

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.14.013

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220620.1547.002.html\(2022-06-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220620.1547.002.html(2022-06-21))

超声联合细针穿刺诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移假阴性的多因素分析

朱 樱¹,詹维伟¹,贾晓红¹,姚洁洁¹,周 伟¹,张齐蓉^{2△}

(上海交通大学医学院附属瑞金医院:1. 超声诊断科;2. 乳腺疾病诊治中心 200025)

[摘要] **目的** 分析影响腋窝超声(AUS)联合超声引导下淋巴结细针穿刺细胞学检查(US-FNAC)诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移(ALNM)假阴性的临床、病理及超声影像学因素。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 3 月术前 AUS 阴性或因术前 AUS 有可疑淋巴结而行 US-FNAC 为阴性的 338 例早期乳腺癌患者,以术后淋巴结病理结果为金标准,计算 AUS 联合 US-FNAC 诊断乳腺癌 ALNM 的假阴性率,研究临床、病理及超声影像学因素与假阴性结果的相关性。**结果** AUS 联合 US-FNAC 诊断乳腺癌 ALNM 的假阴性率为 26.6%(90/338)。多因素分析显示,肿瘤大小、淋巴管癌栓和淋巴结超声分类是预测假阴性结果的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 临床病理因素和 AUS 特征可用于预测 AUS 联合 US-FNAC 诊断早期浸润性乳腺癌 ALNM 的假阴性结果。

[关键词] 乳腺肿瘤;淋巴结转移;超声;超声引导下淋巴结细针穿刺活检

[中图分类号] R445.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)14-2397-04

Multiple factors analysis of ultrasonography combined with fine-needle aspiration for diagnosing false negative in axillary lymph node metastasis of breast cancer

ZHU Ying¹,ZHAN Weiwei¹,JIA Xiaohong¹,YAO Jiejie¹,ZHOU Wei¹,ZHANG Qirong^{2△}

(1. Department of Ultrasound Diagnosis;2. Breast Disease Diagnosis and Treatment Center,

Affiliated Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

[Abstract] **Objective** To assess the clinical, pathological and ultrasound imageological factors of axillary ultrasonography (AUS) combined with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology (US-FNAC) for diagnosing the false negative in axillary lymph node metastasis (ALNM) of breast cancer. **Methods** Three-hundred thirty-eight patients with early-stage breast cancers who were preoperative AUS negative or conducted US-FNAC due to suspicious lymph node by AUS from January 2018 to March 2019 were retrospectively analyzed. The postoperative pathological results of lymph node served as the golden standard. The false-negative rate of for AUS combined with US-FNAC in diagnosing ALNM of breast cancer was calculated. Then the correlation between the clinical, pathological and ultrasound imageological factors with the false negative results was investigated. **Results** The false-negative rate of AUS combined with US-FNAC in diagnosing ALNM of breast cancer was 26.6%(90/338). The multivariate analysis showed that the tumor size, lymphatic vessel embolus and lymph node ultrasound types were the independent influencing factors for predicting the false negative results ($P<0.05$). **Conclusion** The clinicopathological factors and AUS characteristics could be used to predict the false negative results of AUS combined with US-FNAC in diagnosing ALNM of early invasive breast cancer.

[Key words] breast neoplasms; lymphatic metastasis; ultrasound; ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology

淋巴结转移是乳腺癌患者判断预后最重要的因素,亦是决定术前新辅助或术后辅助性治疗的重要依据。目前腋窝超声(AUS)是国内外临床术前评估乳腺癌腋窝淋巴结状态首选的诊断方法。超声影像结

合穿刺细胞病理学检查诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移(axillary lymph nodal metastasis, ALNM)的特异度高达 99.5%以上^[1],可有效避免部分淋巴结阳性病例接受不必要的前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLBN),降低 SLBN 的假阴性率,也有研究报道 15%~40% 伴 ALNM 的患者术前影像学检查未检出^[2-4]。本研究旨在探讨术前 AUS 联合超声引导下淋巴结细针穿刺细胞学检查(US-FNAC)诊断乳腺癌 ALNM 的假阴性率,分析各项临床、病理及超声影像学因素与假阴性率的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 3 月在本院住院的早期乳腺癌患者,术前 AUS 阴性或因术前 AUS 有可疑淋巴结而行 US-FNAC 为阴性的患者共 338 例,均为女性,年龄 28~88 岁,平均(56.0±12.3)岁。乳腺肿块直径 4~50 mm,平均(22.0±8.1)mm。排除术前曾有放化疗史、原发肿瘤>50 mm。本研究经本院伦理委员会审批,患者签署知情同意书。

1.2 方法

采用百胜 Mylab 60 彩色超声仪,8~12 MHz 宽频线阵探头。患者取仰卧位,双臂上举略外展,使乳房及腋窝充分暴露,对双乳行常规切面的二维及彩色超声扫查,若发现肿块,则在同侧乳腺沿腋部大血管走行依次仔细寻找超声表现最为可疑的淋巴结。在超声检查所见最为可疑腋窝淋巴结的最大切面观察淋巴结皮质、淋巴门结构及淋巴结血供模式,测量皮质最大厚度及淋巴门宽度。综合评估淋巴结超声特征并分为 4 类^[5]:(1)高度可疑,淋巴门消失或呈偏心狭窄型;(2)中等可疑,皮质最大厚度大于淋巴门宽度,或皮质最大厚度>4 mm,或皮质最大厚度为 3~4 mm 且存在非淋巴门型血流,或皮质不规则增厚且皮质最大厚度>3 mm;(3)低度可疑,皮质均匀增厚,最

大厚度为 3~4 mm;(4)正常,皮质最大厚度≤3 mm。常规超声探及可疑淋巴结(包括低度、中度或高度可疑淋巴结)为超声阳性,其余为超声阴性。

当 AUS 阳性,超声医生即刻对最可疑淋巴结的异常部位在超声引导下采用 10 mL 注射器配 7 号针行穿刺活检,每个淋巴结穿刺 2~3 次。将取材标本细胞学诊断分为 5 类^[6]:取材不充足、良性、非典型可能良性、可疑恶性及恶性。可疑恶性及恶性归为 US-FNAC 阳性,其余归为 US-FNAC 阴性。

术前综合评估 AUS 及 US-FNAC 结果,将常规超声阳性且细胞学检查阳性归为临床腋窝阳性,其余归为临床腋窝阴性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数或率表示。采用 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 淋巴结转移情况

本组 338 例患者均行 SLBN 或腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND),术后石蜡病理证实 90 例患者存在 ALNM,淋巴结转移数目 1~10 个,平均(2.03±1.67)个,其中淋巴结转移数目>3 个患者 14 例(15.6%)。术前 AUS 联合 US-FNAC 诊断假阴性率为 26.6%(90/338)。

2.2 单因素分析

单因素分析显示,假阴性率与肿瘤大小($P = 0.008$)、淋巴管癌栓($P = 0.030$)、肿瘤分子分型($P = 0.004$)和淋巴结超声分类($P < 0.001$)有关,见表 1。AUS 阳性/US-FNAC 阴性患者的假阴性率明显高于术前 AUS 阴性患者($P < 0.05$),但不同可疑程度 AUS 阳性/US-FNAC 阴性患者间假阴性率无明显差异($P > 0.05$),见表 2。

表 1 影响 AUS 联合 US-FNAC 诊断假阴性率 logistic 回归的单因素分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.335	0.283	1.404	1	0.236	1.399	0.803~2.436
肿瘤大小	0.749	0.280	7.146	1	0.008	2.116	1.221~3.664
肿瘤数目	0.818	0.558	2.151	1	0.142	2.265	0.760~6.755
病理类型	-0.696	1.169	0.355	1	0.551	0.498	0.050~4.922
病理分级	-0.303	0.191	2.498	1	0.114	0.739	0.509~1.075
淋巴管癌栓	-1.026	0.474	4.687	1	0.030	0.359	0.142~0.907
肿瘤分子分型	-0.372	0.130	8.245	1	0.004	0.689	0.534~0.889
Ki67 表达	-0.634	0.439	2.085	1	0.149	0.530	0.224~1.254
淋巴结超声分类	-1.214	0.304	15.993	1	<0.001	0.297	0.164~0.538

2.3 多因素分析

多因素分析显示,肿瘤大小($P = 0.001$)、淋巴管

癌栓($P=0.015$)和淋巴结超声分类($P<0.001$)为术前 AUS 联合 US-FNAC 诊断假阴性率的独立影响因素,见表 3。

表 2 AUS 联合 US-FNAC 诊断与 AUS 诊断的关系					
淋巴结 超声分类	pN0 (n)	pN(+) (n)	假阴性率 [% (n/n)]	P^1	P^2
AUS 阴性	162	23	12.4(23/185)		<0.001
AUS 阳性/US-FNAC 阴性	86	67	43.8(67/153)	<0.001	

表 3 影响 AUS 联合 US-FNAC 诊断假阴性率 logistic 回归的多因素分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
肿瘤大小	0.854	0.265	10.396	1	0.001	2.350	1.398~3.951
淋巴管癌栓	-1.069	0.438	5.955	1	0.015	2.912	1.234~6.871
淋巴结超声分类	-1.054	0.276	14.558	1	<0.001	2.869	1.670~4.930
常数项	-2.714	0.431	39.600	1	<0.001	0.066	

3 讨 论

对于乳腺癌患者而言,腋窝淋巴结的转移状态评估对于确定临床分期、制订治疗方案及预后判断至关重要。超声检查是目前临床判断淋巴结转移状态最常见的方法之一,不仅可通过观察淋巴结形态、皮质厚度、有无淋巴门等情况反映淋巴结转移状况,同时具备实时动态监测的能力,能引导穿刺活检获得样本进行细胞学或病理学检查,为后续腋窝手术方案的选择提供依据。

由于 US-FNAC 穿刺指征、穿刺次数、纳入患者 ALNM 负荷等不同,目前关于超声联合 US-FNAC 术前诊断 ALNM 临床价值的报道并不一致^[2-4]。在剔除行新辅助及晚期乳腺癌患者后,本研究纳入了 338 例术前临床腋窝阴性的早期浸润性乳腺癌患者,术前 AUS 联合 US-FNAC 诊断假阴性率为 26.6%。

淋巴结的形态学改变是超声判断淋巴结有无转移的重要途径。研究发现肿瘤细胞最先侵犯腋窝淋巴结皮质部使其过度增殖,逐步生长侵蚀整个淋巴结,使淋巴门逐渐变小至消失。本研究纳入了 185 例 AUS 阴性及 153 例 AUS 阳性/US-FNAC 阴性患者,发现 AUS 阳性/US-FNAC 阴性患者术后淋巴结转移率明显大于 AUS 阴性患者,提示对于存在其他 ALNM 高危因素的 AUS 阳性/US-FNAC 阴性患者可考虑再次行 US-FNAC。有研究发现 US-FNAC 假阴性与淋巴结内转移灶大小密切相关,腋窝淋巴结转移灶 ≥ 5 mm 患者的 US-FNAC 假阴性率明显低于淋巴结转移灶 < 5 mm 的患者^[7]。此外 CHO 等^[8]发现 US-FNAC 的假阴性也可能是由穿刺活检的淋巴结选择错误造成的。他们对 184 例浸润性乳腺癌超声最

续表 2 AUS 联合 US-FNAC 诊断与 AUS 诊断的关系					
淋巴结 超声分类	pN0 (n)	pN(+) (n)	假阴性率 [% (n/n)]	P^1	P^2
轻度可疑	38	27	41.5(27/65)	<0.001	0.130
中度可疑	37	28	43.1(28/65)	<0.001	0.150
高度可疑	11	12	52.2(12/23)	<0.001	
总计	248	90	26.6(90/338)		

pN0:术后病理未发现淋巴结转移;pN(+):术后病理证实淋巴结发生转移; P^1 :与正常组相比; P^2 :与高度可疑组相比。

为可疑的腋窝淋巴结术前行超声引导下淋巴结穿刺定位,并对定位淋巴结及其他腋窝清扫淋巴结分别做病理检查,发现 54 例患者存在腋窝淋巴结转移灶,其中 13 例患者的转移淋巴结并非超声最可疑的淋巴结。因此,再次 US-FNAC 检查时,不仅需增加最可疑淋巴结的穿刺次数,同时需增加穿刺淋巴结数目,以达到降低术前诊断的假阴性率。另外,本研究发现形态学上不同可疑程度患者的淋巴结转移率间并不存在差异,提示淋巴结异常超声表现不仅可由乳腺癌转移引起,亦可由淋巴结反应性增生^[9-10],甚至部分淋巴结两种病理表现可并存。

有研究发现引起 AUS 联合 US-FNAC 诊断假阴性的因素包括:浸润性小叶癌、原发肿瘤体积较大、多灶性及存在淋巴管癌栓^[11-13]。本研究单因素及多因素统计分析结果显示,假阴性率与肿瘤大小($P=0.001$)及淋巴管癌栓($P=0.015$)有关,即当原发乳腺肿瘤最大径 > 2 cm 或存在淋巴管癌栓时,术前 AUS 联合 US-FNAC 诊断假阴性率明显升高,这与相关研究一致^[14-15]。但本研究并没有发现假阴性率与原发肿瘤的病理类型、多灶性有关,这可能是由于本组病例中浸润性小叶癌及多灶性病例数过少造成的。

综上所述,术前 AUS 联合 US-FNAC 是评估浸润性乳腺癌有无 ALNM 的一种可靠的影像学检查方法,其诊断假阴性率与淋巴结超声分类、肿瘤最大径 > 2 cm 及存在淋巴管癌栓有关。对于 AUS 阳性病例规范 US-FNAC 操作流程、增加高危 ALNM 病例穿刺活检次数及穿刺活检淋巴结数目是降低术前 AUS 联合 US-FNAC 诊断假阴性率的有效措施。

参考文献

- [1] BALASUBRAMANIAN I, FLEMING C A, CORRIGAN M A, et al. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(10): 1244-1253.
- [2] HU X, ZHOU X, YANG H, et al. Axillary ultrasound and fine needle aspiration biopsy in the preoperative diagnosis of axillary metastases in early-stage breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8477-8483.
- [3] CLARK D A. Preoperative ultrasound of axillary lymph nodes in patients with breast cancer[J]. *ANZ J Surg*, 2008, 78(4): 307-308.
- [4] ZHANG F, ZHANG J, MENG Q X, et al. Ultrasound combined with fine needle aspiration cytology for the assessment of axillary lymph nodes in patients with early stage breast cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(7): e9855.
- [5] 欧阳清, 李金峰, 范照青, 等. 原发性乳腺癌超声影像异常腋窝淋巴结穿刺病理学检查的临床应用[J]. *中华医学杂志*, 2008, 54(2): 82-84.
- [6] ABE H, SCHACHT D, SENNETT C A, et al. Utility of preoperative ultrasound for predicting pN2 or higher stage axillary lymph node involvement in patients with newly diagnosed breast cancer[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200(3): 696-702.
- [7] KRISHNAMURTHY S, SNEIGE N, BEDI D G, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma[J]. *Cancer*, 2002, 95(5): 982-998.
- [8] CHO N, MOON W K, HAN W, et al. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(6): 1731-1737.
- [9] GARCIA-REYES K, GREENWOOD H I, PRICE E R. Outcomes of ultrasound-guided axillary lymph node sampling in the absence of primary breast cancer[J]. *Clin Imaging*, 2017, 44: 92-96.
- [10] SCHWAB F D, BURGER H, ISENSCHMID M, et al. Suspicious axillary lymph nodes in patients with unremarkable imaging of the breast[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 150(1): 88-91.
- [11] CHOI J S, KIM M J, MOON H J, et al. False-negative results of preoperative axillary ultrasound in patients with invasive breast cancer: correlations with clinicopathologic findings[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(11): 1881-1886.
- [12] JOHNSON S, BROWN S, PORTER G, et al. Staging primary breast cancer. Are there tumour pathological features that correlate with a false-negative axillary ultrasound[J]. *Clin Radiol*, 2011, 66(6): 497-499.
- [13] MERETOJA T J, HEIKKILA P S, MANSFIELD A S, et al. A predictive tool to estimate the risk of axillary metastases in breast cancer patients with negative axillary ultrasound[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(7): 2229-2236.
- [14] GIPPONI M, FREGATTI P, GARLASCHI A, et al. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration cytology in the preoperative staging of axillary node metastasis in breast cancer patients[J]. *Breast*, 2016, 12(30): 146-150.
- [15] AKINCI M, BULUT S P, ERÖZGEN F, et al. Predictive value of fine needle aspiration biopsy of axillary lymph nodes in preoperative breast cancer staging[J]. *Ulus Cerrahi Derg*, 2016, 32(3): 191-196.

(收稿日期: 2021-10-18 修回日期: 2022-02-08)