

超声造影及弹性成像评价乳腺癌新辅助化疗疗效的研究进展

谷立爽(综述) 王 勇(审校)

摘要 术前新辅助化疗(NAC)作为乳腺癌综合治疗的重要手段之一,可改善局部中晚期乳腺癌患者预后,并提高其生存质量。超声造影及弹性成像不仅可以对瘤体大小进行评估,还可以对肿瘤功能及内部成分变化(微血管、硬度等)进行评价,其对乳腺癌 NAC 疗效的评估具有潜在价值。本文就超声造影及弹性成像在乳腺癌 NAC 疗效评估中的研究进展进行综述。

关键词 超声检查;造影剂;弹性成像;乳腺肿瘤,恶性;新辅助化疗

[中图法分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码] A

Research progress of contrast-enhanced ultrasound and elastography in the evaluation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

GU Lishuang, WANG Yong

Department of Ultrasound, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

ABSTRACT Preoperative neoadjuvant chemotherapy (NAC), as one of the important methods of comprehensive treatment of breast cancer, can improve the prognosis of patients with locally advanced breast cancer and their quality of life. Contrast-enhanced ultrasound and elastography can not only evaluate the tumor size, but also can evaluate the changes in tumor function and internal components (microvessels, hardness, etc.), which has potential value in the evaluation of NAC for breast cancer. The relevant studies of contrast-enhanced ultrasound and elastography in the evaluation of NAC for breast cancer are reviewed in this paper.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Elastography; Breast tumor, malignant; Neoadjuvant chemotherapy

乳腺癌作为全球范围内女性最常见的恶性肿瘤,严重危害女性健康,其发病率逐年递增,且有年轻化的趋势。术前新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)为一种乳腺癌化疗新方法,即局部中晚期乳腺癌先进行全身化疗,再行局部治疗(包括手术和放射治疗),该方法对大部分患者有效,但仍有 10%~35% 患者对 NAC 不敏感,肿瘤在治疗期间进展^[1]。目前临床对于乳腺癌 NAC 的主要评估手段有临床评估、乳腺超声和 MRI 等^[2],但以实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)中的肿瘤大小为主要评价指标存在一定的局限性。超声造影和弹性成像作为新兴的超声检查手段,不仅可评估瘤体大小,还可以对其肿物内血管及组织成分变化进行早期功能评价。本文就超声造影及弹性成像技术在 NAC 疗效评估中的应用进展进行综述。

一、NAC 的目的和临床意义

NAC 的目的可以总结为:①使乳腺癌通过化疗后降期;②使局部中晚期难以手术的患者接受手术治疗;③使部分原本不能行保乳手术的患者可以保乳;④对于完全缓解患者,可以提高生存率,改善预后;⑤NAC 也是一种准确的体内药敏试验,可为术后辅助化疗提供指导^[3-4]。因此,评估 NAC 后肿瘤反应情况对于后续治疗至关重要,但目前,对于乳腺癌敏感性和特异性均较高的评估手段尚未统一^[5]。

二、NAC 疗效的评估方法及局限性

目前对于乳腺癌 NAC 疗效评估方法主要包括临床评估、病理评估和影像学评估(乳腺超声、MRI、PET-CT)3 个方面。

1. 临床评估(主要为触诊)的弊端:①对操作者临床经验要求高;②对于位置较深、体积较小的病变不易触及,特别是对于

基金项目:中国博士后科学基金项目(184110);北京协和医学院“协和青年科研基金”项目(2017320015)

作者单位:100021 北京市,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院超声科

通讯作者:王勇,Email:drwangyong77@163.com

腺体丰富的乳腺;③对肿瘤坏死后纤维化病灶及残余灶很难鉴别。

2.病理学检查虽为 NAC 疗效评价的金标准,但须在手术切除组织后才能进行评价,在 NAC 过程中无法提供相应指导^[2]。

3.目前影像学评估肿瘤化疗效果主要依据 WHO 标准及 RECIST 标准,均以肿瘤大小作为疗效评估的指标,其中 PET-CT 和 MRI 评价 NAC 疗效的准确率较高。国际公认的术前评价 NAC 疗效最准确的方法为增强 MRI,与病理结果比较具有较高的一致性,但其易受呼吸运动的干扰,部分特殊患者无法进行检查,且设备要求较高,扫描层面数量有限,同时存在费用较高问题等;而 PET-CT 检查费用也较高,较常用于肿瘤的分期,少用于乳腺癌的 NAC 疗效评估^[6]。

常规超声虽然可以确定病灶位置、形态和治疗前后体积的变化,但当 NAC 治疗导致肿瘤体积减小,轮廓模糊时,往往难以发现和准确测量病灶范围。且化疗药物早期降低肿瘤细胞增殖速率的表现即是微血管的减少,其往往先于形态学的改变,常规超声仅可通过彩色多普勒对粗大血管进行观察,难以准确发现及评估肿瘤内部的微血管变化。对于肿瘤内部的凝固性坏死尚未形成液化区时,声像图上往往难以辨别。以上原因均可以造成肿瘤对 NAC 疗效的误判或高估,从而影响患者的后续治疗^[7]。

三、超声造影对 NAC 疗效的评估

超声造影可以获得实时的造影增强类型,并且不受时间、场地的限制,安全、无辐射,重复性好,为完善疗效评估标准提供了新的技术手段。

Luengo-Gil 等^[8]研究将 NAC 前后的病理结果比较,发现肿瘤内部微血管成分明显减少,提示化疗药物可降低肿瘤组织血流灌注,同时杀伤肿瘤血管内皮细胞。超声造影剂作为一种血池示踪剂,具有低弥散性,主要分布于血管中,通过显示肿瘤实质的微血管结构,定性评估肿瘤的灌注情况,获得组织血流灌注的定量参数^[9],可实时、直观地评价肿瘤化疗效果。

相关研究^[10]认为,乳腺超声造影在乳腺癌早期发现、良恶性诊断等方面具有重要意义。同时,随着超声造影在 NAC 疗效评估方面研究的增多,其评估 NAC 疗效的意义与价值也逐渐明确。Cao 等^[11]对 31 例接受 NAC 的乳腺癌患者行常规超声及超声造影检查,结果发现:①超声造影测量肿瘤的灌注面积大小明显大于二维超声测得的瘤体大小;②超声造影提示术前与术后分别有 26 例(83.9%)、27 例(87.1%)患者存在中央区坏死,而常规超声均未发现;③对于 NAC 有效的患者,治疗后时间-强度曲线中的达峰强度较治疗前明显减小,达峰时间明显增加。研究^[12-13]显示超声造影对肿瘤大小的测值较常规超声更接近于术后病理测值。对 NAC 显效的肿瘤,其内部可发生常规超声无法发现的凝固性坏死灶,且内部微血管成分随着化疗的进行不断减少;反之,进展肿瘤对于这些指标的评估均为超声造影的优势。Saracco 等^[13]也应用超声造影对接受 NAC 的乳腺癌患者进行评估,得到结果同前一致,并发现治疗有效者超声造影的达峰时间较治疗前明显增加。Lee 等^[14]研究将超声造影结果与 MRI、病理结果比较,发现超声造影对于肿瘤大小的测量与病理的一致性优于 MRI,所得到的预测效果与 MRI 一致。Dong^[9]对 1923 年至 2016 年的相关文献进行总结,发现超声造影对于肿瘤大小的评

估较为准确,并且超声造影的时间-强度曲线的曲线下面积也可以指导化疗预测。由此可见,超声造影不仅可以通过分析增强强度、曲线下面积、达峰时间等定量指标,还可以通过测量其灌注范围变化与未增强、低增强区域大小对 NAC 疗效进行评估。但目前超声造影对 NAC 疗效评估的相关文献研究例数均不足 100 例,缺少大样本进行更加全面可靠的研究。

超声造影也存在局限性:①对于体积较大的乳腺癌病灶,超声造影无法在同一层面上体现肿瘤的全貌,也无法留取足够的正常组织作为对比;②对于多灶性并且不在同一平面的乳腺癌患者,超声造影每次仅能评估其中的单个病灶,上述因素均可能对化疗效果的评估产生影响。

四、弹性成像对 NAC 疗效的评估

弹性成像以软组织的弹性大小为参量,反映病灶及组织硬度情况,以此进一步反映组织的病变特征。其基本原理为:将外部压力施加于病灶,使病灶组织内部发生形变,收集因形变而产生的不同回波信号,经计算机处理在示波屏上以彩色的形式表示,从而得到不同颜色的组织弹性分布图。研究^[15]显示病变组织的硬度与其良恶性相关。近年来,各项超声弹性成像的临床应用表明乳腺恶性病变的硬度显著高于良性病变。

目前新兴的弹性成像技术,如实时剪切波弹性成像,不仅可以定性分析肿瘤硬度情况,还可以提供实时的定量弹性模量值,并对弹性模量分布图进行评分,对乳腺良恶性疾病进行重要的补充诊断,同时这一定量反映硬度变化情况的特性也可用于 NAC 疗效的评估。组织间弹性模量的变化较二维超声的声阻抗差更大,以毫米级的高分辨率显示微小病变的杨氏模量,精确测量病变组织的硬度变化,这也对预测 NAC 后肿瘤内组织成分的变化情况具有一定的优势。Hayashi 等^[16]对 55 例接受 NAC 治疗的乳腺癌患者行弹性成像检查,结果显示对化疗有反应的患者,其弹性成像的评分明显降低,评分较低组中缓解率高于评分较高组,说明弹性成像提示的硬度变化是乳腺癌对 NAC 有效的一个重要指标,可以作为其他功能学评估的一个重要补充手段。研究^[17]将弹性成像、常规超声与 MR 进行了对比,虽然在病灶大小测量中,弹性成像不及常规超声及 MR 更接近于病理大小,但其对于残余灶的鉴别较常规超声更加准确,可弥补常规超声的不足。Jing 等^[18]对 62 例接受 NAC 治疗的乳腺癌患者行弹性成像检查,发现对于 NAC 有效的乳腺癌患者在化疗 2 周期后肿瘤硬度即发生改变($P<0.001$),而无效者硬度改变不明显($P=0.172$)。Ma 等^[19]对应变力弹性成像(仅可对弹性图像评分)与实时剪切波弹性成像进行了比较,发现两者对于化疗是否有效的评估预测效果一致,但实时剪切波弹性成像可以进行定量评估,更能准确反应肿瘤残余灶情况。总结以上研究,笔者发现弹性成像可在早期较为敏感地发现肿瘤硬度变化,进而对乳腺 NAC 疗效进行评估,并且对于残余灶与纤维瘢痕灶的鉴别要优于常规超声。

虽然弹性成像在乳腺肿瘤组织硬度方面的评价具有较大优势,但其也存在一定局限性:①对检查者的手法要求较高,主观性较强,容易受到外界干扰;②对于部分质地较软的乳腺肿瘤,其与周边组织对比差异较小,对于大小评估可能存在部分误差;③对于体积较大的乳腺癌病灶,仍无法留取足够的周围组织进

行对比。弹性成像作为一种无辐射、简单的检查手段,可对乳腺癌 NAC 进行有效的辅助评估,其评估价值尚需进一步探索。

五、总结

超声造影及弹性成像作为实时、无创的超声检查技术,在定性及定量评估肿瘤化疗疗效中具有各自的优点,包括测量肿瘤大小、显示内部微血管成分和坏死区,以及早期肿瘤的硬度改变等,具有广阔前景。

参考文献

- [1] Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery [J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(7):665-670.
- [2] Alawad AA. Evaluation of clinical and pathological response after two cycles of neoadjuvant chemotherapy on Sudanese patients with locally advanced breast cancer [J]. *Ethiop J Health Sci*, 2014, 24(1):15-20.
- [3] Read RL, Flitcroft K, Snook KL, et al. Utility of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of operable breast cancer [J]. *ANZ J Surg*, 2015, 85(5):315-320.
- [4] Colleoni M, Goldhirsch A. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: any progress? [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2):131-132.
- [5] Rapoport BL, Demetriou GS, Moodley SD, et al. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2014, 15(1):86-98.
- [6] Ogino K, Nakajima M, Kakuta M, et al. Utility of FDG-PET/CT in the evaluation of the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Int Surg*, 2014, 99(4):309-318.
- [7] Kim Y, Kim SH, Song BJ, et al. Early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using dynamic contrast-enhanced MRI and ultrasound in breast cancer [J]. *Korean J Radiol*, 2018, 19(4):682-691.
- [8] Luengo-Gil G, Gonzalez-Billalabeitia E, Chaves-Benito A, et al. Effects of conventional neoadjuvant chemotherapy for breast cancer on tumor angiogenesis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 151(3):577-587.
- [9] Dong T. Early response assessed by contrast-enhanced ultrasound in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy [J]. *Ultrasound Q*, 2018, 34(2):84-87.
- [10] Li Q, Hu M, Chen Z, et al. Meta-analysis: contrast-enhanced ultrasound versus conventional ultrasound for differentiation of benign and malignant breast lesions [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(5):919-929.
- [11] Cao X, Xue J, Zhao B. Potential application value of contrast-enhanced ultrasound in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(12):2065-2071.
- [12] Zhang Q, Yuan C, Dai W, et al. Evaluating pathologic response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy with computer-extracted features from contrast-enhanced ultrasound videos [J]. *Phys Med*, 2017, 39(1):156-163.
- [13] Saracco A, Szabo BK, Tanczos 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.
- [14] 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.
- [15] Zhao LX, Liu H, Wei Q, et al. Contrast-enhanced ultrasonography features of breast malignancies with different sizes: correlation with prognostic factors [J]. *Biomed Res Int*, 2015:613831. doi: 10.1155/2015/613831.
- [16] 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.
- [17] Lee SH, Chang JM, Han W, et al. Shear-wave elastography for the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(13):376-384.
- [18] Jing H, Cheng W, Li ZY, et al. Early evaluation of relative changes in tumor stiffness by shear wave elastography predicts the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer [J]. *J Ultrasound Med*, 2016, 35(8):1619-1627.
- [19] Ma Y, Zhang S, Li J, et al. Comparison of strain and shear-wave ultrasonic elastography in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancers [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(6):2282-2291.

(收稿日期:2018-08-06)

免收稿件处理费的通知

为方便作者投稿,经编委会讨论通过,本刊免收文章稿件处理费。

本刊编辑部