

形变弹性成像预测乳腺癌新辅助化疗疗效的价值

胡利华, 马媛, 刘晓志, 马瑛

【摘要】 目的:探讨弹性成像早期准确预测乳腺癌新辅助化疗(NAC)疗效的可行性。**方法:**选取接受NAC的乳腺癌患者80例,根据治疗前后的病理结果分为反应显著组(63例)和反应非显著组(17例)。记录并比较两组患者NAC前、NAC周期1、2、3、4病灶最大径和弹性比值(B/A值)。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析NAC每个周期下病灶最大径和B/A值预测NAC疗效的价值,利用logistic回归探讨病灶最大径联合B/A值早期准确预测NAC疗效的最佳时间。**结果:**病灶最大径和B/A值在NAC治疗期间内均呈下降趋势,差异有统计学意义($F_{\text{组内}}=82.286, P_{\text{组内}}<0.001; F_{\text{组内}}=141.905, P_{\text{组内}}<0.001$)。B/A值在反应显著组与非显著组中的差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=11.990, P_{\text{组间}}=0.001$)。ROC曲线分析结果显示病灶最大径仅在NAC周期4的曲线下面积(AUC) >0.8 ;B/A值在周期3的AUC接近0.8,周期4的AUC >0.9 ,具有较高的预测价值。NAC周期3最大径联合B/A值的拟合方程为 $\text{logit}(P)=-33.307+4.805\times\text{B/A值}+3.087\times\text{最大径}$,此时AUC=0.915(>0.9),截断值为0.746,敏感度为100%,特异度为74.60%。**结论:**形变弹性成像中病灶B/A值联合病灶最大径可以提前准确预测乳腺癌患者的NAC疗效。

【关键词】 形变弹性成像; 超声检查; 乳腺肿瘤; 新辅助化疗; 疗效

【中图分类号】 R737.9; R445.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)01-0092-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.01.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Value of deformation elastography in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer HU Li-Hua, MA Yuan, LIU Xiao-Zhi, et al. Department of Ultrasound, Shanghai Health Medical College affiliated Zhoupu Hospital, Shanghai 201318, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to investigate the feasibility of early prediction of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer. **Methods:** Eighty patients with breast cancer who underwent NAC were enrolled in this study. All were divided into significant response group ($n=63$) and non-significant response group ($n=17$) according to the pathological results before and after treatment. The maximum diameter and B/A value of the lesions before NAC, NAC cycle 1, cycle 2, cycle 3, and cycle 4 were recorded and compared between the two groups. The ROC curve was established to analyze the value of the maximum diameter and B/A value of each cycle in predicting the efficacy of NAC. Logistic regression was used to explore the optimal time for the accurate prediction of NAC in the early stage of combined maximum diameter and B/A value. **Results:** The maximum diameter and B/A values showed a downward trend during the course of NAC treatment. The differences were statistically significant ($F_{\text{within group}}=82.286, P_{\text{within group}}<0.001; F_{\text{within group}}=141.905, P_{\text{within group}}<0.001$). The B/A value was significantly different between the significant response group and the non-significant response group ($F_{\text{between group}}=11.990, P_{\text{between group}}=0.001$). Through ROC curve analysis it was found that the maximum diameter of the lesion only had an AUC of cycle 4 exceeding 0.8. The AUC of the B/A value in cycle 3 was close to 0.8, and the AUC in cycle 4 was greater than 0.9, which meant a high predictive value. The fitting equation of maximum diameter combined B/A value in NAC cycle 3 was $\text{logit}(P)=-33.307+4.805\times\text{cycle 3 B/A value}+3.087\times\text{cycle 3 maximum diameter}$. The AUC first reached 0.9 in four cycles (0.915). The cutoff value was 0.746. The sensitivity was 100%, and the specificity was 74.60%. **Conclusion:** The B/A value com-

作者单位:201318 上海,上海健康医学院附属周浦医院超声诊断科

作者简介:胡利华(1976-),女,上海人,主治医师,主要从事乳腺超声诊断工作

通讯作者:马瑛, E-mail: boloma@126.com

combined with the maximum diameter of the lesions in deformation elastography can accurately predict the efficacy of NAC in patients with breast cancer.

【Key words】 Deformation elastography; Ultrasonography; Breast Neoplasms; Neoadjuvant chemotherapy; Therapeutic effect

目前针对局部中晚期乳腺癌患者多需要新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)^[1,2],有效评价其早期疗效对于后续治疗方案的制定至关重要,临床主要应用钼靶、超声等方法评价 NAC 疗效,但由于 NAC 后病灶组织呈蜂窝状退缩,导致病灶边界难以界定^[3,4]。所以传统影像学手段需要在 NAC 疗程后期才能准确评估 NAC 的疗效。超声弹性成像目前已经广泛应用于肿瘤良恶性的评估^[5-7]。Sahoo 等^[8]的研究发现 NAC 后病灶硬度会发生改变,这提示弹性成像有临床评价 NAC 疗效的潜力。本研究通过分析 NAC 各疗程周期下超声弹性成像预测 NAC 疗效的价值,旨在探讨利用弹性成像技术在 NAC 早期准确预测 NAC 疗效的可能性,从而为临床后续治疗方案的制定及调整提供依据。

材料与方法

1. 研究对象

选取 2016 年 2 月—2018 年 8 月就诊于我院乳腺外科并行 NAC 的女性乳腺癌患者 80 例作为研究对象。80 例患者年龄 24~63 岁,平均(43.1±14.2)岁。病例纳入标准:①化疗前经针吸活检组织病理学确诊为乳腺癌,其中浸润性导管癌 72 例,浸润性小叶癌 8 例,经临床诊断为 IIa—IIIc 期(TNM 分期:T1—T4; N0—N3; M0);②化疗前血常规、肝、肾、心、肺、功能无异常;③行 NAC 并在之后行手术治疗。病例排除标准:①发现远处转移的患者;②之前曾进行局部放疗或全身化疗的患者。本研究获我院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

2. 研究方法

治疗方法:NAC 采用 TEC 方案,即多西他赛 75 mg/m²,表柔比星(EPI) 60 mg/m²,环磷酰胺(CTX)600 mg/m²。21 天为 1 个周期,每个化疗周期后行超声检查并评估疗效。NAC 预定 4~6 个周期,其中完成 4 个周期者 54 例,5 个周期者 21 例,6 个周期者 5 例。NAC 完成后将手术切除标本的病理与 NAC 前穿刺病理进行对比并分为 G1—G5^[9],其中 G1—G2 定义为反应非显著组,G3—G5 定义为反应显著组。

超声检查:患者于 NAC 前及 NAC 后各周期行超声检查,采用具有弹性成像技术及应变率测量软件的飞利浦 EPIQ7 彩色多普勒超声成像系统进行检查,线

阵探头。患者取仰卧位,充分暴露乳房,依次在患侧乳房各个象限扫查,发现病灶后对其采取多切面扫查,观察病灶部位、形态、大小、内部回声情况并测量病灶最大径。然后切换到弹性成像模式,取样框包括病灶及周边组织。在获得较稳定的弹性图像后选取病灶区域(A),再选择与病灶同水平的腺体组织区域(B),计算弹性比值(strain ratio, B/A)。

3. 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,并利用 medcalc 以及 graphpad 制图,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用重复测量方差分析比较反应非显著组与反应显著组患者 NAC 前、NAC 后周期 1、2、3、4 的病灶最大径和 B/A 值,并利用 *t* 检验比较每个周期下两组间的差异。建立受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析每个周期下病灶最大径和 B/A 值预测 NAC 疗效的价值,利用 logistic 回归建立联合预测模型,探索病灶最大径联合 B/A 值早期准确预测(曲线下面积>0.9)NAC 疗效的最佳时间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究中 63 例患者反应显著,年龄 24~57 岁,平均(39.2±11.3)岁,其中 G3 32 例,G4 21 例,G5 10 例,定义为反应显著组。17 例患者反应不显著,年龄 29~63 岁,平均(43.2±13.1)岁,其中 G1 4 例,G2 13 例,定义为反应非显著组。

1. 超声显示乳腺癌患者 NAC 前、后病灶变化

乳腺癌患者接受 NAC 后,随着 NAC 周期的逐渐累积,病灶多呈蜂窝状缩小。超声弹性成像显示 NAC 前病灶以红色分布为主(病灶较硬),B/A 平均值为 4.51±0.98。随着 NAC 周期的累积,红色分布逐渐减少,绿色部分逐渐增多,弹性值逐渐下降,提示病灶逐渐变软(图 1)。

2. NAC 前、后两组患者病灶最大径和 B/A 值变化

由于所有患者均接受了至少 4 个周期的 NAC,所以本研究比较了 NAC 前和 NAC 后周期 1、2、3、4 两组患者病灶的最大径和 B/A 值。重复测量方差分析组内比较发现,最大径和 B/A 值在 NAC 治疗期间均呈下降趋势,差异有统计学意义($F_{\text{组内}} = 82.286, P_{\text{组内}} < 0.001; F_{\text{组内}} = 141.905, P_{\text{组内}} < 0.001$)。组间比较发现,最大径在反应显著组与非显著组中的差异无统计

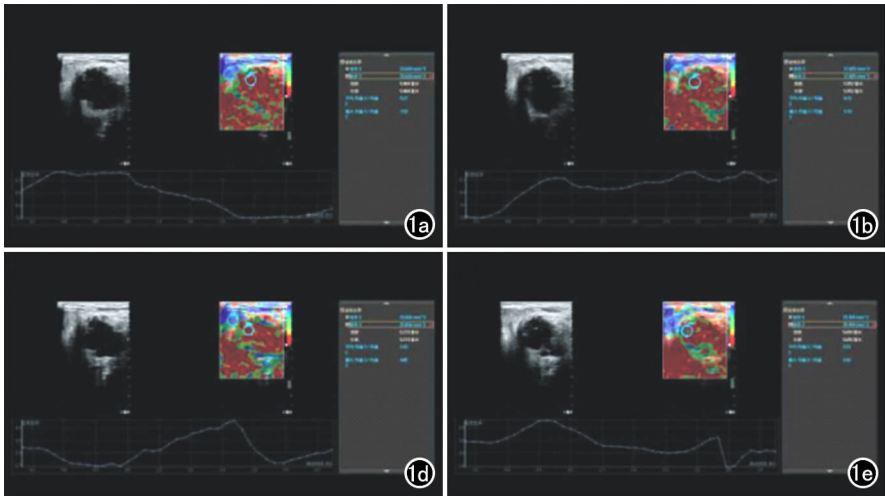


图 1 反应显著乳腺癌患者 NAC 前、后病灶声像图以及弹性值变化趋势。a) 反应显著组 NAC 前声像图, B/A 值为 5.27; b) NAC 周期 1 声像图, B/A 值为 4.75; c) 周期 2 声像图, B/A 值为 3.53; d) 周期 3 声像图, B/A 值为 3.43; e) 周期 4 声像图, B/A 值为 2.51。

学意义($F_{\text{组间}}=0.078, P_{\text{组间}}=0.781$)。其中在 NAC 周期 3 和周期 4 时, 反应显著组最大径小于非显著组, 差异有统计学意义($P<0.001$)。B/A 值在反应显著组与非显著组中的差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=11.990, P_{\text{组间}}=0.001$)。其中从 NAC 周期 2 开始反应显著组 B/A 值小于非显著组, 差异有统计学意义($P<0.001$)。交互作用分析结果显示, 反应显著组与反应非显著组的最大径和 B/A 值在 NAC 前、后的变化存在交互作用, 差异有统计学意义($F_{\text{交互}}=7.929, P_{\text{交互}}<0.001; F_{\text{交互}}=4.706, P_{\text{交互}}=0.002$, 表 1、2)。

表 1 两组病灶最大径的变化趋势比较

治疗周期	反应显著组	反应非显著组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
NAC 前	4.74±1.10	4.29±0.91	1.564	0.122
周期 1	4.36±0.98	3.92±0.76	1.754	0.083
周期 2	4.07±0.85	3.77±0.73	1.314	0.193
周期 3	2.89±0.53	3.48±0.70	3.804	<0.001
周期 4	1.96±0.35	2.71±0.54	6.809	<0.001

注: 最大径单位为 cm; $F_{\text{组内}}=82.286, P_{\text{组内}}<0.001; F_{\text{组间}}=0.078, P_{\text{组间}}=0.781; F_{\text{交互}}=7.929, P_{\text{交互}}<0.001$ 。

表 2 两组病灶 B/A 值的变化趋势比较

治疗周期	反应显著组	反应非显著组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
NAC 前	6.38±1.03	5.90±0.91	1.759	0.083
周期 1	5.73±0.93	5.86±1.02	0.498	0.620
周期 2	4.83±0.59	5.31±0.68	2.887	0.005
周期 3	4.25±0.41	4.86±0.53	5.074	<0.001
周期 4	3.58±0.31	4.24±0.29	7.824	<0.001

注: $F_{\text{组内}}=141.905, P_{\text{组内}}<0.001; F_{\text{组间}}=11.990, P_{\text{组间}}=0.001; F_{\text{交互}}=4.706, P_{\text{交互}}=0.002$ 。

3. 病灶最大径和 B/A 值预测 NAC 疗效的 ROC 曲线分析结果

以 NAC 完成后的手术病理为金标准, 利用 ROC 曲线分析病灶最大径和 B/A 值在 NAC 各个周期下预测 NAC 疗效的价值。通过对比曲线下面积(area under curve, AUC)可以发现, 病灶最大径在各个周期下预测 NAC 疗效的准确性逐渐升高(AUC 周期 1=0.626, AUC 周期 2=0.570, AUC 周期 3=0.749, AUC 周期 4=0.882), 其中仅周期 4 的 AUC 超过 0.8, 具有一定的预测价值。B/A 值在各个周期下预

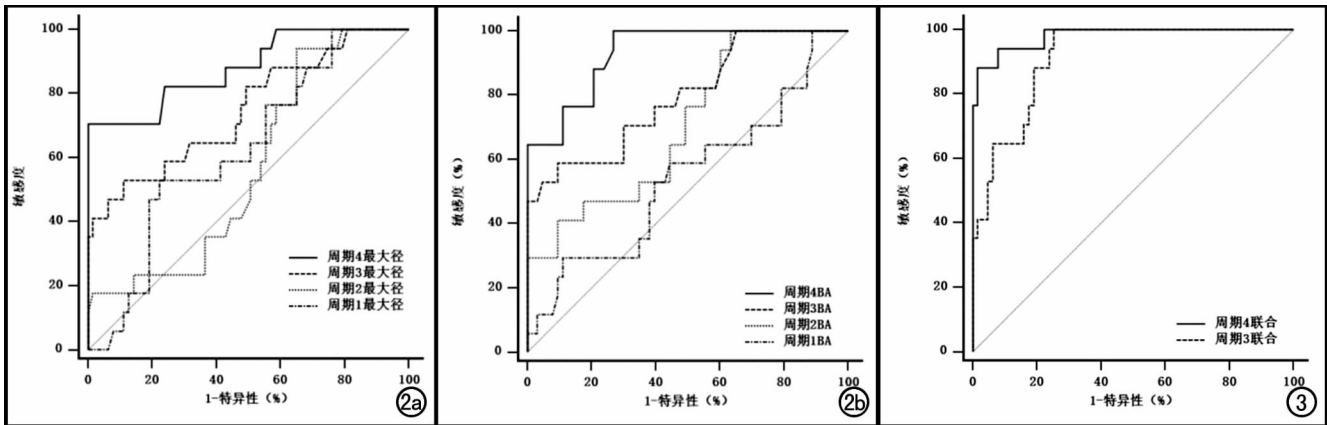


图 2 NAC 各周期病灶最大径和 B/A 值预测 NAC 疗效的 ROC 曲线。a) 各周期最大径预测 NAC 疗效的 ROC 曲线; b) 各周期 B/A 值预测 NAC 疗效的 ROC 曲线。图 3 病灶最大径联合 B/A 值预测 NAC 疗效的 ROC 曲线。

测 NAC 疗效的准确性也逐渐升高(AUC 周期 1 = 0.544, AUC 周期 2 = 0.707, AUC 周期 3 = 0.796, AUC 周期 4 = 0.932), 其中周期 3 的 AUC 接近 0.8, 周期 4 的 AUC 超过 0.9, 具有较高的预测价值(图 2)。

4. 病灶最大径联合 B/A 值预测 NAC 疗效的 ROC 曲线分析结果

利用 logistic 回归建立病灶最大径联合 B/A 值预测 NAC 疗效的拟合方程。NAC 周期 3 病灶最大径联合 B/A 值的拟合方程为 $\text{logit}(P) = -33.307 + 4.805 \times \text{周期 3 B/A 值} + 3.087 \times \text{周期 3 最大径}$; 以该模型计算得出的概率分布进行 ROC 曲线分析, 结果显示其 AUC 为 0.915, 截断值为 0.746, 敏感度 100%, 特异度 74.60%。NAC 周期 4 病灶最大径联合 B/A 值的拟合方程为 $\text{logit}(P) = -42.499 + 7.770 \times \text{周期 4 B/A 值} + 4.995 \times \text{周期 4 最大径}$; 以该模型计算得出的概率分布进行 ROC 曲线分析, 结果显示其 AUC 为 0.980, 截断值为 0.867, 敏感度 88.24%, 特异度 98.41%(图 3)。

讨 论

目前临床针对乳腺癌有效的治疗策略多采取手术与放化疗结合的综合个体化治疗模式^[10,11]。NAC 多针对局部中晚期的乳腺癌患者, 多为肿瘤原发灶较大(≥ 5 cm)、腋窝淋巴结转移阳性或乳腺癌分子分型为三阴性及 HER2 阳性的患者^[12]。早期预测疗效, 及时调整治疗策略对患者预后意义重大, NAC 的效果主要通过乳腺超声、MRI 及钼靶摄片等影像学手段予以评估^[13,14]。现有证据表明, 行 NAC 的乳腺癌患者因药物反应性差异, 肿瘤病灶呈现多中心或向心性退缩, 局部纤维组织增生, 癌巢结构不清晰, 传统的影像形态学手段难以对肿瘤边界精确判定, 进而无法准确评估治疗效果^[15,16]。MR 功能成像及弹性成像评估有其自身优势, 弹性成像机器定量分析指标已被证实可以观察 NAC 前、后病灶组织的硬度变化^[17], 因此本研究利用弹性成像技术分析 NAC 各个疗程结束后病灶组织的硬度变化, 以探讨其预测 NAC 疗效的潜在价值。

由于本组所有患者均接受了至少 4 个疗程的 NAC, 部分疗效不佳的患者继续进行第 5、6 个疗程的 NAC, 所以第 5、6 个周期的 NAC 患者样本量不一致。因此我们对前 4 个周期的数据进行了重复测量方差分析以研究 NAC 过程中病灶形态以及组织硬度的变化情况。首先通过病灶最大径观察 NAC 过程中的病灶形态变化, 本研究结果显示病灶最大径在 NAC 治疗期间内均呈下降趋势, 但是反应显著组与非显著组的最大径差异无统计学意义; 这是由于肿瘤病灶呈现多中心或向心性退缩, 所以肿瘤边界难以精确测量, 误差

较大。在组织硬度变化方面, 本研究结果显示病灶的 B/A 值在 NAC 治疗期间下降明显, 且反应显著组 B/A 值显著低于非显著组; 这是由于 NAC 治疗后肿瘤细胞出现变形坏死, 间质水肿、坏死, 组织纤维增生、胶原化, 所以肿瘤硬度逐渐变软。

尽早了解 NAC 对患者的疗效对治疗方案的调整至关重要, 本研究利用 ROC 曲线分析了病灶最大径和 B/A 值在 NAC 各个周期下预测 NAC 疗效的价值, 结果显示 B/A 值相对病灶最大径能更早准确预测 NAC 疗效, 其在第 3 个周期的 B/A 值预测 NAC 疗效的准确度接近 0.8, 而病灶最大径仅在第 4 个周期的准确性超过 0.8。笔者进一步利用 logistic 回归建立最大径联合 B/A 值预测 NAC 疗效的拟合方程。发现最大径联合 B/A 值能够在第 3 个周期准确预测 NAC 疗效, 其 AUC 达到 0.915, 早于 B/A 值(B/A 值单独预测只有第 4 周期时 $\text{AUC} > 0.9$); 提示常规超声联合弹性成像能够提早预测 NAC 疗效, 有助于治疗方案的及时调整。然而, 需要注意的是由于病灶在 NAC 治疗过程中呈蜂窝状缩小, 所以弹性成像的取样框仍然受到操作者主观操作的限制, 可能会出现误差。不过随着弹性成像技术的进步, 已经有控制弹性成像质量的功能出现, 从而有助于减少测量误差的发生。

综上所述, 本研究发现形变弹性成像中病灶 B/A 值联合病灶最大径可以提前准确预测乳腺癌患者 NAC 的疗效, 为及时调整乳腺癌治疗方案提供参考。

参考文献:

- [1] Nakatsukasa K, Koyama H, Oouchi Y, et al. Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer[J]. Breast Cancer, 2017, 24(1): 63-68.
- [2] Castaneda CA, Mittendorf E, Casavilla S, et al. Tumor infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. World J Clin Oncol, 2016, 7(5): 387-394.
- [3] 张平安, 罗娅红. 乳腺癌功能磁共振[J]. 放射学实践, 2017, 32(6): 582-586.
- [4] 杨晓婧, 王法, 娜迪热·铁列吾汗. 超声造影在乳腺癌新辅助化疗疗效评价中的价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(4): 396-398.
- [5] Bae JS, Chang JM, Lee SH, et al. Prediction of invasive breast cancer using shear-wave elastography in patients with biopsy-confirmed ductal carcinoma in situ[J]. Eur Radiol, 2017, 27(1): 7-15.
- [6] Evans A, Sim YT, Thomson K, et al. Shear wave elastography of breast cancer: Sensitivity according to histological type in a large cohort[J]. Breast, 2016, 26(3): 115-118.
- [7] 黄伟强, 董常峰. 弹性成像及血生化指标对肝纤维化的评价及研究进展[J]. 新发传染病电子杂志, 2017, 2(2): 117-121.
- [8] Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting[J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(4): 633-642.

- [9] 《乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识》编写组. 乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(4): 232-236.
- [10] 张继博, 史业辉, 贾勇圣, 等. 三阴性乳腺癌治疗进展[J]. 肿瘤, 2017, 37(7): 788-794.
- [11] Zeichner SB, Hiromi T, Keerthi G. A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer[J]. Breast Cancer (Auckl), 2016, 22(10): 25-36.
- [12] 张斌. 乳腺癌的新辅助化疗[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(3): 209-211.
- [13] 袁沙沙, 程莹莹, 杨春雪, 等. 剪切波弹性成像评价乳腺癌新辅助化疗的疗效[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(1): 71-74.
- [14] 刘洋, 丁莹莹, 李卓琳, 等. 基线 ADC 值对不同分子亚型乳腺癌新辅助化疗疗效的预测价值[J]. 放射学实践, 2016, 31(11): 1057-1061.
- [15] 周如海, 邬颖杰, 吴猛, 等. 超声造影技术在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的应用价值[J]. 医学影像学杂志, 2015, 26(4): 711-714.
- [16] 韩咏峰, 施丽英, 蔡少雨, 等. 超声弹性应变率在乳腺癌新辅助化疗疗效评价中的应用价值[J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(4): 298-300.
- [17] 宗瑜, 吴佳毅, 沈坤炜. 乳腺癌新辅助治疗的国际共识与解读[J]. 中华外科杂志, 2013, 51(1): 10-13.

(收稿日期: 2018-07-21 修回日期: 2018-11-02)

《放射学实践》(英文稿)稿约

《放射学实践》是由国家教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 与德国合办的全国性影像学期刊, 创刊至今已 33 周年。本刊坚持服务广大医学影像医务人员的办刊方向, 关注国内外影像医学的新进展、新动态, 全面介绍 X 线、CT、磁共振、介入放射及放射治疗、超声诊断、核医学、影像技术学等医学影像方面的新知识、新成果, 受到广大影像医师的普遍喜爱。

本刊为国家科技部中国科技论文核心期刊、中国科学引文数据库统计源期刊, 在首届《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》执行评优活动中, 被评为《CAJ—CD 规范》执行优秀期刊。

2012 年始本刊拟在英文专栏刊发全英文文稿。

1. 文稿应具科学性、创新性、逻辑性, 并有理论和实践意义。论点鲜明, 资料可靠, 数据准确, 结论明确, 文字简练, 层次清楚, 打印工整。

2. 本刊实行盲法审稿, 来稿附上英文稿一份, 中文对照稿两份(用小 4 号字、1.5 倍行距打印), 文稿中不出现任何有关作者本人的信息。另纸打印一份中英文对照的文题、作者姓名、作者单位(应准确、规范、完整)及邮政编码。如系 2 个单位及以上者, 则在作者姓名右上角排阿拉伯数字角码, 按序将单位名称写于作者下方。并注明第一作者的性别, 职称及第一作者或联系人的电话号码, E-mail 地址。

3. 来稿须经作者所在单位审核并附单位推荐信。推荐信应证明内容不涉及保密、署名无争议、未一稿两投等项。

4. 论著采用叙述式摘要。关键词一般 3~5 个, 请采用最新版的 MeSH 词表(医学主题词注释字顺表)中的主题词。MeSH 词表中无该词时, 方可用习用的自由词。使用缩略语时, 应在文中首次出现处写明中、英文全称。

5. 表格采用三线表, 表序按正文中出现的顺序连续编码。数据不多、栏目过繁、文字过多者均不宜列表。表内同一指标数字的有效位数应一致。

6. 线条图应另纸描绘, 全图外廓以矩形为宜, 高宽比例约为 5:7, 避免过于扁宽或狭长。照片图须清晰, 像素高, 层次分明, 图题及图解说明清楚。

7. 参考文献必须以作者亲自阅读过的近年文献为主, 并由作者对照原文核实(请作者在文章发表前提供 PubMed 等数据库的所含文献页面)。文献一般不少于 30 篇。内部刊物、未发表资料、私人通讯等勿作参考文献引用。参考文献的编号按照在正文中出现的先后顺序排列, 用阿拉伯数字加方括号角注。并按引用的先后顺序排列于文末。