

# 声触诊组织量化成像联合超声造影预测 T<sub>1</sub> 期乳腺癌腋窝淋巴结转移负荷的临床价值

陈庆庆 傅晓红 胡姣姣 余小情 余炜佳 沈 燕

**摘要** 目的 探讨声触诊组织量化成像(VTIQ)联合超声造影(CEUS)预测 T<sub>1</sub> 期乳腺癌腋窝淋巴结转移(ALNM)负荷的临床价值并构建列线图,为临床个性化诊疗提供参考。方法 选取我院经病理证实的 167 例 T<sub>1</sub> 期乳腺癌患者,共 175 个肿块,依据美国外科医师学会肿瘤学组(ACOSOG)Z0011 试验结果分为高负荷组(>2 个 ALNM)20 个,低负荷组(≤2 个 ALNM)155 个,应用 VTIQ 获取剪切波速度最大值、最小值、平均值(SWV<sub>max</sub>、SWV<sub>min</sub>、SWV<sub>mean</sub>)及弹性成像(EI)评分,CEUS 获取达峰时间(TTP)、达峰强度(PI)、增强强度、增强模式、增强后范围变化、有无穿支血管征或充盈缺损征,比较两组上述参数及图像特征的差异。通过单因素、多因素 Logistic 回归分析筛选 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 负荷的独立预测因素,以此构建列线图模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估模型的区分度,同时进行 Bootstrap1000 次抽样验证;绘制校准曲线评估模型的校准度,采用 Hosmer-Lemeshow 检验评估模型的拟合度;绘制临床决策曲线评估模型的临床适用性。结果 VTIQ 检查结果显示,高负荷组 SWV<sub>max</sub>、SWV<sub>min</sub>、SWV<sub>mean</sub> 及 EI 评分≥4 分占比均较低负荷组高,差异均有统计学意义(均 P<0.05)。CEUS 检查结果显示,与低负荷组比较,高负荷组 PI 更大,TTP 更短,高增强、增强后范围增大≥20%、充盈缺损征及穿支血管征占比均更高,差异均有统计学意义(均 P<0.05);两组增强模式比较差异无统计学意义。单因素 Logistic 回归分析显示,SWV<sub>max</sub>、SWV<sub>min</sub>、SWV<sub>mean</sub>、EI 评分、TTP、PI、增强强度、增强后范围变化、穿支血管征及充盈缺损征均为 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 负荷的预测因素(均 P<0.05);多因素 Logistic 回归分析显示,SWV<sub>max</sub>、穿支血管征及充盈缺损征均为 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 负荷的独立预测因素(OR=2.749, 14.794, 10.206, 均 P<0.05),基于此构建列线图模型。ROC 曲线分析显示,当列线图模型截断值为 0.171 时,预测 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 高负荷的曲线下面积为 0.945,高于 SWV<sub>max</sub>、穿支血管征及充盈缺损征单一因素的曲线下面积(0.907、0.794、0.733),差异均有统计学意义(均 P<0.05),其对应的灵敏度为 90.0%、特异度为 86.5%;经 Bootstrap1000 次抽样验证 ROC 曲线分析显示,列线图模型预测效能稳定;校准曲线显示模型拟合度较好( $\chi^2=1.734, P=0.988$ ),平均绝对差为 0.019,表明校准度较高;临床决策曲线显示当概率阈值为 1%~77% 时,模型的净获益较高,表明临床适用性好。结论 VTIQ 联合 CEUS 可有效预测 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 负荷风险,为临床个性化治疗及预后评估提供参考。

**关键词** 超声检查;造影剂;声触诊组织量化成像;乳腺癌;腋窝淋巴结转移;列线图

[中图法分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

## Clinical value of virtual touch tissue imaging quantification combined with contrast-enhanced ultrasound for predicting axillary lymph node metastasis load in T<sub>1</sub> stage breast cancer

CHEN Qingqing, FU Xiaohong, HU Jiaojiao, YU Xiaoqing, YU Weiquan, SHEN Yan

Department of Ultrasound, Gongli Hospital of Shanghai Pudong New Area, 219 Miao Pu Road, Shanghai 200135, China

**ABSTRACT Objective** To explore the clinical value of virtual touch tissue imaging quantification (VTIQ) combined with contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for predicting axillary lymph node metastasis (ALNM) load in T<sub>1</sub> stage breast cancer,

基金项目:上海市卫健委面上项目(202040164);上海市浦东新区卫健委重点专科项目(PWZk2022-18);上海市浦东新区公利医院青年基金项目(2024YQNJJ-11)

作者单位:200135 上海市浦东新区公利医院超声科

通讯作者:沈燕, Email:shenyan-sky@163.com

and to construct a nomogram to guide personalized treatment. **Methods** A total 167 patients with T<sub>1</sub> stage breast cancer who confirmed by pathology were selected (totally 175 tumors). According to American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 trial, patients were divided into a high-load group (>2 ALNMs, n=20) and a low burden group (≤2 ALNMs, n=155). VTIQ was used to obtain maximum, minimum and mean shear wave velocity (SWV<sub>max</sub>, SWV<sub>min</sub>, SWV<sub>mean</sub>), and elastography (EI) score. CEUS was used to obtain time-to-peak (TTP), peak intensity (PI), enhancement intensity, enhancement pattern, post-contrast volume change, and the presence of penetrating vessels or filling defects signs. The differences of above parameters and imaging features between the two groups were analyzed. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to identify independent predictive factors for ALNM load, and a nomogram model was established. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate differentiation of the model, and the constructed nomogram was validated with 1000 Bootstrap resamples. Calibration curve was drawn to evaluate the calibration degree of the model, and the Hosmer-Lemeshow test was used to evaluate the fitting degree of the model. Clinical decision curve was drawn to evaluate clinical applicability of the model. **Results** VTIQ results showed that the SWV<sub>max</sub>, SWV<sub>min</sub>, SWV<sub>mean</sub> and the proportion of EI score ≥4 in the high-load group were significantly higher than those in the low-load group (all P<0.05). CEUS results showed that compared with the low-load group, the high-load group had a larger PI, shorter TTP, higher enhancement on CEUS, post-enhancement volume increase ≥20%, and a higher proportion of filling defects sign and penetrating vessels sign (all P<0.05). There was no statistically significant difference in enhancement pattern between the two groups. Univariate Logistic regression analysis showed that SWV<sub>max</sub>, SWV<sub>min</sub>, SWV<sub>mean</sub>, EI score, TTP, PI, enhancement intensity, post-enhancement volume change, penetrating vessels sign and filling defects sign were predictive factors for ALNM load in T<sub>1</sub> stage breast cancer (all P<0.05). Multivariate Logistic regression analysis showed that SWV<sub>max</sub>, penetrating vessels sign and filling defects sign were independent predictors for ALNM load in T<sub>1</sub> stage breast cancer (OR=2.749, 14.794, 10.206, all P<0.05), the nomogram model was established based on above factors. ROC curve analysis showed that when the cutoff value of the nomogram model was 0.171, the area under the curve for predicting high ALNM load was 0.945, which was higher than that of SWV<sub>max</sub>, penetrating vessels sign and filling defects sign (0.907, 0.794, 0.733, all P<0.05), with corresponding sensitivity of 90.0% and specificity of 86.5%. Bootstrap validation with 1000 resamples confirmed stable predictive performance. Calibration curve showed good fitting degree ( $\chi^2=1.734, P=0.988$ ), with a mean absolute error of 0.019, suggesting high calibration. Clinical decision curve showed that the model had good clinical applicability with a high net benefit when the probability threshold was 1%~77%. **Conclusion** VTIQ combined with CEUS can effectively predict the risk of ALNM load in T<sub>1</sub> stage breast cancer, providing valuable guidance for selecting clinical treatment strategies and assessing prognosis.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Contrast agent; Virtual touch tissue imaging quantification; Breast cancer; Axillary lymph node metastasis; Nomogram

我国女性乳腺癌的发病率及致死率均呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。美国癌症联合委员会 (AJCC) 指南<sup>[2]</sup> 根据乳腺癌原发灶最大径将其分为 T<sub>Tis</sub>、T<sub>0</sub>~T<sub>4</sub> 期, 其中 T<sub>Tis</sub> 为导管原位癌, T<sub>0</sub> 期为无原发肿瘤证据, 肿瘤最大径 ≤20 mm 为 T<sub>1</sub> 期, 20~50 mm 为 T<sub>2</sub> 期, >50 mm 为 T<sub>3</sub> 期, T<sub>4</sub> 期则为任何大小的肿瘤直接侵犯胸壁和/或皮肤。随着超声技术发展, T<sub>1</sub> 期乳腺癌检出率从 36% 升至 68%<sup>[3]</sup>。尽管 T<sub>1</sub> 期乳腺癌患者生存期长, 但存在腋窝淋巴结转移 (axillary lymph node metastasis, ALNM) 的患者预后仍较差, 目前临床主要依靠前哨淋巴结活检或腋窝淋巴结清扫术 (axillary lymph node dissection, ALND) 来确定 ALNM, 但并发症较多<sup>[4]</sup>。美国外科医师学会肿瘤学组 (ACOSOG) Z0011 试验<sup>[5]</sup> 发现对于有 1~2 个前哨

淋巴结转移的 T<sub>1</sub>~T<sub>2</sub> 期乳腺癌患者仅进行前哨淋巴结清扫, 其 10 年总生存期与 ALND 治疗的患者无明显差异。因此临床亟须一种无创、量化 ALNM 的方式。超声可通过多技术联合应用获取更多病灶信息, 现已被广泛应用于乳腺疾病的诊断中, 声触诊组织量化成像 (virtual touch tissue imaging quantification, VTIQ) 可通过量化剪切波在病灶中的传播速度评估病灶组织硬度, 桑田等<sup>[6]</sup> 研究发现弹性特征与 ALNM 密切相关。超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 通过观察组织微血管分布并进行实时连续观察血流灌注情况, 已成为乳腺癌诊断的重要补充<sup>[7]</sup>。基于此, 本研究通过探讨 VTIQ 联合 CEUS 对 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 负荷的预测价值并构建列线图, 旨在为临床诊疗提供参考。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月我院经病理证实的乳腺癌患者 167 例,均为女性,年龄 33~86 岁,中位年龄 63(49,70)岁;单发 159 例,多发 8 例,共 175 个病灶,最大径 4~20 mm,平均(15.0±3.8)mm;其中浸润性导管癌 149 个,黏液癌 9 个,浸润性小叶癌和混合癌各 5 个,神经内分泌癌 4 个,髓样癌 2 个,腺癌 1 个。依据 ACOSOG Z0011 试验结果将其分为高负荷组 20 个(>2 个 ALNM,包括浸润性导管癌 14 个、浸润性小叶癌 3 个、混合性癌 2 个、腺癌 1 个)和低负荷组 155 个(≤2 个 ALNM,包括浸润性导管癌 135 个、黏液癌 9 个、神经内分泌性癌 4 个、混合癌 3 个、浸润性小叶癌和髓样癌各 2 个)。纳入标准:①病灶最大径≤20 mm;②术前均行 VTIQ 及 CEUS 检查;③均经乳腺癌根治术与 ALND 或前哨淋巴结活检证实为乳腺癌 ALNM,并明确腋窝淋巴结转移数量。排除标准:①既往有恶性肿瘤病史或接受新辅助化疗、激素及靶向治疗史等;②哺乳期或妊娠期患者;③临床及影像学资料缺失。本研究经我院医学伦理委员会批准(批准号:[2022]研预第 55 号),CEUS 检查前所有患者均签署知情同意书。

### 二、仪器与方法

1.VTIQ 检查:使用西门子 S3000 彩色多普勒超声诊断仪,9L4 线阵探头,频率 4~9 MHz。患者取仰卧位及侧卧位,充分暴露双乳,以乳头为中心行多角度、多切面叠瓦式扫查,常规超声获取目标病灶最大径切面后启动 VTIQ 模式,待质量模式下呈现均匀绿色(表示图像稳定)后切换至速度模式,获得感兴趣区(ROI)的弹性成像(EI)评分(1~3 分为组织偏软,≥4 分为组织偏硬<sup>[8]</sup>)及剪切波速度最大值、最小值、平均值(SWV<sub>max</sub>、SWV<sub>min</sub>、SWV<sub>mean</sub>)。所有参数均重复测量 3 次取平均值。

2.CEUS 检查:使用 Philips EPIQ5 彩色多普勒超声诊断仪,L12-5 线阵探头,频率 5~12 MHz;造影剂使用 SonoVue(意大利 Bracco 公司)。常规超声获取目标病灶血供最丰富切面后启动 CEUS 模式,经肘静脉团注配置好的造影剂混悬液 4.8 ml,随后注入 5.0 ml 生理盐水冲管,观察 3 min,留存动态图像,根据《中国超声造影临床应用指南》<sup>[9]</sup>观察病灶增强强度、增强模式、增强后范围变化、有无穿支血管征或充盈缺损征;随后在 SonoLiver 1.1.15 造影分析软件上脱机获得时间-强

度曲线,获取达峰时间(TTP)和达峰强度(PI)。所有参数均重复测量 3 次取平均值。

以上操作均由 2 名具有 10 年工作经验的主治以上超声医师在双盲状态下独立完成图像分析,意见不一致时协商解决。

### 三、统计学处理

应用 R 4.3.3 语言,服从正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本 *t* 检验;不服从正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以频数或率表示,采用 Fisher 精确检验或  $\chi^2$  检验。采用单因素、多因素 Logistic 回归分析筛选 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 负荷的独立预测因素,基于逐步法中  $P < 0.05$  的变量构建列线图模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估模型的区分度,曲线下面积比较采用 DeLong 检验;同时进行 Bootstrap 1000 次抽样验证。绘制校准曲线评估模型的校准度,采用 Hosmer-Lemeshow 检验评估模型的拟合度。绘制临床决策曲线评估模型的临床适用性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、两组 VTIQ、CEUS 检查结果比较

1. 两组 VTIQ 检查结果比较:高负荷组 SWV<sub>max</sub>、SWV<sub>min</sub>、SWV<sub>mean</sub> 及 EI 评分 ≥4 分占比均较低负荷组高,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。见图 1,2 和表 1。

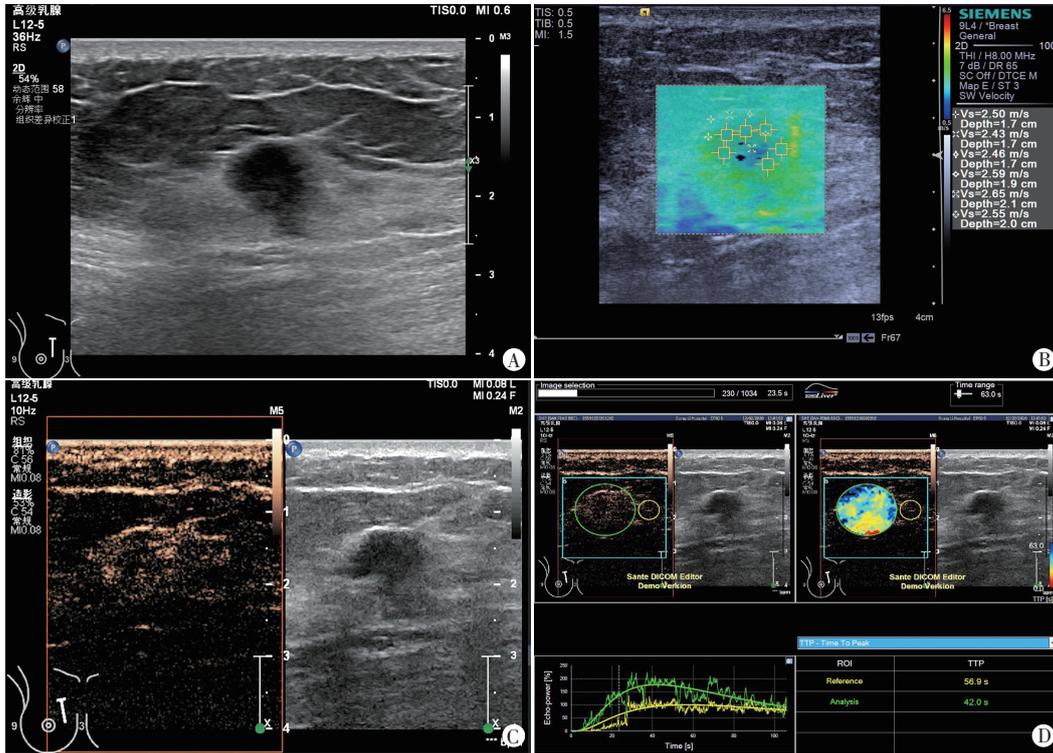
2. 两组 CEUS 检查结果比较:与低负荷组比较,高负荷组 PI 更大,TTP 更短,高增强、增强后范围增大 ≥20%、穿支血管征及充盈缺损征占比均更高,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );两组增强模式比较差异无统计学意义。见图 1,2 和表 1。

### 二、单因素、多因素 Logistic 双向逐步回归分析

单因素 Logistic 回归分析显示,SWV<sub>max</sub>、SWV<sub>min</sub>、SWV<sub>mean</sub>、EI 评分、TTP、PI、增强强度、增强后范围变化、穿支血管征及充盈缺损征均为 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 负荷的预测因素(均  $P < 0.05$ )。见表 2。将上述变量纳入多因素 Logistic 回归,结果显示,SWV<sub>max</sub>、穿支血管征、充盈缺损征均为 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 负荷的独立预测因素( $OR = 2.749$ 、 $14.794$ 、 $10.206$ ,均  $P < 0.05$ )。见表 3。

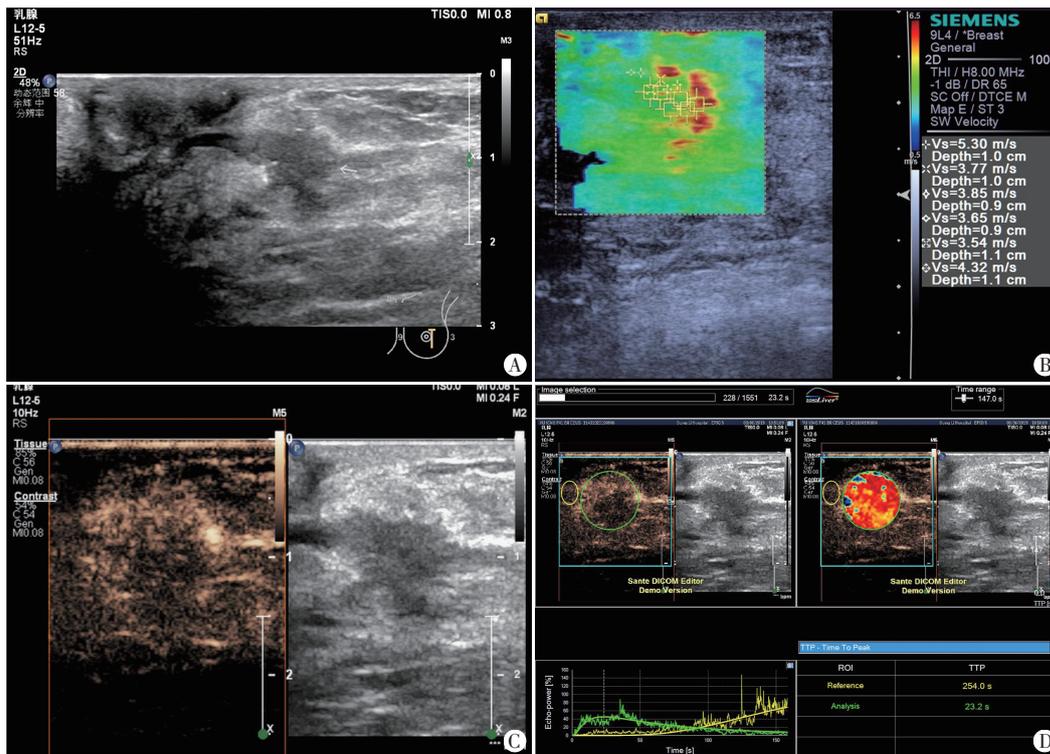
### 三、列线图模型的构建及验证

1. 基于 Logistic 回归模型中的独立预测因素 SWV<sub>max</sub>、穿支血管征及充盈缺损征构建列线图模型,通过列线图计算各协变量累加的总分并得到对应



A: 常规超声显示右乳1点方位见一实质性低回声结节,形态不规则,边界欠清晰,呈垂直位生长,边缘毛刺;B:VTIQ显示病灶SWVmax为2.50 m/s,EI评分为3分;C:CEUS显示病灶增强后范围增大<20%,呈均匀性高增强,增强边界不清晰,无充盈缺损征及穿支血管征;D:时间-强度曲线显示TTP为42.0 s,PI为12.8 dB

图1 低负荷组一患者(54岁,浸润性导管癌)乳腺常规超声、VTIQ及CEUS图像



A: 常规超声显示左乳3点方位见一实质性低回声结节,形态不规则,边界不清晰,呈非平行位生长,边缘毛刺,内见点状钙化;B: VTIQ显示病灶SWVmax为5.30 m/s,EI评分为5分;C:CEUS显示病灶增强后范围增大≥20%,呈不均匀性高增强,增强边界不清晰,有充盈缺损征及穿支血管征;D:时间-强度曲线显示TTP为23.2 s,PI为9.66 dB

图2 高负荷组一患者(41岁,浸润性导管癌)乳腺常规超声、VTIQ及CEUS图像

表1 两组VTIQ、CEUS检查结果比较

组别	VTIQ定量参数(m/s)			EI评分(个)		增强强度(个)		增强模式(个)	
	SWVmax	SWVmin	SWVmean	1~3分	≥4分	高增强	等/低增强	均匀	不均匀
低负荷组(155)	6.70 (5.60, 7.70)	4.20 (3.40, 4.80)	5.50 (4.60, 6.55)	39	116	59	96	13	142
高负荷组(20)	9.25 (8.78, 9.80)	5.70 (5.40, 6.53)	8.05 (7.25, 8.50)	0	20	18	2	0	20
Z/χ <sup>2</sup> 值	-5.919	-5.267	-5.756	-		19.391		-	
P值	<0.001	<0.001	<0.001	0.008		<0.001		0.367	

组别	增强后范围变化(个)			穿支血管征(个)		充盈缺损征(个)		CEUS定量参数	
	不变	增大<20%	增大≥20%	无	有	无	有	TTP(s)	PI(dB)
低负荷组(155)	88	45	22	99	56	142	13	26.90 (17.91, 33.50)	14.20 (12.10, 17.70)
高负荷组(20)	1	3	16	1	19	9	11	14.55 (13.50, 16.20)	21.65 (19.53, 24.54)
Z/χ <sup>2</sup> 值	-			25.069		-		5.577	
P值	<0.001			<0.001		<0.001		<0.001	

-示采用Fisher精确检验。SWVmax、SWVmin、SWVmean:分别为剪切波速度最大值、最小值、平均值;EI:弹性成像;TTP:达峰时间;PI:达峰强度

表2 单因素Logistic回归分析

变量	β值	标准误	Z值	OR值	OR值的95%可信区间	P值
SWVmax	1.467	0.323	4.546	4.337	2.505~9.058	<0.001
SWVmin	1.142	0.246	4.651	3.133	2.004~5.307	<0.001
SWVmean	1.298	0.272	4.776	3.663	2.279~6.718	<0.001
EI评分						
1~3分	0.000			reference		
≥4分	17.808	1722.020	0.010	NA		0.992
增强强度						
高增强	0.000			reference		
非高增强	-2.684	0.763	-3.516	0.068	0.011~0.248	<0.001
增强模式						
不均匀	0.000			reference		
均匀	-15.606	1097.247	-0.014	NA	-	0.989
增强后范围						
不变	0.000			reference		
增大<20%	1.769	1.169	1.513	5.867	0.728~120.456	0.130
增大≥20%	4.159	1.058	3.931	64.000	12.079~1186.521	<0.001
TTP	-0.271	0.072	-3.777	0.763	0.645~0.858	<0.001
PI	0.176	0.042	4.178	1.192	1.102~1.302	<0.001
穿支血管征						
无	0.000			reference		
有	3.514	1.040	3.381	33.589	6.694~611.567	0.001
充盈缺损征						
无	0.000			reference		
有	2.592	0.535	4.846	13.350	4.739~39.313	<0.001

reference:参考;NA:不适用或无法获取有效值

表3 多因素Logistic回归分析

变量	β值	标准误	Z值	OR值	OR值的95%可信区间	P值
SWVmax	1.011	0.344	2.939	2.749	1.504~5.975	0.003
穿支血管征	2.694	1.204	2.238	14.794	1.993~326.261	0.025
充盈缺损征	2.323	0.754	3.079	10.206	2.482~50.681	0.002

T<sub>1</sub>期乳腺癌 ALNM 高负荷的发生概率。见图 3。

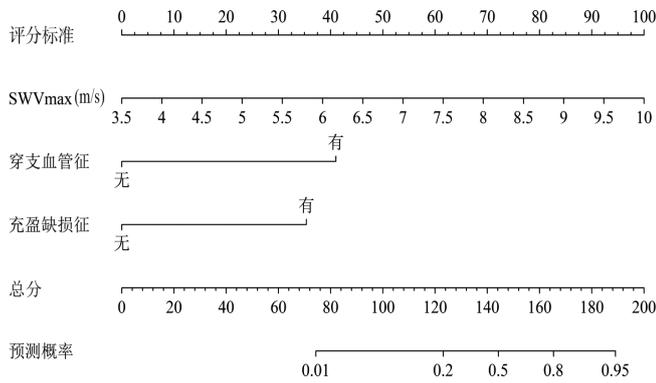


图3 预测T<sub>1</sub>期乳腺癌ALNM负荷的列线图

表4 列线图模型预测T<sub>1</sub>期乳腺癌ALNM负荷的ROC曲线分析

方法	曲线下面积及其95%可信区间	P值	灵敏度(%)	特异度(%)	准确率(%)	截断值
SWVmax	0.907(0.853~0.961)	<0.001	85.0	83.9	84.0	8.650 m/s
穿支血管征	0.794(0.732~0.856)	<0.001	95.0	63.9	67.4	有
充盈缺损征	0.733(0.619~0.847)	<0.001	55.0	91.6	87.4	有
列线图模型	0.945(0.906~0.983)	<0.001	90.0	86.5	86.9	0.171

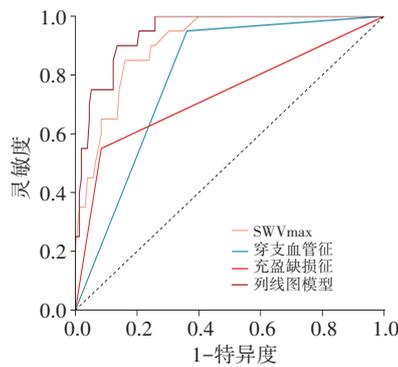


图4 列线图模型预测T<sub>1</sub>期乳腺癌ALNM负荷的ROC曲线图

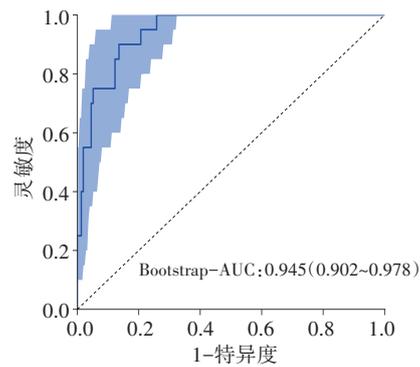


图5 列线图模型预测T<sub>1</sub>期乳腺癌ALNM负荷的Bootstrap抽样验证

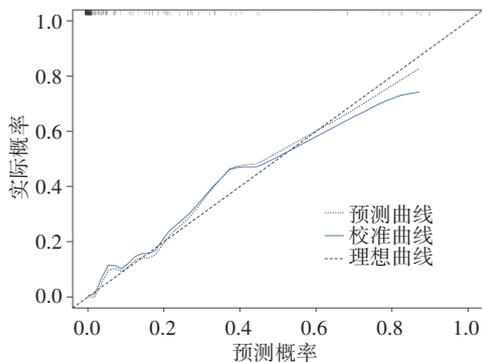


图6 列线图模型预测T<sub>1</sub>期乳腺癌ALNM负荷的校准曲线图

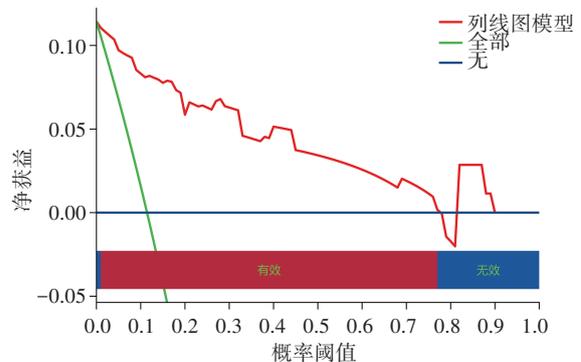


图7 列线图模型预测T<sub>1</sub>期乳腺癌ALNM负荷的临床决策曲线图

### 讨论

腋窝淋巴结状态是T<sub>1</sub>期乳腺癌患者手术方案制订及预后的关键参考指标,对于1~2个前哨淋巴结转移的T<sub>1</sub>期乳腺癌患者,常规行ALND存在过度治疗及潜在的并发症,与临床“最优有效治疗”理念相悖。

2.ROC曲线分析显示,当列线图模型截断值为0.171时,预测T<sub>1</sub>期乳腺癌ALNM高负荷的曲线下面积为0.945,均高于SWV<sub>max</sub>、穿支血管征及充盈缺损征单一因素的曲线下面积(0.907、0.794、0.733),差异均有统计学意义(均P<0.05),其对应的灵敏度为90.0%、特异度为86.5%;经Bootstrap1000次抽样验证ROC曲线分析显示,列线图模型预测效能稳定;校准曲线显示模型拟合度较好( $\chi^2=1.734, P=0.988$ ),平均绝对误差为0.019,表明校准度较高;临床决策曲线显示当概率阈值为1%~77%时,净获益较高,表明临床适用性好。见表4和图4~7。

若能术前通过无创的方式对腋窝淋巴结状态进行准确评估并筛选出ALNM低负荷的乳腺癌患者,则可避免不必要的ALND。乳腺三大影像学检查(乳腺超声、X线和MRI)诊断ALNM准确率偏低,部分区域淋巴结不易检出,且易受患者自身原因、医师经验及环境因素等影响<sup>[10-11]</sup>。乳腺癌癌细胞向病灶周边呈浸润性生

长,侵袭瘤周血管及淋巴管,破坏正常组织形态结构,进而发生 ALNM,故 ALNM 伴随着乳腺癌原发灶形态学改变。研究<sup>[12-13]</sup>也表明乳腺病灶硬度和微血流灌注情况与乳腺癌侵袭性密切相关。VTIQ 联合 CEUS 能从形态、病灶硬度、微循环灌注等多角度定性及定量评估肿瘤原发灶,故本研究基于乳腺癌原发灶 VTIQ 及 CEUS 检查结果,构建列线图模型以预测 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 高负荷风险,并评估其效能,旨在为临床个性化诊疗提供依据。

VTIQ 是一种新型超声弹性检测技术,可通过计算局部形变后产生的剪切波速度定量反映组织硬度,较传统弹性成像技术具有更高的可重复性及更低的操作者依赖性<sup>[14]</sup>。肿瘤细胞在浸润周围间质的过程中,引起促结缔组织反应,胶原蛋白交联增加,导致周边组织硬度增加,肿瘤侵袭力越大,其弹性硬度越大,故 SWV 可反映乳腺癌的生物学行为<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,高负荷组 SWV<sub>max</sub>、SWV<sub>min</sub>、SWV<sub>mean</sub> 及 EI 评分 $\geq 4$  分占比均较低负荷组高,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),提示 ALNM 高负荷者原发灶肿瘤组织硬度更大。多因素 Logistic 回归分析显示,SWV<sub>max</sub> 为 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 负荷的独立预测因素( $OR = 2.749, P < 0.05$ ),表明 SWV<sub>max</sub> 可作为预测 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 高负荷的独立危险因素。既往研究<sup>[16]</sup>也表明 SWV<sub>max</sub> 越高,肿瘤内部及周边结缔组织及新生血管增生更为活跃,发生 ALNM 的可能性越大。

CEUS 的作用原理为利用微气泡与血细胞及周围组织相比产生的背向散射信号最强,可清晰显示正常组织和病变组织的血流灌注情况,明显提高超声诊断的分辨力、敏感性和特异性,现已在临床乳腺癌诊断、疗效及预后评估中广泛应用。目前关于乳腺癌侵袭转移的机制尚未完全清楚,研究<sup>[17]</sup>证实信号通路中关键分子的改变可促进细胞增殖、生长,血管再生及分化的丧失,从而引发乳腺癌的发生、进展。所以,不同 ALNM 负荷的乳腺癌其血管再生及分化的丧失程度不同,CEUS 表现也不同。本研究结果显示,与低负荷组比较,高负荷组 PI 更大,TTP 更短,高增强、增强后范围增大 $\geq 20\%$ 、穿支血管征及充盈缺损征占比均更高,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,充盈缺损征及穿支血管征均为 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 负荷的独立预测因素( $OR = 14.794, 10.206$ , 均  $P < 0.05$ )。分析原因为:当乳腺癌病灶快速增长并发生转移时,需充足血液供给,恶性肿瘤细胞及间质细胞会分泌大

量血管内皮生长因子,形成大量杂乱排列的穿支血管。同时,随着肿瘤进一步增长,血管生成速度及密度远远无法满足其营养需求,营养供应相对不足,导致肿瘤缺氧而坏死、液化,该处无血流灌注即出现充盈缺损征<sup>[16,18]</sup>。既往研究<sup>[19]</sup>发现肿瘤 PI 越大,其浸润速度越快,侵袭性越大,但本研究构建预测模型时未将其纳入,分析原因可能与病灶 ROI 选取及乳腺癌病理分型占比不同有关。

乳腺癌是一种分子表型及临床表型均高度异质的恶性肿瘤,涉及多因素、多环节和多通路,所以联合 VTIQ 和 CEUS 能获取多参数以构建乳腺癌 ALNM 负荷的预测模型。列线图将复杂的数字模型可视化,使其更直观,易于理解,且能根据患者的病情为临床医师提供疾病的个体化风险,便于个性化评估及治疗方案的制订。多因素 Logistic 回归分析显示,SWV<sub>max</sub>、穿支血管征及充盈缺损征均为 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 负荷的独立预测因素( $OR = 2.749, 14.794, 10.206$ , 均  $P < 0.05$ ),基于此构建列线图模型。ROC 曲线分析显示,当列线图模型截断值为 0.171 时,预测 T<sub>1</sub> 期乳腺癌 ALNM 高负荷的曲线下面积为 0.945(95% 可信区间:0.906~0.983)。表明该模型具有良好的灵敏度、特异度、拟合度;校准曲线显示模型的校准度较高;临床决策曲线也显示其具有良好的临床适用性。表明 VTIQ 联合 CEUS 能获取病灶更多信息,为临床的精准诊疗提供参考。

本研究的局限性:①为单中心、回顾性研究,存在选择偏倚,样本量小,且多为浸润性乳腺癌,需后期扩大样本量进行多中心外部验证;②仅分析了 VTIQ 及 CEUS 的定量参数及图像特征,后续可加入其他超声新技术进行深入分析。

综上所述,VTIQ 联合 CEUS 可有效预测 T<sub>1</sub> 期乳腺癌腋窝淋巴结转移负荷风险,避免不必要的 ALND,为临床乳腺癌患者个体化治疗及预后评估提供参考。

#### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 93-99.
- [3] Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, et al. Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness [J].

- N Engl J Med, 2016, 375(15): 1438-1447.
- [4] Zahoor S, Haji A, Battoo A, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a clinical review and update[J]. J Breast Cancer, 2017, 20(3): 217-227.
- [5] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318(10): 918-926.
- [6] 桑田, 康燕飞, 曹玉文, 等. 乳腺癌肿块弹性特征及免疫组化指标预测腋窝淋巴结转移的价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2022, 30(8): 776-782.
- [7] 林燕霞, 吴才标, 王小霞. 基于超声造影的列线图模型预测乳腺癌患者 HER-2 表达的临床价值[J]. 临床超声医学杂志, 2024, 26(8): 678-683.
- [8] Yi A, Moon WK, Cho N, et al. Association of tumor stiffness on sonoelastography with axillary nodal status in T1 breast carcinoma patients[J]. Eur Radiol, 2013, 23(11): 2979-2987.
- [9] Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast [J]. Histopathology, 2020, 77(2): 181-185.
- [10] Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Diffusion-weighted imaging of different breast cancer molecular subtypes: a systematic review and Meta-analysis[J]. Breast Care, 2022, 17(1): 47-54.
- [11] Dołęga-Kozierowski B, Lis M, Marszalska-Jacak H, et al. Multimodality imaging in lobular breast cancer: differences in mammography, ultrasound, and MRI in the assessment of local tumor extent and correlation with molecular characteristics[J]. Front Oncol, 2022, 12: 855519.
- [12] 王美晨, 史丽群, 李照喜. 基于 ABVS 联合 VTIQ 技术构建乳腺癌腋窝淋巴结转移负荷预测模型的研究[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(12): 1354-1357.
- [13] 杨雁雯, 周伟, 李伟伟, 等. 小乳腺癌的超声造影特征与腋窝淋巴结转移的相关性研究[J]. 中国超声医学杂志, 2023, 39(8): 867-870.
- [14] 吴爱琴, 林乐武, 陆清, 等. 常规超声联合声触诊组织量化成像技术对乳腺病变的鉴别诊断价值[J]. 中国临床医学, 2020, 27(4): 666-669.
- [15] Liu C, Zhou J, Chang C, et al. Feasibility of shear wave elastography imaging for evaluating the biological behavior of breast cancer [J]. Front Oncol, 2021, 11: 820102.
- [16] 黄清南, 黄耀, 李明, 等. 血管内皮生长因子(VEGF)高表达和血小板反应蛋白 1(TSP-1)低表达与乳腺癌患者预后相关分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(9): 828-831.
- [17] Spinelli FM, Rosales P, Pluda S, et al. The effects of sulfated hyaluronan in breast, lung and colorectal carcinoma and monocytes/macrophages cells: its role in angiogenesis and tumor progression [J]. IUBMB Life, 2022, 74(10): 927-942.
- [18] Machado P, Liu JB, Needleman L, et al. Sentinel lymph node identification in patients with breast cancer using lymphosonography [J]. Ultrasound Med Biol, 2023, 49(2): 616-625.
- [19] Szabó BK, Saracco A, Tánzos E, et al. Correlation of contrast-enhanced ultrasound kinetics with prognostic factors in invasive breast cancer [J]. Eur Radiol, 2013, 23(12): 3228-3236.

(收稿日期: 2024-03-20)

## 《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行,月刊。为“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”“中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”。设有临床研究、实验研究、病例报道、述评、专家讲座、工程及译文等栏目,报道超声医学领域影像诊断与治疗的先进技术和前沿进展,为广大临床超声医师和研究人员提供良好的学术交流平台。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R。邮发代号:78-116。

每期定价:19元,全年228元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路74号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010

电话:023-63811304,023-63693117。Email:lccscq@vip.163.com