

超声在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的应用价值

苏琳 谭筱林 贾亦真 王敏 鲁树坤 许晓华

摘要 **目的** 分析乳腺癌新辅助化疗(NAC)前后的声像图变化,探讨超声评估乳腺癌 NAC 疗效的应用价值。**方法** 回顾性分析 81 例乳腺癌患者(共 87 个病灶)NAC 前、NAC 2 个周期后及 4 个周期后的二维和彩色多普勒超声表现。以病灶最大径线和血流等级作为 NAC 后评价的有效指标,评估其临床疗效。将超声检查结果与病理结果进行对比,分析超声的诊断价值。**结果** 与 NAC 前比较,NAC 2 个周期及 4 个周期后病灶血流丰富程度显著降低甚至消失,最大流速和阻力指数均显著下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。NAC 后术前超声评价完全缓解 9 个,部分缓解 55 个,稳定 17 个,进展 6 个。超声评价的准确率为 80.5%,敏感性为 89.8%,特异性为 60.7%。**结论** 超声对乳腺癌 NAC 疗效有重要评估价值,NAC 前后以最大径线和血流等级作为疗效指标对于 NAC 治疗效果有重要指导价值。

关键词 超声检查,多普勒,彩色;乳腺肿瘤,恶性;新辅助化疗;病理评价

[中图分类号] R737.9; R445.1

[文献标识码] A

Application value of ultrasonography in assessing the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer

SU Lin, TAN Xiaolin, JIA Yizhen, WANG Min, LU Shukun, XU Xiaohua

Centre of Ultrasound, Shenzhen Hospital, the University of Hongkong, Shenzhen 518053, China

ABSTRACT **Objective** To analyze the sonographic changes of breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (NAC), and to explore the value of ultrasound in the evaluation of NAC. **Methods** Two-dimensional and color Doppler ultrasonographic findings of 81 cases of breast cancer (87 lesions) before and after 2 cycles and 4 cycles of NAC were analyzed retrospectively. The therapeutic effect of NAC was evaluated by taking the maximum diameter and the grade of blood flow as the effective indexes of NAC. The diagnostic value of ultrasound was analyzed by comparing the results with those of pathology. **Results** Compared with the results before NAC, the blood flow signals in the lesions were decreased significantly or even disappeared, Vmax and RI were decreased significantly after 2 cycles and 4 cycles of NAC, the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). After NAC, the results of preoperative ultrasound evaluation showed complete remission in 9 lesions, partial remission in 55 lesions, stable in 17 lesions and progress in 6 lesions. The accuracy of ultrasound evaluation was 80.5%, the sensitivity was 89.8%, and the specificity was 60.7%. **Conclusion** Ultrasound has important value in evaluation of the therapeutic effect of NAC. Before and after NAC, the maximum diameter and the blood flow level are important evaluation indexes, which have important guiding value for therapeutic effect of NAC.

KEY WORDS Ultrasonography, Doppler, color; Breast tumor, malignant; Neoadjuvant chemotherapy; Pathological response

术前新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)已广泛应用于局部晚期无法手术或已明确有腋窝淋巴结转移的乳腺癌患者,目的是使肿块缩小,降低临床分期,有利于后续的手术、放疗等治疗。超声作为重要、简便的无创性影像检查方法已广泛应用于乳腺疾病的诊断与疗效评估,本研究通过分析乳腺癌 NAC 前

后的声像图变化,旨在探讨超声评估乳腺癌 NAC 疗效的临床应用价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2012 年 11 月至 2016 年 11 月经我院超声引

基金项目:深圳市科创委基金项目(JCYJ20160429185900035);深圳市卫生计生系统科研项目(201607032)

作者单位:518053 深圳市,香港大学深圳医院医学影像科超声中心(苏琳、谭筱林、鲁树坤、许晓华),中心实验室(贾亦真),内分泌外科(王敏)

通信作者:许晓华, Email: xuxh@hku-szh.org

导下穿刺活检病理证实的 81 例女性乳腺癌患者(共 87 个病灶),年龄 29~70 岁,平均(48.0±6.2)岁,术前均未接受任何抗肿瘤治疗。

二、仪器与方法

1.仪器:使用 Philips iU 22、西门子 S 2000 及 GE Logiq 9 彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,频率 5~12MHz。

2.超声检查:患者于 NAC 前、NAC 后 2 个周期和 4 个周期分别行超声检查,多切面、多角度扫查乳腺癌原发灶。二维超声观察内容包括:肿瘤形态、边界、内部有无钙化及后方回声有无衰减情况。选择肿瘤的最大切面测量其长、宽、厚 3 个径线,将其中最大径线作为肿瘤的最大径,并于该切面测量肿瘤的面积。彩色多普勒选择肿瘤内血流最丰富的切面,评估其血流分级及动力学参数最大流速(V_{max})和阻力指数(RI),血流分级参考 Adler 等^[1]提出的分级标准。常规扫查腋窝是否存在肿大淋巴结及淋巴结的大小、皮髓质回声、血流等情况。所有患者化疗前后均由同一超声医师检查,结果与术后病理结果对照分析。

3.NAC 方案:参考《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》选择 NAC 方案。46 个病灶行 EC×4-T×4 方案(表柔比星 90 mg/m², 环磷酰胺 600 mg/m², 多西他赛 75 mg/m² 或紫杉醇 270 mg/m²);24 个病灶行 TCH×6 方案(多西他赛 75 mg/m², 卡铂 AUC=6, 赫赛汀 2 mg/kg);17 个病灶行其他方案。化疗方案 21 d 为一个周期,化疗结束 3 周后行手术治疗。

4.评判标准:临床疗效评估参考文献^[2]的评判标准:完全缓解指肿瘤原发病灶完全消失;部分缓解指肿瘤原发病灶的最大径线减少≥30%;进展指肿瘤原发病灶的最大径线增加≥20%;稳定指肿瘤原发病灶的最大径线变化不明显;完全缓解和部分缓解判定为有效,进展和稳定判定为无效。选择 Miller-Payne 系统^[3]进行 NAC 组织病理疗效评价,病理学疗效判定参考文献^[3]的分级方法:1 级指肿瘤细胞同前比较无明显变化;2 级指肿瘤细胞数目减少<30%;3 级指肿瘤细胞减少 30%~90%;4 级指肿瘤细胞减少≥90%;5 级指肿瘤原发灶完全消失,显微镜下未见浸润的癌组织残留(包括原位癌)。3~5 级为组织病理评价有效,1~2 级为组织病理评价无效。

三、统计学处理

应用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、NAC 前后肿瘤原发病灶超声检查情况

81 例乳腺癌患者(87 个病灶)NAC 前后超声检查情况见表 1 和图 1,2。NAC 后,肿瘤原发灶最大径线从化疗前的(2.75±0.95)cm 减小到(2.20±0.78)cm(NAC 后 2 个周期)和(1.60±0.66)cm(NAC 后 4 个周期),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 81 例乳腺癌患者肿瘤原发病灶 NAC 前后超声检查情况

不同时间	形态不规则	边缘不清晰	内部沙砾样钙化
NAC 前	83	87	58
NAC 后			
2 个周期	66	60	36
4 个周期	45	36	16

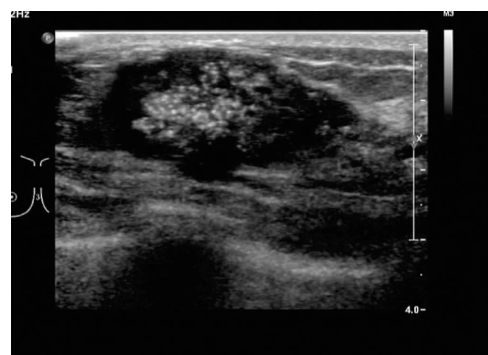


图 1 NAC 前病灶形态不规则,边缘不清,内部回声不均,见多个沙砾样钙化



图 2 同图 1 病灶,NAC 后 4 个周期病灶体积缩小,内部沙砾样钙化减少

二、NAC 前后肿瘤原发病灶内血流变化情况

81 例乳腺癌患者(87 个病灶)NAC 前后血流变化情况见表 2 和图 3,4。87 个肿瘤原发病灶,NAC 前超声检查血流分级为 2 级和 3 级者 66 个(75.9%),0 级和 1 级者仅 21 个(24.1%)。NAC 后病灶血流丰富程度显著降低甚至消失,NAC 2 个周期及 4 个周期后 0~1 级者明显增多,分别为 47 个(54.0%)和 67 个(77.0%),2 级

和 3 级仅有 40 个(46.0%)和 20 个(23.0%)。NAC 后病灶内 Vmax 和 RI 较化疗前均有显著下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 2 NAC 前后肿瘤原发病灶血流参数变化和血流分级情况

组别	Vmax(cm/s)	RI	血流分级(个)			
			0 级	1 级	2 级	3 级
NAC 前	27.8±5.9	0.78±0.15	7	14	32	34
NAC 后						
2 个周期	17.1±6.1*	0.63±0.16*	14	33	28	12
4 个周期	14.6±5.6*	0.56±0.18*	22	45	14	6

与 NAC 前比较, * $P < 0.05$ 。Vmax:最大流速;RI:阻力指数。

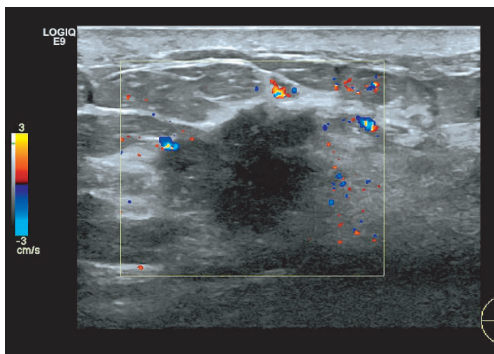


图 3 NAC 前病灶内血流信号丰富,内部呈穿枝状血流信号

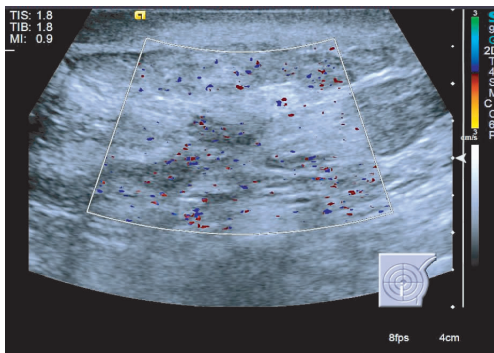


图 4 同图 3 病灶,NAC 后 4 个周期病灶内部血流信号稀少

三、NAC 前后腋窝淋巴结的变化

87 个病灶 NAC 前超声发现 60 个淋巴结肿大并经穿刺活检证实为转移性淋巴结,NAC 后超声检查发现 60 个淋巴结均有不同程度缩小,其中 26 个肿大淋巴结完全消失,超声评判淋巴结完全缓解,余 34 个均有缩小。见图 5,6。NAC 前超声检出 62 个淋巴结有血流信号,且以 2~3 级为主,NAC 2 个周期及 4 个周期后 0~1 级者为 43 个,其中淋巴结内血流完全消失者 19 个,2~3 级者 19 个。

四、乳腺癌 NAC 疗效超声与病理学评价的比较

81 例乳腺癌患者共 87 个病灶,NAC 术后前超声评价完全缓解 9 个,部分缓解 55 个,稳定 17 个,进展 6 个。

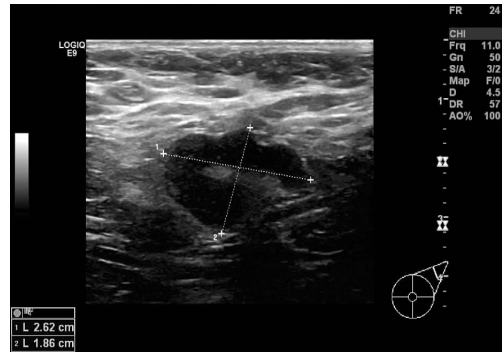


图 5 NAC 前腋窝淋巴结肿大,形态不规则,内部结构不清

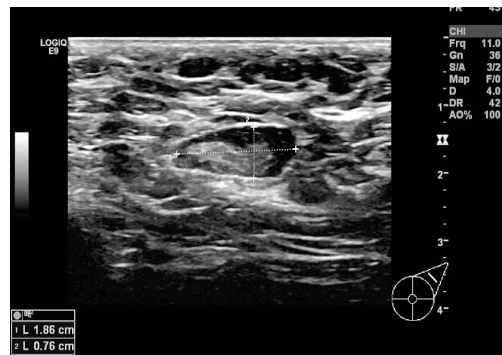


图 6 同图 5 病灶,NAC 后 4 个周期腋窝肿大淋巴结明显变小,显示不清
将超声与病理学评价进行对比,超声评价的准确率为 80.5%,敏感性为 89.8%,特异性为 60.7%。见表 3。

表 3 乳腺癌 NAC 疗效超声与病理学评价比较 个

超声评价	病理评价		合计
	有效	无效	
有效	53	11	64
无效	6	17	23
合计	59	28	87

讨 论

随着临床 NAC 的广泛应用和深入研究,其可缩小局部高级别乳腺癌的肿瘤大小,降低临床分期,减少微转移,使其达到外科手术要求的标准范围,增加手术成功率。NAC 后病理反应性是预测乳腺癌患者临床结局的重要因素^[3],文献^[4]显示,NAC 与常规辅助化疗比较,其并不能明显改善乳腺癌患者的无病生存率和总体生存率,而病理学完全缓解才是远期临床获益的替代性预后终点。因此,基于预期病理反应程度的个体化诊疗变得尤为重要。如何选择适合进行 NAC 的乳腺癌患者是目前研究的热点之一^[5-7],有针对性的预测模式可对 NAC 后病理反应性进行有效预测,使之能够达到个体化诊疗的目的^[6]。众多研究^[4-8]探讨了使用病理学指标、基因表达谱及影像学方式预测病理反应性,评估

是否可能发生病理学完全缓解,以促进制订乳腺癌个体化治疗方案。尽管研究广泛,但关于乳腺癌患者 NAC 后生存率及潜在指标的预测能力仍未得到统一的结论。目前尚无公认的预测性诊断模式能很好地预测 NAC 后良好的病理反应性或病理抵抗^[8]。NAC 最初应用于局部晚期乳腺癌,从不可切除转变为可切除。现在被赋予更多内涵,如通过降低临床分期使更多患者获得保乳手术的机会,试图取得远期疗效等。病理检查评价疗效十分可靠,但其只能在术后获得,因此术前准确评估 NAC 疗效对指导临床工作尤为重要。

彩色多普勒超声以其经济、简单、无创的优势被临床广泛应用于判断 NAC 疗效。本研究通过分析乳腺癌患者 NAC 前和 NAC 后 2 个周期、4 个周期的肿块最大径线、血流分级,对于临床及时掌握疗效有一个动态、准确的评价,结果显示 NAC 后肿块最大径线和血流分级较化疗前显著降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。腋窝转移淋巴结与肿瘤原发病灶对 NAC 的敏感性是高度一致的。本研究应用彩色多普勒超声检测腋窝转移淋巴结的情况,观察 NAC 后腋窝前哨淋巴结及区域淋巴结大小及血流的改变,结果显示 NAC 后肿大淋巴结均有不同程度缩小,血流分级明显降低,说明彩色多普勒超声在判断 NAC 疗效方面有一定应用价值。

本研究还将超声评价 NAC 疗效与病理学评价对照分析,结果显示超声对乳腺癌 NAC 疗效评价的准确率和敏感性均较高,分别为 80.5% 和 89.8%,与文献^[7]报道相符,但超声评价 NAC 疗效的特异性仅为 60.7%,分析其原因,当肿瘤组织内坏死或钙化部分较多时,即使治疗有效但超声图像及测值变化相对不明显,所以超声评价 NAC 疗效的特异性有所降低,与病理学评价存在一定差异。

综上所述,超声检查可重复性强,可作为评估乳腺癌 NAC 疗效的首选检查,其不仅在化疗前诊断乳腺癌

方面发挥重要作用,而且在化疗后评估其疗效方面也具有较高的诊断价值,可通过不同的技术模式从形态、血流特征等方面对乳腺癌的生物学特性进行评估,进而对 NAC 后病理反应性进行预测,在该领域具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *Bull Cancer*, 2000, 87(12): 881-886.
- [3] Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, et al. Pathologic response and longterm follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between classifications and their practical application [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137(8): 1074-1082.
- [4] Fisher ER, Wang J, Bryant J, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18 [J]. *Cancer*, 2002, 95(4): 681-695.
- [5] King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(6): 335-343.
- [6] Llombart-Cussac A, Ramos M, Dalmau E, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with docetaxel and cyclophosphamide in early breast cancer patients and aprepitant efficacy as salvage therapy. Results from the Spanish Breast Cancer Group/2009-02 study [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 58(3): 122-129.
- [7] Kiderlen M, Ponti A, Tomatis M, et al. Variations in compliance to quality indicators by age for 41,871 breast cancer patients across Europe: a European society of breast cancer specialists database analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(10): 1221-1230.
- [8] Parekh T, Dodwell D, Sharma N, et al. Radiological and pathological predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a brief literature review [J]. *Pathobiology*, 2015, 82(3-4): 124-132.

(收稿日期: 2017-03-02)

免收稿件处理费的通知

为方便作者,经编委会讨论通过,我刊免收文章稿件处理费。欢迎广大作者踊跃投稿!

本刊编辑部