

CEUS in evaluation of malignant risk of BI-RADS 4 levels of breast lesions with different sizes

LYU Wenhao, NIE Fang*, ZHU Yangyang, ZHANG Xueyun, XU Ailing, WANG Yanfang
(Department of Ultrasonography, Lanzhou University Second Hospital,
Lanzhou 730030, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the value of CEUS in evaluating of malignant risk of breast imaging report and data system (BI-RADS) 4 levels of breast lesions with different sizes. **Methods** The CEUS characteristics of BI-RADS 4 levels of the benign and malignant breast lesions with diameter ≤ 2 cm ($n=120$) and diameter > 2 cm ($n=63$) were analyzed retrospectively. Binary Logistic regression analysis was used to screen CEUS characteristic parameters that could predict malignant lesions. **Results** There were differences of enhanced shape, enhanced intensity, homogeneity, perfusion pattern, nourishing vessels, enhanced area expansion, initial rates and fading rates between the benign and malignant lesions with diameter ≤ 2 cm (all $P < 0.05$); regression analysis showed that enhanced area expansion and nourishing vessels were independently correlated with malignant breast lesions of BI-RADS 4 levels (both $P < 0.05$). There were differences of enhanced shape, perfusion pattern, nourishing vessels, enhanced area expansion and initial rates between the benign and malignant lesions with diameter > 2 cm (all $P < 0.05$); regression analysis showed that nourishing vessels, centripetal enhancement pattern and enhanced area expansion were independently correlated with malignant breast lesions of BI-RADS 4 levels (all $P < 0.05$). **Conclusion** CEUS can be used to evaluate the malignant risk of BI-RADS 4 levels of breast lesions with different sizes.

[Keywords] breast neoplasms; ultrasonography, mammary; breast imaging reporting and data system

DOI:10.13929/j.1003-3289.201901158

CEUS 评估不同大小 BI-RADS 4 类乳腺病灶 恶性风险

吕文豪, 聂芳*, 朱阳阳, 张雪云, 许爱玲, 汪延芳
(兰州大学第二医院超声科, 甘肃 兰州 730030)

[摘要] **目的** 探讨 CEUS 对不同大小乳腺影像报告和数据系统(BI-RADS)4 类乳腺病灶恶性风险的评估价值。**方法** 回顾性分析经获病理结果的直径 ≤ 2 cm($n=120$)与直径 > 2 cm($n=63$)的 BI-RADS 4 类乳腺良恶性病灶的 CEUS 特征,采用二元 Logistic 回归分析筛选能够预测恶性病灶的 CEUS 特征参数。**结果** 直径 ≤ 2 cm 良恶性病灶的 CEUS 增强形态、增强程度、增强均匀性、灌注模式、滋养血管、增强范围扩大及初始增强速度、消退速度差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),回归分析筛选出增强范围扩大、有滋养血管与 BI-RADS 4 类乳腺恶性病灶独立相关(P 均 < 0.05);直径 > 2 cm 良恶性病灶的增强形态、灌注模式、滋养血管、增强范围扩大及初始增强速度差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),回归分析筛选出有滋养血管、灌注模式呈向心性、增强范围扩大与 BI-RADS 4 类乳腺恶性病灶独立相关(P 均 < 0.05)。**结论** CEUS 能够用于评估 BI-RADS 4 类不同大小乳腺病灶的恶性风险。

[第一作者] 吕文豪(1990—),女,山东枣庄人,硕士,医师。研究方向:乳腺病变的超声诊断。E-mail: 2540704697@qq.com

[通信作者] 聂芳,兰州大学第二医院超声科,730030。E-mail: Fang-nie@163.com

[收稿日期] 2019-01-25 **[修回日期]** 2019-09-25

[关键词] 乳腺肿瘤; 超声检查, 乳房; 乳腺影像报告和数据系统

[中图分类号] R737.9; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2019)11-1673-05

乳腺影像报告和数据系统 (breast imaging reporting and data system, BI-RADS) 分类在乳腺病变的诊断中发挥重要作用, 但对 BI-RADS 4 类乳腺病灶良恶性的鉴别诊断仍存在局限性^[1]。已有研究^[2-3]表明 CEUS 可以提高乳腺良恶性病变的诊断效能。TNM 分期可以指导乳腺恶性病变的临床治疗, 且与术后复发风险相关^[4]。病灶大小是 TNM 分期中极其重要的影响因素, 故根据乳腺病灶大小进行分组研究其 CEUS 特征十分必要。本研究探讨 CEUS 对不同大小 BI-RADS 4 类乳腺病灶恶性风险的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 6 月—2018 年 11 月于我院收治的 183 例乳腺占位性病变患者的临床资料, 均接受乳腺二维超声 (ultrasound, US) 及 CEUS 检查, US 示 BI-RADS 4 类病灶, 且均获手术或粗针活检病理结果, 检查前未经任何药物及手术治疗, 病灶均单发, 最大径 ≤ 4 cm。纳入患者均为女性, 年龄 19~78 岁, 平均 (43.3 ± 12.2) 岁, 中位年龄 45 岁, US 示病灶平均直径 (1.74 ± 0.94) cm。

1.2 仪器与方法 采用 Philips iU22 型彩色超声诊断仪, 5~12 MHz、3~9 MHz 线阵探头, 行 US 及 CEUS 检查, 造影剂为 SonoVue。US 检查后选取最大切面或血管最丰富切面行 CEUS 检查, 病灶周边留取正常腺体作对比。进行 CEUS 检查时, 嘱患者平静呼吸, 保持探头与病灶相对固定, 以避免因呼吸运动对时间-强度曲线的影响。进入实时谐波造影模式, 经肘静脉团注 4.8 ml 造影剂后快速推注 5 ml 生理盐水。以选取的切面对病灶进行观察, 同时计时并存储 3 min 图像。CEUS 检查均由同一名有经验的医师操作。

由 2 名工作 10 年以上的超声科医师采用盲法分析声像图, 意见不同时经协商达成一致。回放图像, 选取病灶达峰强度时的图像, 以病灶增强区域的边缘与周围正常组织增强程度分界最明显处, 判定病灶的外形是否规则, 分界是否清楚, 观察病灶增强是否均匀, 滋养血管是否可见; 测量病灶增强区域的最大径线, 每个病灶各径线测量 3 次取平均值, CEUS 最大直径较 US 最大直径 > 3 mm 为增强区域扩大。使用 QLab 软件对病灶进行时间-强度曲线分析, 将病灶 (ROI 1) 和正常乳腺腺体 (ROI 2) ROI 的拟合曲线参数进行对比 (图 1), 若病灶呈不均匀增强, 则选取增强最明显区

域作为病灶的 ROI, 获得半定量参数: ① 达峰时间 (time to peak, TOP), $TOP_{ROI1} < TOP_{ROI2}$ 为快进, $TOP_{ROI1} \geq TOP_{ROI2}$ 为同或慢进; ② 顶峰降半时间 (time from peak to one half, TPH), $TPH_{ROI1} \leq TPH_{ROI2}$ 为等或早消退, $TPH_{ROI1} > TPH_{ROI2}$ 为晚退; ③ 达峰强度 (peak intensity, PI), $PI_{ROI1} > PI_{ROI2}$ 为高增强, $PI_{ROI1} \leq PI_{ROI2}$ 为等或低增强。CEUS 观察指标: ① 增强程度, 高增强/低或等增强; ② 增强形态, 规则/不规则; ③ 增强边界, 清/不清; ④ 增强均匀性, 均匀/不均匀; ⑤ 灌注模式, 向心性增强/非向心性 (离心性或弥漫性增强); ⑥ 滋养血管, 可见/不可见; ⑦ 增强范围扩大, 有/无; ⑧ 初始增强速度, 快进/同或慢进; ⑨ 消退速度, 晚退/等或早消退。

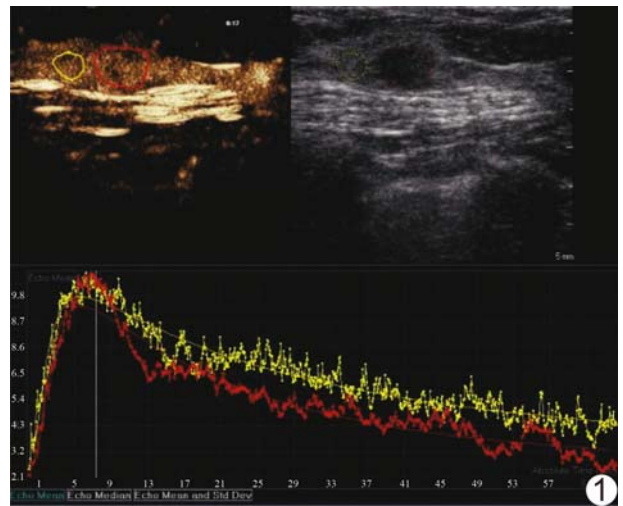


图 1 BI-RADS 4 类乳腺病灶 CEUS 声像图 ROI 1 (红色, 病灶), ROI 2 (黄色, 正常腺体)

1.3 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计分析软件。采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法比较良恶性病灶 CEUS 特征差异; 采用二元 Logistic 回归分析观察恶性病灶的独立相关因素, 并建立回归模型。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

183 例患者中恶性 68 例, 包括非特殊型浸润性导管癌 60 例、导管内原位癌 4 例、乳头状癌 2 例、多形性癌 1 例、非霍奇金淋巴瘤 1 例; 良性 115 例, 包括导管内乳头状瘤 7 例、纤维腺瘤 52 例、乳腺炎 10 例、乳腺腺癌 29 例、脂肪坏死 5 例、腺病瘤 5 例、大汗腺化生 7 例。

2.1 不同大小的 BI-RADS 4 类乳腺良恶性病灶

CEUS 特征比较 ①直径≤2 cm 病灶(图 2):良恶性病灶的增强形态、增强程度、增强均匀性、灌注模式、滋养血管、增强范围扩大及初始增强速度、消退速度差异均有统计学意义(P 均 <0.05),增强边界差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1;②直径>2 cm 病灶(图 3):良恶性病灶的增强形态、灌注模式、滋养血管、增强范围扩大及初始增强速度差异均有统计学意义(P 均 <0.05),增强边界、增强程度、增强均匀性、消退速度差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表 1。

2.2 二元 Logistic 回归分析结果

2.2.1 直径≤2 cm 病灶 二元 Logistic 回归分析筛选出增强范围扩大(X_1)、有滋养血管(X_2)与 BI-RADS 4 类乳腺恶性病灶独立相关,且增强范围扩大的相对危险度(odds ratio, OR)值即 EXP(B)值 $>$ 有引流滋养血管(表 2)。回归方程为: $Z = -8.442 + 5.278X_1 + 4.131X_2$,该回归方程预测 BI-RADS 4 类直径≤2 cm 乳腺病灶良恶性的准确率分别为 99.7%、96.9%,整体准确率为 97.5%。

表 1 CEUS 在直径≤2 cm 及>2 cm 的 BI-RADS 4 类乳腺良恶性病灶中的特征比较(例)

CEUS 特征	直径≤2 cm($n=120$)				直径>2 cm($n=63$)			
	良性($n=88$)	恶性($n=32$)	χ^2 值	P 值	良性($n=27$)	恶性($n=36$)	χ^2 值	P 值
增强形态			22.662	<0.001				0.013
规则	62	7			10	3		
不规则	26	25			17	33		
增强边界			0.955	0.329			0.093	0.760
清	49	21			17	24		
不清	39	11			10	12		
增强程度			8.995	0.003			—	1.000
高	49	28			24	33		
等或低	39	4			3	3		
增强均匀性			4.962	0.026			2.798	0.094
均匀	20	1			5	1		
不均匀	68	31			22	35		
滋养血管			59.931	<0.001			29.487	<0.001
有	15	31			8	35		
无	73	1			19	1		
灌注模式			28.652	<0.001			9.805	0.002
向心性	12	20			8	25		
非向心性	76	12			19	11		
初始增强速度			26.428	<0.001			5.833	0.016
快进	23	25			15	30		
同或慢进	65	7			12	6		
消退速度			24.550	<0.001			1.477	0.224
晚退	39	31			22	34		
等或早退	49	1			5	2		
增强范围			73.862	<0.001			21.491	<0.001
扩大	8	30			10	34		
无扩大	80	2			17	2		

注:直径>2 cm 良恶性病灶增强程度比较采用 Fisher 确切概率法

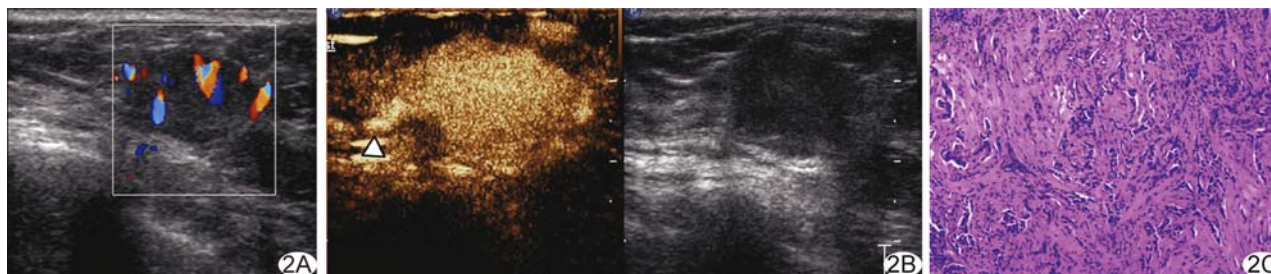


图 2 患者女,57 岁,BI-RADS 4 类直径≤2 cm 乳腺恶性病变 A. US 示右乳 9 点方向见大小约 1.74 cm×1.18 cm 低回声病灶;B. CEUS 见滋养血管(Δ);D. 病理示浸润性导管癌,II 级(HE, $\times 40$)

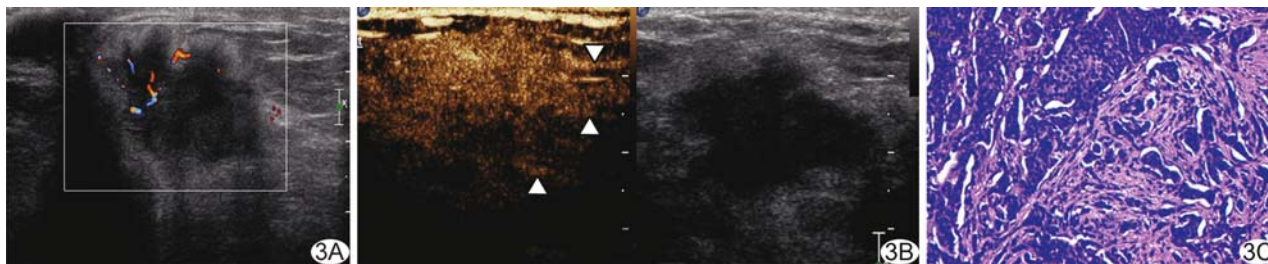


图 3 患者女,62 岁,BI-RADS 4 类直径>2 cm 乳腺恶性病变 A. US 示右乳 10 点方向大小约 2.42 cm×1.86 cm 低回声病灶; B. CEUS 见滋养血管(△);D. 病理示浸润性导管癌,Ⅱ级(HE,×50)

表 2 BI-RADS 4 类直径≤2 cm 乳腺恶性病灶危险因素的二元 Logistic 回归分析

变量	B	S. E	Wald	df	P	Exp(B)
常数项	-8.442	3.282	6.617	1	0.010	<0.001
X1	5.278	1.891	7.794	1	0.005	195.980
X2	4.131	1.551	7.097	1	0.008	62.270

2.2.2 直径>2 cm 病灶 二元 Logistic 回归分析筛出有滋养血管(X1)、灌注模式呈向心性(X2)、增强范围扩大(X3)与 BI-RADS 4 类乳腺恶性病灶独立相关,且 OR 值从大到小为有滋养血管>灌注模式呈向心性>增强范围扩大(表 3)。回归方程为: $Z = -4.912 + 4.082X1 + 2.646X2 + 2.959X3$,其预测 BI-RADS 4 类直径>2 cm 乳腺病灶良恶性的准确率分别为 74.1%、94.3%,整体准确率为 85.7%。

表 3 BI-RADS 4 类直径>2 cm 乳腺恶性病灶危险因素二元 Logistic 回归分析

变量	B	S. E	Wald	df	P	Exp(B)
常数项	-4.912	1.646	8.902	1	0.003	0.007
X1	4.082	1.680	5.903	1	0.015	59.285
X2	2.646	1.160	5.206	1	0.023	14.094
X3	2.959	1.375	4.634	1	0.031	19.279

3 讨论

CEUS 可以显示 US 无法显示的微小血管,评估乳腺病灶的血管分布及血流灌注情况,进而为乳腺病灶的良恶性鉴别提供更多信息^[5-6]。然而不同学者^[7-9]提出能够用于诊断乳腺病灶良恶性的 CEUS 特征不尽相同。

虽然已有对 BI-RADS 4 类乳腺病灶 CEUS 特征的研究^[10],但目前仍未有对病灶大小进行分组的对比研究。乳腺癌 TNM 分期中以 2 cm 作为 T1 和 T2 期的界值,故肿块的大小影响其分期,本研究以 2 cm 为界值探讨不同大小 BI-RADS 4 类乳腺病灶的 CEUS 特征是否存在差异,为其鉴别诊断提供参考。

本研究结果显示不同大小的 BI-RADS 4 类乳腺病灶良恶性 CEUS 特征存在差异。直径≤2 cm 良恶性病灶的 CEUS 增强形态、增强程度、增强均匀性、灌注模式、滋养血管、增强范围以及初始增强速度、消退速度均存在差异,增强边界无明显差异;直径>2 cm 良恶性病灶的增强形态、灌注模式、滋养血管、增强范围以及初始增强速度存在差异,增强边界、增强程度、增强均匀性、消退速度均无显著差异;与邓梳月等^[11]研究结果基本相符。出现上组结果的原因可能为新生成的肿瘤微血管与正常毛细血管有很大不同,新生血管通透性较高、形状不规则、管径大小不一,导致病灶灌注模式不同,表现出高增强及快速增强的特征^[8]。此外,癌细胞可分泌大量血管内皮生长因子及各种趋化因子,作用于肿瘤周围的炎性细胞及细胞基质,形成肿瘤微环境,促使肿瘤周边新生血管生成,有利于癌细胞不断向周围浸润生长^[12],在 CEUS 上表现为增强形态不规则、呈向心性灌注、增强范围扩大及周围可见滋养血管的征象。同时,恶性病灶生长迅速,病灶内部的血液供应不足而导致部分病灶坏死,出现不均匀增强的现象。但在直径>2 cm 的良性病灶中,由于部分病灶的血供也较丰富导致肿块生长较快、体积较大,当病灶体积较大时病灶内部容易出现玻璃样变、出血性坏死及钙化等改变,在 US 中被归为 BI-RADS 4 类,在 CEUS 中表现为与恶性病灶相似的高增强、不均匀增强及晚消退的特征。进一步将本研究中以上具有统计学意义的 CEUS 特征进行二元 Logistic 回归分析,结果显示直径≤2 cm 的恶性病灶与增强区域扩大、有滋养血管独立相关,直径>2 cm 者的独立相关因素为有滋养血管、灌注模式呈向心性、增强范围扩大;与罗佳等^[7]认为增强边界也是预测恶性病灶的独立危险因素略有不同。虽然常见的纤维腺瘤在 CEUS 模式下增强边界清,但本研究中纳入的 BI-RADS 4 类病灶中纤维腺瘤大部分形态不规则,包膜不完整,周边伴有大汗腺化生及腺管囊性扩张等乳腺增生改变,CEUS 中呈

现整体高增强,但增强边缘与周围正常乳腺组织表现为同样的增强程度,遂分界不清。而恶性病灶中多数为浸润性乳腺癌,病灶周围常伴有新生血管及滋养血管,组织学中微血管密度高,在 CEUS 中表现为较周围正常乳腺组织更高的增强程度^[13],故 CEUS 模式下病灶增强区域分界清。在直径 >2 cm 病灶中灌注方式呈向心性为恶性病灶的特征性表现,而直径 >2 cm 者无此特异性,这可能是因为直径较大的病灶异质性更高,造影剂充填整个病灶的时间更长,灌注模式更为典型,相对小病灶的诊断价值更高。另外,回归方程对 BI-RADS 4 类乳腺病灶良恶性及整体诊断准确性的预测显示 CEUS 对直径 ≤ 2 cm 的病灶诊断效能更高。

本研究尚存在不足之处:①样本量尚少,对研究结果可能存在一定的影响;②主要纳入了定性分析指标,对定量分析指标纳入较少,故在今后研究中本课题组将对病灶的始增时间、达峰时间等 CEUS 定量特征进一步分析。

总之,CEUS 对 BI-RADS 4 类不同大小乳腺病灶的恶性风险评估均有重要意义,尤其对直径 ≤ 2 cm 的病灶诊断效能更高。

[参考文献]

- [1] 李艾卓,王学梅,耿晶,等. 超声诊断 BI-RADS 4 级乳腺病灶. 中国医学影像技术, 2011, 27(11): 2231-2233.
- [2] Xiao X, Dong L, Jiang Q, et al. Incorporating contrast-enhanced ultrasound into the BI-RADS scoring system improves accuracy in breast tumor diagnosis: A preliminary study in China. *Ultrasound Med Bio*, 2016, 42(11): 2630-2638.
- [3] Wubulhasimu M, Maimaitusun M, Xu XL, et al. The added value of contrast-enhanced ultrasound to conventional ultrasound in differentiating benign and malignant solid breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*, 2018, 73(11): 936-943.
- [4] Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(10): 1060-1096.
- [5] Luo J, Chen JD, Chen Q, et al. Contrast-enhanced ultrasound improved performance of breast imaging reporting and data system evaluation of critical breast lesions. *World J Radiol*, 2016, 8(6): 610-617.
- [6] Xiao X, Jiang Q, Wu H, et al. Diagnosis of sub-centimetre breast lesions: combining BI-RADS-US with strain elastography and contrast-enhanced ultrasound—a preliminary study in China. *Eur Radiol*, 2016, 27(6): 2443-2450.
- [7] 罗佳,郑艳玲,谢晓燕,等. 超声造影在乳腺影像报告与数据系统分类中应用的价值. 中华医学超声杂志(电子版), 2015, 12(9): 728-733.
- [8] Szabo BK, Saracco A, Tanczos E, et al. Correlation of contrast-enhanced ultrasound kinetics with prognostic factors in invasive breast cancer. *Eur Radiol*, 2013, 23(12): 3228-3236.
- [9] Zhao LX, Liu H, Wei Q, et al. Contrast-enhanced ultrasonography features of breast malignancies with different sizes: Correlation with prognostic factors. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 613831.
- [10] 罗俊,陈吉东,陈琴,等. 乳腺良恶性病灶超声造影预测模型在乳腺影像报告与数据系统 4 类乳腺病灶恶性风险评估中的应用价值. 中华医学超声杂志(电子版), 2016, 13(6): 459-465.
- [11] 邓梳月,陈琴,罗俊,等. 乳腺超声造影预测模型对超声 BI-RADS 4、5 类病灶鉴别诊断的一致性研究. 中国超声医学杂志, 2018, 34(1): 14-17.
- [12] Tariq M, Zhang J, Liang G, et al. Macrophage polarization: Anti-cancer strategies to target tumor-associated macrophage in breast cancer. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9): 2484-2501.
- [13] Mori N, Mugikura S, Takahashi S, et al. Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound imaging in invasive breast cancer: A novel technique to obtain histopathologic information of microvessel density. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(3): 607-614.