

· 论著 ·

超声造影定量参数对乳腺癌疾病分期的诊断价值探讨

牛巧霞* 张小艳

郑州市金水区总医院超声科(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探讨超声造影(CEUS)定量参数对乳腺癌(BC)疾病分期的诊断价值。**方法** 选取2019年1月至2022年6月在本院经病理学检查确诊为BC的135例患者为研究组,另选同时期在本院确诊为乳腺良性肿瘤的127例患者为对照组。2组患者均于入院当天进行CEUS检查,并通过时间-强度曲线(TIC)分析记录患者的CEUS定量参数[峰值强度(PI)、达峰时间(TTP)、上升支斜率、廓清时间(WOT)、曲线下面积(AUC)]。比较研究组与对照组患者的CEUS定量参数;另以病理学检查确定的BC疾病分期为“金标准”,比较不同临床分期BC患者的CEUS定量参数,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析超声参数单独及联合对BC疾病I-II期与III-IV期的鉴别诊断效能。**结果** 研究组的PI、上升支斜率、WOT、AUC均高于对照组($P<0.05$),但TTP低于对照组($P<0.05$)。I期、II期、III期、IV期BC患者的PI、上升支斜率、WOT、AUC依次升高($P<0.05$),而TTP依次降低($P<0.05$)。PI、TTP、上升支斜率、WOT、AUC联合诊断III-IV期与I-II期BC患者的灵敏度高于单项诊断($P<0.05$),ROC曲线下面积高于单独诊断($P<0.05$),特异度与单项诊断无统计学意义($P>0.05$)。**结论** CEUS定量参数(PI、TTP、上升支斜率、WOT、AUC)均可作为BC患者不同疾病分期的诊断指标,且其联合诊断效能更高。

【关键词】 超声造影定量参数;乳腺癌;疾病分期;诊断

【中图分类号】 R445.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.9.027

Diagnostic Value of Quantitative Parameters of Contrast-enhanced Ultrasound in the Staging of Breast Cancer

NIU Qiao-xia*, ZHANG Xiao-yan.

Department of Ultrasound, Jinshui General Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the staging of breast cancer (BC).

Methods 135 patients diagnosed as BC by pathology in our hospital from January 2019 to June 2022 were selected as the study group, and 127 patients diagnosed as benign breast tumors in our hospital in the same period were selected as the control group. The patients in both groups were examined by CEUS on the day of admission, and the quantitative parameters of CEUS [peak intensity (PI), time to peak (TTP), slope of ascending branch, wash out time (WOT), area under the curve (AUC)] were recorded by time-intensity curve (TIC) analysis. The quantitative parameters of CEUS were compared between the study group and the control group. In addition, taking the stage of BC disease determined by pathological examination as the gold standard, and the quantitative parameters of CEUS in different clinical stages of BC patients were compared, and the receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the differential diagnostic efficacy of ultrasound parameters alone and in combination for stages I-II and III-IV of BC disease. **Results** The PI, slope of ascending branch, WOT, AUC in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$), but TTP was lower than that in the control group ($P<0.05$). PI, slope of ascending branch, WOT, AUC of BC patients with stage I, II, III, IV increased in turn ($P<0.05$), but TTP decreased in turn ($P<0.05$). The sensitivity of joint diagnosis of PI, TTP, slope of ascending branch, WOT, AUC in the diagnosis of BC patients with stage III-IV and stage I-II was higher than that of single diagnosis ($P<0.05$), and the area under the curve of ROC was higher than the single diagnosis ($P<0.05$), while the specificity was not statistically different from the single diagnosis ($P>0.05$). **Conclusion** Quantitative parameters of CEUS (PI, TTP, slope of ascending branch, WOT, AUC) can be used as diagnostic indicators for different disease stages of BC patients, and the joint diagnostic effectiveness of them is higher.

Keywords: Quantitative Parameters of Contrast-enhanced Ultrasound; Breast Cancer; Disease Stage; Diagnosis

乳腺癌(BC)是女性群体中常见的恶性肿瘤之一,其致死人数在所有女性癌症死亡者中的占比高达15%^[1]。近年来随着人们生活与饮食习惯的改变,BC的发病率呈上涨趋势,且发病人群也越来越年轻化,严重威胁女性的生命健康^[2]。BC疾病分期是根据肿瘤的严重程度进行划分的,对肿瘤治疗方案的制订与患者预后的判断等均具有重要的指导意义,故准确、高效的判断BC患者的疾病分期很有必要。目前,彩色多普勒超声检测是诊断BC临床分期的最常用手段,其能清晰显示出血管数量、血流情况等病灶情况,但临床应用时却存在一定的误诊、漏诊^[3],故需进一步寻求准确度更高的BC分期鉴别诊断方法。超声造影(CEUS)技术主要通过外周静脉注入造影剂增强散射回声,较好的显示病灶的浸润深度及范围,其可有效提高诊断分辨率、灵敏度,近年来,其已经被广泛应用于乳腺癌、肝癌等癌症的诊断中^[4-5]。目前,CEUS技术已被应用BC的临床诊断中,李梅^[6]等研究报道表明,将CEUS定量参数应用于不同BC分期的诊断中,具有一定的诊断效能,但各种参数单独诊断鉴别BC中早期与晚期患者的灵敏度与

特异度并不佳,而目前也鲜有将CEUS定量参数联合诊断应用于不同BC分期的临床诊断的报道。鉴于此,为探讨CEUS定量参数联合应用能否提升对不同疾病分期的BC患者的鉴别诊断效能,本研究特选取135例BC患者为研究对象,对比CEUS定量参数单项与联合诊断BC分期的效能,以期发现更高效的BC分期诊断鉴别方法,详情如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 经医院伦理委员会批准后,选取2019年1月至2022年6月本院收治的经病理学明确诊断为BC的135例患者为研究组。

纳入标准:均符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)》^[7]中BC的诊断标准,并经穿刺活检或术后病理学检查确诊;均为女性,且年龄不低于18岁;均为首次确诊为BC;均于入院当天接受CEUS检查;患者及家属均对本研究知情同意。排除标准:合并心、肺、肾等重要脏器功能不全者;合并其他恶性

【第一作者】牛巧霞,女,主治医师,主要研究方向:超声诊断。E-mail: niuqiaoxia90@163.com

【通讯作者】牛巧霞

肿瘤者；CEUS检查前已接收过放化疗等抗肿瘤治疗者；合并严重糖尿病、高血压等疾病者；对造影剂过敏等无法进行CEUS检查的患者，存在超声检查禁忌证的患者；近一年有胸腹外科手术史的患者。另选取同时期在本院确诊为乳腺良性肿瘤的127例患者为对照组。研究组与对照组的年龄、体质质量指数(BMI)、绝经情况、病灶部位、病灶直径比较均无统计学差异($P>0.05$)，见表1。

1.2 方法

1.2.1 CEUS检测^[8] 入院当天采用Siemens s3000超声诊断仪(产自德国西门子公司)检测，设置探头频率在9~15MHz。造影剂为购自意大利Bracco公司的Sono Vue，使用前加5mL生理盐水制成悬浊液。患者仰卧，上举双臂，充分暴露乳腺，对病灶先行常规多切面观察，病灶超声图像清晰可见时，转换造影模式，经肘静脉团注2.4mL造影剂，随后迅速注射5mL生理盐水，实时观察并保存病灶区域3~5min的动态灌注过程、增强模式的影像。

1.2.2 CEUS定量参数获取 借助QLAB软件进行图像分析，选取边缘4个图像稳定的区域作为感兴趣区域(避开滋养血管与血管坏死区域)，取样直径10mm，然后取平均值，QLAB软件自动生成时间-强度曲线(TIC)，继而进行曲线拟合，获得病灶的定量参数，包括峰值强度(PI)、达峰时间(TTP)、上升支斜率、廓清时间(WOT)、曲线下面积(AUC)。

1.2.3 BC诊断、分期判断 经手术切除或超声引导下穿刺获取肿瘤标本，随后依次对标本进行4%的甲醛固定、石蜡包埋、切片、粘片与烤片、脱蜡与醇化、苏木素-伊红染色、脱水、透明与封片等处理，镜检观察，判读结果^[9]。BC临床分期按照《乳腺癌TNM分期系统(第7版)》^[10]进行分期。T1：肿瘤最大直径≤2cm，T2：2cm<肿瘤最大直径≤5cm，T3：5cm<肿瘤最大直径，T4：直接侵犯胸壁或皮肤；N0：无区域淋巴结转移，N1：同侧腋窝淋巴结有肿大，可移动，N2：同侧I、II级腋窝淋巴结转移，互相融合，与其他组织黏连，N3：同侧内乳淋巴结有转移；M0无远处转移，M1有远处转移。I期：T1N0M0；II期：T2N0M0，T1N1M0，T0N1M0，T3N0M0，T2N1M0；III期：T3N1M0，任何N2、N3，T4以及炎性乳癌；IV期：任何M1。根据病理学诊断结果，纳入研究的135例BC患者中I期33例，II期30例，III期43例，IV期29例。

1.3 观察指标

1.3.1 对比研究组与对照组患者的CEUS定量参数。

1.3.2 对比不同分期BC患者的CEUS定量参数。

1.3.3 对比I-II期与III-IV期BC患者的CEUS定量参数。

1.3.4 分析超声CEUS对BC患者I-II期与III-IV期的诊断效能，记录临界值、灵敏度、特异度、曲线下面积和95%置信区间(95%CI)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件处理统计学数据，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，使用t检验，多样本比较采用单因素方差分析；计数资料以“n(%)”表示，使用卡方检验，采用受试者工作特征(ROC)曲线分析CEUS定量参数对BC不同分期的鉴别诊断效能； $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较研究组与对照组患者的超声CEUS参数 研究组的PI、上升支斜率、WOT、AUC均高于对照组($P<0.05$)，TTP低于对照组($P<0.05$)，见表2。

2.2 比较不同分期BC患者的CEUS定量参数 I期、II期、III期、IV期BC患者的PI、上升支斜率、WOT、AUC依次升高($P<0.05$)，TTP依次降低($P<0.05$)，见表3。

2.3 对比I-II期与III-IV期BC患者的CEUS定量参数 III-IV期BC患者的PI、上升支斜率、WOT、AUC均高于I-II期BC患者($P<0.05$)，TTP低于I-II期BC患者($P<0.05$)，见表4。

2.4 CEUS参数单项及联合对BC患者I-II期与III-IV期的诊断效能 CEUS定量参数上升斜率、TTP、PI、WOT、AUC联合诊断BC患者III-IV期与I-II期的灵敏度均高于单项诊断($\chi^2=15.401$ ， $P<0.001$ ； $\chi^2=14.192$ ， $P<0.001$ ； $\chi^2=13.018$ ， $P<0.001$ ； $\chi^2=8.690$ ， $P=0.003$ ； $\chi^2=10.779$ ， $P=0.001$ ；)，曲线下面积均高于单独预测($Z=3.351$ ， $P=0.001$ ； $Z=4.090$ ， $P<0.001$ ； $Z=3.748$ ， $P<0.001$ ； $Z=3.442$ ， $P=0.001$ ； $Z=2.779$ ， $P=0.005$)，特异度均与单项诊断无统计学差异($\chi^2=1.037$ ， $P=0.309$ ； $\chi^2=0.558$ ， $P=0.455$ ； $\chi^2=0.238$ ， $P=0.626$ ； $\chi^2=0.000$ ， $P=1.000$ ； $\chi^2=0.057$ ， $P=0.811$)，见图1、表5。

表1 2组患者临床资料比较

	研究组(n=135)	对照组(n=127)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	49.42±8.91	49.83±9.15	0.367	0.714
BMI(kg/m2)	23.69±4.57	23.48±4.26	0.384	0.701
绝经情况			0.605	0.437
是	85(62.96)	74(58.27)		
否	50(37.04)	53(41.73)		
病灶部位			0.820	0.365
右侧乳腺	69(51.11)	72(56.69)		
左侧乳腺	66(48.89)	56(43.31)		
病灶直径(cm)	2.49±0.72	2.42±0.76	0.766	0.445
淋巴结转移	85			

表2 对照组与研究组CEUS定量参数比较

定量参数	对照组(127)	研究组(135)	t值	P值
PI(dB)	17.52±2.92	23.33±3.92	13.539	<0.001
TTP(s)	18.16±3.37	14.26±3.55	10.392	<0.001
上升支斜率(°)	4.25±1.32	9.49±2.64	20.125	<0.001
WOT(s)	40.28±9.81	90.35±6.87	48.082	<0.001
AUC(dB·s)	847.26±93.64	1177.59±158.98	20.331	<0.001

表3 不同分期BC患者的CEUS定量参数比较

定量参数	I期(n=33)	II期(n=30)	III期(n=43)	IV期(n=29)	F值	P值
PI(dB)	20.04±2.71	22.79±3.12①	24.38±3.49①②	26.07±3.55①②③	19.943	<0.001
TTP(s)	16.63±2.93	15.18±2.75①	13.69±3.26①②	11.46±2.99①②③	16.579	<0.001
上升支斜率(°)	7.26±2.04	8.81±2.38①	10.14±2.54①②	11.75±2.82①②③	19.003	<0.001
WOT(s)	85.71±5.27	88.67±6.02①	91.92±6.29①②	95.05±6.63①②③	13.932	<0.001
AUC(dB·s)	1010.39±128.56	1156.38±149.49①	1221.85±119.48①②	1325.42±132.67①②③	31.826	<0.001

注：与I期对比，① $P<0.05$ ；与II期对比，② $P<0.05$ ；与III期对比，③ $P<0.05$

表4 I-II期与III-IV期BC患者CEUS定量参数比较

定量参数	I-II期(n=63)	III-IV期(n=72)	t值	P值
PI(dB)	21.35±2.92	25.06±3.88	6.205	<0.001
TTP(s)	15.94±3.36	12.79±3.03	5.727	<0.001
上升支斜率(°)	8.00±2.26	10.79±2.25	7.173	<0.001
WOT(s)	87.12±5.73	93.18±6.56	5.678	<0.001
AUC(dB·s)	1079.91±136.28	1263.06±124.94	8.145	<0.001

表5 CEUS定量参数对BC患者I-II期与III-IV期的诊断效能分析

指标	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	曲线下面积	95%CI
上升斜率(°)	10.54	62.50(45/72)	88.89(56/63)	0.810	0.733~0.872
TTP(s)	13.57	63.89(46/72)	87.30(55/63)	0.753	0.671~0.823
PI(dB)	23.79	65.28(47/72)	85.71(54/63)	0.779	0.699~0.845
WOT(s)	89.88	70.83(51/72)	82.54(52/63)	0.789	0.711~0.855
AUC(dB·s)	1219.03	68.06(49/72)	84.13(53/63)	0.840	0.767~0.897
联合	—	90.28(65/72)	82.54(52/63)	0.942	0.888~0.975

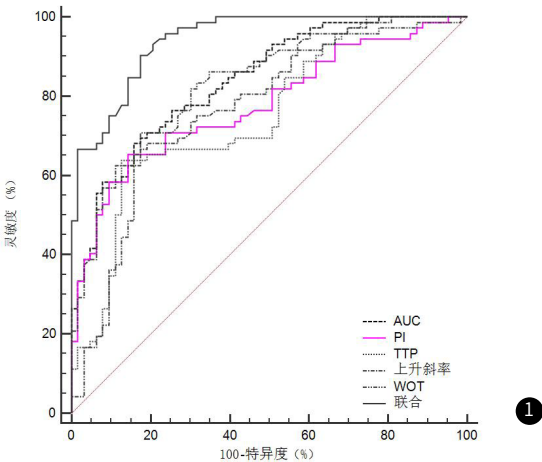


图1 CEUS定量参数对BC患者I-II期与III-IV期的诊断ROC

3 讨论

研究报道，BC的发病率在女性恶性肿瘤中占据首位，虽然近年来其致死率出现下降趋势，但晚期BC患者的预后并不理想，及早、精准的诊断BC患者的临床分期，并据此给予有效治疗尤为重要^[11]。超声诊断技术是肿瘤早期诊断、筛查的最常用手段，其中CEUS技术因其具有更高的灵敏度与准确性被广泛应用于多种癌症的临床分期诊断中，但CEUS定量参数各自单独诊断不同疾病分期的BC患者的效能并不理想^[12]，故如何提升CEUS技术对BC分期诊断效能是临床关注的重点问题之一。

本研究发现，研究组的PI、上升支斜率、WOT、AUC均高于对照组，而TTP低于对照组，表明CEUS定量参数对鉴别BC与乳腺良性肿瘤具有一定的应用价值。在CEUS技术中，常通过TIC曲线的形态变化反映病灶血管床的现状，并通过相关参数给予直观反映^[13]。相关研究报道，CEUS对直径≤2.0cm的小乳腺癌有较好的诊断价值，TIC曲线可作为其诊断小乳腺癌的依据^[14]。乳腺肿瘤是一种血管依赖性疾病，其发生形态变化之前，病灶及周边可能已经有新血管生成，肿瘤血管的数量、结构、分布等情况均会直接影响TIC曲线特征。TIC曲线的PI值最大强度地反映了进入病灶部位血管床的微气泡数总量，与病灶组织血流灌注量密切相关。相较于良性肿瘤组织而言，癌组织中血管新生速度更快，数量更多，供血更多，血流速度更快，因而造影过程中进入单位体积病变组织的造影剂更多，微气泡产生更多、灌注速度更快，因此使病灶组织的造影强度增强更显著，PI值更高^[15]。TIC曲线的上升支斜率反映造影过程中肿瘤组织血管床内造影剂流速及流量

随时间的变化，即病灶组织单位时间内造影剂的灌注强度，其值随造影剂灌注速度的加快而增大。而相对于良性肿瘤，癌组织血流量更充足，流速更快，故灌注速度更快，上升支斜率更大^[16]；另有既往研究表明^[17]，恶性肿瘤的TIC曲线多为速升缓降型，而良性肿瘤多呈现缓升速降型，即恶性肿瘤的上升支斜率高于良性肿瘤，本研究结果与既往报道一致。相较于良性肿瘤，恶性肿瘤在生长过程中，破坏了组织中大量的微细管道，并释放大量的肿瘤血管生成因子，使得新血管生成被促进，新血管数量增多，而此类血管具有管腔小、分化未成熟、壁薄等特点，易于形成动静脉瘘，而引发静脉回流障碍；同时在造影过程中，血管床灌注早期，微气泡流量大，速度快总量多，故而使得微气泡在病灶血管床滞留，导致WOT延长。AUC反映了一定时间内累及组织血管床内的造影剂总量，而恶性肿瘤组织中造影剂灌注速度更快，强度更高，持续时间更长，故AUC也更大^[18]。另恶性肿瘤峰值像素密度更高，因而达峰提前，故TTP缩短，此与恶性肿瘤“速升缓降”型TIC曲线特征一致^[19]。

另本研究发现I期、II期、III期、IV期BC患者的PI、上升支斜率、WOT、AUC依次升高，TTP依次降低，表明BC患者的CEUS参数与疾病临床分期有一定的关系，可为临床判断BC疾病分期提供指导。分析原因可能是，随着肿瘤的进展恶化，BC患者的局部新生血管的生成更加显著，病灶内的血液供给更加充裕，造影剂灌注更快、剂量更多、洗脱时间延长，累积量更大，故而PI、上

(下转第73页)

(上接第69页)

综上所述, CEUS定量参数可作为诊断粥样BC疾病分期的有效手段, 联合应用能提升对BC疾病分期的诊断效能, 此为BC患者的分期鉴别提供了更高效的手段。

- [1] 刘青, 张英, 周馨, 等. 2009—2018年北京地区单中心乳腺癌临床流行病学及病理特征回顾性分析[J]. 肿瘤, 2020, 40(6): 431-439.
- [2] Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern [J]. Br J Radiol, 2022, 95(1130): 20211033.
- [3] 郑阿梅, 王传彬, 武林松, 等. CDFI联合AFP、HSP90 α 对乳腺癌分期的诊断[J]. 现代科学仪器, 2022, 39(3): 111-115.
- [4] Yamashita Y, Shimokawa T, Ashida R, et al. Value of low-mechanical-index contrast-enhanced transabdominal ultrasound for diagnosis of pancreatic cancer: A meta-analysis[J]. Ultrasound Med Biol, 2021, 47(12): 3315-3322.
- [5] Eisenbrey JR, Gabriel H, Savsani E, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in HCC diagnosis and assessment of tumor response to locoregional therapies[J]. Abdom Radiol (NY), 2021, 46(8): 3579-3595.
- [6] 李梅, 郑绥丽, 刘楚. 超声造影TIC定量参数在乳腺癌分期早期诊断中的应用[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(3): 388-390, 394.
- [7] 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(2015版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.
- [8] 徐平, 杨敏, 刘勇, 等. C-erbB-2和Ki-67表达阳性及阴性的乳腺癌超声造影定性及定量

(收稿日期: 2023-01-25)
(校对编辑: 江丽华)