

中文摘要

剪切波弹性成像评估乳腺癌新辅助化疗反应效果的 Meta 分析

背景:

乳腺癌因其高发病率和高死亡率引起了全球广泛关注，临床多采取以手术为主的综合治疗。近年来，新辅助化疗（NAC）因其益处众多而广泛地应用于临床，通过监测 NAC 反应可提供重要的预后信息，从而提高患者生存期并完善癌症管理体系，然而，乳腺癌患者对 NAC 的反应效果因人而异，准确评估 NAC 疗效至关重要。病理学评估手段作为评估的金标准，可在细胞层面上准确评估 NAC 疗效，但标本必须术后提取且无法实时监测 NAC 后病灶的变化，而通过影像学手段可无创、及时地做出评价，多种不同的成像技术在评估新辅助化疗反应效果和指导手术选择方面拥有重要参考价值，其中，超声在可获得性、患者舒适度和成本方面具有显著优势，但常规二维超声在评估化疗后残留肿瘤大小方面主观性较大、可靠性较差，而剪切波弹性成像技术（SWE）作为近年来开发的一种低成本新型超声成像技术，可通过无创和定量的方式测量组织硬度，具有通过评估组织硬度来预测 NAC 反应效果的潜在能力，其在评价乳腺癌新辅助化疗反应效果中展示出更佳的敏感性、客观性和可重复性，具有较高的临床应用价值。

目的:

临床研究中，SWE 已应用于评价乳腺癌 NAC 反应效果，但现有的结果仍存在不确定性。本文借助 Meta 分析统计学方法系统地检索中、英文数据库，汇总分析目前已发表的 16 篇相关临床研究的数据，探索剪

切波弹性成像评估乳腺癌新辅助化疗反应效果的准确程度，以便更加准确快捷地指导临床进一步决策。

方法：

以“乳腺癌”、“剪切波弹性成像”、“新辅助化疗”、“Breast Neoplasm”、“neoadjuvant therapy”、“Elasticity Imaging Techniques”等为关键检索词，全面检索中国知网、Sinomed、Pubmed、Cochrane Library 等中、英文数据库自建库到 2023 年 1 月已收录的所有相关文献。检索完成后首先依据已经制定的纳入及排除标准筛选出符合条件的研究并借助 RevMan5.3 软件通过诊断准确性研究质量评估工具-2（Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2, QUADAS-2）对纳入的文献进行质量评价，同时提取符合条件的文献基本信息，制作文献基本信息表及包含真阳性值(True positive, TP)、真阴性值(True negative, TN)、假阳性值(False positive, FP)、假阴性值(False negative, FN)的四格表并根据数据进行统计分析。其次通过 MetaDisc1.4 软件检测阈值效应以及使用 Stata16 软件检测异质性并绘制森林图，结果显示存在显著异质性，采用随机效应模型，根据所得出的灵敏度、特异度等合并效应量，综合判断剪切波弹性成像对乳腺癌新辅助化疗反应效果的评估价值。由于本次 Meta 分析纳入的研究间存在显著异质性，故进行亚组分析及敏感性分析探索引起异质性的可能因素，并根据其结果进一步探究影响诊断性能的因素，然后绘制 Deek's 漏斗图检测发表偏倚，绘制 Fagan 图分析 SWE 评估乳腺癌 NAC 反应效果的临床应用价值。

结果：

本次 Meta 分析共包含 16 篇符合标准的中、英文相关文献，数据分析得出灵敏度对数与(1-特异度)对数之间的 spearman 相关系数为 0.113, P=0.676, 表明本研究不存在阈值效应。异质性检验 I^2 为 71% (95%CI 35%-100%), 表明本研究存在显著异质性。绘制森林图并得出合并敏感度和合并特异度分别为 0.81 (95%CI 0.76-0.84)、0.83 (95%CI 0.78-0.88), 合并阳性似然比和阴性似然比分别为 4.85 (95%CI 3.59-6.55)、0.23 (95%CI 0.19-0.29), 诊断比值比为 20.98 (95%CI 13.52-32.55), 综合受试者工作特征曲线下面积为 0.86 (95%CI 0.82-0.88)。

结论:

SWE 具有良好的诊断性能, 是评价乳腺癌患者 NAC 反应效果的一种新型无创的影像学检查手段, 具有较高的临床应用价值。作为 SWE 的定量弹性指标, 采用硬度变化评价 NAC 反应效果比采用速度变化评价准确性更高。三维 SWE 在评价 NAC 反应效果方面表现出良好的评估性能, 为临床应用提供了一种新的选择。

关键词:

剪切波弹性成像, 乳腺癌, 新辅助化疗, Meta 分析

Abstract

The Efficacy Evaluation Value of Shear-wave Elastography in Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Meta-Analysis

Background:

Breast cancer has attracted wide attention worldwide due to its high morbidity and mortality, and most of the patients are treated with surgery-based comprehensive treatment. In recent years, neoadjuvant chemotherapy (NAC) has been widely used in clinical practice because of its many benefits. Monitoring the response to NAC can provide important prognostic information, so as to improve the survival of patients and improve the cancer management system. As the gold standard for evaluation, pathological evaluation methods can accurately evaluate the efficacy of NAC at the cellular level. However, the specimens must be extracted after NAC and the changes of lesions after NAC cannot be monitored in real time. Imaging methods can be used for noninvasive and timely evaluation. A variety of imaging techniques have important reference values in evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy and guiding the choice of surgery. Among them, ultrasound has significant advantages in terms of availability, patient comfort and cost. However,

conventional two-dimensional ultrasound is more subjective and less reliable in assessing the size of residual tumors after chemotherapy. Shear wave elastography (SWE), as a new low-cost ultrasound imaging technology developed in recent years, can measure tissue stiffness in a non-invasive and quantitative way. It has the potential ability to predict the response to NAC by assessing tissue stiffness. It shows better sensitivity, objectivity and repeatability in evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, and has high clinical application value.

Purpose:

SWE has been used to evaluate the response of breast cancer to NAC in clinical studies, but the existing results are still uncertain. In this paper, meta-analysis was used to systematically and comprehensively search the Chinese and English databases and analyze 16 relevant clinical studies published to explore the accuracy of shear wave elastography in evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, so as to guide further clinical decision-making more accurately and quickly.

Methods:

Using "Breast cancer", "shear wave elastography",

"neoadjuvant chemotherapy", "Breast Neoplasm", "neoadjuvant therapy" and "Elasticity Imaging Techniques" as key search terms, Chinese and English databases such as CNKI, Wanfang, VIP, Sinomed, Pubmed, web of science, Embase, Cochrane Library were searched for all relevant articles included from the establishment of the database to January 2023. The Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2) was used to evaluate the quality of the studies included in this Meta-analysis, and to extract the basic information of the eligible studies. The basic information table and four-grid table including true positive value (TP), true negative value (TN), false positive value (FP) and false negative value (FN) were made, and statistical analysis was performed according to the data. Secondly, MetaDiscl.4 software was used to detect the threshold effect and Stata16 software was used to detect the heterogeneity and draw the forest diagram. The results showed that there was significant heterogeneity. The random effect model was used to determine the evaluation value of shear wave elastography in the response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer according to the combined effect size such as sensitivity and specificity. Due to the significant heterogeneity among the studies, subgroup analysis and

sensitivity analysis were performed to explore the possible factors causing the heterogeneity, and further explore the factors affecting the diagnostic performance according to the results. Deek's funnel plot and Fagan plot were used to detect publication bias and post-test probability, respectively.

Results:

A total of 16 articles in Chinese and English that met the criteria were included in this Meta-analysis. The spearman correlation coefficient between the logarithm of sensitivity and the logarithm of (1-specificity) was 0.113, $P=0.676$, indicating that there was no threshold effect. The heterogeneity test I^2 was 71% (95%CI35%-100%), indicating that there was significant heterogeneity in this study. The pooled sensitivity and specificity were 0.81 (95%CI 0.76-0.84) and 0.83 (95%CI 0.78-0.88), respectively. The pooled positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were 4.85 (95%CI 3.59-6.55) and 0.23 (95%CI 0.19-0.29), respectively. The diagnostic odds ratio (DOR) was 20.98 (95%CI 13.52-32.55), and the area under the SROC curve was 0.86 (95%CI 0.82-0.88).

Conclusion:

SWE has good diagnostic performance and is a non-invasive and useful imaging method for evaluating the response of breast

cancer patients to NAC, which has high clinical value. As a quantitative elastic index of SWE, stiffness change is more accurate than velocity change in evaluating the response of NAC. 3D SWE shows good diagnostic performance in evaluating the response of NAC, which provides a new option for clinical application.

Keywords:

Shear wave elastography, Breast neoplasms, Neoadjuvant chemotherapy, Meta-analysis

目 录

第 1 章 引言	1
第 2 章 综述	2
2.1 新辅助化疗 (NAC)	2
2.2 弹性成像技术 (USE)	4
2.2.1 剪切波弹性成像 (SWE)	4
2.2.2 应变弹性成像 (SE)	7
2.3 小结与展望	8
第 3 章 资料与方法	9
3.1 资料来源	9
3.2 文献纳入与排除标准	9
3.3 文献筛选	10
3.4 质量评价	10
3.5 数据提取	10
3.6 统计分析	10
3.6.1 异质性检验	11
3.6.2 效应量合并	11
3.6.3 亚组分析	11
3.6.4 敏感性分析	12

3.6.5 发表偏倚.....	12
3.6.6 临床应用分析.....	12
第4章 结果	13
4.1 文献筛选及质量评价.....	13
4.2 研究质量评价.....	14
4.3 数据提取	15
4.4 Meta 分析结果	17
4.4.1 异质性检验.....	17
4.4.2 效应量合并.....	18
4.4.3 SROC 曲线	21
4.4.4 亚组分析.....	22
4.4.5 敏感性分析.....	25
4.4.6 发表偏倚.....	27
4.4.7 临床应用分析.....	28
第5章 讨论	29
第6章 结论	34
参考文献	35
作者简介及在学期间所获得的科研成果.....	51
致谢	52

中英文缩略词表

缩写	英文全称	中文
SWE	Shear wave elastography	剪切波弹性成像
NAC	Neoadjuvant chemotherapy	新辅助化疗
TP	True positive	真阳性值
TN	True negative	真阴性值
FP	False positive	假阳性值
FN	False negative	假阴性值
Sen	Sensitivity	敏感度
Spe	Specificity	特异度
SROC	Summary receiver operator characteristic curve	综合受试者工作特征 曲线
AUC	Area under curve	曲线下面积
DOR	Diagnostic odds ratio	诊断比值比
CI	Confidence interval	置信区间
QUADAS-2	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2	诊断准确性研究质量 评估工具-2
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System	乳腺成像报告与数据 系统
LABC	Locally advanced breast cancer	局部晚期乳腺癌
DCE-MRI	Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging	动态对比增强磁共振 成像

第1章 引言

近年来乳腺癌发病率不断增加且表现出年轻化发展的趋势，严重影响患者的身心健康，其造成患者死亡的主要原因是诊断的延误和治疗策略的失败^[1]，因此，早期诊断和监测治疗反应以便制定合理的治疗策略则至关重要。新辅助化疗（NAC）作为局部手术或放疗之前进行的全身化疗手段，可增加保留乳房的机会，目前已越来越广泛地应用于临床。此外，患者对 NAC 的反应有助于预测化疗的敏感性，进而指导乳腺癌的后续治疗^[2, 3]，因此，新辅助化疗的疗效评估有助于乳腺癌的临床治疗指导。在临床实践中，不同的影像学技术在评估 NAC 反应和指导手术选择方面表现出很高的应用价值，其中，剪切波弹性成像（SWE）作为一种模拟临床触诊的新型超声技术，可以通过横波在体内传播速度的改变或弹性模量的变化，获得可重现的、实时的、定量的组织硬度信息。多种研究已经证明了 SWE 在鉴别良恶性病变和协助调整乳腺成像报告与数据系统（BI-RADS）等级方面的良好诊断性能^[4-7]。近年来，一些临床试验表明，SWE 可能是监测和评估 NAC 反应的另一个有用的工具^[8-13]，然而，SWE 作为评估乳腺癌新辅助化疗反应效果工具的评价价值目前还未得到充分地证实。本次 Meta 分析旨在探讨剪切波弹性成像对乳腺癌新辅助化疗反应效果的评估价值，进而完善临床实践中的治疗选择。

第 2 章 综述

超声弹性成像技术评估乳腺癌新辅助化疗反应效果的研究进展

近年来乳腺癌已成为全世界范围内危害女性身体健康最常见的癌症，也是仅次于肺癌的恶性肿瘤死亡原因^[14, 15]。目前乳腺癌的主要治疗手段仍是以外科手术为主，同时联合化疗、放疗、内分泌治疗、免疫治疗等方式的综合治疗。在多种治疗方式中，新辅助化疗（Neoadjuvant chemotherapy，NAC）已然成为至关重要的治疗方案，NAC 反应作为整体治疗效果的独立预测因子^[16]，对于其效果的准确评估至关重要。评估 NAC 反应效果的金标准是病理学评估标准，但病理学标本的采集需要术后进行有创性操作，且不利于对 NAC 进程中的多个周期进行实时监测和动态观察，而目前，影像学检查在评估原发肿瘤和腋窝淋巴结性质方面发挥重要作用，弥补了上述不足。超声弹性成像技术作为改善乳腺超声检查中病变表征的重要新技术^[17]，不仅拥有超声检查在可获得性、患者舒适度和成本方面的显著优势^[18]，而且可对组织硬度进行定性及定量评估。这项技术最早是在 20 世纪 90 年代应用于医学诊断，近年来得到了进一步的发展和完善，并越来越多地应用于 NAC 疗效的评估。本文就新辅助化疗与超弹性成像技术及其评估乳腺癌 NAC 反应效果方面进行综述。

2.1 新辅助化疗（NAC）

NAC 是指在手术前使用的全身化疗，进而降低肿瘤的等级和转移性以及腋窝淋巴结的分期，减少局部治疗的范围，增加患者的手术机会，提高患者的生存期限^[19]，最初用于无法进行局部手术切除的晚期乳腺癌

患者，以期获得进行手术治疗的机会^[20]。目前，NAC 不仅被广泛地接受为局部晚期和炎性乳腺癌的标准治疗方法^[21]，而且也成为早期乳腺癌的重要治疗手段。2021 年 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 指南指出，多种不同分子亚型的乳腺癌患者，无论病程是否处于原发阶段或基于何种手术目的，均应进行 NAC^[14]。临床实践中也通过密切监测和评估乳腺癌 NAC 患者的肿瘤反应，为优化治疗策略提供机会，并且进行更加精准的癌症管理^[22]。根据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2021 年版）》建议，患者应在 NAC 治疗两个周期后定期重新评估治疗效果，并以此结果作为部分参考意见调整治疗计划^[23]。评估 NAC 反应效果的金标准是病理学评估，主要的病理学评估方法包括 RCB (Residual Cancer Burden system)^[24]系统、AJCC (American Joint Commission of Cancer)^[25]分类系统和 M-P (Miller-Payne)^[26]系统。根据化疗后肿瘤细胞的数量，大致可分为无反应、部分病理反应和完全病理反应，其中，病理性完全缓解 (pCR) 是 NAC 后低复发风险的有效预测因子^[27]。此外，NAC 后病情显著缓解甚至 pCR 的实现代表了在每个乳腺癌表型亚组患者个体水平上无病生存和无事件生存的有效替代终点^[28]，通过对 NAC 疗效的实时评估以及治疗方案的优化，将有助于此类患者生存期限的延长以及生活质量的提高。然而，由于个体差异性，部分患者在接受 NAC 治疗的过程中可能会逐渐产生耐药性，从而限制了 NAC 的临床疗效，甚至造成治疗失败，影响后续治疗方案的制定与实施，而且化疗会对患者造成不同程度的生理和心理副作用^[29, 30]，因此，准确评估 NAC 的反应效果尤为重要。

2.2 弹性成像技术 (USE)

超声弹性成像的概念首先由 Ophir 等人于 1991 年引入^[31], 是一种对组织僵硬度敏感的非侵入性成像技术, 主要用于组织硬度的检测, 利用特定的病理或生理过程会引起软组织弹性变化的特性^[32], 显示组织间硬度的相对差异, 进而对病变性质进行评估。弹性成像显示乳腺恶性肿瘤通常比乳腺良性肿瘤和正常乳腺组织更硬, 已有多项研究证明其在区分乳腺良恶性病变的巨大潜力, 而 NAC 通过引起组织纤维化和炎症等微观变化来改变肿瘤组织的生物特性, 基于这些结果, 可以判定弹性成像可用于评估 NAC 后肿瘤组织的反应, 目前已有多项研究描述弹性成像应用于对乳腺癌患者 NAC 反应的评估^[33-35]。弹性成像技术可分为两种类型: 剪切波成像技术和应变成像技术, 剪切波成像技术包括一维瞬态弹性成像 (1D-TE)、点剪切波弹性成像 (pSWE)、二维剪切波弹性成像 (2D-SWE) 等; 应变成像技术包括应变弹性成像 (SE)、声辐射力脉冲应变成 (ARFI) 等。其中, 临床上应用于乳腺领域的主要是 SWE 和 SE。

2.2.1 剪切波弹性成像 (SWE)

SWE 也称瞬态弹性成像, 其利用换能器产生的超声波脉冲引起的声辐射力提供定量弹性参数, 实现实时监测横波, 进而通过横波速度或杨氏模量生成定量弹性图^[36]。杨氏模量是将剪切波速度与胡克定律相结合而推导出, 乳腺病变感兴趣矩形区域 (ROI) 内的弹性参数包括平均值 (E_{mean})、最大值 (E_{max})、最小值 (E_{min}) 和标准差 (SD), 上述参数均以压力单位表示硬度。SWE 也可实时显示弹性信息的视觉色彩叠加, 通常

乳腺病变 ROI 内的色标范围是从 0（深蓝色，表示最低硬度）到 180kPa（红色，代表最高硬度）^[37-39]。

先前的基础研究表明，细胞外基质的变化可能是对 NAC 反应的预测因子，而相互交联的胶原蛋白是细胞外基质的重要组成成分之一，可以调节组织的硬度，对 NAC 敏感的恶性肿瘤在进行 NAC 后显示出硬度降低的趋势，SWE 便可作为基质硬度的测量工具，进而反映基质结构异常以及预测对 NAC 的反应^[9, 40, 41]。近年来，SWE 在预测乳腺癌患者 NAC 反应的潜力已经报道，Evans^[8]等人使用 SWE 测量肿瘤僵硬硬度，证明了肿瘤僵硬硬度与 NAC 反应之间的关系，并在另一项研究^[12]证明 SWE 预测三个 NAC 周期后肿瘤硬度的变化与 pCR 的相关性较大。Jing 等人^[42]发现，两个 NAC 周期后肿瘤硬度在应答者中显著降低（ $p < 0.001$ ），而在无应答者中并无明显变化（ $p = 0.172$ ），SWE 获得的肿瘤硬度相对变化值在应答者中也显著高于无应答者，预测 pCR 的敏感性和特异性分别可达 72.92% 和 85.71%，表明 SWE 可及时评估此类患者 NAC 的反应。Singh 等人的研究^[43]获得了类似的结论，表明 2 个周期的 NAC 后应答者和无应答者的平均弹性值显著不同，SWE 预测 pCR 的敏感性和特异性分别可达 76.9% 和 80%。Gu 等人的研究^[44]结果表明，SWE 有助于早期预测和准确评估 NAC 时肿物的反应，此项研究与 Zhang 等人的研究^[10]结果类似，均通过比较各周期 NAC 后 SWE 测量参数的变化来预测 NAC 的反应效果，其结果表明评估治疗有反应的患者的最佳时间是在第二个周期之后，第三个治疗周期之前，但目前在 NAC 期间何时为进行 SWE 评估的最佳时间点以及评估的最佳弹性参数没有定论，仍需要更多的临床试验来进行验证。因剪切波的传播受到组织

深度的限制，SWE 也存在一定的劣势，Barr^[39]认为此阈值可达 4cm，那么超过 4cm 较深组织的病变可能无法获得最佳的弹性图，导致病变信息的遗漏或误诊。总而言之，SWE 作为一种具有高度再现性的低成本非侵入性超声成像方法，能够客观地将组织硬度可视化及量化^[45-47]，可以作为监测乳腺癌患者 NAC 反应以及 NAC 患者随访的重要辅助手段。

近年来，在 2D-SWE 的基础上发展出来的弹性成像新技术 3D-SWE 也逐渐引起了研究者的注意。3D-SWE 是在 2D-SWE 的基础上通过超声图像重建技术增加 2D-SWE 无法获得的冠状面定量硬度信息^[48]。乳腺恶性肿瘤的僵硬程度一般分布不均，肿瘤间和肿瘤内的异质性是乳腺癌的显著特征^[49, 50]，使用 2D-SWE 成像时，成像平面内可能不能包含肿瘤最硬的部分，而 3D-SWE 可对整个乳腺肿块进行立体成像，提供了肿瘤弹性分布的多平面视图，可以准确地检测到肿块中最硬的部分，并可通过浏览肿块多个切面，尤其是冠状面，观察到周围实质中的肿瘤毛刺，从而提高了检测的灵敏度。因此，相比于 2D-SWE，3D-SWE 可能会提供更多的解剖学和病理特征。多项研究表明^[48, 51, 52]，3D-SWE 的诊断性能优于或与 2D-SWE 相当。目前，只有少数研究报道了 3D-SWE 在乳腺癌新辅助化疗中的应用价值。Ma 等人^[53]认为 3D-SWE 在预测乳腺癌 NAC 反应方面可有良好的临床应用前景，研究显示 3D-SWE 对评估 NAC 疗效有较高的指导价值，硬度较低的病灶 NAC 后更容易获得 pCR，定量指标 E_{max} 和 ΔE_{max} 在 4 个周期的 NAC 后表现出较高的敏感性及特异性。Athanasίου 等人^[54]的研究显示，使用 3D-SWE 参数评估 NAC 期间肿瘤弹性的降低与其异质性的减小和显著反应相关性良好。但由于此类研究甚少，需要更多的研究来进一步

检验 3D-SWE 的临床应用价值。

2.2.2 应变弹性成像 (SE)

SE 又称压缩或静态弹性成像,通过手动压缩皮肤对传感器施加应力,并实时测量由机械应力引起的组织轴向位移,是一种使用局部组织应变的图像来监测组织相对硬度的技术。SE 可以借助应变比和应变评分实现对感兴趣区域内组织的硬度进行半定量以及定性评估。应变评分目前采用 Tsukuba 五分评分系统^[55],根据 ROI 中不同硬度的组织显示不同的色彩进行评分,评分越高代表恶性的可能性越大。应变比利用特定的软件通过选择包含肿瘤部分和周围正常组织的区域来获得,其是指位于病变中的所选 ROI 与位于相同深度的病变附近的正常脂肪组织上的另一个大小大致相同的 ROI 之间的相对弹性指数^[56]。

目前的研究表明,SE 的参数可用于早期评估乳腺癌患者 NAC 的反应效果,Katyan 等人^[57]在 SE 评估局部晚期乳腺癌(LABC)患者对 NAC 的反应效果的研究中,认为 SE 是在各个 NAC 化疗周期进行连续评估的理想方式,这项研究结果显示,应变比是 LABC 患者 pCR 的最早预测指标,且在第一个周期之后就能显示出高敏感性和中等特异性(敏感性:97.7%;特异性:68.7%)。Falou 等人^[58]首次研究了 SE 监测 NAC 反应在癌症治疗管理中的应用,表明了其可用于在 NAC 过程中早期区分临床反应和无反应的患者,且发现评估治疗反应的最佳预测因子是应变比,在开始治疗后 4 周的敏感性和特异性都高达 100%。Fernandes 等人的研究^[59]表明 SE 最早可在治疗 2 周内预测局部晚期乳腺癌的 NAC 反应,且应变比是 pCR 的

有效预测因子，其预测 NAC 疗效的灵敏度特异性分别可达 84%和 85%。Hayashi 等人^[34]使用 Tsukuba 评分系统对 55 名乳腺癌 NAC 患者的肿瘤硬度进行研究，结果表明评分较低即相对较软的肿瘤对 NAC 具有高度反应性且 pCR 率更高。但对于应变比和弹性评分，何种参数的诊断性能最佳，目前尚无定论，部分研究^[60, 61]认为应变比比弹性评分更加客观，诊断价值更大，而也有一些研究^[37, 62]结果显示，应变比对诊断准确性的提高并无益处。

然而，SE 在临床应用中存在明显的局限性。这项技术由于无法测量操作者施加应力的程度，因此无法对组织的硬度进行定量分析，可能造成弹性图像的一致性和重复性较差，且不同操作者对于 ROI 内弹性图像色彩的判定也存在很大的主观性。

2.3 小结与展望

综上所述，各种弹性成像技术在评估及预测乳腺癌新辅助化疗疗效方面表现出巨大的临床潜力，而且近年来除弹性成像外，超声造影、超声光散射成像等新技术也发展迅速，尤其人工智能技术的逐渐兴起，可能在大数据层面上带来新的医疗创新。多种新技术的联合使用、优势互补，可能为超声影像学评估和预测乳腺癌新辅助化疗反应效果方面提供新的思路。

第3章 资料与方法

本次 Meta 分析是根据系统综述和 Meta 分析指南^[63] (PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) 和 Cochrane 诊断测试准确性工作组的建议^[64] 进行的。

3.1 资料来源

系统检索知网、Sinomed、Pubmed、Cochrane Library 等中、英文数据库自建库到 2023 年 1 月公开发表的相关文献。关键检索词包括“乳腺癌”、“新辅助化疗”、“剪切波弹性成像”、“Breast Neoplasms”、“Elasticity Imaging Techniques”、“neoadjuvant therapy” 以及其同、近义词等。检索中、英文数据库时分别采用高级检索、主题词结合自由词的检索方式，以保证文献资料的齐全。

3.2 文献纳入与排除标准

纳入标准：(1) 乳腺癌患者在乳房手术前接受 SWE 以评估对 NAC 的反应；(2) 评估 NAC 反应效果的金标准是病理学标准；(3) 真阳性、真阴性、假阳性和假阴性结果可通过研究数据直接或间接获得；(4) 如果纳入的研究样本存在重合，则应选择样本量最大的研究。

排除标准：(1) 评论、信件、病例报告、动物试验、会议摘要、社论和来自各种数据库的重复文献；(2) 样本量少于 20 的研究；(3) 无法获得全文的文献；(4) 涉及相同样本的研究；(5) 没有足够的数据来构建诊断 2×2 列联表的研究。

3.3 文献筛选

两名研究者分别独立筛选各中、英文数据库中符合要求的文献。首先通过阅读标题和摘要，排除不符合纳入标准的文献，然后阅读剩余文献的全文，以确定是否应将其纳入荟萃分析。若二者数据出现差异且经过协商未能解决分歧，则听取第三研究者的意见。

3.4 质量评价

本研究采用诊断准确性研究质量评估工具-2 (QUADAS-2)^[65]进行文献质量评价，从病例选择、待评价试验、金标准以及病例流程和进展情况四方面进行偏倚风险及临床适用性评价。质量评价由两名研究者采取 RevMan5.3 软件分别独立开展，结果若存在分歧，则通过协商统一观点；若商议后仍存在分歧，则听取第三研究者的意见。然后使用 RevMan5.3 软件绘制质量评价汇总图及条形图。

3.5 数据提取

由两名研究者分别独立对入选本次 Meta 分析 16 篇文献的全文进行精读并从中提取相关数据资料，相关数据主要包括文献作者、发表年份、研究类型、病灶数量、样本年龄、样本来源、评估时间、评估指标属性、病理金标准类型、病理评估分级、真阳性值 (TP)、真阴性值 (TN)、假阳性值 (FP)、假阴性值 (FN) 等。若所提取信息存在差异，则通过讨论解决分歧；若讨论后仍存在分歧，则听取第三研究者意见。

3.6 统计分析

借助 MetaDisc1.4 软件以及 Stata16 软件进行统计分析。

3.6.1 异质性检验

诊断性 Meta 分析中，阈值效应是异质性的来源之一。首先将数据导入 MetaDisc1.4 软件检验阈值效应。若灵敏度对数与（1-特异度）对数之间的 spearman 相关系数 >0 且 P 值 <0.05 ，则说明研究存在阈值效应。

其次借助双变量模型 I^2 检验来评估本研究的统计学异质性， I^2 值介于 0%-100% 之间，0% 表示研究不存在统计学异质性， I^2 值越大表示异质性越大。Higgins 等^[66] 建议将低、中、高异质性界值分别定为 25%、50%、75%，当 $I^2 > 50\%$ 时，提示纳入的研究存在较显著的异质性，采用随机效应模型进行 Meta 分析，同时需进行亚组分析和敏感性分析进一步探究异质性来源；否则采取固定效应模型进行 Meta 分析。

3.6.2 效应量合并

通过 Stata16 软件依据所选取的统计分析模型进行敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比等效应量的合并和森林图的绘制，同时绘制综合受试者工作特征曲线（Summary receiver operator characteristic curve, SROC）并计算曲线下面积（Area under curve, AUC）。

3.6.3 亚组分析

当研究存在显著异质性时，根据可能影响合并效应量大小的因素对纳入的文献进行亚组分类并通过 Stata16 软件进行亚组分析，寻找引起

异质性的可能因素，并根据其结果进一步探究影响诊断性能的因素。

3.6.4 敏感性分析

探索引起异质性的可能因素并检验本次研究的稳定性。

3.6.5 发表偏倚

绘制 Deek' s 漏斗图检验本次 Meta 分析纳入的研究是否存在发表偏倚。若 P 值 <0.05 ，则表明存在发表偏倚；否则不存在发表偏倚。

3.6.6 临床应用分析

绘制 Fagan 图，比较验前概率和验后概率，分析 SWE 评估乳腺癌 NAC 反应效果的临床应用价值。

第 4 章 结果

4.1 文献筛选及质量评价

通过检索各中、英文数据库,共获得 345 篇相关文献。使用 EndNote20 软件进行文献管理。首先删除重复发表文献 154 篇,经粗略阅读排除综述、病例报告、会议摘要等文献 82 篇,初筛后获得文献 109 篇,其次浏览标题和详细阅读摘要后,排除研究内容明显不吻合的文献 62 篇,然后详细阅读剩余 47 篇文献全文,按照纳入、排除标准严格筛选,共排除文献 31 篇,最终纳入本次 Meta 分析的文献数为 16 篇^[11, 13, 35, 42-44, 53, 67-75]。具体的文献纳入流程图见图 4.1。

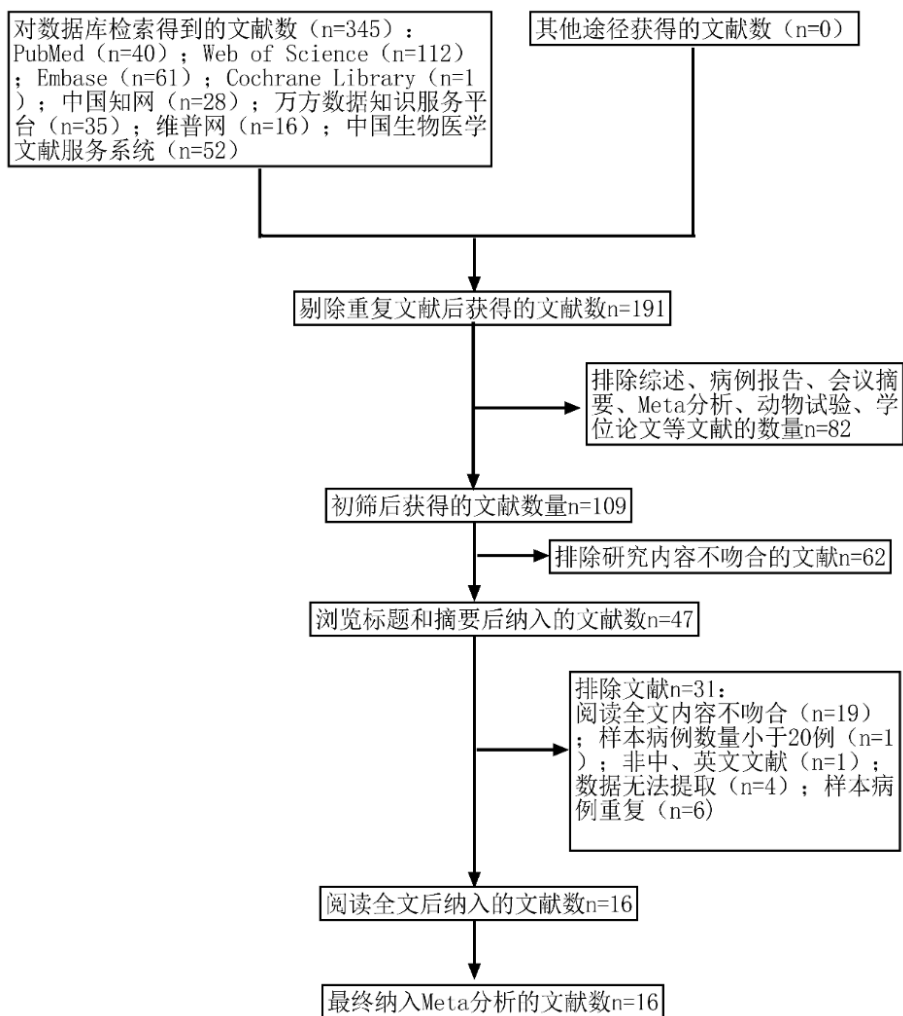


图 4.1 文献纳入流程图

4.2 研究质量评价

详细阅读纳入的 16 篇文献后，借助 RevMan5.3 软件回答 QUADAS-2 标准里的问题并根据结果绘制质量评价汇总图及条形图，见图 4.2。

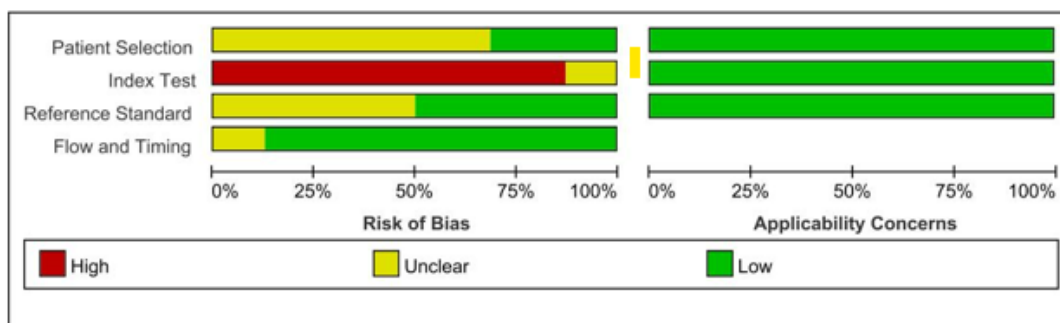


图 4.2 质量评价图

4.3 数据提取

本次 Meta 分析共纳入各数据库自建库到 2023 年的相关文献 16 篇，纳入文献的发表年份介于 2015 年至 2022 年。样本病灶数量总计 1151 个，其中各项研究的样本量介于 28 至 145 个之间，这些样本分别来源于中国、英国、美国、韩国、德国以及印度。纳入的研究有 7 项属于前瞻性

研究，9 项属于回顾性研究；15 项研究使用弹性模量代表的硬度变化来评估反应效果，1 项研究使用剪切波速度变化来评估；8 项研究选择 NAC 期间进行评估，8 项研究在多个周期的 NAC 后进行评估；15 项研究采用二维 SWE（2D SWE）作为评估工具，1 项研究采用三维 SWE（3D SWE）。所有纳入研究的基本特征具体可见表 4.1。

表 4.1 纳入文献基本特征表

Author	Year	Study design	Number of lesions	Age range	country	Evaluation period	Key index	Index attribute	brand
Chen et al.	2021	Retrospective	48	45-67	China	During NAC	Combination of ΔE_{mean} and ΔE_{max}	Stiffness change	PHILIPS iu 22
Huang et al.	2021	Retrospective	56	50.34 ± 8.79	China	During NAC	ΔE_{max}	Stiffness change	Supersonic Aixplorer
Ma et al.	2020	Retrospective	43	25-62	China	After NAC	E_{max}	Stiffness change	Supersonic Aixplorer
Men et al.	2017	Retrospective	55	46.84 ± 12.11	China	During NAC	ΔE_{max}	Stiffness change	Supersonic Aixplorer
Tang et al.	2018	Retrospective	56	49.6±4.6	China	After NAC	ΔE_{max}	Stiffness change	PHILIPS EPIQ 7
Zhou et al.	2015	Retrospective	44	47.18 ± 10.25	China	After NAC	ΔE_{max}	Stiffness change	Supersonic Aixplorer
Evans et al.	2018	Prospective	80	26-79	United Kingdom	After NAC	ΔE_{mean}	Stiffness change	Supersonic Aixplorer
Gu et al.	2021	Prospective	62	27-78	United States	After NAC	Combination of ΔE_{mean} and ΔE_{max}	Stiffness change	GE LOGIQ-E9 ultrasound clinical scanner
Gu et al.	2022	Prospective	108	27-66	China	During NAC	ΔE_{mean}	Stiffness change	Resona 7 diagnostic US system (Mindray Medical International, Shenzhen, China)
Jing et al.	2016	Prospective	62	26-68	China	During NAC	ΔE_{mean}	Stiffness change	Supersonic Aixplorer
Lee et al.	2015	Retrospective	71	25-67	South Korea	After NAC	E_{max}	Stiffness change	Supersonic Aixplorer
Marie et al.	2020	Prospective	134	52 (Mean age)	Germany	After NAC	Shear wave velocity(Vs)	Velocity change	9L4 transducer, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany
Peng et al.	2021	Retrospective	93	53.00 ± 6.67	China	During NAC	ΔE_{max}	Stiffness change	Siemens Acuson S3000
Tulika et al.	2021	Prospective	28	28-65	India	During NAC	ΔE_{mean}	Stiffness change	Supersonic Aixplorer
Zhang et al.	2020	Prospective	145	30-70	China	During NAC	ΔE_{mean}	Stiffness change	Supersonic Aixplorer
Ma et al.	2018	Retrospective	66	48.6 ± 10.5	China	After NAC	E_{max}	Stiffness change	Supersonic Aixplorer

续表 4.1 纳入文献基本特征表

Author	Type of SWE	Pathological assessment criteria	Responder/pCR group	Number of Responder	Non-Responder/non-pCR group	Number of non-Responder/non-pCR group	Sen	Spe	TP	FP	FN	TN
Chen et al.	2D	M-P system	pCR	15	non-pCR	33	0.80	0.94	12	2	3	31
Huang et al.	2D	M-P system	responder	23	non-responder	33	0.83	0.79	19	7	4	26
Ma et al.	3D	M-P system	pCR	18	non-pCR	25	0.89	0.92	16	2	2	23
Men et al.	2D	M-P system	responder	40	non-responder	15	0.88	0.83	35	3	5	12
Tang et al.	2D	M-P system	responder	44	non-responder	12	0.89	0.75	39	3	5	9
Zhou et al.	2D	M-P system	responder	35	non-responder	9	0.89	0.78	31	2	4	7
Evans et al.	2D	RCB score	pCR	21	non-pCR	59	0.73	0.95	15	3	6	56
Gu et al.	2D	RCB score	responder	34	non-responder	28	0.71	0.84	24	4	10	24
Gu et al.	2D	M-P system	pCR	48	non-pCR	60	0.73	0.75	35	15	13	45
Jing et al.	2D	M-P system	responder	48	non-responder	14	0.73	0.86	35	2	13	12
Lee et al.	2D	Classification system of AJCC	pCR	10	non-responder	61	0.80	0.84	8	10	2	51
Marie et al.	2D	Classification system of AJCC	pCR	44	non-pCR	90	0.80	0.59	35	37	9	53
Peng et al.	2D	M-P system	responder	37	non-responder	56	0.78	0.86	29	8	8	48
Tulika et al.	2D	RCB score	responder	13	non-responder	15	0.77	0.80	10	3	3	12
Zhang et al.	2D	RCB score	responder	33	non-responder	112	0.82	0.80	27	22	6	90
Ma et al.	2D	RCB score	pCR	16	non-pCR	50	1.00	0.88	16	6	0	44

4.4 Meta 分析结果

4.4.1 异质性检验

阈值效应检验结果显示 spearman 相关系数为 0.113, $P=0.676 > 0.05$, 提示本次研究不存在阈值效应引起的异质性。

双变量模型异质性检验显示 $Q=6.813$; $df=2$; $P=0.017$; $I^2=71\%$, $95\%CI=[35\%-100\%]$, 基于以上数据可知本研究存在显著异质性, 同时绘

制双变量箱式图进一步检验异质性，如图 4.3，可见部分研究落于双变量箱式图之外，提示研究存在异质性。

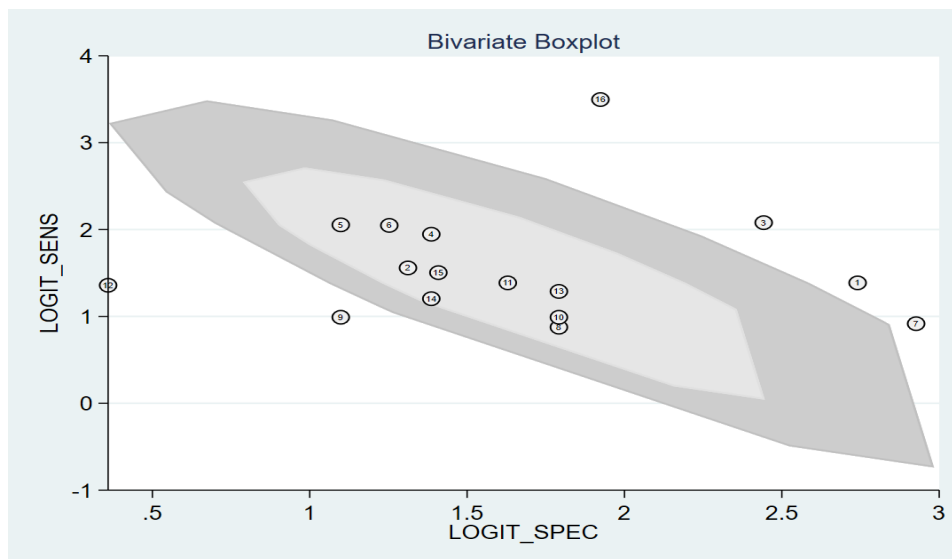


图 4.3 双变量箱式图

4.4.2 效应量合并

本研究存在显著异质性，故选用随机效应模型进行数据分析。SWE 评估乳腺癌 NAC 反应效果的数据分析结果分别如下：合并敏感度为 0.81 (95%CI 0.76-0.84)、合并特异度为 0.83 (95%CI 0.78-0.88)，合并阳性似然比为 4.85 (95%CI 3.59-6.55)、合并阴性似然比为 0.23 (95%CI 0.19-0.29)，合并诊断比值比为 20.98 (95%CI 13.52-32.55)。森林图分别可见图 4.4-图 4.8。

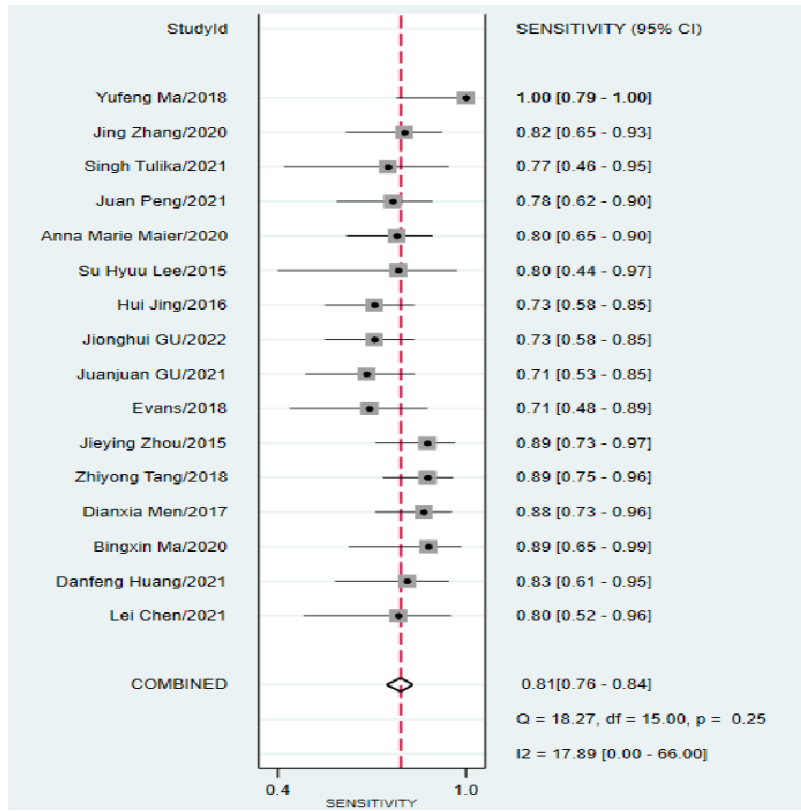


图 4.4 合并敏感度

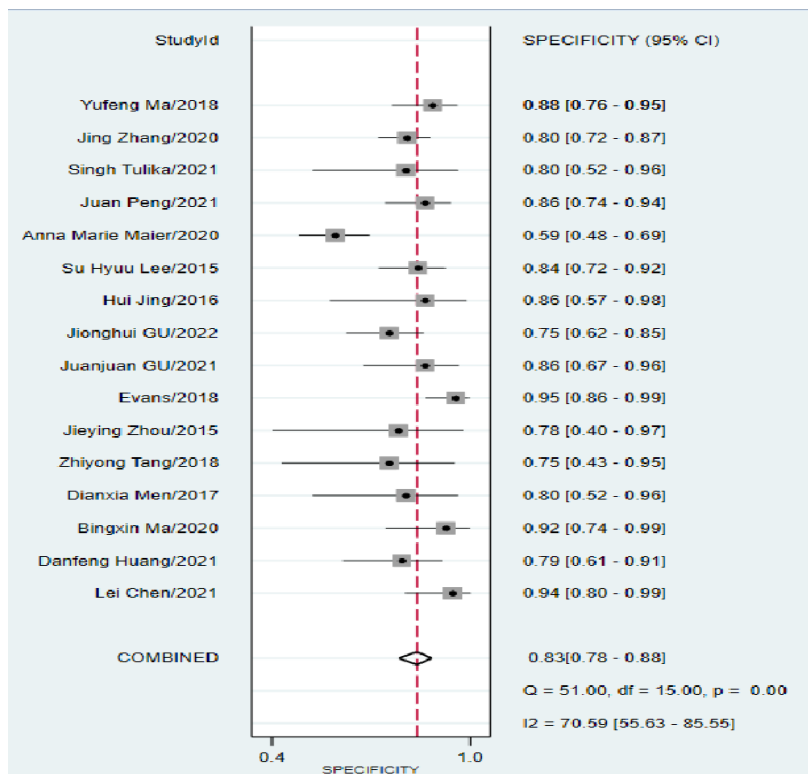


图 4.5 合并特异度

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/807200062003006044>