

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.35.016
文章编号: 1005-8982 (2018) 35-0078-05

三维及彩色多普勒超声评估乳腺癌 新辅助化疗疗效的价值

彭翹, 肖莹

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

摘要: 目的 探讨三维超声及彩色多普勒超声在乳腺癌新辅助化疗 (NAC) 疗效评估中的应用价值。**方法** 收集中南大学湘雅医院经病理学证实并行 NAC 的乳腺癌患者 80 例, 化疗前后均行临床评估 (触诊)、二维及三维超声检查, 根据化疗前后乳腺肿块变化与病理评估结果进行比较。**结果** 触诊与病理学评估有效率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。二维、三维超声评估与病理学评估有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。NAC 后残存肿瘤二维、三维超声测量体积与病理学测量体积均呈正相关 ($P < 0.05$)。有效组 NAC 前后病灶内血流分级变化数、血流阻力指数比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 三维超声评估 NAC 疗效与病理学评估具有较高的一致性, 良好的临床价值可作为乳腺癌 NAC 疗效评估的有效方法, 乳腺癌病灶超声血流信号的变化有助于乳腺癌 NAC 疗效判断。

关键词: 乳腺肿瘤; 超声检查, 多普勒, 彩色; 化学疗法, 辅助

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Study of three-dimensional and color Doppler ultrasonography in evaluating effect of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

Chi Peng, Ying Xiao

(Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical application value of three-dimensional ultrasonography and color Doppler ultrasonography in the evaluation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Methods** In this study 80 breast cancer patients confirmed by pathology who received neoadjuvant chemotherapy in Xiangya Hospital of Central South University were collected. Before and after neoadjuvant chemotherapy, all the patients underwent clinical assessment, two-dimensional (2D) ultrasonographic and three-dimensional (3D) ultrasonographic examinations. The results were compared with the pathological evaluation results according to the changes of breast masses. **Results** There was a significant difference between clinical assessment and pathological assessment ($P < 0.05$). However, the 2D ultrasonographic and 3D ultrasonographic assessments were not significantly different from the pathological assessment ($P > 0.05$). The maximum diameters of the residual tumors after neoadjuvant chemotherapy by 2D and 3D ultrasound measurement were positively correlated with those by pathological evaluation ($P < 0.05$). In the effective group, the differences in the dropping grade of blood flow grading and reduction of blood flow resistance index before and after chemotherapy had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusions** 3D ultrasonographic assessment has high consistency with pathological evaluation for curative effect of neoadjuvant chemotherapy. The change of ultrasound blood flow signal in breast cancer masses can be helpful to determine the curative effect of neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: breast neoplasms; neoadjuvant chemotherapy; ultrasonography, Doppler, color

收稿日期: 2018-06-25

[通信作者] 肖莹, E-mail: 1176200380@qq.com

FREI 于 1982 年提出了新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC), 指对非转移性肿瘤在根治性手术或放疗前, 进行的全身细胞毒性药物治疗^[1]。怎样准确评估 NAC 疗效是近年来的热点研究之一, 有研究表明, 乳腺肿瘤病理完全缓解率 (pathologic complete response, pCR) 评估能准确反映病灶的真实变化情况, 但临床上需患者行根治性手术后才能进行 pCR 评估, 不能及时调整术前新辅助化疗方案^[2]。目前主张依据实体瘤疗效评估标准 (response evaluation criteria in solid tumor, RECIST) 记录乳腺癌 NAC 前后病灶最大径变化来评估其疗效^[3]。有研究表明二维超声易低估 NAC 后乳腺癌病灶的直径, MRI 检查则有高估的趋势^[4]。CLAUSER 等^[5]研究表明三维超声体积自动测量 (virtual organ computer aided analysis, Vocal) 技术测得的病灶体积与术后病理学测得体积具有较高的符合率。本研究旨在通过三维超声监测肿瘤体积变化及高频彩色多普勒超声监测肿瘤最大径、血流变化评估乳腺癌 NAC 疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 7 月—2016 年 1 月于中南大学湘雅医院经病理明确诊断为乳腺癌患者 80 例, 患者均接受 NAC 后行根治性手术, 并获得满意病理结果。患者均为女性, 年龄 27 ~ 60 岁, 平均 (46.6 ± 8.8) 岁。检出乳腺癌病灶 89 个, 多灶性病灶选择最显著的病灶进行测量, 故最终纳入病灶 80 个, 病灶直径 1.5 ~ 7.5 cm。患者全程接受 TAC 或 AC 方案化疗 (21 d/化疗周期), 术前行 3 ~ 5 个化疗周期。

1.2 方法

1.2.1 检查仪器 采用荷兰 Philips 公司的 EPIQ5 彩色超声仪, 配备 L18 ~ 5 MHz 二维高频线阵探头、VL13 ~ 5 MHz 三维容积探头, 选取系统预设的乳腺条件。检查中分别选用二维、彩色多普勒及三维容积模式扫查, 三维容积扫查图像及数据经 Qlab 软件分析处理。

1.2.2 检查方法 ①检查时间: 患者于拟行 NAC 前、每化疗周期结束后 48 h 内 (最后一次化疗周期为术前第 12 天) 进行超声检查。②检查体位: 患者去枕、平躺, 双臂上举, 稍外展, 充分暴露乳房和腋窝。③二维超声扫查: 获得良好灰阶图像, 二维超声测量病灶最大径, 依据 2013 年美国超声乳腺成像报告及数

据分析系统第二版对病灶进行测量, 同时记录二维最大径相垂直的两径线值, 采用经典的椭圆柱公式计算, 二维测量体积 = 长 × 宽 × 高 × 0.523。彩色多普勒超声 (color doppler flow imaging, CDFI) 扫查每入选病灶, 依照 Alder 分级, 记录、分析病灶内血流分级, 选取病灶内阻力指数 (resistance index, RI) 最高的血流信号进行采集, 取 3 次的平均值^[6-8]。④三维容积扫查: 在二维超声显示病灶最大切面后, 切换三维探头采集数据存盘, 取最佳图像应用 Vocal 技术进行后处理, 记录 3 次测值的平均值为最终数据。⑤临床评估: 同一患者 NAC 前后由同一个医生触诊评估, 比较肿块硬度和活动度变化, 同时用标尺测量肿块的体表大小。

1.3 乳腺癌 NAC 疗效评估标准

病理根据 Miller&Payne 评估分级方法分为 5 级, 1 级为肿瘤细胞较化疗前无减少; 2 级为肿瘤细胞减少 <30%; 3 级为肿瘤细胞减少 ≥ 30% ~ ≤ 90%; 4 级为肿瘤细胞减少 >90%; 5 级为肿瘤细胞基本消失, 镜下无浸润癌残留, 仅可见原位癌^[9]。病理学评估 3 ~ 5 级病灶为有效, 1 ~ 2 级病灶为无效。临床评估 (触诊)、二维及三维超声评估依据 RECIST 指南判定标准, 完全缓解 (complete response, CR): 所评估病灶消失, 无新病灶出现; 部分缓解 (partial response, PR): 所评估病灶最长径减少 >30%; 无变化 (stable disease, SD): 所评估病灶最长直径缩小或增大介于 PR 和 PD 之间; 进展 (progressive disease, PD): 所评估病灶最长直径增大 >20%, 或出现新病灶^[5]。CR+PR 评估为有效并设置为有效组, SD+PD 评估为无效并设置为无效组, 有效率 = 有效病灶数 / 总数。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计学软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较用 *t* 检验, 多组比较用单因素方差分析; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 相关分析用 Pearson 法, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理学结果

非特殊类型浸润性癌病灶 80 例, 病理学评估乳腺癌 NAC 后 1 ~ 5 级病灶分别为 11、35、24、6 和 4 例, 病理学评估有效 34 例, 无效 46 例, 有效率为 42.50%。见图 1、2。

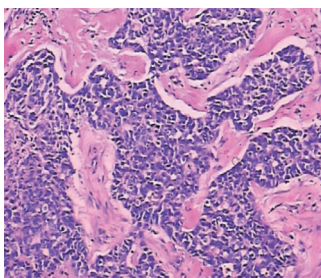
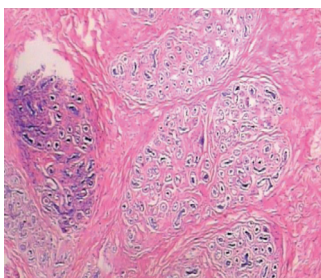


图 1 患者行 NAC 前巴德针穿刺组织病理学结果
(HE × 200)



患者根治性手术后癌组织几乎消失, 仅现部分导管原位癌, 病理评估为 CR。

图 2 患者行 NAC 3 周期后巴德针穿刺组织病理学结果
(HE × 200)

2.2 3 种方法的评估结果比较

80 例病灶接受 NAC 后, 触诊如下: CR 6 例, PR 53 例, SD 19 例, PD 2 例, 评估有效 59 例, 无效 21 例, 有效率为 73.75%, 病理学评估有效率为 42.50%, 两者比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=15.244$, $P=0.000$)。二维超声评估如下: CR 5 例, PR 25 例, SD 48 例, PD 2 例, 评估有效 30 例, 无效 50 例, 有效率为 37.50%, 病理学评估有效率为 42.50%, 两者比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.346$, $P=0.557$), 二维超声评估准确性为 67.50%, 敏感性为 55.88%, 特异性为 76.09%。三维超声评估如下: CR 5 例, PR 34 例, SD 39 例, PD 2 例, 评估有效 39 例, 无效 41 例, 有效率 48.75%, 病理学评估有效率为 42.50%, 两者比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.067$, $P=0.302$), 三维超声评估准确性为 81.25%, 敏感性为 85.29%, 特异性为 78.26%。

2.3 二维超声、三维超声与病理学评估的相关性分析

记录患者术后乳腺癌残存肿瘤病理学、二维超声及三维超声测量体积, 测得残存肿瘤体积均数分别为 (4.92 ± 4.45) 、 (5.52 ± 4.38) 和 $(4.58 \pm 3.35) \text{ cm}^3$, 数据均符合近似正态分布, 3 种方法测量体积比较, 差异无统计学意义 ($F=1.096$, $P=0.336$)。残

存肿瘤二维超声测量体积与病理学测量体积呈正相关 ($r=0.804$, $P=0.005$); 残存肿瘤三维超声测量体积与病理学测量体积呈正相关 ($r=0.897$, $P=0.000$)。见图 3、4。

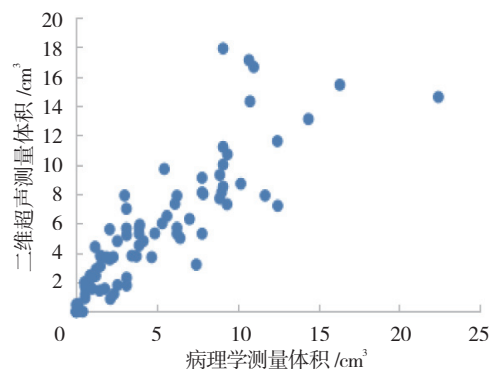


图 3 残存肿瘤二维超声测量体积与病理学测量体积散点图

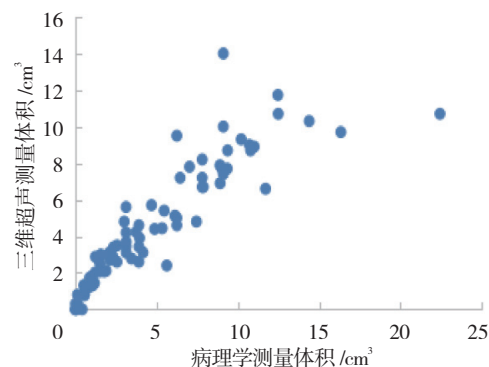


图 4 残存肿瘤三维超声测量体积与病理学测量体积散点图

2.4 NAC 前后病灶内血流分级比较

根据 Alder 标准, 接受 NAC 前, 80 例病灶均探及血流信号, 以 II、III 级最为丰富, 占 75%; 接受 NAC 后, 63 个病灶探及血流信号, 0、I 级和 II、III 级均 40 例, 各占 50% (病灶消失者仍纳入分组, 病灶内血流分级示为 0 级)。有效组 NAC 前后 0、I 和 II、III 级病灶变化数比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=11.671$, $P=0.001$), NAC 后病灶内血流分级倾向于降为 0、I 级; 病理评估无效组 NAC 前后 0、I 和 II、III 级病灶变化数比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.781$, $P=0.182$), NAC 后病灶内血流分级较 NAC 前无明显变化。见附表。

附表 乳腺癌病灶内血流分级变化 例

血流分级	有效组		无效组	
	NAC 前	NAC 后	NAC 前	NAC 后
0、I 级	8	22	12	18
II、III 级	26	12	34	28

2.5 NAC 前后病灶内血流 RI 比较

接受 NAC 前 80 例乳腺癌病灶内 RI 均数为 (0.76 ± 0.06) , NAC 后 RI 值均数为 (0.72 ± 0.07) , 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=2.868$, $P=0.007$)。有效组 NAC 前后病灶内 RI 均数分别为 (0.76 ± 0.06) 和 (0.60 ± 0.26) , 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=2.914$, $P=0.009$), NAC 后病灶内 RI 值减低; 无效组 NAC 前后病灶内 RI 均数分别为 (0.75 ± 0.07) 和 (0.74 ± 0.07) , 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($t=1.632$, $P=0.120$), NAC 后病灶内 RI 值无明显变化。

3 讨论

病理学评估作为乳腺癌 NAC 疗效评估的金标准具有滞后性, 患者不能根据自身病情进展及时调整治疗方案; 触诊简单方便, 但主要靠医生经验性触摸测量肿块变化, 主观性强, 准确性差。超声检查直观显示肿块大小及内部情况改变, 评价准确客观。随着现代超声技术发展, 其作为一种安全无创、简便易行的方法, 成为评估 NAC 疗效的首选。

本研究通过触诊 NAC 疗效, 方法虽简单方便, 但受检查者主观影响, 对病灶测量不够准确, 易误估疗效, 且对较深的病灶或者乳腺腺体层、脂肪层较厚的病灶难以评估, 其准确性与乳腺类型和病灶性质有着密切的联系, 与刘晓婷等研究存在较大差异^[10]。

本研究通过二维、三维超声评估 NAC 疗效, 两者与病理评估比较均无差异, 但三维超声评估准确性、敏感性、特异性均明显高于前者, 这与 KEUNE 等^[11]研究相符。三维超声测量病灶体积, 可反映病灶 3 个径线的缩小, 更准确直观评估大小变化, 而二维超声评估仅凭病灶最大直径的变化, 具有局限性。张冬^[12]研究表明病灶前后径缩小明显, 而平行生长病灶未将前后径缩小纳入评估标准中, 易造成误差。

本研究 NAC 后残存肿瘤二维、三维超声测量体积与病理学测量体积呈正相关, 三维测量相关性更高, 这与陆会玲等研究相符^[13]。三维超声 Vocal 技术不受病灶形态不规则限制, 逐层手动描记肿块边界, 自动计算体积, 与传统椭圆体公式计算体积相比, 测量误差小、重复性好^[14]。本研究存在病理学评估有效而三维超声评估无效病灶, NAC 后肿瘤细胞的退缩模式为非向心性退缩, 肿瘤呈散在、多灶性退缩, 病灶大小可能无明显变化, 但肿瘤细胞密度明显减低, 造成超

声评估误差, 这也是超声评估相对于病理学评估细胞学层面上的缺陷^[15]。

乳腺癌是种典型的血管依赖性肿瘤, 本研究化疗前 80 例病灶, 血流分级 II ~ III 级病灶 60 例, 而化疗后血流分级降级病灶 20 例, 多属于有效组。这是由于对化疗敏感的病灶发生了变性坏死, 导致血管大量萎缩闭塞, 同时肿瘤细胞坏死减少了其对周围血管的压迫, 与张紫杰等研究一致^[16]。

综上所述, 三维超声评估 NAC 疗效与病理学评估具有较高的一致性, 其良好的临床价值可作为乳腺癌 NAC 疗效评估的一种有效方法。乳腺癌病灶内血流分级的降级、RI 的减低有助于乳腺癌 NAC 疗效判断。

参 考 文 献:

- [1] FREI E. Clinical cancer research: An embattled species[J]. Cancer, 1982, 50: 1979-1992.
- [2] REBOLLO-AGUIRRE A C, GALLEG0-PEINADO M, SÁNCHEZ-SÁNCHEZ R, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer and positive axillary nodes at initial diagnosis[J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2013, 32(4): 240-245.
- [3] CHEN M, ZHAN W W, HAN B S, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in predicting response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. Chin Med, 2012, 125(11): 1862-1866.
- [4] LONDERO V, BAZZOCCHI M, DEL FRATE C, et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. Eur Radiol, 2004, 14: 1371-1379.
- [5] CLAUSER P, LONDERO V, COMO G, et al. Comparison between different imaging techniques in the evaluation of malignant breast lesions: can 3D ultrasound be useful[J]. Radiol Med, 2014, 119: 240-248.
- [6] 詹伟伟, 周建桥. 乳腺超声影像报告与数据系统解读 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 28-31.
- [7] JIANG Y X, LIU H, LIU J B, et al. Breast tumor size assessment: comparison of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2007, 33(12): 1873-1881.
- [8] ADLER D D, CARSON P L, RUBIN J M, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: Preliminary findings[J]. Ultrasound Med Biol, 1990, 16: 553.
- [9] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours revised RECIST guide line (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

- [10] 刘晓婷, 马林芝. 彩色多普勒超声评价乳腺癌新辅助化疗疗效的研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 03: 460-462.
- [11] KEUNE J D, JEFFE D B, SCHOOTMAN M, et al. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. Am J Surg, 2010, 199(4): 477-484.
- [12] 张冬. 彩色多普勒超声在乳腺癌新辅助化疗中的应用价值 [D]. 长沙: 中南大学, 2008: 13-21.
- [13] 陆会玲, 顿国亮, 孙临华, 等. 三维超声 Vocal 技术精确测量乳腺癌肿块体积的应用价值 [R]. 中国超声医学工程学会第九届全国腹部超声医学学术会议, 2012.
- [14] BARRETO E Q, MILANI H J, ARAUJO J E, et al. Reliability and validity of in vitro volume calculations by 3-dimensional ultrasonography using the multiplanar, virtual organ computer-aided analysis (VOCAL), and extended imaging VOCAL methods[J]. Ultrasound Med, 2010, 29(5): 767-774.
- [15] RABBAN J. The New edition (7th) AJCC staging system for breast cancer. a summary of key changes [EB/OL]. <http://labmed. ucsf. edu/uploads/210/101-new-ajcc-staging-of-breast-cancer-what-has-changed. pdf>.
- [16] 张紫杰, 郭凤娟, 张彦, 等. 超声评估乳腺癌新辅助化疗早期疗效的多因素分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(7): 40-43.

(李科 编辑)