

# 超声造影评估乳腺癌新辅助化疗疗效的临床价值

万财凤 王琳 刘雪松 方华 李风华

**摘要** **目的** 探讨超声造影评估乳腺癌新辅助化疗疗效的临床价值。**方法** 选取行乳腺癌新辅助化疗及手术治疗的患者 51 例,分别于化疗前及手术前行超声造影检查,将最终的病理结果与化疗前穿刺标本进行比较,根据病理反应性分级标准(1~3 级为无效,4~5 级为有效),评估其化疗前后超声造影指标的变化。**结果** 51 例患者中,化疗结束后治疗有效者 25 例,无效者 26 例。所有肿块化疗前均表现为高增强,化疗后有效者多表现为低增强(20 例),无效者多表现为高增强或等增强(24 例),两者比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。化疗前无效者中出现灌注缺损区和放射状血管的概率明显高于有效者( $P < 0.05$ )。化疗后有效者峰值强度低,达峰时间长,区域血流量和血流速度均较无效者降低,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。**结论** 超声造影对乳腺癌新辅助化疗疗效的预测及评估有一定临床价值。

**关键词** 超声检查;造影剂;乳腺肿瘤,恶性;新辅助化疗;定量分析

[中图法分类号] R737.9;R445.1

[文献标识码] A

## Evaluation on clinical effect of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by contrast-enhanced ultrasound

WAN Caifeng, WANG Lin, LIU Xuesong, FANG Hua, LI Fenghua

Department of Medical Ultrasound, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University school of Medicine, Shanghai 200127, China

**ABSTRACT** **Objective** To evaluate the clinical effect of neoadjuvant chemotherapy (NAC) for breast cancer by contrast-enhanced ultrasound (CEUS). **Methods** Fifty-one patients with breast cancer were enrolled in this study. CEUS was performed before and after NAC. According to the pathologic results of preoperation biopsy specimen and post-surgery samples, patients were divided into response group (including grade 4~5) and non-response group (including grade 1~3). **Results** In 51 patients, positive response was found in 25 patients, and negative response was found in another 26 patients. Hyper-enhancement was observed in all cases before chemotherapy by CEUS. Hypo-enhancement (20 cases) were observed in response group, while hyper/iso-enhancement (24 cases) were seen in non-response group. The enhancement were significantly different between the response group and the non-response group ( $P < 0.01$ ). The occurrence of perfusion defect area and penetrating vessels were observed more frequently in the non-response group than those in the response group ( $P < 0.05$ ). Compared with the non-response group, lower peak intensity, lower regional blood volume and flow velocity, but higher peak time were observed in the response group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** CEUS is potentially an effective method to assess and predict the response of NAC in patients with breast cancer.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Contrast agent; Breast tumor, malignant; Neoadjuvant chemotherapy; Quantitative analysis

目前,新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)已成为局部晚期乳腺癌治疗的常规方案。肿瘤组织的代谢同微循环灌注密切相关,组织代谢减低对血氧的需求就会减少,血流灌注减低。研究<sup>[1]</sup>证实,对治疗有反应的肿瘤组织均表现为增殖减缓或停止,代谢活性降低。此外化疗药物除杀伤肿瘤细胞外,也可以杀伤肿

瘤血管内皮细胞,因此有效的治疗不仅表现为肿瘤细胞的死亡,同时也表现为血流灌注的减少。目前多种成像方法均尝试通过分析肿瘤组织的血流灌注来评价肿瘤对化疗的反应。超声造影剂是有效的血流示踪剂,应用超声造影技术评估肿瘤化疗疗效有可行性<sup>[2-3]</sup>。本研究探讨超声造影定性和定量分析指标在评估乳腺癌

基金项目:国家自然科学基金(81571678);上海市科学技术委员会科研计划项目(14411968200);上海交通大学医学院附属仁济医院横向课题(RJKY14-07)

作者单位:200127 上海市,上海交通大学医学院附属仁济医院超声医学科

通信作者:李风华, Email: proflihf@sina.com

NAC 中的价值, 以期为乳腺癌 NAC 疗效的评估提供新手段。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2014 年 1 月至 2016 年 9 月在我院行乳腺癌 NAC 的女性患者 51 例(化疗方案为紫杉醇 + 顺铂, 每周疗法, 共 4 个周期), 年龄 25~67 岁, 平均(50.9 ± 9.6)岁。所有患者在接受化疗前均先行穿刺获得病理资料, 再分别于化疗前及手术前行常规超声和超声造影检查, 然后行乳腺癌改良根治术获取最终的病理结果。本研究已通过我院伦理委员会审批, 所有患者均签署知情同意书。

### 二、仪器与方法

1. 仪器与试剂: 使用百盛 MyLab Twice 彩色多普勒超声诊断仪, 常规超声检查使用 LA 523 变频线阵探头, 频率 4.0~13.0 MHz; 超声造影检查使用 LA 332 线阵探头, 频率 4.5~7.5 MHz; 造影剂为意大利 Bracco 公司生产的声诺维(SonoVue)。

2. 超声检查: 首先对病灶行常规超声检查, 然后选取血供相对较丰富的切面应用系统自带实时超声造影和微血管成像技术进行超声造影检查。经肘静脉团注造影剂两次, 第一次注射造影剂 2.5 ml, 尾随生理盐水 5.0 ml, 固定切面, 实时观察病灶内造影剂微血管的灌注情况, 动态采集时间为 3 min, 主要用于定量分析。待造影剂消退完全后团注造影剂 2.0 ml, 动态观察整个病灶 3~5 min, 主要用于定性分析。

3. 图像分析: 使用 Qontrast 软件对图像进行脱机分析, 自动生成时间 - 强度曲线。以整个病灶为分析区域, 手动勾画感兴趣区时尽量避开灌注缺损区、钙化灶、大血管及乳腺韧带等组织。定量分析指标包括峰值强度、达峰时间、平均渡越时间(mean transit time, MTT)、区域血流量(regional blood volume, RBV)及血流速度; 定性分析指标包括肿块增强程度(高增强、等增强或低增强)、灌注缺损情况(有或无)及放射状血管情况(有或无)。图像由两名具有 6 年以上工作经验的超声医师采用盲法进行评分, 意见不一致时, 由另一名高年资医师参与阅片, 得出最终诊断结果。

4. 病理分析: 根据 Miller&Payne 病理反应性分级标准<sup>[3]</sup>, 将最终的病理结果与化疗前穿刺标本进行比较, 根据肿瘤细胞的消退情况分为 5 级: 1 级为肿瘤细胞密度无明显变化; 2 级为肿瘤细胞密度仍较高, 细胞密度减少小于 30%; 3 级为肿瘤细胞密度减少 30%~90%;

4 级为肿瘤细胞密度减少 90%以上; 5 级为肿瘤完全消失, 镜下未见浸润癌残留, 但可含导管原位癌。1~3 级判定为无效, 4~5 级判定为有效。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 23.0 统计软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较行独立样本 *t* 检验; 计数资料比较行  $\chi^2$  检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、化疗前后一般情况

51 例患者中, 化疗结束后治疗有效者 25 例, 无效者 26 例。化疗前治疗有效者和无效者在肿块大小方面比较差异无统计学意义[(38.3 ± 12.5)mm vs. (41.3 ± 12.7)mm]; 化疗后治疗有效者和无效者在肿块大小方面比较差异有统计学意义[(14.4 ± 9.7)mm vs. (24.1 ± 9.8)mm, P=0.001]。

### 二、超声造影定性分析

化疗前所有肿块均表现为高增强, 化疗后有效者多表现为低增强(20 例, 占 80.0%), 无效者多表现为高增强或等增强(24 例, 占 92.3%), 两者比较差异有统计学意义(P<0.01)。化疗前无效者中有 20 例(76.9%)可见灌注缺损区, 有效者中仅 9 例(36.0%)可见灌注缺损区, 两者比较差异有统计学意义(P=0.003)。化疗前无效者中有 14 例出现放射状血管, 有效者中仅 4 例, 两者比较差异有统计学意义(P=0.020)。

### 三、超声造影定量分析

化疗前有效者和无效者峰值强度、达峰时间、RBV、血流速度及 MTT 比较差异均无统计学意义; 化疗后两者峰值强度、达峰时间、RBV 及血流速度比较差异均有统计学意义(均 P<0.05), 但两者 MTT 比较差异无统计学意义。见表 1 和图 1, 2。

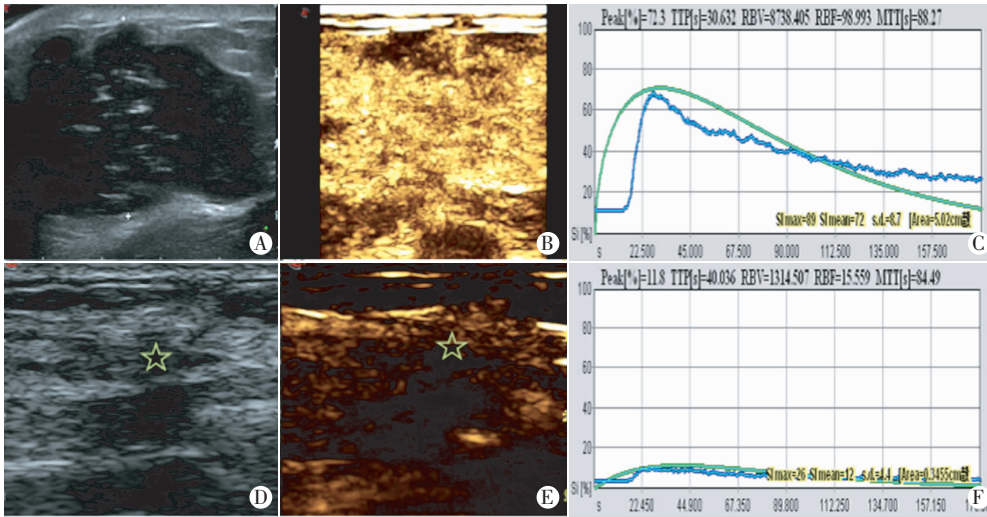
表 1 NAC 后治疗有效者和无效者超声造影定量参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

研究对象	峰值强度 (dB)	达峰时间 (s)	RBV	血流速度 (cm/s)	MTT(s)
有效者(25)	28.0±11.9	51.2±20.0	2746.3±1101.8	37.2±16.2	113.9±37.8
无效者(26)	47.9±12.8	35.1±15.4	3733.7±1544.3	61.9±18.2	61.0±18.3
<i>t</i> 值	-5.739	3.233	-2.619	-5.130	1.422
<i>P</i> 值	<0.001	0.002	0.012	<0.001	0.161

RBV: 区域血流量; MTT: 平均渡越时间。

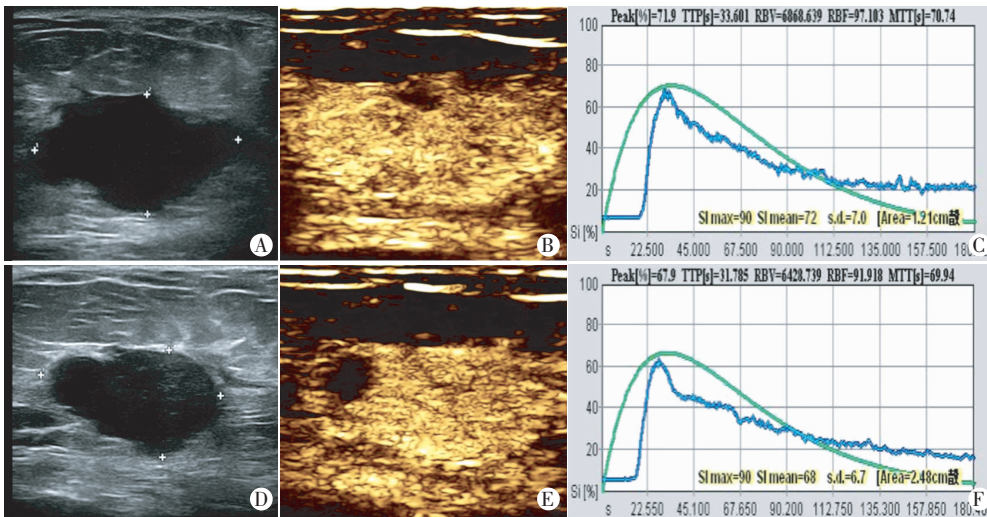
## 讨 论

目前, NAC 已成为局部晚期乳腺癌治疗的常规方案, NAC 后乳腺癌病灶会发生不同程度的变化, 能否



A: 化疗前常规超声示肿块大小约 47 mm×28 mm, 边界清, 形态不规则; B: 化疗前超声造影示肿块呈弥漫性不均匀性高增强, 增强后边界不清; C: 化疗前时间-强度曲线图 (蓝色表示拟合前曲线, 绿色表示拟合后曲线); D: 化疗后肿块大小约 10 mm×7 mm; E: 超声造影示肿块内部造影剂灌注稀疏, 呈明显低增强; F: 化疗后时间-强度曲线图 (蓝色表示拟合前曲线, 绿色表示拟合后曲线)。

图 1 浸润性导管癌 II 级患者 NAC 前后常规超声、超声造影及时间-强度曲线图, 病理结果未见残余病灶



A: 化疗前常规超声示肿块大小约 36 mm×20 mm, 边界清, 形态不规则; B: 化疗前超声造影示肿块呈弥漫性不均匀性高增强, 内可见小灶样灌注缺损区; C: 化疗前时间-强度曲线图 (蓝色表示拟合前曲线, 绿色表示拟合后曲线); D: 化疗后肿块大小约 30 mm×17 mm; E: 化疗后超声造影示肿块呈弥漫性不均匀性高增强, 内见灌注缺损区; F: 化疗后时间-强度曲线图 (蓝色表示拟合前曲线, 绿色表示拟合后曲线)。

图 2 浸润性导管癌 II 级患者 NAC 前后常规超声、超声造影及时间-强度曲线图, 病理结果可见残余病灶

准确评估其变化对临床进一步治疗至关重要。肿瘤细胞化疗后的数量减少并不一定表现为宏观上肿瘤体积的缩小<sup>[4]</sup>。常规超声依据实体肿瘤反应评估标准在乳腺癌 NAC 疗效的评估上有一定局限性。本研究 25 例化疗有效者, 其中 9 例术前常规超声可测及病灶, 1 例术前测得病灶大小为 35 mm×18 mm, 病理显示未见肿瘤细胞残留, 这说明常规超声在鉴别 NAC 后坏死、纤维增生组织与残余灶方面有很大不足。因此, 迫切需要一种有效的方法来动态监测并评价 NAC 的疗效。

超声造影是目前可用于评估乳腺癌 NAC 疗效的方法之一<sup>[2-3]</sup>。目前多数研究<sup>[5-6]</sup>主要探讨超声造影定量分析在评估乳腺癌 NAC 疗效中的价值, 本研究对于超声造影在早期预测乳腺癌 NAC 的价值也进行了一定的探索。乳腺超声造影检查中放射状血管和灌注缺损是用于鉴别肿瘤良恶性的两个重要指标, 同时对于预测乳腺癌的预后亦有重要的价值<sup>[7-8]</sup>。本研究 51 例患者在化疗前均表现为高增强, 化疗无效者中发现灌注缺损区和放射状血管的概率明显高于有效者 ( $P < 0.05$ )。乳腺癌超声造影表现为灌注缺损的区域血流灌注差, 可能会影响化疗药物向肿瘤的输送, 且肿瘤坏死区的周边组织常为乏氧状态, 代谢程度低, 对化疗药物的敏感性亦较差<sup>[9]</sup>。这从一定程度上说明化疗前超声造影检查中存在灌注缺损区的病灶其化疗疗效可能相对较差的原因。这一指标对于早期预测乳腺癌 NAC 疗效有一定的临床参考价值。

超声造影可动态观察组织的血流灌注情况, 应用时间-强度曲线可对组织血流灌注进行定量分析, 得到相关血流动力学参数。Guibal 等<sup>[10]</sup>研究表明超声造影可用于肿瘤抗血管生成治疗疗效的评估, 且能有效评估在非连续性抗血管治疗过程中肿瘤新生血管的形成。Wang 等<sup>[11]</sup>应用超声造影评估裸鼠乳腺癌移植瘤化疗疗效, 结果表明超声造影可在肿瘤体积发生明显改变前观察到肿瘤血流灌注的改变。超声造影时间-强度曲线是综合描述肿瘤血流灌注的有效方式, 本研究发现 NAC 前化疗有效者与无效者峰值强度、达峰时间、MTT、RBV 及平均血流速

度比较差异均无统计学意义,而 NAC 后化疗有效者与无效者峰值强度、达峰时间、RBV 及平均血流速度比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。与无效者比较,有效者多表现为峰值强度低,达峰时间长,RBV 和血流速度较低,但两者 MTT 比较差异无统计学意义。NAC 后超声造影定量参数的改变可能与化疗后肿瘤血管的密度、结构及功能改变相关。Padhani 等<sup>[12]</sup>研究表明,有效的化疗可导致肿瘤血管内皮生长因子水平的降低,继而导致血管内皮细胞凋亡。

综上所述,超声造影部分定性和定量分析指标对预测和评估乳腺癌 NAC 疗效有一定的临床应用价值,有望成为评估乳腺癌 NAC 疗效的有效方法。

#### 参考文献

- [1] Gwyther SJ, Schwartz LH. How to assess anti-tumor efficacy by imaging techniques[J]. Eur J Cancer, 2008, 44(1): 39-45.
- [2] Zhou JH, Cao LH, Zheng W, et al. Contrast-enhanced gray-scale ultrasound for quantitative evaluation of tumor response to chemotherapy: preliminary results with a mouse hepatoma model[J]. Am J Roentgenol, 2011, 196(1): 13-17.
- [3] Amioka A, Masumoto N, Gouda N, et al. Ability of contrast-enhanced ultrasonography to determine clinical responses of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(4): 303-309.
- [4] 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.
- [5] Saracco A, Szabó BK, Tónczos E, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in assessing early response among patients with invasive breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. Acta Radiol, 2017, 58(4): 394-402.
- [6] Lee SC, Grant E, Sheth P, et al. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound compared with magnetic resonance imaging in assessing the tumor response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. J Ultrasound Med, 2017, 36(5): 901-911.
- [7] Wan CF, Du J, Fang H, et al. Enhancement patterns and parameters of breast cancers at contrast-enhanced ultrasound: correlation with prognostic factors[J]. Radiology, 2012, 262(2): 450-459.
- [8] Wan CF, Du J, Fang H, et al. Evaluation of breast lesions by contrast-enhanced ultrasound: qualitative and quantitative analysis[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(4): 444-450.
- [9] Park SH, Moon WK, Cho N, et al. Diffusion-weighted MR imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer[J]. Radiology, 2010, 257(1): 56-63.
- [10] Guibal A, Taillade L, Mulé S, et al. Noninvasive contrast-enhanced US quantitative assessment of tumor microcirculation in a murine model: effect of discontinuing anti-VEGF therapy[J]. Radiology, 2010, 254(2): 420-429.
- [11] Wang JW, Zheng W, Liu JB, et al. Assessment of early tumor response to cytotoxic chemotherapy with dynamic contrast-enhanced ultrasound in human breast cancer xenografts[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58274.
- [12] Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results[J]. Radiology, 2006, 239(2): 361-374.

(收稿日期: 2017-03-05)

## 《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“中国科技论文统计源期刊”、“中国科技核心期刊”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、临床报道、病例报道、述评、专家讲座、工程技术及译文等栏目。以各级超声医学工作者、相关临床专业医师及医学院校师生为主要读者对象。

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

每期定价:16元,全年192元(含邮资费)。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:lcscq@vip.163.com