

CEUS 参数定量分析在乳腺癌新辅助化疗疗效中的预测价值

赵 雪, 孙 思, 龚金玲

(陆军军医大学第二附属医院, 重庆 400037)

摘要: [目的] 探究 CEUS 指标对乳腺癌患者新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)疗效的预测价值。[方法] 选择 2018 年 10 月至 2019 年 5 月在陆军军医大学第二附属医院行 NAC 治疗的乳腺癌患者 51 例, 均使用紫杉醇联合顺铂治疗, 于 NAC 治疗结束后行 CEUS, 并于 1 周内行手术切除, 根据术后病理切片是否达到病理完全缓解(pCR)将患者分为反应组与对照组, 对比两组 CEUS 结果, 应用 ROC 曲线评估 CEUS 指标对疗效的预测价值。[结果] 本研究共有 16 例(31.37%)达 pCR; 反应组峰值强度、区域血流量及肿瘤直径显著性小于对照组(P 均 <0.05), 平均通过时间显著性大于对照组($t=2.351, P=0.023$); 峰值强度、区域血流量、平均通过时间、肿瘤直径在最佳截点预测 NAC 疗效的 AUC 分别为 0.888、0.821、0.923 和 0.941, 各指标间无显著性差异($P>0.05$); 肿瘤直径的预测特异性显著性高于区域血流量(97.14% vs 77.14%; $\chi^2=6.248, P=0.012$)。[结论] CEUS 定量分析对于乳腺癌患者 NAC 疗效具有较好预测价值, 值得进一步研究探讨。

关键词: 乳腺癌; 超声增强造影; 新辅助化疗; 预测效能

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)09-0780-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.09.B006

Contrast-enhanced Ultrasound Parameters in Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients

ZHAO Xue, SUN Si, GONG Jin-ling

(Second Affiliated Hospital of The Army Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the contrast-enhanced ultrasound(CEUS) parameters in prediction of response to neoadjuvant chemotherapy(NAC) in breast cancer patients. [Methods] From October 2018 to May 2019, 51 breast cancer patients who received NAC treatment in the Second Affiliated Hospital of PLA Army Medical University were enrolled. All patients were treated with paclitaxel combined with cisplatin for NAC, CEUS was performed after NAC treatment and surgical resection was performed within 1 week. The pathological complete response (pCR) was reached in 16 patients (response group) and not reached in 35 patients (non-response group). CEUS results of the two groups were compared, and the predictive value of CEUS indicators for response was evaluated by ROC curve. [Results] The peak intensity, regional blood flow and diameter of the response group were significantly lower than those of non-response group (all $P<0.05$), and the average transit time was significantly higher than that of non-response group($t=2.351, P=0.023$). The areas under the ROC curve(AUCs) of peak intensity, regional blood flow, mean transit time and diameter for predicting response to NAC was 0.888, 0.821, 0.923 and 0.941, respectively, there was no significant difference among the CEUS parameters($P>0.05$), and the predictive specificity of diameter was significantly higher than regional blood flow (97.14% vs 77.14%; $\chi^2=6.248, P=0.012$). [Conclusion] CEUS parameters have a good predictive value for response to NAC in breast cancer patients.

Subject words: breast cancer; contrast-enhanced ultrasound; neoadjuvant chemotherapy; prediction

乳腺癌术后新辅助化疗(neoadjuvant chemothera-

py, NAC) 已逐渐成为晚期乳腺癌的标准治疗方案, Von 等^[1]大样本研究显示在 NAC 治疗获得病理完全缓解(pathological complete response, pCR)患者在某些乳腺癌类型相较其他患者具有更好的预后, 人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81371553)

通信作者: 龚金玲, 副主任医师, 本科; 陆军军医大学第二附属医院超声科, 重庆市沙坪坝区新桥正街 182 号(400037); E-mail: 693580222@qq.com

收稿日期: 2020-01-13; **修回日期:** 2020-02-08

receptor 2, Her-2) 阴性乳腺癌、Her-2 阳性乳腺癌及三阴性乳腺癌获得 pCR 患者的无病生存率均显著性高于同类型未获得 pCR 的患者。虽然随着更有效的化疗及靶向药物的应用, pCR 率已明显增加, 但仍有一部分患者 NAC 治疗后效果不够理想。因此, 预测 NAC 治疗反应对于乳腺癌患者预后及治疗选择具有重要意义。目前形态学反应评价标准已广泛应用于肿瘤化疗的反应, 但传统测量肿瘤大小的方法存在很大局限性, 肿瘤形态学改变较代谢改变表现更晚。随着第二代造影剂的应用, 超声增强造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 能够对肿瘤组织内微循环及造影剂灌注情况进行观察并量化评估^[2], 同时具有快速、无创、重复性好的特点。本文对 CEUS 对于乳腺癌患者 NAC 后 pCR 的预测进行评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 10 月至 2019 年 5 月在陆军军医大学第二附属医院拟行 NAC 治疗的乳腺癌患者 51 例。纳入标准: (1) 经病理证实为乳腺癌, 且为首次诊断; (2) 肿瘤为单发病灶; (3) 根据美国癌症联合会第 7 版乳腺癌分期标准^[3]为临床 II~III 期; (4) 乳腺癌相关检查完善; (5) 治疗依从性较高。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 已发生远处转移; (3) 既往接受过抗肿瘤治疗; (4) 对使用药物或造影剂过敏或不耐受; (5) 预期寿命 <1 年。入组患者平均年龄 (51.39±9.83) 岁, 浸润性导管癌 44 例, 浸润性小叶

癌 2 例, 黏液癌 3 例, 混合癌 2 例。本研究经医院伦理委员会审批, 患者签订知情同意书。

1.2 NAC 方案

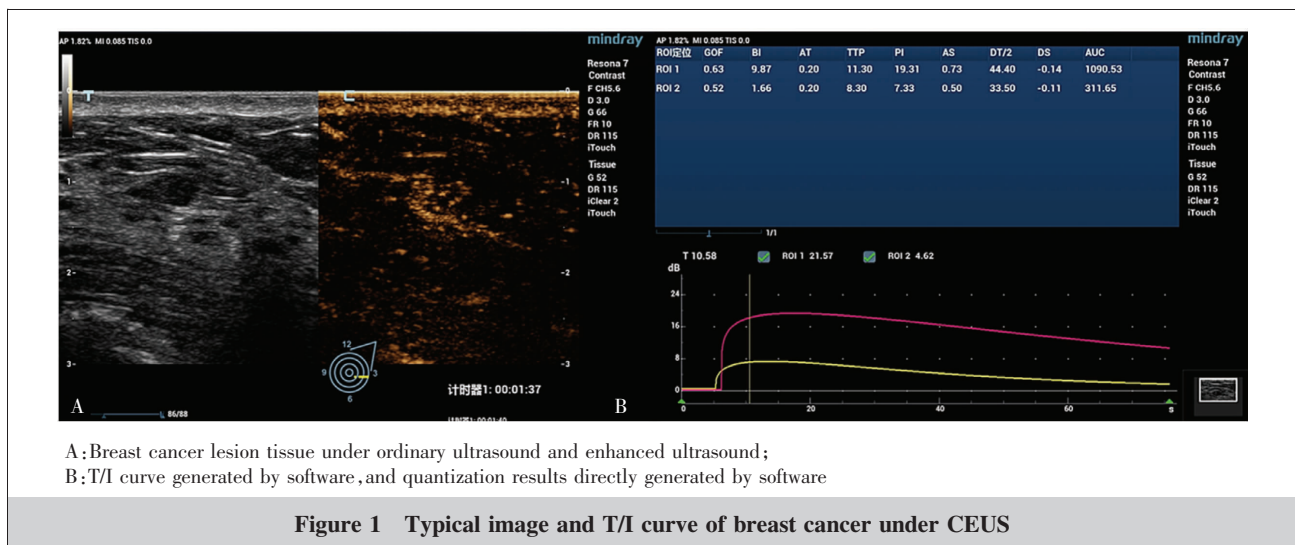
患者接受 4 个周期的紫杉醇及顺铂治疗, 具体为紫杉醇 80mg/cm³, 每周注射 1 次; 顺铂 25mg/cm³, 第 1、4 周注射, 每 6 周为 1 疗程, 共进行 2 个疗程; 表皮生长因子受体阳性患者加用靶向药物曲妥珠单抗, 初始负荷量 4mg/kg, 后每周以 2mg/kg 维持, 持续 12 周, 乳腺手术在 NAC 结束后 1 周内进行。

1.3 CEUS 检查

患者于 NAC 治疗结束后行 CEUS 检查, 使用 Esaote MyLab Twice 型超声诊断仪, 先用二维超声确定肿瘤最大切面, 注射造影剂 (SonoVue, Bracco 公司) 5ml, 随后使用 5ml 生理盐水冲管, 注射造影剂后立即连续成像, 持续 6min, 时间-强度 (time-intensity, T/I) 曲线分析定量采集时间为 3min。使用超声量化软件 (Qontrast, Bracco, Milan, Italy) 对所得图像进行定量分析, 感兴趣区 (region of interest, ROI) 设置为包括所有病变区域, 范围选择由两名专门的影像医师共同决定, 量化指标包括: (1) 峰值强度: T/I 曲线中最大强度, (2) 达峰时间: 从造影剂到达病灶开始, 达到峰值强度所需的时间, (3) 区域血容量: ROI 区域的总血容量, (4) 区域血流量: ROI 区域的相对血流, (5) 平均通过时间: 造影剂流通时间, (6) 肿瘤直径: 肿瘤最大直径 (Figure 1)。

1.4 疗效评价

手术所得病理组织制成 5mm 病理切片并使用 10% 福尔马林固定, pCR 定义为病理切片检查中未



见癌残存或只存在导管原位癌,根据是否达到 pCR 将患者分为反应组与对照组。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 进行数据处理,计数资料用例数(构成比)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行检验;计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验进行比较,应用 ROC 曲线评估 CEUS 指标对疗效的预测效能,De Long 法比较曲线下面积的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAC 治疗结果

本研究共有 16 例 pCR 为反应组,其余 35 例为对照组,两组临床病理资料无统计学差异($P>0.05$)(Table 1)。

2.2 两组 CEUS 参数对比

反应组峰值强度、区域血流量及肿瘤直径显著性小于对照组($P<0.05$),平均通过时间显著性大于对照组($P<0.05$)(Table 2)。

2.3 CEUS 参数预测 NAC 的预测价值

峰值强度、区域血流量、平均通过时间、肿瘤直径在最佳截点预测 NAC 的 AUC 分别为 0.888、0.821、0.923、0.941,各指标间无显著性差异($P>0.05$),肿瘤直径的预测特异性高于区域血流量(97.14% vs 77.14%; $\chi^2=6.248$, $P=0.012$)(Figure 2, Table 3、4)。

3 讨论

乳腺癌是我国女性发病率第一位的恶性肿瘤,NAC 可通过药物作用使肿瘤细胞发生坏死或凋亡,进而降低乳腺癌临床分期、增加完全切除率及提高治疗效果^[4]。但由于乳腺癌的病理类型复杂,对于 NAC 的反应不尽相同,准确地估计肿瘤对化疗的反应有助于避免不必要的治疗进而提高治疗效果^[5]。CEUS 可直观且量化地评估肿瘤范围、血供,也可为手术制定切除范围提供参

Table 1 Baseline data in response group and control group

Item	Response group (n=16)	Control group (n=35)	Statistic	P
Age (years)	52.53 $\pm$ 9.33	50.28 $\pm$ 10.32	$t=0.744$	0.461
Histological classification				
Invasive ductal carcinoma	14 (87.50)	30 (85.71)	$\chi^2=1.440$	1.000
Invasive lobular carcinoma	1 (6.25)	1 (2.86)		
Mucinous carcinoma	1 (6.25)	2 (5.71)		
Mixed carcinoma	0 (0)	2 (5.71)		
Estrogen receptor				
Positive	10 (62.50)	26 (74.29)	$\chi^2=0.735$	0.391
Negative	6 (37.50)	9 (25.71)		
Progesterone receptor				
Positive	6 (37.50)	22 (62.86)	$\chi^2=1.919$	0.165
Negative	10 (62.50)	13 (37.14)		
Epidermal growth factor receptor				
Positive	12 (85.71)	20 (57.14)	$\chi^2=0.831$	0.362
Negative	4 (14.29)	15 (42.86)		
Tumor diameter chemotherapy (mm)	35.71 $\pm$ 11.07	33.22 $\pm$ 10.84	$t=0.756$	0.453

Table 2 Comparison of CEUS features in response group and control group

Item	Response group (n=16)	Control group (n=35)	t	P
Peak intensity (%)	25.84 $\pm$ 9.54	42.33 $\pm$ 13.22	4.475	<0.01
Time to peak (s)	53.07 $\pm$ 22.19	42.71 $\pm$ 18.74	1.729	0.09
Regional blood volume (mm ³)	2773.52 $\pm$ 1130.84	3461.45 $\pm$ 1378.56	1.743	0.08
Regional blood flow (mm ³ /s)	36.78 $\pm$ 13.85	51.32 $\pm$ 18.74	2.771	<0.01
Average transit time (s)	79.33 $\pm$ 21.87	65.83 $\pm$ 17.63	2.351	0.02
Diameter (mm)	14.52 $\pm$ 7.23	21.75 $\pm$ 9.74	2.648	0.01

Table 3 AUC of different indexes in predicting the efficacy of NAC

Index	Cut-off	AUC	95%CI
Peak intensity (%)	34.468	0.888	0.768~0.959
Regional blood flow (mm ³ /s)	44.222	0.821	0.689~0.914
Average transit time (s)	71.270	0.923	0.813~0.979
Diameter (mm)	16.038	0.941	0.837~0.988

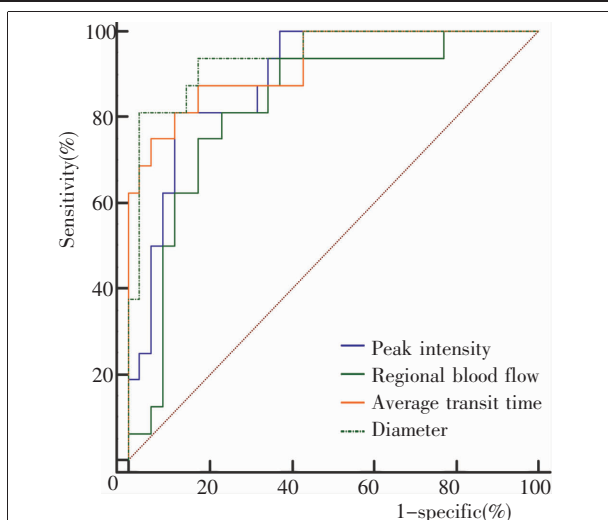


Figure 2 ROC of different indexes in predicting the efficacy of NAC

Table 4 Predictive efficacy of different indicators (%)

Index	Accuracy (%)	Sensitivity (%)	Specific (%)	Positive predictive value	Negative predictive value
Peak intensity	86.27	81.25	88.57	76.47	91.18
Regional blood flow	78.43	81.25	77.14	61.90	90.00
Average transit time	84.31	87.50	82.86	70.00	93.55
Diameter	92.16	81.25	97.14	92.86	91.89

考,具有较好评估 NAC 治疗疗效的理论基础。

本研究 pCR 率为 31.37%(共 16 例),16 例患者中 3 例为导管原位癌,13 例未见癌残存,但在二维超声模式下仅有 6 例未见癌残存,1 例患者 NAC 后二维超声显示残留肿瘤组织直径 2cm,但病理结果无残留癌细胞,NAC 可使癌细胞发生缺氧及碎片化,最终形成纤维或胶原组织^[6],这可能是影响二维超声诊断效能的原因,本研究中 10 例被二维超声判断为未达 pCR 的病理切片中也均可见上述改变。既往使用传统解剖成像预测 NAC 疗效的影响因素较多,Meier 等^[7]研究也显示化疗前后瘤体大小变化不能有效评估化疗疗效。CEUS 在内的功能成像,包括量化肿瘤微血管系统、细胞密度、代谢物含量、硬度和缺氧的变化等可能是一个具有较好前景预测化疗反应性的方法^[8]。

CEUS 结果显示 pCR 患者峰值强度、区域血流量及肿瘤直径显著性小于非 pCR 患者,而平均通过时间显著性大于非 pCR 患者,表明 CEUS 可一定程度预测乳腺癌患者 NAC 疗效。考虑当肿瘤对化疗反应良好时,肿瘤细胞及微环境均会发生改变,主要以血管生成被阻断为主,因此表现为峰值强度、区域血流量、直径的降低,而造影剂通过时间加快;而反应较差的肿瘤则因为持续产生的血管生成因子,使得未成熟血管的比例维持或增加,进而导致瘤体造影剂灌注增加^[9]。Zhou 等^[10]研究显示治疗反应性较好的患者血管灌注指数及峰值强度显著性下降,Saracco 等^[11]等研究则显示治疗反应性较好的患者肿瘤内造影剂流入量显著性小于治疗反应性较差的瘤体。

峰值强度、区域血流量、平均通过时间、肿瘤直径在最佳截点预测 NAC 的 AUC 分别为 0.888、0.821、0.923、0.941,各指标间无显著性差异,且肿瘤直径的预测特异性较好,表明 CEUS 具有较好预测乳腺癌患者 NAC 疗效的效能。同时本研究也存在一定不足:(1)小样本对结果造成的偏差,(2)ROI 选择具有一定主观性,可能会对 CEUS 结果造成影响,

(3)本研究所选 NAC 方案仅为紫杉醇联合顺铂。因此,仍需进一步研究探索。

综上所述,CEUS 定量分析对于乳腺癌患者 NAC 疗效具有较好预测效能,值

得进一步研究探讨。

参考文献:

- [1] Von MG,Untch M,Bloher JU,et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes[J]. J Clin Oncol,2012,23(4):374-375.
- [2] Xue J,Shi L,Cao XL,et al. Enhancement patterns and perfusion parameters of breast invasive ductal cancer at contrast-enhanced ultrasound[J]. J Med Imaging(Bellingham),2013,23(1):67-70. [薛杰,石磊,曹小丽,等. 乳腺浸润性导管癌的超声造影增强表现和血流灌注特征[J]. 医学影像学杂志,2013,23(1):67-70.]
- [3] Edge SB,Compton CC. The American Joint Committee on Cancer:the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol,2010,17(6):1471-1474.
- [4] Liu D,Huang Y,Tian D,et al. Value of sonographic bidirectional arterial flow combined with elastography for diagnosis of breast imaging reporting and data system category 4 breast masses [J]. J Ultrasound Med,2015,34(5):759-766.
- [5] Marinovich ML,Macaskill P,Irwig L,et al. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis [J]. BMC Cancer,2015,15(1):662.
- [6] Azimi I,Petersen RM,Thompson EW,et al. Hypoxia-induced reactive oxygen species mediate N-cadherin and SERPINE1 expression,EGFR signalling and motility in MDA-MB-468 breast cancer cells [J]. Sci Rep,2017,7(1):15140.
- [7] Meier R,Braren R,Kosanke Y,et al. Multimodality multiparametric imaging of early tumor response to a novel antiangiogenic therapy based on anticlinins [J]. PLoS One,2014,9(5):e94972.
- [8] Marcus CD,Ladam-Marcus V,Cucu C,et al. Imaging techniques to evaluate the response to treatment in oncology: current standards and perspectives [J]. Crit Rev Oncol Hematol,2009,72(3):217-238.
- [9] Singh G,Kumar P,Parshad R,et al. Role of color Doppler indices in predicting disease-free survival of breast cancer patients during neoadjuvant chemotherapy[J]. Eur J Radiol,2010,75(2):e158-e162.
- [10] Zhou JH,Cao LH,Zheng W,et al. Contrast-enhanced gray-scale ultrasound for quantitative evaluation of tumor response to chemotherapy: preliminary results with a mouse hepatoma model [J]. AJR Am J Roentgenol,2011,196(1):W13-W17.
- [11] Saracco A,Szabó BK,Tánczos E,et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in assessing early response among patients with invasive breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. Acta Radiol,2016,58(4):394-402.