·临床研究·

常规超声联合声触诊组织成像定量技术诊断三阴性乳腺癌的价值

王 珏 陈赛君 詹锦勇 徐开颖 魏秀芝 刘亚辉 贲志飞

摘 要 目的 应用Logistic回归分析建立常规超声联合声触诊组织成像定量(VTIQ)技术诊断三阴性乳腺癌(TNBC)的模型,探讨其诊断价值。**方法** 选取我院170例乳腺癌患者,其中TNBC患者36例(TNBC组),非TNBC患者134例(non-TNBC组);应用常规超声获取两组乳腺肿块形态、边缘、边界、内部回声、微钙化、后方回声、血流情况,VTIQ获取病灶的SWV最大值、SWV平均值、SWV最小值、SWV平均值与正常乳腺组织SWV比值(SWV平均值/正常值),比较两组上述特征及参数差异;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析并比较VTIQ各参数的诊断效能;建立常规超声联合VTIQ诊断TNBC的多因素Logistic回归模型,通过ROC曲线分析该模型的诊断效能。**结果** 两组肿块形态、边缘、微钙化、后方回声,以及SWV最大值、SWV平均值、SWV最小值、SWV平均值/正常值比较差异均有统计学意义(均$P<0.01$);ROC曲线分析显示,VTIQ各参数中SWV最大值<6.98 m/s的诊断效能最高,曲线下面积为0.784。多因素Logistic回归分析显示,SWV最大值<6.98 m/s、形态规则、边缘不光整伴分叶和后方回声增强均是鉴别TNBC的独立影响因素(均$P<0.05$);建立的预测模型为:Logit(P)=3.764-1.137*SWV最大值<6.98 m/s+1.354*形态规则+1.921*边缘不光整伴分叶+1.876*后方回声增强。该模型鉴别TNBC的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为80.6%、85.7%、72.0%、87.6%,ROC曲线下面积为0.869。**结论** 常规超声联合VTIQ的Logistic回归模型对TNBC有较高的诊断效能,可为预测TNBC提供重要参考。

关键词 超声检查;声触诊组织成像定量技术;乳腺肿瘤,三阴性;Logistic回归模型

[中图法分类号]R445.1;R737.9 [文献标识码]A

Value of conventional ultrasound combined with virtual touch tissue imaging quantification technology in the diagnosis of triple negative breast cancer

WANG Jue, CHEN Saijun, ZHAN Jinyong, XU Kaiying, WEI Xiuzhi, LIU Yahui, BEN Zhifei

Department of Ultrasound, Huamei Hosptial of Ningbo, University of Chinese Academy of Sciences, Zhejiang 315010, China

ABSTRACT Objective To establish a model for the diagnosis of triple negative breast cancer(TNBC) by conventional ultrasound combined with virtual touch tissue imaging quantification(VTIQ) technology with Logistic regression model, and to explore its diagnostic value. **Methods** A total of 170 patients from our hospital were enrolled, including 36 TNBC patients (TNBC group) and 134 non-TNBC patients(non-TNBC group), the conventional ultrasound was used to obtain the morphology, edge, boundary, internal echo, microcalcification, posterior echo and blood flow of the lesions, the VTIQ was used to obtain the shear wave velocity(SWV) maximum, SWV mean, SWV minimum and the ratio of SWV mean and the SWV of normal breast tissue(SWVmean/normal), and the above characteristics and parameters between the two groups were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of VTIQ parameters. The binary Logistic regression model of conventional ultrasound combined with VTIQ for TNBC diagnosis was established, and the diagnostic

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY852);浙江省基础公益研究项目(LQ19H180003)

作者单位:315010 浙江省宁波市,中国科学院大学宁波华美医院超声科(王珏、陈赛君、詹锦勇、徐开颖、魏秀芝、贲志飞);中国科学院大学宁波华美医院科研科(刘亚辉)

通讯作者:贲志飞,Email:benzhifei@sina.com

efficiency of the model was analyzed by ROC curve. **Results** There were statistically significant differences in tumor morphology, margin, microcalcification, posterior echo, SWV maximum, SWV mean, SWV minimum and SWVmean/normal between the two groups (all $P<0.01$). The ROC curve showed that the SWV maximum<6.98 m/s had the highest diagnostic efficiency, and the area under the ROC curve was 0.784. Binary Logistic regression analysis showed that the SWV maximum<6.98 m/s, regular morphology, uneven margin with lobulation and posterior enhancement were the independent factors for TNBC identification (all $P<0.05$). The prediction model was established as follows: Logit(P)=3.764−1.137* SWV maximum<6.98 m/s+1.354*regular morphology+1.921*uneven margin with lobulation+1.876*posterior enhancement. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the model were 80.6%, 85.7%, 72.0%, 87.6%, respectively, and the area under ROC curve was 0.869. **Conclusion** Conventional ultrasound combined with VTIQ Logistic regression model has high diagnostic efficiency for TNBC, which can be used as an important reference for predicting TNBC.

KEY WORDS Ultrasonography; Virtual touch tissue imaging quantification; Breast tumor, triple negative; Logistic regression model

近年来，乳腺癌发病率逐年上升且呈年轻化趋势，严重危害广大女性的身体健康。随着乳腺癌筛查技术的发展，乳腺癌的检出率虽然明显增高，但晚期患者的长期生存率仍不佳，故乳腺癌的生物学指标越来越受到关注。三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer，TNBC）是特指在免疫组化检测中ER、PR、HER-2表达均为阴性的一种特殊类型的乳腺癌，其好发于年轻女性，具有高侵袭性、高复发率、高病死率及对内分泌治疗和靶向治疗均不敏感的特点[1]，但其对术前新辅助化疗较为敏感，因此早期鉴别TNBC对制定合理的治疗方案尤为重要。声触诊组织成像定量（virtual touch tissue imaging quantification，VTIQ）技术是近年兴起的超声新技术，其利用短周期脉冲声压在组织内部产生局部位移，能较准确地检测病灶的横向剪切波的速度，已成为诊断乳腺癌的重要超声辅助手段[1]。本研究通过多因素Logistic回归分析构建常规超声联合VTIQ技术诊断三阴性乳腺癌的预测模型，旨在为临床制定更合理的治疗方案提供参考。

资料与方法

一、研究对象

选取2017年9月至2019年9月我院经手术病理确诊的乳腺癌女性患者170例，年龄24~84岁，平均（52.23±10.91）岁；肿块最大径0.67~5.25 cm，平均（2.36±1.06）cm。其中TNBC患者36例（TNBC组），平均年龄（51.88±12.32）岁，肿块平均最大径（2.60±1.21）cm；非TNBC患者134例（non-TNBC组），平均年龄（52.32±10.54）岁，肿块平均最大径（2.30±1.01）cm。两组年龄、肿块最大径比较差异均无统计学意义。纳入标准：①双侧乳腺均同时接受常规超声及VTIQ检查；②所有患者为单发病灶，或多发病灶中仅其中一个确诊为恶性；③所有病灶检查前未进行放化疗及内分泌治疗。排除标准：①超声、病理及免疫组化检查资料不齐全者；②肿块以囊性成分为主；③病灶内存在大片钙化；④病灶最大径≥8 cm；⑤多发性或弥漫性乳腺癌。本研究经我院医学伦理委员会批准，所有患者术前均签署知情同意书。

二、仪器与方法

使用西门子Acuson S 3000彩色多普勒超声诊断仪，9L4探头，频率4~9 MHz；配备VTIQ成像软件。患者取仰卧位或对侧后斜卧位，并将手臂上抬，先行常规超声观察乳腺肿块形态、边缘、边界、内部回声、微钙化、后方回声、血流情况等特征；然后在乳腺肿块最大切面进行VTIQ检查，先观察图像质量控制模式，如目标区域为均匀绿色或少许黄色，则在速度成像模式下于病灶内随机测量4~6次剪切波速度（SWV），测得肿块的SWV最大值、平均值、最小值，同时在远离肿块周边获取正常乳腺组织的SWV值，计算肿块SWV平均值与正常乳腺组织SWV比值（SWV平均值/正常值）；均重复测量2~3次取其均值。

三、统计学处理

应用SPSS 21.0统计软件，计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用单因素方差分析，两两比较行t检验。绘制受试者工作特征（ROC）曲线分析VTIQ各参数诊断TNBC的效能。对单因素分析筛选差异有统计学意义的常规超声特征及VTIQ中诊断效能最高的参数行多因素Logistic分析，并建立预测模型；绘制ROC曲线分析该预测模型的诊断效能。$P<0.05$为差异有统计学意义。

结　果

一、两组常规超声特征比较

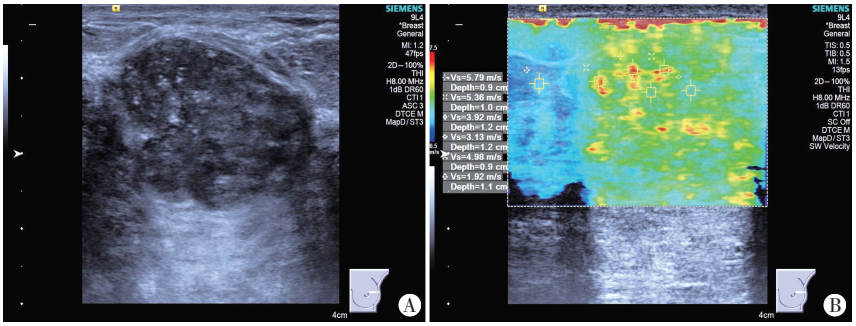
两组肿块形态、边缘、微钙化、后方回声比较差异均有统计学意义(均P<0.05)。见表1和图1,2。

二、两组VTIQ各参数比较

两组SWV最大值、SWV平均值、SWV最小值、SWV平均值/正常值比较差异均有统计学意义(均P<0.01)。见表2和图1,2。SWV最大值、SWV平均值、SWV最小值及SWV平均值/正常值鉴别TNBC的曲线下面积分别为0.784、0.766、0.703、0.751,其中SWV最大值的诊断效能最佳,当SWV最大值<6.98 m/s时诊断敏感性为73.1%,特异性为83.3%。见图3。

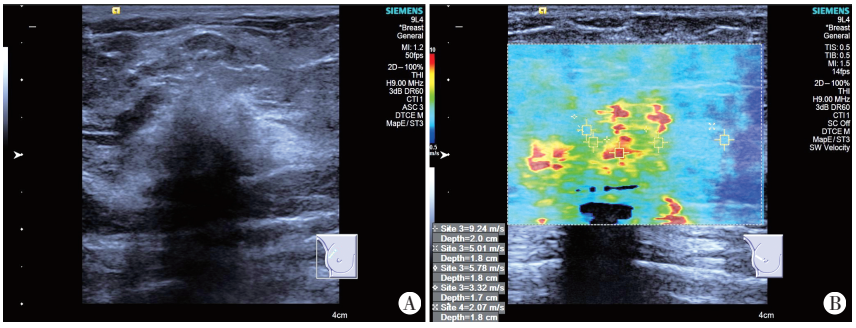
表1　两组常规超声特征比较　例

组别	形态		边缘			边界		内部回声			微钙化		后方回声			血流信号	
	规则	不规则	光滑	不光整伴分叶	成角/毛刺	清晰	模糊	低回声	极低回声	混合回声	无	有	无变化	增强	衰减	0~Ⅱ级	Ⅱ~Ⅲ级
TNBC组(36)	22	14	5	22	9	18	18	20	6	10	23	13	11	18	7	16	20
non-TNBC组(134)	47	87	30	47	57	48	86	90	11	33	60	74	52	13	69	62	72
χ^2值	7.977		7.983			2.402		2.732			4.149		32.312			0.038	
P值	0.005		0.018			0.121		0.255			0.042		<0.001			0.845	



A:常规超声示肿块形态尚规则,边缘不光整伴分叶,后方回声增强;B:VTIQ示SWV最大值为5.79 m/s

图1　TNBC组常规超声及VTIQ图



A:常规超声示肿块形态不规则,边缘成角,后方回声衰减;B:VTIQ示SWV最大值为9.24 m/s

图2　non-TNBC组常规超声及VTIQ图

表2　两组VTIQ各参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	SWV最大值(m/s)	SWV平均值(m/s)	SWV最小值(m/s)	SWV平均值/正常值
TNBC组	6.21±0.94	4.76±0.89	3.59±1.08	3.23±1.08
non-TNBC组	7.36±1.07	5.75±1.10	4.39±1.07	4.52±1.47
t值	-5.81	-4.97	-4.02	-5.80
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

SWV:剪切波速度

三、预测模型的建立及其鉴别TNBC的诊断效能

将单因素分析中差异有统计学意义的4种常规超声特征及SWV最大值纳入多因素Logistic回归分析,结果显示,SWV最大值<6.98 m/s、形态规则、边缘不光整伴分叶和后方回声增强均是鉴别TNBC的独立影响因素(OR=0.321、3.874、6.828、6.525)。建立的预测模型为:Logit(P)=3.764-1.137*SWV最大值<6.98 m/s+1.354*形态规则+1.921*边缘不光整伴分叶+1.876*后方回声增强。ROC曲线分析显示,该预测模型鉴别TNBC的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为80.6%、85.7%、72.0%、87.6%,曲线下面积为0.869。

讨　论

TNBC是乳腺癌中预后较差的一类,其病理分化程度低,侵袭性和转移率高,且对内分泌和靶向药物治疗敏感度欠佳。研究[2-3]表明新辅助化疗可缩小TNBC原发肿瘤的体积,降低其分期,改善患者的预后,故术前早期诊断对于TNBC患者治疗方案的选择及预后预测具有重要意义。

本研究对常规超声特征行单因素分析显示,病灶形态、边缘、微钙化、后方回声对鉴别TNBC有临床价

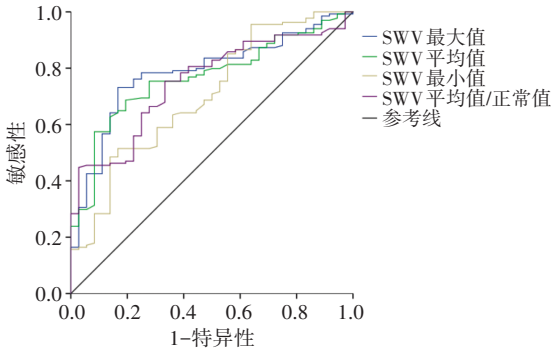


图3　VTIQ各参数鉴别TNBC的ROC曲线图

值。TNBC病灶形态规则、边缘成角/毛刺少可能与TNBC肿瘤细胞生长方式有关。有学者[4-5]认为肿块形态规则是因为TNBC生长迅速导致其尚未产生癌周反应，也可能与其边缘呈膨胀性生长方式有关，本研究结果与之相符。研究[5]表明，TNBC病灶边缘成角/毛刺较少是因为其主要造成Cooper韧带的移位（而非破坏），对周边组织呈“推挤式”或“膨胀性”生长。本研究结果显示TNBC内部微钙化较少见，与刘瑾瑾等[1]、魏晏平等[6]研究结果一致，但也有文献[7]报道TNBC与非TNBC微钙化方面比较差异无统计学意义，这可能是因为超声对部分微钙化的显示欠佳，检出重复性较差。本研究结果显示TNBC后方回声以增强为主，分析原因为TNBC内部易出现坏死、液化、淋巴细胞浸润，再加上其为富细胞、少纤维组织的肿瘤，当病灶较均一时，反射较少，后方回声衰减较轻。

TNBC常规超声多表现为形态规则、边缘不光整伴分叶、后方回声增强等，与部分乳腺良性肿块（不典型的纤维腺瘤、腺病等）难以鉴别。在常规超声基础上结合超声弹性成像综合分析有助于减少TNBC的误诊。VTIQ技术是新一代弹性成像技术，具有客观、可重复性较好、受操作者影响较小等优点，已被广泛应用于乳腺癌的筛查。本研究结果显示，TNBC组SWV最大值、SWV平均值、SWV最小值、SWV平均值/正常值均小于non-TNBC组（均$P<0.05$）；且SWV最大值<6.98 m/s的诊断效能最高，与刘瑾瑾等[1]研究结果一致。研究[8]表明ER、PR的阳性表达与乳腺癌内部的微钙化形成呈显著正相关，而微钙化是导致病灶硬度增加的重要因素。HER-2过表达时原癌基因激活，导致肿块向腺体外浸润范围增大，最终引起肿块周围胶原结缔组织的增生和聚集，胶原组织的增加在肿块的硬度变化上发挥了关键作用[8-9]，TNBC患者ER、PR、HER-2均为阴性，故肿块硬度较低。另外，TNBC生长速度快，影像学上易呈现良性肿块的特征，诊断时常已处于晚期，肿瘤内部出现出血、液化、坏死等表现亦可导致其硬度减低。

由于TNBC与非TNBC的超声表现存在一定的交叉重叠性，目前多以检查者的主观经验定性分析为主，尚无统一的定量预测方法。本研究对两者进行多因素Logistic回归分析，成功筛选出差异有统计学意义的超声参数，即SWV最大值<6.98 m/s、形态规则、边缘不光整伴分叶和后方回声增强，并建立了回归模型，该模型的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为80.6%、85.7%、72.0%、87.6%，曲线下面积为0.869，表明该预测模型对TNBC有较高的鉴别诊断效能。

本研究的局限性：①未考虑肿瘤的病理类型、组织学分级、临床分期等因素对结果的影响，需进一步细化分组研究；②由于VTIQ对较大病灶采用多组随机然后取平均值的测量方法，测量位置不同可能导致测值有差异；③样本量小；后期需扩大样本量进一步完善。

综上所述，SWV最大值<6.98 m/s、形态规则、边缘不光整伴分叶和后方回声增强是TNBC的独立预测因素；常规超声联合VTIQ参数建立的Logistic回归模型对TNBC有较高的诊断效能，可为预测TNBC提供重要参考。

参考文献

[1] 刘瑾瑾，王鸿凤，崔浩，等. 常规超声及剪切波弹性成像在三阴性乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 中华超声影像学杂志，2018，27(11)：968-972.

[2] 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(2017年版)[J]. 中国癌症杂志，2017，27(9)：695-759.

[3] Li Z, Tian J, Wang X, et al. Differences in multi-modal ultrasound imaging between triple negative and non-triple negative breast cancer[J]. Ultrasound Med Biol, 2016, 42(4): 882-890.

[4] 李菲. 三阴性乳腺癌常规超声及声触诊组织成像定量剪切波弹性成像特征[D]. 济南：山东大学，2019.

[5] Wojcinski S, Soliman AA, Schmidt J, et al. Sonographic features of triple-negative and non-triple-negative breast cancer[J]. J Ultrasound Med, 2012, 31(10): 1531-1541.

[6] 魏晏平，李智贤，曾健，等. 常规超声结合弹性成像对三阴性乳腺癌的诊断价值[J]. 中国超声医学杂志，2012，28(6)：508-510.

[7] Choi YJ, Seong MH, Choi SH, et al. Ultrasound and clinicopathological characteristics of triple receptor-negative breast cancers[J]. J Breast Cancer, 2011, 14(2): 119-123.

[8] 张微微. 乳腺癌剪切波弹性成像定量参数Emax与临床病理因素关系的研究[D]. 广州：南方医科大学，2019.

[9] Marangon I, Silva AA, Guilbert T, et al. Tumor stiffening, a key determinant of tumor progression, is reversed by nanomaterial-induced photothermal therapy[J]. Theranostics, 2017, 7(2): 329-343.

（收稿日期：2021-10-04）