



· 论 著 ·

超声造影BI-RADS分类诊断乳腺非肿块型病变良恶性的应用研究

高峰, 贾超, 李刚, 史秋生, 吴蓉, 金利芳, 杜联芳

上海交通大学附属第一人民医院超声医学科, 上海 201620

[摘要] 目的: 探讨采用超声造影乳腺影像报告和数据系统 (Breast Imaging Reporting and Date System, BI-RADS) 分类对乳腺非肿块型病变 (non-mass-like lesion, NML) 良恶性的诊断价值。方法: 收集2017年10月—2019年5月就诊经超声诊断为乳腺NML的患者182例。行常规超声对所有病灶进行BI-RADS分类, 并行超声造影检查。分析超声造影特征并以穿刺或手术后病理学检查结果为金标准, 建立以超声造影特征为变量的logistic回归方程。依据超声造影特征对所有病灶进行BI-RADS分类。比较常规超声和超声造影的BI-RADS分类结果及诊断效能。结果: 乳腺良恶性NML的超声造影特征在增强强度、增强后病灶大小、病灶显影时间、病灶周围放射状增强、有无穿支血管方面差异有统计学意义 ($P<0.05$)。常规超声与超声造影的分类结果差异有统计学意义 ($P<0.05$)。常规超声BI-RADS分类诊断恶性病变的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值分别为75.28%、56.98%、65.93%、62.62%、70.67%, 曲线下面积为0.661 (95% CI: 0.582~0.741); 超声造影BI-RADS分类诊断恶性病变的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值分别为93.26%、74.19%、83.52%、76.15%、92.00%, 曲线下面积为0.837 (95% CI: 0.775~0.899)。结论: 超声造影BI-RADS分类能够提高对乳腺NML良恶性的诊断效能, 减少穿刺, 有助于临床决策。

[关键词] 超声造影; 乳腺; 非肿块型病变

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.06.001

中图分类号: R737.9; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2020)06-0525-06

Application of contrast-enhanced ultrasound with BI-RADS in the diagnosis of benign and malignant breast non-mass-like lesions GAO Feng, JIA Chao, LI Gang, SHI Qiusheng, WU Rong, JIN Lifang, DU Lianfang (Department of Ultrasound, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201620, China)

Correspondence to: JIN Lifang E-mail: lifang_jin@163.com

[Abstract] **Objective:** To explore the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) with Breast Imaging Reporting and Date System (BI-RADS) classification in the diagnosis of benign and malignant breast non-mass-like lesion (NML). **Methods:** A total of 182 cases of NML diagnosed by ultrasound were included. After classified by BI-RADS, all the lesions underwent CEUS. Multivariate logistic regression models were established for CEUS to diagnose breast malignancy. And then classified by BI-RADS according to the characteristics of CEUS thus compared with conventional ultrasound BI-RADS. The diagnostic performance of BI-RADS were compared between conventional ultrasound and CEUS. **Results:** The CEUS features of benign and malignant NML were significantly different in terms of enhancement intensity, lesions sizes after enhancement, enhancement time, peripheral radial enhancement, and visualization of penetrating vessel ($P<0.05$). The BI-RADS classification between conventional ultrasound and CEUS were different significantly ($P<0.05$). The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of the conventional ultrasound BI-RADS in diagnosis of malignant lesions were 75.28%, 56.98%, 65.93%, 62.62% and 70.67%, respectively (area under curve=0.661; 95% CI: 0.582-0.741). The sensitivity, specificity, accuracy, PPV, and NPV of CEUS BI-RADS in diagnosis of malignant lesions were 93.26%, 74.19%, 83.52%, 76.15% and 92.00%, respectively (area under curve=0.837; 95% CI: 0.775-0.899). **Conclusion:** CEUS with BI-RADS classification can remarkably improve the diagnosis efficacy of benign and malignant breast NML, reduce biopsy and contribute to clinical management.

基金项目: 上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划 (16CR3093B)

通信作者: 金利芳 E-mail: lifang_jin@163.com

[Key words] Contrast-enhanced ultrasound; Breast; Non-mass-like lesion

乳腺癌因其发病率与致死率较高而备受女性关注^[1]。超声作为乳腺筛查的首选,随着超声仪器的更新以及女性对自身健康重视程度的提高,乳腺病变的检出率不断上升。除乳腺肿块之外,许多乳腺非肿块型病变(non-mass-like lesion, NML)也不断被发现^[2-3]。既往研究^[4-5]表明,超声能较早发现乳腺NML,然而鉴别良恶性能力较低。超声造影能够提高其诊断效能,然而病例有限以及乳腺NML的异质性使得目前尚无统一的诊断指标^[6-7]。据此,本研究拟通过增加患者例数并采用乳腺影像报告和数据系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)分类,探讨超声造影BI-RADS分类方法能否提高对乳腺NML良恶性的诊断效能。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集2017年10月—2019年5月就诊于上海交通大学附属第一人民医院经病理学检查证实的乳腺NML患者182例,均为女性,年龄30~85岁,平均年龄(49.57±13.84)岁。纳入标准^[4]:①乳腺(导管或腺体)结构扭曲且两个不同切面无明显占位效应;②导管或腺体内无明显边界的可疑或片状低回声区伴或不伴钙化(导管或腺体内)、导管扩张、病变后方声像改变;③所有病灶均经穿刺或手术后病理学检查证实。排除标准:①超声显示有明确边界的病灶;②病灶两个不同切面具有占位效应。所有患者造影检查前均知情同意并签署造影检查知情同意书。本研究经上海交通大学附属第一人民医院伦理委员会审核通过。

1.2 仪器与方法

采用日本Toshiba公司的Aplio 500彩色多普勒超声诊断仪,使用14L8高频探头(频率8~14 MHz),对比谐波成像模式下行超声造影,机械指数为0.06,造影剂为意大利Bracco公司的声诺维(SonoVue)。患者取仰卧位,双臂举过头

顶以充分暴露胸部。

先行常规超声检查乳腺,选择合适的切面(显示病灶最大、血流较丰富的切面)后固定探头,嘱患者平静呼吸,进入造影模式,经肘静脉团注4.5 mL造影剂,随后推注5 mL 0.9% NaCl溶液,造影剂推注即刻开始计时,存储显影过程约3 min并进行图像分析。

1.3 图像分析

所有图像均由2名具有5年以上超声造影诊断经验的医师独立分析并得出结论,结论不同时,在上级医师(副主任医师以上)指导下进行诊断。

行常规超声观察病灶内部回声、病灶后方特征、微钙化、病灶邻近导管变化以及结构扭曲情况^[8]。医师根据第5版BI-RADS以及对病灶的怀疑程度进行分类^[9-10]。由于乳腺NML均无明显边界,并呈不规则形态,因此所有乳腺NML均在4类以上。本研究将乳腺NML分为BI-RADS 4a(75例)、4b(64例)、4c(27例)和5类(16例)。以4a与4b类作为良恶性病变的超声诊断临界。

超声造影观测指标包括:①增强程度(等或低增强、高增强);②增强均匀度(均匀、不均匀);③增强后病灶大小(增大、不变或减小);④病灶显影时间(早、等或晚);⑤增强后病灶周边情况(放射性增强、无放射性增强);⑥病灶穿支血管(有、无)。分析超声造影良恶性病变之间的差异,建立logistic回归方程筛选有效指标。以此为依据,对病灶进行BI-RADS分类:完全不符合恶性指标判定为3类;符合1项指标判定为4a类;符合2项指标判定为4b类;符合3项指标判定为4c类;符合4项及以上指标判定为5类^[11]。

1.4 统计学处理

统计分析软件使用SPSS 22.0,采用Pearson或似然比 χ^2 检验比较乳腺NML良恶性超声造影特征差异。以穿刺或手术后病理学检查为金标准,建立以超声造影特征为变量的logistic回归方程。

采用Wilcoxon符号秩和检验比较常规超声与超声造影的诊断分类。根据常规超声BI-RADS分类及超声造影BI-RADS分类绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理学检查结果

所有乳腺NML中，良性病变93例，恶性病变89例。不同病理学类型见表1。其中其他类型良性病灶包括化脓性炎性反应2例，浆细胞性乳腺炎2例，良性叶状肿瘤1例，泌乳性腺瘤1例，其他类型恶性病变包括恶性叶状肿瘤1例，纤维腺瘤伴不典型增生1例。

表1 乳腺NML的组织病理学类型

病理学类型	例数 (n)
良性病灶	93
不规则纤维腺瘤	19
腺病	36
肉芽肿性炎	16
导管内乳头状瘤	16
其他类型良性病灶	6
恶性病灶	89
浸润性乳腺癌	63
导管原位癌	12
浸润性小叶癌	5
乳头状癌	3
黏液癌	4
其他类型恶性病灶	2

2.2 乳腺NML良恶性病灶的超声造影特征比较

比较所有病灶的超声造影特征，结果显示，良恶性病灶的增强强度、造影后病灶大小、周边放射性增强与否、病灶显影时间、有无穿支血管间差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，表2）。

表2 良恶性病灶的超声造影特征比较

超声造影特征	良性 (n=93)	恶性 (n=89)	χ^2 值	P值
增强强度			35.167	<0.001
高增强	56	86		
等或低增强	37	3		
增强均匀度			2.647	0.104
均匀	39	27		
不均匀	54	62		
增强后病灶是否增大			47.202	<0.001
是	37	79		
否	56	10		
显影时间			64.575	<0.001
早于周围组织	22	74		
等或晚于周围组织	71	15		
周围放射状增强			44.688	<0.001
有	7	47		
无	86	42		
穿支血管			54.673	<0.001
有	6	51		
无	87	38		

建立以超声造影特征为自变量，穿刺或手术后病理学检查结果为因变量的logistic回归方程，参数赋值定义见表3。

乳腺超声造影单独诊断时，回归方程为： $\text{Logit}(p) = -3.872 + 1.982X_1 + 2.216X_4 + 1.362X_5 + 2.468X_6$ 。

logistic回归分析筛选出与恶性病灶相关的超声造影指标包括高增强、显影早于周围组织、周边呈放射状增强、有穿支血管。

表3 乳腺NML超声造影特征赋值

超声造影特征	变量名称	赋值
增强强度	X_1	低增强或等增强=0，高增强=1
增强均匀度	X_2	均匀=0，不均匀=1
造影后病灶是否增大	X_3	否=0，是=1
病灶显影时间	X_4	晚于或等于周围组织=0，早于周围组织=1
周边有无放射状增强	X_5	无=0，有=1
有无穿支血管	X_6	无=0，有=1
病理学结果	Y	良性=0，恶性=1

2.3 常规超声与超声造影诊断效能比较

以获得的4项参数为恶性病变诊断依据对病灶进行分类，并与常规超声分类进行比较。

结果显示, 恶性病变中75.28% (67/89) 被常规超声判定为BI-RADS 4b类以上, 诊断为恶性, 经过超声造影BI-RADS分类后, 恶性病变中93.26% (83/89) 诊断为恶性 (图1); 良性病变中56.99% (53/93) 的患者被常规超声诊断为良性, 而经过超声造影BI-RADS分类后, 73.12% (68/93) 的病灶判定为BI-RADS 4a类以下, 其中32例降为BI-RADS 3类, 被诊断为良性 (图2)。常规超声与超声造影分类之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表4)。

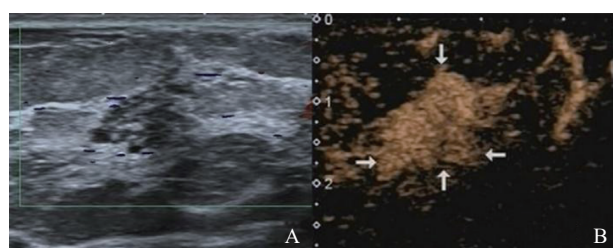


图1 典型病例1 (女性, 61岁, 导管原位癌) 超声声像图

A: 常规超声显示可疑低回声区, 边界欠清晰, 形态不规则, 彩色多普勒超声显示点状血流信号, 常规超声BI-RADS分类判定为4a类; B: 超声造影显示病灶 (箭头所示) 呈高增强、显影早于周围组织、呈放射状增强并可见穿支血管, 超声造影BI-RADS分类提高到5类。



图2 典型病例2 (女性, 70岁, 硬化性腺病) 超声声像图

A: 常规超声显示病灶边界欠清晰, 形态不规则, 后方回声衰减, 能量多普勒显示点状血流信号, 常规超声BI-RADS分类判定为4b类; B: 超声造影显示病灶 (箭头所示) 呈等增强、显影与周围组织相同、无放射状增强、无穿支血管显影, 超声造影BI-RADS分类降低到3类。

表4 常规超声与超声造影对乳腺NML诊断分类结果

项目	良性病变 (n=93)		恶性病变 (n=89)	
	常规超声	超声造影	常规超声	超声造影
BI-RADS分类				
3类	0	32	0	0
4a类	53	37	22	6
4b类	31	18	33	29
4c类	6	6	21	29
5类	3	0	13	25
Z值	4.548		4.583	
P值	<0.001		<0.001	

以穿刺或病理学检查结果为金标准, BI-RADS分类4a与4b类为临界建立ROC曲线 (图3), 结果显示, 常规超声BI-RADS分类诊断恶性病变的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值分别为75.28%、56.98%、65.93%、62.62%、70.67%, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为0.661 (95% CI: 0.582~0.741); 超声造影BI-RADS分类诊断恶性病变的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值分别为93.26%、74.19%、83.52%、76.15%、92.00%, AUC为0.837 (95% CI: 0.775~0.899)。

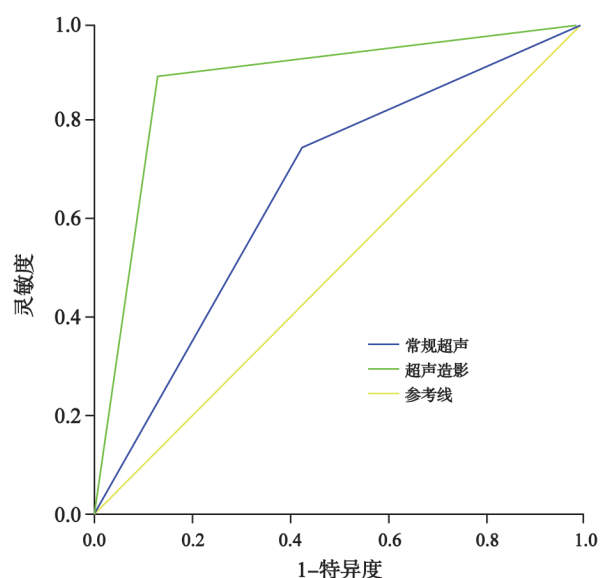


图3 常规超声及超声造影ROC曲线

3 讨论

过去几年间, 乳腺癌的发病率与致死率仍高居女性癌症之首^[1, 12]。乳腺NML占乳腺疾病的9%, 同样不可忽视^[13]。然而乳腺NML的异质性 (包括纤维化、乳腺炎、导管内乳头状瘤、导管原位癌、浸润性小叶癌或浸润性导管癌) 使得超声表现各异, 诊断困难^[3]。既往研究^[2, 14]表明, 通过对乳腺NML的常规超声特征进行BI-RADS分类有助于乳腺NML的临床管理, 且常规超声检查具有较高的灵敏度, 但特异度较低^[4-5]。超声造影通过显示病变部位的微血管特

征能够提高乳腺NML的鉴别诊断准确率^[6-7]。由于患者例数有限且乳腺NML病理学类型复杂,使得目前尚无统一的超声特征性指标及方法用于指导患者的临床管理。

本研究通过比较乳腺NML的常规超声与超声造影BI-RADS分类等级,结果显示,恶性病变中超声造影可提高病灶的BI-RADS分类等级,有助于进一步治疗;同时在良性病变中超声造影可降低病灶的BI-RADS分类等级,可短期内随访以减少穿刺。ROC曲线结果显示,超声造影能够提高乳腺NML的诊断效能(超声造影AUC vs 常规超声AUC为0.837 vs 0.661)。

乳腺NML病理学类型复杂,使得其常规超声特征各异、诊断特异度较低^[5, 15]。彩色多普勒超声可通过检测血流信号对乳腺NML进行鉴别诊断^[8],但彩色多普勒超声对小血管和低速血流的检测灵敏度有限^[16]。乳腺的恶性病灶与新生血管有关^[17],超声造影能够借助微泡在血管内的流动使背向散射增强,提高低流量、低流速血管的显影能力^[18-19]。本研究通过分析乳腺NML的超声造影灌注特征,结果显示,乳腺NML恶性病灶主要表现为高增强,周边呈放射性增强,病灶显影时间早于周围正常乳腺组织,病灶内多有穿支血管,与相关研究^[7]结果一致。同时增加患者例数后发现造影前后病灶大小在乳腺NML良恶性病灶中差异显著。恶性病变造影后病灶范围增大,可能与病灶的血管侵袭性有关^[20]。然而通过logistic回归分析发现,造影前后病灶大小变化并非乳腺NML诊断恶性病变的独立因素。可能的原因是良性病灶中肉芽肿性炎的存在,而炎性反应的新生血管使得16例肉芽肿性炎中93.75%(15/16)造影后病灶范围增大。既往研究显示,造影后乳腺NML病灶的均匀度在良恶性病变之间存在差异,但非诊断恶性病变的独立因素^[6]。本研究通过增加患者例数发现,造影后病灶的均匀度在良恶性病变之间无明显差异。分析原因可能是增加患者使得不同病理学类型的乳腺NML增加,良性病变中62.5%(10/16)的肉芽肿性炎以及63.89%(23/36)的腺病造影后均呈现不均匀表现。

此外,本研究也存在一定不足,良性病变中仍有18例超声造影BI-RADS分类判定为4b类(6例导管内乳头状瘤,1例化脓性乳腺炎,1例浆细胞性乳腺炎,1例良性叶状肿瘤,6例肉芽肿性炎,3例腺病),主要表现为造影后呈高增强伴显影早于周围组织或伴放射状增强或伴病灶内穿支血管显影;6例超声造影BI-RADS分类判定为4c类(1例化脓性乳腺炎,5例肉芽肿性炎),表现为造影后呈高增强、显影早于周围组织伴放射状增强或伴病灶内穿支血管显影。上述患者中由于炎症反应或瘤样变的存在使病变内血管呈异质性改变而无法与恶性病灶相鉴别。恶性病变中仍有6例超声造影BI-RADS分类判定为4a类(4例浸润性乳腺癌,1例纤维腺病伴不典型增生,1例黏液癌),超声造影仅表现为高增强或显影早于周围组织。分析原因,可能为病变形态较小(病灶范围均在1 cm左右),使得医师无法从肉眼观测到其细微变化;此外,2例特殊类型的恶性病变使得超声造影缺乏特殊征象而造成误诊。通过增加患者例数进一步分析不同病理学类型的乳腺NML病变,有望避免上述误诊。

综上所述,采用超声造影BI-RADS分类有助于提高乳腺NML的诊断效能,减少穿刺,指导医师更好地进行临床管理。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] KO K H, HSU H H, YU J C, et al. Non-mass-like breast lesions at ultrasonography: Feature analysis and BI-RADS assessment [J]. Eur J Radiol, 2015, 84(1): 77-85.
- [3] LEE J, LEE J H, BAIK S, et al. Non-mass lesions on screening breast ultrasound [J]. Med Ultrason, 2016, 18(4): 446-451.
- [4] 王知力,唐 杰,李俊来,等. 乳腺非肿块型病变的超声诊断 [J]. 中国医学影像学杂志, 2013, 21(1): 13-15.
- [5] WANG Z L, LI N, LI M, et al. Non-mass-like lesions on breast ultrasound: classification and correlation with histology [J]. Radiol Med, 2015, 120(10): 905-910.
- [6] 常 莹,杨敬春,冷振鹏,等. 超声造影联合弹性成像对非肿块型乳腺病灶良恶性的诊断价值 [J]. 中国医师杂志, 2017, 19(10): 1504-1508.
- [7] ZHANG W, XIAO X, XU X, et al. Non-mass breast lesions on ultrasound: feature exploration and multimode ultrasonic diagnosis [J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(8): 1703-1711.

- [8] LI L, ZHOU X, ZHAO X, et al. B-mode ultrasound combined with color doppler and strain elastography in the diagnosis of non-mass breast lesions: a prospective study [J] . *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(11): 2582-2590.
- [9] HE P, CUI L G, CHEN W, et al. Subcategorization of ultrasonographic BI-RADS category 4: assessment of diagnostic accuracy in diagnosing breast lesions and influence of clinical factors on positive predictive value [J] . *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(5): 1253-1258.
- [10] ELVERICI E, BARÇA A N, AKTAŞ H, et al. Nonpalpable BI-RADS 4 breast lesions: Sonographic findings and pathology correlation [J] . *Diagn Interv Radiol*, 2015, 21(3): 189-194.
- [11] 周俊宇, 沈理, 詹维伟. 乳腺肿块超声BI-RADS描述词的一致性及临床意义 [J] . *中国医学影像学杂志*, 2013, 21(9): 672-674.
- [12] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J] . *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28.
- [13] CHOI J S, HAN B K, KO E Y, et al. Additional diagnostic value of shear-wave elastography and color Doppler US for evaluation of breast non-mass lesions detected at B-mode US [J] . *Eur Radiol*, 2016, 26(10): 3542-3549.
- [14] BEVERS T B, HELVIE M, BONACCIO E, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J] . *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16: 1362-1389.
- [15] KIM S J, PARK Y M, JUNG H K. Nonmasslike lesions on breast sonography: comparison between benign and malignant lesions [J] . *J Ultrasound Med*, 2014, 33(3): 421-430.
- [16] LI F, BAI M, WU Y, et al. Comparative diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound versus baseline ultrasound for renal pelvis lesions [J] . *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(12): 3109-3119.
- [17] SCHNEIDER B P, MILLER K D. Angiogenesis of breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2005, 23(8): 1782-1790.
- [18] JAKOBSEN J A, OYEN R, THOMSEN H S, et al. Safety of ultrasound contrast agents [J] . *Eur Radiol*, 2005, 15(5): 941-945.
- [19] 高峰, 邢晋放. 声诺维超声造影在移植肾中的应用分析 [J] . *临床超声医学杂志*, 2013, 15(11): 781-783.
- [20] 徐卫国, 王刚, 刘阳, 等. 血管内皮生长因子在不同乳腺组织中的表达及其意义 [J] . *中华医学杂志*, 2008, 88(12): 802-804.

(收稿日期: 2020-10-13 修回日期: 2020-11-18)