·临床研究。

声脉冲触诊组织定量技术评价乳腺癌新辅助 化疗后残存灶的价值

郭建锋 顾华芸 黄 敏 吴 婷 陈文颖 葛成霞

摘要目的应用声脉冲触诊组织定量(VTQ)技术判定乳腺癌新辅助化疗(NAC)后残存灶的价值。方法选取31 例行 NAC 的Ⅱ~Ⅲ期乳腺癌患者,于 NAC 前后分别进行常规超声和 VTQ 检查,常规超声测量 NAC 前后肿瘤大小;VTQ 检测病灶中央、病灶边缘 VTQ 值(VTQ中央、VTQ边缘),计算病灶中央、病灶边缘 VTQ 值分别与周围脂肪组织 VTQ 值之比(VTQR中央邮前、VTQR边缘,VTQ 值(VTQ中央、VTQ边缘),计算病灶中央、病灶边缘 VTQ 值分别与周围脂肪组织 VTQ 值之比(VTQR中央、MTQ边缘 NAC 前后 VTQ中央、VTQ边缘及肿块大小变化情况;根据 Miller-Payne 系统将 NAC 后的病理学反应分为显著反应和非显著反应。多因素回归分析 NAC 显著反应的影响因素;比较 NAC 前后,以及 NAC 后显著病理反应者与非显著病理反应者间病灶 VTQ中央、VTQ边缘、VTQR中央临前、VTQR边缘临前及肿瘤大小变化情况;分析常规超声、VTQ 技术与病理学判断 NAC 疗效的一致性并行受试者工作特征曲线分析。结果 NAC 前后 VTQ中央、VTQ边缘、VTQR中央临前、VTQR边缘,VTQR中央、VTQ边缘、VTQR中央、VTQ边缘、VTQR中央、VTQ边缘、VTQR中央、VTQ边缘、VTQR中央临前及 VTQR边缘临时比较差异均有统计学意义(均 P<0.05);NAC 后肿瘤缩小率、VTQ中央降低≥30%及 VTQ边缘、VTQR中央临前及 VTQ中央、VTQ边缘。NTQ中央、VTQ边缘、VTQ中央降低≥30%及 VTQ边缘降低≥30%在判断病理显著反应方面与 Miller-Payne 系统分级一致性检验的 Kappa 值分别为-0.322、-0.695、-0.563;肿瘤缩小率、VTQ 值降低≥30%及二者联合评价 NAC 疗效的曲线下面积分别为 0.655、0.905、0.909(病灶中央)和0.655、0.734、0.756(病灶边缘)。结论 VTQ 在判定乳腺癌 NAC 残存灶方面有一定的诊断价值,且以病灶中央相关数据的诊断效能更高。

关键词 声脉冲触诊组织定量;新辅助化疗;乳腺肿瘤,恶性 [中图法分类号] R737.9; R445.1 [文献标识码] A

Evaluation on the effect of neoadjuvant cheomotherapy for breast cancer by virtual touch quantification

GUO Jianfeng, GU Huayun, HUANG Min, WU Ting, CHEN Wenying, GE Chengxia

Department of Ultrasound, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou Municipal Hospital,

Jiangsu 215001, China

ABSTRACT Objective To assess the effect of neoadjuvant cheomotherapy (NAC) for breast cancer by virtual touch quantification (VTQ). Methods Thirty-one patients with breast cancer treated by NAC were enrolled. Both common ultrasound and VTQ were performed before and after NAC. The tumor size before and after NAC was measured by conventional ultrasound. VTQ value at the center of the lesion (VTQcenter, VTQedge) were detected, and the ratio of VTQ value at the center of the lesion to the surrounding adipose tissue (VTQRcenter/fat, VTQRedge/fat) were calculated, as well as the changes of VTQ and tumor size at the center of the lesion before and after NAC. The pathologic response was divided into major pathologic response (MHR) and non major pathologic response (NMHR) according to the Miller-Payne grading system. The multiple regression analysis was used to analyse the influence factor of MHR. The VTQ value pre-NAC and post-NAC, the tumor size and VTQ value reduction rate after NAC between the MHR and NMHR groups were compared. The agreement of NAC response between conventional ultrasound, VTQ and pathological results was measured by Kappa test and ROC curve. Results There were significant differences of VTQcenter, VTQedge, VTQRcenter/fat VTQRedge/fat and tumor size before and after NAC (all P < 0.01). There were 11 patients with MHR after NAC and 20 patients with NMHR, there were significant differences in VTQcentre, VTQedge VTQRcenter/fat and VTQRedge/fat (all P < 0.05). After NAC, the tumor reduction rate decreased $\geq 30\%$ in the center of VTQ, and $\geq 30\%$ in the

edge of VTQ compared with Miller-Payne system in judging significant pathological response (Kappa values were -0.322, -0.695, -0.563, respectively). The tumor reduction rate VTQ decreased ≥30% and the area under ROC curve for the joint evaluation of NAC efficacy were 0.655, 0.905, 0.909 (center of lesion) and 0.655, 0.734, 0.756 (edge of lesion), respectively. Conclusion VTQ technique is potentially useful to evaluate the efficacy of NAC for breast cancer, and the parameters of lesion center has higher diagnostic efficiency.

KEY WORDS Virtual touth quantification; Neoadjuvant cheomotherapy; Breast tumor, malignant

术前新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC) 目的是缩小肿块体积、杀灭转移癌,增加保乳机会或更 完整的手术切除。NAC疗效的好坏直接影响到患者的 生存率,同时也是判断肿瘤复发的重要预后因素[1-2]。 NAC 后肿瘤大小变化可通过临床触诊和影像学检查 评估。本研究拟通过声脉冲触诊组织定量(virtual touth quantification, VTQ) 技术测量乳腺癌患者 NAC 后残余病灶弹性参数来判定 NAC 的疗效。

资料与方法

一、研究对象

选取 2014 年 7 月至 2016 年 6 月在我院行 NAC 的Ⅱ~Ⅲ期乳腺癌患者 31 例,均为女性,年龄 33~73 岁, 平均(52.0±0.9)岁;肿瘤大小 3.0~10.0 cm, 平均(5.22± 2.03)cm。入选标准:无远处转移,无 NAC 禁忌症;接受 NAC 3 个疗程以上,并于化疗后两周内接受外科手术; NAC 前后接受常规超声+VTQ 检查;有完整的免疫组 化结果。

二、仪器与方法

1.超声检查:使用西门子 Acuson S 2000 彩色多普 勒超声诊断仪,9L4 探头,频率 5~14 MHz。先行二维超 声、CDFI及脉冲多普勒检测。之后切换至 VTQ 模式,嘱 患者屏气 5 s 后取样,取样框为直径 8 mm 的正方形, 取样位置有3个:病灶中央、边缘区域及同一切面正 常脂肪组织。见图 1。分别在正交两个切面上取样,每 个位置取样 3 次,两个切面测值取其平均值,分别得 出病灶中央、病灶边缘 VTQ 值(VTQ 中央、VTQ 边缘), 病灶中央、边缘区域 VTQ 值与脂肪组织 VTQ 值之比 (VTQR_{中央脂肪}、VTQR_{边缘脂肪}),以及 NAC 前后 VTQ_{中央}、

VTQ 边缘及肿瘤大小变化情况; VTQ 值为 x.xx m/s 时,定 为 8.4 m/s。

2.NAC 方案: 化疗方案主要采用 CEF 和 TC 方案, 部分采用TC、TE、TX方案或者联合方案,有1例采用 PCH 方案(C:环磷酰胺,E:表柔比星,F:5-FU,T:多西 他赛,X:卡培他滨,P:紫杉醇,H:曲妥珠单抗)。化疗结 東后 14 d 内行改良根治术,手术 2 周后继续原化疗方 案。NAC 3~6 个周期(1 例为 18 个周期)。

3.免疫组化及荧光原位杂交检测:乳腺癌病理分 期参照AJCC 标准[3]:免疫组化染色评定依据 2010 年 美国临床肿瘤学会(ASCO)/美国病理学家协会(CAP) 评分系统;检测指标:雌激素受体(ER)、孕激素受体 (PR)、Ki-67 及人表皮生长因子受体-2(HER-2);NAC 前行粗针穿刺活检:粗针活检标本和手术切除标本均 检测上述指标。

三、疗效评价

1.病理评价:由两位专职乳腺肿瘤诊断病理医师 统一评价。采用 Miller-Payne 系统分为 5 级[4]:G1, NAC 后肿瘤细胞形态无明显变化:G2,残余肿瘤细胞密 度减少<30%;G3,残余肿瘤细胞密度减少30%~90%; G4,残余肿瘤细胞密度减少>90%;G5,肿瘤组织完全 消失,镜下未见癌灶残余(包括原位癌)。其中,G4~G5 为病理显著反应(major histological response, MHR); G1~G3 为病理非显著反应(non-major histological response, NMHR).

2.常规超声评价:根据实体瘤治疗疗效评价标准 (RECIST 1.1)[5],可分为:①完全缓解,所有可测病灶 和不可测病灶均消失,无新病灶时间不少于4周;②部 分缓解,靶病灶最长径总和减少≥30%,时间不少于



图 1 VTQ 取样方法

4周;③疾病稳定,病灶变化介于部分缓解与疾病进展之间;④疾病进展,靶病灶最长径总和增加20%,且绝对值至少增加5mm或出现新病灶。本研究将NAC后完全缓解和部分缓解归为客观缓解,疾病稳定和疾病进展归为无效。

3.VTQ 评价标准^[6]:VTQ 值降低≥30%定义为客观缓解;VTQ 值降低<30%定义为无效。

四、统计学处理

应用 SPSS 16.0 软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,方差齐性检验采用 Levene 检验;NAC 前后 VTQ $_{\rm pp}$ 、VTQ $_{\rm dis}$ 、VTQR $_{\rm pp, lill}$ 、VTQR $_{\rm dis}$ ER、Ki67 及肿瘤大小比较行配对 t 检验;NAC 后 MHR 与 NMHR 患者间各 VTQ值比较行独立样本 t 检验。NAC 后肿瘤大小、VTQ $_{\rm pp}$ 及 VTQ $_{\rm dis}$ 降低率与 Miller—Payne 系统分级的一致性行 Kappa 检验;计数资料比较行 χ^2 检验。应用多元回归分析 NAC 后 MHR 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析肿瘤缩小率、VTQ 降低率及二者联合评价 NAC 的诊断效能。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、NAC MHR 影响因素分析

经多元线性回归分析,化疗前后 VTQ 中央差值和年龄进入回归方程,标准化回归方程为:病理 MHR=0.654×VTQ 中央差值-0.290×年龄(F=18.942,P<0.001)。回归方程的相关系数 R 为 0.758,决定系数 R^2 为 0.575。见表 1。

表 1 NAC 后 MHR 影响因素多元线性回归分析结果

自变量	偏回归系数	标准误	标准化回归系数	t 值	P值
常量	4.085	0.623	-	6.558	0.000
VTQ _{中央} 差值	0.232	0.044	0.654	5.232	0.000
年龄	-0.026	0.011	-0.290	-2.323	0.028

二、NAC 前后肿瘤大小、各 VTQ 值及免疫组化指标比较

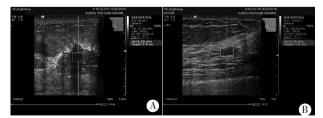
NAC 前后 VTQ $_{\text{tex}}$ 、VTQ $_{\text{igk}}$ 、VTQR $_{\text{igk},\text{lift}}$ 及肿瘤大小比较,差异均有统计学意义(均 P<0.01); Ki67、ER 比较差异均无统计学意义。见表 2。

表 2 NAC 前后肿瘤大小、VTO 及免疫组化指标比较(x±s)

时间	肿瘤大小(cm)	VTQ 中央(m/s)	VTQ _{边缘} (m/s)	VTQR 中央/脂肪	VTQR 边缘/脂肪	Ki67	ER
NAC 前	5.22±2.03	8.40 ± 0.00	8.09±1.23	4.49±1.79	4.28±1.83	30.93±23.08	54.26±38.05
NAC后	3.01±1.94	6.43±2.31	4.98±2.63	3.34±1.70	2.50±1.48	23.19±24.07	53.15±40.31
t 值	8.748	4.743	6.516	2.685	5.754	1.874	0.238
P值	0.000	0.000	0.000	0.012	0.000	0.072	0.814

VTQ 中央:病灶中央 VTQ 值;VTQ 边缘:病灶边缘 VTQ 值;VTQR 中央脂肪:病灶中央 VTQ 值与脂肪组织 VTQ 值之比;VTQR 边缘脂肪:病灶边缘 VTQ 值与脂肪组织 VTQ 值之比;VTQR 边缘脂肪:病灶边缘 VTQ 值与脂肪组织 VTQ 值之比;ER:雌激素受体。

三、NAC 后 MHR 者与 NMHR 者间各 VTQ 值比较 NAC 后 MHR 者 11 例(图 2), NMHR 者 20 例, MHR 者各 VTQ 值均小于 NMHR 者,差异均有统计学 意义(均 P<0.05)。见表 3。



A: NAC 前 VTQ $_{\rm +++}$ =8.40 m/s; B: NAC 后 VTQ $_{\rm +++}$ =2.55 m/s。 图 2 NAC 前后病灶中央 VTQ 图, VTQ $_{\rm +++}$ 降低率为 69.64%,病理评估为 MHR

四、常规超声和 VTQ 技术评估 NAC 疗效与病理评估的一致性比较

NAC 后肿瘤缩小率与病理评估一致性弱,且差异无统计学意义(Kappa=-0.322, P=0.07);而 NAC 后 VTQ $_{++}$ 降低 $\geq 30\%$ 和 VTQ $_{\pm 30}$ 降低 $\geq 30\%$ 均与病理评估一致性较好(Kappa=-0.695、-0.563,均 P=0.00)。见表 4。

表 3 NAC 后 MHR 者和 NMHR 者间各 VTQ 参数比较(x±s)

病理评估	VTQ _{中央} (m/s)	VTQ _{边缘} (m/s)	VTQR 中央/脂肪	VTQR _{边缘/脂肪}
MHR 者(11)	4.03±1.92	3.21±1.60	2.35±1.84	1.77±1.37
NMHR 者(20)	7.75±1.14	5.97±2.57	3.89±1.38	2.90±1.40
t 值	6.811	3.613	2.645	2.175
P值	0.000	0.001	0.013	0.038

VTQ $_{\pm\phi}$:病灶中央 VTQ 值;VTQ $_{\pm\phi}$:病灶边缘 VTQ 值;VTQR $_{\pm\phi_{\rm min}}$:病灶中央 VTQ 值与脂肪组织 VTQ 值之比;VTQR $_{\pm\phi_{\rm min}}$:病灶边缘 VTQ 值与脂肪组织 VTQ 值之比。

表 4 NAC 后肿瘤缩小率(常规超声)、VTQ 值降低≥30% 与 Miller-Payne 分级一致性检验结果

病理评估	常规超声		VTQ中央降低≥30%		VTQ _{边缘} 降低≥30%	
	客观缓解	无效	客观缓解	无效	客观缓解	无效
MHR 者(11)	10	1	10	1	10	1
NMHR者(20)	12	8	2	18	6	14
χ ² 值	-1.814		-4.425		-4.425	
P值	0.07		0.00		0.00	

五、常规超声所测 NAC 后肿瘤缩小率、VTQ 降低≥30%单独及联合评价 NAC 效果

常规超声所测 NAC 后肿瘤缩小率、VTQ++降

低 \geq 30%及二者联合评价 MHR 的曲线下面积分别为 0.655、0.905、0.909(图 3);常规超声所测 NAC 后肿瘤 缩小率、VTQ $_{边}$ 降低 \geq 30%及二者联合评价 MHR 的 曲线下面积分别为 0.655、0.734、0.756。见图 4。

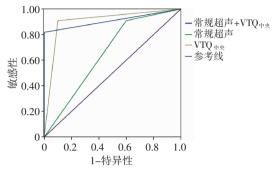


图 3 常规超声测量 NAC 后肿瘤缩小率、VTQ +类降低≥30%及二者联合评价 MHR 的 ROC 曲线图

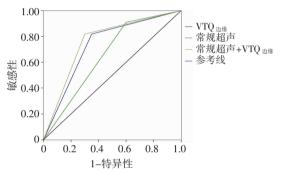


图 4 常规超声测量 NAC 后肿瘤缩小率、VTQ 边缘降低≥30%及二者联合评价 MHR 的 ROC 曲线图

讨 论

临床预测 NAC 是否达到 MHR,需考虑一些临床 病理指标(肿瘤直径、肿瘤分级、淋巴管浸润、患者年 龄、远处转移)及免疫分子指标(Ki67、ER等)[7-8];本研 究发现主要影响因素为年龄和 NAC 前后 VTO ++ 差 值,非分子指标 Ki67 和 ER,提示除了临床病理指标和 分子指标之外,肿瘤的硬度变化可能是一个新的评价 指标。目前判断 NAC 近期疗效的最佳指标是病理学完 全缓解,但实际上 NAC 后病理完全缓解率相对较低 (10%~25%)[1-2], 该指标并不能完全反映 NAC 后患者 的预后,且为有创性检查;临床评价主要依赖影像学检 查,如 MRI、钼靶及常规超声,其中 MRI 检查耗时、费 用高、有一定禁忌症;钼靶在 NAC 后病灶密度改变不 明显时判断有困难;常规超声检查准确性一般,研究[9] 发现常规超声检查有无残留的敏感性为79%,阳性预 测值高(85%),阴性预测值低(50%),常难以鉴别术后 纤维化和局部残留;为了解决上述困难,有研究60应用 弹性成像评估乳腺癌 NAC 疗效。

本研究发现,NAC 后肿瘤大小及肿瘤 VTO 值均

有不同程度的减小或降低,说明通过 NAC 后,肿瘤的体积和硬度均有一定程度的减小或降低,与以往研究 6-81 结果类似。但无论病灶中央还是边缘 VTQ 降低 $\geq 30\%$ 的诊断价值均与病理评估一致性好(Kappa=-0.695、-0.563,均 P=0.00);而 NAC 后肿瘤缩小率与病理评估一致性弱(Kappa=-0.322, P=0.07)。在评价 MHR 方面常规超声与 VTQ 技术准确率均较高(均为10/11),在判断 NMHR 方面,常规超声价值很低(8/20),而 VTQ 技术判断的准确率分别为 18/20(VTQ p+2)和 14/20(VTQ p+3);表明通过肿瘤大小来评价NAC 病理学缓解准确率较低;联合 VTQ 技术后可以明显提高诊断效能。分析原因可能为病理学 Miller—Payne 系统关注的是肿瘤细胞负荷减少程度,VTQ 技术关注的是肿块的弹性,它不单受癌细胞的影响,还与肿瘤间质尤其是胶原纤维的量及相互交联有关。

Evans 等^[10]研究发现,一些乳腺癌病灶的边缘区域可出现弹性模量值异常增高的现象,Tozaki和 Fukuma^[11]也发现类似现象,表现为病灶边缘组织硬度增高。Zhou等^[12]将这一征象命名为"硬环征";来自沈阳盛京医院的一组研究^[13]也表明,肿瘤弹性模量最大值经常出现在病灶的边缘区域,而非病灶中央区域。本研究发现,患者病灶边缘的 VTQ 值较高,出现率接近 90%,与上述研究结果类似;本研究还发现,NAC 前后病灶 VTQ 边缘及 VTQR 边缘船断降低超过病灶中央相应测值,可能的原因是病灶边缘组织对化疗的敏感性高于病灶中央;提示 NAC 后病灶边缘区域硬度降低与 NAC 后 MHR 也有较好相关性,且本研究也证实如此;但其诊断效能仍较病灶中央 VTQ 值变化的诊断效能低。

综上所述,VTQ 技术通过测量 NAC 前后病灶中央和边缘 VTQ 值的变化,可以较为客观地评价肿瘤组织的硬度,且病灶中央 VTQ 的诊断效能更佳,为乳腺癌 NAC 后的评估提供了一种简便可行的方法。但本研究属于小样本研究,且未能早期评价 NAC 疗效(2 个化疗周期),未区分乳腺癌的不同免疫组化类型的 NAC 疗效差异;VTQ 值的上限为 8.4 m/s 可能影响结果。将来可以通过多中心、扩大样本、NAC 全程评估,采用剪切波成像技术来提高弹性成像在乳腺癌 NAC 评价中的价值。

参考文献

- [1] 刘晶晶,张瑾.乳腺癌新辅助化疗研究进展[J].中华乳腺病杂志 (电子版),2012,6(1):40-43.
- [2] 刘海鸥,张喜平.乳腺癌新辅助化疗的研究进展[J].医学综述, 2014,20(4):653-656.
- [3] Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual [M].
 8th ed. New York; Springer International Publishing, 2016; 589–628.

- [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] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228–247.
- [6] 张彦,陈翠京,刘星,等.超声评价乳腺癌新辅助化疗后的病理反应性[J].中国医学影像学杂志,2010,20(7):533-535.
- [7] Luangdilok S, Samarnthai N, Korphaisarn K, et al. Association between pathological complete response and outcome following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients [J]. J Breast Cancer, 2014, 17(4):376–385.
- [8] 王彦伟,宋爱琳,沈兰,等.激素受体阴性乳腺癌 Ki67 表达与新辅助化疗疗效的关系[J].肿瘤学杂志,2017,23(11):987-991.
- [9] Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual

- pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. Ann Surg, 2006, 243(2):257–264.
- [10] Evans A, Whelehan P, Thomson K, et al. Invasive breast cancer: relationship between shear-wave elastographic findings and histologic prognostic factors [J]. Radiology, 2012, 263(3):673-677.
- [11] Tozaki M, Fukuma E.Pattern classification of ShearWave™ Elastography images for differential diagnosis between benign and malignant solid breast masses[J].Acta Radiol, 2011, 52(10): 1069–1075.
- [12] Zhou J,Zhan W,Chang C,et al.Breast lesions; evaluation with shear wave elastography, with special emphasis on the "stiff rim" sign[J]. Radiology, 2014, 272(1):63-72.
- [13] Cong R, Li J, Guo S.A new qualitative pattern classification of shear wave elastography for solid breast mass evaluation [J]. Eur J Radiol, 2017,87(1):111-119.

(收稿日期:2017-06-14)

• 病例报道•

Ultrasonic manifestations of congenital aortic atresia: a case report 先天性主动脉闭锁超声表现 1 例

彭良琴 彭格红

「中图法分类号] R541; R445.1

「文献标识码]B

患儿女,3个月,因饮食欠佳,哭声低,生长发育差就诊。体格检查:体质量 3.25 kg,口唇及四肢无明显发绀,胸骨左缘可闻及 3/6 级收缩期杂音。超声心动图检查:心房正位,心室右襻,心脏增大,右室壁增厚,房间隔卵圆孔处回声中断约 2 mm,室间隔膜周部回声中断约 17 mm,左右肺动脉增宽与右室相连,未见主动脉与左室相连通,未见明显主动脉瓣回声(图 1),主动脉根部约 3 mm,升主动脉约 5 mm,左、右冠状动脉似从主动脉根部发出,主动脉弓降部显示差,为右弓。降主动脉与左肺动脉间探及

内径约5 mm 的导管。CDFI:主动脉逆灌供血,室水平探及双向分流,动脉水平探及右向左分流(图2)。超声提示:主动脉瓣闭锁;主动脉逆灌供血;升主动脉发育差;室间隔缺损;卵圆孔未闭;动脉导管未闭;右位主动脉弓,主动脉弓离断?肺动脉高压。胸部主动脉及肺动脉 CT 血管成像显示:房间隔、室间隔缺损,肺动脉骑跨于室间隔上,主干及分支增宽(图3)。升主动脉-主动脉狭部显示不清,主动脉由未闭合的动脉导管供血。

讨论: 先天性主动脉瓣闭锁是一种罕见先天性心脏畸形, 发



图 1 动脉短轴切面,主动脉瓣处回声增强,未见明确主动脉瓣(PA:肺动脉;RV:右室)

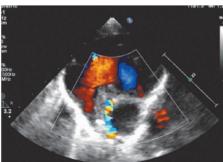


图 2 五腔心切面 CDFI 图



图 3 胸部主动脉及肺动脉 CT 血管成像(DAO: 降主动脉)

(下转第382页)