

Real-time continuous microvascular superposition method under contrast-enhanced ultrasound for reconstructing blood vessels of breast tumors

XU Binghe¹, ZENG Qi², WEI Lili², LIANG Zixuan², HUANG Zhen³,
WEI Changyuan³, YANG Weiping^{2*}

(1. Oncology School, Guangxi Medical University, Nanning 530000, China; 2. Department of Ultrasound,
3. Department of Breast Surgeons, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of real-time continuous microvascular superposition method under contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for reconstructing blood vessels of breast tumors. **Methods** A total of 545 patients with 555 breast tumors were enrolled, including 409 malignant and 146 benign tumors. Based on conventional ultrasound and vascular reconstruction images obtained with real-time continuous microvascular superposition under CEUS, the characteristics of tumor blood vessels, including the presence or absence of penetrating vessels, blood flow grade, the relationship between the main vessel and branches, as well as blood vessels orientation and superb microvascular architecture were observed. Univariate and multivariate analysis of the above characteristics were performed to screen the independent risk factors of malignant tumors. Taken pathological results as the gold standard, the value of superb microvascular architecture for differentiating benign and malignant breast tumor was explored. **Results** Penetrating vessels, blood flow grade, the relationship between the main vessel and branches as well as the superb microvascular architecture were all independent risk factors of malignant breast tumors (all $P < 0.001$). The sensitivity, specificity, accuracy and the area under the curve of superb microvascular architecture for differentiating benign and malignant breast tumor was 88.75%, 71.23%, 84.14% and 0.80, respectively. **Conclusion** Real-time continuous microvascular superposition method under CEUS could be used to reconstruct blood vessels of tumors, which was helpful for differentiating benign and malignant breast tumors.

[Keywords] breast neoplasms; blood vessel; ultrasonography

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.028

超声造影下以实时连续微血管叠合方法重建乳腺肿瘤血管

徐冰荷¹, 曾琪², 韦立丽², 梁子轩², 黄真³, 韦长元³, 杨伟萍^{2*}

(1. 广西医科大学肿瘤医学院, 广西南宁 530000; 2. 广西医科大学附属肿瘤医院超声科,
3. 乳腺外科, 广西南宁 530000)

[摘要] **目的** 观察超声造影(CEUS)下以实时连续微血管叠合方法重建乳腺肿瘤血管的价值。**方法** 收集 545 例患者共 555 个乳腺肿瘤, 包括恶性 409 个、良性 146 个。基于常规超声及 CEUS 以实时连续微血管叠合方法获得乳腺肿瘤血管重建图, 观察肿瘤血管特征, 包括有无穿入血管、血流分级、血管主干与分支的关系、血管走行及超微血管构筑等, 以

[基金项目] 广西自然科学基金(2020GXNSFAA297152)。

[第一作者] 徐冰荷(1996—), 女, 广西玉林人, 在读硕士, 医师。研究方向: 乳腺超声诊断。E-mail: 1273686933@qq.com

[通信作者] 杨伟萍, 广西医科大学附属肿瘤医院超声科, 530000。E-mail: yangweiping@gxmu.edu.cn

[收稿日期] 2023-06-14 **[修回日期]** 2023-09-25

单因素及多因素分析筛选乳腺恶性肿瘤的独立危险因素;以病理结果为金标准,观察超微血管构筑诊断乳腺良、恶性肿瘤的价值。**结果** 穿入血管、血流分级、血管主干与分支的关系及超微血管构筑均为乳腺恶性肿瘤的独立危险因素(P 均 < 0.001)。以超微血管构筑诊断乳腺良、恶性肿瘤的敏感度、特异度、准确率及曲线下面积分别为 88.75%、71.23%、84.14%及 0.80。**结论** CEUS 下采用实时连续微血管叠合方法重建肿瘤血管有助于鉴别诊断乳腺良、恶性肿瘤。

[**关键词**] 乳腺肿瘤;血管;超声检查

[**中图分类号**] R737.9; R445.1 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1003-3289(2023)10-1571-04

乳腺恶性肿瘤血管丰富程度及超微血管构筑均与良性肿瘤存在显著差异^[1-3]。CDFI、超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)、超微血管成像(superb microvascular imaging, SMI)及微血管成像(micro flow imaging, MFI)等均可用于观察肿瘤血管,但对于观察立体血管构筑存在一定局限性。本研究观察 CEUS 下以实时连续微血管叠合方法重建乳腺肿瘤血管的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2019 年 1 月—2022 年 12 月广西医科大学附属肿瘤医院 545 例乳腺肿瘤患者,均为女性,年龄 13~85 岁,平均(49.7±11.6)岁;共 555 个乳腺肿瘤,包括恶性 409 个、良性 146 个(表 1)。纳入标准:①超声检查前未接受乳腺肿瘤穿刺活检及手术、放射、化学治疗等相关治疗;②CEUS 后经肿瘤穿刺活检或手术病理明确诊断;③于 CEUS 下以实时连续微血管叠合检查完整扫描乳腺肿瘤,且数据完整。本研究经院医学伦理委员会批准(LW2023091)。

1.2 仪器与方法 采用 Toshiba Aplio 500 彩色多普勒超声诊断仪、频率 5~14 MHz 线阵探头,设置机械指数为 0.04。嘱患者仰卧,先以常规超声扫查双侧乳

腺;于 CEUS 模式下选取肿瘤血流较丰富切面或最大切面,切换为常规对比谐波成像(contrast harmonic imaging, CHI),经肘静脉团注声维诺(Bracco)4.8 ml 及 0.9%氯化钠注射液 5 ml,于注入开始 1 min 后行血管重建同时录制视频;于 CHI 模式下依次启动 SMI、MFI,即 CHI+SMI+MFI,于肿瘤一侧开始依次缓慢扫查整个肿瘤,并以实时连续叠合肿瘤内微血管方法重建肿瘤血管,包括供血动脉及肿瘤内血管,同时观察肿瘤血管特征,即有无穿入血管、血流分级、血管主干与分支关系、血管走行及超微血管构筑等。

1.3 图像分析 由 2 名具有 5 年以上乳腺 CEUS 诊断经验的超声科医师分别观察肿瘤血管特征。穿入血管指自肿瘤边缘延伸至肿瘤内部并先于肿瘤实质增强的血管。参考 Alder 半定量血流分级法^[4]进行血流分级:0 级为病灶内未见血流;I 级为少量血流,病灶内可见 1~2 个点状或短棒状血流信号;II 级为中量血流,病灶内可见 3~4 个点状血流或 1 条长度接近/超过肿瘤半径的血管;III 级为丰富血流,可见 5 个及以上点状血流或 2 条较长血管;以 0~I 级为不丰富型,II~III 级为丰富型。评估血管主干与分支的关系:以目测法观察穿入血管与其分支血管形成的夹角,(90±5)°为直角,否则为非直角。血管走行:观察血管在肿瘤内的走向,以多支血管向肿瘤内任意一点汇聚为“有中心”,否则为“无中心”。超微血管构筑:参考文献[1],将肿瘤内部超微血管构筑分为无血管型(肿瘤内未探及血管)、线型(肿瘤内可见 1~2 条线样血流信号)、树枝型(肿瘤内可见粗细均匀的血管发出分支,形似树枝)、残根型(肿瘤内血管扭曲无序,周边增粗扭曲的血管不超过 2 条)或蟹足型(肿瘤内血管扭曲无序,周边增粗扭曲的血管大于 2 条或呈细小毛刺状);以残根型或蟹足型为恶性、其余为良性征象。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计分析软件。以 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法比较计数资料。对乳腺肿瘤血管特征行单因素及多因素 logistic 回归分析,筛选恶性肿瘤的独立危险因素($P<0.001$)。采用 Medcalc 20.022 绘制受试者工作特征(receiver operating

表 1 545 例共 555 个乳腺肿瘤病理类型

| 病理类型 | 数目(个) |
|-----------|-------|
| 良性 | 146 |
| 纤维腺瘤 | 48 |
| 乳腺增生症 | 39 |
| 乳腺炎性疾病 | 17 |
| 乳腺腺病 | 13 |
| 导管内乳头状瘤 | 11 |
| 乳腺组织或纤维组织 | 11 |
| 良性叶状肿瘤 | 6 |
| 脂肪瘤 | 1 |
| 恶性 | 409 |
| 浸润性导管癌 | 348 |
| 导管内癌 | 37 |
| 乳腺小叶癌 | 16 |
| 黏液癌 | 4 |
| 包裹性乳头状癌 | 2 |
| 腺样囊性癌 | 1 |
| 恶性叶状肿瘤 | 1 |

characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (area under the curve, AUC), 评估超微血管构筑判断肿瘤性质的价值。以 Kappa 检验评估观察者间一致性: $Kappa \geq 0.75$ 为一致性好, $0.40 < Kappa < 0.75$ 为一致性中等, $Kappa \leq 0.40$ 为一致性差。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 超声所见 555 个乳腺肿瘤中, 381 个 (381/555, 68.65%) 超声可见穿入血管, 包括良性 46 个、恶性肿瘤 335 个。乳腺恶性肿瘤中, 血流分级丰富、血管主干与分支呈直角及血管走行有中心者占比分别为 88.51% (362/409)、72.13% (295/409) 及 59.41% (243/409), 良性肿瘤中占比分别为 64.38% (94/146)、15.75% (23/146) 及 30.14% (44/146)。

肿瘤内超微血管构筑显示 405 个恶性肿瘤 (病理结果为 363 个恶性、42 个良性) 和 150 个良性肿瘤 (病理结果为 46 个恶性、104 个良性), 见图 1; 其鉴别乳腺良、恶性肿瘤的敏感度、特异度、准确率及 AUC 分别为 88.75%、71.23%、84.14% 及 0.80, 见图 2。

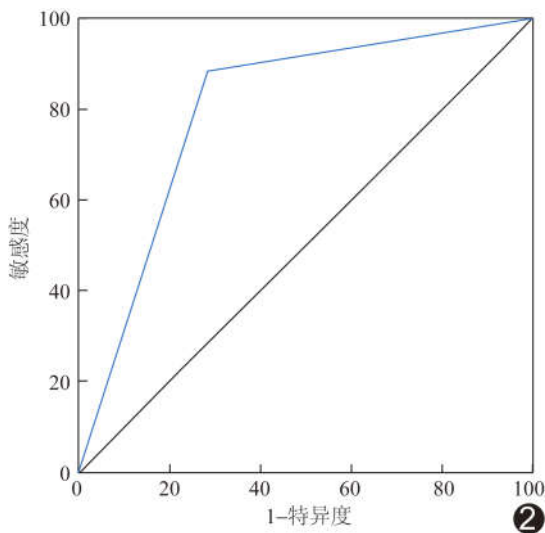


图 2 超微血管构筑鉴别乳腺良、恶性肿瘤的 ROC 曲线

2.2 单因素及多因素分析 乳腺良、恶性肿瘤之间, 穿入血管、血流分级、血管主干与分支的关系、血管走行及超微血管构筑差异均有统计学意义 (P 均 < 0.001), 见表 2 及图 3; 其中, 穿入血管、血流分级、血管主干与分支关系及超微血管构筑为乳腺恶性肿瘤的

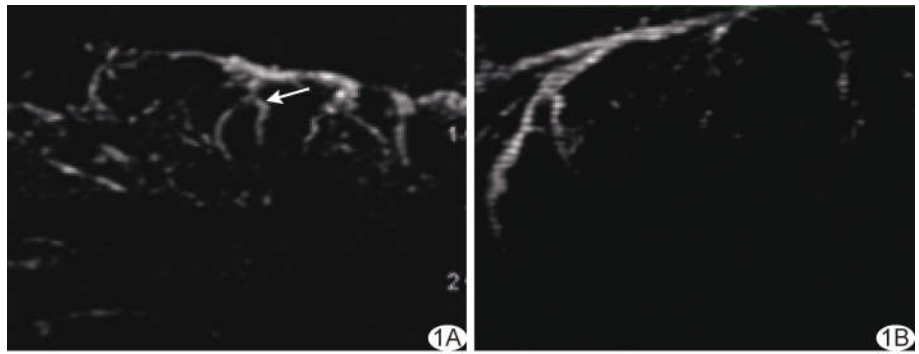


图 1 CEUS 下微血管叠合重建乳腺肿瘤血管图 A. 患者女, 53 岁, 左侧乳腺浸润性导管癌, 穿入血管位于肿瘤外并向肿瘤内部发出丰富分支并与血管主干呈直角 (箭), 超微血管构筑为蟹足型; B. 患者女, 34 岁, 右侧乳腺增生, 穿入血管环绕于肿瘤周边, 向肿瘤内部发出的分支较少且与血管主干夹角为非直角, 超微血管构筑为树枝型

独立危险因素 (P 均 < 0.001), 见表 3。

表 2 555 个乳腺肿瘤血管超声特征 (个)

| 乳腺肿瘤 | 穿入血管 | | 血流分级 | | 血管主干与分支关系 | |
|------------|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|
| | 无 | 有 | 不丰富 | 丰富 | 非直角 | 直角 |
| 恶性 (n=409) | 74 | 335 | 47 | 362 | 114 | 295 |
| 良性 (n=146) | 100 | 46 | 52 | 94 | 123 | 23 |
| χ^2 值 | 126.987 | | 42.727 | | 139.748 | |
| P 值 | < 0.001 | | < 0.001 | | < 0.001 | |

| 乳腺肿瘤 | 血管走行 | | 无血管型 | 超微血管构筑 | | | |
|------------|-----------|-----|-----------|--------|-----|-----|-----|
| | 无中心 | 有中心 | | 线型 | 树枝型 | 残根型 | 蟹足型 |
| 恶性 (n=409) | 166 | 243 | 2 | 13 | 31 | 227 | 136 |
| 良性 (n=146) | 102 | 44 | 15 | 29 | 60 | 37 | 5 |
| χ^2 值 | 36.93 | | 198.959 | | | | |
| P 值 | < 0.001 | | < 0.001 | | | | |

2.3 一致性分析 观察者间观察肿瘤血管各项特征结果的一致性均好 ($Kappa$ 均 > 0.75 , P 均 < 0.001)。

3 讨论

新生肿瘤血管是乳腺肿瘤的重要病理特征。超声观察乳腺肿瘤血管特征多限于肿瘤内部超微血管构筑, 仅能反映肿瘤新生血管状态。本研究联合超声血流成像技术及实时连续微血管叠合立体重建乳腺肿瘤血管, 观察供血动脉与肿瘤的关系及其血管分布特征。

乳腺良、恶性肿瘤之间穿入血管分布存在明显差异, 动脉供血方式亦明显不同^[5]。本研究共于 555 个乳腺肿瘤中检出 381 条穿入血管, 占比为 68.65%, 与刁雪红等^[6]的结果相近, 提示利用本研究方法可较好地显示乳腺肿瘤穿入血管。既往研究^[1-2]显示, 乳腺肿瘤超微血管构筑对鉴别其良、恶性具有较佳效能。本研究以 CEUS 下实时连续微血管叠合血管重建方法获

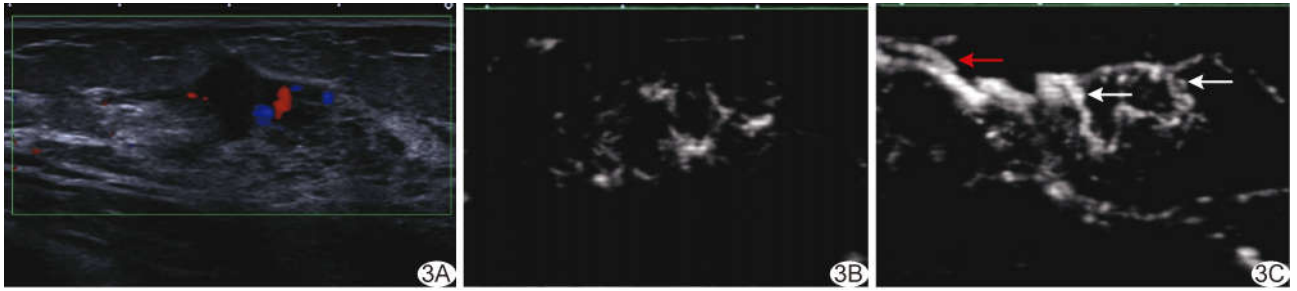


图3 患者女,52岁,左侧乳腺浸润性导管癌 A. CDFI 示肿瘤内Ⅱ级血流信号; B. CHI+SMI+MFI 下肿瘤血供较丰富,断面成像示肿瘤血管粗细不均、分布不规则; C. CEUS 下微血管叠合血管重建图示肿瘤穿入血管(红箭)紧贴肿瘤边缘,可见多支新生分支血管与血管主干形成直角(白箭),血管走行有中心,超微血管构筑为残根型

表3 乳腺恶性肿瘤独立危险因素的多因素分析

| 特征 | 回归系数 | 标准误 | Wald | P 值 | OR | 95% CI |
|-----------|--------|-------|--------|--------|--------|---------------|
| 穿入血管 | 1.600 | 0.307 | 27.086 | <0.001 | 4.954 | 2.712,9.050 |
| 血流分级 | 1.636 | 0.453 | 13.028 | <0.001 | 5.134 | 2.112,12.481 |
| 血管主干与分支关系 | 1.810 | 0.306 | 34.979 | <0.001 | 6.109 | 3.353,11.128 |
| 血管走行 | -0.460 | 0.328 | 1.962 | 0.161 | 0.631 | 0.332,1.202 |
| 超微血管构筑 | 3.257 | 0.405 | 64.578 | <0.001 | 25.970 | 11.735,57.472 |

[参考文献]

[1] 陈欣,罗葆明,管小凤,等.超微血管成像与超声造影微血管成像在乳腺病变诊断中的对比研究[J].中华超声影像学杂志,2016,25(7):608-611.

[2] 左文思,金林原,刘新桥,等.微血管成像联合超声造影5分法对BI-RADS 4类乳腺肿块诊断价值的研究[J].中国超声医学杂志,2021,37(9):974-978.

[3] 陈欣,林伟星,林健玲,等.超微血管成像下乳腺癌的血流特征分析[J].中国中西医结合影像学杂志,2021,19(3):234-236.

[4] 薛雯,杨柳茵,范丽,等.超微血管成像技术鉴别乳腺良恶性病变[J].中国医学影像技术,2019,35(1):77-81.

[5] 李晶,高树熹,马燕,等.彩色多普勒超声对乳腺肿物血管分布的研究[J].中华超声影像学杂志,2012,21(3):224-227.

[6] 刁雪红,陈悦,詹嘉,等.多模式超声血流成像技术在乳腺肿块内穿支血管中的应用[J].中国超声医学杂志,2016,32(8):752-754.

[7] PARK A Y, KWON M, WOO O H, et al. A prospective study on the value of ultrasound microflow assessment to distinguish malignant from benign solid breast masses: Association between ultrasound parameters and histologic microvessel densities [J]. Korean J Radiol, 2019, 20(5):759-772.

[8] 戴婷,邓海霞,蒋中标,等.超微血管成像技术在乳腺良恶性病变中的鉴别诊断及乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的价值研究[J].现代生物医学进展,2022,22(10):1946-1950.

[9] DIAO X, ZHAN J, CHEN L, et al. Role of superb microvascular imaging in differentiating between malignant and benign solid breast masses [J]. Clin Breast Cancer, 2020, 20(6):e786-e793.

[10] CAI S, WANG H, ZHANG X, et al. Superb microvascular imaging technology can improve the diagnostic efficiency of the BI-RADS system [J]. Front Oncol, 2021, 11:634752.

[11] ARSLAN F Z, ALTUNKESER A, KÖREZ M K, et al. The importance of superb microvascular imaging for the differentiation of malignant breast lesions from benign lesions [J]. Eur J Breast Health, 2022, 18(1):48-54.

得的超微血管构筑分型用于鉴别乳腺良、恶性肿瘤的敏感度、特异度、准确率及 AUC 分别为 88.75%、71.23%、84.14%及 0.80。

SMI 可提高对低速血流信号的检出率,CHI 能通过对比增强更敏感地显示肿瘤内部微血管,MFI 则可根据叠加微泡运动轨迹实时反映造影剂在肿瘤内的动态分布过程,进而清晰显示肿瘤内及其周边血管走行及分布;CHI+SMI+MFI 三者联合可更准确地反映乳腺肿瘤血管形态学特征^[7]。本研究在 CHI+SMI+MFI 基础上录制连续扫描整个乳腺肿瘤的视频,对造影剂在肿瘤内的运动轨迹进行依次叠加,以快速、简便地重建乳腺肿瘤内、外血管,获取肿瘤血管立体分布构筑。乳腺良、恶性肿瘤之间,血管数目及形态特征存在差异^[8-9]。有学者^[10-11]提出,相比乳腺良性肿瘤,恶性肿瘤内部血管粗细更不均、分布更不规则。本研究血管重建图显示,乳腺恶性肿瘤呈现穿入血管数目多、走行扭曲,呈多分支、多直角、有中心等特点,且单因素及多因素分析显示穿入血管、血流分级、血管主干与分支的关系及超微血管构筑均为乳腺恶性肿瘤的独立危险因素。上述结果表明,本研究血管重建方法可在直观显示肿瘤内部超微血管构筑的同时较好地描述肿瘤穿入血管与分支分布特点,以弥补传统二维超声仅能显示某一切面血管形态的局限性。

综上所述,CEUS 下实时连续微血管叠合方法可用于乳腺肿瘤血管重建并具有较好临床应用前景。但本研究良、恶性肿瘤样本量相差较大,且未与其他血流成像技术进行对比,有待进一步研究。