

超声弹性成像评分法和应变比值法评估乳腺癌新辅助化疗疗效的价值分析

王 砚 万财凤 刘雪松 王 琳 杜 晶 李风华 李红丽

摘 要 **目的** 探讨实时超声弹性成像技术评估乳腺癌新辅助化疗(NAC)疗效的临床价值。**方法** 收集在我院行乳腺 NAC 并手术的患者 40 例,分别于化疗前和术前行常规超声和实时超声弹性成像检查,应用超声弹性评分法和应变比值法(分别选取周围正常乳腺组织和脂肪组织作为参照)评估其 NAC 前后的弹性变化;以术后病理结果为金标准,应用 ROC 曲线分析并比较不同参照时应变比值法评估 NAC 疗效的截断值、曲线下面积、敏感性、特异性。**结果** 40 例患者中, NAC 结束后治疗有效者 24 例,无效者 16 例。有效者 NAC 后超声弹性评分 ≤ 3 分者占 87.5%(21/24),4~5 分者占 12.5%(3/24);无效者 NAC 后超声弹性评分 ≤ 3 分者占 31.2%(5/16),4~5 分者占 68.8%(11/16),二者比较差异有统计学意义($P=0.002$);超声弹性评分法评估 NAC 疗效的敏感性、特异性分别为 87.5%、68.8%。无论选取周围正常乳腺组织还是脂肪组织作为参照,有效者、无效者 NAC 前后应变比值变化比较差异均有统计学意义($P=0.001, 0.005$);以周围正常乳腺组织为参照时,弹性应变比值法评估 NAC 疗效的截断值为 58.1%,曲线下面积为 0.820,敏感性、特异性分别为 79.2%、87.5%;以脂肪组织为参照时,弹性应变比值法评估 NAC 疗效的截断值为 71.9%,曲线下面积为 0.753,敏感性、特异性分别为 83.3%、68.8%。选取不同参照时弹性应变比值法预测 NAC 疗效的曲线下面积比较差异无统计学意义($P=0.197$)。**结论** 超声弹性评分法和应变比值法均可作为评价乳腺癌 NAC 疗效的有效手段;且应用应变比值法时无论选取周围正常乳腺组织还是脂肪组织作为参照,其评估价值无明显差异。

关键词 超声弹性成像;乳腺肿瘤;新辅助化疗;弹性评分;应变比值

[中图分类号] R737.9;R445.1

[文献标识码] A

Value of ultrasonic elasticity score and strain ratio in evaluating breast cancer neoadjuvant chemotherapy

WANG Yan, WAN Caifeng, LIU Xuesong, WANG Lin, DU Jing, LI Fenghua, LI Hongli

Department of Ultrasonic Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the value of ultrasonic elastography in evaluating breast cancer neoadjuvant chemotherapy(NAC).**Methods** The study included 40 breast cancer patients who received NAC and surgical treatment.All of the patients underwent conventional and ultrasonic elastography before and after NAC.The images were analyzed by five-point elasticity scoring system and ultrasonic strain ratio method,and compared with pathological results.The area under the curve (AUC),diagnostic threshold,sensitivity and specificity of strain ratios were evaluated by ROC curves.**Results** In 40 patients, positive response was found in 24 patients,and non-positive response was found in another 16 patients.The low scores group(soft, scores from 1 to 3) and high scores group(hard, scores 4 and 5) were 21 and 3 respectively in positive response patients, and 5 and 11 respectively in non-positive response patients.There was significant difference($P=0.002$).The sensitivity, specificity of ultrasonic elasticity score in evaluating NAC efficacy were 87.5%,68.8%, respectively.There were statistically differences between positive response patients and non-positive response patients both in gland-to-lesion strain ratio(GLR) and fat-to-lesion strain ratio(FLR)($P=0.001, 0.005$).Taken GLR as a reference,the cut-off value of strain ratio in evaluating NAC efficacy

基金项目:国家自然科学基金项目(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:李红丽,Email:lihliwl@163.com

was 58.1%, the AUC was 0.820, the sensitivity and specificity were 79.2% and 87.5%, respectively. Taken FLR as a reference, the cut-off value of strain ratio in evaluating NAC efficacy was 71.9%, the AUC was 0.753, the sensitivity and specificity were 83.3% and 68.8%, respectively. But the difference of AUC between GLR and FLR in predicting NAC efficacy was not significant ($P=0.197$). **Conclusion** Both ultrasonic elasticity score and strain ratio are helpful in evaluating the efficacy of breast cancer NAC. There is no difference in selecting the reference of GLR and FLR by strain ratio.

KEY WORDS Ultrasonic elastography; Breast neoplasms; Neoadjuvant chemotherapy; Elasticity score; Strain ratio

近年来,乳腺癌发病率明显上升,已成为我国女性发病率最高的恶性肿瘤;其中约 5%~20% 患者诊断时已发展成局部晚期乳腺癌。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)已用于局部晚期乳腺癌的常规治疗。然而,仅约 3%~30% 的乳腺癌患者经 NAC 后可以达到病理完全缓解^[1]。本研究旨在探讨实时超声弹性成像(real-time elastography, RTE)技术在评估乳腺癌 NAC 疗效中的临床价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2014 年 11 月至 2016 年 12 月我院经穿刺活检组织病理明确诊断的乳腺癌患者 40 例,均为女性,年龄 25~72 岁,平均(51.55±11.84)岁。其中浸润性导管癌 37 例,浸润性小叶癌 3 例;均为单发病灶。纳入标准:①无化疗禁忌症,完成 4 个周期化疗,并实施手术的病例;②无远处转移;③化疗方案均为 PD 方案(紫杉醇+顺铂,每周疗法,共 4 个周期)。本研究经我院伦理委员会审批,患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用百盛 MyLab Twice 彩色多普勒超声诊断仪,LA523 线阵探头,频率 4~13 MHz;具有 RTE 技术及定量分析软件。先行常规超声检查,然后切换至 RTE 模式,调节弹性成像感兴趣区(ROI),使整个病灶与周围正常乳腺组织共同处于 ROI。当病灶过大、不能完全覆盖时,应选取部分病灶与周围正常乳腺组织共同处于 ROI。操作时将探头垂直体表对病灶进行细微振动,力度和频率以显示屏上显示的压力与压放频率的综合指标达到 4 为宜。当绿色弹簧显示稳定持续 5 s 冻结图像,每个病灶至少测量 3 次。

2. RTE 图像分析:包括定性分析和半定量分析。其中定性分析根据病灶超声弹性图进行评分,以 Itoh 等^[2]提出的 5 分法进行评分,将 NAC 结束后超声弹性评分 1~3 分定义为治疗有效,评分 4~5 分定义为治疗无效^[3];半定量分析使用自动分析软件对图像进行脱机分析,在病灶、周围正常乳腺组织及皮下脂肪层分别手动选

取 ROI,计算应变比值(strain ratio, SR),SR 即为选取的正常参照组织内应变平均值与病灶内应变平均值比值。设置正常乳腺组织和脂肪组织两参照,分别得到 NAC 治疗前后病灶与两参照组织的 SR 变化,即 NAC 后 SR/NAC 前 SR×100%,每个病灶均分别测量 3 次,取其平均值。图像均由同一名具有 5 年以上从事乳腺超声诊断工作经验的超声科医师在不知最终病理诊断的情况下进行评分和分析。所有患者分别于 NAC 前和术前行常规超声和 RTE 检查。

3. 病理检查:依照 Miller-Panye 分级法^[4]根据肿瘤细胞的消退情况对 NAC 病理反应进行判断:1 级为总体肿瘤细胞密度较前无明显变化;2 级为总体肿瘤细胞密度仍较高,细胞密度减少小于 30%;3 级肿瘤细胞密度减少在 30%~90%;4 级为肿瘤细胞密度减少在 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,为病理完全缓解。其中 1~3 级判定为治疗无效,4~5 级判定为治疗有效^[5]。

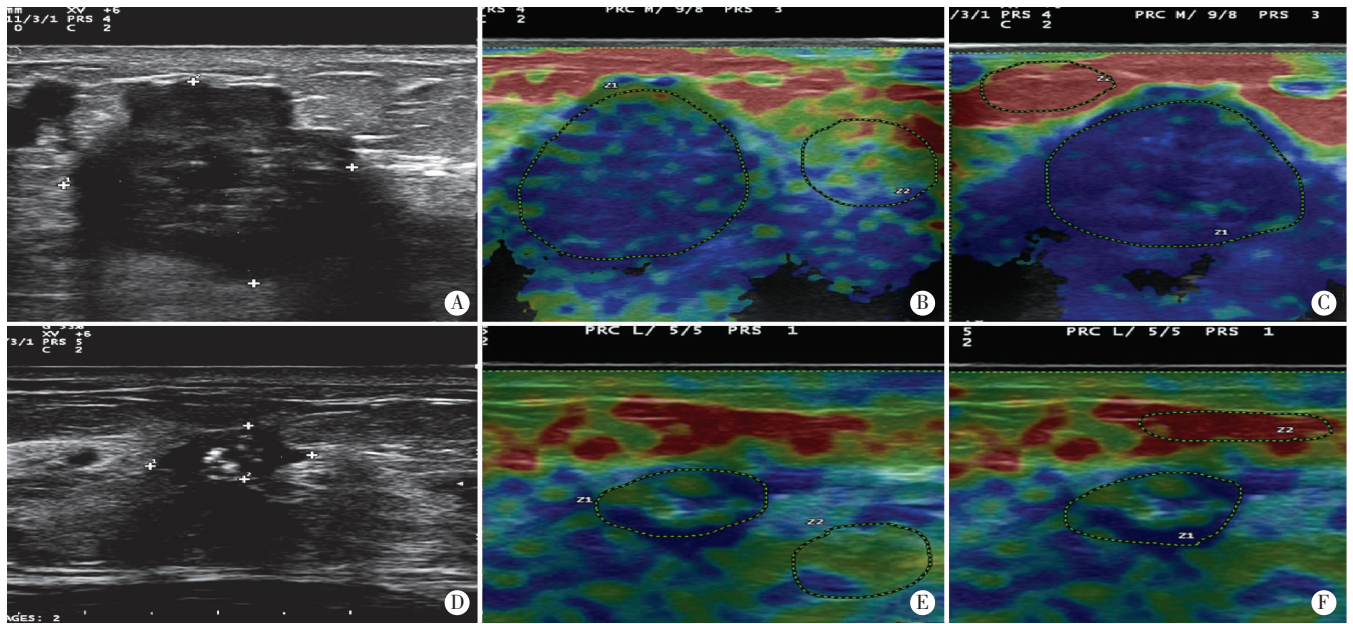
三、统计学处理

应用 SPSS 24.0 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;计数资料比较行秩和检验。以病理检查结果为金标准,SR 变化为结果值,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,比较不同参照时 SR 变化预测 NAC 有效结局的诊断效能,曲线下面积(AUC)比较行 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

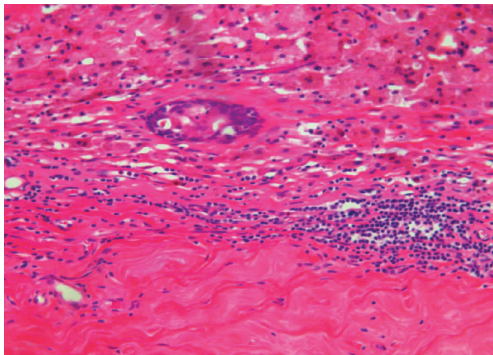
一、NAC 前后病灶大小比较

40 例乳腺癌患者中,NAC 治疗有效者 24 例(其中病理完全缓解 12 例),见图 1,2;无效者 16 例。常规超声示 NAC 前病灶大小为(38.0±15.55)mm,且有效者与无效者病灶大小分别为(36.83±15.76)mm 和(40.25±15.12)mm,二者比较差异无统计学意义($P=0.120$)。NAC 后病理结果显示有效者与无效者病灶大小分别为(0.99±1.12)mm 和(19.25±6.69)mm,均较术前减少,二者比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。



A: NAC 前常规超声示病灶大小约 25.0 mm × 26.6 mm, 边界尚清, 形态不规则; B: NAC 前 RTE 评分为 5 分, 选取病灶周围正常乳腺组织作为参照, SR 为 3.98; C: 选取脂肪组织作为参照, NAC 前 SR 为 9.21; D: NAC 后常规超声示病灶大小约 12.3 mm × 6.0 mm, 边界清, 形态尚规则; E: NAC 后 RTE 评分为 2 分, 选取病灶周围正常乳腺组织作为参照, SR 为 2.24; F: 选取脂肪组织作为参照, NAC 后 SR 为 5.94。以正常乳腺组织作为参照的 SR 降至 56.2%, 以脂肪组织作为参照的 SR 降至 64.5%。

图 1 同一患者右侧乳腺癌 NAC 前后常规超声及 RTE 图



间质纤维组织增生伴玻璃样变, 局灶少量浸润性导管癌残留(约 10%) 伴较多淋巴细胞及泡沫细胞反应, 病理分级为 4 级。

图 2 同图 1 患者 NAC 后病理图(HE 染色, ×200)

二、RTE 定性分析

NAC 前 RTE 评分均为 4~5 分, 且有效者与无效者 RTE 评分分别为(4.54±0.51)分和(4.63±0.50)分, 二者比较差异无统计学意义(P=0.672)。NAC 后有效者与无效者 RTE 评分分别为(2.46±0.83)分和(3.86±0.89)分, 二者比较差异有统计学意义(P=0.002)。RTE 评分法评价 NAC 疗效的敏感性、特异性分别为 87.5%、68.8%。见表 1。

三、RTE 半定量分析

1. 以正常乳腺组织作为参照: NAC 前后有效者、无效者 SR 变化比较差异有统计学意义(P=0.001)。绘制 ROC 曲线获得 SR 变化截断值为 58.1%, 其评估 NAC 疗效的 AUC 为 0.820(95% 可信区间: 0.671~

0.970), 敏感性、特异性分别为 79.2%、87.5%。见表 2 和图 3。

表 1 RTE 评分法评价乳腺癌 NAC 疗效情况 例

RTE 评分法	病理诊断		合计
	有效	无效	
有效	21	5	26
无效	3	11	14
合计	24	16	40

表 2 弹性 SR 法(以正常乳腺组织作为参照) 评价乳腺癌 NAC 疗效情况 例

弹性 SR 法	病理诊断		合计
	有效	无效	
≤58.1%	19	2	21
>58.1%	5	14	19
合计	24	16	40

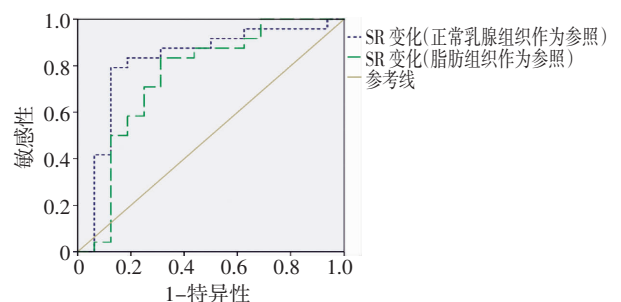


图 3 选取正常乳腺组织及脂肪组织作为参照时弹性 SR 法评估乳腺癌 NAC 疗效的 ROC 曲线图

2.以脂肪组织作为参照:NAC 前后有效者、无效者 SR 变化比较差异有统计学意义($P=0.005$)。绘制 ROC 曲线获得 SR 变化截断值为 71.9%, 其评估 NAC 疗效的 AUC 为 0.753(95%可信区间:0.582~0.923), 敏感性、特异性分别为 83.3%、68.8%。见表 3 和图 3。

无论选取周围正常乳腺组织还是脂肪组织作为参照, SR 变化评估 NAC 疗效的 AUC 比较差异无统计学意义($P=0.197$)。

表 3 弹性 SR 法(以脂肪组织作为参照)
评价乳腺癌 NAC 疗效情况

弹性 SR 法	病理诊断		例
	有效	无效	
$\leq 71.9\%$	20	5	25
$> 71.9\%$	4	11	15
合计	24	16	40

讨 论

NAC 后乳腺癌病灶会发生不同程度的改变, 准确评估其前后变化对于临床后续治疗极为重要。目前临床上主要依靠影像学手段进行评估。超声弹性成像作为可反映病灶硬度的一项新技术, 具有简便、无创及重复性好等优势, 其对乳腺癌 NAC 疗效评估是当前研究的热点, 主要包括 RTE 评分法和 SR 法^[3,6-7]。

本研究对 40 例患者共 40 个病灶 NAC 前后进行 RTE 评分, NAC 前 40 例乳腺癌患者均为 4~5 分, NAC 后病理示有效者 24 例, 其中 1~3 分 21 个, 4~5 分 3 例, 无效者 16 例, 其中 4~5 分 11 例, 1~3 分 5 例。结果得出 RTE 评分法评价 NAC 疗效的敏感性、特异性分别为 87.5%、68.8%, 可作为评估局部晚期乳腺癌 NAC 疗效的有效方法。Hayashi 等^[3]研究表明较低 RTE 评分的乳腺癌患者比较高评分者具有更高的临床完全缓解率和病理完全缓解率, 可预测 NAC 病理反应性情况, 与本研究结果符合。

弹性 SR 法是通过计算病灶与周围正常组织或皮下脂肪层之间的 SR, 对病灶硬度进行半定量评估。Falou 等^[7]对 15 例局部晚期乳腺癌患者 NAC 治疗进行跟踪检查发现, 与无效组比较, 有效组 SR 明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 其静态 ROI 和动态 ROI 的弹性成像 SR 变化均为 $(81\pm 3)\%$, 无效组的静态 ROI 和动态 ROI 的弹性成像 SR 变化分别为 $(102\pm 2)\%$ 和 $(101\pm 4)\%$ 。但目前尚无大样本研究作为 SR 变化截断值评估乳腺癌 NAC 疗效的统一依据。本研究以病理检查结果为金标准, 依照 Miller-Panye 分级法分为有效者和无效者, 结果表明以正常乳腺组织和以脂肪组织作为参照时

SR 分别降至 58.1% 和 71.9% 以下可作为 NAC 有效的评判依据, 同样也得出 SR 法有助于二者间的鉴别诊断。

既往关于乳腺超声弹性成像 SR 法的研究^[6-8]中, 选取的参照组织并不一致, 包括正常乳腺组织或脂肪组织。Zhou 等^[9]研究发现, 在肿块良恶性的鉴别诊断中, 选取脂肪组织作为参照时的敏感性、特异性及准确率分别为 82.9%、75.6% 及 84.7%; 选取正常乳腺组织作为参照的敏感性、特异性及准确率分别为 77.1%、65.9% 及 75.2%; 以脂肪组织作为参照优于正常乳腺组织, 二者比较差异有统计学意义($P=0.009$)。而本研究设置二者均为参照, 分别进行 SR 的测定, 结果显示二者评估 NAC 疗效的 AUC 比较差异无统计学意义($P=0.197$), 表明 SR 法在评估 NAC 疗效时, 无论选取正常乳腺组织或脂肪组织作为参照时, 其对评估价值无明显差异。分析原因可能是在既往乳腺肿块良恶性鉴别诊断的研究中, 不同个体之间脂肪组织的硬度相对稳定^[10], 但病灶周围正常乳腺组织受个体因素影响较大, 如性激素水平等; 而本研究中, 评估 NAC 疗效的参照均是同一患者的正常乳腺组织或脂肪组织, 受个体因素影响小。因此, 对于同一患者仅需 NAC 前后选定参照, 无论是正常乳腺组织或脂肪组织均可用于评估其疗效。

本研究表明 RTE 评分法和弹性 SR 法对于乳腺癌 NAC 疗效虽然均具有较高的诊断效能, 但同时又均存在一定的误判。其中 RTE 评分法误判率为 12.5%(3/24), 弹性 SR 法以乳腺组织作为参照时误判率为 20.8%(5/24), 以脂肪组织作为参照时误判率为 16.7%(4/24)。可能有以下原因: ①部分病灶生长较快、体积巨大、血液供应不足, 出现液化坏死, 导致病灶内硬度很不均匀, 中心有大范围低硬度区, 影响 RTE 评分和 SR 测定; ②部分病例的术后病理显示原病灶处纤维化明显或玻璃样变性, 导致 NAC 后病灶的硬度较高; ③病灶的位置、类型、深度及勾画 ROI 面积的大小均会对 RTE 评分和 SR 造成一定影响; ④此外, 乳腺癌本身的异质性, 也会使其内部硬度不均^[11], 对弹性测值亦有一定的影响。

综上所述, RTE 评分法和弹性 SR 法均可用于评价乳腺癌 NAC 的疗效, 且应用弹性 SR 法时无论选取周围正常乳腺组织还是脂肪组织作为参照, 其评估价值无明显差异。本研究样本量较小, 该结论尚需更大样本量的临床研究进行证实。

参考文献

- [1] van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial [J].

- J Clin Oncol, 2001, 19(22):4224-4237.
- [2] Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis[J]. Radiology, 2006, 239(2):341-350.
- [3] Hayashi M, Yamamoto Y, Ibusuki M, et al. Evaluation of tumor stiffness by elastography is predictive for pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(9):3042-3049.
- [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] 万财凤, 王琳, 刘雪松, 等. 超声造影评估乳腺癌新辅助化疗疗效的临床价值[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(10):652-655.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Stachs A, Hartmann S, Stubert J, et al. Differentiating between malignant and benign breast masses: factors limiting sonoelastographic strain ratio[J]. Ultraschall Med, 2013, 34(2):131-136.
- [9] Zhou J, Zhou C, Zhan W, et al. Elastography ultrasound for breast lesions: fat-to-lesion strain ratio vs gland-to-lesion strain ratio[J]. Eur Radiol, 2014, 24(12):3171-3177.
- [10] Fischer T, Peisker U, Fiedor S, et al. Significant differentiation of focal breast lesions: raw data-based calculation of strain ratio[J]. Ultraschall Med, 2012, 33(4):372-379.
- [11] Athanasiou A, Latorre-Ossa H, Criton A, et al. Feasibility of imaging and treatment monitoring of breast lesions with three-dimensional shear wave elastography[J]. Ultraschall Med, 2017, 38(1):51-59.
- (收稿日期:2017-05-25)

· 病例报道 ·

Ultrasonic manifestations of thyroid leiomyosarcoma: a case report

甲状腺平滑肌肉瘤超声表现 1 例

王 怡 张群霞 冉海涛

[中图分类号] R736.1;R445.1

[文献标识码] B

患者女, 78 岁, 因发现颈前区无痛性包块 13 年, 呼吸困难 1 个月入院。4 个月前甲状腺超声检查: 甲状腺右侧叶肿大, 大小约 7.1 cm×4.8 cm×9.2 cm, 其内可见弥漫分布的等回声结节(图 1), 并可见不规则液性无回声区, 大小约 3.3 cm×3.0 cm; CDFI 示右侧叶内探及较丰富的彩色血流信号。甲状腺引流区未见确切肿大淋巴结声像。超声诊断: 甲状腺右侧叶结节样改变。入院体格检查: 甲状腺右侧叶可扪及一大小约 10.0 cm×8.0 cm×8.0 cm 的巨大肿块, 质韧, 表面光滑, 无压痛, 随吞咽活动不明

显, 气管受压左移, 颈部未触及肿大淋巴结。甲状腺超声检查: 甲状腺右侧叶明显肿大, 大小约 7.8 cm×5.8 cm×11.8 cm, 回声不均匀, 右侧叶为一巨大的实性包块占据, 大小约 11.2 cm×5.6 cm×7.0 cm, 边界较清, 边缘不规则, 内部回声不均匀, 以不规则低回声为主, 边缘见少许等回声, 包块部分位于气管后方, 气管明显受压左移, 右侧颈总动脉及颈内静脉受压外移; CDFI 示包块内部及周边探及杂乱血流信号(图 2)。甲状腺引流区未见确切肿大淋巴结声像。超声诊断: 甲状腺右侧叶明显肿大, 其内实性包块,

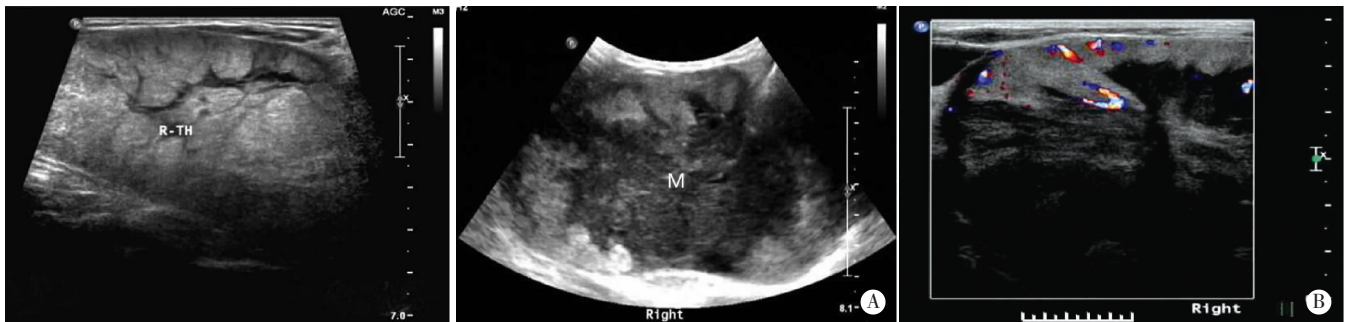


图 1 甲状腺右侧叶(R-TH)呈结节样改变声像图 A: 甲状腺右侧叶明显肿大, 其内为一巨大实性包块(M)占据; B: CDFI 示包块内部及边缘探及杂乱血流信号。

图 2 甲状腺平滑肌肉瘤声像图

(下转第 805 页)