

◆ 综述

Progresses of contrast-enhanced ultrasound in
diagnosis of breast cancer

ZHANG Wenyue, LUO Baoming*

(Department of Ultrasound, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou 510120, China)

[Abstract] As a way of blood vessel contrast imaging, the clinical application of CEUS gradually increases in diagnosis and curative effect evaluation of breast cancer. The progresses of CEUS in the diagnosis of breast cancer, including the diagnosis of breast cancer, the imaging of the metastatic lymph nodes, the evaluation of curative effect for neoadjuvant chemotherapy and the recurrence of the scar were reviewed in this article.

[Key words] Ultrasonography; Contrast media; Breast neoplasms

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.09.033

超声造影诊断乳腺癌的研究进展

张文岳, 罗葆明*

(中山大学孙逸仙纪念医院超声科, 广东 广州 510120)

[摘要] CEUS作为一种血池造影成像,在临床的应用逐渐增多,在乳腺癌的诊断及疗效评价等方面也有一定临床价值。本文就CEUS对乳腺癌的诊断、转移淋巴结的显示、新辅助化疗疗效评价及乳腺癌术后瘢痕与复发鉴别等的研究进展进行综述。

[关键词] 超声检查;造影剂;乳腺肿瘤

[中图分类号] R737.9; R445.1 [文献标识码] A [文献标识码] 1003-3289(2016)09-1449-03

随着人们生活环境、饮食习惯及生活水平的改变,乳腺癌发病率逐年升高,现已居女性恶性肿瘤发病率的首位^[1]。常规超声及彩色多普勒超声以实时、无创、可重复性高等优势已广泛应用于乳腺癌筛查,但彩色多普勒超声显示病灶内部细微血管中低流速、低流量血流的能力有限^[2]。利用造影剂无法透过血管壁,不能弥散进组织间隙的特性,CEUS可检出直径 $<100\ \mu\text{m}$ 的微血管^[3],从而实时显示肿瘤组织局部的微循环灌注情况,为乳腺癌的早期诊断、转移评估及疗效评价提供更多有价值的信息。本文就CEUS对乳腺癌的诊断、转移淋巴结的显示、疗效评价等方面的研究进展进行综述。

[第一作者] 张文岳(1992—),女,山西太原人,在读硕士。研究方向:超声诊断与介入治疗。E-mail: zhwyue2016@163.com

[通信作者] 罗葆明,中山大学孙逸仙纪念医院超声科,510120。
E-mail: bmluo2005@126.com

[收稿日期] 2016-03-29 [修回日期] 2016-06-15

1 乳腺恶性肿瘤

1.1 微血管密度(microvessel density, MVD)

MVD是评价肿瘤血管生成的金标准,也是监测恶性肿瘤发生发展及预测肿瘤复发转移的重要指标^[4]。肿瘤的血供可分为血管前期和血管期^[5],当肿瘤体积 $<1\ \text{cm}^3$ 时,病灶可通过渗透获得营养,当肿瘤体积 $\geq 1\ \text{cm}^3$ 时,病灶可产生大量生长因子,促进新生血管形成,从而获得营养,因此对于体积 $\geq 1\ \text{cm}^3$ 的乳腺癌可通过CEUS获得MVD及微血管分布情况,以提高早期诊断率。罗佳等^[6]研究发现,恶性病灶的MVD高于良性病灶,且肿瘤边缘区域MVD高于肿瘤中心区域。沈婧等^[7]提出,乳腺癌高MVD患者搏动指数、不均匀增强及血流灌注缺损发生率均高于低MVD患者,分析原因为MVD影响乳腺癌病灶的灌注情况所致,与Wan等^[8]研究结果相符。因此,MVD高且边缘区域高于中间区域、不均匀增强及中央缺损的病灶更应考虑恶性病变。

1.2 CEUS 乳腺病灶 CEUS 表现多样,多数乳腺癌表现为:①不均匀高增强;②肿块周围放射状增强;③增强后肿块径线长度大于二维超声;④多见充盈缺损。而良性病变多表现为均匀增强,增强后体积无增大等。肖晓云等^[9]对乳腺病变时间-强度曲线进行探讨,认为恶性病灶的达峰时间小于良性病灶。Wenhua 等^[10]研究发现良性病变峰值强度低于恶性病变,但对峰值强度的定量方法及判断标准未作出明确解释。汪晓虹等^[11]认为,造影剂分布是否均匀对乳腺癌诊断的意义更大。安绍宇等^[12]研究提示,乳腺癌病灶增强后径线增大是 CEUS 的重要特征,考虑原因为肿瘤新生血管丰富,向周围浸润,故造影后肿瘤轮廓增大,超过二维超声所见范围。Saracco 等^[13]对乳腺良恶性病变造影剂廓清率与造影剂注射后时间的相关性进行研究,发现恶性肿瘤达峰时间比良性肿瘤快 5 s,同时恶性肿瘤在 50 s 内的廓清率高于良性肿瘤,且二者的流出曲线在第 21 s 时差异最大。由此可见,乳腺良恶性病灶 CEUS 的表现存在一定差异,但具体量化指标仍有待进一步探讨。

特殊病理类型乳腺癌是除浸润性导管癌、导管原位癌等常见病理类型以外的乳腺癌,包括髓样癌、浸润性小叶癌、黏液癌等^[14],因该类乳腺癌相对少见,故与之相关的 CEUS 研究也相对较少。Wang 等^[15]研究提出,CEUS 在乳腺癌的诊断过程中并不优于 B 型超声,但对于某些特殊类型的肿瘤有协助诊断价值,该研究提出:①髓样癌增强后表现为病灶边界清晰、均匀增强、增强后径线增大、均伴有穿支血管;②浸润性小叶癌增强后表现为病灶边界不清、不均匀增强、增强后径线增大、多伴有环状或穿支血管;③黏液癌增强后表现为病灶边界清晰、不均匀增强、增强范围小于二维超声所示边界、不伴环状或穿支血管。许萍等^[16]也提出 CEUS 可提高部分特殊病理类型乳腺癌的诊断率,髓样癌造影后平均峰值强度在各种病理类型乳腺癌中最高。综上所述,相对于二维超声,CEUS 可以提高髓样癌的诊断率,但在其他特殊病理类型乳腺癌的诊断中,目前尚未发现明显优势。

2 乳腺癌淋巴结转移

前哨淋巴结是指最先接受整个乳房淋巴引流,最早发生转移的一组淋巴结。术前对淋巴结转移状况的正确评估,有助于制定手术方案^[17]。樊云清等^[18]发现,在转移性淋巴结的检出率、准确率及敏感度方面,CEUS 与美蓝定位效果相当,但毛细淋巴管是否全部显影与操作者对探头加压强度有关。腋窝淋巴结 CEUS 注射造影剂的途径有经静脉注射、乳腺肿块内

及周围皮下注射、乳晕旁皮下注射等。Serve 等^[19]研究认为,经肿块周边皮下注射超声造影剂,可通过毛细淋巴管管壁渗透进入淋巴管,进而汇入淋巴结,表现为从注射部位发出条状增强回声至淋巴结,从而达到较好的前哨淋巴结显影效果。张茂春等^[20]应用乳晕外侧皮下注射造影剂的方法,发现良性淋巴结表现为均匀增强,转移淋巴结表现为向心性不均匀增强或无增强,且造影后有径线扩大和病灶边缘放射状增强表现,考虑原因为位于淋巴结皮质淋巴窦及小淋巴管内的肿瘤细胞增殖,逐渐压迫淋巴管,阻塞淋巴道所致^[21];当淋巴管完全受压时,造影剂无法通过,转移性淋巴结可表现为无增强。刘健等^[22]于肿块周边 5 mm 处 3、6、9、12 点钟方向皮下分别注入造影剂,对二维超声中难以鉴别的炎性淋巴结与转移性淋巴结进行鉴别研究,发现转移性淋巴结增强模式为从周边向内部环状增强,以周边或整体不均匀增强为主,而炎性淋巴结开始增强的时间远早于转移性淋巴结,具体增强模式与炎症所处时期相关。

3 乳腺癌新辅助化疗后疗效监测

乳腺癌的新辅助化疗作为乳腺癌术前控制病灶进展,延长患者生存期的新方法,现已广泛应用于临床。但对于对化疗药物耐药的病灶,术前化疗不仅无法使患者获益,还会造成手术时机的延误,因此,对新辅助化疗早期疗效的监测意义重大^[23]。目前对乳腺癌新辅助化疗后疗效监测多采用触诊、MRI、二维超声等方法。病灶体积的减小虽然是乳腺癌新辅助化疗的有效指标之一,但其敏感度低;MRI 虽然效果好但价格较高,不适合普及推广。周如海等^[24]采用 CEUS 对乳腺癌疗效监测的研究发现,新辅助化疗后病灶增强方式有明显改变,表现为增强强度减低、灌注区域减小,提示治疗后肿瘤病灶内微血管灌注程度减低。还有研究^[25]发现部分病灶在造影后表现为无增强,提示新辅助化疗后完全缓解。张萌璐等^[25]对造影后病灶时间-强度曲线进行研究,发现化疗后病灶达峰时间延长、峰值强度减低、曲线下面积减小,提示进入肿瘤病灶微血管的微泡流速减慢、流量减少、总量减低,即肿瘤内及周围微血管数量减少,与张林等^[26]的研究结果相符。CEUS 可以准确评估新辅助化疗的疗效,并且具有安全、直观的优势,在评价新辅助化疗疗效方面有较高的应用价值。

4 乳腺癌术后瘢痕与复发的鉴别诊断

乳腺癌术后胸壁瘢痕复发率为 5%~27%,可分为均质结节型、不规则肿块型和致密浸润型^[27]。由于瘢痕组织学结构特殊,使乳腺钼靶摄影的检查效能受

限,目前多采用二维超声及多普勒技术对乳腺癌术后瘢痕复发进行评估。Baz 等^[28]应用 CEUS 对 38 例乳腺癌患者术后瘢痕进行研究,发现对于正常瘢痕与瘢痕复发,常规二维超声均可表现为无血流或少血流信号;但采用 CEUS,当瘢痕内出现血管数目增多、增强强度增加、病灶内血管分布改变中任意 2 项表现,或瘢痕外围出现显著增强时,则高度怀疑瘢痕处出现肿瘤复发,可有效地提高乳腺癌术后瘢痕复发的检出率和准确率。

综上所述,CEUS 作为一种实时血池显像,可直观地显示病灶及周边的血供情况;通过软件记录和分析动态血流灌注数据,可为病灶定性和定量诊断提供更丰富的信息,在诊断乳腺癌、淋巴结转移、新辅助化疗后疗效评估及术后瘢痕与复发监测等方面都有广阔的应用空间。但目前多为定性研究,定量分析较少,有待进一步探讨以精准评估乳腺病变。

[参考文献]

- [1] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 212-236.
- [2] 项霞青,周锋盛,陈俊,等.乳腺肿瘤实时超声造影增强方式的研究. *临床超声医学杂志*, 2011, 13(1):33-35.
- [3] Cha JH, Moon WK, Cho N, et al. Differentiation of benign from malignant solid breast masses: Conventional US versus spatial compound imaging. *Radiology*, 2005, 237(3): 841-846.
- [4] Muir TE, Cheville JC, Lager DJ. Metanephric adenoma, nephrogenic rests, and Wilms' tumor: A histologic and immunophenotypic comparison. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25(10): 1290-1296.
- [5] Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 2000, 407(6801): 249-257.
- [6] 罗佳,刘保娟,梁瑾瑜,等. CEUS 定量分析鉴别诊断乳腺肿瘤的价值及其与微血管密度的相关性分析. *中国医学影像技术*, 2015, 31(10): 1545-1548.
- [7] 沈婧,宋光辉,沈建红,等. 超声造影与乳腺癌肿瘤微血管密度测定的相关性. *中国医学影像技术*, 2009, 25(3): 441-444.
- [8] Wan CF, Du J, Fang H, et al. Enhancement patterns and parameters of breast cancers at contrast-enhanced US: Correlation with prognostic factors. *Radiology*, 2012, 262(2): 450-459.
- [9] 肖晓云,智慧,杨海云,等. 造影时间-强度曲线分析在乳腺肿物鉴别诊断的应用. *中国超声医学杂志*, 2010, 26(3): 217-220.
- [10] Wenhua D, Lijia L, Hui W, et al. The clinical significance of real-time contrast-enhanced ultrasonography in the differential diagnosis of breast tumor. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 63(2): 117-120.
- [11] 汪晓虹,王怡,许萍,等. 乳腺良恶性病灶的实时灰阶超声造影征象研究. *中国医学计算机成像杂志*, 2010, 16(3): 246-249.
- [12] 安绍宇,刘健,陈琴,等. 常规超声联合超声造影鉴别诊断乳腺良恶性肿瘤. *中国医学影像技术*, 2013, 29(11): 1774-1777.
- [13] Saracco A, Szabo BK, Aspelin P, et al. Differentiation between benign and malignant breast tumors using kinetic features of real-time harmonic contrast-enhanced ultrasound. *Acta Radiol*, 2012, 53(4): 382-388.
- [14] 盘丽娟,肖莹. 超声弹性成像诊断特殊类型乳腺癌. *中国医学影像技术*, 2010, 26(4): 683-685.
- [15] Wang X, Xu P, Wang Y, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic findings of different histopathologic types of breast cancer. *Acta Radiol*, 2011, 52(3): 248-255.
- [16] 许萍,王怡,汪晓虹,等. 不同病理类型乳腺癌的实时灰阶超声造影研究. *中国超声医学杂志*, 2013, 29(3): 238-242.
- [17] Soran A, Ozmen T, McGuire KP, et al. The importance of detection of subclinical lymphedema for the prevention of breast cancer-related clinical lymphedema after axillary lymph node dissection; A prospective observational study. *Lymphat Res Biol*, 2014, 12(4): 289-294.
- [18] 樊云清,丁永宁,黄选东. 皮下注射超声造影剂与美蓝定位乳腺癌前哨淋巴结的比较. *临床超声医学杂志*, 2013, 15(11): 797-799.
- [19] Sever AR, Mills P, Weeks J, et al. Preoperative needle biopsy of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(2): 465-470.
- [20] 张茂春,顾鹏. 超声造影判定乳腺癌前哨淋巴结的性质. *中国医学影像技术*, 2012, 28(3): 516-519.
- [21] Galie M, DOnofrio M, Montani M, et al. Tumor vessel compression hinders perfusion of ultrasonographic contrast agents. *Neoplasia*, 2005, 7(5): 528-536.
- [22] 刘健,曾凌青,赵小波,等. 经皮超声造影鉴别诊断乳腺癌及乳腺炎引起的腋窝淋巴结增大的价值. *中国医学影像学杂志*, 2013, 21(9): 662-665.
- [23] Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(5): 321-333.
- [24] 周如海,邬颖杰,吴猛,等. 超声造影技术在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的应用价值. *医学影像学杂志*, 2015, 25(4): 711-714.
- [25] 张萌璐,马步云. 乳腺癌新辅助化疗前后超声造影表现. *中国介入影像与治疗学*, 2015, 12(1): 52-55.
- [26] 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. *华中科技大学学报*, 2014, 43(4): 449-452.
- [27] Yilmaz MH, Esen G, Ayarcan Y, et al. The role of US and MR imaging in detecting local chest wall tumor recurrence after mastectomy. *Diagn Interv Radiol*, 2007, 13(1): 13-18.
- [28] Baz E, Madjar H, Reuss C, et al. The role of enhanced Doppler ultrasound in differentiation of benign vs. malignant scar lesion after breast surgery for malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000, 15(5): 377-382.