

# 乳腺超声造影预测模型构建及对 BI-RADS 4 类病变的风险评估

汪向前 许华宁 蔡 婷 吴意赞

**摘要** 目的 分析乳腺良恶性病变的超声造影特征,构建预测模型,探讨其对乳腺影像报告与数据系统(BI-RADS)4类病变风险的评估价值。**方法** 选取我院均经手术病理结果证实的乳腺病变患者 174 例,共 180 个病灶(BI-RADS 4 类)。将其分为模型构建样本(91 例,共 94 个病灶)和模型验证样本(83 例,共 86 个病灶)。对模型构建样本的超声造影增强模式特征进行单因素及多因素 Logistic 回归分析,构建出预测模型;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析该预测模型对模型验证样本乳腺良恶性病变的诊断效能。同时分析不同经验超声医师对模型验证样本判读结果的一致性。**结果** Logistic 回归分析显示,特征性危险因素为“蟹足”征或血管扭曲征、增强均匀性及增强后病灶范围扩大( $OR=11.308, 5.980, 3.377$ , 均  $P<0.01$ )。Logistic 回归方程(即超声造影预测模型):  $y=-4.239+2.425x_8+1.788x_3+1.217x_5$  ( $x_8$ : “蟹足”征或血管扭曲征;  $x_3$ : 增强均匀性;  $x_5$ : 增强后病灶范围);该模型预测乳腺良恶性病变的 ROC 曲线下面积为 0.909,敏感性、特异性、准确率、阳性预测值及阴性预测值分别为 95.83%、81.58%、89.53%、86.79% 及 93.94%。不同经验超声医师判读结果一致性好,  $Kappa$  值为 0.683。**结论** 乳腺超声造影预测模型对 BI-RADS 4 类乳腺病变具有较高的风险评估价值,且不同经验超声医师间采用该预测模型鉴别诊断乳腺良恶性病变一致性好。

**关键词** 超声检查;造影剂;乳腺肿瘤,良恶性;Logistic 模型

[中图法分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

## Establishment of predictive models of contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of BI-RADS 4 category breast lesions

WANG Xiangqian, XU Huaning, CAI Ting, WU Yiyun

Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

**ABSTRACT Objective** To analyze the features of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of benign and malignant breast lesions, construct a predictive model, and to explore the value of this model for risk assessment of breast imaging report and data system (BI-RADS) 4 category of lesions. **Methods** A total of 174 patients with a total of 180 lesions (BI-RADS 4 category) who underwent breast ultrasound examination in our hospital were selected. All patients obtained the final pathological results through surgery. The cases were divided into model construction group (91 cases with 94 lesions) and model verification group (83 cases with 86 lesions). Single-factor and multi-factor Logistic regression analysis was performed on the characteristics of the CEUS enhancement mode of the model building group to construct a predictive model and draw the ROC curve. The diagnostic efficacy of the predictive model for benign and malignant breast lesions was calculated, and the consistency of the blind reading results was analyzed by ultrasound doctor with different experience. **Results** The characteristic risk factors of Logistic regression analysis were “crab foot” sign or vascular distortion sign, enhanced uniformity and enhanced focal area ( $OR=11.308, 5.980, 3.377$ , all  $P<0.01$ ). The Logistic regression equation (the predictive model):  $y=-4.239+2.425x_8+1.788x_3+1.217x_5$  ( $x_8$ : “crab foot” sign or vascular distortion sign,  $x_3$ : enhanced uniformity,  $x_5$ : enhanced focal area). The area under ROC curve of the CEUS predictive model in distinguishing benign and malignant breast lesions was 0.909, the sensitivity, specificity,

基金项目:江苏省第五期“333 高层次人才培养工程”(LGY2018063);江苏省“六大人才高峰”第十二批项目(WSN-053);南京中医药大学附属医院院级面上项目(Y20043)

作者单位:210029 南京市,南京中医药大学附属医院超声医学科

通讯作者:吴意赞, Email: wuyi425@sina.com

accuracy, positive predictive value and negative predictive value of the CEUS predictive model were 95.83%, 81.58%, 89.53%, 86.79% and 93.94%, respectively. The Kappa value of the blind reading result consistency test between the different ultrasound doctor was 0.683. **Conclusion** Breast CEUS prediction model has a high risk assessment value for BI-RADS 4 category of breast lesions, and different ultrasound doctor use this prediction model to diagnose benign and malignant breast lesions has high consistency.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Contrast agent; Breast tumor, benign and malignant; Logistic models

超声造影是继常规超声后在诊断技术上的革命性突破,其采用血池造影剂,能够清晰显示彩色多普勒超声因受血流低流速或患者呼吸心跳伪影影响无法显示的病灶微循环状态。而乳腺病变的微循环状态恰是病理上判断其良恶性的重要指标之一。既往研究<sup>[1-2]</sup>表明,超声造影对乳腺良恶性病变有较好的鉴别诊断价值,但能有效鉴别良恶性病变的造影增强模式尚无公认标准。本研究通过初步分析乳腺病变超声造影增强模式特征,构建乳腺良恶性病变超声造影风险预测模型,旨在进一步提高其在乳腺病变风险评估中的价值。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取2018年9月至2020年3月我院经手术病理证实的乳腺病变患者174例,均为女性,共180个病灶。其中,模型构建样本91例共94个病灶,年龄20~81岁,平均(44.8±12.4)岁,病灶最大径0.20~6.60 cm,平均(2.11±1.08)cm;包括良性结节43个,其中腺病12个,纤维腺瘤10个,腺病并纤维腺瘤形成和导管内乳头状瘤各7个,慢性乳腺炎5个,肉芽肿性乳腺炎2个;恶性结节51个,其中浸润性癌46个,导管原位癌3个,乳腺实性乳头状癌和黏液癌各1个。模型验证样本83例共86个病灶,年龄19~85岁,平均(49.4±14.2)岁,病灶最大径0.40~10.40 cm,平均(2.04±1.43)cm;包括良性结节38个,其中腺病25个,纤维腺瘤和导管内乳头状瘤各5个,慢性乳腺炎2个,肉芽肿性乳腺炎1个;恶性结节48个,其中浸润性癌36个,导管原位癌5个,乳腺实性乳头状癌和黏液癌各2个,乳头状癌、淋巴瘤、恶性叶状肿瘤各1个。所有病变均经常规超声检查诊断为BI-RADS 4类。排除妊娠或哺乳期妇女、既往已有明确病理结果或经干预治疗的病灶。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 Philips iU 22 彩色多普勒超声诊断

仪,常规超声检查采用L12-5线阵探头,频率5~12 MHz;超声造影采用L9-3线阵探头,频率3~9 MHz。造影剂采用SonoVue(意大利 Bracco公司)。

2. 超声造影检查:先行常规超声检查,所选观察切面应避开明显钙化及液化部分,并与周边正常乳腺组织对比观察,聚焦点置定在病灶后方,机械指数0.07。常规制备造影剂悬浮液,经肘静脉团注3.0 ml,随后用5.0 ml生理盐水冲管,观察造影剂进入病灶变化,同时开始保存动态影像,记录时间>2 min。

3. 超声造影图像分析:导出声像资料,模型构建样本由两名5年以上乳腺超声造影检查经验的超声医师阅片,从增强时间、消退时间、增强强度、增强方向、增强均匀性,以及增强后病灶边缘、形态、有无环状增强、病灶范围、有无“蟹足”征或血管扭曲征及有无增强缺损区等11个方面分析病灶的造影模式。模型验证样本声像图分析分别由一名5年以上(观察者A)和一名2年以上(观察者B)乳腺超声造影检查经验的超声医师阅片,分别给予判读结果,进行观察者间的一致性检验。

### 三、统计学处理

应用SPSS 21.0统计软件,计数资料以频数或百分比表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验。经单因素、二元 Logistic 回归分析构建乳腺癌超声造影预测模型;以手术病理结果为金标准,绘制受试者工作特征(ROC)曲线预测该模型的诊断效能。观察者间判读结果的一致性行 Kappa 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、超声造影增强模式的单因素分析

对模型构建样本94个病灶的11个造影模式特征进行单因素分析,筛选出良、恶性乳腺病变中差异有统计学意义的8个增强模式,分别为增强时间、增强强度、增强均匀性、增强缺损、增强后病灶范围、环状增强、增强后形态及“蟹足”征或血管扭曲征(均 $P<0.05$ )。见表1。

表1 超声造影增强模式的单因素分析结果

超声造影增强模式	良性(43)	恶性(51)	$\chi^2$ 值	P值
<b>增强时间</b>				
慢进	6	1	22.214	<0.05
同进	23	11		
快进	14	39		
<b>消退时间</b>				
慢退	9	18	3.014	0.086
同退	26	1		
快退	8	32		
<b>增强强度</b>				
低增强	11	3	18.710	<0.05
等增强	16	8		
高增强	16	40		
<b>增强方向</b>				
向心性	9	8	0.442	0.508
弥漫性	32	40		
离心性	2	3		
<b>增强均匀性</b>				
均匀	29	14	17.514	<0.05
不均匀	14	37		
<b>增强缺损区</b>				
无	34	29	5.393	0.022
有	9	22		
<b>增强后边缘</b>				
清晰	28	40	1.475	0.228
难以分辨	2	0		
不清晰	13	11		
<b>增强后病灶范围</b>				
缩小	0	0	44.832	<0.05
不变	24	9		
难以分辨	13	1		
扩大	6	41		
<b>环状增强</b>				
无	33	49	8.361	0.005
有	10	2		
<b>增强后形态</b>				
规则	26	14	32.211	<0.05
难以分辨	13	1		
不规则	4	36		
<b>“蟹足”征或血管扭曲征</b>				
无	39	14	62.284	<0.05
有	4	37		

二、超声造影增强模式的多因素 Logistic 回归分析及风险预测模型建立

将单因素分析差异有统计学意义的8个增强模式参数分别赋值(表2),纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示特征性危险因素为“蟹足”征或血管扭曲征、增强均匀性及增强后病灶范围扩大(均  $P < 0.01$ )。Logistic 回归方程(即超声造影预测模型):  $y = -4.239 + 2.425x_8 + 1.788x_3 + 1.217x_5$ 。见表3和图1,2。

表2 超声造影增强模式变量赋值表

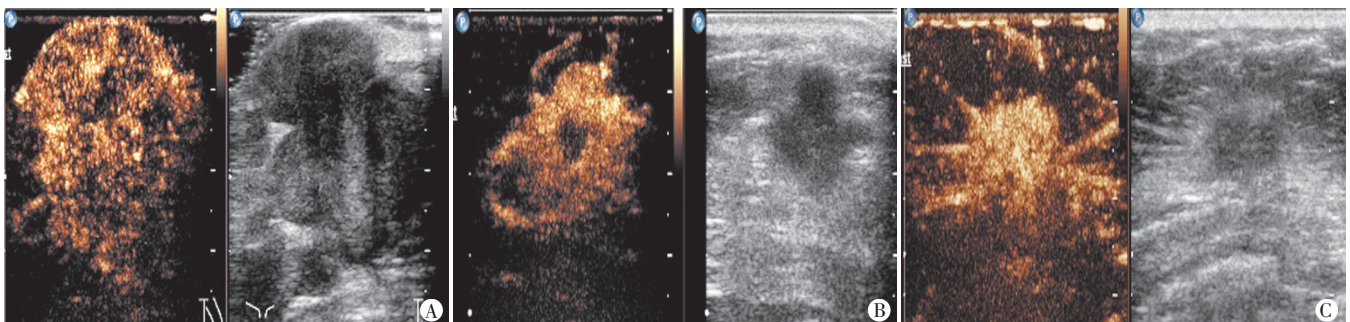
超声造影增强模式	变量	赋值说明
增强时间	$x_1$	慢进=0,同进=1,快进=2
增强强度	$x_2$	低增强=0,等增强=1,高增强=2
增强均匀性	$x_3$	均匀=0,不均匀=1
增强缺损区	$x_4$	无=0,有=1
增强后病灶范围	$x_5$	缩小=0,不变=1,难以分辨=2,扩大=3
环状增强	$x_6$	无=0,有=1
增强后形态	$x_7$	规则=0,难以分辨=1,不规则=2
“蟹足”征或血管扭曲征	$x_8$	无=0,有=1

表3 超声造影增强模式的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误差	Wald值	P值	OR值	95%可信区间
增强均匀性	1.788	0.654	7.489	0.006	5.980	1.661~21.526
增强后病灶范围	1.217	0.369	10.876	0.001	3.377	1.638~6.960
“蟹足”征或血管扭曲征	2.425	0.684	12.560	0.000	11.308	2.957~43.244
常数项	-4.239	0.991	18.301	0.000	0.014	-

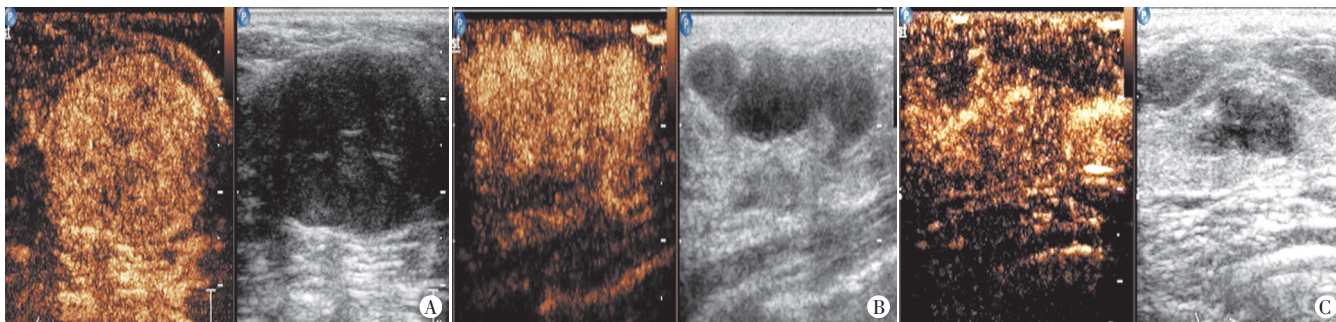
三、超声造影预测模型鉴别乳腺良恶性病变的诊断效能及一致性分析情况

以手术病理结果为“金标准”,超声造影预测模型鉴别乳腺良恶性病变的 ROC 曲线下面积为 0.909(图3),敏感性、特异性、准确率、阳性预测值及阴性预测值分别为 95.83%、81.58%、89.53%、86.79% 及 93.94%。观察者 A 与观察者 B 间判读结果一致性检验 Kappa 值为 0.683,见表4。



A: 快进快退、向心性高增强,无明显滋养血管或“蟹足”征,增强后病灶范围未见明显扩大,但分布不均匀,病理证实为浸润性乳腺癌;B: 快进慢退、弥漫性高增强,出现滋养血管或“蟹足”征,增强后病灶范围扩大,病理证实为浸润性乳腺癌;C: 快进快退、离心性高增强,分布均匀,但出现滋养血管或“蟹足”征,增强后病灶范围扩大,病理证实为浸润性乳腺癌

图1 乳腺恶性病变超声造影特征性表现



A:同进同退、向心性高增强,无滋养血管或“蟹足”征,分布均匀,增强后病灶范围未见明显扩大,病理证实为纤维腺瘤;B:快进快退、弥漫性高增强,无滋养血管或“蟹足”征,增强后病灶范围未增大,病理证实为复杂硬化性腺病;C:同进同退、向心性增强,无滋养血管或“蟹足”征,分布均匀,增强后边界及形态难以分辨,病理证实为乳腺腺病并纤维腺瘤。

图2 乳腺良性病变超声造影特征性表现

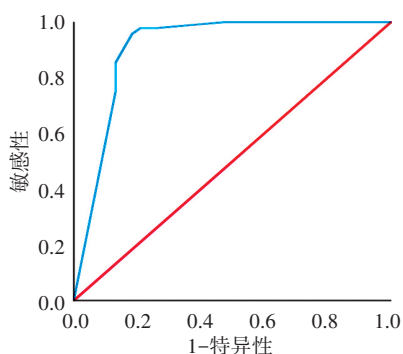


图3 超声造影预测模型鉴别乳腺良恶性病变的ROC曲线图

表4 观察者A与观察者B应用超声造影预测模型判读结果一致性

观察者B	观察者A		合计
	恶性	良性	
恶性	46	8	54
良性	5	27	32
合计	51	35	86

### 讨 论

既往研究<sup>[3-4]</sup>表明,超声造影对乳腺良恶性病变具有一定的鉴别诊断价值,但目前尚无统一的诊断标准。本研究拟通过分析乳腺病变超声造影增强模式来构建乳腺良恶性病变的超声造影预测模型,并评估其诊断效能,以求形成定量诊断标准,减少人为主观因素带来的诊断偏差。

在模型构建样本中,共选取病灶11个超声造影增强观察指标,通过单因素分析,筛选出差异有统计学意义的8个增强模式,分别为增强时间、增强强度、增强均匀性、增强缺损区、增强后病灶范围、环状增强、增强后形态及“蟹足”征或血管扭曲征(均 $P<0.05$ )。经Logistic多因素回归分析筛选出乳腺恶性病变的危险因素为“蟹足”征或血管扭曲征、增强均匀性及增强

后病灶范围扩大( $OR=11.308, 5.980, 3.377$ ,均 $P<0.01$ );其中,“蟹足”征或血管扭曲征 $OR$ 值最大,说明出现该超声征象时,提示乳腺恶性病变的危险性增加。上述危险因素与乳腺病变的生物学行为和病理学特点密切相关。乳腺恶性病变中60%~70%为浸润性导管癌,肿瘤细胞不同方向、不同程度的浸润生长,不仅能刺激结缔组织增生,还能分泌促血管生长因子以生成聚集于肿瘤边缘扭曲及缠绕的低流速新生微血管<sup>[5]</sup>,常规超声无法检出,超声造影是纯血池显影,能提高低速血流检出敏感性,能真实反映病变及周边组织的血流灌注特征,直观呈现为“蟹足”征或血管扭曲征,因病变新生血管形成早于形态学变化,病变周边浸润区域得以显示,病变实际大小较二维超声检查明显扩大<sup>[6-7]</sup>。另外,病变浸润生长速度远大于病变微血管形成速度,这与血管内皮细胞与病变细胞倍增时间不同有关,当新生血管无法满足病变的快速浸润性生长时,病变局部区域即发生硬化、坏死,超声造影表现为不均匀性增强。然而,并非仅恶性病变才具有上述特征性超声造影表现,炎性病变如肉芽肿性乳腺炎常也可有类似的造影表现,分析原因可能是乳腺炎症过程是演变的,同时具有富血供特征,随着炎症进展,炎症细胞可向周围组织不规则浸润。部分良性病变如纤维腺瘤也可出现不均匀增强,与增生的间质纤维组织发生玻璃样变性或黏液样变性有关。另外,值得注意的是,本研究中,病灶最大径0.20~10.40 cm,因其跨度较大,不同大小病灶的血供特点不同,较小的恶性病变往往处于病变早期,新生血管尚能满足病变生长所需,病变内部尚未出现坏死等改变,故超声造影可表现为均匀增强,与良性病变无明显区别。与杜燕然和陈曼<sup>[8]</sup>研究结论一致。因此,单纯依靠超声造影是不够的,运用临床思维综合判断显得尤为重要。

在模型验证样本中,本研究建立的乳腺超声造影模型预测良恶性病变的ROC曲线下面积为0.909,准确率为89.53%,说明该模型具有较好的诊断效能。86个病灶中,预测模型诊断正确77个。误判9个,其中2个恶性病变被预测为良性,1个为叶状肿瘤,超声造影表现为边缘完整尚均匀性灌注,无“蟹足征”及血管扭曲,增强后范围无明显扩大,叶状肿瘤虽无包膜,但随着其体积增大可压迫周边乳腺间质而形成假包膜,因而边缘完整,因此误诊;另1个为黏液癌,因其形态规则,边界清晰,回声较均匀,无钙化,后方回声轻度增强,血流信号不丰富,无腋窝淋巴结肿大等征象,而误诊为纤维腺瘤。分析原因为乳腺黏液癌半数呈膨胀性生长,边界清晰,甚至可以形成假包膜,肿瘤内富含黏液,后方回声多增强,因此超声易误诊为含有黏液的纤维腺瘤或其他良性病变。7个良性结节被预测为恶性,其中纤维腺瘤1个,形态呈分叶状,瘤体较大,边缘较光滑,内部回声不均匀,存在交叉重叠,鉴别诊断困难;乳腺炎性改变4个,炎性病变因炎症细胞浸润,导管上皮增生活跃,血管新生充血,超声造影表现为范围增大;复杂硬化性腺病2个,超声造影表现为快进高增强,主要原因为乳腺硬化性腺病腺体增生的比例相对较大,同时增生在比较活跃的时候新生血管也随之增多,使进入病灶的造影剂数量及速度也增加。本研究中观察者A与观察者B间判读结果一致性检验Kappa值为0.683,表明不同经验水平的超声医师采用该预测模型鉴别诊断乳腺良恶性病变的一致性高,减少了人为主观因素的影响。

另外,乳腺超声造影预测模型对穿刺活检也有一定的临床意义。乳腺良恶性病变大部分均有活性区域和非活性区域,乳腺病变的活性区域往往为肿瘤细胞生长旺盛区,非活性区域主要表现为增强不明显或未增强区域,为肿瘤细胞散在生长区或黏液变、坏死、纤维组织、导管扩张区<sup>[9]</sup>,常规超声能有效鉴别病灶的实性区域和液化区域,但对非活性区域无液化的坏死区与非坏死区组织往往无法准确鉴别。超声造影不仅能够识别非活性区域的实质性部分,还能真实地反映病灶形态学特点和病灶的范围,建立的预测模型能初步评估病灶的良恶性,避开增强效果不明显或未增

强的非活性区域,进而精准指导在病灶活性区穿刺取材,提高穿刺取材的阳性率和准确率,满足病理诊断。

本研究的局限性:①仅以单一切面作为观察切面,缺乏全面性;②医师经验对结果判定存在主观因素差异;③纳入样本量有限,需今后扩大样本进一步论证。

综上所述,乳腺超声造影预测模型对鉴别BI-RADS 4类良恶性病变具有较高的诊断效能,且不同经验的观察者采用该预测模型诊断乳腺良恶性病变一致性好,为临床诊断提供了一种新的有效和可靠途径,不仅降低不必要的穿刺活检,还能精准指导穿刺活检,有一定的临床应用价值。

#### 参考文献

- [1] Tang L, Chen Y, Du Z, et al. A multicenter study of a contrast-enhanced ultrasound diagnostic classification of breast lesions [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11(1): 2163-2170.
- [2] 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, 2015(1): 613831.
- [3] Wan C, 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.
- [4] Wang XH, Xu P, Wang Y, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic findings of different histopathologic types of breast cancer [J]. *Acta Radiol*, 2011, 52(3): 248-255.
- [5] Srabovic N, Mujagic Z, Mujanovic-Mustedanagic J, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 expression in breast cancer and its correlation to vascular endothelial growth factor A [J]. *Int J Breast Cancer*, 2013, 2013(1): 746749.
- [6] Park AY, Kwon M, Woo OH, et al. A prospective study on the value of ultrasound microflow assessment to distinguish malignant from benign solid breast masses: association between ultrasound parameters and histologic microvessel densities [J]. *Korean J Radiol*, 2019, 20(5): 759-772.
- [7] Xu J, Ma G, Liang M, et al. Factors that influence ultrasound evaluation of breast tumor size [J]. *Med Ultrason*, 2019, 21(2): 144-151.
- [8] 杜燕然,陈曼. 超声造影在乳腺小肿块诊断中的应用 [J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(6): 500-502.
- [9] 中国医师协会超声医师分会. 中国超声造影临床应用指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 23-34.

(收稿日期: 2020-08-12)