

Conventional ultrasound combined with acoustic radiation force impulse imaging for predicting efficacy of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer

PENG Juan, LIU Na, PU Huan, JIA Yan*

(Department of Ultrasound Imaging, Renmin Hospital of Wuhan University,
Wuhan 430060, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of conventional ultrasound (US) combined with acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NAC) for breast cancer. **Methods** US and ARFI examinations were performed in 52 women with breast cancer 1 week before chemotherapy (T0) and at the end of 4 cycles of NAC (T4). Then the tumors were surgically resected, and the pathological results were obtained. Taken Miller-Payne (MP) pathological reaction classification as the gold standard, the patients with MP3—5 grade were divided into the major histological response group (MHR group), while those with MP1—2 were divided into non-major histological response group (NMHR group). The maximum diameter (D), the grade of blood flow, elasticity score and the mean shear wave velocity (V_{mean}) of the lesions at T0 and T4 were compared between groups, and the reduction rate of the maximum diameter (ΔD) and V_{mean} (ΔV_{mean}) were calculated. The efficacy of US and ARFI parameters for evaluating NAC efficacy were analyzed with receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** MP3—5 grade were found in 30 patients (MHR group), and MP1—2 in 22 patients (NMHR group). No significant difference of D, blood flow grade, elasticity score nor V_{mean} was detected between groups at T0 (all $P > 0.05$). At T4, compared those in NMHR group, the ΔD of lesions increased, the proportion of blood flow grade 0—1 increased and of 2—3 decreased, the ratio of elastic 4—6 scores decreases but 1—3 scores increased, while ΔV_{mean} increased in MHR group (all $P < 0.01$). The ROC curve showed that the area under curve (AUC) of US combined with ARFI for evaluating the efficacy of NAC was 0.95. **Conclusion** Both quantitative and qualitative parameters of US and ARFI could predict the efficacy of NAC for breast cancer, and the combination of them brought higher predictive efficiency.

[Keywords] breast neoplasms; ultrasonography; acoustic radiation force impulse imaging; neoadjuvant therapy

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.07.008

常规超声联合声脉冲辐射力成像预测新辅助化疗对乳腺癌的效果

彭 娟, 刘 娜, 蒲 欢, 贾 妍*

(武汉大学人民医院超声影像科, 湖北 武汉 430060)

[摘要] **目的** 观察常规超声(US)联合声脉冲辐射力成像(ARFI)技术预测新辅助化疗(NAC)对乳腺癌效果的价值。**方法** 对52例接受NAC的女性乳腺癌患者分别于化疗前1周内(T0)及4个周期化疗结束时(T4)行US及ARFI检查。疗程结束后手术切除肿瘤, 获取病理学结果, 以Miller-Payne(MP)病理反应分级为金标准, 将MP3~5级患者归入组织学显著反应组(MHR组)、MP1~2级归入组织学非显著反应组(NMHR组); 对比组间T0及T4时病灶最大径(D)、血流分

[第一作者] 彭娟(1981—), 女, 湖北仙桃人, 硕士, 主治医师。研究方向: 多模态超声在乳腺疾病诊疗中的应用。E-mail: whpjuan@163.com
[通信作者] 贾妍, 武汉大学人民医院超声影像科, 430060。E-mail: doctorjy@whu.edu.cn

[收稿日期] 2021-04-02 [修回日期] 2021-06-02

级、弹性评分及平均剪切波速度(V_{mean})，计算最大径缩小率(ΔD)及 V_{mean} 缩小率(ΔV_{mean})。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 US、ARFI 参数评估 NAC 疗效的效能。结果 30 例 MP3~5 级(MHR 组)，22 例 MP1~2 级(NMHR 组)。T0 时组间 D、血流分级、弹性评分及 SWV 差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。T4 时与 MHR 组相比，NMHR 组残余病灶 ΔD 增加，血流分级 0~1 级比率增加、2~3 级比率减少；弹性评分 4~6 分比率减少、1~3 分比率增加， ΔV_{mean} 增加(P 均 <0.01)。US 联合 ARFI 评估 NAC 疗效的曲线下面积(AUC)为 0.95。结论 US、ARFI 定量和定性参数均可预测 NAC 对于乳腺癌的疗效，二者联合预测效能较高。

[关键词] 乳腺肿瘤；超声检查；声脉冲辐射力成像；新辅助治疗

[中图分类号] R737.9；R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2021)07-0416-05

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)指对未发现远处转移的初治乳腺癌患者于局部治疗前进行的全身化学治疗(简称化疗)。早期准确预测 NAC 疗效对选择手术时机及个体化治疗具有重要意义^[1]。常规超声(ultrasound, US)主要通过观察肿瘤形态学变化评估 NAC 疗效，主观性较强。声脉冲辐射力成像(acoustic radiation force impulse imaging, ARFI)技术能提供肿瘤硬度变化的生物力学依据，且重复性较好^[2]。本研究观察 US 联合 ARFI 技术预测 NAC 对乳腺癌疗效的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 8 月—2020 年 7 月武汉大学人民医院收治的 52 例女性乳腺癌患者，年龄 33~79 岁，平均(48.0±9.1)岁。纳入标准：经穿刺活检证实乳腺癌，病灶单发且无远处转移；接受 NAC，疗程结束后手术切除肿瘤并获取病理学结果；入组前未接受其他抗肿瘤治疗。

根据穿刺活检肿瘤分子分型确定 NAC 方案，包括以蒽环类为主的“CEF”方案(环磷酰胺 600 mg/m²、表阿霉素 75 mg/m² 及 5-氟尿嘧啶 600 mg/m²)和以紫杉类药物为主的“TEC”方案(多西紫杉醇 75 mg/m²、表阿霉素 75 mg/m²、环磷酰胺 500 mg/m²)，每周期 21 天；患者接受 6~8 个周期 NAC，并于全部疗程结束 1 周内接受手术。

1.2 仪器与方法 由 2 名具有 5 年以上工作经验的乳腺超声专科主治医师进行检查与测量。采用 Siemens Acuson S3000 超声扫描仪，9L4 线阵探头，频率 4~9 MHz，配备 ARFI 软件，分别于 NAC 前 1 周内(T0)和 4 个周期 NAC 后(T4)行 US 检查，测量病灶最大径(D)，计算最大径缩小率(ΔD)， $\Delta D = (D_{T_0} - D_{T_4}) / D_{T_0} \times 100\%$ ；以 CDFI 观察病灶内部及周边血流分布情况，采用 Adler 半定量法对血流信号进行分级^[3]，并归为 0~1 级和 2~3 级予以评价。

分别于病灶最大径纵切面行声触诊组织成像(virtual touch tissue imaging, VTI)及声触诊组织定

量(virtual touch tissue imaging quantification, VTIQ)检查。VTI 弹性评分采用 1~3 分和 4~6 分两分法。在 VTIQ 图像所示病灶内部及周边硬度最高区域勾画感兴趣区(region of interest, ROI)，测量剪切波速度(shear wave velocity, SWV)，对每个病灶选 6 个以上取样点进行测量，计算 SWV 平均值(V_{mean})。测量 T0 与 T4 时 V_{mean} ，计算 V_{mean} 缩小率(ΔV_{mean})， $\Delta V_{mean} = (V_{mean_{T_0}} - V_{mean_{T_4}}) / V_{mean_{T_0}} \times 100\%$ 。

1.3 组织学疗效判定标准 对比 NAC 前空芯针穿刺组织标本与 4 个周期 NAC 后手术标本病理学检查结果，根据 Miller & Payne(MP)病理评估系统分为 5 级^[4]：1 级，浸润癌细胞无改变或仅个别癌细胞发生改变，癌细胞数量总体未减少；2 级，浸润癌细胞轻度减少，但总数量仍高，癌细胞减少 $<30\%$ ；3 级，浸润癌细胞减少 30%~90%；4 级，浸润癌细胞减少 $>90\%$ ，仅残存散在小簇状癌细胞或单个癌细胞；5 级，原肿瘤瘤床无浸润癌细胞，但可能存在导管原位癌。将 MP3~5 级患者归入组织学显著反应(major histological response, MHR)组，MP1~2 级患者归入组织学非显著反应(non-major histological response, NMHR)组^[5]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计分析软件。计量资料均符合正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；以 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法比较计数资料。采用单项随机效应模型计算组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)，评估 2 名医师测量结果的一致性， $ICC > 0.80$ 一致性较好。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线观察 US、ARFI 参数评估 NAC 疗效的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

52 例中，穿刺病理示 11 例分子亚型为 Luminal A 型，17 例 Luminal B 型，13 例人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阳性，11 例三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)；术后病理示浸润性导管癌 48 例，浸

润性小叶癌 2 例,浸润性乳头状癌 2 例。18 例患者接受 6 个周期化疗,34 例接受 8 个周期化疗。

2.1 一般资料 术后病理示 30 例 MP3~5 级(MHR 组,图 1)、22 例 MP1~2 级(NMHR 组,图 2),组间患者年龄、月经状态、体质量指数,化疗前病灶最大径、穿

刺分子亚型、病理分级及腋窝淋巴结转移差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表 1。

2.2 US 及 ARFI 参数的一致性 2 名医师对肿瘤病灶最大径、血流分级、弹性评分及 V_{mean} 的 ICC 值分别为 0.90、0.93、0.92 和 0.93。

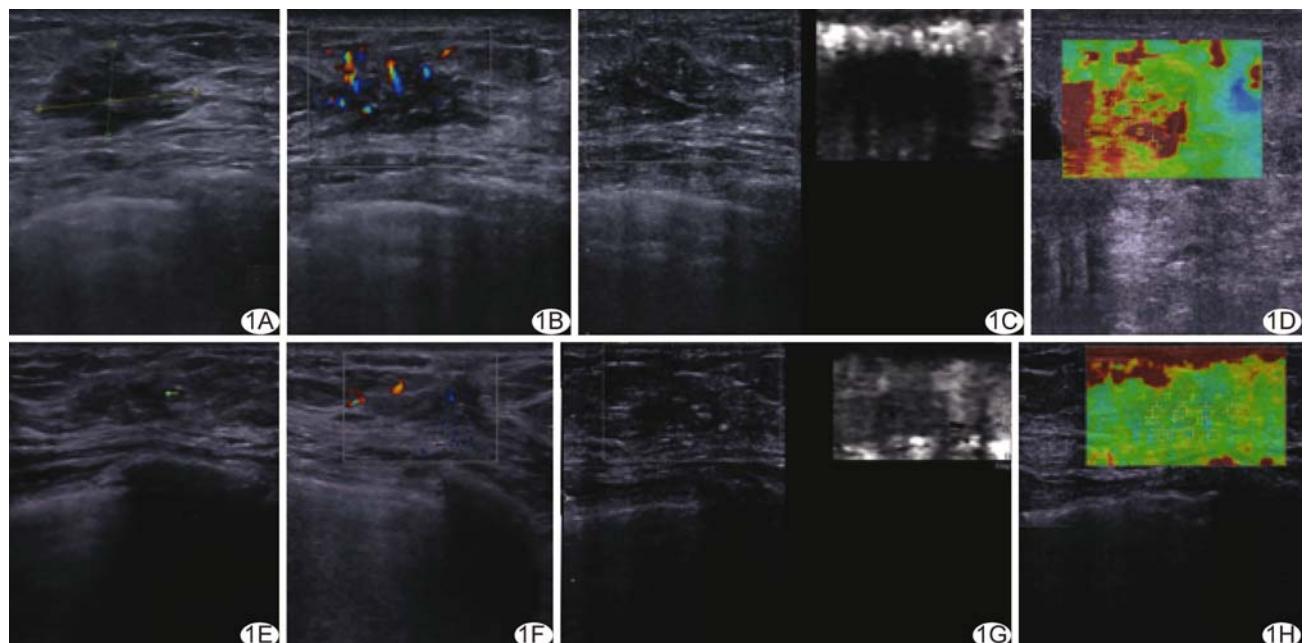


图 1 患者女,42岁,乳腺癌(HER-2 阳性),术后病理 MP5 级 A~D. NAC 前超声声像图示病灶最大径 2.1 cm(A),CDFI 示血流分级 3 级(B),ARFI 示弹性评分 6 分(C),VTIQ 示 $V_{mean}=4.91$ m/s(D); E~H. 4 个周期 NAC 后声像图示病灶最大径约 0.8 cm(E),CDFI 示血流分级 1 级(F),ARFI 示弹性评分 2 分(G),VTIQ 示 $V_{mean}=3.15$ m/s(H)

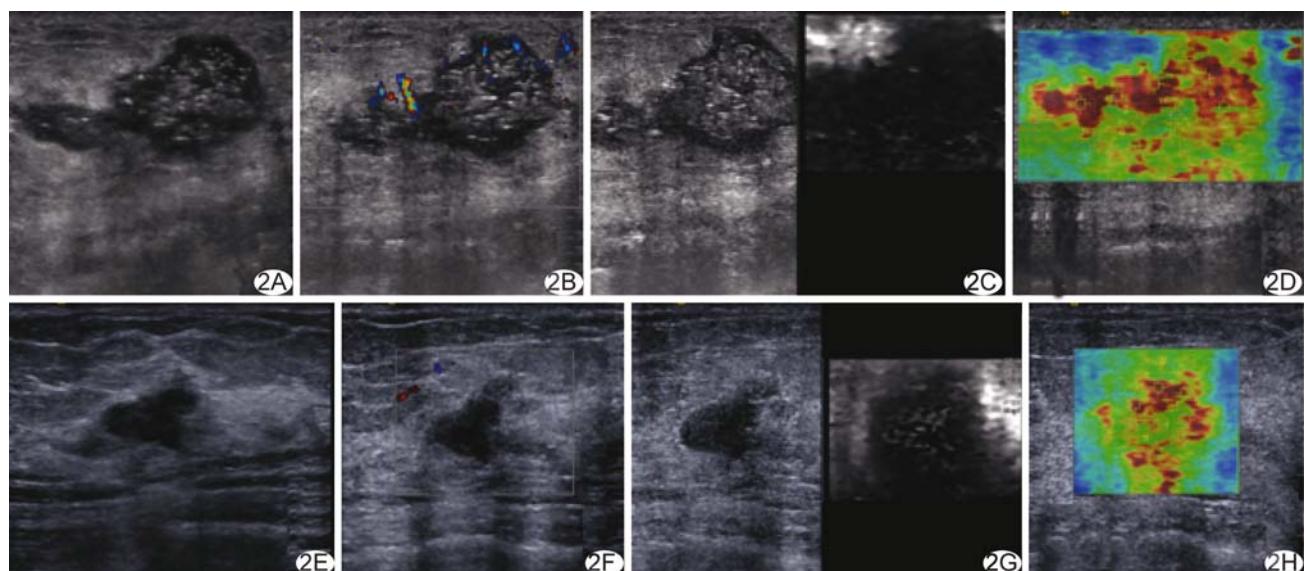


图 2 患者女,60岁,乳腺癌(TNBC),术后病理 MP2 级 A~D. NAC 前声像图示病灶最大径 3.0 cm(A),CDFI 示血流分级 3 级(B),ARFI 示弹性评分 6 分(C),VTIQ 示 $V_{mean}=7.23$ m/s(D); E~H. 4 个周期 NAC 后声像图示病灶最大径约 1.2 cm(E),CDFI 示血流分级 0 级(F),ARFI 示弹性评分 5 分(G),VTIQ 示 $V_{mean}=5.92$ m/s(H)

表 1 MHR 组与 NMHR 组间患者一般资料及化疗前病灶临床病理特征比较

组别	年龄(岁)	月经状态[例(%)]		体质质量指数[例(%)]		病灶最大径(cm)
		绝经前	绝经后	<25 kg/m ²	≥25 kg/m ²	
MHR 组(n=30)	47.30±7.21	10(33.33)	20(66.67)	20(66.67)	10(33.33)	3.05±0.31
NMHR 组(n=22)	49.05±11.23	6(27.27)	16(72.73)	16(72.73)	6(27.27)	3.16±0.36
t/χ ² 值	0.68	0.21		0.21		1.10
P 值	0.49	0.64		0.64		0.27
组别	分子亚型[例(%)]			病理分级[例(%)]		腋窝淋巴结转移[例(%)]
	Luminal A、B 型	HER-2 阳性	TNBC	2 级	3 级	阳性 阴性
MHR 组(n=30)	16(53.33)	7(23.33)	7(23.33)	8(26.67)	22(73.33)	9(30.00) 21(70.00)
NMHR 组(n=22)	12(54.54)	6(27.27)	4(18.19)	8(36.36)	14(63.64)	18(81.82) 4(18.18)
t/χ ² 值	—			0.56		—
P 值	0.74			0.45		0.33

表 2 MHR 组与 NMHR 组间 NAC 前(T0 时)US 及 ARFI 参数比较

组别	血流分级[例(%)]		弹性评分[例(%)]		V _{mean} (m/s)
	0~1 级	2~3 级	1~3 分	4~6 分	
MHR 组(n=30)	10(33.33)	20(66.67)	8(26.67)	22(73.33)	5.50±0.72
NMHR 组(n=22)	8(36.36)	14(63.64)	8(36.36)	14(63.64)	7.15±0.33
χ ² /t 值	0.22		0.56		9.96
P 值	0.76		0.55		0.06

表 3 MHR 组与 NMHR 组间 4 个周期 NAC 后(T4 时)US 及 ARFI 参数比较

组别	血流分级[例(%)]		弹性评分[例(%)]		ΔD	ΔV _{mean}
	0~1 级	2~3 级	1~3 分	4~6 分		
MHR 组(n=30)	29(96.66)	1(3.33)	29(96.66)	1(3.33)	64.18±24.84	40.30±9.01
NMHR 组(n=22)	14(63.64)	8(36.36)	4(18.18)	18(81.82)	40.61±22.82	25.22±7.90
χ ² /t 值	—		—		3.50	6.27
P 值	<0.01		<0.01		<0.01	<0.01

T0 时,组间血流分级、弹性评分及 V_{mean} 差异均无统计学意义(P 均>0.05),见表 2。T4 时,与 NMHR 组相比,MHR 组残余病灶 ΔD 增加,血流分级 0~1 级比率增加、2~3 级比率减少;弹性评分 4~6 分比率减少、1~3 分比率增加,ΔV_{mean} 增加(P 均<0.01)。见表 3。

2.3 US、ARFI 参数评估 NAC 疗效的效能 ROC 曲线结果显示,US 联合 ARFI 评估 NAC 疗效的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.95,见表 4 及图 3。

3 讨论

乳腺癌发病率逐年上升,且呈年轻化趋势,严重威胁女性身心健康^[6]。NAC 可使无法手术切除的局部晚期乳腺癌患者获得手术治疗机会,提高患者保乳率,已广泛用于临床^[7]。

US 是监测 NAC 疗效的常用影像学手段,可明确显示病灶位置、形态和治疗前后体积变化,但存在一定局限性^[8],如“筛网状”非向心性退缩病灶治疗前后体

积及形态无明显变化,其癌细胞消退表现为坏死和纤维化,而 US 难以鉴别坏死、纤维化病灶与残余癌。CDFI 技术可通过观察病灶血流变化而评估疗效,如 MHR 病灶出现血管萎缩、闭塞,血流信号可从化疗前的 2~3 级降为化疗后的 0~1 级,但易受病灶位置及声束与血流方向夹角等因素影响而丢失低速血流信号。本研究根据 ΔD 和血流分级预测 NAC 疗效的准确率分别为 75.00% 和 71.15%,与苏琳等^[9]结果相近。

ARFI 利用声辐射脉冲力使组织产生纵向位移和横向传导的剪切波,可反映组织生物力学特性;利用 VTI 可实现半定量诊断乳腺病变,VTIQ 则可通过定量参数 SWV 反映病灶硬度而成为 US 的重要补充^[10]。本研究发现 NAC 后 MHR 组病灶弹性评分下降比例高于 NMHR 组,且 ΔV_{mean} 显著增加;分析可能原因,乳腺癌细胞不断侵袭周围乳腺间质及脂肪组织,导致细胞外基质结缔组织增生及纤维化,使组织硬度增

表4 US、ARFI参数对NAC疗效的评估效能

参数	截断值(%)	准确率(%)	敏感度(%)	特异度(%)	AUC值	P值
US						
ΔD	47.10	75.00	79.31	69.56	0.76	0.003
血流分级	—	71.15	67.44	88.88	0.67	0.044
ARFI						
弹性评分	—	90.38	87.88	94.74	0.89	<0.001
ΔV _{mean}	30.65	88.46	90.00	86.36	0.89	<0.001
US+ARFI	—	92.30	93.33	95.45	0.95	<0.001

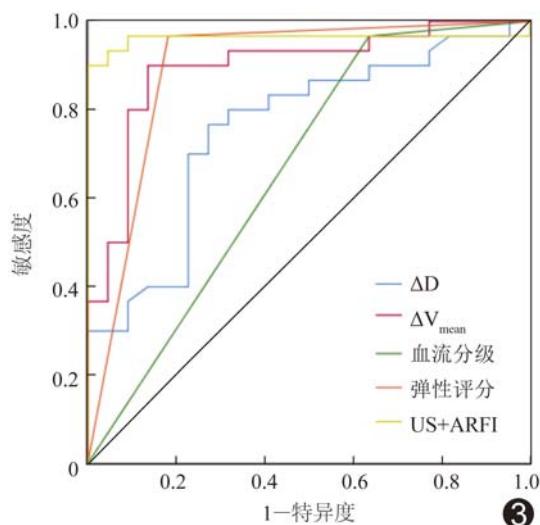


图3 US、ARFI各参数单独及联合评估NAC疗效的ROC曲线

加；肿瘤对化疗产生显著反应时，肿瘤细胞生长、浸润及转移受到抑制，随之细胞外基质减少，其结构和生物力学特征发生改变，导致硬度降低^[11]。本研究根据弹性评分和 ΔV_{mean} 预测 NAC 疗效的准确率分别为 90.38% 和 88.36%。EVANS 等^[12]采用剪切波弹性成像技术检测乳腺癌单一 ROI 硬度，发现 NAC 反应性与病灶平均硬度呈负相关。本研究针对 6 个以上 ROI 的平均值获得病灶 V_{mean} ，更加客观地反映病灶硬度。NAC 病理反应性为渐进过程，故本研究以结束 4 个化疗周期作为预测 NAC 疗效的时间节点，以尽早根据疗效评估结果调整治疗方案。HAYASHI 等^[13]采用应变力弹性成像技术发现 NAC 前肿瘤硬度预测其对 NAC 反应性的价值较好。本研究发现 NAC 前 MHR 组与 NMHR 组病灶最大径、血流分级、弹性评分及 SWV 差异均无统计学意义，可能与本组乳腺癌病理分子亚型中 HER-2 阳性和 TNBC 者占比较低有关。ROC 曲线结果显示 US 联合 ARFI 多参数指标预测疗效可使准确性上升至 92.30%，提示 ARFI 可作为 US 的重要补充，二者联合应用可显著提升评估

NAC 疗效的效能。

综上，US、ARFI 均可预测 NAC 对于乳腺癌的疗效，二者联合可提高预测效能。本研究的主要局限性：样本量少；且化疗后部分病灶体积小于 ROI，测量时可能包含病灶周边正常腺体，影响测值准确性，有待进一步完善。

参考文献

- KING T A, MORROW M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(6):335-343.
- 林梅影, 金占强. 声脉冲辐射力成像技术鉴别诊断 BI-RADS4 类病灶[J]. 中国医学影像技术, 2014, 30(6):872-876.
- 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(6):553-559.
- 《乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识(2020版)》编写组. 乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识(2020年版)[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(4):296-304.
- OGSTON K N, MILLER I D, PAYNE S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival[J]. Breast, 2003, 12(5):320-327.
- 吴春晓, 郑莹, 鲍萍萍, 等. 2003-2012 年上海市户籍女性乳腺癌发病特征分析[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(8):692-687.
- 中国乳腺癌新辅助治疗专家组. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(5):390-400.
- 智文祥, 亦武, 高毅, 等. 常规超声及超声光散射技术评估乳腺癌新辅助疗效的价值比较[J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 27(5):406-410.
- 苏琳, 谭筱林, 贾亦真, 等. 超声在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的应用价值[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(7):440-443.
- 吴芳, 成静, 曹春丽, 等. 不同分子分型乳腺癌超声弹性特征[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(7):1017-1021.
- KAUSHIK N, KIM S, SUH Y, et al. Preinvasive extracellular matrix remodeling for tumor progression[J]. Arch Pharm Res, 2019, 42(1):40-47.
- EVANS A, ARMSTRONG S, WHELEHAN P, et al. Can shear-wave elastography predict response to neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast cancer? [J]. Br J Cancer, 2013, 109(11):2798-2802.
- HAYASHI M, YAMAMOTO Y, IBUSUKI M, et al. Evaluation of tumor stiffness by elastography is predictive for pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(9):3042-3049.