

# 诊断超声激励微泡增强乳腺癌血流灌注的研究

陈晓琴 乔学研 益 磋 刘 娅 朱 琼 荣亚妮 廖依依 刘 政

**摘要** **目的** 探讨诊断超声激励造影剂微泡对浸润性乳腺癌病灶血流灌注的增强效应。**方法** 选取经病理证实的浸润性乳腺癌患者 5 例,在每次新辅助化疗结束后 1 h 内对病灶进行诊断超声激励造影剂微泡治疗,应用超声造影于治疗前后动态观察其血流灌注情况,时间-强度曲线分析并获取峰值强度、曲线下面积及曲线上升斜率。**结果** 5 例患者共计进行 11 次新辅助化疗联合诊断超声激励微泡治疗。超声激励微泡治疗前 3 例乳腺癌病灶表现为向心性增强,中央部分有面积不等的灌注缺损区,造影剂分布不均匀;1 例病灶表现为仅边缘区域有造影剂灌注;1 例病灶表现为穿入性血流灌注显像。治疗后乳腺癌病灶灌注缺损面积有不同程度的缩小,造影剂灌注强度增加,造影剂分布较治疗前均匀,其中治疗后造影剂灌注较治疗前显著增强 2 次,造影剂灌注中等强度增强 6 次,造影剂灌注无明显变化 3 次。诊断超声激励微泡治疗后乳腺癌病灶的峰值强度由  $52.98 \pm 11.48$  增加到  $58.66 \pm 20.59$ ,曲线上升斜率由  $0.68(0.40, 1.20)$  增加到  $1.34(0.65, 2.74)$ ,差异均有统计学意义(均  $P=0.03$ ),但治疗前后曲线下面积比较差异无统计学意义( $P=0.28$ )。**结论** 诊断超声激励造影剂微泡能够增加新辅助化疗乳腺癌病灶的血流灌注量,加快血流灌注速度。

**关键词** 诊断超声;微泡;乳腺癌;新辅助化疗;血流增强效应

[中图法分类号]R737.9;R445.1

[文献标识码] A

## Microbubble mediated diagnostic ultrasound enhance blood perfusion of breast cancer

CHEN Xiaoqin, QIAO Xueyan, YI Cuo, LIU Ya, ZHU Qiong, RONG Yani, LIAO Yiyi, LIU Zheng

Department of Ultrasound, XinQiao Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China

**ABSTRACT** **Objective** To investigate the blood perfusion enhancement in breast cancer induced by diagnostic ultrasound and microbubbles.**Methods** Five breast cancer patients confirmed by pathology were treated by diagnostic ultrasound and microbubbles within 1 h after neoadjuvant chemotherapy. The blood perfusion was observed by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) before and after the treatment, then the peak intensity (PI), the area under curve (AUC) and ascending slope (AS) were obtained and analyzed by time-intensity curve. **Results** A total of 11 times of neoadjuvant chemotherapy combined with microbubble mediated ultrasound were performed on 5 patients. Before treatment of microbubble mediated ultrasound, breast lesions in 3 cases showed centripetal enhancement, the central area ranging from perfusion defect area, uneven distribution of contrast agent. Lesions in 1 case showed only the marginal area with contrast agent perfusion, and lesions in another 1 case showed perforating perfusion imaging. After treatment of microbubble mediated ultrasound, the perfusion defect area of breast cancer lesions decreased, contrast agent perfusion intensity increased, and contrast agent distribution was more uniform than that before treatment, in which contrast agent after treatment than before treatment significantly increased perfusion 2 times, contrast medium perfusion medium intensity 6 times, no significant changes in contrast agent perfusion 3 times. CEUS demonstrated that the tumor perfusion was enhanced, with a significant PI augments from  $52.98 \pm 11.48$  to  $58.66 \pm 20.59$ , AS increased from  $0.68(0.40, 1.20)$  to  $1.34(0.65, 2.74)$  after treatment, there were significant differences (all  $P=0.03$ ). While there was no significant differences of AUC before and after treatment ( $P=0.28$ ). **Conclusion** Microbubble mediated ultrasound could increase the blood perfusion of breast cancer.

**KEY WORDS** Diagnostic ultrasound; Microbubble; Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Blood perfusion enhancement

乳腺癌术前新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)有利于降低肿瘤分期,早期控制肿瘤细胞扩散,

对提高乳腺癌患者生存质量具有重要意义<sup>[1]</sup>。但对部分 NAC 抵抗的乳腺癌患者而言,NAC 不但无法改善治疗

基金项目:国家重点研究计划 2017 数字诊疗装备专项(2017YFC0107300)

作者单位:400037 重庆市,陆军军医大学新桥医院超声科

通信作者:刘政,Email:liuzheng@163.com

效果,反而可能增加全身毒副作用。近年研究<sup>[2-4]</sup>表明,肿瘤的乏血供、乏氧引起肿瘤内释药不足,是产生肿瘤化疗抵抗的重要原因之一,而增加肿瘤血液和氧供应可能增强肿瘤化疗疗效。本课题组前期动物实验<sup>[5-6]</sup>发现,采用声压低于 1 MPa 的低强度超声激励血管内微泡空化作用于动物肿瘤,可增加肿瘤内部血流灌注,为解决肿瘤 NAC 抵抗提供了新的思路。本研究使用前期改良的超声诊断仪,应用参数可调的诊断超声联合微泡对 NAC 患者实施低强度超声激励微泡治疗,旨在探讨诊断超声激励微泡治疗对乳腺癌肿瘤病灶血流灌注的影响作用,从而为增强 NAC 疗效研究提供依据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2016 年 10 月至 2017 年 8 月经我院病理组组织学证实的浸润性乳腺癌患者 5 例,年龄 47~58 岁,平均 53 岁。纳入标准:①经病理组织学证实为乳腺癌的患者;②年龄 18~75 岁,女性;③肿瘤学评估(超声、CT 或 MRI)有可测量和可评价的单个肿瘤病灶;④预计生存期 5 个月以上;功能状态评分 0~2 分。排除标准:①妊娠或哺乳期妇女;②对化疗药物过敏及超敏体质;③正在接受其他抗肿瘤药物治疗或放疗;④同时参与其他临床试验或化疗结束时间<4 周。每例患者分别在术前进行 1~3 个周期不等的 NAC,达到标准后行乳腺癌改良根治术。本研究通过我院伦理委员会审查,均经患者同意并签署知情同意书。

### 二、仪器与方法

1. 仪器与试剂:使用飞依诺科技 VINNO 70 彩色多普勒超声诊断仪, X4-12L 线阵探头,频率 4~12 MHz;配备 Vflash 软件,为微泡空化调控组件,即在二次谐波造影成像模式下对电子相控阵电路调节,从而对声波频率、脉冲重复频率、脉冲宽度及脉冲时间等参数进行人为设定,同时配备自适应相控可变焦域技术,可将超声能量相对聚焦于设置的聚焦区内。造影剂使用 SonoVue(意大利 Bracco 公司),微泡平均粒径 2~4  $\mu\text{m}$ ,浓度  $10^8/\text{ml}$ 。

2. NAC 方案:采用 TAC 化疗方案,计算患者体表面积,公式为:体表面积=0.0128×体质量(kg)+0.0061×身高(cm)-0.1529,剂量为:环磷酰胺 600  $\text{mg}/\text{m}^2$ ,表柔比星 60  $\text{mg}/\text{m}^2$ ,多西他赛 75  $\text{mg}/\text{m}^2$ ,21 d 为一个周期。

3. 诊断超声激励微泡治疗程序:于每次 NAC 药物静脉滴注完成后的 1 h 内对患者肿瘤病灶进行低强度超声激励微泡治疗。超声治疗参数:机械指数 0.3~0.6,

频率 4 MHz,脉冲重复频率 20 Hz,脉冲长度 18 Cycle,脉冲时间 0.8~1.2 s,间歇时间 5 s,持续时间 900 s。治疗前首先对双侧乳腺及腋窝行常规超声检查,记录肿瘤大小、部位并观察血供情况。然后行乳腺超声造影检查:经肘静脉团注造影剂 5 ml,尾随注入无菌生理盐水 3 ml 冲管,固定造影切面采集肿瘤造影动态影像 90 s。常规造影结束后迅速进行超声辐照 2 min,随后再经静脉缓慢推注造影剂微泡,推注速率 0.5 ml/min,推注时间 10 min,最后再次应用之前剩余的循环微泡介导超声治疗 3 min。治疗过程中,操作者每隔 1 min 顺时针旋转探头约 60°,并在旋转后轻微调整探头以使肿瘤病灶位于感兴趣区内。15 min 超声激励微泡治疗后,再次行超声造影检查,步骤及方法同前,造影切面及参数与治疗前常规造影保持一致。见图 1。超声治疗次数与患者 NAC 周期数相同。

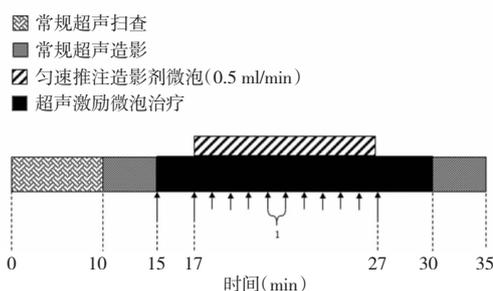


图 1 超声激励微泡治疗过程图

4. 分析指标:使用仪器自带的动态造影分析软件进行图像分析,选择整个肿瘤病灶切面为感兴趣区,得出其治疗前后两次造影的时间-强度曲线,分别记录峰值强度(peak intensity, PI)、曲线下面积(area under curve, AUC)及曲线上斜率(ascending slope, AS)。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 18.0 统计软件,治疗前后 PI 和 AUC 以  $\bar{x} \pm s$  表示,行 *t* 检验。治疗前后 AS 以  $P_{50}(P_{25}, P_{75})$  表示,行配对样本比较的 Wilcoxon 符号秩和检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

本研究共纳入 5 例乳腺癌 NAC 患者,其中 1 例进行了 1 次超声治疗,2 例进行了 2 次超声治疗,2 例进行了 3 次超声治疗,共计 11 次 NAC 联合诊断超声激励微泡治疗,均无造影剂过敏等不良反应发生。

### 一、常规超声检查情况

治疗前常规超声显示:2 例为左侧乳腺癌,3 例为右侧乳腺癌,肿瘤最大径 2.54~3.90 cm,平均 3.36 cm。彩色多普勒超声显示 4 例患者肿块内部以短棒状血流

信号为主,1 例为穿支状血流信号。2 例有腋窝淋巴结转移灶,且均经术后病理组织学证实。

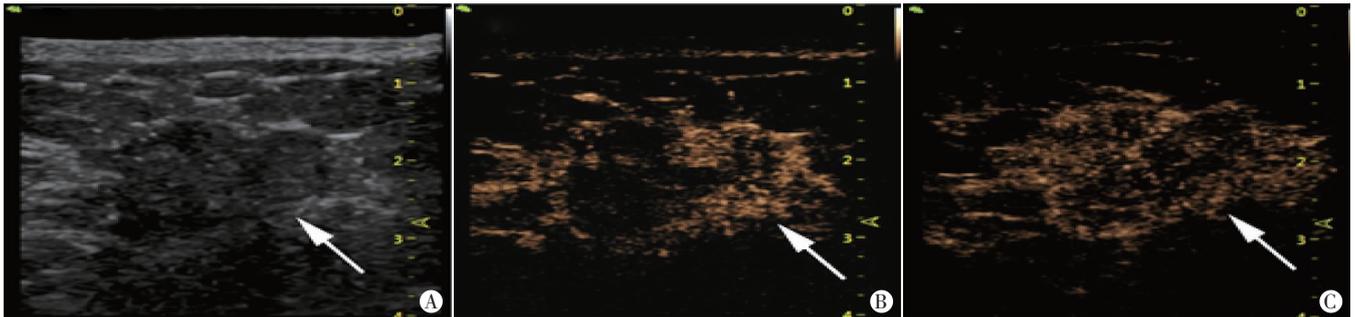
### 二、治疗前后超声造影动态观察结果

超声激励微泡治疗前 3 例乳腺癌病灶表现为向心性增强,中央部分有面积不等的灌注缺损区,造影剂分布不均匀;1 例部分病灶表现为仅边缘区域有造影剂灌注;1 例病灶表现为穿入性血流灌注显像。治疗后乳腺癌病灶灌注缺损面积有不同程度的缩小,造影剂灌注强度增加,造影剂分布较治疗前均匀,其中治疗后造影剂灌注较治疗前显著增强 2 次,造影剂灌注中等强

度增强 6 次,造影剂灌注无明显变化 3 次。见图 2。

### 三、治疗前后超声造影时间-强度曲线定量分析结果

超声激励微泡治疗后,乳腺癌病灶的 PI 值较治疗前增加,由  $52.98 \pm 11.48$  增加到  $58.66 \pm 20.59$ ,治疗前后比较差异有统计学意义( $P=0.03$ );治疗后 AS 值也较治疗前增加,由  $0.68(0.40, 1.20)$  增加到  $1.34(0.65, 2.74)$ ,治疗前后比较差异有统计学意义( $P=0.03$ );治疗后 AUC 由  $3741.05 \pm 803.16$  增加到  $4000.28 \pm 1443.09$ ,但差异无统计学意义( $P=0.28$ )。



A: 治疗前常规超声图;B: 治疗前超声造影图;C: 治疗后超声造影图。  
图 2 超声激励微泡治疗乳腺癌灶(箭头示)前后二维超声及超声造影图

## 讨 论

乳腺癌 NAC 首选紫杉类联合蒽环类的化疗方案,临床试验证实该方案可明显提高病理完全缓解率<sup>[7-8]</sup>,但仍有 30% 的早期乳腺癌患者在经过系统治疗后发生复发、转移<sup>[9]</sup>。肿瘤乏血供、乏氧的微环境状态不仅使肿瘤的恶性程度增高、产生化疗抵抗,还与肿瘤的侵袭、转移密切相关<sup>[10]</sup>。近年来,许多学者针对改善肿瘤微环境乏血供、乏氧状态展开了一系列研究,其中高压氧及抗血管生成药在临床中得以应用。抗血管生成药通过使肿瘤血管在结构和功能上出现一段时间的“正常化”,增加肿瘤血供,改善肿瘤微环境缺氧状态,提高患者的化疗效果<sup>[11]</sup>。高压氧治疗可以提高患者的血氧含量和血氧张力,从而改善放疗疗效<sup>[12]</sup>。但目前尚无通过机械物理刺激的方法增加患者肿瘤血流灌注方面的研究报道。因此本研究针对乳腺癌的乏血供现象,探讨诊断超声激励微泡对浸润性乳腺癌病灶血流灌注的影响作用。

本研究结果发现,在超声激励微泡治疗后,PI 和 AS 均较治疗前明显增加,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),PI 增加 10.72%,由于 AS 值呈偏态分布,暂无法计算增加率;治疗前后 AUC 比较差异无统计学意义,但治疗后 AUC 上升 6.93%。PI 反映了造影剂到达感兴趣区

域的最大剂量,与感兴趣区的平均血容量成正比,AS 反映了感兴趣区域内血管在超声造影时微泡流速及流量随时间的变化<sup>[13]</sup>。本研究结果表明诊断超声激励微泡治疗后乳腺癌病灶内血流灌注量及灌注速度有增加的趋势。原因可能是声孔效应产生的血管壁机械性“打孔损伤”,可能造成肿瘤血管产生无菌性炎症反应,而炎症反应常导致血管扩张,血流加速。但由于肿瘤血管的异质性及超声空化的发生具有一定的随机性,得到的试验结果存在一定差异,这可能导致了治疗前后 AS 值变异较大( $P < 0.05$ ),而 AUC 比较差异无统计学意义。此外,AUC 不仅受血流速度和血液分布容积的影响,还与灌注时间密切相关,本研究选取肿瘤灌注达到峰值强度的时间点进行分析,但每个肿瘤病灶的达峰时间各不相同,因此其灌注时间也不尽相同。

本研究初步发现诊断超声激励微泡治疗可能增加浸润性乳腺癌病灶内血管的血流灌注量及灌注速度,这可能为改善肿瘤组织乏氧、乏血供提供了一种新的方法,同时也为增加化疗药物在肿瘤区域内的释药提供了可能性。本研究尚存在一定的局限性:①由于病例数较少,尚不能得出诊断超声激励微泡增强乳腺癌病灶血流灌注的最佳参数;②本研究为短期疗效观察,缺乏对 NAC 后远期疗效和患者临床获益率的评价。为此,本课题组将在此基础上扩大样本量,进一步探讨微

泡低强度超声空化的最佳参数,以期在血药浓度高峰打开一个“声窗”,增加化疗药在肿瘤局部的释药,提高 NAC 的有效率和患者的临床获益率。

综上所述,诊断超声激励微泡治疗具有增强临床乳腺癌病灶的血流灌注的趋势,将来可能应用于提高 NAC 疗效。

#### 参考文献

- [1] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5): 778-785.
- [2] Mahoney BP, Raghunand N, Baggett B, et al. Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. I. Acid pH affects the distribution of chemotherapeutic agents in vitro[J]. Biochem Pharmacol, 2003, 66(7): 1207-1218.
- [3] Marx J. Cell biology. How cells endure low oxygen[J]. Science, 2004, 303(5663): 1454-1456.
- [4] Bache M, Kappler M, Said HM, et al. Detection and specific targeting of hypoxic regions within solid tumors: current preclinical and clinical strategies[J]. Curr Med Chem, 2008, 15(4): 322-338.
- [5] 薛雯, 张莉, 李莎, 等. 超声峰值负压与肿瘤微循环阻断程度的相关性研究[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(4): 372-375.
- [6] 乔学研, 陈重, 益磋, 等. 诊断超声联合微泡对兔 VX2 肿瘤的血流增强效应[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(4): 217-221.
- [7] Li T, Wang YN, Khokhlova TD, et al. Pulsed high-intensity focused ultrasound enhances delivery of Doxorubicin in a preclinical model of pancreatic cancer[J]. Cancer Res, 2015, 75(18): 3738-3746.
- [8] 王义民. 乳腺癌新辅助化疗进展[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(11): 1561-1566.
- [9] Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 608(1): 1-22.
- [10] Correia AL, Bissell MJ. The tumor microenvironment is a dominant force in multidrug resistance[J]. Drug Resist Updat, 2012, 15(1-2): 39-49.
- [11] Sorensen AG, Emblem KE, Polaskova P, et al. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion[J]. Cancer Res, 2012, 72(2): 402-407.
- [12] 李小峰, 张亚华. 高压氧联合放疗对颅内原发性恶性肿瘤术后患者预后的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(20): 78-79.
- [13] 杨琛, 彭婵娟. 超声造影定量评价体系及其影响因素分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(3): 212-218.

(收稿日期: 2017-10-10)

## 驰而不息抓质控, 群策群力谋发展

### ——重庆市医学影像(超声专业)医疗质控中心召开年度总结暨专家组会议

为进一步提升重庆市超声医疗质量控制水平,持续推进专业技术人员操作规范化、保障超声检查和介入治疗的质量和安,由重庆市医学影像(超声专业)质量控制中心主办的 2017 年度质控工作总结会暨专家组工作会于 2018 年 2 月 2 日在重庆市南岸区举行。会议由质控中心主任,重庆医科大学附属第二医院冉海涛教授主持,来自重庆医科大学、陆军军医大学各附属医院及市级医院的 23 位专家与会。

冉海涛主任首先作 2017 年度工作报告,就基线调查、质控督查、规范化培训、区县质控分中心建设、信息报送、经费使用等方面分别进行了阐述。报告指出,质控中心围绕“加强医疗质量安全管理,不断提升医疗技术水平,提高医疗质量,确保医疗安全”等目标积极开展工作,在技术规范和质量控制标准推广、增加学术培训力度、协助区县二级质控中心网络建设、加强基层专业科室调研、质控督查与整改、信息反馈与报送等方面均取得显著成效。冉海涛主任同时也指出工作中尚存在督查频次偏少等不足。随后,与会专家王志刚教授、高云华教授、陈受田教授、卓忠雄教授、孙彤教授、郭燕丽教授、王莽教授、殷军教授等纷纷发言,针对质控规范普及、超声检查质控要求、质控培训力度、质控督查流程的可实施性以及扶持区县二级质控分中心建设等方面提出建设性意见。梳理归纳了专家们的建议后,冉海涛主任明确提出 2018 年度质控中心工作目标:将规范超声检查流程作为今年质控督查的首要任务;通过多个亚专业联合质控督查,以点带面帮扶区县二级质控分中心建设;更新质控督查方案,并以《超声专业质控指南》的形式向全市推广普及。