

# 超声光散射成像技术预测乳腺癌新辅助化疗疗效的价值

刘娟 王惠 唐发兵 王红磊 吉琨 马苏美

**摘要** 目的 探讨超声光散射成像(US-DOT)技术预测乳腺癌新辅助化疗(NCT)疗效的价值。方法 选取乳腺癌NCT患者58例(58个病灶),于化疗前后行US-DOT检查,获取肿瘤大小和血红蛋白浓度(HBT)。根据实体瘤临床疗效评估标准将病灶分为完全缓解组8例、部分缓解组33例、稳定组17例,分析NCT前后各组HBT与肿瘤最大径的变化情况。应用Pearson相关性分析法分析肿瘤HBT变化百分比( $\Delta$ HBT%)与肿瘤最大径变化百分比( $\Delta$ Size%)的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 $\Delta$ HBT%预测NCT有效的截断值,计算诊断效能。结果 各组化疗后HBT和肿瘤最大径均低于化疗前,组内比较差异均有统计学意义(均 $P<0.001$ );各组化疗后 $\Delta$ HBT%和 $\Delta$ Size%组间比较差异均有统计学意义(均 $P<0.001$ )。Pearson相关性分析显示 $\Delta$ HBT%与 $\Delta$ Size%呈正相关( $r=0.874, P<0.001$ ); $\Delta$ HBT%预测NCT有效的截断值为22.9%,曲线下面积为0.872,其诊断敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、准确性分别为82.93%、76.47%、89.47%、65.00%、81.03%。结论 US-DOT可以通过监测肿瘤 $\Delta$ HBT%来预测NCT疗效,在临床应用中具有较好价值。

**关键词** 超声光散射成像;乳腺肿瘤,恶性;新辅助化疗

[中图分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

## Value of ultrasound-guided diffuse optical tomography in predicting breast cancer neoadjuvant chemotherapy

LIU Juan, WANG Hui, TANG Fabing, WANG Honglei, JI Kun, MA Sumei

First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

**ABSTRACT Objective** To investigate the value of ultrasound-guided diffuse optical tomography (US-DOT) in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NCT) for breast cancer. **Methods** Fifty-eight cases of breast cancer treated with NCT were enrolled. US-DOT was performed to obtain tumor size and hemoglobin concentration (HBT) at pre-first and post-last chemotherapy. According to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumor standard, the lesions were divided into complete response group ( $n=8$ ), partial response group ( $n=33$ ) and stable disease group ( $n=17$ ). The changes of HBT and tumor size before and after NCT in each group were analyzed. The relationship between HBT changes ( $\Delta$ HBT%) and tumor size changes ( $\Delta$ Size%) was analyzed by Pearson correlation. Receiver operating characteristic (ROC) curve was established to predict the optimal threshold of  $\Delta$ HBT% and its diagnostic efficacy for breast cancer neoadjuvant chemotherapy. **Results** The HBT and tumor size of the lesions after NCT were lower than those before NCT, and the differences were statistically significant (all  $P<0.001$ ). After NCT, the differences of  $\Delta$ HBT% and  $\Delta$ Size% were statistically significant among the groups (all  $P<0.001$ ). Pearson correlation analysis showed that  $\Delta$ HBT% was positively correlated with  $\Delta$ Size% ( $r=0.874, P<0.001$ ). Taking  $\Delta$ HBT% was 22.9% as the optimal threshold to predict NCT efficacy, the area under the ROC curve was 0.872, and the sensitivity was 82.93%, specificity was 76.47%, positive predictive value was 89.47%, negative predictive value was 65.00%, and accuracy was

基金项目:甘肃省自然科学基金项目(1606RJZA118)

作者单位:730000 兰州市,兰州大学第一临床医学院(刘娟);兰州大学第一医院超声医学科(王惠、马苏美),病理科(唐发兵),乳腺病科(王红磊、吉琨)

通讯作者:马苏美, Email: lzmsm6711@163.com

81.03%, respectively. **Conclusion** US-DOT can predict the efficacy of NCT for breast cancer by monitoring  $\Delta$ HBT% and has higher value in clinical application.

**KEY WORDS** Ultrasound-guided diffuse optical tomography; Breast neoplasms, malignant; Neoadjuvant chemotherapy

乳腺癌是全球女性发病率、死亡率最高的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NCT)在提高乳腺癌保乳手术率,降低术后复发率方面具有重要作用<sup>[2]</sup>。乳腺癌分子亚型及个体差异均会导致化疗疗效存在较大差异。因此,早期准确评估对于选择最佳的化疗方案至关重要。超声光散射成像(ultrasound-guided diffuse optical tomography, US-DOT)是一种光学成像技术,可以活体检测乳腺癌的血红蛋白浓度(hemoglobin concentration, HBT),动态反映肿瘤内血供的变化情况,而肿瘤内血供情况与乳腺癌的发展密切相关<sup>[3]</sup>。本研究通过监测US-DOT参数HBT的变化,以及其与肿瘤最大径变化的关系,探讨US-DOT预测乳腺癌NCT疗效的价值。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取2018年6月至2019年7月在我院行乳腺癌NCT的患者58例,年龄27~68岁,平均(48±9)岁,肿瘤最大径14.5~50.0 mm,平均(27.7±8.9)mm。参照实体瘤临床疗效评估标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)<sup>[4]</sup>,58例患者行NCT后根据疗效分为完全缓解8例(CR组),部分缓解33例(PR组),进展17例(SD组),未见稳定患者。纳入标准:①单发病灶;②化疗前经病理证实为浸润性导管癌,临床医师拟行NCT治疗;③化疗前后均行US-DOT检查;④化疗后所有病灶均行手术切除和病理检查。排除标准:①单侧乳腺切除;②多发恶性病灶;③皮肤表面破溃、明显瘢痕、部分内陷及肿物明显突出于体表;④病灶位于乳头和乳晕附近;⑤病灶表面皮肤色素沉着;⑥肿块较大,无法测量大小及HBT。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

### 二、仪器与方法

使用新奥博为有限公司OPTIMUS-II超声光散射成像系统,US-DOT系统复合探头,频率5~10 MHz。患者取仰卧位或侧卧位,充分暴露双乳,先行常规超声扫查,选取病灶最大切面测量病灶最大径,然后启动光学模式,于病灶最大切面获取HBT,连续扫查5次取平均值,每次测量的切面保持一致。化疗前后

肿瘤最大径变化百分比( $\Delta$ Size%)=(化疗前肿瘤最大径-化疗后肿瘤最大径)/化疗前肿瘤最大径×100%,化疗前后肿瘤HBT变化百分比( $\Delta$ HBT%)=(化疗前肿瘤HBT-化疗后肿瘤HBT)/化疗前肿瘤HBT×100%。所有检查均由同一具有主治职称的超声医师完成。

### 三、新辅助化疗疗效评估标准

1.影像学评估标准:使用RECIST标准,将乳腺癌NCT疗效分为:①肿瘤完全消失为完全缓解;②肿瘤最大径减少30%以上为部分缓解;③肿瘤最大径增加20%以上为进展;④介于部分缓解与进展之间为稳定。

2.病理学评估标准:使用Miller-Payne(MP)<sup>[5]</sup>病理评估方法,主要针对NCT后残余肿瘤细胞的丰富程度分为5级:①1级(G1),癌细胞无改变或仅个别癌细胞改变,细胞总数未减少;②2级(G2),癌细胞减少不超过30%,总数仍较高;③3级(G3),癌细胞减少30%~90%;④4级(G4),癌细胞减少超过90%,仅残存散在的小簇状癌细胞或单个癌细胞;⑤5级(G5),原肿瘤瘤床部位已无癌细胞,但可存在导管原位癌。NCT后癌细胞减少>30%(G3~G5)判为化疗有效。

### 四、统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件,样本分布的检验采用单样本K-S拟合优度检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或中位数(四分位距)表示,符合正态分布时组内比较行 $t$ 检验,组间比较采用方差分析;不符合正态分布时组内及组间比较均行非参数检验。化疗前后 $\Delta$ HBT%与 $\Delta$ Size%的相关性采用Pearson相关性分析法。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 $\Delta$ HBT%预测NCT有效的截断值,计算诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、NCT前后各组肿瘤HBT和大小的变化

各组患者化疗后HBT和肿瘤最大径均低于化疗前,组内比较差异均有统计学意义(均 $P<0.001$ )。见表1,2和图1,2。化疗后各组 $\Delta$ Size%和 $\Delta$ HBT%组间比较差异均有统计学意义( $F=45.049$ 、26.712,均 $P<0.001$ )。见表3。

表1 各组NCT前后肿瘤最大径组内比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	NCT前(mm)	NCT后(mm)	t值	P值
CR组	8	20.38±6.38	0.00±0.00	9.034	0.000
PR组	33	26.97±7.54	11.93±5.10	15.475	0.000
SD组	17	32.62±9.83	28.09±9.35	5.238	0.000

NCT:新辅助化疗

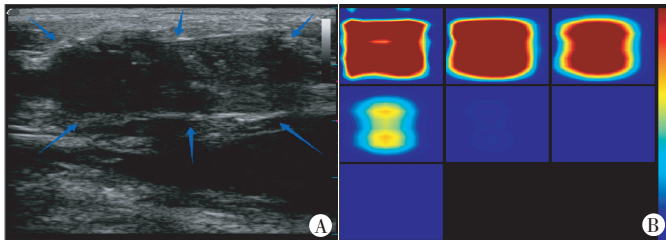


图1 PR组患者NCT前US-DOT图

表2 各组NCT前后肿瘤HBT组内比较

组别	例数	NCT前( $\mu\text{mol/L}$ )	NCT后( $\mu\text{mol/L}$ )	t/Z值	P值
CR组	8	229.50±26.86	95.25±26.21	8.452	0.000
PR组	33	238.00(218.50,258.50)	163.00(108.00,186.00)	-5.020	0.000
SD组	17	252.24±27.87	207.00±38.50	7.376	0.000

NCT:新辅助化疗;HBT:血红蛋白浓度

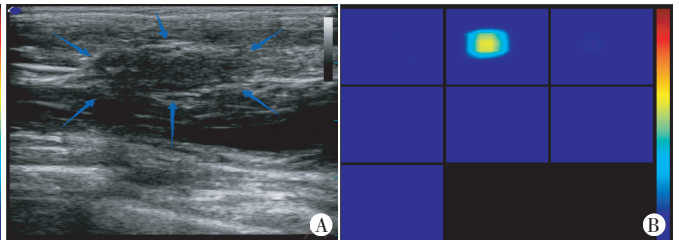


图2 PR组患者NCT后US-DOT图

表3 各组NCT前后肿瘤HBT和最大径组间比较

组别	例数	肿瘤最大径(mm)		$\Delta\text{Size}\%$	肿瘤HBT( $\mu\text{mol/L}$ )		$\Delta\text{HBT}\%$
		NCT前	NCT后		NCT前	NCT后	
CR组	8	20.38±6.38	0.00(0.00,0.00)	100.00(100.00,100.00)	229.50±26.86	84.00(76.75,113.25)	62.80(42.78,68.05)
PR组	33	26.97±7.54	12.00(7.50,15.25)	56.10(41.65,69.05)	237.09±26.21	163.00(108.00,186.00)	29.40(23.55,29.40)
SD组	17	32.62±9.83	29.50(20.50,34.75)	15.40(8.60,24.20)	252.24±27.87	194.00(179.50,247.00)	18.80(11.00,23.50)
F/H值		6.461	38.315	45.049	2.573	25.407	26.712
P值		0.003	0.000	0.000	0.085	0.000	0.000

NCT:新辅助化疗; $\Delta\text{Size}\%$ :化疗前后肿瘤最大径变化百分比;HBT:血红蛋白浓度; $\Delta\text{HBT}\%$ :化疗前后肿瘤血红蛋白浓度变化百分比

## 二、相关性分析

Pearson相关性分析显示, $\Delta\text{HBT}\%$ 与 $\Delta\text{Size}\%$ 呈正相关( $r=0.874, P<0.001$ )。见图3。

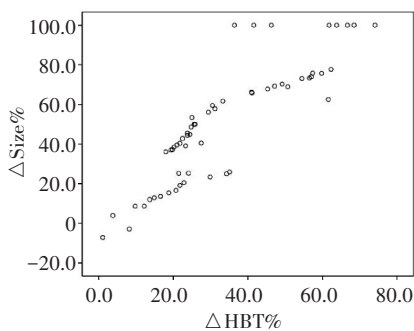


图3  $\Delta\text{HBT}\%$ 与 $\Delta\text{Size}\%$ 相关性分析散点图

## 三、ROC曲线分析

ROC曲线分析显示, $\Delta\text{HBT}\%$ 预测NCT有效的截断值为22.9%,诊断敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、准确率分别为82.93%、76.47%、89.47%、65.00%、81.03%,曲线下面积为0.872。见图4。

## 讨论

研究<sup>[6]</sup>显示,仅30%的NCT乳腺癌患者可以达到

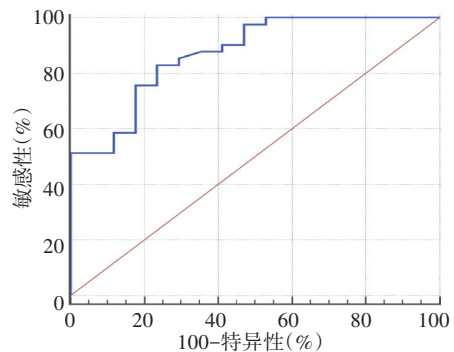


图4  $\Delta\text{HBT}\%$ 预测NCT有效的ROC曲线图

病理完全缓解,仍有部分患者对NCT不敏感。因此,早期准确评价NCT疗效、及时调整治疗方案至关重要。目前用于评估NCT疗效的方法有临床触诊、影像学检查及病理学评估。临床触诊与检查医师的临床经验有关,主观性较大;病理学评估需要切除肿瘤后进行,检测滞后。因此,影像学检查成为评价NCT疗效的主要方法。

影像学评估方法主要根据RECIST标准<sup>[4]</sup>对肿瘤最大径的变化率进行监测,以此评估NCT疗效。恶性肿瘤的组织代谢及功能变化早于形态学变化,肿瘤的生物指标可以更早期地预测NCT疗效。微血管的持

续生成在恶性肿瘤生长与转移中起着重要作用,随着恶性肿瘤的快速生长,肿瘤细胞消耗大量氧,诱导血管生长因子形成,导致恶性肿瘤大量的微血管形成,随之肿瘤内部的氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白均增多<sup>[7]</sup>。US-DOT利用近红外光下氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白具有不同程度的吸收及散射特性的原理,可以无创测量肿瘤HBT,间接反映肿瘤微血管密度<sup>[8]</sup>。Zhi等<sup>[9]</sup>研究发现乳腺癌的临床病理特征,如雌激素受体和孕激素受体状态、Ki67指标、腋窝淋巴结转移、淋巴管侵犯等均与HBT相关。因此,可以应用US-DOT监测肿瘤HBT的变化来预测NCT的疗效。目前国内外研究<sup>[10-11]</sup>均报道HBT的变化可以预测NCT的疗效,从而指导临床治疗方案的选择及患者的个体化治疗。

本研究结果显示,化疗后各组肿瘤最大径和HBT均较化疗前有所下降,下降程度表现为CR组最大,PR组、PD组依次降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$ ),且 $\Delta$ Sise%与 $\Delta$ HBT%呈高度正相关( $r=0.874, P<0.001$ ),说明 $\Delta$ HBT%和 $\Delta$ Sise%均可用于评估肿瘤对化疗药物的反应。分析此线性关系的存在是由于恶性肿瘤有大量新生血管生成,化疗后肿瘤的新生血管被破坏,HBT含量明显减少,肿瘤细胞死亡,肿瘤细胞增殖减慢导致肿瘤体积变小,此为 $\Delta$ HBT%预测NCT疗效的临床病理特征依据。本研究进一步以病理结果为金标准,绘制ROC曲线分析 $\Delta$ HBT%预测NCT有效的截断值为22.9%,诊断敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、准确率分别为82.93%、76.47%、89.47%、65.00%、81.03%,曲线下面积0.872,说明 $\Delta$ HBT%预测NCT疗效具可靠性,与智文祥等<sup>[11]</sup>研究结果一致。

但本研究样本量较少,今后需进一步扩大样本量进行多中心前瞻性研究,以期临床提供更加便捷、准确的影像学评估方法。

综上所述,US-DOT作为一种组合技术,可以同时获得肿瘤大小和HBT,通过监测 $\Delta$ HBT%来预测NCT

疗效,能及时、科学地指导临床治疗,在临床应用中具有较好价值。

#### 参考文献

- [1] Desantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2015: convergence of incidence rates between black and white women[J].CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):31-42.
- [2] Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2001, 30(30):96-102.
- [3] Zhu QL, Xiao MS, You SS, et al. Ultrasound-guided diffuse optical tomography (DOT) of invasive breast carcinoma: does tumour total haemoglobin concentration contribute to the prediction of axillary lymph node status?[J].Eur J Radiol, 2012, 81(11):3185-3189.
- [4] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J].Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.
- [5] Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival[J].Breast, 2003, 12(5):320-327.
- [6] Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease[J].J Clin Oncol, 2008, 26(5):814-819.
- [7] 牛司华,朱庆莉,姜玉新,等.乳腺癌超声光散射断层成像与缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 的相关性[J].中国医学科学院学报, 2016, 38(3):341-345.
- [8] Niu SH, Zhu QL, Jiang YX, et al. Correlations among ultrasound-guided diffuse optical tomography, microvessel density, and breast cancer prognosis[J].J Ultrasound Med, 2018, 37(4):833-842.
- [9] Zhi W, Wang Y, Chang C, et al. US-guided diffuse optical tomography: clinicopathological features affect total hemoglobin concentration in breast cancer[J].Translat Oncol, 2018, 11(4):845-851.
- [10] Zhu Q, Defusco PA, Ricci A, et al. Breast cancer: assessing response to neoadjuvant chemotherapy by using us-guided near-infrared tomography[J].Radiology, 2013, 266(2):433-442.
- [11] 智文祥,常才,高毅,等.超声光散射预测乳腺癌新辅助化疗疗效的价值[J].中华超声影像学杂志, 2017, 26(4):325-329.

(收稿日期:2019-12-06)

## 《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行,月刊。为“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”、“中国科技论文统计源期刊”、“中国科技核心期刊”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、临床报道、病例报道、述评、专家讲座、工程技术及译文等栏目,以各级超声医学工作者、相关临床专业医师及医学院校师生为主要读者对象。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R;邮发代号 78-116。

每期定价:19元,全年228元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路74号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010

电话:023-63811304 023-63693117 Email:lccsq@vip.163.com