

基于多模态超声参数的列线图预测乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结病理完全缓解的价值

葛红军 张子宁 周菊英 朱莉华 陆琳

摘要 目的 基于多模态超声定量参数构建预测乳腺癌新辅助化疗(NAC)后腋窝淋巴结病理完全缓解(pCR)的列线图模型,探讨其临床应用价值。**方法** 选取在我院行NAC的乳腺癌患者150例,依据腋窝淋巴结是否pCR分为pCR组43例和非pCR组107例,比较两组二维超声、弹性成像和超声造影检查结果的差异。应用多因素二元Logistic回归分析筛选乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的独立影响因素,并构建列线图模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析模型的预测效能;采用校准曲线评价模型的拟合优度;临床决策曲线分析模型的临床适用性。**结果** pCR组阻力指数(RI)、收缩期峰值流速(PHV)、搏动指数(PI)、AUC、最大径变化率均大于非pCR组,病灶最大径和弹性评分均小于非pCR组,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。多因素二元Logistic回归分析显示,RI是乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的独立保护因素($P<0.05$),弹性评分是独立危险因素($P<0.05$)。以RI和弹性评分构建预测乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的列线图模型,ROC曲线分析显示,该模型预测乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的曲线下面积为0.930(95%可信区间:0.863~1.000);校准曲线显示模型拟合度较好($\chi^2=6.966, P=0.540$);临床决策曲线显示模型具有较好的临床适用性。**结论** 基于多模态超声定量参数构建的列线图模型在预测乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR中具有较好的临床应用价值。

关键词 超声检查;造影剂;弹性成像;乳腺癌;腋窝淋巴结;新辅助化疗;病理完全缓解;列线图
[中图分类号]R445.1;R737.9 [文献标识码]A

Value of nomogram based on multimodal ultrasound parameters in predicting axillary lymph node pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

GE Hongjun, ZHANG Zining, ZHOU Juying, ZHU Lihua, LU Lin

Department of Ultrasound Medicine, Jiangyin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu 214400, China

ABSTRACT Objective To establish a nomogram model based on multimodal ultrasound quantitative parameters in predicting axillary lymph node pathological complete remission (pCR) after neoadjuvant chemotherapy (NAC) for breast cancer, and to explore its clinical application value. **Methods** A total of 150 breast cancer patients who underwent NAC in our hospital were selected and divided into pCR group ($n=43$) and non-pCR group ($n=107$) according to whether axillary lymph nodes were pCR or not. The differences in the results of two-dimensional ultrasound, elastography and contrast-enhanced ultrasound were compared between the two groups. Multivariate binary Logistic regression analysis was used to screen the independent influencing factors of axillary lymph node pCR after NAC in breast cancer patients, and the nomogram was established. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive efficacy of the model. Calibration curve was used to evaluate the goodness of fit of the model, and the clinical decision curve was used to analyze the clinical applicability of model. **Results** The resistance index (RI), systolic peak flow velocity (PSV), pulsation index (PI), area under the curve (AUC) and the change rate of maximum diameter in pCR group were significantly higher than those in non-pCR group, and the lesion maximum diameter and elasticity score in pCR group were significantly lower than those in non-pCR group, with statistical significances (all $P<0.05$).

基金项目:无锡市卫生健康委科研项目(Z202203)

作者单位:214400 江苏省江阴市中医医院 南京中医药大学江阴附属医院超声医学科

通讯作者:陆琳, Email: 93418255@qq.com

Multivariate binary Logistic regression analysis showed that RI was an independent protective factor for axillary lymph node pCR after NAC in breast cancer patients ($P < 0.05$), and elasticity score was an independent risk factor ($P < 0.05$). RI and elasticity score were used to establish a nomogram model for predicting axillary lymph node pCR after NAC in breast cancer patients. ROC curve analysis showed that the area under the curve of the model for predicting axillary lymph node pCR after NAC in breast cancer patients was 0.930 (95% confidence interval: 0.863~1.000). Calibration curve showed a good fitting of the model ($\chi^2 = 6.966, P = 0.540$). The clinical decision curve showed that the model has good clinical applicability. **Conclusion** The nomogram model based on multimodal ultrasound quantitative parameters has good clinical application value in predicting axillary pCR after NAC in breast cancer patients.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Elastography; Breast cancer; Axillary lymph nodes; Neoadjuvant chemotherapy; Pathological complete remission; Nomogram

近年来乳腺癌的发病率逐年上升, 目前已成为威胁女性健康的重要问题之一。乳腺癌的早期治疗对提高治愈率和患者生存率均有重要意义。新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 是指在手术前对患者使用化疗药物进行治疗的一种方法, NAC 能缩小病灶体积, 减少淋巴结转移的发生风险。NAC 后部分患者的腋窝淋巴结病理会得到完全缓解^[1]。如何准确预测 NAC 后腋窝淋巴结病理完全缓解 (pathological complete remission, pCR) 仍是一个具有挑战性的问题。超声已广泛应用于乳腺癌的诊断和治疗中, 虽然高分辨率超声能检出大部分乳腺病变, 但对于部分微小病变, 如最大径 < 1 cm 的病灶, 超声的诊断敏感性可能降低。二维超声、弹性成像、超声造影均可从不同角度评估肿瘤组织的生物学和代谢特征, 以逐步实现肿瘤的个体化治疗^[2]。本研究基于多模态超声定量参数构建预测乳腺癌 NAC 后腋窝淋巴结 pCR 的列线图模型, 并探讨其临床应用价值, 旨在为乳腺癌的诊断和治疗提供参考。

资料与方法

一、研究对象

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在我院行 NAC 的女性乳腺癌患者 150 例, 年龄 31~72 岁, 平均 (51.61±10.10) 岁; 依据腋窝淋巴结是否 pCR 分为 pCR 组 43 例和非 pCR 组 107 例 (pCR 定义为乳腺原发灶和腋窝淋巴结手术标本中无浸润性癌细胞残留, NAC 后腋窝淋巴结清扫标本中至少存在 1 个完全缓解的阴性淋巴结^[3])。纳入标准: ①均经病理确诊; ②年龄 > 18 岁; ③接受 ≥ 4 个周期 NAC, 并行腋窝淋巴结清扫术; ④均为单发病灶; ⑤临床资料完整。排除标准: ①其他恶性肿瘤史; ②双侧乳腺癌, 以及单侧多灶乳腺癌; ③病灶超过探头扫描范围; ④既往接受化疗和大面积放疗。本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有患者均

知情同意。

二、仪器与方法

1. 仪器与试剂: 使用 Philips EPIQ 5、GE Logiq E 9 及西门子 Acuson Oxana 2 彩色多普勒超声诊断仪, 线阵探头, 频率 4~15 MHz。造影剂使用 SonoVue (意大利博莱科公司)。

2. 方法: 患者取仰卧位, 充分暴露乳腺, 先使用二维超声行多角度扫查, 主要观察乳腺结构、层次、有无肿块或异常回声、腋窝淋巴结情况, 测量病灶最大径、阻力指数 (RI)、收缩期峰值流速 (PSV), 计算病灶最大径变化率, 公式为: (治疗前病灶最大径 - 治疗后病灶最大径) / 治疗前病灶最大径 $\times 100\%$ 。然后行超声弹性成像, 将感兴趣区设置为合适大小, 采用静态加压法, 测量病灶及周围正常组织硬度, 获取病灶弹性评分; 弹性评分参考罗葆明等^[4]提出的方法, 具体为: 1 分, 病灶均为绿色; 2 分, 病灶以绿色为主, 掺杂少许蓝色; 3 分, 病灶内绿色与蓝色占比相同; 4 分, 病灶以蓝色为主, 伴少许绿色; 5 分, 病灶均为蓝色。最后行超声造影, 选择病灶最佳显示切面 (包括整个病灶及部分周围正常组织), 经肘静脉团注配制好的造影剂混悬液 2.4 ml, 尾随 5.0 ml 生理盐水冲管, 观察病灶增强模式、增强时间和消退时间, 使用仪器自带软件分析, 勾画与周围正常组织对比明显的病灶区域为感兴趣区, 绘制时间-强度曲线, 获取峰值强度 (PI) 和曲线下面积 (AUC)。以上操作均由同一具有 5 年以上工作经验的超声医师完成。

三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。应用多因素二元 Logistic 回归分析筛选乳腺癌患者 NAC 后腋窝淋巴结 pCR 的独立影响因素并构建列线图模型。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析模型的预测效能; 采用校准曲线评价模型的拟合优度, 并进行 Hosmer-Lemeshow 检验; 临床决策曲线分析模型

的临床适用性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组多模态超声定量参数比较

pCR组RI、PSV、PI、AUC、最大径变化率均大于非pCR组,淋巴结大小和弹性评分均小于非pCR组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。见表1和图1,2。

二、乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的多因素二元Logistic回归分析

多因素二元Logistic回归分析显示,RI是乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的独立保护因素($P < 0.05$),弹性评分是独立危险因素($P < 0.001$)。见表2。

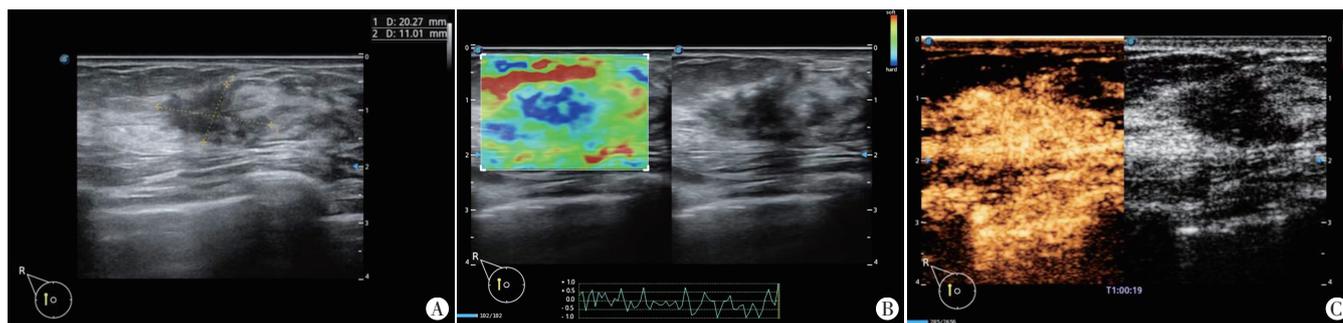
三、乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的列线图模型构建及验证

以RI和弹性评分构建预测乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的列线图模型,见图3。ROC曲线分析显示,列线图模型预测乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的曲线下面积为0.930(95%可信区间:0.863~

表1 两组多模态超声定量参数比较($\bar{x} \pm s$)

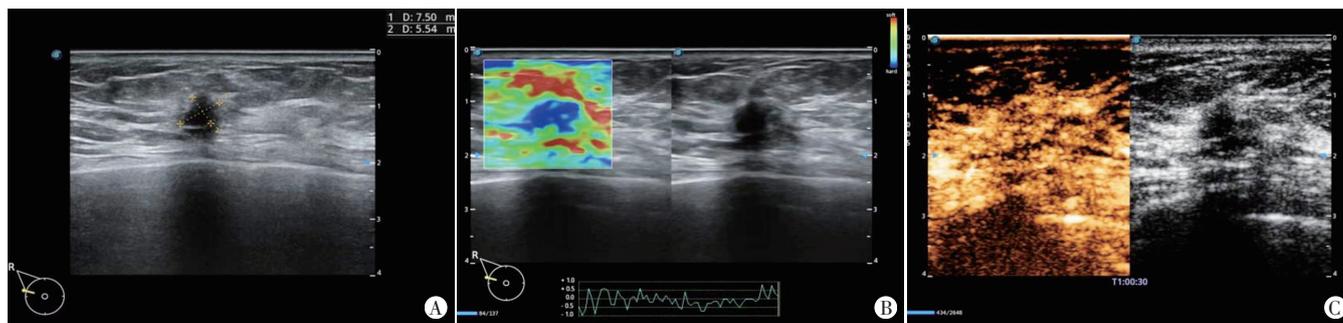
组别	病灶最大径(mm)	RI	PSV(cm/s)	最大径变化率(%)	PI(dB)	AUC(dB·s)	弹性评分(分)
pCR组	6.02±1.68	0.53±0.19	8.74±2.62	45±15	39.22±12.54	4.67±1.63	2.60±0.73
非pCR组	8.66±4.28	0.31±0.08	5.65±1.62	27±8	24.93±8.03	3.60±1.11	3.50±0.57
t值	3.919	10.006	7.983	15.335	8.305	-4.650	-6.360
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

RI:阻力指数;PSV:收缩期峰值流速;PI:峰值强度;AUC:曲线下面积



A:二维超声示病灶大小20.27 mm×11.01 mm;B:弹性成像示病灶弹性评分5分;C:超声造影示PI为22.54 dB,AUC为3.13 dB·s

图1 非pCR组患者声像图



A:二维超声示病灶大小7.50 mm×5.54 mm;B:弹性成像示病灶弹性评分5分;C:超声造影示PI为32.67 dB,AUC为4.96 dB·s

图2 pCR组患者声像图

表2 乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的多因素二元Logistic回归分析

变量	β 值	S.E.值	Wald χ^2 值	P值	OR值(95%可信区间)
病灶最大径	0.263	0.172	2.325	0.127	1.300(0.928~1.822)
RI	-7.041	3.368	4.369	0.037	0.001(0.000~0.645)
PSV	-0.326	0.219	2.222	0.136	0.722(0.470~1.108)
PI	-0.027	0.042	0.421	0.517	0.973(0.897~1.056)
AUC	-0.046	0.053	0.753	0.386	1.047(0.944~1.162)
最大径变化率	-6.685	4.199	2.535	0.111	0.001(0.000~4.688)
弹性评分	2.084	0.557	14.002	<0.001	8.040(2.698~23.957)
常数项	0.738	2.336	0.100	0.752	2.091(-)

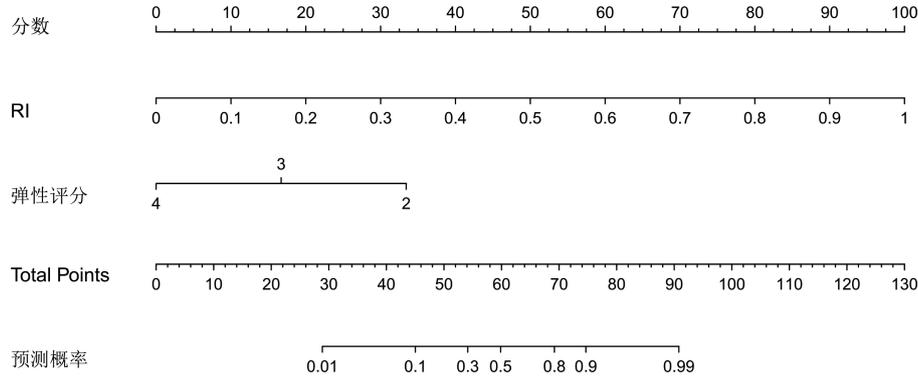


图3 预测乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的列线图模型

1.000); 校准曲线显示模型拟合度较好 ($\chi^2=6.966$, $P=0.540$); 临床决策曲线显示模型具有较好的临床适用性。见图4~6。

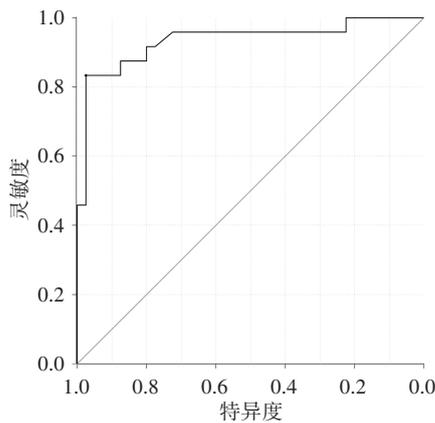


图4 列线图模型预测乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的ROC曲线图

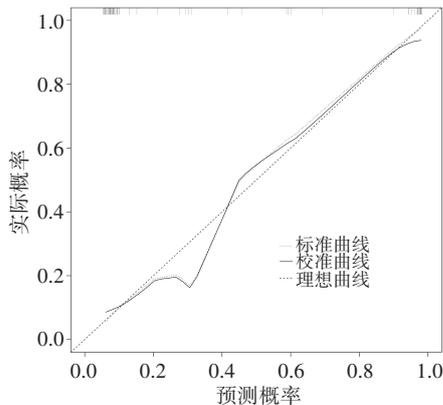


图5 列线图模型预测乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的校准曲线图

讨 论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 患病风险会随年龄增加而增高^[5]。此外, 家族性乳腺癌病史、早始经、晚绝经、未生育或首次妊娠年龄大、长期口服避孕药等因素均会增加女性患乳腺癌的风险。早期准确诊断并尽早治疗有助于改善患者预后, 提高患者生存质量。NAC是在术前对患者进行化疗, 目的是缩小

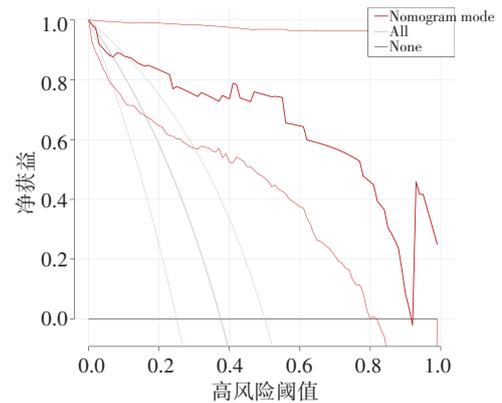


图6 列线图模型预测乳腺癌患者NAC后腋窝淋巴结pCR的临床决策曲线图

病灶体积, 减少淋巴结转移的发生风险, 部分病灶甚至可以达到完全消失的效果。NAC后仍有近半数的患者腋窝淋巴结未完全缓解或未缓解^[6]。目前临床预测NAC后腋窝淋巴结pCR的准确率不高。基于多模态超声定量参数的预测方法是指利用多种超声成像技术获取乳腺癌患者的相关数据, 运用数据分析和机器学习等方法建立模型, 以预测患者NAC后腋窝淋巴结pCR。本研究旨在探讨基于多模态超声定量参数的列线图模型预测乳腺癌NAC后腋窝淋巴结pCR的临床应用价值。

苏彤等^[7]研究发现, 基于多模态超声建立的多因素回归模型能够准确评估NAC疗效, 提高诊断符合率。刘芙芸等^[8]研究表明, 多模态超声特征可以有效预测NAC患者术后病理缓解程度, 能为临床制定治疗方案提供参考依据。本研究结果显示, pCR组与非pCR组病灶最大径、RI、PSV、最大径变化率、PI、AUC及弹性评分比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。分析原因为NAC期间, 肿瘤血管内流动情况可能会发生变化^[9-10], 腋窝淋巴结pCR患者的肿瘤血供也会受到明显影响^[11], 且肿瘤微血管密度、管腔内壁面积及管腔直径均会发生相应改变, 故腋窝淋巴结pCR患者

RI、PSV、最大径变化率和 PI 均相对较高, AUC 相对较低说明血管内血流速度更快、压力更大, 这使得化疗药物更容易被输送至肿瘤灶, 从而提高治疗效果^[12]。反之, 对于非 pCR 患者而言, 肿瘤血管内流动情况可能未受到明显影响, 因此其 RI、PSV、最大径变化率和 PI 均相对较低, AUC 相对较高, 提示化疗药物输送至肿瘤灶的可能性降低, 治疗效果可能会受到影响^[13]。

影响 NAC 治疗效果的因素较多, 本研究多因素二元 Logistic 回归分析显示, RI 是乳腺癌患者 NAC 后腋窝淋巴结 pCR 的独立保护因素 ($P < 0.05$), 弹性评分是独立危险因素 ($P < 0.001$), 提示 NAC 后若患者腋窝组织 RI 较高, 则其达到 pCR 的可能性会增加; 若腋窝组织弹性评分较高^[14], 则其达到 pCR 的可能性会降低。RI 是反映血管阻力的参数, 乳腺癌患者 NAC 后若腋窝淋巴结血管阻力增加, 即 RI 升高, 意味着化疗药物在淋巴结内的分布减少, 有助于减少化疗药物对腋窝淋巴结的损害, 从而对其产生保护作用^[15]。另外, 弹性评分较高通常提示组织比较紧密且有较好的血液供应, 这可能使肿瘤细胞更易得到有效治疗^[16], 提高腋窝淋巴结达到 pCR 的概率。

列线图模型可以纳入患者的多个临床病理特征, 通过可视化的图形展示, 预测个体化的疾病风险和预后情况, 有助于临床制定精准的治疗方案。构建乳腺癌 NAC 后腋窝淋巴结 pCR 的风险预测模型有助于临床医师更好地了解患者预后情况和 NAC 治疗效果, 从而选择最佳的治疗方案^[17]。本研究 ROC 曲线分析显示, 列线图模型预测乳腺癌患者 NAC 后腋窝淋巴结 pCR 的曲线下面积为 0.930 (95% 可信区间: 0.863~1.000); 校准曲线显示模型拟合度较好 ($\chi^2 = 6.966$, $P = 0.540$), 表明该模型预测乳腺癌患者 NAC 后腋窝淋巴结 pCR 具有较高的准确性和可靠性, 有助于临床选择最佳的治疗方案, 提高治疗效果。

综上所述, 基于多模态超声定量参数构建的列线图模型预测乳腺癌患者 NAC 后腋窝淋巴结 pCR 具有较好的临床应用价值。但本研究参数的获取与患者受检体位、状态等有关, 今后应针对模型的可重复性和准确性在实际应用中进一步验证, 并进行相关外部验证。

参考文献

[1] 刘晨, 陈小波, 黄晓媚, 等. 基于 MRI 影像组学预测乳腺癌新辅助

- 化疗后肿瘤退缩模式的研究[J]. 磁共振成像, 2023, 14(3): 28-35.
- [2] 黄能为, 单华静, 易茂林, 等. 术后内分泌治疗乳腺癌患者脂肪肝发生列线图预测模型的构建及验证[J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(12): 886-891.
- [3] Luo N, Wen Y, Zou Q, et al. Construction and validation of a risk prediction model for clinical axillary lymph node metastasis in T1-2 breast cancer[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 687.
- [4] 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杂志, 2006, 12(5): 396-398.
- [5] 杨建国, 杨红利, 王乐. 缺氧诱导因子 1 α 联合 c-myc 预测三阴性乳腺癌病人术后生存[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(12): 1172-1175.
- [6] Glaeser A, Sinn HP, Garcia-Etienne C, et al. Heterogeneous responses of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy are common and depend on breast cancer subtype[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(13): 4381-4389.
- [7] 苏彤, 赵燕妹, 张玲, 等. 多模态超声评估乳腺癌新辅助化疗的价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(3): 414-417.
- [8] 刘芙芸, 赵丽丽, 刘富霞, 等. 多模态超声特征与乳腺癌新辅助化疗患者术后病理缓解程度及 BCL-2 表达的相关性[J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(5): 483-487.
- [9] Borsoi L, Ciani O, Fornarini G, et al. Direct healthcare costs of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Italy[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2023, 39(1): 2.
- [10] 李健, 王颜, 刘飞, 等. 基于代谢相关基因的乳腺癌预后预测模型的建立和验证[J]. 国际外科学杂志, 2022, 49(10): 684-689.
- [11] 钱嘉惠, 杨成城, 温彬宇, 等. 基于 TCGA 数据库分析三阴性乳腺癌预后与铁死亡相关 lncRNA 的关系[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(5): 411-418.
- [12] Dogan Z, Iribas A, Paksoy N, et al. Outcomes and prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(6 suppl): 289-289.
- [13] 谢新美, 吴斯敏, 黄道安, 等. 构建个体化预测乳腺癌患者术后医院感染的 Nomogram 模型[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2022, 36(4): 313-317.
- [14] 马珊珊, 范静婧, 王一凡, 等. 三阴性乳腺癌预后因素分析及预测模型构建[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(15): 1099-1105.
- [15] Terada K, Kawashima H, Yoneda N, et al. Predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer using the similarity of quantitative dual-energy CT parameters between the primary lesion and axillary lymph node[J]. Jpn J Radiol, 2022, 40(12): 1272-1281.
- [16] 徐小莉, 何建坤, 刘俊英, 等. 乳腺癌新辅助治疗病理完全缓解的 Magee 方程预估[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(15): 1106-1114.
- [17] 贺士卿, 李皖皖, 董书晴, 等. 基于数据库构建乳腺癌焦亡相关基因的预后风险模型[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(8): 34-43.

(收稿日期: 2023-05-10)