doi:10.13362/j.qlyx.201703041

超声技术在乳癌新辅助化疗疗效评估中的应用

张爱娜[1],许波[1],赵修敏[2]

(1　青岛市阜外心血管病医院超声科,山东 青岛　266034;　2　烟台市龙口荣军医院)

[摘要]　乳癌的发病率呈上升趋势,新辅助化疗已成为局部晚期乳癌的标准治疗方式。超声新技术如弹性超声、超声造影、三维超声等不仅可以实时显示肿瘤的形态学变化,而且可以提供血流灌注和周围血管等功能学信息,近年来得到了快速的发展,在乳癌新辅助化疗疗效评估中发挥越来越重要的作用。本文主要对近年来常规超声、弹性超声、超声造影以及三维超声在乳癌新辅助化疗疗效评估中的应用研究进行综述。

[关键词]　超声检查;乳腺肿瘤;化学疗法,辅助;综述

[中图分类号]　R737.9;R445.1　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1008-0341(2017)03-0376-03

乳癌是女性最常见的恶性肿瘤,美国癌症协会报道,2013 年美国约有 232 340 例新发的浸润性乳癌病人[1]。在我国的发达地区如北京、上海等地,乳癌的发病率已上升至女性恶性肿瘤的第一位,并呈递增趋势。新辅助治疗是指对于未发生远处转移的乳癌在手术之前进行的系统性全身性治疗。其中的新辅助化疗(NAC)已经成为局部晚期乳癌病人的标准治疗方式。NAC 可以使肿瘤降期,增加保乳手术成功的概率,同时可以获得肿瘤的生物学特性及对化疗药物的敏感性资料[2]。化疗时对化疗反应的早期准确评估非常重要,目前临床上常用的评估方法主要为临床评估及影像学评估。超声作为影像学评估方法具有方便、快捷、实时、无创等优点,在乳腺疾病的诊断及化疗周期的随访和评估中发挥了重要的作用。弹性超声、三维超声及超声造影等新技术的涌现,拓宽了超声的应用,使之由形态学评估向功能学评估迈进。2012 年,欧洲超声医学与生物学联合会(EFSUMB)颁布了超声造影非肝脏部分应用指南,其中明确指出了超声造影在胃肠道间质瘤、转移性肾细胞癌及乳癌等恶性肿瘤疗效评估中的应用价值[3]。本文主要对近年来常规超声、弹性超声、超声造影以及三维超声在乳癌 NAC 疗效评估中的应用研究进行综述。

1　常规超声

目前国际上常用的影像学评估标准为实体瘤疗效评估标准(RECIST),其重点在于通过观察病灶最大径的变化来预测疗效[4]。高频超声不仅可以测量乳腺包块和腋窝淋巴结的大小,还可以结合彩色多普勒超声对包块形态、内部及周边回声特点、血流信号的变化等进行描述。随着美国放射学协会乳腺影像和报告数据系统(BI-RADS)的颁布并不断更新,超声术语更加规范,超声评估有据可依[5]。国内有学者对 49 例乳癌病人 NAC 前后乳腺原发灶及腋窝淋巴结进行超声评估,结果显示化疗后有 39 例病灶体积缩小,病灶形态不规则、边界清晰者增多,囊性变、钙化灶、后方回声等均发生改变,同时血流丰富程度、分布、走行及阻力指数等均发生了显著的变化,从而肯定了超声在乳癌 NAC 疗效评估中的价值[6-7]。虽然传统的 RECIST 标准对包块的最大径测量进行了界定,但是对于边界不清及化疗后发生改变的包块的测量仍存在一定困难和主观性。就这一点来说,MRI 能更准确地显示肿瘤范围及其瘤体内部、边缘浸润的细节情况[8],因此应用更为广泛。

2　弹性超声

有文献报道,化疗早期实体肿瘤的细胞密度改变及代谢改变往往早于形态学变化[9],因此,功能学评估在乳癌 NAC 疗效评估中的作用日益受到重视。1991 年,OPHIR 等[10]首次提出了弹性成像技术,自此这一技术得到了飞速的发展,由于解剖位置及组织学特点,弹性成像技术在乳腺中的应用较为成熟,在乳腺疾病诊断方面,目前广泛应用的是罗葆明等[11]在 Itoh 5 分评分法的基础上建立的改良 5 分评分法。有研究认为,肿瘤组织微环境的改变与结缔组织的形成存在关联,而后者对组织硬度有很大的影响[12]。因此,弹性超声曾被用于评估消融治疗的效果[13]。乳癌 NAC 过程中发生肿瘤细胞坏死等改变的同时,间质也会发生水肿、玻璃样变性、纤维化及炎性细胞浸润等改变,从而导致组织硬度发生一定的改变[14]。FALOU 等[15]对 15 例晚期乳癌病人 NAC 前后弹性应变比值变化进行分析,结果显示,化疗 4 个周期后对化疗有反应包块的弹性应变比值明显下降,表明静态感兴趣区域的弹性应变比值变化可以很好地预测 NAC 的疗效。王晓芳[16]研究显示,超声弹性成像较常规超声在疗效评估方面有更高的灵敏度,指出两者结合可以更客观地预测疗效。感兴趣区域的选择、压力与压放频率、参照区的选择对超声弹性成像操作存在一定的影响,但随着剪切波弹性成像及声辐射力弹性成像等技术越来越广泛的应用,加上实时、简便、无创等优点,超声弹性成像在乳癌等恶性肿瘤 NAC 疗效评估方面存在巨大的潜力。

3　超声造影

以往的超声评估仅仅局限于化疗过程中肿瘤的形态学改变,而彩色多普勒超声对于低血流量的小血管及微血管的显示效果不佳,超声造影的出现弥补了这一缺陷。第二代超声造影剂六氟化硫的出现,开启了实时、低机械指数超声造

[收稿日期]　2017-05-12;　[修订日期]　2017-06-19
[作者简介]　张爱娜(1974-),女,主治医师。

影的新时代,通过对组织微循环灌注的显示,超声评估开始向功能学评估转变。超声造影对肿瘤疗效的评估最初主要是依靠定性分析的方法。EFSUMB 颁布的非肝脏超声造影应用指南中推荐利用定量分析软件获取肿瘤感兴趣区域灌注的时间强度曲线,并对曲线中的峰值强度、曲线下面积(AUC)等参数进行分析,认为超声造影可以用于转移性胃肠道间质瘤及其他转移性肿瘤生物治疗效果的评估(推荐级别为 A;1b)[3],而这方面的相关研究在动物实验和临床方面均取得了一定的进展。ZHOU 等[17]的动物实验研究表明,定量超声造影可以作为评估抗血管生成药物疗效的重要影像学手段。CAO 等[18]对 31 例乳癌病人 NAC 前后的超声造影进行定性分析,结果显示,超声造影测得的肿瘤最大径明显大于灰阶超声所测,通过超声造影可以更清楚地显示坏死、液化等病理改变,同时定量参数包括血流灌注、峰值强度及上升斜率等均降低,达峰时间缩短,从而认为超声造影在疗效评估方面具有潜力。FUJISAWA 等[19]研究表明,超声造影可以作为 NAC 后确定保乳手术切除边缘和预测病理完全缓解的方法。NIERMANN 等[20]通过实验得出结论,超声造影在评价血流灌注方面可以与 MRI 及 PET/CT 相媲美。HWANG 等[21]认为,超声造影较常规超声评估有显著优势,可以在毛细血管水平有效显示血流灌注情况,通过微泡载入分子抗体或抗肿瘤药物可以更好地显示肿瘤的血管生成情况,甚至可以增强抗肿瘤疗效,值得进一步研究。法国的一项针对 479 例肿瘤(包括转移性乳癌、黑色素瘤和结肠癌等)病人的多中心临床研究结果表明,治疗 1 个月时超声造影所得到的 AUC 是预测 6 个月疗效的一个有效指标[22]。虽然目前相关研究较多,但是超声造影在乳癌疗效评估方面仍然没有统一的定性定量评估指标供临床参考,超声造影在监测疗效方面的应用仍然值得进一步探讨。

4　三维超声

三维超声是在一系列二维超声图像的基础上进行重建,从而多切面、多角度地提供包块的冠状面信息、与周围组织的关系以及血管的空间分布情况。JIANG 等[23]认为,乳腺肿瘤三维超声冠状面的汇聚征和血流指数可以提供预后信息。有学者将三维超声造影技术应用于乳腺领域,通过大量研究发现三维超声造影提供了更多有关肿瘤灌注及血管的信息,有助于鉴别诊断,对乳癌的预后评估有一定的价值,其诊断效能接近动态增强 MRI,且作者认为三维超声造影可对乳癌 NAC 的疗效做出综合评价,为进一步个性化治疗方案的制定提供依据[24-25]。当然,目前三维超声及三维超声造影用于疗效评估的研究并不多,该技术能否广泛应用于临床,还值得进一步研究。

总之,超声技术不仅可以提供乳腺肿瘤形态学以及肿瘤血管方面的信息,而且可以进一步显示肿瘤及周围血管的灌注情况,提供肿瘤功能学方面信息,对行 NAC 的乳癌病人进行早期疗效评估具有重要的临床意义,值得进一步研究与应用。

[参考文献]

[1] DESANTIS C, MA J M, BRYAN L, et al. Breast cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2014,64(1):52-62.

[2] FISHER B, BRYANT J, WOLMARK N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1998,16(8):2672-2685.

[3] PISCAGLIA F, NOLSOE C, DIETRICH C F, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications[J]. Ultraschall Med, 2012,33(1):33-59.

[4] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009,45(2):228-247.

[5] LIBERMAN L, MENELL J H. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)[J]. Radiol Clin North Am, 2002,40(3):409-430.

[6] 张冬. 彩色多普勒超声在乳腺癌新辅助化疗中的应用价值[D]. 长沙:中南大学, 2008.

[7] 闵海燕,戚春建,张航,等. 多普勒超声评估乳腺癌新辅助化疗疗效的价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2011,20(8):734-735.

[8] PARTRIDGE S C, GIBBS J E, LU Y, et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival[J]. AJR Am J Roentgenol, 2005,184(6):1774-1781.

[9] TATEISHI U, MIYAKE M, NAGAOKA T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging—prospective assessment[J]. Radiology, 2012,263(1):53-63.

[10] OPHIR J, CSPEDES I, PONNEKANTI H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues[J]. Ultrason Imaging, 1991,13(2):111-134.

[11] 罗葆明,欧冰,智慧,等. 改良超声弹性成像评分标准在乳腺肿块鉴别诊断中的价值[J]. 现代临床医学生物工程学杂志, 2006,12(5):396-398.

[12] INSANA M F, PELLOT-BARAKAT C, SRIDHAR M, et al. Viscoelastic imaging of breast tumor microenvironment with ultrasound[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2004,9(4):393-404.

[13] KOLOKYTHAS O, GAUTHIER T, FERNANDEZ A T, et al. Ultrasound-based elastography: a novel approach to assess radio frequency ablation of liver masses performed with expandable ablation probes: a feasibility study[J]. J Ultrasound Med, 2008,27(6):935-946.

[14] SCHEDIN P, O'BRIEN J, RUDOLPH M, et al. Microenvironment of the involuting mammary gland mediates mammary cancer progression[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2007,12(1):71-82.

[15] FALOU O, SADEGHI-NAINI A, PREMATILAKE S, et al.

n

Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer using ultrasound elastography[J]. Transl Oncol，2013，6(1)：17-24.

[16] 王晓芳. 超声弹性成像在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的应用价值[D]. 昆明：昆明医科大学，2013.

[17] ZHOU J H，CAO L H，LIU J B，et al. Quantitative assessment of tumor blood flow in mice after treatment with different doses of an antiangiogenic agent with contrast-enhanced destruction-replenishment US[J]. Radiology，2011，259(2)：406-413.

[18] CAO X，XUE J，ZHAO B. Potential application value of contrast-enhanced ultrasound in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer[J]. Ultrasound Med Biol，2012，38(12)：2065-2071.

[19] FUJISAWA T，HIRAKATA T，YANAGITA Y，et al. The detection of pCR after PST by contrast

p