

剪切波弹性成像检测乳腺癌患者化疗前后肝脏硬度的变化

邓双萍 李伯义 李拾林 吕国荣

摘要 **目的** 应用剪切波弹性成像(SWE)检测乳腺癌患者化疗前后肝脏组织硬度的变化,探讨其在诊断乳腺癌新辅助化疗肝脂肪变中的临床应用价值。**方法** 121例乳腺癌患者分别在化疗前、化疗4周期、8周期后检测肝功能指标,包括谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)及谷氨酰转肽酶(GGT);行肝脏常规超声和SWE检查,测量肝脏杨氏模量最大值(E_{max})、最小值(E_{min})及平均值(E_{mean}),比较不同化疗周期肝脏杨氏模量值间的差异,分析其与肝功能检查指标间的相关性。**结果** 121例患者化疗前E_{max}、E_{min}、E_{mean}分别为(5.74±0.39)kPa、(4.16±0.28)kPa、(4.91±0.18)kPa;化疗4周期后E_{max}、E_{min}、E_{mean}分别为(5.43±0.25)kPa、(3.85±0.17)kPa、(4.50±0.27)kPa;化疗8周期后E_{max}、E_{min}、E_{mean}分别为(5.24±0.36)kPa、(3.47±0.26)kPa、(4.28±0.16)kPa;化疗4周期和8周期后各杨氏模量值均较化疗前减低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。化疗后4周期和8周期后ALT、ALP、GGT均较化疗前升高(均 $P<0.05$),而AST化疗前后比较差异无统计学意义。化疗8周期后E_{mean}与AST和GGT均呈负相关($r=-0.71$ 、 -0.67 , $P=0.042$ 、 0.035),与ALT和ALP均无相关。**结论** SWE可无创、定量评估乳腺癌患者化疗前后肝脏硬度的变化,以评价乳腺癌新辅助化疗前后肝脂肪变的情况,具有较好的临床应用价值。

关键词 剪切波弹性成像;肝脏;杨氏模量值;乳腺肿瘤,恶性

[中图分类号]R445.1;R575

[文献标识码]A

Changes of liver stiffness in breast cancer patients before and after chemotherapy by shear wave elastography

DENG Shuangping, LI Boyi, LI Shilin, LV Guorong

Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian 362000, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the application value of shear wave elastography (SWE) in detecting the changes of liver tissue stiffness before and after chemotherapy in patients with breast cancer. **Methods** SWE was performed before chemotherapy, 4 cycles after chemotherapy, 8 cycles after chemotherapy in all the patients. The maximum, minimum, and mean of Young's modulus (E_{max}, E_{min}, E_{mean}) of liver were measured, and the serum test including AST, ALT, ALP, GGT were measured, then their differences were compared. The correlation between Young's modulus and serum indexes were analyzed. **Results** The E_{max}, E_{min} and E_{mean} were (5.74±0.39) kPa, (4.16±0.28) kPa, (4.91±0.18) kPa respectively before chemotherapy, (5.43±0.25) kPa, (3.85±0.17) kPa, (4.50±0.27) kPa respectively after 4 cycles of chemotherapy, (5.24±0.36) kPa, (3.47±0.26) kPa, (4.28±0.16) kPa respectively after 8 cycles of chemotherapy. The Young's modulus of liver after chemotherapy were significantly lower than that before chemotherapy (both $P<0.05$). The serum indexes after chemotherapy including ALT, ALP, GGT were increased, and there were statistical differences (all $P<0.05$), while AST had no statistical difference. After 8 cycle of chemotherapy, E_{mean} was negatively correlated with AST and GGT ($r=-0.71$, -0.67 , $P=0.042$, 0.035), while not correlated with ALT and ALP. **Conclusion** SWE is expected to be a new, noninvasive and quantitative method to evaluate the changes of liver stiffness before and after breast cancer chemotherapy.

KEY WORDS Shear wave elastography; Liver; Young's modulus value; Breast tumor, malignant

基金项目:福建省医学创新课题(2014-CXB-16);福建省临床重点专科建设项目[(2017)739]

作者单位:362000 福建省泉州市,福建医科大学附属第二医院超声科(邓双萍、李伯义、李拾林);泉州医高专母婴健康服务应用技术协同创新中心(吕国荣)

通讯作者:吕国荣, Email: lgr_feus@sina.com

乳腺癌外科手术前的新辅助化疗能局部缩小癌灶,缓解病理,进一步提高生存率,但化疗后出现的脂肪肝变对乳腺癌的治疗有一定影响,近年逐渐引起临床重视。剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)在乳腺、甲状腺良恶性疾病鉴别、肝纤维化中的作用已得到证实^[1-2],但 SWE 检测乳腺癌患者化疗前后肝脏硬度的变化鲜见报道。本研究应用 SWE 检测乳腺癌患者化疗前后肝脏组织硬度的变化,以评价乳腺癌新辅助化疗前后脂肪肝变的情况。

资料与方法

一、研究对象

选取 2017 年 1 月至 2018 年 10 月我院收治的乳腺癌女性患者 121 例,年龄 21~70 岁,平均(45.4±11.9)岁。纳入标准:病理确诊为乳腺癌且未行相关新辅助治疗;所有患者化疗前血常规、肝功能实验室检查结果均正常。排除标准:超声和实验室检查提示脂肪肝、肝硬化、肝炎、肝癌和肝脏局灶性病变的患者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 仪器:使用 Super Sonic Imagine Aixplorer 彩色多普勒超声诊断仪,SC6-1 型凸阵探头,频率 1~6 MHz。

2. 超声检查:所有患者检查前空腹 8 h,取平卧位,右上肢上抬,先行常规超声检查,然后将探头置于右肋间,选择右肝前叶/右后叶下段切面,切换至 SWE 模式。将弹性成像取样框(大小 4 cm×3 cm)上缘置于距肝包膜下 1~2 cm 处,避开肝内大血管,嘱患者于平静呼吸状态下呼气后暂停呼吸 3~5 s,当弹性取样框内充满颜色且无噪声,或超过 2/3 取样框充满颜色后冻结图像,在成像区内选取直径 2~3 cm 圆形定量检测区,记录杨氏模量最大值(E_{max})、最小值(E_{min})、平均值(E_{mean})。3 次独立弹性成像图像基本一致时为检查

成功,并取平均值。上述检查均由两名经验丰富的超声医师操作完成。

3. 化疗方案及观察指标:根据“中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范”制定化疗方案为 ACT(A:多柔比星;C:环磷酰胺;T:多西他赛)。记录化疗前及化疗 4 周期、8 周期后肝功能指标,包括谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)及谷氨酰转氨酶(GGT)。

三、统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;两两比较采用 LSD 多重比较。肝功能指标与杨氏模量值之间的相关性采用 Spearman 相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、化疗前后超声检查情况

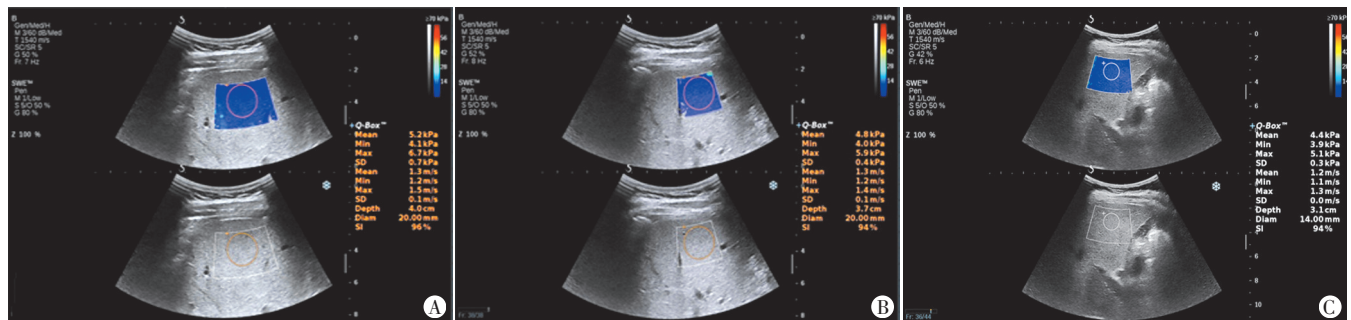
121 例乳腺癌患者化疗前及化疗 4 周期后常规超声检查均未发现脂肪肝、肝硬化、肝肿瘤及肿瘤转移;化疗 8 周期后 117 例患者常规超声提示近场回声略增强,远场回声略衰减。乳腺癌患者化疗前后肝脏 SWE 检查情况见图 1 和表 1。化疗 4 周期及化疗 8 周期后 E_{max}、E_{min}、E_{mean} 均较化疗前减低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

二、化疗前后肝功能指标比较

乳腺癌患者化疗 4 周期和 8 周期后肝功能指标 ALT、ALP、GGT 均较化疗前明显升高(均 $P < 0.05$),且化疗前后不同时间比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。AST 化疗前后比较差异无统计学意义。见表 2。

三、相关性分析

乳腺癌患者化疗 8 周期后 E_{mean} 与 AST、GGT 均呈负相关($r = -0.71$ 、 -0.67 , $P = 0.042$ 、 0.035),与 ALT 和 ALP 无相关。见图 2。化疗前和化疗 4 周期后 E_{mean} 与其对应的 AST、ALT、ALP、GGT 均无相关。



A: 化疗前, E_{max} 为 6.7 kPa, E_{min} 为 4.1 kPa, E_{mean} 为 5.5 kPa; B: 化疗 4 周期后, E_{max} 为 5.9 kPa, E_{min} 为 4.0 kPa, E_{mean} 为 4.8 kPa; C: 化疗 8 周期后, E_{max} 为 5.1 kPa, E_{min} 为 3.9 kPa, E_{mean} 为 4.4 kPa

图 1 同一乳腺癌患者化疗前后肝脏 SWE 图

表1 乳腺癌患者化疗前后肝脏杨氏模量值比较($\bar{x} \pm s$) kPa

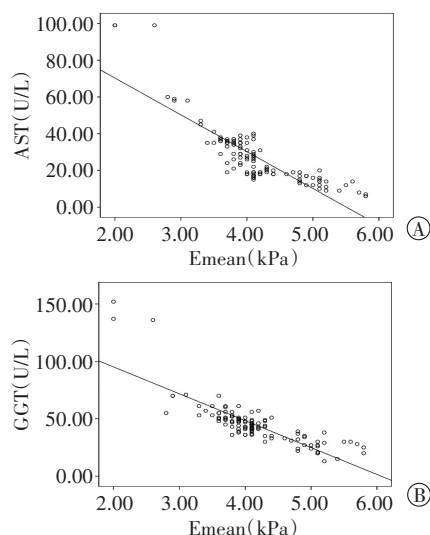
时间	E _{max}	E _{min}	E _{mean}
化疗前	5.74±0.39	4.16±0.28	4.91±0.18
化疗4周期后	5.43±0.25*	3.85±0.17*	4.50±0.27*
化疗8周期后	5.24±0.36**	3.47±0.26**	4.28±0.16**

与化疗前比较,* $P<0.05$;与化疗4周期后比较,** $P<0.05$ 。E_{max}:杨氏模量最大值;E_{min}:杨氏模量最小值;E_{mean}:杨氏模量平均值

表2 乳腺癌患者化疗前后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$) U/L

时间	AST	ALT	ALP	GGT
化疗前	24.12±0.58	26.30±0.74	53.08±1.12	42.69±1.13
化疗4周期后	24.22±0.47	27.08±0.71*	54.10±1.29*	45.30±1.00*
化疗8周期后	24.27±0.93	27.99±1.14**	55.00±1.26**	46.13±1.75**

与化疗前比较,* $P<0.05$;与化疗4周期后比较,** $P<0.05$ 。AST:谷草转氨酶;ALT:谷丙转氨酶;ALP:碱性磷酸酶;GGT:谷氨酰转肽酶

A: E_{mean}与AST相关性分析散点图;B: E_{mean}与GGT相关性分析散点图图2 化疗8周期后 E_{mean}与AST、GGT相关性分析散点图

讨 论

临床上常用的化疗药物对肝脏均有一定副作用,而抗肿瘤药是引起药物性肝损伤的最常见原因。化疗后肝脂肪变若不及时处理可发展为脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化,甚至出现肝功能衰竭^[3],由此在一定程度上也影响了化疗的效果。因此,及时发现肝脏脂肪变对临床诊疗具有重要意义。

目前对于肝脂肪变无创性影像学检查方法首选常规超声,但因其缺乏较为客观的诊断指标,无法定量检测肝脏组织的绝对硬度值,其诊断结果存在一定的主观性。SWE不仅可以获得实时二维弹性图像,还可以检测肝脏的杨氏模量值,能客观、实时、定量评估组织弹性^[4];其在鉴别淋巴瘤与转移性淋巴结中的诊断价值已被证实^[5]。因此,探索一项易行、定量无创的检查方法来评估乳腺癌患者化疗前后肝脏硬度的变

化尤为重要。

研究^[6]显示40%的乳腺癌患者化疗后会出现轻中度脂肪肝,随着病程的延长或化疗疗程的增加,脂肪肝严重程度逐渐加重,且随着化疗疗程的增加乳腺癌患者脂肪肝的发病率也逐渐升高。本研究结果显示化疗前及化疗4周期后常规超声检查均未发现明显脂肪肝,但化疗8周期后可见不同程度脂肪肝。同时,本研究结果显示化疗4周期和8周期后肝脏杨氏模量值均明显低于化疗前(均 $P<0.05$),且肝脏杨氏模量值随着化疗疗程的增加而减低。分析原因可能与肝脏是药物代谢的主要场所有关,化疗药物可不同程度地破坏正常肝细胞内质网结构及细胞酶,干扰脂肪酸的氧化过程,导致脂肪代谢障碍,从而引起脂肪肝,并随时间进展而加重,进而导致剪切波的衰减参数增加,声速相应降低,肝脏杨氏模量值降低^[7]。本研究结果显示SWE可定量检测化疗药物导致肝脏脂肪变的早期变化。Cha等^[8]研究显示非酒精性脂肪肝患者杨氏模量值随着肝脂肪变性增加而逐渐降低,汪惠鹏等^[9]也发现脂肪肝患者杨氏模量值随着脂肪肝程度增加逐渐降低。但也有学者^[10]发现随着脂肪肝病变程度的增加,肝脏硬度也逐渐增高,原因可能是病理发展为炎症期、纤维化期,出现明显的肝细胞炎症、坏死,大量纤维组织增生。

本研究结果显示,乳腺癌患者化疗8周期后AST、GGT与肝脏E_{mean}均呈负相关,其余肝功能指标与肝脏E_{mean}均无相关性。这有可能与机体抗氧化反应激发导致,以及本研究样本量少有关。

综上所述,肝脂肪变是乳腺癌患者化疗后最常见的副反应。SWE作为一种无创、实时、定量的新方法,能有效评估化疗后肝脏硬度的变化,具有较好的临床应用价值。但本研究有待病理诊断佐证,对不同化疗药物剂量、术后患者饮食、化疗过程中是否使用保肝药等与肝脂肪变的关系也有待今后进一步研究。

参考文献

- [1] Kim HJ, Kim SM, Kim B, et al. Comparison of strain and shear wave elastography for qualitative and quantitative assessment of breast masses in the same population[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6197.
- [2] Wang F, Chang C, Chen M, et al. Does lesion size affect the value of shear wave elastography for differentiating between benign and malignant thyroid nodules? [J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(3): 601-609.
- [3] Décarie PO, Lepanto L, Billiard JS, et al. Fatty liver deposition and sparing: a pictorial review[J]. Insights Imaging, 2011, 2(5): 533-538.
- [4] 方晔, 马苏亚, 李国军, 等. 实时剪切波弹性成像评价非活动性HBsAg携带者进展性肝纤维化程度的临床价值[J]. 中国超声医

学杂志, 2017, 33(3):245-248.

- [5] 吴安琪, 王学梅, 阙艳红, 等. 剪切波弹性成像鉴别淋巴瘤与转移性淋巴结的应用价值[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(7):453-456.
- [6] Maor Y, Malnick S. Liver injury induced by anticancer chemotherapy and radiation therapy[J]. Int J Hepatol, 2013, 2013(8):815105.
- [7] Barry CT, Mills B, Hah Z, et al. Shear wave dispersion measures liver steatosis[J]. Ultrasound Med Biol, 2012, 38(2):175-182.
- [8] Cha SW, Jeong WK, Kim Y, et al. Nondiseased liver stiffness measured by shear wave elastography: a pilot study[J]. J Ultrasound

Med, 2014, 33(1):53-60.

- [9] 汪惠鹏, 刘艳君, 王学梅. 实时剪切波弹性成像在非酒精性脂肪肝分度诊断中的应用价值[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(4):249-251.
- [10] Kang BK, Lee SS, Cheong H, et al. Shear wave elastography for assessment of steatohepatitis and hepatic fibrosis in rat models of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Ultrasound Med Biol, 2015, 41(12):3205-3215.

(收稿日期:2019-03-20)

· 病例报道 ·

Ultrasonic misdiagnosis of adenoid cystic carcinoma of the left cheek: a case report 超声误诊左侧面颊部腺样囊性癌 1 例

吴仕吉 程思思

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]B

患者女, 52 岁, 左侧面颊部出现无痛性渐进性肿物 3 个月, 患者自诉 3 个月前左侧面颊部出现约一“杏子”大小肿物, 无明显疼痛感, 无发红、破溃流脓, 该肿物后逐渐增大, 1 个月前该肿物明显增大。既往有高血压病史, 无手术病史。专科检查: 颌面部左右不对称, 左侧面颊部可触及一大小约 45 mm×40 mm×40 mm 的肿物, 皮肤色泽正常, 皮温正常, 肿物质地中等, 界限清, 活动度可, 无明显的触压痛, 无波动感、搏动感, 无凹陷性水肿, 面神经功能正常。超声检查: 于左侧面颊部皮下近上牙槽旁见一大小约 28 mm×20 mm 以实性为主的混合性结节(图 1),

边界清, 形态欠规则, 内部回声不均匀, 内可见实性中等回声及不规则无回声区分布, 后方回声未见明显改变; CDFI 于内部及周边可探及较丰富的点、条状血流信号(图 2); 脉冲多普勒测及阻力指数 0.79(图 3)。超声提示: 良性肿瘤可能。后行手术切除, 术中见: 肿物位于左侧咬肌筋膜前缘, 大小约 30 mm×20 mm×20 mm, 界限清楚, 质地中等, 表面呈暗红色, 易出血; 术中出血量约 25 ml。术后病理: (左侧面颊部) 考虑腺样囊性癌(图 4)。免疫组化: CK18(+), EMA(+), CEA(-), Actin(-), S-100(-), Ki-67: 5%(+), P53(-)。

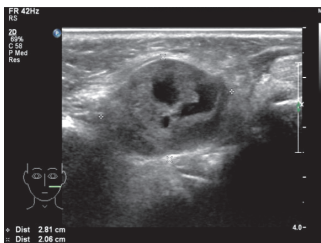


图 1 左侧面颊部肿物二维声像图

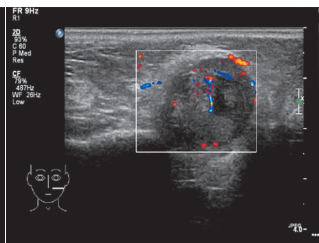


图 2 左侧面颊部肿物 CDFI 图

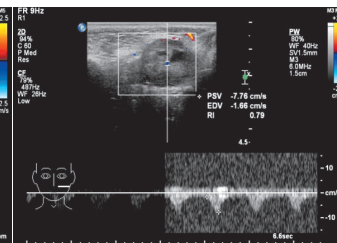


图 3 左侧面颊部肿物频谱图

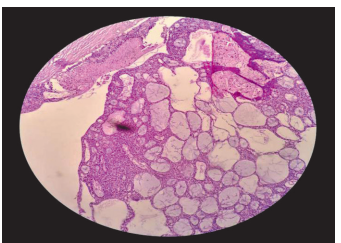


图 4 左侧面颊部肿物病理图(HE 染色, ×10)

讨论: 腺样囊性癌又称圆柱瘤或圆柱形腺癌, 属于涎腺肿瘤范畴。好发于头颈部涎腺组织, 约占所有涎腺上皮肿瘤的 10%^[1], 各个年龄段均可发病, 以中老年多见, 无性别差异。腺样囊性癌最常见的症状是缓慢生长的肿块及伴随的疼痛, 主要是肿瘤侵犯周围神经, 本例患者无疼痛及神经侵犯。腺样囊性癌主要特点为嗜神经性、跳跃性、远处转移性均较强, 肺、骨、脑及肝均为较常见的转移部位^[2]。临床上该病主要以手术治疗为主, 术后辅助放疗。分析本病例超声误诊原因: ①肿瘤发生于面颊部, 较为罕见, 肿瘤生长缓慢, 皮下浸润生长, 表面皮肤正常, 肿块界限清, 活动度可, 无明显的触压痛, 无波动感、搏动感, 无凹陷性水肿, 面神经功能正常, 缺乏疼痛、神经压迫等典型临床表现; ②常规超声检查显示肿块为椭圆形, 边界清晰, 内

部回声不均, 血流信号较丰富, 阻力指数偏高, 缺乏特异性; ③未充分利用超声造影新技术来弥补常规超声存在的不足; ④术前行超声引导下组织(或细胞)病理活检。

参考文献

- [1] Hashitani S, Urade M, Zushi Y, et al. Establishment of nude mouse transplantable model of a human adenoid cystic carcinoma of the oral floor showing metastasis to the lymph node and lung[J]. Oneol Rep, 2007, 17(1):67-72.
- [2] 贺玺兰, 陈建华. 肺腺样囊性癌 4 例病例报告[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(11):789-792.

(收稿日期:2019-03-16)