



· 论著 ·

超声造影灌注峰值强度在乳腺癌术前诊断中的作用

唐 蕾^{1,2}, 黄芸谦², 陈 曼²

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院超声科, 上海 200020 ;
2. 上海交通大学医学院附属同仁医院超声医学科, 上海 200336

[摘要] 目的: 探讨超声造影灌注峰值强度在乳腺癌术前诊断中的应用价值及稳定性。方法: 通过3名观察者分别对151例乳腺肿块的超声造影灌注强度进行定量分析, 分析每一名观察者所得灌注峰值强度在良恶性肿块间的差异有无统计学意义, 并通过3名观察者间组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 比较其稳定性。结果: 3名观察者所测得良性组峰值强度均值分别为34.97、26.32和24.38, 恶性组峰值强度均值分别为23.43、17.23和17.23, 3名观察者所得良恶性肿块灌注峰值强度的组间差异均有统计学意义 ($P<0.001$)。恶性肿块的均值明显较良性肿块低。3名观察者间 $ICC=0.754$ (95%CI: 0.693~0.807, $P<0.001$)。结论: 超声造影灌注峰值强度有助于乳腺癌的术前诊断, 且不同观察者间信度良好, 值得进一步深入研究。

[关键词] 峰值强度; 超声造影; 乳腺癌; 组内相关系数

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.03.008

中图分类号: R730.41 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639 (2018) 03-0169-04

Role of perfusion peak intensity of contrast-enhanced ultrasound in preoperative diagnosis of breast cancer TANG Lei^{1,2}, HUANG Yunqian^{2,1}, CHEN Man^{2,1} (1. Department of Ultrasound, Luwan Branch, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200020, China; 2. Department of Ultrasound Medicine, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China)

Correspondence to: CHEN Man E-mail:maggiech1221@126.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the application value and stability of peak intensity of contrast-enhanced ultrasound in preoperative diagnosis of breast cancer. **Methods:** The peak intensity of contrast-enhanced ultrasound of 151 breast masses were quantitatively analyzed by three observers. Whether peak intensity had statistically difference between benign and malignant tumors was investigated. The intraclass correlation coefficient (ICC) between three observers was compared for the stability. **Results:** The mean peak values in the benign group measured by three observers were 34.97, 26.32, 24.38, and the mean peak values in the malignant group were 23.43, 17.23, and 17.23, respectively. All P value for the peak intensity between benign and malignant tumors were $P<0.001$ by three observers, and the peak intensity had statistically significant difference. The mean peak value of malignant tumors was significantly lower than that of benign tumors. ICC among three observers was 0.754 (95%CI: 0.693-0.807, $P<0.001$). **Conclusion:** Peak intensity of contrast-enhanced ultrasound contributes to the preoperative diagnosis of breast cancer, and the inter-observer reliability is good and worth of further study.

[Key words] Peak intensity; Contrast-enhanced ultrasound; Breast cancer; Intraclass correlation coefficient

超声造影可以很好地反映乳腺癌血流动力学变化和预后情况^[1-2], 但仍缺乏可信的分析方法和明确的诊断指标。大量研究发现, 灌注峰值强

度在良恶性乳腺疾病中可能存在差异。本研究旨在通过定性及不同观察者定量分析乳腺肿块的超声造影图像峰值强度, 以探讨其在乳腺癌诊断中

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81470079, 81172078); 上海市科委医学引导类项目 (15411970600)。

通信作者: 陈 曼 E-mail: maggiech1221@126.com

的应用价值及稳定性。

1 资料和方法

1.1 研究对象

2016年10月—2018年5月108例恶性和43例良性乳腺肿块患者进行了手术前超声造影检查。患者平均年龄(48.9 ± 14.1)岁(20~82岁)。肿块大小平均为(25.07 ± 12.43)mm。入选患者检查前均签署知情同意书。

1.2 仪器和方法

使用ESAOTE MyLab 90(购自意大利ESAOTE公司)彩色超声诊断仪, LA522探头, 探头频率3.0~9.0 MHz。采用第二代超声造影剂声诺维(意大利SonoVue公司)。

所有超声造影检查由一名经验丰富的超声医师完成。在常规二维超声检查后, 选取测量径较大的彩色多普勒血流丰富的观察断面开始超声造影。开始注射造影剂的同时启动计时器和动态存储功能, 观测时间约3 min, 完成检查后将造影动态图像储存于仪器硬盘。

1.3 造影图像分析

动态回放超声造影动态图像, 对灌注峰值强度按灌注时回声较周围组织强或等/弱进行分类, 由3名医师统一意见后记录。3名经验丰富的超声科医师分别使用QontraXt超声造影定量分析软件分析造影图像, 描记观察区及肿瘤边界后, 生成灌注参数立体三维图像及灌注曲线(图1)。每个图像记录灌注峰值强度。图像分析者对病理结果不知情。

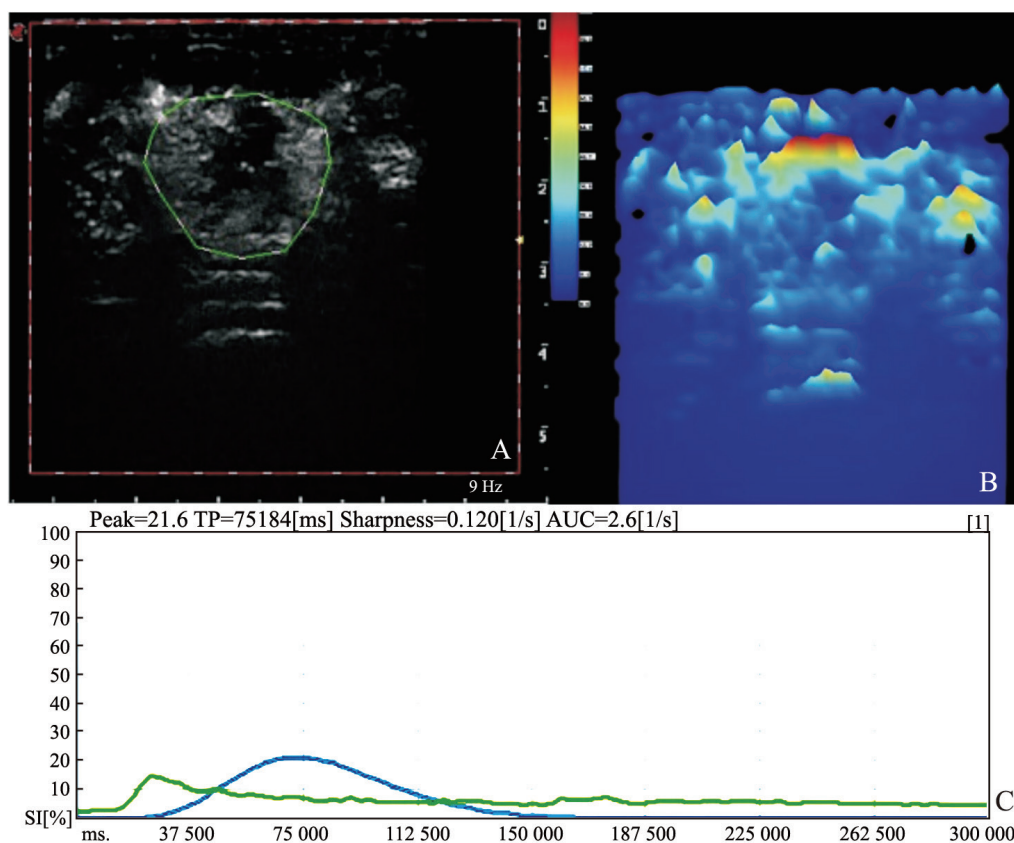


图1 乳腺癌超声造影定量分析

患者, 女性, 66岁, 病理证实浸润性导管癌Ⅲ级。A: 在超声造影图像中描记观察区及肿瘤边界; B: 生成的灌注参数立体三维图像; C: 灌注曲线

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。计量资料采用 χ^2 检验、Spearman相关性分析。根据相关系数 r 结果: $0.3 < |r| \leq 0.5$ 为低度相关,

$0.5 < |r| \leq 0.8$ 为显著相关, $0.8 < |r| < 1$ 为高度相关。计量资料采用均值、独立样本 t 检验、配对样本 t 检验等方法分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用受试者工作特征(receiver operating

characteristic, ROC) 曲线, 计算ROC曲线的曲线下面积、灵敏度、特异度和界值等。组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 是衡量和评价观察者间信度和复测信度的信度系数指标之一。ICC值介于0~1, 0表示不可信, 1表示完全可信。一般认为, 信度系数低于0.4表示信度较差, 大于0.75表示信度良好。

2 结 果

2.1 灌注模式分类参数分析

灌注强度分类指标中, 较周围组织增强组与等/弱增强组间差异无统计学意义 ($\chi^2=0.017, P>0.05$, 表1)。

表1 二分类定性参数与病理的相关性

参数	分类	病理分类		χ^2 值	P值	相关系数
		良性	恶性			
灌注强度	强	21	54	0.017	0.897	-0.010
	等/弱	22	54			

2.2 不同观察者观察参数差异比较

对151个造影图像进行定量分析 (表2)。3名观察者所测得良性组峰值强度均值分别为34.97、26.32和24.38, 恶性组峰值强度均值分别为23.43、17.23和17.23, 3名观察者所得灌注峰值强度在良恶性肿瘤间的差异均有统计学意义 ($P<0.001$)。恶性肿瘤的灌注峰值明显较良性肿块低。3名观察者的峰值强度最佳临界值

分别为33.80、21.00和20.25。当均取各自最佳临界值时, 观察者1的特异度为88.0%, 曲线下面积为0.755, 观察者2的灵敏度为74.4%, 为三者中最好。

观察者1与观察者2间ICC=0.753, 观察者1与观察者3间ICC=0.731, 观察者2与观察者3间ICC=0.785, 3组间ICC=0.754 (95%CI: 0.693~0.807, $P<0.001$)。

表2 不同观察者造影定量参数统计表

观察者	良性均值	恶性均值	t值	P值	界值	灵敏度	特异度	曲线下面积 (95%CI)
观察者1	34.97 ± 12.80	23.43 ± 10.51	5.709	0.000	33.80	55.8%	88.0%	0.755 (0.663~0.846)
观察者2	26.32 ± 12.07	17.23 ± 10.39	4.629	0.000	21.00	74.4%	71.3%	0.742 (0.651~0.833)
观察者3	24.38 ± 9.72	17.23 ± 11.22	3.642	0.000	20.25	69.8%	71.3%	0.737 (0.649~0.825)

3 讨 论

目前, 超声造影使用的六氟化硫超声造影剂可以安全有效地反映检查区域靶目标器官或病灶的微血流情况及灌注特征。肿瘤血管的生成在肿瘤生长和转移中起重要作用, 其分布情况与肿瘤的生长及侵袭力密切相关^[3]。超声造影能通过增强模式、强度和方面等方面的区别反映组织、微血管密度和血管通透性, 从影像学的角度显示肿瘤血管的微灌注变化情况, 有助于活体判断肿瘤的性质、器官的功能和疗效

等。但目前超声造影仍缺乏明确稳定的诊断标准, 灌注曲线分析将有助于量化评判指标, 对于良恶性乳腺肿块的判断, 特别对乳腺癌患者疗效的评估将起到积极作用^[4]。

本研究中观察者目测的灌注强度在良恶性肿瘤间无明显差异, 与一些文献报道的结果不同^[5-6], 但正反映了目测结果的主观性和不稳定性。这一结果也可能与使用的仪器、参数的调节、造影剂的剂量、采用的标准等诸多因素有关, 更可能取决于各种病理类型肿块内部所含的坏死、钙化程度, 并因此改变了微血管的分布状态和灌注情况。

本研究中良恶性肿瘤的灌注峰值强度均值在不同观察者间存在一定差异, 其中1名年资较低的无经验观察者所获数值与其他2名相比整体偏高, 可能与其不能准确识别肿瘤边界、勾勒范围偏大有关。同一批患者受观察者经验的影响, 虽然实测数据有一定程度偏倚, 但单看每一名观察者的数据均能体现乳腺良恶性肿瘤间峰值强度的差异, 表明良恶性肿瘤间这一参数有价值。为减少偏倚, 应规范定量分析步骤, 增强肿块边界识别能力。ICC数值处于中等相关的范围, 表明这一偏倚尚存在于统计学可接受范围内, 并未大幅影响乳腺癌的检出。由此可见, 灌注峰值强度这一参数在观察者之间稳定性尚可。

本研究在定量分析中发现良性肿块的峰值强度明显高于恶性肿块, 这与理论上乳腺癌为高灌注不符, 但3名观察者的分析对比得出了较一致的结果。既然该结果并不存在人为的偏倚因素, 那么产生不同结论的原因是什么呢? 可能的原因有: ① 样本的肿块大小; ② 瘤内坏死程度; ③ 定量分析时所选取的范围。虽然乳腺癌一般在小肿块时期都具有高增强的特征^[7], 但由于不同时期的生长方式不同, 快速生长会导致部分区域的微血管来不及生长而出现供血不足, 继而发生瘤内坏死。当这一比例增加时, 乳腺癌将会出现大部分区域低灌注乃至无灌注的表现。这可能是本研究与Wang等^[8]其他研究结果不完全一致的原因。其他一些研究也发现了乳腺癌的超声造影特征与病理密切相关, 不同的病理组织学类型可具有完全不同的表现^[9-10]。众多研究并非都认为峰值强度在乳腺良恶性肿瘤间一定存在差异, 有部分学者^[11]发现峰值强度差异并无统计学意义。研究结果间的差异可能与选择的勾画范围不同有关。在部分分析中选择将坏死区域剔除或仅选取部分区域进行分析, 这将直接影响研究结果。

总之, 笔者认为超声造影灌注峰值强度有助于术前诊断乳腺癌且信度良好, 但应考虑观察者经验等各种因素综合判断, 标准的制定需进行大样本多中心研究。

[参 考 文 献]

- [1] MASUMOTO N, KADOYA T, AMIOKA A, et al. Evaluation of malignancy grade of breast cancer using perflubutane-enhanced ultrasonography [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(5): 1049-1057.
- [2] MORI N, MUGIKURA S, TAKAHASHI S, et al. Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound imaging in invasive breast cancer: a novel technique to obtain histopathologic information of microvessel density [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(3): 607-614.
- [3] 张兴建, 宋光辉, 蔡丽珊, 等. HER-2表达与乳腺癌超声造影表现的相关性研究 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2011, 20(10): 853-856.
- [4] ZHOU J H, CAO L H, 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): 13-17.
- [5] 何 洁, 黄伟俊, 熊 玥, 等. 乳腺肿瘤应用超声造影定量分析的诊断价值 [J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(19): 2975-2976.
- [6] LIU J, GAO Y H, LI D D, et al. Comparative study of contrast-enhanced ultrasound qualitative and quantitative analysis for identifying benign and malignant breast tumor lumps [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(19): 8149-8153.
- [7] 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.
- [8] WANG Y, FAN W, ZHAO S, et al. Qualitative, quantitative and combination score systems in differential diagnosis of breast lesions by contrast-enhanced ultrasound [J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(1): 48-54.
- [9] WANG X, XU P, WANG Y, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic findings of different histopathologic types of breast cancer [J]. *Acta Radio*, 2011, 52(3): 248-255.
- [10] LIU H, JIANG Y X, LIU J B, et al. Contrast-enhanced breast ultrasonography: imaging features with histopathologic correlation [J]. *J Ultrasound Med*, 2009, 28(7): 911-920.
- [11] 李颖嘉, 文 戈, 何 洁. 超声造影定量分析对乳腺良性肿瘤血流灌注异质性的评价 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2009, 18(6): 517-520.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-05-02)