

常规超声联合超声造影及弹性成像对糖尿病性乳腺病诊断价值的探讨

蔡熹,丁炎*,刘波,董吉,朱巧英,周锋盛,吴鹏西

(南京医科大学附属无锡人民医院超声医学科,江苏 无锡 214023)

[摘要] 目的:探讨糖尿病性乳腺病(diabetic mastopathy,DMP)的常规超声、超声造影(CEUS)及弹性成像(UE)图的超声表现,旨在提高超声工作者对该病的认识。方法:回顾分析经病理证实的19例DMP的常规超声、超声造影及弹性成像图特征。结果:19例患者21个病灶术前常规超声诊断均为恶性,根据乳腺超声影像学报告及数据系统(breast imaging reporting and data system-ultrasound, BI-RADS-US)描述的主要恶性征象包括:形态不规则,后方回声衰减,边界不清晰,内部回声不均匀,肿块前方见高回声晕。其中16例为BI-RADS 4级(4a 2例,4b 10例,4c 4例),5例为BI-RADS 5级。彩色多普勒超声显示11个病灶周边可见彩色血流信号,4例病灶内部可见Ⅱ级以下血流信号,17例病灶内部未探及彩色血流信号。有超声造影资料的15例病灶中,以病灶内部见少许造影剂进入(12/15)、强度低于周边正常乳腺组织(13/15)、呈“慢进慢退”(10/15)、未见粗大扭曲血管(13/15)的征象多见。有超声弹性成像资料的17例病灶弹性评分为4分10例,5分7例。结论:术前超声检查难以明确鉴别诊断DMP与乳腺癌,CEUS对DMP具有一定价值,对于疑似乳腺癌的肿块出现病灶内部CEUS见少许造影剂进入,强度低于周边正常乳腺组织、未见粗大扭曲血管时,应与DMP进行鉴别诊断,但是确诊需依靠病理学检查结果。

[关键词] 常规超声;超声造影;弹性成像;糖尿病性乳腺病

[中图分类号] R445.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)04-491-04

doi:10.7655/NYDXBNS20160424

糖尿病性乳腺病(diabetic mastopathy,DMP),也被称为糖尿病硬化性淋巴细胞乳腺小叶炎(diabetic sclerosing lymphocytic lobulitis,DSLL)、纤维性乳腺病(fibrous mastopathy),是一种异常基质纤维化疾病,与长期使用胰岛素治疗密切相关,其临床及影像学诊断易与乳腺癌相混淆^[1-2]。目前,国内外涉及DMP超声诊断的文献较少,多属个案报道^[3-5],本研究回顾性分析19例DMP患者的灰阶超声、超声造影(CEUS)、弹性成像(UE)图特征,旨在提高超声工作者对该疾病的认识。

1 对象和方法

1.1 对象

2008年1月至2015年6月在本院行手术治疗病理证实为DMP的19例患者为研究对象,均为女性,年龄38~75岁,平均(53.2±10.5)岁,患者因体检、无意间扪及乳腺肿块或乳房胀痛而就诊。病程2个月至2年。

1.2 方法

采用Philips Iu22、Logiq E9、Philips IuElite超声诊断仪于术前扫查全部病灶,灰阶超声检查选择仪器预设的乳腺检查条件,发现肿块后,根据病灶的具体情况调整深度、增益、聚焦部位,使图像达最佳,根据乳腺超声影像学报告及数据系统(breast imaging reporting and data system-ultrasound, BI-RADS-US)从以下方面对病灶的超声表现进行评价及分级:肿物数量、大小、形态、边界、内部回声、后方回声、晕、钙化。应用彩色多普勒超声评估病灶周边及内部血流丰富程度。参照BI-RADS-US标准^[6]分类为:1级,未见异常;2级,良性;3级,良性可能性大;4级,可疑恶性(4a:病变需活检但恶性可能性较低;4b中等疑似恶性病灶;4c:进一步怀疑为恶性);5级,恶性可能性大(≥95%)。

采用Philips Iu22的L9-3宽频线阵探头,脉冲反相谐波(pulse inversion harmonic,PIH)造影条件,机械指数(mechanical index,MI)为0.06,选择在肿瘤最佳切面固定探头,静脉弹丸式注射常规配置的超声造影剂SonoVue 5 mL,随后快速注射5 mL生理盐水冲管。造影过程观察连续动态图像2 min,全程图像存于硬盘。

采用静压式弹性成像技术,弹性成像采用实时双幅模式分别显示弹性图和灰阶图。参考弹性成像

[基金项目] 江苏省妇幼健康科研项目(F201567);无锡市卫生计生委妇幼健康科研项目(FYKY201502);无锡市医管中心医学科研重点研究项目(YGZXZ1509);无锡市卫生局妇幼保健适宜技术推广项目(FYTG201401)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:157817553@qq.com

评分标准,根据病灶区显示的不同颜色,获得的弹性图像按照罗葆明^[7]提出的改良 5 分法进行评分,即:1 分:病灶整体或大部分显示绿色;2 分:病灶显示为中心呈蓝色,周边为绿色;3 分:病灶范围内显示为绿色和蓝色所占比例相近;4 分:病灶整体为蓝色或内部伴有少许绿色;5 分:病灶及周围组织均显示为蓝色,内部伴有或不伴有绿色显示。评分 4~5 分者提示组织硬度大而诊断为恶性。

2 结果

19 例患者手术病理共发现 21 个乳腺病灶,其中 2 例为复发,同侧及对侧各 1 例。术前超声检出肿块 21 个,超声检出率 100%。术前超声提示为乳腺癌待排、不除外及可能共 21 个,其中 16 例为 BI-RADS 4 级 (4a 2 例,4b 10 例,4c 4 例),5 例为 BI-RADS 5 级。肿块最大切面直径 18~56 mm,灰阶超声声像图以形态不规则形(20/21)、边界不清晰(21/21)、内部回声不均匀(19/21)、后方回声衰减(20/21)、

肿块前方见高回声晕(20/21)最多见;少数病灶可见钙化(3/21)。彩色多普勒超声显示 11 个病灶周边可见彩色血流信号,血管阻力指数(RI):0.64~0.90。4 例病灶内部可见 II 级以下(稀疏点状或纤细)血流信号,17 例病灶内部未探及彩色血流信号。

15 个病灶进行了 CEUS 检查,以病灶内见少许微泡造影进入(12/15)、强度低于周边正常乳腺组织(13/15)、微泡在病灶内呈“慢进慢退”(10/15)、未见粗大扭曲血管影(13/15)多见。

17 例病灶进行了弹性成像检查,弹性评分 10 例 4 分,7 例 5 分(图 1)。

病理检查,光镜下见成熟淋巴细胞、浆细胞浸润,腺泡及导管上皮层亦可有淋巴细胞浸润。间质明显纤维化透明变,伴有多少不等的上皮样细胞,小血管周围亦可见明显淋巴细胞浸润。小叶内有淋巴浆细胞浸润,小叶内腺管消失,间质毛细血管周围亦有不同程度的淋巴浆细胞浸润(图 2)。免疫组化示:α-SMA(++)~(+++);CD34(-)~(+);Ki-67 <1%。

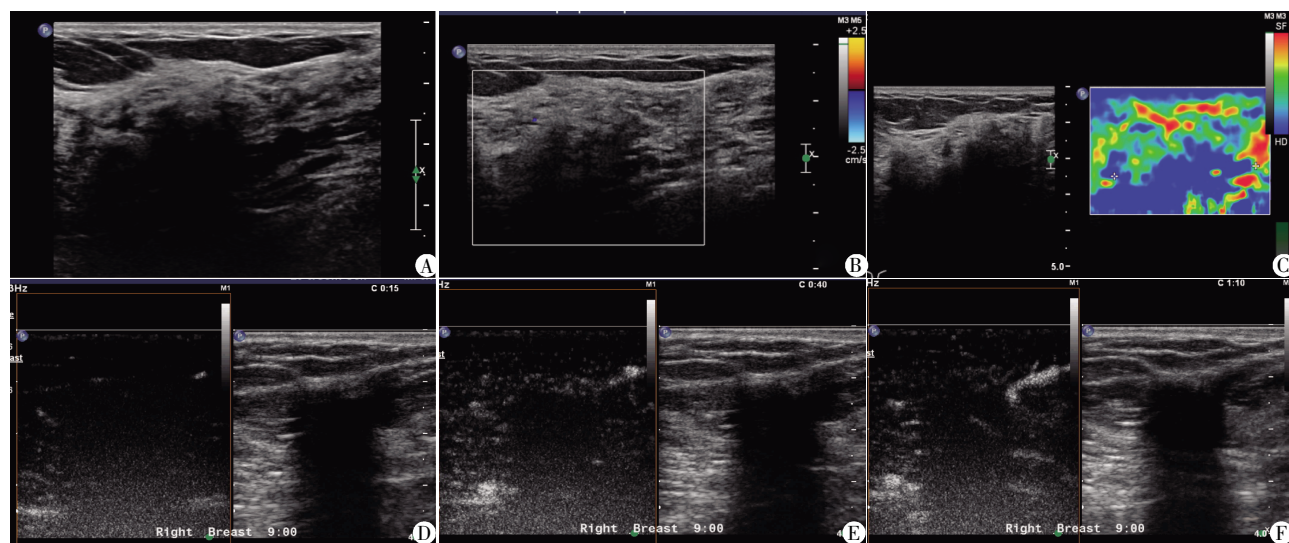


图 1 DMP 超声声像图
A:肿块形态不规则,边界不清晰,肿块前方见高回声晕,内部回声不均匀,后方回声衰减;B:肿块周边见点状彩色血流信号,内部未见彩色血流信号;C:弹性成像见病灶整体为蓝色,周边伴有绿色,评分为 4 分;D:15 s CEUS 显示开始造影剂进入病灶;E:40 s CEUS 见病灶内部有少许造影剂进入,少于周边组织;F:70 s CEUS 见病灶内部有造影剂进入,强度明显低于周边组织,未见粗大扭曲血管影。

图 1 DMP 超声声像图

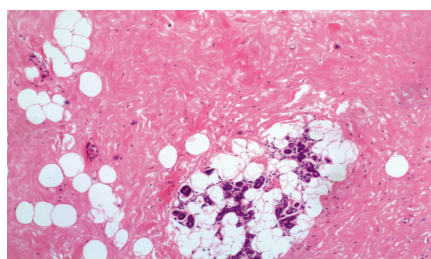


图 2 DMP 病理学改变(HE×40)
乳腺小叶内有淋巴浆细胞浸润,小叶内腺管消失,间质毛细血管周围亦有不同程度的淋巴浆细胞浸润,未见癌组织。

图 2 DMP 病理学改变(HE×40)

3 讨论

DMP 的发病率为 0.06%~3.00%^[1],查询本院病理数据库同期乳腺肿块切除共 2 034 例,其中 DMP 19 例,发病率约 0.9%;16 例(16/19,84.2%)患者有糖尿病病史。文献报道^[3]DMP 患者经手术切除后可以在同侧或对侧乳房的新部位复发,本组中有 2 例患者复发,同侧对侧各 1 例。本组中超声检出率 100%,但误诊率 100%。一方面因为该病少见,超声

工作者认识不足,另一方面该疾病超声影像学征象与乳腺癌难以准确区别,容易混淆。

乳腺病变的组织病理学改变是影像诊断的基础。常规超声诊断乳腺癌的经典征象包括:肿块边界不清晰,强回声晕及后方回声衰减。以往研究^[8]认为这三者形成的病理学改变是因为乳腺癌的实质向周围组织浸润并伴有不同程度的间质反应及肿瘤间质的胶原纤维成分增多,排列紊乱。这三种征象也多存在于DMP中,因此术前超声诊断DMP困难。但笔者认为其病理组织学改变与乳腺癌不同。DMP光镜下见病灶内炎性淋巴细胞广泛浸润,间质明显纤维化透明变,笔者认为这提示病灶内急慢性炎症并存纤维化改变,因病灶中央组织可能存在坏死而呈不均匀的低回声,病灶与周边正常组织交界处则处于不同程度的反复修复增生的病理状态,从而形成DMP在超声图像上边界不清晰。DMP前方出现高回声晕,似恶性肿瘤的浸润性高回声“恶性晕”,但二者本质是不一样的。有研究报道^[9-11]:乳腺癌细胞周围的间质微环境不同于正常的间质微环境,由于细胞外基质、微血管密度增加、炎症细胞浸润从而激活大量的成纤维细胞,这些激活的成纤维细胞,被称为癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)。正常乳腺组织在炎症性病变中,往往伴有纤维形成性反应,出现增生的肌纤维母细胞,相对于CAF,被称为正常肌纤维母细胞(normal fibroblasts, NFs)。二者都是肌纤维细胞,兼有成纤维细胞和平滑肌细胞的特征,光镜下难以区别。笔者认为正是由于DMP病灶内广泛炎症反应后乳腺细胞及腺体组织出现纤维化,形成病灶前方高回声晕、后方片状回声衰减的征象,这与乳腺癌形成的类似超声征象的组织病理学是不同的。本组中彩色多普勒显示病灶内血流稀少,多分布于边缘,原因可能是周边组织修复增生为主,血管通透性增加,血管扩张血流增加。因此,DMP常规超声误诊为癌的概率很高,本组中BI-RADS 4级(4a 2例,4b 10例,4c 4例)16例,BI-RADS 5级5例,超声误诊率高,与相关文献报道一致^[1]。

CEUS能敏感显示乳腺肿块的血供特点和灌注特点。对乳腺病灶良恶性的鉴别主要是通过研究乳腺病灶CEUS的时间-强度曲线获得多项定量评估指标。因本组病例数较少,笔者未进行相关统计,观察DMP病灶动态造影图像,发现以下征象多见:病灶内见少许微泡造影剂进入(12/15)、强度低于周边正常乳腺组织(13/15)、微泡在病灶内呈“慢进慢

退”(10/15)、未见粗大扭曲血管影(13/15)。CEUS与病灶内部微血管密度(MVD)紧密相关,本组中免疫组化示CD34(-)~(+),提示DMP内MVD较低,因此病灶内CEUS见少许微泡进入,强度低于周围组织。文献报道^[12-13]认为“粗大扭曲的血管”可以作为乳腺癌CEUS的一个特征性征象,DMP是良性病灶,未见其征象。董晓秋等^[14]报道非典型乳腺癌与典型乳腺癌的造影模式相似,二者的造影模式均以快进慢退、快进-延迟-慢退为主。而本组中DMP以“慢进慢退”为主要灌注模式。CEUS表现的一些征象对DMP与乳腺癌的鉴别诊断是有帮助的。

有研究报道^[15]乳腺弹性成像代表肌纤维细胞在乳腺肿块内的分布特征,可通过检测 α -SMA得知肌纤维细胞的分布情况。研究认为 α -SMA的表达情况与UE评分呈正相关。DMP中 α -SMA表达(++~+++),呈高表达,因此UE评分高。UE是以“良软恶硬”这一假设作为诊断前提条件,但正如笔者前面所述,DMP由NFs组成,无恶性成分在内,因此UE并不能将DMP及乳腺癌准确鉴别诊断。

综上所述,DMP是一种良性疾病,会复发,但经过组织病理学及蛋白组学证实不是癌前病变。临床应避免不必要的药物及放射治疗。超声工作者认识DMP很重要,可以避免患者重复的乳腺活检及扩大范围的乳腺根治术。当临床上遇到疑似病例时应用多种超声技术探查,并与典型乳腺癌征象对比。本组研究认为CEUS对DMP具有一定鉴别诊断价值,对于疑似乳腺癌的肿块并出现病灶内部CEUS见少许造影剂进入,强度低于周边正常乳腺组织、未见粗大扭曲血管时,DMP应在鉴别诊断之列,但确诊需依靠病理学检查结果。

[参考文献]

- [1] Moschetta M, Telegrafo M, Triggiani V, et al. Diabetic mastopathy: a diagnostic challenge in breast sonography [J]. J Clin Ultrasound, 2015, 43(2): 113-117
- [2] Accurso A, Della Corte GA, Rocco N, et al. Unusual breast lesion mimicking cancer: diabetic mastopathy [J]. Int J Surg, 2014, 12(1): 79-82
- [3] Oshida S, Hayashi K, Habiro T, et al. A case of diabetic mastopathy which was difficult to diagnose [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2012, 39(12): 2021-2023
- [4] Francisco C, Julio C, Fontes AL, et al. Diabetic mastopathy: a case report [J]. Clin Imaging, 2012, 36(6): 829-832
- [5] Zhang YN, Zhong DR, Sun Q, et al. Diabetic mastopathy mimicking breast cancer: two case reports [J]. Clin Breast Cancer, 2011, 11(6): 409-412

[6] Li C, Liu J, Wang S, et al. Ultrasonographic characteristics and BI-RADS-US classification of BRCA1 mutation-associated breast cancer in Guangxi, China [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 2411-2416

[7] 智慧, 肖晓云, 杨海云, 等. 超声弹性成像比值法与评分法在乳腺肿物诊断中的比较 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2010, 19(2): 142-144

[8] 罗丽芳, 郑小红, 邓劲瑶, 等. 乳腺癌超声征象与病理组织学类型及组织学分级的联系 [J]. *实用癌症杂志*, 2014, 14(5): 574-576

[9] De Francesco EM, Lappano R, Santolla MF, et al. HIF-1 α /GPER signaling mediates the expression of VEGF induced by hypoxia in breast cancer associated fibroblasts (CAFs) [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(4): R64

[10] Sadlonova A, Bowe DB, Novak Z, et al. Identification of molecular distinctions between normal breast-associated fibroblasts and breast cancer-associated fibroblasts [J]. *Cancer Microenviron*, 2009, 2(1): 9-21

[11] Latocha M, Płonka J, Kuśmierz D, et al. Transcriptional activity of genes encoding MMPs and TIMPs in breast cancer cells treated by genistein and in normal cancer-associated fibroblasts—in vitro studies [J]. *Acta Pol Pharm*, 2015, 71(6): 1095-1102

[12] Wang XY, Kang LK, Lan CY. Contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of benign and malignant breast lesions [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2014, 35(4): 415-420

[13] Wei X, Li Y, Zhang S, et al. Evaluation of thyroid cancer in Chinese females with breast cancer by vascular endothelial growth factor (VEGF), microvessel density, and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7): 6521-6529

[14] 董晓秋, 王思明, 胡成乙, 等. 超声造影在典型及非典型乳腺癌诊断中的价值 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2010, 19(10): 874-877

[5] 郝轶, 吕晓玉, 郭莉, 等. 乳腺肿瘤超声弹性成像与肌成纤维细胞分布的相关性及临床意义 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2012, 21(2): 138-141

[收稿日期] 2015-06-26

(上接第 472 页)

mucosal tumor infiltration and its relevance in lymphatic metastasis formation for T1b squamous cell and adenocarcinomas of the esophagus [J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(2): 242-249

[15] Wang YD, Wu P, Mao JD, et al. Relationship between vascular invasion and microvessel density and micrometastasis [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(46): 6269-6273

[16] Padera TP, Kadambi A, Di Tomaso E, et al. Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics [J]. *Science*, 2002, 296(5574): 1883-1886

[17] Isaka N, Padera TP, Hagendoorn J, et al. Peritumor lymphatics induced by vascular endothelial growth factor-C exhibit abnormal function [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(13): 4400-4404

[18] Franchi A, Gallo O, Massi D, et al. Tumor lymphangiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma: a morphometric study with clinical correlations [J]. *Cancer*, 2004, 101(5): 973-978

[19] Dadras SS, Paul T, Bertocini J, et al. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival [J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(6): 1951-1960

[20] Rubbia-Brandt L, Terris B, Giostra E, et al. Lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor-C expression correlate with malignant behavior in human pancreatic endocrine tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(20): 6919-6928

[收稿日期] 2015-06-07