

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.17.011

文章编号: 1005-8982(2020)17-0057-05

## 超声 BI-RADS 3 级乳腺小肿块联合 TR 活性检测的应用分析

董小林<sup>1</sup>, 王波<sup>2</sup>

(1. 湖北医药学院附属人民医院 健康管理中心, 湖北 十堰 442000; 2. 湖北医药学院附属东风医院 器官移植乳腺外科, 湖北 十堰 442001)

**摘要:** **目的** 探讨乳腺超声联合硫氧还蛋白还原酶 (TR) 活性检测在提高 BI-RADS 3 级乳腺小肿块恶性病检出的应用价值。**方法** 选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月湖北医药学院附属人民医院健康管理中心乳腺超声检查确诊 BI-RADS 3 级乳腺肿块 (直径  $\leq 2$  cm), 同时 TR 活性检测结果异常, 并行活检的被检者 102 例作为观察组, 同期随机选取未行 TR 活性检测, 仅行活检的被检者 110 例作为对照组。对比分析两组被检者一般资料及术后乳腺恶性病检出率的差异。**结果** 两组在是否绝经、月经初潮年龄、不同活检方法等方面差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。观察组 TR 活性检测结果阳性比例与观察组术后病理阳性比例间具有较好的一致性。观察组术后病理良性病变比例 (92.4%) 与对照组比较 (93.5%), 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。观察组术后病理阳性率 (8.9%) 高于对照组 (1.8%) ( $P < 0.05$ )。**结论** 超声 BI-RADS 3 级乳腺小肿块 ( $\leq 2$  cm) 联合 TR 活性检测, 可筛查出部分潜在高危被检者, 提高乳腺恶性病 (乳腺癌) 的检出率, 值得临床推广、应用。

**关键词:** 乳腺肿瘤; 超声; BI-RADS 3 级; 硫氧还蛋白还原酶活性检测

**中图分类号:** R737.9

**文献标识码:** A

## Application of ultrasound combined with thioredoxin reductase detection in BI-RADS 3 small breast nodules

Xiao-lin Dong<sup>1</sup>, Bo Wang<sup>2</sup>

(1. Department of Physical Examination Center, Affiliated People's Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. Department of Organ Transplantation and Breast Surgery, Affiliated Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442001, China)

**Abstract: Objective** This study investigated the application value of ultrasound combined with thioredoxin reductase detection for the detection of breast malignant lesions in BI-RADS category 3 nodules ( $\leq 2$  cm). **Methods** Physical examiners with ultrasound BI-RADS category 3 nodules ( $\leq 2$  cm) treated in affiliated Dongfeng Hospital from Jan. 2015 to Jan. 2016, including 102 cases underwent breast ultrasound combined with thioredoxin reductase detection (observation group) and 110 cases underwent breast ultrasound only (control group) were collected. All 212 cases were diagnosed by pathological examination to compare the clinical characteristics and the detection rate of malignant lesions between two groups. **Results** There were no significant difference between two groups in menstrual condition, age of menarche and biopsy methods (all  $P > 0.05$ ). The positive rate of thioredoxin reductase detection is positively correlated with the positive rate of pathology for BI-RADS category 3 nodules in observed group. The rate of benign lesions between observed group (92.4%) and control group (93.5%) was no significant difference ( $P > 0.05$ ). The rate of malignant lesions in observed group (8.9%) was obviously higher than the control

收稿日期: 2020-03-10

[通信作者] 王波, E-mail: 376046878@qq.com

group (1.8%) ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The breast ultrasound BI-RADS category 3 nodules ( $\leq 2$  cm) combined with thioredoxin reductase detection is valuable for improving the positive rate of malignant lesions in BI-RADS category 3 breast nodules, which is worthy of clinical application.

**Keywords:** breast neoplasms; ultrasound; BI-RADS category 3; thioredoxin reductase detection

乳腺癌的发病率在全球范围内仍呈上升趋势,对女性的健康造成极大的威胁<sup>[1]</sup>。尽管目前针对乳腺癌的治疗有手术、化疗、放疗、内分泌、靶向治疗等规范化、综合性治疗,但乳腺癌仍是女性因恶性肿瘤死亡的首因。提高乳腺癌治愈率的关键是早期发现,早期治疗。因此,乳腺普查的重要性已被广泛认知,乳腺普查也是女性健康体检的主要内容。由于我国女性的腺体多数为致密型腺体,因此高频彩色多普勒超声(high-frequency color doppler, HCDU)是我国女性乳腺普查的主要影像学检查手段<sup>[2]</sup>。尤其是乳腺影像报告和数据库系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)的制定、发布以来,进一步提高了乳腺超声检查报告的规范性、一致性,被广大的患者及医务工作者认同<sup>[3]</sup>。

目前针对超声 BI-RADS 3 级乳腺肿块( $\leq 2$  cm)的处理,目前无统一规范,临床决策较难<sup>[3]</sup>。如何有效地筛查出超声 BI-RADS 3 级乳腺小肿块高危患者,及时明确诊断、早期治疗,是目前急需解决的问题。硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TR)是细胞中的含硒同型二聚体黄素酶,主要功能是控制多种细胞信号通路中的氧化还原过程,抑制细胞凋亡,促进细胞增殖,与恶性肿瘤的发生、发展、转移及血管生成关系密切。在肺癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌等恶性肿瘤组织及外周血中高表达<sup>[4-5]</sup>。目前,已开发出用于恶性肿瘤筛查、疗效监测的 TR 活性检测试剂盒用于临床<sup>[6]</sup>。本文对乳腺普查发现的超声 BI-RADS 3 级乳腺肿块患者进行联合 TR 活性检测,筛查出部分高危患者进行微创或手术活检,提高术后病理阳性率(乳腺癌的检出率),现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月湖北医药学院附属人民医院健康管理中心乳腺超声检查明确 BI-RADS 3 级乳腺肿块( $\leq 2$  cm),同时 TR 活性检测结果异常,并行活检的被检者 102 例作为观察组,并随机将确诊 BI-RADS 3 级乳腺肿块未行 TR 活性检测,仅行活检的被检者 110 例作为对照组。患者年龄 25 ~ 76 岁,

中位年龄 52 岁;绝经前 121 例,绝经后 91 例;月经初潮年龄 $\leq 13$  岁 107 例,月经初潮年龄 $>13$  岁 105 例;月经周期规律 151 例,月经周期不规律 61 例。所有体检者均为首次发现乳腺肿块,既往无胸部放疗史,无恶性肿瘤家族史。活检方法为 Mammotome 微创活检或手术切除活检,研究经本院医学伦理委员会批准,家属签署知情同意书(No: GYLL20141004201)。

### 1.2 仪器、试剂与检查方法

乳腺超声检查,使用 GE LOGIQ S8 超声诊断仪(美国通用电气中国有限公司),选用频率为 6 ~ 15 MHz 的高频线阵探头。被检者取仰卧位,暴露双乳,以乳头为中心,放射状、叠瓦状有序扫查各个象限。发现肿块时,从多个方向、角度评估肿块的形态、边界、内部回声、有无钙化、血流等指标,严格按照美国放射学会 BI-RADS 分类标准进行分级。TR 活性检测使用凯熙医药武汉股份有限公司 100T 检测试剂盒,操作按照试剂盒说明书进行。乳腺微创活检采用美国强生公司 Mammotome-scm 23K 型微创旋切系统。

### 1.3 TR 活性检测结果判读

参照相关文献<sup>[7-8]</sup>,TR 活性结果 $\leq 4$  u/ml 为正常, $>4$  u/ml 为异常, $\geq 10$  u/ml 提示恶性病变可能,由于观察组患者纳入标准为 TR 活性结果均 $>4$  u/ml,故本研究定义为 TR 活性结果 $\geq 10$  u/ml 为阳性结果。

### 1.4 活检方法

对观察组 32 例,对照组 36 例行微创活检。微创活检术前,再次超声检查明确并行乳腺病灶体表标记定位。常规局部消毒铺巾,用 1% 利多卡因行局部浸润麻醉,取皮肤切口 3 ~ 5 cm,在超声监测下,置微创旋切刀于乳腺病灶深面反复切割、抽吸,至超声探测下病灶完全切除;对观察组 70 例,对照组 74 例行手术切除活检,术前再次超声体表定位,指导肿块准确切除,手术后复查乳腺超声检查,明确肿块被完整切除。微创活检及手术切除标本均送常规病理学检查。

### 1.5 术后病理学结果定义

两组患者术后病理学阳性结果为导管内癌、浸润性癌;术后病理学良性结果为乳腺腺病、乳腺纤维腺瘤、导管内乳头状瘤、导管上皮非典型增生;术后病

理学正常结果为普通型导管或小叶上皮增生。

### 1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计数资料以例或例(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法,采用 Kappa 检验评价两指标间的关系,  $P < 0.05$  为差异用统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

观察组 102 例。绝经前 56 例,绝经后 46 例;月经初潮年龄  $\leq 13$  岁 50 例,月经初潮年龄  $>13$  岁 52 例;月经周期规律 71 例,月经周期不规律 31 例;行微创活检 32 例,行手术切除活检 70 例。对照组 110 例。绝经前 65 例,绝经后 45 例;月经初潮年龄  $\leq 13$  岁

57 例,月经初潮年龄  $>13$  岁 53 例;月经周期规律 80 例,月经周期不规律 30 例;行微创活检 36 例,行手术切除活检 74 例。两组患者在是否绝经、月经初潮年龄、月经周期规律、不同活检方法方面比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

### 2.2 TR 活性检测结果与病理学结果的比较

观察组 102 例超声 BI-RADS 3 级乳腺肿块患者行 TR 活性检测,阳性结果 13 例 ( $\geq 10$  u/ml),阳性率 12.7%。观察组术后病理学阳性结果 9 例(导管内癌 2 例,浸润性癌 7 例),阳性率 8.8%,观察组 TR 活性检测结果阳性比例与观察组术后病理阳性比例间具有较好的一致性 (Kappa 一致性系数 = 0.594,  $P = 0.000$ )。见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较 例

组别	n	月经状态		月经初潮年龄		月经周期规律		活检方法	
		绝经前	绝经后	$\leq 13$ 岁	$>13$ 岁	是	否	微创	手术
观察组	102	56	46	50	52	71	31	32	70
对照组	110	65	45	57	53	80	30	36	74
$\chi^2$ 值		0.379		0.166		0.251		0.045	
P 值		0.358		0.783		0.651		0.883	

表 2 TR 活性检测结果与病理结果的一致性分析 例

TR 活性	病理检查	
	阳性	非阳性
阳性	7	6
非阳性	2	87

### 2.3 两组患者病理学结果的比较

观察组 102 例超声 BI-RADS 3 级乳腺肿块患者,术后病理学结果正常 7 例,术后病理学结果良性 86 例(乳腺腺病 6 例、乳腺纤维腺瘤 68、导管内乳头状瘤 10、导管上皮非典型增生 2 例),术后病理学结果阳性 9 例(导管内癌 2 例,浸润性癌 7 例);对照组 110 例超声 BI-RADS 3 级乳腺肿块患者,术后病理学结果正常 7 例,术后病理学结果良性 101 例,术后病理学结果阳性 2 例(浸润性癌 2 例)。两组术后阳性率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),观察组高于对照组;观察组术后病理学结果良性比例与对照组比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者病理学结果的比较 例 (%)

组别	n	阳性否		良性否	
		阳性	非阳性	正常	良性
观察组	102	9 (8.9)	93 (91.0)	7 (7.5)	86 (92.4)
对照组	110	2 (1.8)	108 (98.0)	7 (6.4)	101 (93.5)
$\chi^2$ 值		5.280		0.084	
P 值		0.029		0.788	

## 3 讨论

目前,在全球范围内,包括中国,乳腺癌的发病率和病死率居女性恶性肿瘤的首位,对女性的健康造成极大的威胁。而提高乳腺癌治愈率的关键是早期发现、早期治疗。随着人们保健意识的提高及乳腺癌普查的推广,越来越多的女性主动进行健康体检,以筛查、排除乳腺癌。由于我国女性的腺体多数为致密性腺体,进行乳腺癌的筛查主要方式为乳腺超声检查<sup>[9]</sup>。既往的乳腺超声描述及诊断缺乏统一标准,给临床决

策的制定造成混杂影响。目前, 广泛推广、使用美国放射学会制定的 BI-RADS 分级标准, 提高乳腺超声描述及诊断的一致性, 为临床决策提供规范和确切的依据。文献报道, 超声 BI-RADS 3 级乳腺肿块, 恶性病变比例 <2%, 以良性病变居多<sup>[10]</sup>。对 BI-RADS 3 级肿块直径 >2 cm, 多数乳腺疾病诊治中心建议短期观察或进行活检治疗。对 BI-RADS 3 级肿块直径 ≤ 2 cm, 目前临床决策较难<sup>[11]</sup>, 不能及时排查出少数可能为乳腺癌患者, 如建议观察, 有延误病情及潜在医疗风险可能, 如建议进行活检, 又难以避免过度治疗的现象<sup>[12]</sup>。

有研究在乳腺乳腺超声基础上, 辅助超声弹性成像及联合乳腺钼靶或乳腺 MR 检查, 以筛查出乳腺癌患者, 但病理阳性率并未显著升高, 可能由于上述检查均采用统一、规范 BI-RADS 分级标准, 对可疑恶性患者, 分级为 BI-RADS 4 级而予以剔除。本研究观察组病理阳性率高于对照组, 可能由于 TR 活性检测的方法及原理与上述检查不同, 加之 TR 可直接作用于机体的氧化还原、细胞增生、DNA 合成等过程, 在各种细胞中广泛表达, 尤其在肿瘤及异常增生细胞及组织中的表达比正常高出 5 倍及以上, 而且能分泌到血浆中被外周血检测发现<sup>[13]</sup>。因此, 通过检测被检者外周血 TR 活性, 可较敏感地筛查出乳腺增生性病变及乳腺良、恶性病变<sup>[14-15]</sup>, 与本研究观察组和对照组病理学结果良性比例相似的结论相一致。观察组病理阳性病变, 以导管内癌为多, 浸润性癌的比例也高于对照组, 可能与导管内癌和浸润性癌同样属于异常增生组织, 外周血 TR 活性较普通型增生更高而易于被检出有关。

本研究针对临床决策较难的 BI-RADS 3 级乳腺肿块患者, 辅助进行 TR 活性检测, 以期为临床决策提供依据。本研究结果显示, 对照组 (未行 TR 活性检测) 患者的病理学结果阳性率与文献报道相仿<sup>[16]</sup>, 但行 TR 活性检测的患者 (观察组) 病理学结果阳性率要高于对照组, 并高于文献报道的 BI-RADS 3 级乳腺肿块的病理阳性率<sup>[17]</sup>, 且 TR 活性检测的结果与病理学检查的结果具有较好的一致性, 说明 TR 活性检测在超声 BI-RADS 3 级乳腺肿块患者中具有一定的临床实践意义。国内外已逐步开展 TR 活性检测在乳腺癌领域的研究应用, 已初步明确提示乳腺癌风险诊断的阈值, 与本研究取 TR 活性检测阳性结果 ≥ 10 u/ml 基本一致<sup>[18-19]</sup>。本研究结果明确, TR 活性检测在乳腺

良、恶性病变的总体检出率高, BI-RADS 3 级乳腺肿块患者乳腺超声联合 TR 活性检测可筛查出部分高危患者, 提高乳腺恶性病的检出率, 可作为乳腺超声等检查的有效补充。由于本研究为单中心、回顾性、小样本研究, 尚需进一步研究对该结论予以明确。

综上所述, 对超声 BI-RADS 3 级乳腺肿块患者, 联合进行 TR 活性检测, 可筛查出部分高危患者, 提高乳腺癌的检出率。TR 活性检测可作为超声 BI-RADS 3 级乳腺肿块的辅助补充检查, 值得临床推广、应用。

#### 参 考 文 献:

- [1] 彭翹, 肖莹. 三维及彩色多普勒超声评估乳腺癌新辅助化疗疗效的价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(35): 78-82.
- [2] 王欣月, 张树华. 乳腺实性结节超声声像图危险因素评分法临床应用价值探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(6): 400-405.
- [3] YU N S, YOUNG K E, HAN B K, et al. Breast imaging reporting and data system category 3 lesions detected on whole-breast Screening Ultrasound[J]. J Breast Cancer, 2016, 19(3): 301-307.
- [4] CHEN G, CHEN Q, ZENG F X, et al. The serum activity of thioredoxin reductases 1 (TrxR1) is correlated with the poor prognosis in EGFR wild-type and ALK negative non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(70): 115270-115279.
- [5] ZHANG W B, ZHENG X U, WANG X H. Oxidative stress measured by thioredoxin reductase level as potential biomarker for prostate cancer[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(9): 2788-2798.
- [6] 罗钰, 马微微, 杨晶, 等. 硫氧还蛋白还原酶活性检测试剂盒在恶性肿瘤辅助诊断中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(13): 1580-1581.
- [7] 赵永利, 彭传真, 李贵新, 等. 硫氧还蛋白还原酶在肺癌治疗中的研究 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23(10): 1163-1165.
- [8] 张文利, 孙开宇, 谭强, 等. 非小细胞肺癌组织硫氧还蛋白还原酶表达及预后分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(18): 1224-1228.
- [9] 王小燕, 贺琰, 凌冰, 等. 乳腺肿块的超声造影特征与病理对照分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(10): 667-671.
- [10] FRANCISCO J, JALES R M, de OLIVEIRA A, et al. Variations in the sonographic measurement techniques of BI-RADS 3 breast masses[J]. J Clin Ultrasound, 2017, 45(5): 252-260.
- [11] MARCON M, FRAUENFELDER T, BECKER A S, et al. First ultrasound diagnosis of BI-RADS 3 lesions in young patients: Can 6-months follow-up be sufficient to assess stability[J]. Eur J Radiol, 2017, 89: 226-233.
- [12] 祝兰华, 杨旭, 邵国安, 等. 70 例超声 BI-RADS 3 级 2 cm 以内乳腺结节的回顾性分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2016(10): 80-83.
- [13] MOLLBRINK A, JAWAD R, VLAMIS-GARDIKAS A, et al. Expression of thioredoxins and glutaredoxins in human hepatocellular carcinoma: correlation to cell proliferation, tumor

- size and metabolic syndrome[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2014, 27(2): 169-183.
- [14] OZTURK Z, GENÇ G E, KUPESİZ A, et al. Thalassemia major patients using iron chelators showed a reduced plasma thioredoxin level and reduced thioredoxin reductase activity, despite elevated oxidative stress[J]. *Free Radic Res*, 2015, 49(3): 309-316.
- [15] YE S F, CHEN X F, YAO Y, et al. Thioredoxin reductase as a novel and efficient plasma biomarker for the detection of non-small cell lung cancer: a large-scale, multicenter study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2652.
- [16] GIULIANI M, RINALDI P, RELLA R, et al. A new risk stratification score for the management of ultrasound-detected B3 breast lesions[J]. *Breast J*, 2018, 24(6): 965-970.
- [17] BEDNAROVA I, LONDERO V, LINDA A, et al. Do clinical and radiologic features help predict malignancy of B3 breast lesions without epithelial atypia (B3a)[J]. *Radiol Med*, 2018, 123(11): 809-817.
- [18] CADENAS C, FRANCKENSTEIN D, SCHMIDT M, et al. Role of thioredoxin reductase 1 and thioredoxin interacting protein in prognosis of breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(3): R44.
- [19] SIDHU J S, SINGH A, GARG N, et al. Carbon dot based, naphthalimide coupled FRET pair for highly selective ratiometric detection of thioredoxin reductase and cancer screening[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(31): 25847-25856.

(张西倩 编辑)

本文引用格式 : 董小林, 王波. 超声 BI-RADS 3 级乳腺小肿块联合 TR 活性检测的应用分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(17): 57-61.