从中发现 YN33-5 化合物具有显著的抗肿瘤活性,与初步筛选实验结果相符。

在实验筛选中,发现 YN33-5 化合物的作用与 Lapatinib 相当,但在正常细胞生长抑制实验中发现,YN33-5 化合物对 MRC-5 细胞株的杀伤作用略高于 Lapatinib,差异有统计学意义。由于只选用了一种正常细胞株来检测 YN33-5 化合物对正常细胞的细胞毒作用,还不足以说明 YN33-5 化合物的毒副作用。

综上所述,在本研究中,进行体外初步筛选,发现了 YN33-5 化合物是具有显著抗肿瘤活性的化合物。但对于化合物对肿瘤的治疗效果不能仅仅依靠对肿瘤细胞的抑制作用,还必须确认其能够在复杂的体内环境中抑制肿瘤的生长。本研究只表明了 YN33-5 化合物在体外有显著的抗肿瘤活性,其通过抑制 EGFR 激酶而抑制肿瘤细胞生长的确切机制,需要对其在体内的抗肿瘤活性作进一步的研究。

参考文献:

[1] 谢富华,王润秀,梁念慈.表皮生长因子受体家族信号转

(上接第 3497 页)

- [7] Shen ZY, Hu B, Wu MF. Correlation between blood flow signal of color flow imaging and Nottingham prognostic index in patients with breast carcinoma[J]. Breast Care, 2012, 7(2): 126-130.
- [8] KooK SH, Park HW, Lee YR, et al. Evaluation of solid breast lesions with power Doppler sonography[J]. J Clin Ultrasound, 1999, 27(5): 231-237.
- [9] Cho N, Jang M, Lyou CY, et al. Distinguishing benign from malignant masses at breast US: combined US elas-

导途径与乳腺癌关系的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(11): 1004-1005.

- [2] 陶黎阳,符立梧. EGFR/HER-2 双受体酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(12): 1541-1544.
- [3] Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib(GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells[J]. Cancer Res, 2006, 66(3): 1630-1639.
- [4] Xia W, Mullin RJ, Keith BR, et al. Anti-tumor activity of GW572016; a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of E8GFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways[J]. Oncogene, 2002, 21(41): 6225-6263.
- [5] Evans AH, Pancholi S, Farmer I, et al. EGFR/HER2 inhibitor AEE788 increases ER-mediated transcription in HER2/ER-positive breast cancer cells but functions synergistically with endocrine therapy[J]. Br J Cancer, 2010, 102(8): 1235-1243.
- [6] Xia W, Liu LH, Ho P, et al. Truncated ErbB2 receptor (p95 ErbB2) is regulated by heregulin through heterodimer formation with ErbB3 yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor GW572016 [J]. Oncogene, 2004, 23(3): 646-653.
- [7] Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, et al. Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD1839(Iressa), an epidermal growth factor receptor-selective tyrosine kinase inhibitor [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6: 2053-2063.
- [8] Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW572016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo[J]. Mol Cancer Ther, 2001, 1(2): 85-94.

(收稿日期: 2012-04-04 修回日期: 2012-06-18)

tography and color doppler US-influence on radiologist accuracy[J]. Radiology, 2012, 262(1): 80-90.

- [10] Heijblom M, Klaase JM, van den Engh FM, et al. Imaging tumor vascularization for detection and diagnosis of breast tumor[J]. Invest Radial, 2012, 47(3): 167-174.
- [11] Horvath E, Silva C, Fasce G, et al. Parallel artery and vein: sign of benign nature of breast masses[J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 198(1): 76-82.

(收稿日期: 2012-03-09 修回日期: 2012-07-19)