

高频超声及剪切波弹性成像评估乳腺癌放疗患者胸壁皮肤变化的临床价值

黄薪儒 于粒粒 岳文胜

摘要 **目的** 应用高频超声及剪切波弹性成像(SWE)评估乳腺癌患者术后放疗对胸壁皮肤厚度及硬度的影响,探讨其临床应用价值。**方法** 选取于我院拟行手术后放疗的女性乳腺癌患者 54 例(放疗组),按手术方式不同分为保乳术组 18 例和根治术组 36 例,另选同期健康女性志愿者 44 例为对照组。应用高频超声及 SWE 分别测量对照组和放疗组放疗前及放疗后第 1、3、5 周胸壁皮肤厚度、弹性值,计算胸壁皮肤厚度比(STRA)和皮肤弹性比(SERA),比较各组上述测值的差异,分析不同手术方式乳腺癌患者的胸壁 STRA、SERA 随放疗时间的变化趋势。采用 Logistic 回归分析影响美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)分级的危险因素。**结果** 保乳术组和根治术组放疗前 STRA 均高于对照组,根治术组放疗前 SERA 均高于保乳术组和对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。保乳术组放疗后第 5 周时 STRA 较放疗前及放疗后第 1、3 周显著增高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);根治术组 SERA 随着放疗时间增加而逐渐增高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),手术方式与放疗时间对 STRA 的交互效应无统计学意义,但对 SERA 的交互效应有统计学意义($F = 3.858, P < 0.05$)。SERA、STRA 可增加 RTOG 分级的风险($OR = 1.570, 1.650$, 均 $P < 0.05$),腋窝手术方式是影响 RTOG 分级的危险因素($OR = 3.903, P < 0.05$)。**结论** 高频超声和 SWE 能够定量监测乳腺癌患者放疗前后胸壁皮肤厚度、弹性值的变化,辅助评估其皮肤毒性反应,为临床决策提供客观影像学依据。

关键词 超声检查;剪切波弹性成像;乳腺癌;放射治疗;放射性皮炎

[中图分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

Clinical value of high frequency ultrasound and shear wave elastography in evaluating chest wall skin lesions in breast cancer patients undergoing radiotherapy

HUANG Xinru, YU Lili, YUE Wensheng

Department of Ultrasound, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan 637000, China

ABSTRACT **Objective** To explore the effect of high frequency ultrasound and shear wave elastography (SWE) on chest wall skin thickness and hardness in patients with breast cancer undergoing postoperative radiotherapy, and to explore its clinical application value. **Methods** Fifty-four female patients with breast cancer who were scheduled for postoperative radiotherapy in our hospital (radiotherapy group) were divided into breast-conserving surgery group ($n=18$) and radical mastectomy group ($n=36$) according to different surgical methods. Forty-four healthy female volunteers were selected as the control group. The skin thickness and elasticity of chest wall in control group and radiotherapy group were measured by high frequency ultrasound and SWE before and 1, 3 and 5 weeks after radiotherapy. The skin thickness ratio (STRA) and skin elasticity ratio (SERA) of chest wall were calculated, and the differences of the above measured values in each group were compared. The changing trend of chest wall STRA and SERA with radiotherapy time in patients with different surgical methods was analyzed. Logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the RTOG classification. **Results** The STRA before radiotherapy in the breast-conserving surgery group and the radical mastectomy group was higher than that in the control group, and the SERA before radiotherapy in the radical mastectomy group was higher than that in the breast-conserving surgery group and the control group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The STRA in the breast-conserving

基金项目:四川省科技厅应用基础项目(2019YJ0708);南充市市校合作专项(NSMC20170434)

作者单位:637000 四川省南充市,川北医学院附属医院超声科

通讯作者:岳文胜, Email: wensheng-yue@163.com

surgery group at the 5th week after radiotherapy was significantly higher than that before radiotherapy and at the 1st and 3rd weeks after radiotherapy, the difference were statistically significant (all $P<0.05$). The SERA in radical mastectomy group increased gradually with the increase of radiotherapy time, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). The interaction effect of operation method and radiotherapy time on STRA was not statistically significant, but the interaction effect on SERA was statistically significant ($F=3.858, P<0.05$). SERA and STRA could increase the risk of RTOG classification ($OR=1.570, 1.650$, both $P<0.05$), and axillary surgery was the risk factor of RTOG classification ($OR=3.903, P<0.05$).

Conclusion High-frequency ultrasound and SWE can quantitatively monitor the changes of chest wall skin thickness and elasticity in patients with breast cancer before and after radiotherapy, which can assist in the evaluation of skin toxicity, and provide objective imaging basis for clinical decision-making.

KEY WORDS Ultrasonography; Shear wave elastography; Breast cancer; Radiotherapy; Radiation dermatitis

乳腺癌现已成为全球女性癌症发病首位, 占所有癌症病例的 11.7%, 是女性最常见的癌症死亡原因^[1]。术后放疗可有效降低胸壁等局部复发及乳腺癌相关死亡, 然而放疗会引起多种辐射后不良反应, 高达 95% 的患者可因电离辐射引起放射性皮炎^[2]。临床上最常用的评价放射性皮炎的标准为美国肿瘤放射治疗协作组 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 分级, 但放疗医师判定时可能因主观性、临床经验不足等导致结果存在偏差, 因此寻找更标准、可靠的辅助评估手段对乳腺癌的诊断、防治及预后评估均有重要的临床意义^[3]。本研究旨在应用高频超声及剪切波弹性成像 (shear wave elastography, SWE) 评估乳腺癌患者术后放疗对胸壁皮肤厚度及硬度的影响, 并分析 RTOG 分级的影响因素。

资料与方法

一、研究对象

选取 2021 年 2~11 月于我院拟行手术后放疗的女性乳腺癌患者 54 例 (放疗组), 根据手术方式不同分为保乳术组 18 例, 年龄 32~61 岁, 平均 (43.89±8.32) 岁, 平均体质指数 (23.43±3.28) kg/m², 平均体表面积 (1.67±0.11) m², 放射剂量 50.4 Gy/28 次, 每次 1.8 Gy; 根治术组 36 例, 年龄 25~68 岁, 平均 (48.61±9.01) 岁, 平均体质指数 (24.24±3.46) kg/m², 平均体表面积 (1.65±0.13) m², 放射剂量 50.0 Gy/25 次, 每次 2.0 Gy。另选同期健康女性志愿者 44 例 (对照组), 年龄 30~67 岁, 平均 (50.55±7.39) 岁, 平均体质指数 (24.03±2.12) kg/m², 平均体表面积 (1.65±0.07) m²; 以及术后暂未行放疗的女性乳腺癌患者 32 例 (未放疗组), 年龄 31~58 岁, 平均 (48.61±8.45) 岁, 平均体质指数 (23.87±3.34) kg/m², 平均体表面积 (1.60±0.13) m², 包括保乳术 10 例, 根治术 22 例。排除标准: ①系统性硬化症、干燥综合征等可引起皮肤损害的结缔组织病; ②内分泌代谢疾病;

③健康志愿者被测部位有皮肤瘢痕、妊娠、皮肤病、乳腺相关病史等; ④乳腺癌胸壁皮肤转移者; ⑤耦合剂过敏者。对照组、放疗组及未放疗组年龄、体质指数、体表面积等比较差异均无统计学意义。本研究经我院医学伦理委员会批准, 入选者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查: 使用法国声科 Aixplorer 彩色多普勒超声诊断仪, SL15-4 线阵探头, 频率 4~15 MHz。受试者取仰卧位, 双上肢上展, 以乳头为中心于乳腺 4 个象限分别取 4 个对应坐标点并标记, 乳腺癌患者避开手术瘢痕, 可上移或下移 1 cm。皮肤与探头之间由耦合剂充填, 保持探头与皮肤垂直, 且不施加任何压力。选用 “superficial thyroid” 模式, 深度调节至 2 cm 处, Focus 调节至皮肤层水平, 嘱受试者屏住呼吸, 测量皮肤层厚度, 每个部位测量 3 次取平均值。然后切换至 SWE 模式, 调节弹性模量 scale 为 0~100 kPa, 移动感兴趣区位置使皮肤层位于中间, 图像充填满意时稳定探头约 5 s, 冻结图像。将取样框直径调至 1 mm, 保证取样框包含皮肤真皮层, 测量皮肤弹性值。每个部位测量 3 次取平均值。计算皮肤厚度比 (skin thickness ratio, STRA) 和皮肤弹性比 (skin elasticity ratio, SERA), 即乳腺癌患者放疗侧与健侧胸壁皮肤厚度、弹性模量值比值, 或健康志愿者右侧与左侧胸壁皮肤厚度、弹性模量值比值。所有超声检查均由一名经验丰富的超声医师完成, 并由另一名超声医师测量超声参数。放疗组于放疗前和放疗第 1、3、5 周后分别行超声检查, 未放疗组于术后第 3、4 个月复查时分别行超声检查。

2. 临床资料获取: 收集各组受试者年龄、身高、体质质量等资料, 收集放疗组患者手术至开始放疗的间隔时间、腋窝手术方式 (单纯腋窝前哨淋巴结活检或腋窝淋巴结清扫), 在模拟 CT 定位上测量放疗组患者健侧乳房大小、双侧腋窝脂肪厚度。放疗组每次检查时

均由一名经验丰富的放疗医师对放疗区域皮肤进行 RTOG 分级并记录,以 RTOG 分级 ≥ 2 级(即皮肤表现为触痛或鲜色红斑、片状湿性脱皮或中度水肿)判为出现皮肤毒性反应。

三、统计学处理

应用 SPSS 25.0 统计软件,计量资料均呈正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组比较采用方差齐性检验及共线性诊断,事后多重比较采用 Welch 单因素方差分析及 Games-Howell 检验。未放疗组术后不同时间 STRA、SERA 比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。放疗组手术至开始放疗的间隔时间与 STRA、SERA 的相关性分析采用 Pearson 相关分析法。STRA、SERA 随放疗时间的变化评估采用重复测量方差分析。采用二分类 Logistic 回归分析影响 RTOG 分级的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、对照组、保乳术组和根治术组放疗前 STRA、SERA 比较

对照组、保乳术组和根治术组放疗前 STRA 分别为 1.00 ± 0.04 、 1.14 ± 0.21 、 1.07 ± 0.08 ,SERA 分别为 1.02 ± 0.20 、 1.21 ± 0.32 、 2.19 ± 0.92 ,各组 STRA、SERA 比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。保乳术组和根治术组放疗前 STRA 均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),保乳术组与根治术组放疗前 STRA 比较差异无统计学意义;根治术组放疗前 SERA 均高于保乳术组和对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),保乳术组放疗前 SERA 与对照组比较差异无统计学意义。

二、未放疗组术后不同时间 STRA、SERA 比较

未放疗组 32 例患者中,行保乳术与根治术治疗的患者术后第 4 个月 STRA、SERA 较术后第 3 个月均增加,但差异均无统计学意义。见表 1。

三、相关性分析

相关性分析结果表明,放疗组手术至开始放疗的间隔时间与 STRA、SERA 均无相关性($r=-0.226$ 、 -0.034 , $P=0.100$ 、 0.807)。见图 1。

表 2 保乳术组和根治术组不同时间 STRA、SERA 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	STRA				SERA			
	放疗前	放疗后第 1 周	放疗后第 3 周	放疗后第 5 周	放疗前	放疗后第 1 周	放疗后第 3 周	放疗后第 5 周
保乳术组	1.14 ± 0.21	1.13 ± 0.19	1.16 ± 0.20	1.45 ± 0.82	1.21 ± 0.32	1.14 ± 0.32	1.44 ± 0.63	1.37 ± 0.45
根治术组	1.07 ± 0.08	1.07 ± 0.16	1.10 ± 0.10	1.20 ± 0.11	2.19 ± 0.92	2.51 ± 1.17	3.01 ± 1.24	3.60 ± 1.68
<i>t</i> 值	3.283	1.299	1.942	3.461	18.922	23.587	25.373	30.541
<i>P</i> 值	0.076	0.260	0.169	0.069	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

STRA:皮肤厚度比;SERA:皮肤弹性比

表 1 未放疗组术后不同时间 STRA、SERA 比较($\bar{x}\pm s$)

时间	保乳术者		根治术者	
	STRA	SERA	STRA	SERA
术后第 3 个月	1.12 ± 0.19	1.13 ± 0.29	1.07 ± 0.08	2.19 ± 0.92
术后第 4 个月	1.14 ± 0.21	1.21 ± 0.32	1.10 ± 0.15	2.22 ± 0.92
<i>t</i> 值	1.414	1.751	1.817	0.580
<i>P</i> 值	0.175	0.098	0.078	0.566

STRA:皮肤厚度比;SERA:皮肤弹性比

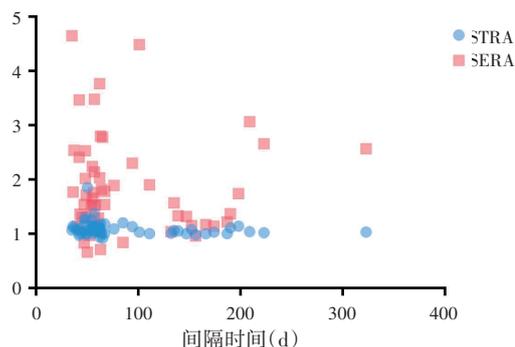


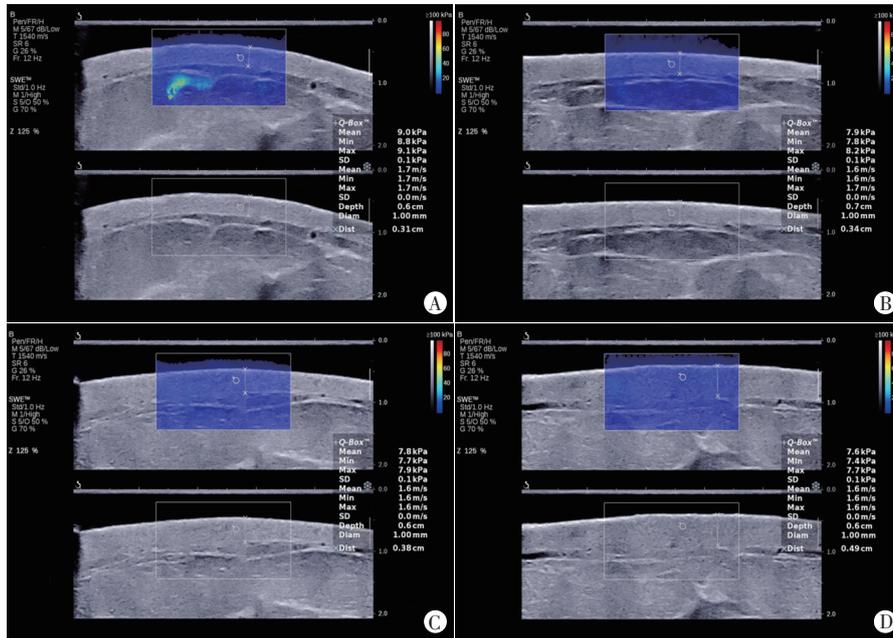
图 1 手术至开始放疗的间隔时间与 STRA、SERA 的相关性分析散点图

四、STRA、SERA 随放疗时间的变化趋势

1.STRA 分析显示:保乳术组与根治术组放疗前及放疗后第 1、3、5 周 STRA 比较,差异均无统计学意义。保乳术组从放疗前至放疗后第 3 周 STRA 变化差异无统计学意义,放疗后第 5 周时 STRA 较前显著增高,差异有统计学意义($P<0.05$);根治术组从放疗前至放疗后第 5 周 STRA 变化差异无统计学意义。手术方式与放疗时间对 STRA 的交互效应无统计学意义($F=0.808$, $P>0.05$)。见表 2 和图 2、3。

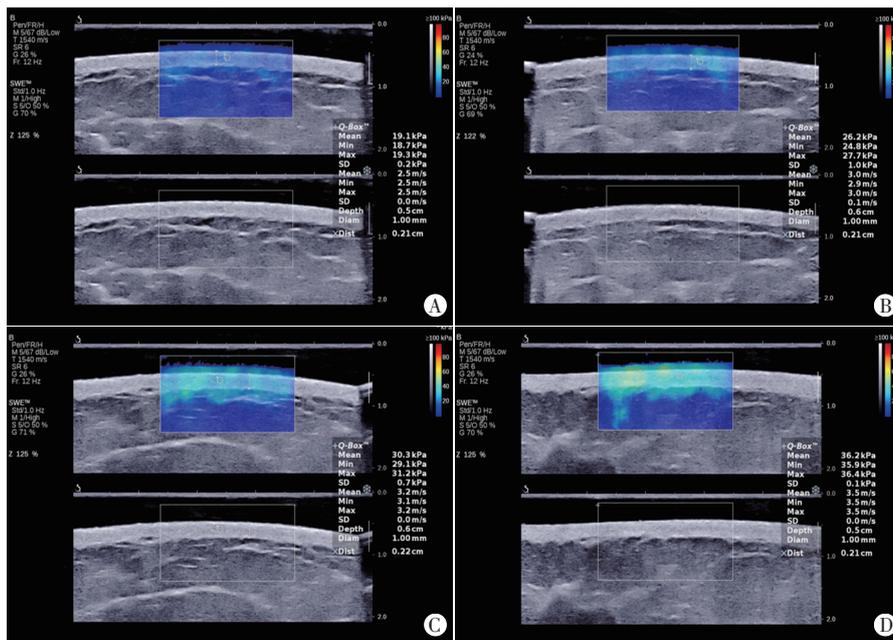
2.SERA 分析显示:根治术组放疗前及放疗后第 1、3、5 周 SERA 均明显高于保乳术组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。保乳术组从放疗前至放疗后第 5 周 SERA 变化差异无统计学意义;根治术组 SERA 随着放疗时间增加而逐渐增高,两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。手术方式与放疗时间对 SERA 的交互效应有统计学意义($F=3.858$, $P<0.05$)。见表 2 和图 2、3。

五、影响 RTOG 分级的危险因素分析



A-D:放疗前及放疗后第1、3、5周皮肤厚度分别为3.1 mm、3.4 mm、3.8 mm、4.9 mm,皮肤弹性模量值分别为9.0 kPa、7.9 kPa、7.8 kPa、7.6 kPa

图2 保乳术组不同时间放疗区域皮肤厚度和弹性测量图



A-D:放疗前及放疗后第1、3、5周皮肤厚度分别为2.1 mm、2.1 mm、2.2 mm、2.1 mm,皮肤弹性模量值分别为19.1 kPa、26.2 kPa、30.3 kPa、36.2 kPa

图3 根治术组不同时间放疗区域皮肤厚度和弹性测量图

纳入STRA、SERA构建的二分类Logistic回归方程为： $Y(\text{Logit})=0.452 \times \text{STRA} \times 10 + 0.502 \times \text{SERA} - 6.173 \times$ 常数项，结果表明SERA、STRA可增加RTOG分级的风险($OR=1.570、1.650$ ，均 $P<0.05$)。见表3。将放疗后第5周出现皮肤毒性反应为因变量，腋窝手术方式、健侧乳房大小、双侧腋窝脂肪厚度为自变量，Logistic回归分析结果表明腋窝手术方式是影响RTOG分级

的危险因素($OR=3.903$ ，95%可信区间： $1.023 \sim 14.893$ ， $P<0.05$)，见表4。

讨论

随着乳腺癌患者生存率逐年增加，越来越多的患者饱受术后、放疗后并发症的困扰，如乳腺癌相关淋巴水肿、放疗区域皮肤长期疼痛或发热、色素沉着等^[4]，严重影响患者的生活质量。本研究结果发现，保乳术组和根治术组术后(放疗前)STRA均较对照组增高(均 $P<0.05$)，分析可能与手术创伤、淋巴结活检或清扫引起回流不畅导致皮肤层水肿等有关。皮肤超声检查可有效评估皮肤水肿及皮下软组织层积液随着时间推移的演变程度^[5]。研究^[6]发现前胸壁皮肤层增厚可能是评估乳房和/或手臂淋巴水肿的早期指标，有助于临床医师早期识别潜在的乳腺癌相关淋巴水肿患者。本研究结果发现根治术组放疗前SERA较保乳术组、对照组均增高(均 $P<0.05$)，分析原因可能与皮肤纤维化有关。纤维化是机体内各种化学、物理、生物损伤的共同反应过程，手术和放疗造成的损伤均可引发急性炎症反应，并伴有成纤维细胞聚集和细胞外基质沉积和活化^[7]。本研究通过复查未放疗组乳腺癌术后间隔一个月时间的皮肤厚度、弹性变化，发现STRA、SERA比较差异均无统计学意义，表明术后反应在短期内对皮肤的影响并不明显。

本研究结果还发现，随着放疗时间的增加，电离辐射对保乳术组、根治术组患者皮肤厚度和弹性均产生了不同影响。保乳术组主要表现为皮肤增厚而弹性值变化不明显，根治术组以皮肤弹性值增高更显著。分析其原因，可能与不同手术方式对皮肤层创伤的程度、乳房切除后皮肤层张力增加、分割剂量大小及累积放射剂量等不同有关。

目前放射性皮炎的评估标准有RTOG分级、常见

表 3 STRA、SERA 与 RTOG 分级的 Logistic 回归分析结果

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%可信区间)
STRA	0.452	0.120	14.216	0.000	1.570(1.240~1.990)
SERA	0.502	0.132	14.399	0.000	1.650(1.280~2.140)
常数项	-6.173	1.390	19.715	0.000	0.002(-)

表 4 放疗后第 5 周一一般资料与 RTOG 分级的 Logistic 回归分析结果

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%可信区间)
健侧乳房大小	0.007	0.039	0.031	0.859	1.007(0.932~1.087)
右侧腋窝脂肪厚度	0.056	0.169	0.108	0.742	1.057(0.759~1.473)
左侧腋窝脂肪厚度	0.052	0.16	0.105	0.745	1.053(0.770~1.440)
腋窝手术方式	1.362	0.683	3.973	0.046	3.903(1.023~14.893)
常数项	-2.801	1.395	4.029	0.045	0.061(-)

不良反应事件评价标准评分,均是以主观的视觉和触觉为基础的评分量表,缺乏客观的衡量标准,存在操作者主观性强、评估准确率欠佳、皮肤受累较轻时不敏感等局限。Yoshida 等^[8]分析了超声评估放射性皮炎的可行性,发现皮肤厚度变化与 RTOG 分级相关,表明应用超声检测皮肤厚度变化可作为评估放射性皮炎的可靠方法。腋窝位于放疗外场的入口处,由于不同腋窝手术方式对腋窝结构破坏不同,可能导致放射剂量不均匀,从而影响 RTOG 分级^[9]。本研究结果也发现腋窝手术方式、STRA、SERA 均与 RTOG 分级相关,通过上述指标能有效监测电离辐射对皮肤的损伤情况。

此外,SWE 与常规超声类似,也受到伪影的影响从而导致测量结果的准确性下降,常见的伪影包括混响伪影、穿透受限、组织运动伪影和近场失真(也称预压伪影)等。SWE 用于浅表部位时常由于预压伪影导致高估测量部位弹性模量值,这种伪影形成是由于成像时对换能器不经意间施加的压力会压缩换能器头部附近的组织,而远离换能器的组织不受影响^[10]。通过对探头表面涂抹适量的耦合剂,增加皮肤层与换能器间的距离,可降低预压伪影对测量结果的影响。

综上所述,乳腺癌患者术后放疗可导致胸壁皮肤厚度、弹性出现不同程度改变,且不同手术方式对患者的胸壁皮肤厚度、弹性的影响不同,其中保乳术患者主要表现为皮肤增厚,而根治术患者主要表现为皮

肤弹性增高。应用超声评估乳腺癌患者术后放疗对胸壁皮肤厚度及硬度的影响,有助于评估患者皮肤毒性反应,为临床决策提供客观影像学依据。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3) : 209-249.

[2] Kišonas J, Venius J, Sevriukova O, et al. Individual radiosensitivity as a risk factor for the radiation-induced acute radiodermatitis [J]. Life (Basel), 2021, 12(1):20.

[3] Lam E, Yee C, Wong G, et al. A systematic review and meta-analysis of clinician-reported versus patient-reported outcomes of radiation dermatitis [J]. Breast, 2020, 50(4):125-134.

[4] Chu CN, Hu KC, Wu RS, et al. Radiation-irritated skin and hyperpigmentation may impact the quality of life of breast cancer patients after whole breast radiotherapy [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1):330.

[5] Yusof KM, Avery-Kiejda KA, Ahmad SS, et al. Assessment of potential risk factors and skin ultrasound presentation associated with breast cancer-related lymphedema in long-term breast cancer survivors [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(8):1303.

[6] Lin JY, Yang X, Serra M, et al. Full axillary lymph node dissection and increased breast epidermal thickness 1 year after radiation therapy for breast cancer [J]. J Surg Oncol, 2019, 120(8):1397-1403.

[7] Milam EC, Rangel LK, Pomeranz MK. Dermatologic sequelae of breast cancer: from disease, surgery, and radiation [J]. Int J Dermatol, 2021, 60(4):394-406.

[8] Yoshida EJ, Chen H, Torres M, et al. Reliability of quantitative ultrasonic assessment of normal-tissue toxicity in breast cancer radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(2):724-731.

[9] Méry B, Vallard A, Trone JC, et al. Correlation between anthropometric parameters and acute skin toxicity in breast cancer radiotherapy patients: a pilot assessment study [J]. Br J Radiol, 2015, 88(1055):20150414.

[10] Dubinsky TJ, Shah HU, Erpelding TN, et al. Propagation imaging in the demonstration of common shear wave artifacts [J]. J Ultrasound Med, 2019, 38(6):1611-1616.

(收稿日期:2022-03-14)