

· 影像医学研究 ·

多模态超声评估乳腺癌新辅助化疗的价值

苏 彤¹, 赵燕妹¹, 张 玲², 王 珏², 杜丽雯¹, 龚海燕¹, 邓 晶¹, 查小明², 王 聪³, 叶新华¹, 栗翠英^{1*}¹南京医科大学第一附属医院超声诊断科, ²乳腺病科, ³病理科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨多模态超声在评估乳腺癌新辅助化疗疗效中的价值,建立评估乳腺癌新辅助化疗的多因素 Logistic 回归模型。方法:回顾性分析 54 例乳腺癌新辅助化疗患者的常规超声、弹性超声及超声造影的图像特征。用单因素和多因素 Logistic 分析影响新辅助化疗疗效的因素。绘制各因素受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC),计算 ROC 曲线下面积及准确度等评价指标。结果:新辅助化疗后肿瘤最长径缩小率、阻力指数(resistance index, RI)、收缩期峰值流速(peak systole velocity, PSV)、应变率比值(strain ratio, SR)、弹性评分、峰值强度(peak intensity, PI)和曲线下面积(area under curve, AUC)是影响新辅助化疗疗效的因素($P < 0.05$),多因素 Logistic 回归模型显示肿瘤最长径缩小率,PI 和 SR 是乳腺癌新辅助化疗的危险因素。多因素回归模型 ROC 曲线下面积是 0.95,准确度、灵敏度和特异度分别为 90.74%、93.94%、85.71%,较单因素模型有较高的准确性。结论:多模态超声的多因素回归模型能较好地评估新辅助化疗疗效,提高诊断符合率。

[关键词] 乳腺癌;超声;弹性超声;新辅助化疗

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)03-414-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20190321

目前,乳腺癌已位居我国女性主要癌症发病率的第 1 位,每年新发病例为 27.9 万^[1]。基于循证医学研究,对未发现远处转移的乳腺癌患者,在手术治疗或手术加放疗的局部治疗前,先予以全身系统性新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC),可以达到与辅助治疗一样的疗效^[2]。NAC 具有缩小肿瘤大小、易于手术、降低临床分期,从而达到保乳目的等优点。长远来看,NAC 还可以降低乳腺癌复发率、转移率和病死率,所以 NAC 已成为局部晚期乳腺癌患者的标准治疗模式^[2-3]。但是,如何正确、及时评估 NAC 的疗效仍是个热点问题。本研究回顾性分析乳腺癌患者多模态超声中的声像图特征,建立单因素及多因素分析回归模型,期望能提高术前评估效果、指导临床治疗方案及手术方案选择。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2016 年 2 月—2017 年 8 月在南京医科大学第一附属医院进行 NAC 的乳腺癌患者为研究对

象。纳入标准:①经粗针活检确诊为首诊浸润性乳腺癌;②临床分期为 II 及 III 期;③按临床计划完成 8 次 NAC;④根据患者个体情况选择行保乳手术或全乳切除,并获得 NAC 后相关组织学诊断及免疫组织化学检查资料。共入组 54 例,患者均为女性,年龄 28~68 岁,平均年龄(48.52 ± 10.94)岁。

1.2 方法

1.2.1 超声检查方法

超声检查采用百盛 Esaote MyLab Twice (Esaote 公司,意大利)彩色超声诊断仪,先用线阵探头 L523,在二维模式下,嘱托患者取平卧位,由从事乳腺超声研究 5 年以上的医生操作,多切面各个象限扫查乳房,所有患者于化疗前及化疗结束后行常规超声、弹性超声及超声造影检查,基线测量病灶大小并计算肿瘤最长径缩小率、动脉血流阻力指数(resistance index, RI)及收缩期最高血流流速(peak systole velocity, PSV);依据 Mu 等^[4]提出的弹性超声评分法,计算病灶弹性评分和弹性应变率比值(strain ration, SR)。超声造影选取最佳造影切面(包括病灶和部分正常乳腺组织),采用超声造影剂声诺维(Bracco 公司,意大利),造影前经肘静脉放置留置针,抽取生理盐水 5 mL 用力振摇 20 s 后,经肘静脉团注 2.4 mL 后注入生理盐水 5 mL,进行超声造

[基金项目] 江苏省高校自然科学研究面上项目(14KJB32003);江苏省妇幼健康科研项目(F201627)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lynx_ko@163.com

影检查,动态存储图片。运用自带软件 qontrax v3.06 软件对病灶进行分析,勾画与周围组织对比明显的病灶区为感兴趣区,分别绘制病灶处的时间-强度曲线,同时获得定量参数:峰值强度(peak intensity, PI)、曲线的上升支斜率(Sharpness)、曲线下面积(area under curve, AUC)。所有患者均在 NAC 前后进行检查,获得患者书面知情同意书,分析检查中超声造影时间-强度曲线的定量参数变化。

1.2.2 疗效病理评估标准

参照 Miller and Payne 等提出的病理分级标准(tumor response grade, TRG)的 MP 系统^[5],按镜下肿瘤细胞消退情况分为 5 级。1 级:数量无变化;2 级:数量减少,比例 $\leq 30\%$;3 级:数量减少,比例 $30\% \sim 90\%$;4 级:数量明显减少,比例 $\geq 90\%$;5 级:病灶内无浸润性癌成份,可残余导管内癌成份。将 1~3 级归为 NAC 无效组。4~5 级归为 NAC 有效组。以 NAC 后病理效果为金标准。

1.3 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计软件分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用两独立样本的非参数检验或两样本比较 t 检验;计数资料用频数表示,用 χ^2 检验,并构建 ROC 曲线,得出最佳诊断界值。运用单因素及多因素 Logistic 回归分析(纳入标准 $P < 0.05$,排除标准 $P > 0.1$)。若定量指标 $>$ 最佳界值,赋值为 1,否则赋值为 0,方法选逐步法。绘制各 Logistic 回归模型 ROC 曲线并计算曲线下面积,通过计算准确度、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值等指标评价回归模型预测效果。

2 结果

2.1 乳腺超声检查结果

54 例患者共计 54 个病灶,化疗后 MP 系统评价 1 级 5 个,2 级 15 个,3 级 14 个,4 级 14 个,5 级 6 个。其中有效组 20 个,无效组 34 个。

2.2 各指标预测 NAC 疗效的单因素及多因素分析

8 周 NAC 有效组及无效组比较,其中肿瘤基线最长径缩小率、RI、PSV、SR、弹性评分、PI 和 AUC 差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。而曲线上升斜率组间差异没有意义($P > 0.05$,表 1)。化疗后肿瘤基线的最长径缩小率、PI、AUC、RI、PSV、弹性评分、SR 的 ROC 曲线下面积分别为 0.87、0.92、0.92、0.79、0.76、0.81 和 0.84(表 2)。构建各因素 ROC 曲线,由约登指数找出最佳诊断界值(表 2、图 1)。最终进入多因素分析的指标,由界值进行二分类赋值。具体为肿瘤最长径缩小率 < 0.17 、PI > 23.7 dB、RI > 0.57 、PSV > 5.8 cm/s、SR > 1.92 、AUC > 3.4 dB.S、弹性评分 > 3 分,赋值为 1,对应情况赋值为 0。最终进入二分类多因素回归模型的有 SR、PI 和肿瘤最长径缩小率,其临界值分别为 0.17、1.92 和 23.7。得到的多因素回归模型曲线下面积为 0.95,准确度为 90.74%,灵敏度为 93.94%,特异度为 85.71%。由单因素及多因素回归模型 ROC 曲线可见,多因素模型的诊断效能明显大于单因素模型的各项超声指标(表 2、3)。

3 讨论

乳腺癌 NAC 的评价,美国 NCCN(National Com-

表 1 NAC 后有效组与无效组各参数比较

参数	有效组(n=21)	无效组(n=33)	P 值
RI	0.49 \pm 0.27	0.26 \pm 0.25	0.003
PSV(cm/s)	8.91 \pm 6.64	3.62 \pm 3.51	0.001
SR	2.13 \pm 0.65	1.42 \pm 0.45	<0.001
弹性评分[n(%)]			<0.001
2分	11(91.67)	1(8.33)	
3分	7(4.76)	14(66.67)	
4分	3(14.29)	18(85.71)	
PI(dB)	39.22 \pm 12.45	17.25 \pm 7.94	<0.001
斜率(1/s)	0.13 \pm 0.04	0.11 \pm 0.04	0.088
AUC(dB.S)	4.68 \pm 1.69	2.06 \pm 1.13	<0.001
最长径变化率	0.47 \pm 0.22	0.2 \pm 0.17	<0.001

表 2 多模态超声预测乳腺癌化疗疗效的单因素及多因素模型效果

因素	界值	ROC 曲线下面积	准确度[% (n/N)]	灵敏度[% (n/N)]	特异度[% (n/N)]
RI	0.57	0.79	74.07(40/45)	57.58(19/33)	100.00(21/21)
PSV(cm/s)	5.8	0.76	74.07(40/54)	69.70(23/10)	81.00(17/21)
SR	1.92	0.84	75.93(41/54)	63.64(21/33)	95.24(20/21)
弹性评分(分)	3	0.81	79.63(43/54)	97.97(32/33)	52.38(11/21)
PI(dB)	23.7	0.92	81.48(44/54)	87.88(29/33)	71.43(15/21)
AUC(dB.S)	3.4	0.92	88.89(48/54)	81.82(27/33)	100.00(21/21)
最长径缩小率	0.17	0.87	79.63(43/54)	96.97(32/33)	52.38(11/21)
多因素回归模型	—	0.95	90.74(49/54)	93.94(31/33)	85.71(18/21)

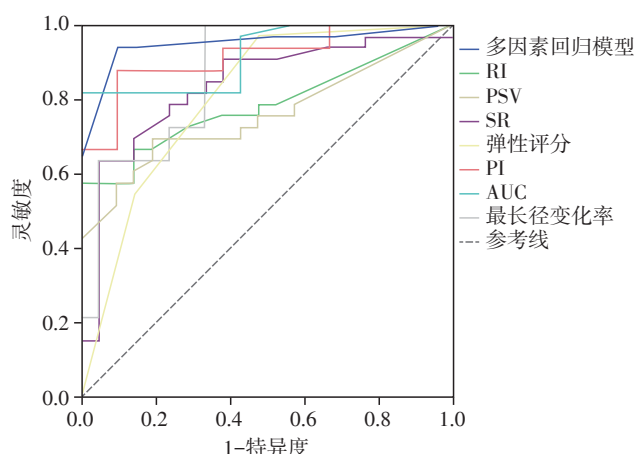


图1 多模态超声预测乳腺癌NAC后疗效的多因素及单因素模型ROC曲线

表3 多模态超声预测乳腺癌化疗疗效的多因素逻辑回归模型分析

变量	B	标准 误差	OR(95%CI)	P值
最长径缩小率	3.522	1.479	33.851(1.866~614.009)	0.017
PI	2.390	0.941	10.913(1.727~68.969)	0.011
SR	2.786	1.252	16.214(1.393~188.699)	0.026

prehensive Cancer Network)指南(2017年1版)推荐按照实体肿瘤评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1版标准的病灶基线影像学评估,包括乳房超声、乳腺X线和MRI下的最长径。NAC评价的目的之一是早期评估发现肿瘤进展则手术或更换化疗方案,另一目标则是识别残余肿瘤以便临床安排正确手术方案。因此怎样准确地评价NAC,影响临床手术及治疗决策。多中心荟萃研究表明,超声和核磁都存在低估或高估NAC效果的现象,两者准确性相当,仍需其他成像手段提高评价准确性^[6]。超声造影可以在形态学如肿瘤大小发生改变前,早期检测肿瘤血管的改变^[7]。故本研究采用多模态超声评价方法,综合各种超声成像指标的优势,以期提高术前评价NAC的效果。

NAC后,残留肿瘤退缩在二维超声上表现为肿瘤大小变化,肿块基线最长径变化率影响NAC效果,NAC有效组肿瘤缩小较无效组更明显。本研究单因素分析中肿瘤最长径缩小率的准确度为79.63%。存在一定误诊,因为MP系统评估的是肿瘤细胞性的丧失,有时并不在宏观上表现出肿块明显变小。研究发现有些病例虽然MP评估中镜下无肿瘤细胞残留,临床上却可触及肿块和大体标本上纤维间质的存在,形态学无法将坏死的肿瘤组织和

纤维化瘢痕与残留的活肿瘤组织区分开来^[8-9]。

超声造影剂无法透过血管壁的细胞间隙,不能弥散进入组织间隙,是一种真正的血池造影剂^[10-11]。超声造影可以通过评估肿瘤内血管的血容量和血流速度来评估微循环-微血管的灌注情况,从而准确检测肿瘤发生发展及肿瘤转移情况^[11]。有研究已表明超声定量参数PI与肿瘤微血管密度(micro vessel density, MVD)有相关性,NAC后PI下降,可以用于评估NAC疗效^[8,12]。本研究NAC有效组PI下降明显,差异有统计学意义。其准确度、灵敏度、特异度分别为81.48%、87.88%和71.43%,是影响评估NAC疗效的危险因素,故本研究超声造影参数多因素分析中,最终纳入PI。而彩色多普勒超声指标在单因素分析中有意义指标而未纳入多因素分析的可能原因主要是:①血管计数免疫组织化学分析评估反映微血管直径只有约10 μm,流速小于1 mm/s,而普通彩色多普勒超声因仅能显示直径>200 μm的滋养血管,故其不能像PI一样,捕捉到微循环的血流情况^[13-14];②肿瘤坏死、体积缩小不明显的大病灶内常规超声血流相关指标变化不明显;③正确测量RI和PSV需要经验和角度依赖性。

基础研究表明肿瘤硬度与其进展有关,包括致癌作用,目前研究认为间质成份的硬度增加,化疗效果降低,浸润性乳腺癌越硬化疗效果越差^[14-15]。弹性超声通过反映肿瘤硬度可以用于NAC评估,SR被认为是评估NAC疗效的较好预测因子^[16],NAC效果显著组中,SR更低,与本研究一致。弹性评分则因为主观性强、半定量参数等原因最终未进入模型。

综上,本研究综合多模态超声指标进行多因素分析,评估NAC疗效,绘制出Logistic回归模型的ROC曲线,其曲线下面积为0.95,提高了单因素评估的诊断符合率和阳性预测值。说明多模态超声较单因素评价可更好评估乳腺癌NAC疗效,有一定临床价值。

[参考文献]

[1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2016,40(1):1-8
 [2] 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(2017年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017,27(9):695-759
 [3] Jafri NF, Newitt DC, Kornak J, et al. Optimized breast MRI functional tumor volume as a biomarker of recurrence-free survival following neoadjuvant chemotherapy [J]. J Magn Reson Imaging, 2014,40(2):476-482

- [4] Mu WJ, Zhong WJ, Yao JY, et al. Ultrasonic elastography research based on a multicenter study: adding strain ratio after 5-point scoring evaluation or not [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148330
- [5] Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival [J]. *Breast*, 2003, 12(5): 320-327
- [6] Vriens BE, de Vries B, Lobbes MB, et al. Ultrasound is at least as good as magnetic resonance imaging in predicting tumour size post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 52(1): 67-76
- [7] Hoyt K, Umphrey H, Lockhart M, et al. Ultrasound imaging of breast tumor perfusion and neovascular morphology [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(9): 2292-2302
- [8] Peng C, Liu LZ, Zheng W, et al. Can quantitative contrast-enhanced ultrasonography predict cervical tumor response to neoadjuvant chemotherapy? [J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(11): 2111-2118
- [9] Takada J, Hidaka H, Nakazawa T, et al. Modified response evaluation criteria in solid tumors is superior to response evaluation criteria in solid tumors for assessment of responses to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8: 609
- [10] Liu YX, Liu Y, Xu JM, et al. Color doppler ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of lacrimal apparatus tumors [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2215-2220
- [11] Gao M, Tang JH, Liu K, et al. Quantitative evaluation of vascular microcirculation using contrast-enhanced ultrasound imaging in rabbit models of choroidal melanoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(3): 1251-1262
- [12] Zhou SC, Le J, Fan YW, et al. Study on breast cancer animal model of tumor-micro vessel variation before and after the chemotherapy by contrast enhanced ultrasound quantitative analysis [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(4 Suppl): 1407-1413
- [13] Foster FS, Burns PN, Simpson DH, et al. Ultrasound for the visualization and quantification of tumor microcirculation [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2000, 19(1/2): 131-138
- [14] Ma Y, Zhang S, Li J, et al. Comparison of strain and shear-wave ultrasonic elastography in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancers [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(6): 2282-2291
- [15] Oskarsson T. Extracellular matrix components in breast cancer progression and metastasis [J]. *Breast*, 2013, 22(2): S66-S72
- [16] Falou O, Sadeghi-Naini A, Prematilake S, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer using ultrasound elastography [J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(1): 17-24
- [收稿日期] 2018-06-20

(上接第407页)
过生命危险,重获新生。

[参考文献]

- [1] 孙莹,王丽杰. PICU收治的181例儿童急性中毒的警示 [J]. *中国小儿急救医学*, 2014, 21(2): 106-108
- [2] 何芳. 小儿急性中毒296例临床分析 [J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(10): 725-727
- [3] Darracq MA, Cantrell FL. Hemodialysis and extracorporeal removal after pediatric and adolescent poisoning reported to a state poison center [J]. *J Emerg Med*, 2013, 44(6): 1101-1107
- [4] 百草枯中毒诊断与治疗“泰山共识”专家组. 百草枯中毒诊断与治疗“泰山共识”(2014) [J]. *中国工业医学杂志*, 2014, 27(2): 117-121
- [5] Hsieh YW, Lin JL, Lee SY, et al. Paraquat poisoning in pediatric patients [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2013, 29(4): 487-491
- [6] 屈大卫, 钱素云. 急性百草枯中毒的血液净化治疗现状 [J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(8): 571-573
- [7] 杨冬梅, 刘志, 于红玲, 等. 序贯器官衰竭评分对血液灌流治疗急性重度有机磷中毒的临床评价 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 27(5): 776-778
- [8] Yan H, Chen H, Li ZD, et al. Phosphine analysis in post-mortem specimens following inhalation of phosphine: fatal aluminum phosphide poisoning in children [J]. *J Anal Toxicol*, 2018, 42(5): 330-336
- [9] 王承娟, 祝益民, 张新萍. 肉毒杆菌中毒导致呼吸衰竭二例 [J]. *中国小儿急救医学*, 2016, 23(11): 798-800
- [收稿日期] 2018-06-08