

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.07.009

文章编号: 1005-8982(2016)07-0040-04

论著

## 超声评估乳腺癌新辅助化疗早期疗效的多因素分析

张紫杰<sup>1</sup>, 郭凤娟<sup>1</sup>, 张彦<sup>2</sup>, 白玲<sup>2</sup>, 范雪<sup>2</sup>, 陈翠京<sup>2</sup>

(1.河北北方学院,河北 张家口 075000;2.军事医学科学院附属医院 超声科,北京 100071)

**摘要:目的** 分析和筛选评估乳腺癌新辅助化疗(NAC)早期疗效的超声指标,建立数学模型并进行初步评价。**方法** 对 79 例乳腺癌患者于化疗前及每 2 个疗程后行超声检查,监测血流阻力指数(RI)、收缩期最高血流速度(PSV)、弹性应变率(SR)、弹性评分、血流分级。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析方法,筛选出可对乳腺癌 NAC 疗效做出早期评估的因素,建立数学模型,利用受试者工作曲线(ROC)检验回归模型的诊断效能。**结果** 单因素分析结果显示,5 项指标比较差异有统计学意义;其中 RI、PSV、SR 被纳入多因素 Logistic 回归方程。同时 ROC 方法评价显示,所建立的模型能提高诊断的敏感性和特异性。**结论** RI、PSV、SR 可对乳腺癌 NAC 早期疗效做出可靠性评估;多因素回归模型较单因素指标在预测乳腺癌 NAC 早期疗效中有更高的诊断符合率。

**关键词:** 超声;乳腺癌;新辅助化疗;Logistic 回归

**中图分类号:** R737.9

**文献标识码:** A

## Multivariate analysis of ultrasound evaluation of early response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy

Zi-jie Zhang<sup>1</sup>, Feng-juan Guo<sup>1</sup>, Yan Zhang<sup>2</sup>, Ling Bai<sup>2</sup>, Xue Fan<sup>2</sup>, Cui-jing Chen<sup>2</sup>

(1. Hebei North College, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. Department of Ultrasonography, the Affiliated Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China)

**Abstract: Objective** To analyze and screen the ultrasonic parameters of evaluating the early response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy (NAC), and to build a mathematical model for preliminary evaluation. **Methods** Seventy-nine patients with primary breast carcinoma received ultrasound examination before NAC and after 2 cycles. The parameters of resistance index (RI), peak systole velocity (PSV), strain ratio (SR), the color flow grade and elastic score were obtained. Both single and multiple logistic regression analyses were applied. After the factors with statistical significance were selected, the relevant mathematical model was built and then was evaluated by means of receiver operating characteristic (ROC) analysis. **Results** The univariate analysis showed significant difference in every factor. A mathematical diagnostic model was established based on RI, PSV and SR. And the result of ROC analysis showed it could improve the diagnostic sensitivity and specificity compared with the single-factor mathematical diagnostic model. **Conclusions** RI, PSV and SR can predict final pathologic response in primary breast cancers after early cycles of NAC. Multivariate regression model has a higher accurate rate of diagnosis than a single factor in predicting the early efficacy of NAC.

**Keywords:** ultrasound; breast carcinoma; neoadjuvant chemotherapy; logistic regression

乳腺癌新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)已成为局部晚期乳腺癌及较大肿块乳腺癌的

规范化治疗,但临床研究发现 10%~35%的乳腺患者对 NAC 不敏感<sup>[1]</sup>,若能在早期正确评估乳腺癌患者

收稿日期:2015-01-04

[通信作者] 陈翠京, E-mail: ccj307yy@163.com

NAC 疗效,可使化疗无效的患者及早更换化疗方案,对临床实践有非常重要的指导意义。本研究采用单因素和多因素 Logistic 回归分析方法,评价对乳腺癌 NAC 早期疗效做出评估的超声指标,筛选识别敏感指标并建立回归模型,评价该诊断模型的临床应用价值,期望为指导临床治疗及预后判断提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月 -2015 年 5 月在本院行超声引导下穿刺活检,首次诊断为乳腺癌并接受 NAC 治疗,最终接受手术治疗的患者 79 例,均为女性,年龄 23 ~ 73 岁,中位年龄 49 岁。所有病灶为临床 II、III 期,均接受包含蒽环类和紫杉类药物化疗方案,21d 为 1 疗程,患者均完成 4 ~ 8 个疗程化疗,且末次化疗后 2 周内施行手术。

### 1.2 检查仪器及方法

选用日本日立公司 HITACHI Vision Preirus 彩色超声诊断仪,高频线阵探头,探头频率 8 ~ 9 MHz。所有患者于化疗前及每 2 个疗程结束后行彩色多普勒超声及超声弹性成像检查,依据 Adler 血流分级法<sup>[2]</sup>,监测病灶的血流分级、动脉血流阻力指数(resistance index, RI) 及收缩期最高血流速度(peak systole velocity, PSV),依据参考文献<sup>[3]</sup>的血流分级,0、1 级为有效,2、3 级为无效;依据罗葆明等<sup>[4]</sup>的改良 5 分法,监测病灶弹性评分(1 ~ 5 分)和弹性应变率(strain ratio, SR),1 ~ 3 分为良性,4、5 分为恶性<sup>[4]</sup>。所有患者采用相同的超声成像条件,且由同一名有经验的医师进行检查。

### 1.3 病理评价标准

病理学疗效评价依照 Miller & Payne 病理评价系统<sup>[5]</sup>,将化疗反应从病灶无反应到肿瘤完全消失分为 5 级:1 级为肿瘤细胞较前无变化;2 级为肿瘤密度减少 <30%;3 级为肿瘤细胞密度减少 30% ~ 90%;4 级为大量肿瘤细胞减少 >90%;5 级为肿瘤完全消失,镜下未见浸润癌残留包括原位癌。根据术后病理结果将病理反应 4、5 级合称组织学显著反应(major histological response, MHR);1 ~ 3 级为组织学非显著反应(non-major histological response, NMHR)。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计数资料以用百分比或率表示,用  $\chi^2$  检验,计量资料以

均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用两独立样本的非参数检验;绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)制定单因素的截断值;多因素分析采用 Logistic 回归模型,引入水准 0.05,剔除水准 0.10,使用进入法。比较各单因素和多因素 ROC 的曲线下面积(area under curve, AUC),进行诊断学评价, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病理学

79 个病灶接受新辅助化疗后,依照 Miller & Payne 的评价分级方法,MHR 组 41 例,其中 5 级 22 例,4 级 19 例;NMHR 组 38 例,其中 3 级 16 例,2 级 21 例,1 级 1 例。

### 2.2 各指标单因素分析

化疗前及疗程结束后各参数在 MHR 与 NMHR 组间比较,结果显示,化疗前两组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 1、2)。化疗 2 个疗程结束后各超声参数在 MHR 与 NMHR 组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表 3、4)。2 个疗程结束后 MHR 组血流分级评价正确率为 46.3%(19/41),NMHR 组血流分级评价正确率为 89.5%(34/38),经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.258, P = 0.000$ );MHR 组弹性评分评价正确率为 61.0%(25/41),NMHR 组弹性评分评价正确率为 57.9%(22/38),经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.904, P = 0.027$ )。同时绘制化疗 2 个疗程后指标 RI、PSV、SR 变化预测 NAC 疗效的 ROC 曲线(见附图)。RI、PSV、SR 的 AUC 分别为 0.757、0.806 和 0.858,取离参考线的最远点为阈值,即以 RI=0.60 为临界值,PSV=10.45 为临界值,SR=4.46 为临界值,敏感性分别为 81.3%、78.7%和 94.5%,特异性分别为 70.9%、83.0%和 70.9%。

### 2.3 多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析有统计学意义的参数作为自变量,并参考文献<sup>[2-4]</sup>及本研究 ROC 曲线对相关指标进

表 1 NAC 前 MHR 组与 NMHR 组定量参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	RI	SR	PSV
MHR 组	0.72 $\pm$ 0.13	13.07 $\pm$ 10.9	14.65 $\pm$ 7.97
NMHR 组	0.73 $\pm$ 0.08	13.03 $\pm$ 8.34	16.79 $\pm$ 9.97
Z 值	-0.157	0.523	-0.849
P 值	0.876	0.601	0.396

表 2 NAC 前 MHR 组与 NMHR 组超声弹性成像评分比较

组别	例数	血流分级		弹性评分	
		0、I 级	II、III 级	1~3 分	4、5 分
MHR 组	41	5 <sup>†</sup>	36	4 <sup>†</sup>	37
NMHR 组	38	1	37	5	33

注:† 与 NMHR 组比较, P>0.05

表 3 NAC 2 个疗程后 MHR 组与 NMHR 组定量参数比较 (x̄ ± s)

组别	RI	SR	PSV
MHR 组	0.44 ± 0.28	4.05 ± 2.06	7.65 ± 5.49
NMHR 组	0.66 ± 0.09	9.71 ± 7.01	14.66 ± 6.66
Z 值	-3.943	-5.470	-4.678
P 值	0.000	0.000	0.000

表 4 NAC 2 个疗程后 MHR 组与 NMHR 组超声弹性成像评分比较

组别	例数	血流分级		弹性评分	
		0、I 级	II、III 级	1~3 分	4、5 分
MHR 组	41	19 <sup>†</sup>	22	25 <sup>†</sup>	16
NMHR 组	38	4	34	12	22

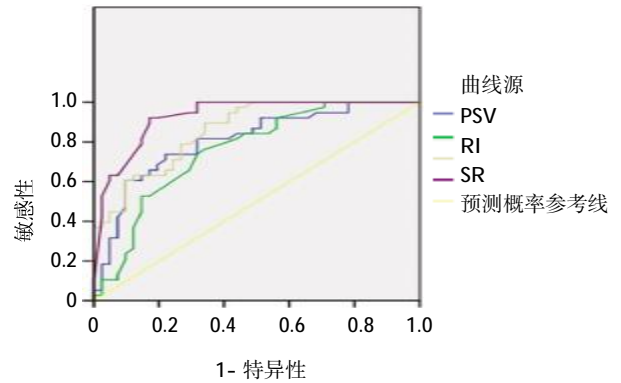
注:† 与 NMHR 组比较, P<0.05

行赋值(见表 5)。通过二分类 Logistic 回归分析筛选自变量,最后 RI(X<sub>1</sub>)、PSV(X<sub>2</sub>)、SR(X<sub>3</sub>)选入模型,其比值比(odds ratio, OR)分别为 5.663、12.071 和 27.451, 危险度从大到小依次为 SR、PSV 和 RI(见表 6)。

得到的 Logistic 回归模型为:Logist(P)=-12.709+1.734X<sub>1</sub>+2.491X<sub>2</sub>+3.312X<sub>3</sub>, 绘制多参数回归模型的 ROC 曲线(见附图),AUC 为 0.928[S<sub>b</sub>=0.028(95%CI: 0.873, 0.983)P=0.000], 曲线下面积明显大于其他曲线下面积,表明多因素联合诊断能较大地提升单因素诊断能力,对乳腺癌 NAC 早期疗效评估具有一定

表 5 超声各指标评估乳腺癌 NAC 早期疗效的多因素分析变量赋值标准

变量	指标	赋值说明
X <sub>1</sub>	RI	1:RI≤0.60;2:RI>0.60
X <sub>2</sub>	PSV	1:PSV≤10.45;2:PSV>10.45
X <sub>3</sub>	SR	1:SR≤4.46;2:SR>4.46
X <sub>4</sub>	血流分级	1:0、I 级;2:II、III 级
X <sub>5</sub>	弹性评分	1:1~3 分;2:4、5 分
Y	病理结果	1:MHR;2:NMHR



附图 2 个疗程后各参数及多参数回归模型预测疗效的 ROC 曲线

表 6 超声评估乳腺癌 NAC 早期疗效的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	b	S <sub>b</sub>	Wald χ <sup>2</sup> 值	P 值	OR	95%CI	
						下限	上限
X <sub>1</sub>	1.734	0.891	4.191	0.041	5.663	1.047	30.050
X <sub>2</sub>	2.491	0.917	6.911	0.009	12.071	2.014	92.414
X <sub>3</sub>	3.312	0.978	10.244	0.001	27.451	3.010	231.031
常数	-12.709	2.563	19.435	0.000	0.000		

的临床意义。

### 3 讨论

乳腺癌病灶经新辅助化疗后会不同程度的变化,如进展、稳定或好转,若能早期准确地显示以上变化,对临床决定下一步的治疗方式至关重要<sup>[6]</sup>。病理缓解率相较于临床评价方法更能准确地反映病灶的真实情况<sup>[7]</sup>,但通常在术后获得,无法早期调整治疗。近年来,应用影像技术评估乳腺癌 NAC 疗效已成为研究的热点<sup>[8-10]</sup>,但至今仍缺乏客观的影像学评价标准。且乳腺癌 NAC 与有效的各影像学图像表现存在一定的交叉,故不能仅依靠某一项指标判断疗效。因此多参数回归模型为评估乳腺癌 NAC 疗效提供一个新的诊断思路。本研究采用无创且可重复性的超声技术,筛选可对乳腺癌 NAC 早期疗效做出评估的超声指标,进一步对有效指标进行多因素分析,建立数学诊断模型,采用 ROC 方法评价,检验其应用价值及可行性。

彩色多普勒超声能够检测乳腺癌病灶内细微的血流动力学变化,提供评估 NAC 疗效的直接依据<sup>[11]</sup>。NAC 敏感的病灶肿瘤血管萎缩闭塞,数量减少且通透性降低,血流特征由 2、3 级下降为 0、1 级;同时肿瘤细胞坏死,减少对周围血管的压迫,PSV 及 RI 降

低;对化疗不敏感病灶,因其肿瘤坏死不明显、体积缩小有限、肿瘤血管闭塞较少等原因,乳腺癌病灶内血流指标变化往往不明显<sup>[12]</sup>。本组资料中,无论 MHR 组还是 NMHR 组,血流分级在化疗 2 个疗程后均有所下降,MHR 组下降更明显,且组间比较差异有统计学意义。2 个疗程后以 RI、PSV 变化绘制 ROC 曲线,AUC 分别为 0.757 和 0.806,以 RI=0.60 为临界值,PSV=10.45 为临界值,敏感性分别为 81.3%和 78.7%,特异性分别为 70.9%和 83.0%。

超声弹性成像技术与组织生物学特性紧密相关,通过获取有关组织弹性信息进行成像,可有效鉴别实质性肿瘤的良好、恶性。SR 可比较病灶与周围正常组织间硬度差异,较客观地反应组织硬度<sup>[13]</sup>。NAC 后肿瘤细胞变性坏死,肿瘤细胞增殖减慢,质地变软,弹性评分及 SR 随之减低。Hayashi 等<sup>[14]</sup>研究显示,化疗后弹性低评分组评价病理完全缓解率显著高于弹性高评分组,与本组研究结果一致。本组研究中,化疗 2 个疗程后 MHR 组与 NMHR 组弹性评分比较,差异有统计学意义。以 SR 变化绘制 ROC 曲线,AUC 为 0.858,以 SR=4.46 为临界值,敏感性、特异性分别为 94.5%和 70.9%。

既往研究超声对乳腺癌 NAC 疗效评估均是对化疗后各超声指标进行单因素分析,未能给出多参数评估模型<sup>[15-16]</sup>。本研究在过去研究的基础上进行多因素分析,并应用 ROC 曲线评估模型的诊断效能。本组研究中单因素分析认为,各指标与 NAC 早期疗效均有相关性,最终进入 Logistic 回归模型的有 3 个因素即 RI、PS、VSR,说明 3 者为评估乳腺癌 NAC 早期疗效较为重要的指标,其中 SR 的 OR 值最大,说明多个指标中 SR 是早期评估乳腺癌 NAC 疗效最重要的指标。其中弹性评分及血流分级未被入选回归模型,究其原因可能为:①受操作者影响有一定的主观局限性;②NAC 早期的肿瘤微观变化,未能较好地反映到两项指标中。

本研究通过绘制 Logistic 回归模型的 ROC 曲线,其曲线下面积为 0.928,多因素联合诊断能较大提升单因素诊断能力。综合 Logistic 回归模型可以提高超声对乳腺癌 NAC 早期疗效评估的准确性,该诊断方式对指导早期评估乳腺癌 NAC 疗效具有重要的临床意义。

#### 参 考 文 献:

- [1] Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11): 1821-1828.
- [2] 刘锋,张艳,陈洋,等.彩色多普勒超声在乳腺癌新辅助化疗疗效评价中价值[J].*中华实用诊断与治疗杂志*,2014,28(10):1017-1021.
- [3] 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*,2006,12:396-398.
- [4] Falou O, Sadeghi-Naini A, Prematilake S, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer using ultrasound elastography[J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(1): 17-24.
- [5] Ogston KN, Miller LD, Payne S. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival[J]. *The Breast*, 2003, 12(5): 320-327.
- [6] Hafiz F, Choudhury T, Kamal M, et al. The spectrum of pathological changes in breast cancer following neoadjuvant chemotherapy[J]. *Mymensingh Med J*, 2014, 23(2): 272-280.
- [7] Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Sánchez-Sánchez R, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer and positive axillary nodes at initial diagnosis[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2013, 32(4): 240-245.
- [8] Abedi M, Farrokh D, Homaei FS, et al. The validity of MRI in evaluation of tumor response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer[J]. *Iran J Cancer Prev*, 2013, 6(1): 28-35.
- [9] 张林,郝洁,王立平,等.乳腺超声造影、彩色多普勒超声及磁共振灌注成像在评估乳腺癌新辅助化疗疗效中的对比研究[J].*华中科技大学学报*,2014,43(4):449-452.
- [10] Menezes GLG, Knuttel FM, Stehouwer BL, et al. Magnetic resonance imaging in breast cancer: a literature review and future perspectives[J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(2): 61-70.
- [11] 刘晓婷,马灵芝.彩色多普勒超声评价乳腺癌新辅助化疗疗效的研究[J].*现代肿瘤医学*,2011,19(3):460-462.
- [12] Guo T, Yao F, Yang AM, et al. Endoscopic ultrasound in restaging and predicting pathological response for advanced gastric cancer patients after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2014, 10(2): 28-32.
- [13] Tamaki K, Sasano H, Ishida T, et al. The correlation between ultrasonographic findings and pathologic features in breast disorders[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(10): 905-912.
- [14] Hayashi M, Yamamoto Y, Ibusuki M, et al. Evaluation of tumor stiffness by elastography is predictive for pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9): 3042-3049.
- [15] Lee SH, Chang JM, Han W, et al. Shear-wave elastography for the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(3): 376-384.
- [16] Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Accuracy of ultrasound for predicting pathologic response during neoadjuvant therapy for breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(11): 2730-2737.

(童颖丹 编辑)