

基于超声、钼靶及病理分级的联合诊断模型鉴别乳腺导管原位癌伴浸润成分的价值

孙晓岚 戴宇萍 章骏 陈真

摘要 目的 建立基于常规超声及声辐射力脉冲弹性成像(ARFI)联合钼靶、病理分级的联合诊断模型,探讨其鉴别乳腺导管原位癌(DCIS)伴浸润成分的临床价值。**方法** 选取我院经病理证实的 DCIS 患者 112 例,其中无浸润成分 79 例(单纯 DCIS 组),伴浸润成分 33 例(DCIS-I 组)。比较两组患者的病理结果、钼靶、超声特征及剪切波速度(SWV)的差异。应用 Logistic 回归建立多指标联合诊断 DCIS 伴浸润成分的模型;绘制受试者工作特征曲线分析各指标单独及联合鉴别 DCIS 伴浸润成分的诊断效能。**结果** DCIS-I 组病理等级为高级的比例(24.2%)、钼靶检查中微钙化伴肿物比例(33.3%)、肿瘤直径[(3.72±0.83)cm]及 SWV[(7.03±2.11)m/s]均高于单纯 DCIS 组[6.3%、10.1%、(2.07±0.62)cm、(5.98±1.43)m/s],差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);且均为鉴别 DCIS 伴浸润成分的独立预测因子($OR=6.744, 4.332, 1.356, 1.621$, 均 $P<0.05$)。建立多指标联合诊断 DCIS 伴浸润成分的模型: $\text{Logit}(P) = -11.205 + 0.483 * \text{SWV} + 0.305 * \text{肿瘤直径} + 1.466 * \text{微钙化伴肿物} + 1.909 * \text{病理等级}$ 。该模型鉴别 DCIS 伴浸润成分的曲线下面积为 0.923,显著高于病理等级、微钙化伴肿物、直径、SWV 单独鉴别的曲线下面积(0.710、0.616、0.728、0.826),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 基于常规超声、ARFI 联合钼靶及病理分级建立的联合诊断模型能够准确鉴别 DCIS 是否伴浸润成分。

关键词 声辐射力脉冲弹性成像;超声检查;钼靶;乳腺导管原位癌;浸润成分
[中图法分类号]R445.1;R737.9 [文献标识码]A

Value of a combined diagnosis model based on ultrasound, mammography and pathological grading in the identification of ductal carcinoma in situ with invasive components

SUN Xiaolan, DAI Yuping, ZHANG Jun, CHEN Zhen

Department of Ultrasound, Shidong Hospital, Yangpu District, Shanghai 200438, China

ABSTRACT Objective To establish a combined diagnosis model based on ultrasound, mammography and pathological grading, and to explore its value in the identification of ductal carcinoma in situ(DCIS) with invasive components.**Methods** A total of 112 patients with DCIS confirmed pathologically in our hospital were enrolled, 79 cases without invasive components (DCIS group), and 33 cases with invasive components(DCIS-I group).The differences in pathological results, mammography, ultrasonic characteristics, and shear wave velocity(SWV) between the two groups were compared.Logistic regression was used to establish a combined diagnosis model of DCIS with invasive components.The receiver operating characteristic curve were drawn to analyze the value of each predictor alone and in combination in identifying DCIS with invasive components. **Results** In the DCIS-I group, the proportion of advanced pathological grades(24.2%), the proportion of microcalcifications with tumors in mammography(33.3%), tumor diameter measured by ultrasound [(3.72±0.83)cm] and SWV [(7.03±2.11)m/s] were higher than those in the DCIS group[6.3%, 10.1%, (2.07±0.62)cm, and (5.98±1.43)m/s].There were significant differences (all $P<0.05$).They were the independent predictors for identifying DCIS with invasive components ($OR=6.744, 4.332, 1.356, 1.621$, all $P<0.05$). $\text{Logit}(P) = -11.205 + 0.483 * \text{SWV} + 0.305 * \text{diameter} + 1.466 * \text{microcalcification with tumors} + 1.909 * \text{pathological grade}$. The area under the curve(AUC) of the combined diagnostic model for identifying DCIS with invasive components was 0.923, which was significantly higher than that of the AUC by each index alone (pathological grade: 0.710, microcalcification with

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题基金(20164Y0276)

作者单位:200438 上海市杨浦区市东医院超声科(孙晓岚),病理科(戴宇萍、陈真),外二科(章骏)

通讯作者:陈真,Email:chenzhenpathology@163.com

tumor; 0.616, diameter: 0.728, SWV: 0.826, all $P < 0.05$). **Conclusion** The combined diagnosis model based on conventional ultrasound, ARFI combined with mammography and pathological grading can accurately identify DCIS with invasive components.

KEY WORDS Acoustic radiation force impulse; Ultrasonography; Mammography; Ductal carcinoma in situ; Invasive components

乳腺导管内原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)在乳腺癌中预后较好。由于单纯DCIS本身不具有侵袭性,故前哨淋巴结活检非其所必须的术式,然而目前大部分DCIS切除术中均进行了前哨淋巴结活检以避免潜在的二次手术,增加了手术并发症的风险。因此术前准确判断DCIS的浸润性可减少不必要的前哨淋巴结活检术。研究^[1-3]表明DCIS术后病理结果证实存在浸润性癌成分的比例约为14%~43%。超声和钼靶均可在一定程度上提示乳腺结构及致密性的改变,但对DCIS伴浸润成分的鉴别能力尚不确切。声辐射力脉冲弹性成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)以剪切波速度(shear wave velocity, SWV)为量化指标反映组织硬度^[4]。DCIS细胞活性较低,间质成分破坏程度较低。浸润性乳腺癌细胞活性程度较高,间质结构紊乱,甚至出现纤维化,在硬度上可能高于DCIS^[5],故推测ARFI在单纯DCIS与DCIS伴浸润成分的鉴别中发挥一定作用。本研究通过建立基于常规超声、ARFI、钼靶及病理分级的联合诊断模型,探讨不同指标单独及联合应用鉴别DCIS伴浸润成分的能力。

资料与方法

一、研究对象

选取2016年5月至2019年6月我院病理科经手术病理证实的DCIS女性患者112例,术前均行钼靶、常规超声及ARFI检查;其中不伴浸润成分者79例(单纯DCIS组),年龄24~69岁,平均(46.82±16.9)岁;伴浸润成分33例(DCIS-I组),年龄26~67岁,平均(45.36±15.8)岁。排除标准:①临床资料不完整;②同侧存在浸润性癌;③曾行化疗或内分泌治疗者;④乳腺及其邻近脏器曾接受放射治疗者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用西门子 Acuson S 3000 彩色多普勒超声诊断仪,9L4线阵探头,频率4~9 MHz。患者取仰卧位,先常规观察病灶的二维及血流特征并记录乳腺影像报告和数据库(BI-RADS)分类^[6]。将病变定位在图像中心后切换至ARFI的声触诊组织量化成像(VTIQ)模式。在获得高质量VTIQ图后,于病变的最硬部分设定

感兴趣区并保持探头不动,测量5~10次病灶的SWV后,重复3次取平均值。以上所有检查均由两名10年以上乳腺超声检查经验的超声医师共同协商完成。

2. 钼靶检查:使用 Philips Mammo Diagnost DR ELEVA 乳腺钼靶摄影机,患者保持站立,采用头尾位及内外侧斜位,局部给予受检处加压检查。根据腺体厚度自动设置设定曝光条件:电压20~40 kV,电流时间积90~140 mAs。记录是否存在单纯微钙化、微钙化伴肿物、结构扭曲、局限不对称增生及乳腺致密性。

3. 病理检查:所有病理组织均经10%中性甲醛固定、石蜡包埋、4 μm厚切片,行苏木精-伊红染色后于光镜下观察。以术后病理的良恶性结果为分组依据并记录病理等级(低级、中级、高级)。行免疫组织化学检查并记录人表皮生长因子受体-2(HER-2)、雌激素受体(ER)及孕激素受体(PR)表达情况。

三、统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,行 t 检验;计数资料和等级资料以例或率表示,组间比较行 χ^2 检验或Mann-Whitney U 秩和检验。应用Logistic回归建立多指标联合诊断DCIS伴浸润成分的数学模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标独立及联合鉴别DCIS伴浸润成分的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组病理结果比较

DCIS-I组HER-2(+)所占比例、病理等级为中高级所占比例均高于单纯DCIS组,ER(+)和PR(+)所占比例均低于单纯DCIS组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者病理结果比较 例

组别	HER-2(+)	ER(+)	PR(+)	病理等级		
				低级	中级	高级
单纯DCIS组(79)	29	57	42	31	43	5
DCIS-I组(33)	19	15	8	2	23	8
χ^2/Z 值	4.139	7.226	7.879	-3.983		
P 值	0.042	0.007	0.005	0.000		

HER-2:人表皮生长因子受体-2;ER:雌激素受体;PR:孕激素受体

二、两组钼靶结果比较

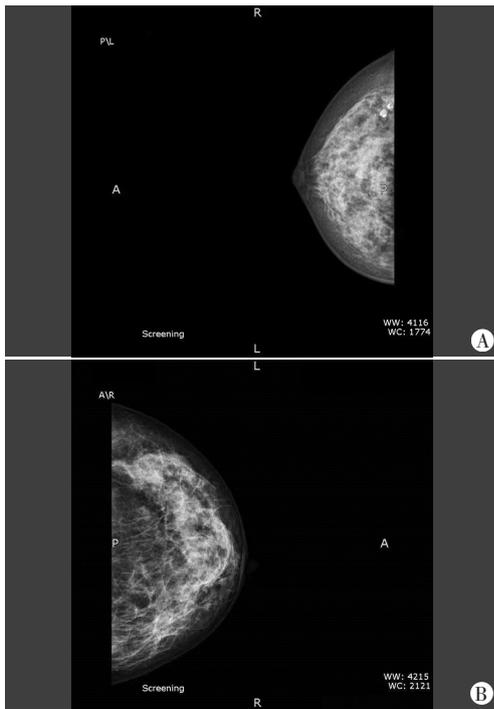
两组局部不对称增生和乳腺致密性各分类所占比例相近,差异均无统计学意义。单纯DCIS组单纯微钙化比例高于DCIS-I组,微钙化伴肿物和结构扭曲比例均低于DCIS-I组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表2和图1。

三、两组患者常规超声及SWV比较

两组患者后方声影增强、血流丰富等比例相近,差

表2 两组患者钼靶结果比较 例

组别	单纯微钙化	微钙化伴肿物	结构扭曲	局部不对称增生	乳腺致密性		
					脂肪型	致密型	其他
单纯DCIS组(79)	30	8	3	3	21	27	31
DCIS-I组(33)	6	11	6	3	9	11	13
χ^2 值	4.181	8.899	6.517	1.286	0.009		
P 值	0.041	0.003	0.011	0.256	0.995		



A: 单纯DCIS组钼靶示右乳外上局部腺体纠集,多发点状钙化;
B: DCIS-I组钼靶示左乳呈片状影,结构欠规整,密度不均匀

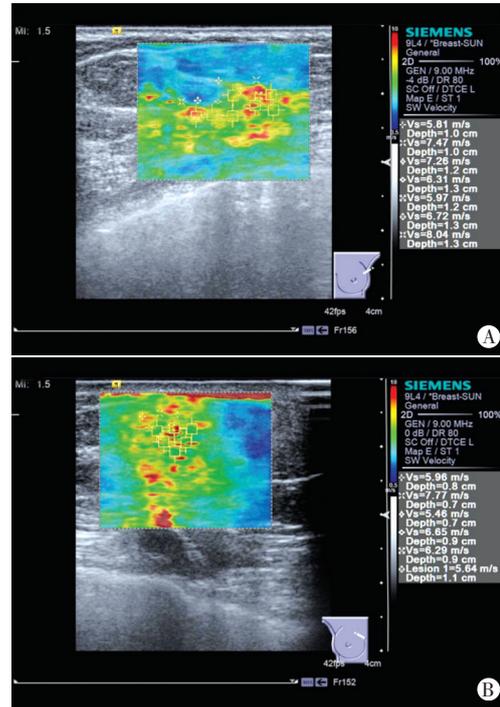
图1 单纯DCIS组与DCIS-I组钼靶图像

表3 两组患者常规超声及ARFI检查结果比较

组别	肿瘤直径 (cm)	后方声影增强(例)	周围导管扩张(例)	血流丰富(例)	BI-RADS分类(例)				SWV (m/s)
					4A	4B	4C	5	
单纯DCIS组(79)	2.07±0.62	10	1	25	38	35	3	1	5.98±1.43
DCIS-I组(33)	3.72±0.83	5	1	12	7	17	7	2	7.03±2.11
t/χ^2 值	-0.302	0.125	0.413	0.234	-3.450				-3.057
P 值	0.000	0.724	0.520	0.628	0.001				0.003

BI-RADS:乳腺影像报告和数据系统;SWV:剪切波速度

异均无统计学意义;单纯DCIS组肿瘤直径、BI-RADS 4B、4C、5类比例及SWV均低于DCIS-I组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表3和图2。



A: 单纯DCIS组ARFI示中等硬度(橙黄色为主),SWV为6.30 m/s;
B: DCIS-I组ARFI示较大硬度(红橙色为主),SWV为6.80 m/s

图2 单纯DCIS组与DCIS-I组ARFI图

四、DCIS伴浸润成分的多因素Logistic回归分析

对两组比较差异有统计学意义的指标行进一步多因素Logistic回归分析,结果显示不可触及肿物、免疫组化结果、单纯微钙化、结构扭曲、BI-RADS分类对DCIS伴浸润成分无明显影响,而肿瘤直径、病理等级、微钙化伴肿物、SWV对DCIS伴浸润成分均有影响(均 $P<0.05$)。见表4。建立Logistic回归联合诊断拟合方程为: $\text{Logit}(P) = -11.205 + 0.483 * \text{SWV} + 0.305 * \text{肿瘤直径} + 1.466 * \text{微钙化伴肿物} + 1.909 * \text{病理等级}$ 。

五、各指标单独及联合鉴别DCIS伴浸润成分的诊断效能分析

肿瘤直径、病理等级、微钙化伴肿物、SWV单独鉴别DCIS伴浸润成分的诊断效能均较低,ROC曲线下面积(AUC)均低于0.9,其中SWV鉴别DCIS伴浸润成分的AUC最高,为0.826。而联合诊断模型鉴别DCIS伴浸润成分的AUC为0.923,高于各指标单独鉴别的AUC,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见图3。

表4 影响DCIS伴浸润成分的多因素回归分析

因素	β 值	S.E. 值	Wald值	P值	OR值	95%可信区间
HER-2(+)	0.968	0.623	3.042	0.426	2.632	0.776~8.925
ER(+)	-0.079	0.874	2.571	0.621	0.924	0.173~4.906
PR(+)	-0.411	0.926	4.295	0.189	0.663	0.104~4.207
病理等级						
低级				参考		
中级	1.271	0.488	6.264	0.061	3.564	0.755~8.729
高级	1.909	0.417	8.024	0.013	6.744	2.844~16.021
单纯微钙化	-0.237	0.883	5.291	0.096	0.789	0.148~4.213
微钙化伴肿物	1.466	0.439	6.846	0.048	4.332	1.927~9.728
结构扭曲	0.363	0.992	1.396	0.967	1.438	0.107~9.330
肿瘤直径	0.305	0.053	8.293	0.012	1.356	1.171~1.538
BI-RADS分类						
4A				参考		
4B	0.366	0.883	2.936	0.862	1.442	0.230~6.005
4C	0.680	0.949	3.042	0.797	1.974	0.375~12.610
5	1.288	1.227	2.326	0.655	3.625	0.329~40.535
SWV	0.483	0.193	13.463	0.001	1.621	1.264~2.079

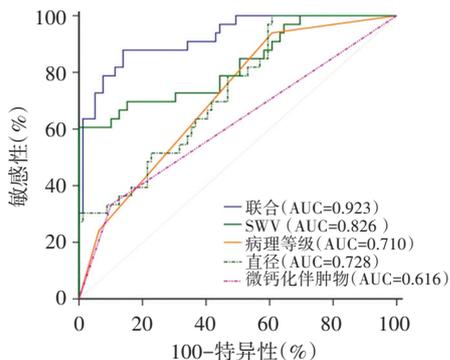


图3 各指标单独及联合鉴别DCIS伴浸润成分的ROC曲线图

讨论

由于DCIS属于原位癌,癌细胞并未能突破乳腺导管基底膜,因此理论上DCIS并不存在淋巴结转移的风险。然而根据DCIS的术后病理,14%~43%的DCIS存在浸润成分^[1-3],因此临床上会常规行前哨淋巴结活检以明确腋窝淋巴结的情况来避免潜在的二次手术。根据Worni等^[7]研究报道,1991~2010年接受乳房切除术的DCIS患者中,采用了前哨淋巴结活检的比例从9.7%增加到67.1%,其中仅20%~30%的DCIS最终证实伴浸润成分。因此,若可以在术前明确DCIS是否存在浸润性癌成分,则能够在减少复发转移风险的同时降低手术并发症的发生率。钼靶和穿刺活检可鉴别DCIS伴浸润成分,但准确性不高(钼靶的检出率为83%,穿刺活检的假阴性率为47%)^[8-9]。有研究^[10-11]提出弹性成像可能有助于鉴别伴浸润成分的DCIS。

单纯DCIS与DCIS伴浸润成分者的SWV可能存在差异,但其对二者的鉴别能力尚未明确。本研究将病理特征、钼靶特征、超声及SWV列入研究,对比分析了其在单纯DCIS与DCIS伴浸润成分中的差异,并建立了基于超声、钼靶及病理分级的联合诊断模型以进一步提高诊断效能。

弹性成像能够客观定量地测得组织的硬度特征,而伴浸润成分的DCIS理论上硬度高于单纯DCIS,因此ARFI有望术前判断DCIS是否伴浸润成分。本研究发现,DCIS-I组SWV显著高于单纯DCIS组($P<0.05$),且SWV是鉴别DCIS伴浸润成分最准确的指标($AUC=0.826$)。与以往研究^[12-13]结果一致。分析原因为浸润性癌成分由癌巢和间质构成,间质促纤维增生组织形成瘢痕样,引起纤维化比例增加、坏死比例降低,故伴浸润成分的DCIS随着其生长而趋于变硬^[14]。

本研究对比了单纯DCIS与伴浸润成分DCIS的病理特征、钼靶特征、常规超声及ARFI结果,发现DCIS-I组中级及高级病理等级比例高于DCIS组,同时ER(+)及PR(+)比例低于DCIS组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。分析原因为ER是雌激素介导的乳腺癌发生机制的关键位点。分化较好的乳腺癌细胞仍对激素依赖,分化差者ER、PR受体逐渐减少。因此乳腺癌细胞ER、PR的阳性表达随着病理等级的升高而降低,癌细胞分化随之逐渐变差,进一步验证了DCIS预后较好的特点^[15-16]。在钼靶特征方面,DCIS-I组微钙化伴肿物及结构扭曲所占比例显著高于DCIS-I组(均 $P<0.05$),这与伴浸润成分的DCIS更多地表现为可触及肿物互为印证,分析原因可能为伴浸润成分的DCIS侵袭能力强于单纯DCIS,通过微环境改变等方式影响周围组织,使其更易出现肿物及结构紊乱等异常改变^[17]。另外,DCIS-I组常规超声下肿物直径及BI-RADS分类均高于单纯DCIS组(均 $P<0.05$),与既往研究^[18]结果一致。

进一步的多因素Logistic回归分析提示,HER-2、ER、PR、单纯微钙化、结构扭曲及BI-RADS分类是鉴别DCIS伴浸润成分的混杂因素;病理等级、微钙化伴肿物、肿瘤直径及SWV为鉴别DCIS伴浸润成分的独立影响因素,提示当DCIS在超声表现为直径较大、SWV较高、在钼靶中表现出微钙化伴肿物,其伴浸润成分的可能性较高,当病理等级显示为中级或高级时则提示DCIS伴浸润成分的可能性较大。在鉴别DCIS伴浸润成分方面,ROC曲线提示SWV鉴别DCIS伴浸润成分的AUC(0.826)高于其他指标(0.710、0.728、

0.616), 而联合诊断模型鉴别 DCIS 伴浸润成分的 AUC 最高(0.923)。说明 ARFI 鉴别 DCIS 伴浸润成分的准确性优于钼靶、常规超声及病理分级, 而联合超声、钼靶及病理等级可提升鉴别 DCIS 伴浸润成分的诊断效能, 为临床基于个体情况及时调整治疗方案提供了理论依据。

综上所述, ARFI 鉴别 DCIS 伴浸润成分的诊断效能优于常规超声、钼靶及病理等级, 四者联合可进一步提升鉴别 DCIS 伴浸润成分的诊断效能。但本研究为单中心研究, 后期需前瞻性、多中心联合研究进一步验证。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 王心怡, 张楠, 秦王燕, 等. 乳腺导管原位癌及浸润癌超声表现与病理相关性新探[J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(6): 498-500.
- [3] 孙瑾, 周峰盛, 丁炎, 等. 剪切波弹性成像对穿刺活检诊断为乳腺导管内原位癌的患者升级为浸润性癌的预测价值[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2019, 11(3): 172-177.
- [4] Gabrielsen DA, Carney MJ, Weissler JM, et al. Application of ARFI-SWV in stiffness measurement of the abdominal wall musculature: a pilot feasibility study [J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(9): 1978-1985.
- [5] Champion CD, Ren Y, Thomas SM, et al. DCIS with microinvasion: is it in situ or invasive disease? [J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(10): 3124-3132.
- [6] Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)[J]. Radiol Clin North Am, 2002, 40(3): 409-430.
- [7] Worni M, Akushevich, Greenup R, et al. Trends in treatment patterns and outcomes for ductal carcinoma in situ [J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(12): 263.
- [8] Schouten van der Velden AP, Boetes C, Bult P, et al. The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma [J]. Am J Surg, 2006, 192(2): 172-178.
- [9] Dillon MF, McDermott EW, Quinn CM, et al. Predictors of invasive disease in breast cancer when core biopsy demonstrates DCIS only [J]. J Surg Oncol, 2006, 93(7): 559-563.
- [10] Hayes BD, Brodie C, O'Doherty A, et al. High-grade histologic features of DCIS are associated with R5 rather than R3 calcifications in breast screening mammograph [J]. Breast J, 2013, 19(3): 319-324.
- [11] Wang XL, Tao L, Zhou XL, et al. Initial experience of automated breast volume scanning (ABVS) and ultrasound elastography in predicting breast cancer subtypes and staging [J]. Breast, 2016, 30(1): 130-135.
- [12] Berg WA, Mendelson EB, Cosgrove DO, et al. Quantitative maximum shear-wave stiffness of breast masses as a predictor of histopathologic severity [J]. Am J Roentgenol, 2015, 205(2): 448-455.
- [13] Cho N, Moon WK, Chang JM, et al. Sonoelastographic lesion stiffness: preoperative predictor of the presence of an invasive focus in nonpalpable DCIS diagnosed at US-guided needle biopsy [J]. Eur Radiol, 2011, 21(8): 1618-1627.
- [14] Chamming's F, Latorre-Ossa H, Le Frère-Belda MA, et al. Shear wave elastography of tumour growth in a human breast cancer model with pathological correlation [J]. Eur Radiol, 2013, 23(8): 2079-2086.
- [15] 袁美芹, 郭坤霞. 乳腺导管原位癌超声征象及其与 Her-2、Ki-67 表达的相关性 [J]. 临床超声医学杂志, 2015, 17(11): 770-771.
- [16] Corradini S, Pazos M, Schönecker S, et al. Role of postoperative radiotherapy in reducing ipsilateral recurrence in DCIS: an observational study of 1048 cases [J]. Radiat Oncol, 2018, 13(1): 25.
- [17] Nelson AC, Machado HL, Schwertfeger KL. Breaking through to the other side: microenvironment contributions to DCIS initiation and progression [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2018, 23(4): 207-221.
- [18] 梁星宇, 王鸿凤, 李紫瑶, 等. 超声造影对不同分子分型乳腺癌鉴别诊断的初步研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 27(10): 881-886.

(收稿日期: 2020-08-13)

《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准, 集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行人, 月刊。为“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”、“中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、病例报道、述评、专家讲座及译文等栏目, 报道超声医学领域影像诊断与治疗的先进技术和前沿进展, 为广大临床超声医师和研究人员提供良好的学术交流平台。

本刊刊号: ISSN 1008-6978; CN 50-1116/R。邮发代号: 78-116。

每期定价: 19 元, 全年 228 元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅, 也可直接向本刊编辑部订阅。

地址: 重庆市渝中区临江路 74 号, 重庆医科大学附属第二医院内, 临床超声医学杂志编辑部。邮编: 400010

电话: 023-63811304, 023-63693117。Email: lccscq@vip.163.com