

· 临床研究 ·

超声引导空芯针穿刺活检诊断乳腺癌激素受体状态的价值

张 春 禹 雪 张永辉 付芬芳 张冬洁 谢凌铎 褚福涛 栗 辰 王芹芹 徐 硕 解云涛*

(北京大学国际医院乳腺外科, 北京 102206)

【摘要】 目的 探讨超声引导空芯针穿刺活检 (ultrasound-guided core needle biopsy, US-CNB) 检测乳腺癌激素受体状态的准确性。 **方法** 回顾性分析 2016 年 9 月 ~ 2019 年 4 月 127 例未经过新辅助治疗的 131 个乳腺癌病灶。US-CNB 后 7 ~ 46 d 行乳腺癌手术。对比 US-CNB 和手术切除组织的病理结果, 包括雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)。 **结果** US-CNB 均顺利完成。US-CNB 标本中 ER 阳性、阴性病灶分别为 121 个 (121/131, 92.4%) 和 10 个 (10/131, 7.6%), 术后标本中分别为 120 个 (120/131, 91.6%) 和 11 个 (11/131, 8.4%) (McNemar 检验 $P = 1.000$), 两者诊断一致率为 99.2% (130/131) ($\kappa = 0.948, P = 0.000$)。US-CNB 标本中 PR 阳性、阴性病灶分别为 106 个 (80.9%, 106/131) 和 25 个 (19.1%, 25/131), 术后标本中分别为 106 个 (80.9%, 106/131) 和 25 个 (19.1%, 25/131) (McNemar 检验 $P = 1.000$), 两者诊断一致率为 95.4% (125/131) ($\kappa = 0.852, P = 0.000$)。US-CNB 与手术标本 ER、PR 表达性质均无统计学差异 (McNemar 检验 $P = 1.000$)。在表达比例方面, US-CNB 与手术标本 ER 阳性细胞所占比例差异无统计学意义 [中位数 90% (70% ~ 90%) vs. 90% (80% ~ 90%), Wilcoxon 检验, $Z = -1.804, P = 0.071$]。US-CNB 与手术标本 PR 阳性细胞所占比例差异无统计学意义 [中位数 60% (5% ~ 90%) vs. 60% (5% ~ 90%), Wilcoxon 检验, $Z = -0.592, P = 0.554$]。US-CNB 与手术标本 ER、PR 表达强弱差异无统计学意义 (Wilcoxon 检验, $Z = -0.786, P = 0.432; Z = -1.792, P = 0.073$)。 **结论** US-CNB 可准确评价乳腺癌雌、孕激素受体表达状态, 是术前评估乳腺癌激素受体表达的可靠方法。

【关键词】 超声引导空芯针穿刺活检; 乳腺癌; 雌激素受体; 孕激素受体

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2020)02-0114-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2020.02.006

Diagnostic Value of Ultrasound-guided Core Needle Biopsy for Hormone Receptor States of Breast Cancer Zhang Chun, Yu

Xue, Zhang Yonghui, et al. Department of Breast Surgery, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

Corresponding author: Xie Yuntao, E-mail: xieyuntao@pkuih.edu.cn

【Abstract】 Objective To discuss the accuracy of ultrasound-guided core needle biopsy (US-CNB) in detecting the states of hormone receptors for breast cancer patients. **Methods** We retrospectively analyzed 127 patients with 131 breast cancer lesions without any neoadjuvant treatment between September 2016 and April 2019. Surgery was performed at 7 ~ 46 d after US-CNB. The expression of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) in US-CNB was compared with that of surgical excision. **Results** US-CNB was successfully completed. ER positive lesions of US-CNB were found in 121 lesions (121/131, 92.4%), while ER negative lesions were found in 10 lesions (10/131, 7.6%). For surgical specimen, there were 120 lesions (120/131, 91.6%) and 11 lesions (11/131, 8.4%), respectively. The McNemar test showed no significant difference ($P = 1.000$) and the consistent rate was 99.2% (130/131) ($\kappa = 0.948, P = 0.000$). PR positive lesions of US-CNB were found in 106 lesions (106/131, 80.9%), while PR negative lesions were found in 25 lesions (25/131, 19.1%). For surgical specimen, there were 106 lesions (106/131, 80.9%) and 25 lesions (25/131, 19.1%), respectively. The McNemar test showed no significant difference ($P = 1.000$), and the consistent rate was 95.4% (125/131) ($\kappa = 0.852, P = 0.000$). There were no significant differences in the qualitative expression of ER and PR between US-CNB and surgical specimens. In the aspect of proportion, there was no significant difference for the proportion of ER positive cells between US-CNB and surgical specimens [median, 90% (70% ~ 90%) vs. 90% (80% ~ 90%), Wilcoxon test, $Z = -1.804, P = 0.071$]. Neither was for the proportion of PR positive cells [median, 60% (5% ~

* 通讯作者, E-mail: xieyuntao@pkuih.edu.cn

90%) vs. 60% (5% - 90%), Wilcoxon test, $Z = -0.592$, $P = 0.554$]. For the comparison of intensity of ER and PR, the results showed no significant differences (Wilcoxon test, ER: $Z = -0.786$, $P = 0.432$; PR: $Z = -1.792$, $P = 0.073$). **Conclusions** US-CNB can accurately evaluate the expression characteristics of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. It is a reliable method for preoperative evaluation of the expression status of hormone receptors.

[Key Words] Ultrasound-guided core needle biopsy; Breast cancer; Estrogen receptor; Progesterone receptor

根据 2018 年全球癌症统计数据^[1],乳腺癌是女性发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。我国国家癌症中心公布的数据^[2]表明,乳腺癌是我国女性发病率第一、死亡率第五的恶性肿瘤。乳腺癌的生物标志物雌激素受体 (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, HER2) 的表达情况是制定治疗决策以及指导预后的关键因素。超声引导空芯针穿刺活检 (ultrasound-guided core needle biopsy, US-CNB) 是术前进行乳腺癌病理诊断的常用方法,通过获取部分肿瘤组织以评估肿瘤的生物标记物的表达情况,为新辅助治疗提供依据^[3]。因此,CNB 的诊断准确度至关重要,特别是治疗后无肿瘤残留者,术前生物标志物的评估成为指导后续治疗的唯一依据。本研究选取我科 2016 年 9 月~2019 年 4 月 US-CNB 和手术病理为乳腺癌的 127 例资料,对比病理结果,分析 US-CNB 判断乳腺癌 ER、PR 的准确性。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本组 127 例,均为女性,平均年龄 57 岁 (25~90 岁)。乳腺超声提示共 131 个病灶 (1 例为同侧 3 个病灶,2 例为同侧 2 个病灶),超声测量病灶最大径中位数 1.6 cm (0.6~8.2 cm),其中 0.6~0.9 cm 11 个,1.0~1.9 cm 66 个,2.0~2.9 cm 35 个,3.0~3.9 cm 11 个,4.0~4.9 cm 3 个, ≥ 5 cm 5 个。经 CNB 诊断为浸润性乳腺癌,未经任何新辅助治疗,间隔 7~46 d (中位时间 19 d) 行手术治疗,包括乳腺癌保乳手术 78 例,乳腺癌保乳手术+腋窝淋巴结清扫 7 例,乳腺癌全乳切除术 28 例 (包括多病灶的 3 例),乳腺癌改良根治术 9 例,保留乳头乳晕皮下腺体切除+一期假体植入 5 例。术后病理诊断浸润性导管癌 101 个,浸润性小叶癌 5 个,黏液癌 7 个,浸润性微乳头状癌 3 个,浸润性筛状癌 1 个,小管癌 1 个,混合类型癌 13 个。术后病理分期 I 期 70 例,IIA 期 41 例,IIB 期 12 例,IIIA 期 2 例,IIIC 期 2 例。

1.2 方法

1.2.1 CNB 操作方法 仰卧位,患侧上肢上举过头。常规消毒铺巾,2% 盐酸利多卡因局部浸润麻

醉,采用 14G 巴德穿刺活检枪刺入皮下组织,在超声引导下监视进针方向,当针尖到达肿块边缘时,激发活检枪,2 名医生核对证明穿刺针道穿过肿瘤,图像截屏保存。同法向不同方向穿刺病灶。根据取得的标本量及肉眼外观颜色等决定病灶的穿刺针数,同一病灶至少穿刺 3 针。US-CNB 活检后的标本立即 10% 甲醛液固定,送病理检查。

1.2.2 US-CNB 及手术病理结果分析 根据《乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南》(2015 版)^[4],从 CNB 和手术切除的组织获得样本,通过免疫组织化学染色 (En Vision 法),评估激素受体阳性染色肿瘤细胞占有肿瘤细胞的比例。当 $\geq 1\%$ 的肿瘤细胞核呈现不同程度的着色时,即为阳性。评估阳性肿瘤细胞百分比:对整张切片进行观察并计数阳性染色细胞占有肿瘤细胞的百分比。评估染色强度:肿瘤细胞染色强度分为阴性 (0)、弱阳性 (1+)、中等强度阳性 (2+)、强阳性 (3+)。所有标本的病理诊断均通过 2 名乳腺专科病理医生复核。

1.2.3 统计学分析 采用 SPSS22.0 进行统计学分析。计量资料采用 Shapiro-Wilk 正态性检验,不符合正态分布的计量资料采用配对秩和检验 (Wilcoxon 检验)。计数资料采用 McNemar 检验、 κ 一致性检验、Wilcoxon 检验。 $\kappa > 0.8$ 认为有很好的一致性, κ 介于 0.6~0.8 认为有较好的一致性, κ 介于 0.4~0.6 认为一致性较差, $\kappa < 0.4$ 认为一致性差; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

US-CNB 均顺利完成,未出现血肿、感染、气胸等并发症,穿刺点伤口愈合良好。

US-CNB 与手术标本中 ER 表达情况见表 1,二者 ER 表达性质无统计学差异 (McNemar 检验 $P = 1.000$)。US-CNB 诊断 ER 阳性的敏感度为 100% (120/120),特异度为 90.9% (10/11),阳性预测值为 99.2% (120/121),阴性预测值为 100% (10/10)。US-CNB 与手术诊断的一致率为 99.2% (130/131),US-CNB 与手术标本在诊断 ER 表达性质方面具有很好的一致性 ($\kappa = 0.948$)。

US-CNB 与手术标本中 PR 表达情况见表 1,二者 PR 表达性质无统计学差异 (McNemar 检验 $P =$

1.000)。US-CNB 诊断 PR 的敏感度为 97.2% (103/106),特异度为 88.0% (22/25),阳性预测值为 97.2% (103/106),阴性预测值为 88.0% (22/25)。US-CNB 与手术诊断的一致率为 95.4% (125/131),US-CNB 与手术标本在诊断 PR 表达性质方面具有很好的一致性($\kappa=0.852$)。

表 1 US-CNB 与手术标本 ER、PR 表达性质的比较

US-CNB		手术		一致率	McNemar <i>P</i> 值	κ , <i>P</i> 值
		阳性	阴性			
ER				99.2% (130/131)	1.000	0.948,0.000
	阳性	120	1			
	阴性	0	10			
PR				95.4% (125/131)	1.000	0.852,0.000
	阳性	103	3			
	阴性	3	22			

US-CNB:超声引导空芯针穿刺活检;ER:雌激素受体;PR:孕激素受体

US-CNB 与手术标本中 ER、PR 阳性细胞所占比例经正态性检验均不服从正态分布。US-CNB 与手术标本 ER 阳性细胞所占比例的中位数分别为 90% (70% ~ 90%)、90% (80% ~ 90%),差异无统计学意义(配对秩和检验, $Z=-1.804$, $P=0.071$)。US-CNB 与手术标本 PR 阳性细胞所占比例的中位数均为 60% (5% ~ 90%),差异无统计学意义(配对

秩和检验, $Z=-0.592$, $P=0.554$)。

US-CNB 与手术标本中 ER、PR 表达强度见表 2。二者 ER 表达强度的一致率为 87.0% (114/131),一致性较好($\kappa=0.630$);二者 PR 表达强度的一致率为 81.7% (107/131),一致性较好($\kappa=0.661$)。US-CNB 与手术标本 ER、PR 表达强弱差异无统计学意义($P=0.432$ 、0.073)。

表 2 US-CNB 与手术标本 ER、PR 表达强度的比较

US-CNB		手术				一致率	κ , <i>P</i> 值	<i>Z</i> , <i>P</i> 值
		0	1 +	2 +	3 +			
ER						87.0% (114/131)	0.630,0.000	-0.786,0.432
	0	10	0	0	0			
	1 +	1	4	0	2			
	2 +	0	1	3	8			
	3 +	0	1	4	97			
PR						81.7% (107/131)	0.661,0.000	-1.792,0.073
	0	22	1	1	1			
	1 +	0	4	3	0			
	2 +	1	2	5	1			
	3 +	2	1	11	76			

US-CNB:超声引导空芯针穿刺活检;ER:雌激素受体;PR:孕激素受体

3 讨论

CNB 作为一种微创组织活检方法,改变了乳腺癌的术前诊断方法,创伤小,时间短,并且可以提供恶性肿瘤生物标记物表达特征的信息,得到广泛应用^[5]。与手术切除活检相比,CNB 诊断的准确性是研究的热点。ER、PR 在正常乳腺上皮细胞内均有表达,若肿瘤细胞仍表达 ER、PR,表明其分化程度高,恶性程度低,对内分泌药物治疗有效,预后较好。ER、PR 阴性者,内分泌治疗效果差,需全身化疗。因此,对乳腺癌组织进行 ER 和 PR 检测有助于预测肿瘤对内分泌治疗的反应,对选择治疗方法具有重

要意义。

在定性诊断方面,研究表明,CNB 与手术标本诊断 ER、PR 具有良好的一致性。Meattini 等^[6]的研究表明,CNB 与手术标本诊断 ER 的一致率为 94.1% (95/101) ($\kappa=0.82$),不一致的病变为 3 例 CNB ER(+)、术后 ER(-),3 例 CNB ER(-)、术后 ER(+);PR 一致率为 88.1% (89/101) ($\kappa=0.6$),不一致的病变为 9 例 CNB PR(+)、术后 PR(-),3 例 CNB PR(-)、术后 PR(+)。陈圣等^[7]报道 US-CNB 与术后病理一致率,ER 为 94.7% (178/188) ($\kappa=0.862$),PR 为 93.6% (176/188) ($\kappa=0.866$)。Ough 等^[8]认为,CNB 与手术在诊断

ER 方面存在较好的一致性 ($\kappa = 0.71$), 但诊断 PR 的一致性不能完全满意 ($\kappa < 0.6$)。乳腺癌本身的异质性、肿瘤内部的抗原分布差异是导致 CNB 获得的局部组织与手术完整标本激素受体表达状况差异的主要原因, 且 PR 较 ER 具有更高的异质性, 因此 PR 的一致性略低于 ER^[9-11]。肿瘤直径 > 2 cm、浸润性小叶癌、CNB 的针数 < 3 针等也会影响 CNB 与手术的一致性^[12,13]。本研究 CNB 与手术标本 ER、PR 表达性质无统计学差异, ER 较 PR 一致率略高, 分别为 99.2% (130/131), 95.4% (125/131) ($\kappa > 0.8$), CNB 诊断的准确性良好。

在染色强度方面, 王崇杰等^[14]的研究显示, CNB 与手术在 ER、PR 定性诊断方面以及 PR 的染色强度方面无统计学差异, 但 CNB 标本 ER 表达强度强于术后切除标本。Greer^[15]、Mann^[16]的研究显示, CNB 组织的 ER、PR 染色强度均强于手术标本。在阳性细胞染色比例方面, Robertson 等^[10]的研究表明, CNB 标本 ER 及 PR 的阳性细胞所占比例均高于手术标本 [ER 为 99% vs. 95% ($P = 0.019$), PR 为 70% vs. 60% ($P = 0.023$)]。导致 CNB 标本在染色强度及阳性细胞所占比例方面均强于手术标本的原因是, CNB 组织可以即刻固定, 而手术切除的肿瘤组织存在固定延迟, 从而导致抗原丢失。由于 CNB 组织取材后直接固定, 不存在热缺血 (即术中离断肿瘤血供到标本离体) 与冷缺血 (即标本离体至固定液固定) 的时间间隔, 因此导致 CNB 标本在染色强度及阳性细胞所占比例方面强于手术标本。本研究中, US-CNB 与手术标本的染色强度及染色比例差异均无统计学意义, 这可能与我中心手术标本离体后, 肿瘤组织书面剖开、尽快 (离体后 1 h 内) 充分固定有关, 减少分子标记物丢失, 使手术标本的染色强度及染色比例较 US-CNB 组织无明显降低。

综上, US-CNB 可准确评价乳腺癌 ER、PR 的表达性质、表达强度及表达比例, 是术前评估乳腺癌生物标记物表达状态的可靠方法。

参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6): 394–424.
- 陈万青, 李贺, 孙可欣, 等. 2014 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40 (1): 5–13.
- 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2019 年版). *中国癌症杂志*, 2019, 29 (8): 609–680.
- 《乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南》编写组. 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南. *中华病理学杂志*, 2015, 44 (4): 237–239.
- 张春, 禹雪, 张永辉, 等. 空芯针穿刺活检在乳腺导管内乳头状肿瘤中的诊断价值. *中国微创外科杂志*, 2019, 19 (9): 800–802.
- Meattini I, Bicchieri G, Saieva C, et al. Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative core needle biopsy and surgical specimen on early breast cancer management: Single-institution experience and review of published literature. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43 (4): 642–648.
- 陈圣, 王也, 柳伟伟, 等. 空心针穿刺活检对确定乳腺癌分子亚型的诊断价值. *中华普通外科杂志*, 2017, 32 (1): 49–53.
- Ough M, Velasco J, Hieken TJ. A comparative analysis of core needle biopsy and final excision for breast cancer: histology and marker expression. *Am J Surg*, 2011, 201 (5): 692–694.
- Nakamura R, Yamamoto N, Shiina N, et al. Impact of host and histopathological factors on the discrepancies in estrogen receptor, and progesterone receptor, and HER2 status between core needle biopsy and surgically excised tumors. *Breast*, 2016, 26: 141–147.
- Robertson S, Ronnlund C, de Boniface J, et al. Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174 (3): 795–805.
- Ensani F, Omranipour R, Jahanzad I, et al. The core needle and surgical biopsy concordance to detect estrogen, progesterone, and Her-2 receptors in breast cancer: a comparative study. *Iran J Pathol*, 2017, 12 (3): 202–208.
- Petrau C, Clatot F, Cornic M, et al. Reliability of prognostic and predictive factors evaluated by needle core biopsies of large breast invasive tumors. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144 (4): 555–562.
- Ozdemir A, Voyvoda NK, Gultekin S, et al. Can core biopsy be used instead of surgical biopsy in the diagnosis and prognostic factor analysis of breast carcinoma? *Clin Breast Cancer*, 2007, 7 (10): 791–795.
- 王崇杰, 王建丽, 牟洁, 等. 乳腺癌术前核心针穿刺检测 ER、PR、C-erbB-2、Ki-67 的临床研究. *中国现代普通外科进展*, 2011, 14 (7): 517–520.
- Greer LT, Rosman M, Mylander WC, et al. Does breast tumor heterogeneity necessitate further immunohistochemical staining on surgical specimens? *J Am Coll Surg*, 2013, 216 (2): 239–251.
- Mann GB, Fahey VD, Feleppa F, et al. Reliance on hormone receptor assays of surgical specimens may compromise outcome in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (22): 5148–5154.

(收稿日期: 2019–10–23)

(修回日期: 2019–12–20)

(责任编辑: 王惠群)