

彩色多普勒超声评价乳腺癌新辅助化疗疗效的临床价值

王卫理¹, 范晓芳², 丁勇俊², 曹根成²

(¹苏州大学附属第四医院, 无锡市第四人民医院普外科, ²影像科, 江苏 无锡 214062)

[摘要] 目的: 探讨彩色多普勒超声在评价乳腺癌新辅助化疗疗效上的临床价值。方法: 应用彩色多普勒超声对 65 例乳腺癌患者接受乳腺癌新辅助化疗前后的乳腺癌病灶的超声指标改变进行观察, 对化疗有效与化疗无效乳腺癌在新辅助化疗前后病灶内血流分级、最高流速(V_{max})及阻力指数(RI)值的变化进行观察。总结与新辅助化疗疗效相关的声像图指标以及血流指标。结果: 彩色多普勒超声显示乳腺癌新辅助化疗后原发灶肿瘤大小显著缩小, 形态变的不规则, 边界多清晰可见, 周边声带可消失, 后方回声倾向正常。血流指标, 在部分缓解患者中, 新辅助化疗前后病灶内血流分级、最高流速及 RI 值变化均具有显著性差异; 而在无变化 + 部分缓解患者中, 新辅助化疗前后病灶内血流分级、最高流速及 RI 值变化均不具有显著性差异。结论: 彩色多普勒超声在乳腺癌新辅助化疗疗效评价上具有较高的临床价值。

[关键词] 乳腺癌; 新辅助化疗; 彩色多普勒超声

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)06-827-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20130623

The clinical value of color doppler ultrasound in the evaluation of effect of the neoadjuvant chemotherapy in patients with primary breast cancer

Wang Weili¹, Fan Xiaofang², Ding Yongjun², Cao Gencheng²

(¹Department of General Surgery, ²Department of Radiology and Ultrasonography, the Fourth Affiliated Hospital of Suzhou University, Wuxi Fourth People's Hospital, Wuxi 214062, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical value of color doppler ultrasound in evaluation of the effect of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Methods:** Total 65 patients with breast cancers before and after neoadjuvant therapy were examined with color doppler ultrasound. The index of ultrasound was observed, the degree of blood flow and hemodynamics index of the tumor were observed. **Results:** After neoadjuvant chemotherapy, there were significant differences in decrease of tumor size, volume, morphology irregularity, existence of surrounding halo, distinct boundary, increasing of internal echoes and rear echo. At the same time, the degree of blood flow and hemodynamics index of the tumor were decreased. **Conclusion:** Color doppler ultrasound provides an effective method in the evaluation of the effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with primary breast cancer.

[Key words] breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; color doppler ultrasound

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(6):827-830]

乳腺癌新辅助化疗又称诱导化疗, 是目前治疗乳腺癌的主要方法之一^[1], 新辅助化疗后手术标本残留癌的范围, 是直接影响肿瘤复发和患者生存率的重要预后因素。因此, 客观、早期、有效的疗效评价就显得尤为重要。目前, 评价乳腺癌新辅助化疗疗效的方法主要有临床评价、病理学评价及影像学评价。临床评价主要根据检查医生临床触诊肿块大小来进行, 缺乏客观性, 受限制大; 病理学检查是评价新辅助化疗的金标准, 但其取得的结果必须在手术切除组织后获得, 不能为化疗后的病灶变化提供依据。因此,

乳腺癌新辅助化疗后的影像学评价越来越受到国内外学者的重视。本研究旨在探讨彩色多普勒超声技术在评价乳腺癌新辅助化疗疗效中的临床价值。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2007 年 1 月~2009 年 12 月在苏州大学附属四院乳腺科手术治疗的女性乳腺癌患者 65 例, 所有患者均于治疗前在超声引导下穿刺经病理证实为乳腺癌, 并行新辅助化疗。患者年龄 37~70 岁, 中

位年龄 55 岁。新辅助化疗方案采用 CEF 方案,即环磷酰胺 600 mg/m²、表阿霉素 70 mg/m²、氟尿嘧啶 600 mg/m² 静脉注射,3 周为 1 个疗程,术前一般行 2~4 个疗程^[2]。

1.2 方法

1.2.1 检查方法

采用德国西门子公司 Acuson antares 型彩色多普勒超诊断声仪,探头频率 7.5~13 MHz。新辅助化疗前及化疗结束后 2 周,分别对患者乳腺癌病灶进行扫查。同一患者在新辅助化疗前后由同一个医师检查,采用相同的增益条件和探头,在同一切面上进行测量对比。

1.2.2 超声和血流指标

超声指标:长、宽、厚、面积、体积;血流指标:血流等级、最高流速(V_{max})和阻力指数(RI)。血流等级评价参照 Adler 等提出的 4 个等级(即按肿瘤断面内的血管条数多少分为 0、I、II、III 级)^[3]。

1.2.3 评价标准

参照 RECIST 指南(2000 版)^[4],将乳腺癌新辅助化疗疗效分为:完全缓解(CR):所有目标病灶消失,无新病灶出现;部分缓解(PR):所有目标病灶基线最长径总和减少 30%;无变化(SD):所有目标病灶基线最长径总和缩小但未达到 PR,或增大但未达到 PD;进展(PD):所有目标病灶最长径增大 20%,或出现新病灶。

1.3 统计学方法

临床触诊与病理学结果间比较采用诊断试验的统计学方法;新辅助化疗前后的声像图彩色多普勒评价、病灶内血流的彩色多普勒评价采用四格表资料的卡方检验进行分析;新辅助化疗前后的病灶大小超声

评价、病灶内血流速度和阻力系数的彩色多普勒评价采用独立样本的 *t* 检验,所有计算均采用 SPSS13.0 统计软件完成。 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌新辅助化疗疗效的临床触诊评价

本组 65 例病例中,接受乳腺癌新辅助化疗 2 个疗程之后,临床触诊结果与病理学结果进行对照(表 1),新辅助化疗后 CR 6 例,PR 45 例,SD 12 例,PD 2 例。根据临床触诊乳腺癌肿块大小变化对本组乳腺癌新辅助化疗疗效进行评价,与病理学结果进行诊断试验的统计学方法进行评价,临床触诊的灵敏度 54.90%,特异度为 42.86%。

表 1 临床触诊与病理学结果的比较

Table 1 Comparison of clinical palpation and pathological results

| 临床触诊 | 病理学结果 | | 合计 |
|-------|-------|-------|----|
| | CR+PR | SD+PR | |
| CR+PR | 28 | 8 | 36 |
| SD | 23 | 6 | 29 |
| 合计 | 51 | 14 | 65 |

2.2 乳腺癌新辅助化疗疗效的病灶大小超声评价

本组病例 65 例中,新辅助化疗前后病灶大小,长、宽、厚、面积、体积差异均有显著意义(表 2)。

2.3 乳腺癌新辅助化疗疗效的彩色多普勒评价

本组病例 65 例中,新辅助化疗前后周边边界、周边声带、内部回声、后方回声、形态差异均有显著意义(表 3,4)。

2.4 乳腺癌新辅助化疗疗效的病灶内血流彩色多普勒评价

表 2 新辅助化疗前后的病灶大小超声评价

Table 2 Ultrasound evaluation of tumor size before and after neoadjuvant

| 检测时间 | 长(cm) | 宽(cm) | 厚(cm) | 面积(cm ²) | 体积(cm ³) |
|------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|----------------------|
| 新辅助化疗前 | 3.53 ± 0.67 | 2.73 ± 0.71 | 1.95 ± 0.43 | 9.58 ± 3.02 | 17.58 ± 6.76 |
| 新辅助化疗后 | 2.27 ± 0.46 | 2.17 ± 0.69 | 1.36 ± 0.32 | 4.98 ± 2.48 | 7.69 ± 4.32 |
| <i>t</i> 值 | 12.475 | 4.667 | 8.806 | 9.388 | 9.940 |
| <i>P</i> 值 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

表 3 新辅助化疗前后的彩色多普勒评价

Table 3 Color Doppler sonographic evaluation of tumor and after neoadjuvant chemotherapy

| 检测时间 | 周边边界 | | 周边声带 | | 内部回声 | |
|------------|---------|----|--------|----|---------|----|
| | 清晰 | 模糊 | 有 | 无 | 偏多 | 弱 |
| 新辅助化疗前 | 24 | 41 | 25 | 40 | 15 | 50 |
| 新辅助化疗后 | 47 | 18 | 13 | 52 | 38 | 27 |
| χ^2 值 | 16.420 | | 4.239 | | 16.851 | |
| <i>P</i> 值 | < 0.005 | | < 0.05 | | < 0.005 | |

表 4 新辅助化疗前后的彩色多普勒评价

Table 4 Color Doppler sonographic evaluation of tumor before and after neoadjuvant chemotherapy

| 检测时间 | 后方回声 | | | 形态 | |
|------------|---------|----|----|---------|-----|
| | 无异常 | 增强 | 减弱 | 较规则 | 不规则 |
| 新辅助化疗前 | 19 | 21 | 25 | 49 | 16 |
| 新辅助化疗后 | 42 | 13 | 10 | 23 | 42 |
| χ^2 值 | 17.03 | | | 21.044 | |
| P 值 | < 0.005 | | | < 0.005 | |

本组 65 例中,依照 Alder 等的血流分级,由表 5 可知,在 CR+PR 组,新辅助化疗前后病灶内血流类型:0~I 级血流由 5 例增加至 23 例,II~III 级血流由 46 例减少至 28 例,差异具有显著性($P < 0.005$);而在 SD+PD 组,新辅助化疗前后病灶内血流类型:0~I 级血流由 2 例增加至 3 例,II~III 级血流由 12 例减少至 11 例,差异不具有显著性($P > 0.05$)。新辅助化疗后达到完全缓解的有 6 例,达到部分缓解的有 45 例,稳定的有 12 例,进展的有 2 例。

表 5 新辅助化疗前后病灶内血流的彩色多普勒评价

Table 5 Color Doppler evaluation of blood flow of tumors before and after neoadjuvant chemotherapy

| 病灶内血流 | CR+PR | | SD+PD | |
|------------|---------|-----|---------|-----|
| | 化疗前 | 化疗后 | 化疗前 | 化疗后 |
| 0~I | 5 | 23 | 2 | 3 |
| II~III | 46 | 28 | 12 | 11 |
| 合计 | 51 | 51 | 14 | 14 |
| χ^2 值 | 15.950 | | 0.243 | |
| P 值 | < 0.005 | | > 0.050 | |

表 6 新辅助化疗前后的病灶内血流 Vmax 和 RI 的彩色多普勒评价

Table 6 Color Doppler evaluation of Vmax and RI in tumor before and after neoadjuvant chemotherapy

| 分组 | 化疗前 | 化疗后 | t 值 | P 值 |
|------------|---------------|--------------|-------|---------|
| Vmax 化疗有效组 | 23.15 ± 6.25 | 16.78 ± 7.27 | 5.353 | < 0.001 |
| 化疗无效组 | 23.49 ± 10.65 | 22.78 ± 9.92 | 0.392 | > 0.050 |
| RI 化疗有效组 | 0.78 ± 0.15 | 0.64 ± 0.14 | 5.385 | < 0.001 |
| 化疗无效组 | 0.82 ± 0.13 | 0.79 ± 0.12 | 1.364 | > 0.050 |

要通过触诊乳腺癌新辅助化疗前后病灶的大小来评估疗效,容易受评估者主观因素及乳腺本身情况影响,准确性不高。本研究通过临床触诊来评价新辅助化疗疗效,与病理学结果比较,临床触诊的灵敏度 54.90%,特异度为 42.86%。这说明临床触诊方法对肿块的大小测量不够准确,难以评估乳腺癌新辅助化疗的疗效。

超声技术对乳腺癌新辅助化疗疗效的评价起着重要的作用。超声技术敏感性高,临床上用 10 MHz 高频超声探头,就可以明显提高分辨率,可以使肿瘤

大小变化更加精确^[7-8]。本研究应用西门子彩色多普勒超声仪评价乳腺癌新辅助化疗疗效,与新辅助化疗前相比,新辅助化疗后乳腺癌病灶在形态学指标方面均有显著性的变化,周边边界清晰者增加,周边有强回声带者降低,内部回声偏多者增加,后方回声无异常者显著增加,超声评估两组差异有显著性。

彩色多普勒超声技术能反映新辅助化疗前后乳腺癌病灶内血流的变化,为评价乳腺癌新辅助化疗疗效提供了可靠的依据^[9-10]。本研究应用彩色多普勒超声技术,测定乳腺癌病灶内血流变化的等级作为评价乳腺癌新辅助化疗疗效的血流指标,在 PR

3 讨论

由于乳腺癌新辅助化疗能够缩小乳腺癌肿块的大小,减少肿瘤的播散,降低乳腺癌的术前分期;并且还能了解乳腺癌对化疗方案的敏感性,所以乳腺癌新辅助化疗已成为乳腺癌综合治疗的一个重要组成部分^[5-6],临床评价曾经在一段时间内作为乳腺癌新辅助化疗疗效评估的主要方法,但是临床评价主

患者中,新辅助化疗前后病灶内血流变化等级具有显著性差异;而在SD+PD患者中,新辅助化疗前后病灶内血流变化等级不具有显著性差异。这说明依据彩色多普勒超声所显示的乳腺癌病灶内血流变化等级信息对乳腺癌新辅助化疗疗效评价具有较高的准确性,可作为乳腺癌新辅助化疗疗效的临床评价方法。新辅助化疗前后乳腺癌病灶内血流类型的变化是由其病理生理改变所决定的,乳腺癌作为典型的血管依赖性病变,它的发生、发展和迁移均依赖于新生血管的生成^[11]。在血管内皮生长因子(VEGF)的作用下,内部血管不断增生,形成丰富的血管网,而表现为Ⅱ~Ⅲ级的血流特征。而新辅助化疗后,对化疗敏感的乳腺癌发生变性坏死,导致内部肿瘤血管的大量萎缩、闭塞,导致血流特征由Ⅱ~Ⅲ级下降为0~Ⅰ级。而对化疗不敏感的乳腺癌,因其肿瘤坏死不明显、体积缩小有限、肿瘤血管闭塞较少、恶性肿瘤血管血流比例仍占主导等原因,乳腺癌癌肿内以上血流指标变化往往不明显。

彩色多普勒超声技术还能够通过乳腺癌病灶内血流动力学指标 V_{max} 和RI的测定,来间接评估乳腺癌新辅助化疗疗效,合理指导临床医师制定和调整治疗方案^[12]。因为肿瘤生长依赖于新生血管的生成,故病灶内血流信号的减少或消失,对疗效判断及预后具有重要参考意义。化疗后肿瘤细胞变性坏死,在瘤细胞退化坏死及肉芽肿形成过程中,可见到瘤床内中、小动脉的血管内膜炎及血管周围炎,管腔狭窄或闭塞,甚至可见到血栓形成。肿瘤内血流信号减少或消失,肿瘤供血不足,进一步促进肿瘤变性坏死,肿瘤质地变软,肿瘤细胞增殖减慢对肿瘤血管的外压减小,RI降低。本研究结果显示新辅助化疗后较化疗前病灶内血流动力学指标 V_{max} 和RI均显著降低。

本研究发现乳腺癌新辅助化疗后病灶大小缩小往往出现在第2周期后的2周,本研究在化疗第2周期后的2周,超声测定使9例患者及时调整了治疗方案,避免了无效化疗,使部分缓解得到了提高;同时为术后及复发时选择化疗方案提供了最重要的证据。因此建议在新辅助化疗第2周期结束后2周常规进行超声测定,以便临床及时调整治疗方案。彩色多普勒超声技术可对乳腺癌新辅助化疗前后病灶大小变化进行准确评估,对病灶内部血流动力学变化提供客观参数,因此彩色多普勒超声技术是评价乳腺癌新辅助化疗疗效的有效的方法。

[参考文献]

- [1] Anderson BO, Cazap E, El Saghir NS, et al. Optimisation of breast cancer management in low-resource and middle-resource countries; executive summary of the Breast Health Global Initiative consensus, 2010 [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(4): 387-398
- [2] Rouzier R, Mathieu M C, Sideris L, et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors [J]. *Cancer*, 2004, 101(5): 918-925
- [3] 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
- [4] RECIST. Response evaluation criteria in solid tumors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 179-181
- [5] Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Br J Surg*, 2005, 92(1): 14-23
- [6] Fisher ER, Wang J, Bryant J, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol (NSABP) B-18 [J]. *Cancer*, 2002, 95(4): 681-695
- [7] Keune JI, Jeffe DB, Schootman M, et al. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *Am J Surg*, 2010, 199(4): 477-484
- [8] Marilyn A, Gerald L, Brian J, et al. Sonographic evaluation of early stage breast cancers that undergo neoadjuvant chemotherapy [J]. *J Ultrasound Med*, 2005, 24(2): 885-895
- [9] Singh G, Kumar P, Parshad R, et al. Role of color Doppler indices in predicting disease-free survival of breast cancer patients during neoadjuvant chemotherapy [J]. *Eur J Radiol*, 2010, 75(2): 158-162
- [10] Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E, et al. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(11): 3160-3163
- [11] Sharon E Ungersma, Glenn Pacheco, Calvin Ho, et al. Vessel imaging with viable tumor analysis for quantification of tumor angiogenesis [J]. *Magn Reson Med*, 2010, 63: 1637-1647
- [12] Singh S, Pradhan S, Shukla R C, et al. Color doppler ultrasound as an objective assessment tool for chemotherapeutic response in advanced breast cancer [J]. *Bresat Cancer*, 2005, 12(1): 45-51

[收稿日期] 2013-01-23