



· 论 著 ·

超声造影对乳腺影像报告和数据系统4a类肿块的诊断价值

钟兆明, 唐丽娜, 陈轶洁, 王瑶琴, 杜忠实

福建省肿瘤医院, 福建医科大学附属肿瘤医院超声科, 福建 福州 350014

[摘要] 目的: 探讨超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 对乳腺影像报告和数据系统 (Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS) 4a类肿块的诊断价值。方法: 入组149个常规超声诊断为BI-RADS 4a类的乳腺肿块行CEUS检查, 以粗针穿刺或手术病理学检查为对照, 比较良恶性肿瘤的CEUS特征差异。采用logistic逐步回归分析恶性肿瘤在CEUS中的优势比征象, 并调整肿块的BI-RADS分类。用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线比较CEUS调整前后的BI-RADS分类的诊断效能。结果: 在149个BI-RADS 4a类乳腺病灶中, 良性病灶112个, 恶性病灶37个。通过二分类logistic回归分析显示, CEUS增强后病灶形态不规则 (OR=4.32) 及有滋养血管 (OR=15.79) 为恶性肿瘤的优势比征象。CEUS诊断后, BI-RADS分类调整为: 3类83个 (55.70%), 4a类57个 (38.25%), 4b类9个 (6.04%)。以BI-RADS 4a为活检阈值, 活检率由造影前的100.00%降低至44.30%, 癌症检出率由24.83%升高至51.52%, 允许随访患者的恶性风险仅2.01%。以BI-RADS 4a为恶性阈值, 常规超声和CEUS的ROC曲线的曲线下面积分别为0.500和0.835 (95% CI: 0.392~0.680 vs 0.764~0.907, $P<0.05$)。结论: CEUS有助于常规超声BI-RADS 4a类肿块良恶性的鉴别, 可减少不必要的穿刺活检。但对部分BI-RADS 4a类依据CEUS降类的肿块, 应综合判断, 以降低假阴性率。

[关键词] 乳腺肿瘤; 常规超声; 超声造影; 乳腺影像报告和数据系统

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.01.003

中图分类号: R737.9; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2020)01-0011-06

The value of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of Breast Imaging Reporting and Data System 4a breast lesions ZHONG Zhaoming, TANG Lina, CHEN Yijie, WANG Yaoqin, DU Zhongshi (Department of Ultrasound, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian Province, China)

Correspondence to: TANG Lina E-mail: tanglina@fjzlhospital.com

[Abstract] **Objective:** To explore the value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4a breast lesions. **Methods:** One hundred and forty-nine breast masses diagnosed by conventional ultrasound as BI-RADS 4a were enrolled in this study. All patients were evaluated by CEUS before core-needle biopsy or surgical pathology. CEUS characteristics included qualitative characteristics and quantitative characteristics were analyzed and compared with pathological results. Binary logistic regression analysis was used to choose the signs of malignant and revise the classification of BI-RADS. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate the diagnostic efficacy of CEUS and conventional ultrasound. **Results:** Pathological results showed 112 benign and 37 malignant lesions. Irregular lesion shape after enhancement (OR=4.32) and penetrating vessels (OR=15.79) were selected by binary logistic regression analysis as signs of malignant. After CEUS, 83 (55.70%) lesions were diagnosed as BI-RADS 3, 57 (38.25%) were diagnosed as BI-RADS 4a and 9 (6.04%) were diagnosed as BI-RADS 4b. The cancer-to-biopsy yield was 51.52% with CEUS-based BI-RADS 4a selected as the biopsy threshold compared with 24.83% otherwise, while the biopsy rate was only 44.30% compared with 100.00% otherwise. Overall, only 2.01% of malignant lesions were misdiagnosed. The area under curve of ROC curve with thresholds of ultrasound BI-RADS 4a, CEUS-based BI-RADS 4a were 0.500 and 0.835, respectively (95% CI: 0.392~0.680 vs 0.764~0.907, $P<0.05$). **Conclusion:** CEUS could help to differentiate between malignant and benign breast lesions with ultrasound BI-RADS 4a, and reduce unnecessary biopsies and increase

通信作者: 唐丽娜 E-mail: tanglina@fjzlhospital.com

cancer-to-biopsy yields. However, for some BI-RADS 4a lesions that are reduced by CEUS, a comprehensive judgment should be made to reduce false negative cases.

[**Key words**] Breast neoplasm; Conventional ultrasound; Contrast-enhanced ultrasound; Breast Imaging Reporting and Data System

乳腺癌是威胁女性健康的常见恶性肿瘤之一, 早期诊疗可明显改善其预后^[1]。常规超声在乳腺癌的筛查与诊断中具有重要作用, 但良恶性病变的声像图存在较多重叠, 尤其是对于理论恶性风险仅为3%~10%的乳腺影像报告和数据系统 (Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS) 4a类肿块^[2]。超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 作为一种纯血池显像技术, 有助于显示病灶的微灌注^[3-4]。有研究显示, CEUS可提高乳腺良恶性肿块诊断的准确率^[5-8], 具有较高的阴性预测值^[9], 可降低BI-RADS 4、5类病灶的假阳性率^[10-12]。本研究对常规超声诊断为BI-RADS 4a类的乳腺肿块进行CEUS检查, 旨在准确判断BI-RADS 4a类乳腺肿块的性质, 以减少不必要的穿刺活检。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集2015年9月—2018年8月常规超声检查诊断为BI-RADS 4a类的乳腺肿块患者156例, 最终经过粗针穿刺或手术后病理学检查纳入148例, 共149个肿块。患者均为女性, 年龄18~76岁 (中位年龄44岁)。肿块最大径4.7~85.0 mm。排除标准: 年龄小于18岁; 孕期或哺乳期妇女; 隆胸假体植入术后患者; 正在接受化疗或放疗的患者; CEUS声像图质量差影响判读者; 不愿或不能签署知情同意书者。本研究经福建省肿瘤医院伦理委员会批准, CEUS前及穿刺活检前均获得了所有患者的知情同意。

1.2 仪器与方法

仪器采用荷兰Philips公司的iU Elite、iU 22彩色多普勒超声诊断仪, 探头L12-5、L9-3频率分别为5~12、3~9 MHz, 造影前先用L12-5探头检查并记录肿块的大小、位置、方向、形态、

边缘、回声、后方回声变化、有无钙化、周围导管有无扩张、血流信号及腋窝淋巴结等情况, 并选择最佳切面, 采用L9-3探头进入造影模式, 造影时注意病灶周围留有足够的正常乳腺组织与之作对比, 当病灶较大时 (L9-3探头不能完全显示的病灶), 选择低频凸阵探头 (频率3.5~5.0 MHz) 或选择病灶边缘与正常组织交界部分行CEUS。调整聚焦点及增益, 使造影图像质量清晰可靠。采用意大利Bracco公司的声诺维 (SonoVue), 造影前向SonoVue冻干粉中注入5.0 mL的0.9% NaCl溶液, 反复震荡后制成六氟化硫微泡悬浊液。抽吸4.8 mL造影剂经肘静脉快速团注, 随即快速推注0.9% NaCl溶液5.0 mL, 存储观察病灶的动态灌注过程2 min, 其中前1 min保持同一切面固定不动, 之后动态扫查整个病灶, 造影后选择前1 min稳定视频行定量分析。

1.3 图像分析

乳腺肿块的CEUS表现由2位有2年以上工作经验的医师共同完成, 意见不一致时, 二者协商后决定。观察分析CEUS增强表现: 增强时间 (慢进、同进、快进), 增强强度 (低增强、等增强、高增强), 增强顺序 (向心性、非向心性), 增强后病灶范围 (难以分辨、缩小、不变、扩大), 增强均匀性 (均匀、不均匀), 增强完整性 (完整、不完整), 增强后边缘 (难以分辨、清楚、不清楚), 增强后形态 (难以分辨、规则、不规则), 滋养血管 (有、无), 蟹足征 (有、无)。造影后时间-强度曲线参数通过QLAB软件勾勒病灶与周围正常组织的感兴趣区进行分析, 参数包括峰值强度、曲线下面积、上升斜率及达峰时间。

1.4 统计学处理

应用SPSS 22.0软件进行统计学分析, 各计量资料经正态性检验及方差齐性检验, 符合正态分布及方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单

因素方差分析检验,非正态分布的数据采用非参数检验;计数资料用相对数表示,其组间比较采用 χ^2 检验。采用logistic逐步回归分析恶性肿块在CEUS中的优势比征象,并调整肿块的BI-RADS分类,诊断性能的比较采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

149个BI-RADS 4a类乳腺肿块中,良性病灶112个(75.17%),其中腺纤维瘤52个,导管内乳头状瘤15个,腺病30个,炎性反应14个,假血管瘤样间质增生1个;恶性病灶37个(24.83%),其中浸润性导管癌25个,浸润性小叶癌1个,导管原位癌7个,实性乳头状癌1个,交界性叶状肿瘤3个。病灶最大径为4.7~85.0 mm(表1)。

表1 149个BI-RADS 4a类乳腺病灶的基本信息

项目	良性(n=112)	恶性(n=37)
患者年龄/岁	42.7 ± 11.5	48.8 ± 9.8*
患者BMI/(kg·m ⁻²)	23.07 ± 3.03	22.43 ± 2.84
患者家族史[n(%)]	6(5.7)	3(9.1)
最大径/mm	18.74 ± 12.62	23.05 ± 13.41
腋窝淋巴结		
阴性	112	28*
阳性	0	9

*:与良性病灶相比, $P < 0.05$;本研究共纳入148例患者,其中1例患者左右乳各有1个肿块;BMI:体质量指数

与良性病灶组相比,恶性病灶组患者在BMI、家族史、病灶的最大径方面差异无统计学意义;但在患者年龄、腋窝淋巴结阳性方面均高于良性病灶组患者($P < 0.05$)。

149个乳腺良恶性病灶CEUS结果显示,恶性病灶表现为快进高增强,增强后形态不规则,边界不清楚,病灶范围扩大,或伴有滋养血管或有蟹足征,与良性病灶组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);149个乳腺良恶性病灶CEUS增强表现见表2。

表2 149个乳腺良恶性病灶CEUS增强表现

参数	良性(n=112)	恶性(n=37)	P值
增强强度			0.036
低增强	11	1	
等增强	26	3	
高增强	75	33	
增强时相			0.017
慢进	15	1	
同进	28	4	
快进	69	32	
增强后病灶范围			<0.001
难以分辨	27	5	
不变	52	6	
扩大	33	26	
增强顺序			0.086
非向心性	101	29	
向心性	11	8	
增强均匀性			0.331
均匀	44	11	
不均匀	68	26	
增强完整性			0.483
完整	91	28	
不完整	21	9	
蟹足征			0.004
无	111	32	
有	1	5	
滋养血管			<0.001
无	107	23	
有	5	14	
增强后边界			<0.001
难以分辨	30	4	
清楚	52	7	
不清楚	30	26	
增强后形态			<0.001
难以分辨	31	4	
规则	52	6	
不规则	29	27	

以增强强度、增强时相、滋养血管、增强后病灶范围、蟹足征、增强后边界、增强后形态为自变量进行二分类logistic逐步回归分析显示,增强后病灶有无滋养血管、病灶形态是否规则与恶性病灶呈独立相关性,其中增强后病灶有滋养血管较无滋养血管的恶性概率高15.79倍,而增强后形态不规则较形态规则的恶性概率高4.32倍。乳腺良恶性病灶CEUS表现二分类logistic逐步回归分析结果见表3。

表3 乳腺良恶性病灶CEUS表现二分类logistic逐步回归分析

参数	B	SE	P值	OR值	95% CI
增强后形态	1.46	0.38	<0.05	4.32	2.06~9.05
滋养血管	2.76	0.64	<0.05	15.79	4.45~55.99
常数	-3.54				

以CEUS增强后形态不规则及有滋养血管为恶性指标对BI-RADS 4a类病灶进行重新分类, 两个指标均为阴性的病灶降为3类, 其中一个指标为阳性的分类保持不变, 两个指标均为阳性则升到4b类。149个BI-RADS 4a类病灶经CEUS重新分类后: 3类83个, 4a类57个, 4b类9个。3类病灶由原来的0个增加了83个(占55.70%), 以CEUS BI-RADS 4a为活检阈值, 活检率由造影前的100.00%降低至44.30%, 癌症检出率由24.83%升高至51.52%, 而允许随访患者的恶性风险仅2.01%, 与BI-RADS分类标准规定3类允许随访的恶性风险2%相近, 显著减少了穿刺活检的患者数(表4)。降类后的3个恶性病灶包括浸润性癌2个, 交界性叶状肿瘤1个, 其中交界性叶状肿瘤(最大径>5 cm)为良性表现, 即快进高增强、增强后病灶大小不变、无滋养血管、无蟹足征、增强后形态规则、边界清楚; 2个浸润性癌同样为良性表现, 即与周围腺体同进等增强, 形态及边界难以分辨、无蟹足征、无滋养血管。2例浸润性癌均伴有腋窝淋巴结异常。

表4 造影前后活检率、恶性风险及癌症检出率的变化

BI-RADS分类	活检率	恶性风险	癌症检出率
CEUS前4a类	100.00% (149/149)	0.00% (0/149)	24.83% (37/149)
CEUS后>3类	44.30% (66/149)	2.01% (3/149)	51.52% (34/66)

149个4a类乳腺病灶CEUS时间-强度曲线参数见表5。恶性病灶达峰强度、曲线下

面积、上升斜率均显著高于良性病灶, 分别为(8.87 ± 3.56 vs 6.79 ± 3.12 , $P < 0.05$)、(260.38 ± 122.38 vs 207.61 ± 108.73 , $P < 0.05$)、(0.85 ± 0.32 vs 0.68 ± 0.36 , $P < 0.05$), 达峰时间短于良性病灶, 为(16.62 ± 4.24 vs 18.29 ± 6.67), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表5 149例4a类乳腺病灶CEUS时间-强度曲线参数

参数	良性	恶性
峰值强度/dB	6.79 ± 3.12	$8.87 \pm 3.56^*$
曲线下面积	207.61 ± 108.73	$260.38 \pm 122.38^*$
上升斜率	0.68 ± 0.36	$0.85 \pm 0.32^*$
达峰时间	18.29 ± 6.67	16.62 ± 4.24

*: 与良性病灶相比, $P < 0.05$, 差异有统计学意义

乳腺BI-RADS 4a类病灶ROC曲线的曲线下面积为0.500(95% CI: 0.392~0.680)。经CEUS调整后BI-RADS分类ROC曲线的曲线下面积为0.835(95% CI: 0.764~0.907), 两者相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。即经CEUS调整后行BI-RADS分类诊断效能更高(图1)。

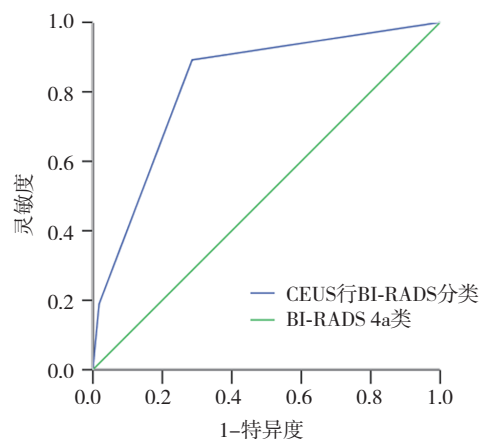


图1 乳腺病灶CEUS后修正BI-RADS分类诊断效能的ROC曲线图

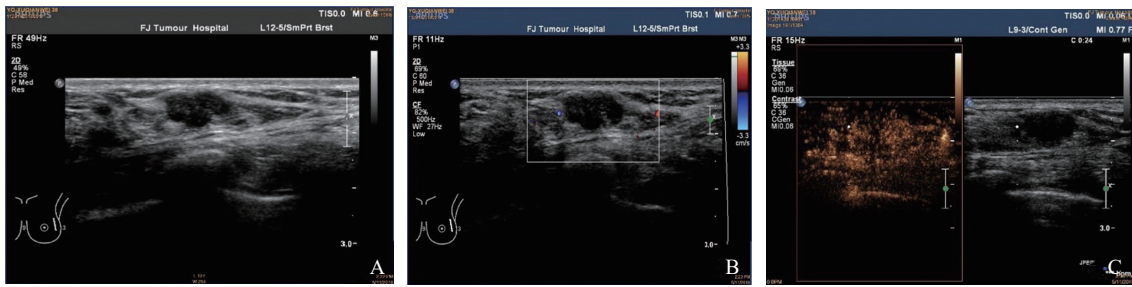


图2 BI-RADS 4a类肿块超声表现(术后病理学检查为浸润性导管癌)

A: 乳腺低回声肿块, 边界欠清, 浅分叶; B: 同一病灶, 彩色多普勒血流显像示未见明显血流信号; C: 同一病灶, CEUS表现为高增强, 增强后病灶范围扩大, 边界不清, 形态不规则, 可见滋养血管

3 讨 论

乳腺超声BI-RADS分类在乳腺病灶良恶性评估方面具有较高的应用价值, 其中BI-RADS 4a类肿块的恶性风险为3%~10%, 推荐组织学活检。本研究结果中, 149个BI-RADS 4a病灶最终组织病理学检查显示恶性检出率为24.83% (37/149), 表明大部分良性病变经历不必要的穿刺活检或手术。

Nakopoulou等^[13]研究发现, 相较于良性肿块, 恶性病灶中血管内皮生长因子及其受体表达增多, 血管壁通透性增高, 动静脉瘘、肿瘤内部血管不规则的发生率高。亦有文献^[3]报道乳腺癌病灶外周血管分布更广, 分布不均匀, 且血管弯曲、形态不规则。由于常规超声对低速血流信号不敏感, 难以显示肿瘤微血管结构, 限制了其在肿瘤新生血管评估中的作用; 而CEUS可以清晰地显示肿瘤微血管灌注模式, 从影像学的角度体现良恶性病灶的血流动力学差异, 可作为超声BI-RADS分类的重要补充, 在一定程度上避免过度诊疗^[14-16]。

本研究通过logistic回归分析发现恶性肿瘤的优势比是病灶的滋养血管阳性及增强后形态不规则。以该两项指标对BI-RADS 4a类肿块进行重新分类后, 3类病灶由原来的0个增加为83个(占55.70%)。以4a类为活检阈值, 活检率由100.00%降低至44.30%, 癌症检出率由24.83%升高至51.52%, ROC曲线的曲线下面积由0.500增加到0.835, 表明CEUS比常规超声具有更高

的诊断效能。重新分类后83个病灶可避免穿刺活检, 而允许随访患者的恶性风险约2.01%, 与BI-RADS分类系统规定3类允许随访的恶性风险2%相近。因此对于BI-RADS 4a类病灶, 可通过常规超声联合CEUS降低活检率, 避免医疗资源浪费。

CEUS降类后, 出现3个假阴性病灶, 包括浸润性癌2个、交界性叶状肿瘤1个。其中1个交界性叶状肿瘤(最大径>5 cm)为CEUS良性表现, 即快进高增强、增强后病灶大小不变、无滋养血管、无蟹足征、增强后形态规则, 分析其原因, 可能与肿瘤巨大, 采用低频探头探测而影响对CEUS特征观察有关。而另外2个浸润性癌同样为良性表现, 即与周围腺体同进等增强, 形态及边界难以分辨、无蟹足征、无滋养血管, 这2个病灶较小, 最大径在1 cm左右, 均是临床发现腋窝异常淋巴结后怀疑乳腺病变就诊。病变大小与肿瘤血管生成高度相关^[17], 部分较小的恶性病变新生血管不丰富, 异质性不明显, CEUS可表现良性的增强特征^[18-19], 因此对于1 cm左右的可疑恶性结节仍需要穿刺活检, 同时注意对腋窝淋巴结的探测, 避免漏诊。

此外值得一提的是, 在本研究的14个非哺乳期炎性病灶中, 13个病灶CEUS表现为快进、高增强、增强后病灶范围扩大, 其中1个可见滋养血管、10个增强后形态不规则; 由于炎症反应细胞可向周围组织浸润, 血管扩张, 血供丰富, 可出现与恶性肿瘤相似的CEUS特征^[8], 因此需要根据患者的症状及相关化验指标综合分析, 穿刺活检有助于鉴别。

本研究存在一定局限性: 本研究为回顾性单中心研究, 患者数较少; 参与本研究的医师尽管具备行乳腺CEUS的经验, 但乳腺CEUS的检查和判读标准仍在探讨之中, 不同的医师及不同的CEUS观察切面对结果仍会有影响; 本研究中部分患者仅有粗针穿刺的病理学检查结果, 可能存在低估问题。

综上所述, 对乳腺BI-RADS 4a类病灶行CEUS可以提供进一步的诊断信息, 优化BI-RADS分类, 减少不必要的穿刺活检或手术, 对临床决策具有一定的指导意义。

[参 考 文 献]

- [1] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019版) [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-680.
- [2] AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. Breast Imaging Reporting and Data System(BI-RADS), atlas [M]. 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2013.
- [3] LI X, LI Y, ZHU Y, et al. Association between enhancement patterns and parameters of contrast-enhanced ultrasound and microvessel distribution in breast cancer [J]. Oncol Lett, 2018, 15(4): 5643-5649.
- [4] GARCÍA-CRIADO A, GILABERT R, BIANCHI L, et al. Impact of contrast-enhanced ultrasound in the study of hepatic artery hypoperfusion shortly after liver transplantation: contribution to the diagnosis of artery steal syndrome [J]. Eur Radiol, 2015, 25(1): 196-202.
- [5] VRAKA I, PANOURGIAS E, SIFAKIS E, et al. Correlation between contrast-enhanced ultrasound characteristics (qualitative and quantitative) and pathological prognostic factors in breast cancer [J]. In Vivo, 2018, 32(4): 945-954.
- [6] CAO X L, BAO W, ZHU S G, et al. Contrast-enhanced ultrasound characteristics of breast cancer: correlation with prognostic factors [J]. Ultrasound Med Biol, 2014, 40(1): 11-17.
- [7] ZHAO H, XU R, OUYANG Q, et al. Contrast-enhanced ultrasound is helpful in the differentiation of malignant and benign breast lesions [J]. Eur J Radiol, 2010, 73(2): 288-293.
- [8] TANG L, CHEN Y, DU Z, et al. A multicenter study of a contrast-enhanced ultrasound diagnostic classification of breast lesions [J]. Cancer Manag Res, 2020, 11: 2163-2170.
- [9] ZHANG X L, GUAN J, LI M Z, et al. Adjunctive targeted contrast-enhanced ultrasonography for the work-up of Breast Imaging Reporting and Data System category 3 and 4 lesions [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2016, 60(4): 485-491.
- [10] 罗俊, 陈吉东, 陈琴, 等. 乳腺良恶性病灶超声造影预测模型在乳腺影像报告与数据库系统4类乳腺病灶恶性风险评估中的应用价值 [J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2016, 13(6): 459-465.
- [11] 冷晓玲, 黄国福, 马富成. BI-RADS分级4级以上乳腺病灶边缘带的多模态超声观察 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27(1): 14-18.
- [12] ZDEMIR A, KILIÇ K, OZDEMIR H, et al. Contrast-enhanced power Doppler sonography in breast lesions: effect on differential diagnosis after mammography and gray scale sonography [J]. J Ultrasound Med, 2004, 23(2): 183-195.
- [13] NAKOPOULOU L, STEFANAKI K, PANAYOTOPOULOU E, et al. Expression of the vascular endothelial growth factor receptor-2/Flk-1 in breast carcinomas: correlation with proliferation [J]. Hum Pathol, 2002, 33(9): 863-870.
- [14] MA X, LIU R, ZHU C, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced sonography for differentiation of breast lesions: a Meta-analysis [J]. J Ultrasound Med, 2016, 35(10): 2095-2102.
- [15] LUO J, CHEN J D, CHEN Q, et al. Contrast-enhanced ultrasound improved performance of breast imaging reporting and data system evaluation of critical breast lesions [J]. World J Radiol, 2016, 8(6): 610-617.
- [16] DU Y R, WU Y, CHEN M, et al. Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of small breast lesions [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2018, 70(3): 291-300.
- [17] GOUBRAN H A, KOTB R R, STAKIWI J, et al. Regulation of tumor growth and metastasis: the role of tumor microenvironment [J]. Cancer Growth Metastasis, 2014, 7: 9-18.
- [18] WENHUA D, LIJIA L, HUI W, et al. The clinical significance of real-time contrast-enhanced ultrasonography in the differential diagnosis of breast tumor [J]. Cell Biochem Biophys, 2012, 63(2): 117-120.
- [19] 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.

(收稿日期: 2019-09-11 修回日期: 2019-11-06)