

· 国家自然科学基金专栏 ·

超声特征联合临床病理指标构建列线图预测 T1 期乳腺癌腋窝淋巴结转移

石丽楠, 曹春莉, 李文肖, 李巧莉, 曹玉文, 李军

【摘要】 目的:建立联合原发病灶超声特征及临床病理指标预测 T1 期乳腺癌腋窝淋巴结转移风险的列线图并验证其临床价值。**方法:**回顾性分析 2016 年 1 月至 2022 年 5 月于石河子大学第一附属医院行手术及腋窝淋巴结清扫的 536 例 T1 期乳腺癌患者的超声资料及临床病理资料。通过单因素和多因素 Logistic 回归分析筛选出独立危险因素并制作列线图模型。运用 ROC 曲线、一致性指数、校准曲线验证列线图模型的区分度和一致性,决策曲线分析评估列线图模型的预测效能并使用 Bootstrap 重采样对模型进行内部验证。**结果:**多因素 Logistic 分析结果显示 T1 期乳腺癌肿块纵横比、Adler 血流分级、T 分期及 HER-2 表达状态是预测腋窝淋巴结转移的危险因素。基于以上 4 个指标构建列线图预测模型,其一致性指数为 0.750(95%CI:0.704~0.796)。校准曲线、临床决策曲线分别提示模型一致性和临床应用效能良好。**结论:**联合原发病灶超声特征及临床病理指标所构建的列线图可有效预测 T1 期乳腺癌患者腋窝淋巴结转移风险,有助于为临床诊断、后期治疗及预后评估提供参考信息。

【关键词】 乳腺肿瘤; 淋巴转移; 超声检查; 列线图

【中图分类号】 R737.9; R733.4; R445.1; R195.1 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2023)10-1248-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.10.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Ultrasound characteristics combined with clinicopathological indicators to construct a nomogram to predict axillary lymph node metastasis in T1 breast cancer SHI Li-nan, CAO Chun-li, LI Wen-xiao, et al. Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832008, China

【Abstract】 Objective: To establish a nomogram for predicting the risk of axillary lymph node metastasis in T1 breast cancer by combining with ultrasound characteristics and clinicopathological indicators of the primary lesions, and to verify its clinical value. **Methods:** The ultrasonographic and clinicopathological data of 536 cases with T1 breast cancer who underwent surgery and axillary lymph node dissection in the First Affiliated Hospital of Shihezi University from January 2016 to May 2022 were analyzed retrospectively. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to identify independent risk factors, which were then used to build a nomogram model. The ROC curve, consistency index, and calibration curve were used to assess the discrimination and consistency of the nomogram model. Decision curve analysis was used to evaluate the predictive performance of the nomogram model, and Bootstrap resampling was used for internal validation of the model. **Results:** The results of multivariate Logistic analysis showed that the aspect ratio, Adler flow grade, T stage and HER-2 expression status of T1 breast cancer mass were the risk factors for predicting axillary lymph node metastasis. A Nomogram was established using the above 4 indicators and it showed a concordance index (C-index) of 0.750 (95%CI:0.704~0.796). The calibration curve and clinical decision curve respectively indicated favourable consistency and clinical utility of the nomogram. **Conclusion:** The nomogram based on ultrasound characteristics and clinicopathological indicators of primary breast cancer lesions can ef-

作者单位: 832008 新疆, 石河子大学第一附属医院(石丽楠、曹春莉、李文肖、李巧莉、李军); 832008 新疆, 国家卫健委中亚高发病防治重点实验室(李军); 832008 新疆, 石河子大学医学院病理学教研室(曹玉文)

作者简介: 石丽楠(1996—), 女, 黑龙江大庆人, 硕士在读, 主要从事腹部及浅表器官的超声诊断。

通讯作者: 李军, E-mail: 1287424798@qq.com

基金项目: 国家自然科学基金(82060318, 81860498, 81560433); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2020-PT330-003); 兵团财政科技计划(2022CB002-04); 兵团科技攻关(2019DB012); 院级青年基金(QN202107, QN202126)资助项目

fectively predict the risk of axillary lymph node metastasis in T1 breast cancer patients, and is helpful for providing reference information for clinical diagnosis, post-treatment and prognosis evaluation.

【Key words】 Breast neoplasms; Lymphatic metastasis; Ultrasonography; Nomograms

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤,其发病率及致死率呈上升趋势^[1]。近年来,随着乳腺癌筛查工作的广泛开展及诊疗技术的不断提升,临床早期乳腺癌检出率也逐年增长。早期乳腺癌患者生存期长,T1期乳腺癌患者5年生存率可高达93.8%,对术后生活质量有较高的要求^[2]。腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN)状态是T1期乳腺癌重要的预后因素,前哨淋巴结活检作为其分期的标准方法,虽可指导术式选择和后续治疗,但仍有并发症及假阴性率高的问题^[3]。而超声作为一种定量、无创的诊断方法,可清晰显示肿块形态学特征而提高诊断、预后和预测的准确性^[4]。本研究拟分析T1期乳腺癌原发肿块超声征象及临床病理学特征与ALN的相关性,明确T1期乳腺癌患者发生ALN转移的重要危险因素并构建列线图预测模型,提高评估ALN状态风险的准确性,以期辅助临床医师选择最佳治疗方案。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性搜集2016年1月至2022年5月于本院经手术病理证实为原发性单发T1期乳腺癌的女性患者536例,其中经病理证实为ALN转移组116例(21.6%)。患者年龄26~83(52.7 ± 10.4)岁,患者均行手术切除且术前未接受过任何治疗,均有完整的术常规超声图像及临床病理资料。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(KJ2020-059-01),所有研究对象均于术前签署知情同意书。

2. 仪器与方法

超声检查及图像分析:采用Philip IU 22、Hitachi VISION Ascendus型超声诊断仪,线阵变频探头L12-5(5~12 MHz)、9L4(4~10 MHz)。患者取仰卧位及侧卧位,充分暴露双乳及腋窝,重点观察病灶区域,记录并存储超声图像特征;并由2名经验丰富的超声医师分别于盲态下回顾性分析纳入患者乳腺肿块的超声图像及报告单,如二者判读结果有分歧时,则通过协商或请教高级职称医师确定分析结果。

图像特征分析包括:肿块最大径、肿瘤位置(内上、内下、外上、外下象限或乳晕区)、纵横比(>1 或 ≤ 1)、内部回声(均匀或不均)、后方回声(衰减、增强或无变化)、形状(规则或不规则)、边界(清晰或不清晰)、边缘(光整、不光整或毛刺)、钙化(无或有)、血流Adler分级(0~I级或II~III级)。Adler血流分级采用Adler

半定量分级法对病灶血管分级,包括:0级,无血流,病灶内及边缘无血流信号;I级,少量血流,见1~2处点状或短棒状血流信号;II级,中量血流,即3~4处点状或1条管壁清晰的长条血流,其长度接近或超过病灶半径;III级,丰富血流,4处以上点状或2条以上管壁清晰的血流^[5]。

临床病理资料分析:记录所有病例术后病理资料,包括患者诊断时年龄、肿瘤分级、组织学分级、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)和Ki-67。其中,肿瘤分期据美国癌症联合会(AJCC)^[6]分期,以病理结果浸润灶最大直径分为:T1a($0.1 \text{ cm} < T \leq 0.5 \text{ cm}$),T1b($0.5 \text{ cm} < T \leq 1.0 \text{ cm}$),T1c($1.0 \text{ cm} < T \leq 2.0 \text{ cm}$);组织学类型据WHO乳腺癌相关标准:I级(高分化)、II级(中分化)、III级(低分化)。

免疫组化结果判定:按阳性细胞所占百分比,ER和PR判断标准为阳性细胞 $>1\%$ 为阳性^[7],Ki-67判断标准为低表达 $\leq 14\%$,高表达 $>14\%$ ^[8]。根据标准评分^[9]将HER-2表达状态分为0、+、++或+++。评分0和+为HER-2阴性,++为HER-2阳性;当免疫组化检测结果为HER-2为++时,需采用荧光原位杂交检测进一步确定HER-2基因扩增状态,扩增为阳性,未扩增则为阴性。

3. 统计学分析

采用SPSS 22.0和R4.1.2软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用独立样本 t 检验进行组间比较;呈非正态分布者以M(P25, P75)表示,采用秩和检验进行两组间比较。计数资料以频数表示,应用 χ^2 检验或Fisher精确检验进行组间比较。以单因素和多因素分析筛选出的独立预测因素为自变量,以ALN状态为因变量构建列线图模型。绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,并计算一致性指数(C-index)以评价列线图的分辨性能。使用rms程序包采用Bootstrap法重复抽样1000次对模型进行内部验证。使用rmda程序包绘制临床决策曲线,用于评价列线图模型的临床净效益。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. T1期乳腺癌ALN转移影响因素分析

单因素分析结果显示乳腺癌原发病灶纵横比、边缘、Adler 血流分级、组织学分级、T 分期及 HER-2 表达状态在 T1 期乳腺癌 ALN 转移组与未转移组间的差异均具有统计学意义($P<0.05$,表 1)。

表 1 T1 期乳腺癌患者 ALN 转移单因素分析

影响因素	淋巴结阳性	淋巴结阴性	Z/ χ^2	P
肿块最大径	1.5(1.3,1.8)	1.5(1.1,1.8)	0.913	0.361
肿瘤位置			3.196	0.526
内上	22	86		
内下	8	18		
外上	54	222		
外下	20	61		
乳晕区	12	33		
纵横比			4.467	0.035
>1	25	57		
≤ 1	91	363		
内部回声			0.828	0.363
均匀	3	4		
不均匀	113	416		
后方回声			1.847	0.397
衰减	17	45		
增加	13	40		
无变化	86	335		
形态			2.712	0.100
规则	9	17		
不规则	107	403		
边界			3.302	0.069
清晰	32	83		
不清晰	84	337		
边缘			11.189	0.004
光整	2	13		
不光整	62	287		
毛刺	52	120		
钙化			0.644	0.422
无	62	242		
有	54	178		
Adler 血流分级			13.452	0.000
0~Ⅰ级	24	164		
Ⅱ~Ⅲ级	92	256		
年龄			0.704	0.401
<40 岁	11	30		
≥ 40 岁	105	390		
组织学分级			5.067	0.024
1级	12	81		
2~3级	104	339		
T 分期			28.902	0.000
T1a	5	82		
T1b	22	128		
T1c	89	210		
ER			1.105	0.293
阴性	29	126		
阳性	87	294		
PR			1.286	0.257
阴性	37	158		
阳性	79	262		
HER-2			10.241	0.001
阴性	87	366		
阳性	29	54		
Ki-67			3.085	0.079
低表达	32	84		
高表达	84	336		

多因素 Logistic 回归性分析结果显示纵横比 >1 、

Adler 血流Ⅱ~Ⅲ级、T1c 期及 HER-2 表达阳性是 T1 期乳腺癌 ALN 转移的独立危险因素($P<0.05$,表 2)。

表 2 T1 期乳腺癌患者 ALN 转移多因素分析

变量	B	Wald χ^2	OR	95%CI	P
纵横比					
>1			1		
≤ 1	-0.596	2.055	0.551	0.314~0.983	0.040
边缘					
光整			1		
不光整	-0.002	0.003	0.998	0.247~6.731	0.998
毛刺	0.744	0.919	2.104	2.104~0.512	0.358
Adler 血流分级					
0~Ⅰ级			1		
Ⅱ~Ⅲ级	0.925	3.477	2.523	1.518~4.326	0.001
组织学分级					
1级			1		
2~3级	0.676	1.951	1.965	1.028~4.038	0.051
T 分期					
T1a			1		
T1b	1.051	1.993	2.860	1.092~8.982	0.046
T1c	2.011	4.123	7.474	3.149~22.142	0.001
HER-2					
阴性			1		
阳性	0.659	2.333	1.932	1.104~3.348	0.020

2. 列线图预测模型构建与其效能评估

利用肿块纵横比、Adler 血流分级、T 分期及 HER-2 状态 4 个指标建立预测 T1 期乳腺癌 ALN 转移的列线图模型。列线图预测值计算:如某乳腺癌患者超声显示肿物纵横比 >1 、Adler 血流Ⅱ级,病理结果显示该肿块 T 分期为 T1c 期、HER-2 表达阴性,则该患者的总评分为 $30+45+100+0=253$ 分,对应的 ALN 转移风险概率约为 25%(图 1、2)。

该列线图的 C-index 为 0.750(95%CI: 0.704~0.796),具有较好的预测效能;ROC 曲线下面积为 0.750(图 3)。利用 1000 次 Bootstrap 重采样对模型进行内部验证,校准曲线显示实际曲线与 45°理想曲线较为接近,说明列线图模型预测效果与 T1 期乳腺癌 ALN 是否转移的实际情况一致性较好(图 4)。决策曲线分析表明当阈值概率在 0~0.65 之间时,使用该列线图预测 T1 期乳腺癌 ALN 转移风险指导治疗策略有更多的临床价值(图 5)。

讨 论

乳腺癌作为女性恶性肿瘤中发病率最高的疾病,早期发现、诊断及治疗是其重要的防控策略。ALN 状态是 T1 期乳腺癌患者预后的独立危险因素,准确评估早期乳腺癌 ALN 状态对开展个体化治疗和选择合适的手术方式具有重要意义^[2,10]。乳腺肿瘤细胞侵犯 ALN 的是一个动态病理过程,早期转移并不会引起 ALN 大小和结构的实质性改变,进而导致腋窝超声检查的敏感性较低^[11,12]。既往研究表明乳腺癌原发肿块的超声特征与 ALN 转移相关,但基于原发肿块超声特征预测 T1 期乳腺癌 ALN 状态的相关研究鲜见

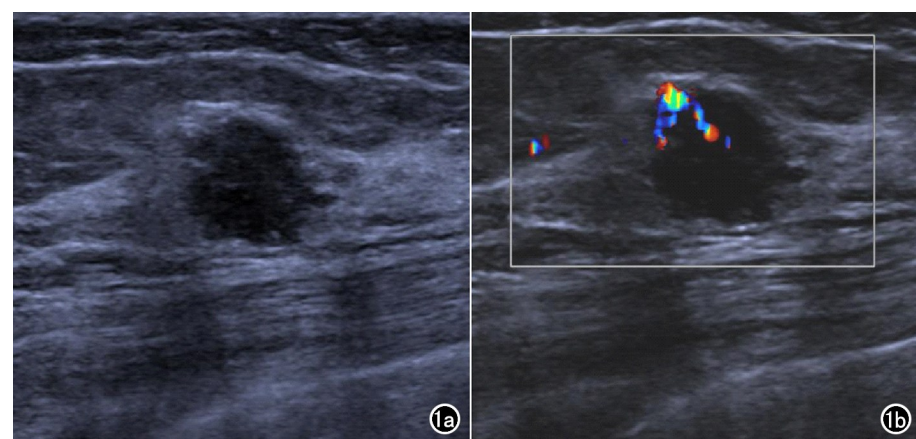


图 1 T1c 期浸润性乳腺癌。a) 肿块纵横比 >1 ; b) Adler 血流分级 II 级。

报导^[13,14]。因此,本研究综合多个临床病理特征和超声图像特征分析影响 T1 期乳腺癌 ALN 转移风险预测的指标。多因素分析结果显示纵横比、Adler 血流分级、T 分期及 Her-2 表达状态是 T1 期乳腺癌 ALN 转移风险的独立预测因素($P<0.05$)。

肿块的形态学改变在一定程度上反映了肿瘤的生物学行为,侵袭性生物学行为会影响着肿瘤细胞的生长、运动和分化。本研究结果发现纵横比 >1 是 T1 期乳腺癌 ALN 转移的独立危险因素,纵横比 >1 的肿块发生 ALN 转移率是纵横比 ≤ 1 的 1.814 倍。乳腺肿块纵横比 >1 这种生长方式是恶性病变的早期表现,侵袭能力较强的肿瘤细胞会向阻力较小的脂肪层和 Cooper 韧带基底部生长浸润,同时通过乳腺组织和间质中的淋巴丛和淋巴网络迁移到 ALN^[15,16]。研究发现乳腺癌原发病灶超声图像中血流分级与 ALN 转移显著相关,血流分级越高,发生 ALN 转移的风险越高,与本研究结果一致^[17]。当乳腺癌肿块迅速增长并发生转移时需要充足血液供给以养分支持,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)会增加肿瘤血管通透性并促进新生血管生成,血流丰富的乳腺癌肿块通常提示其具有较高的侵袭能力并诱发 ALN 转移的可能性较大^[18]。

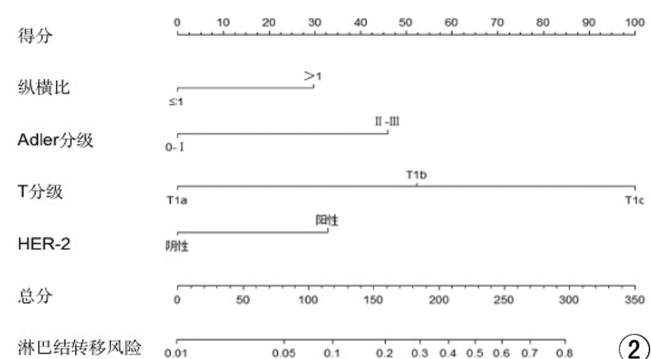


图 2 预测 T1 期乳腺癌患者淋巴结转移列线图。

本研究结果表明 T 分期及 HER-2 表达状态是 T1 期乳腺癌患者 ALN 发生转移的独立危险因素。既往研究表明肿块大小与乳腺癌 ALN 发生转移密切相关,肿块越大越易发生 ALN 转移^[19]。本研究发现即使 T1 期乳腺癌肿块直径 <2 cm, ALN 转移风险仍与肿块直径呈正相关,其中 T1b 乳腺癌 ALN 转移风险是 T1a 的 2.858 倍, T1c 乳腺 ALN 转移风险是 T1a 的 7.463 倍。本研究单因素及多因素分析结果均显示

HER-2 阳性表达患者较 HER-2 阴性表达患者更易发生 ALN,与既往报道一致^[20]。HER-2 是临床常用的治疗及预后相关指标,其通过调节 VEGF 相关信号通路促进肿瘤血管和淋巴管的形成,从而诱发肿瘤细胞逃逸^[21,22]。

本研究纳入了乳腺肿块原发病灶超声图像特征及临床病理特征,并基于多因素分析筛选出的独立预测因素,构建了预测 T1 期乳腺癌 ALN 转移风险的列线图模型。该列线图模型的 C-index 为 0.750 (95% CI: 0.704~0.796)。校准曲线显示预测曲线与理想曲线较为接近,提示该列线图模型中 T1 乳腺癌患者 ALN 转移的实际概率与预测概率具有较好的一致性。决策曲线分析结果表明当阈值概率在 0~0.6 之间时,使用该列线图预测 T1 期乳腺癌 ALN 发生转移的概率以制定治疗决策,相较于对所有患者均进行干预或者均不进行干预有更多的临床益处,该模型可以较为准确地于术前判断 T1 期乳腺癌患者 ALN 转移风险。

精准判断患者疾病发生发展情况能够帮助临床医师对乳腺癌患者进行个体化治疗。近年来列线图作为一种具有临床实用性及简易性的工具,得到了广泛的应用^[23,24]。本研究所建立的列线图模型纳入了超声特征和临床病理指标,通过长短不一的线段表示回归公式中变量的函数关系,将每个数字化处理的危险因素相加得到总评分,获得每个 T1 期乳腺癌患者发生 ALN 转移的风险。其具有预测结果直观化的优点,可辅助临床医师据图形快速地对患者进行 ALN 状态预测,有助于后续治疗及预后判断。

本研究不足:①本研究为回顾性,在选择纳入对象的过程中可能会出现偏倚;②本研究为单中心队列研究,后期研究中需要多中心的样本对模型进行外部验证以评估其准确性及可行性;③近年来超声弹性及超声造影新技术发展迅速,后续拟纳入其相关参数进行综合探讨。

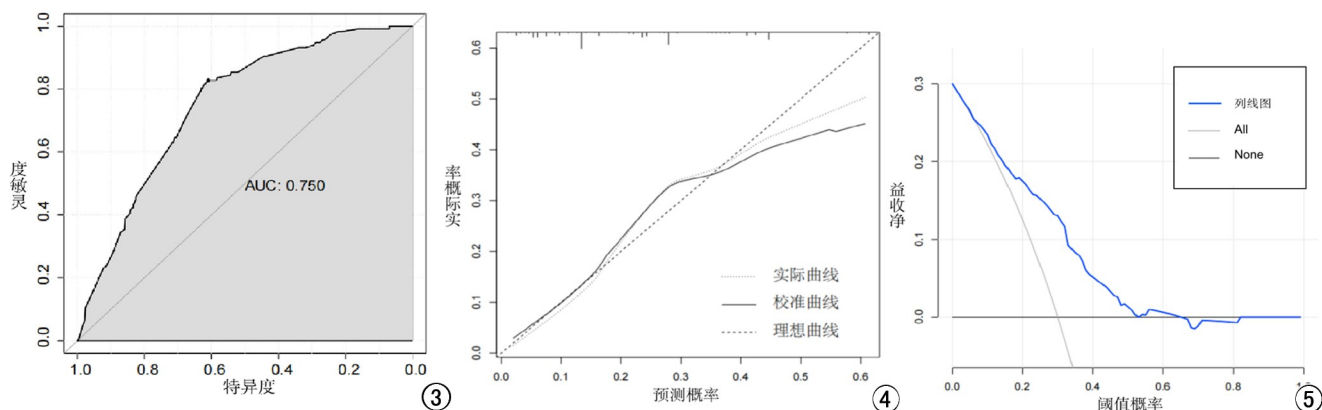


图 3 列线图预测乳腺癌患者 ALN 转移的 ROC 曲线。图 4 列线图预测乳腺癌患者 ALN 转移风险的校准曲线。图 5 列线图的临床决策曲线。

利益冲突情况:所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer Statistics 2020; GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 王文彦, 孟祥志, 李霓, 等. 基于 SEER 数据库回顾性分析 T1 期乳腺癌腋窝淋巴结转移和预后影响因素[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(27): 2152-2158.

[3] Yu Y, Tan Y, Xie C, et al. Development and validation of a preoperative magnetic resonance imaging radiomics-based signature to predict axillary lymph node metastasis and disease-free survival in patients with early-stage breast cancer[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(12): e2028086.

[4] Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, et al. Breast cancer screening and diagnosis, Version 3.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(11): 1362-1389.

[5] 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.

[6] Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth edition of the AJCC cancer staging manual: breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(7): 1783-1785.

[7] Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, et al. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. J Oncol Pract, 2010, 6(4): 195-197.

[8] Kirova YM, Carroll S, Fourquet A, et al. The St gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2017; the point of view of an international panel of experts in radiation oncology[J]. Ann Oncol, 2018, 29(1): 280-281.

[9] 乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)[J]. 中华病理学杂志, 2019, (3): 169-175.

[10] 张玉姣, 宋德领, 王燕飞, 等. 基于乳腺 X 线图像影像组学列线图对乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(1): 48-54.

[11] Choi YJ, Ko EY, Han BK, et al. High-resolution ultrasonographic features of axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer[J]. Breast, 2009, 18(2): 119-122.

[12] Zhou LQ, Wu XL, Huang SY, et al. Lymph node metastasis prediction from Primary breast cancer US images using deep learning[J]. Radiology, 2020, 294(1): 19-28.

[13] 向永涛, 甘兵, 赵亮. 乳腺癌原发灶超声特征与腋窝淋巴结转移的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(10): 1251-1254.

[14] 钟李长, 谷丽萍, 马方, 等. 乳腺癌肿块超声声像图特征与腋窝淋巴结转移的关系[J]. 中国临床研究, 2019, 32(5): 661-663.

[15] 咎星有, 李明, 周卫平, 等. 基于超声 BI-RADS 最大切面及其垂直切面的乳腺肿瘤纵横比价值再探讨[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(11): 1219-1222.

[16] Zhang H, Sui X, Zhou S, et al. Correlation of conventional ultrasound characteristics of breast tumors with axillary lymph node metastasis and Ki-67 expression in patients with breast cancer[J]. J Ultrasound Med, 2019, 38(7): 1833-1840.

[17] 桑田, 张海俊, 曹玉文, 等. Logistic 回归分析乳腺癌常规超声征象与腋窝淋巴结转移的关系[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(8): 1158-1162.

[18] 黄清南, 黄耀, 李明, 等. 血管内皮生长因子(VEGF)高表达和血小板应答蛋白 1(TSP-1)低表达与乳腺癌患者预后相关分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(9): 828-831.

[19] Schwartz RS, Erban JK. Timing of metastasis in breast cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(25): 2486-2488.

[20] Kustic D, Lovasic F, Belac-Lovasic I, et al. Impact of HER2 receptor status on axillary nodal burden in patients with non-luminal A invasive ductal breast carcinoma[J]. Rev Med Chil, 2019, 147(5): 557-567.

[21] Zhu Y, Lv W, Wu H, et al. A preoperative nomogram for predicting the risk of sentinel lymph node metastasis in patients with T1-2N0 breast cancer[J]. Jpn J Radiol, 2022, 40(6): 595-606.

[22] 帅鸽, 郁义星, 董佳, 等. 乳腺 X 线影像组学标签在预测乳腺癌 HER2 表达中的价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(1): 41-47.

[23] Serenari M, Han KH, Ravaioli F, et al. A nomogram based on liver stiffness predicts postoperative complications in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2020, 73(4): 855-862.

[24] 龚娇, 孙恒昌, 胡波. 列线图在肿瘤风险预测和预后评估中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(6): 614-618.