



· 论 著 ·

光谱CT多参数变化对乳腺癌骨转移患者预后预测价值的研究

吴虹霖¹, 黄 琰¹, 邓薇薇², 廖玉婷², 顾雅佳¹, 肖 勤¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
2. 飞利浦临床 & 技术支持部, 上海 200070

[摘要] 目的: 通过光谱计算机断层成像 (computed tomography, CT) 图像评估乳腺癌骨转移病灶的大小和内部变化, 探讨这些多参数对患者无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 的预测价值, 克服常规CT和现有标准在骨转移灶评估中的局限性。方法: 回顾并分析2019年6月—2022年12月在复旦大学附属肿瘤医院接受治疗的乳腺癌伴骨转移患者的临床和影像学资料。所有患者均接受两次光谱CT增强检查, 并在静脉期图像上记录骨转移灶的大小指标: 长径、短径、长短径之和、感兴趣区面积; 骨转移灶内部指标: 常规图像 (骨窗) CT值 (CT value, CTv)、单能级图像CT值 (CT_{40 keV}、CT_{80 keV}、CT_{120 keV})、钙抑制 (calcium-suppressed, CaSupp) 图像CT值 (CT_{CaSupp30}、CT_{CaSupp50}、CT_{CaSupp70}、CT_{CaSupp90})。对患者所有测量的骨转移目标病灶的每项指标分别求和, 然后计算每项指标的变化率和月变化率。采用单因素和多因素Cox比例风险回归分析, 结合逐步回归法, 确定PFS的独立风险因素。采用Cox比例风险回归模型进行模型构建, 采用时间依赖性受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线的曲线下面积 (area under curve, AUC) 评估其预测性能。采用DeLong检验比较AUC。采用X-tile方法确定阈值, 以阈值为界分为高、低风险组。Kaplan-Meier (KM) 生存曲线和log-rank检验分析组间预后差异。结果: 共纳入30例乳腺癌伴骨转移患者, 患者骨转移灶的长短径之和月变化率和CT_{CaSupp70}月变化率是乳腺癌骨转移患者PFS的有效预测指标。长短径之和月变化率 $<0.39\%$ 和CT_{CaSupp70}月变化率 $>-9.75\%$ 的患者PFS显著延长。长短径之和月变化率模型、CT_{CaSupp70}月变化率模型、联合模型 (长短径之和月变化率+CT_{CaSupp70}月变化率) 和美国MD安德森癌症中心 (MD Anderson Cancer Center, MDA) 骨转移疗效评估标准 (简称“MDA标准”) 预测1年PFS的AUC分别为0.751、0.702、0.827、0.600。联合模型的预测性能显著优于MDA标准 ($P=0.003$)。高风险组在长短径之和月变化率模型、CT_{CaSupp70}月变化率模型以及联合模型中的PFS显著低于低风险组 ($P<0.05$)。相比之下, MDA标准在高风险组和低风险组之间的PFS生存曲线差异无统计学意义 ($P=0.091$)。结论: 骨转移灶长短径之和月变化率和CT_{CaSupp70}月变化率是乳腺癌骨转移患者预后的有效预测指标, 联合应用能提高预测性能。

[关键词] 乳腺癌; 骨转移; 计算机断层成像; 能谱成像; 钙抑制图

中图分类号: R737.9; R445.3 文献标志码: A

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2025.01.009

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (NSFC82430061)。

利益冲突: 无。

伦理批件: 1612167-18。

知情同意: 有。

引用本文: 吴虹霖, 黄 琰, 邓薇薇, 等. 光谱CT多参数变化对乳腺癌骨转移患者预后预测价值的研究 [J]. 肿瘤影像学, 2025, 34 (1): 62-71.

Funding: Key Project of National Natural Science Foundation of China (NSFC82430061).

Conflicts of interest: no.

Ethical approval: 1612167-18.

Informed consent: available.

Cite this article: WU H L, HUANG Y, DENG W W, et al. Study on the predictive value of multi-parameter spectral CT changes for prognosis in patients with breast cancer bone metastasis [J]. Oncoradiology, 2025, 34(1): 62-71.

Study on the predictive value of multi-parameter spectral CT changes for prognosis in patients with breast cancer bone metastasis

WU Honglin¹, HUANG Yan¹, DENG Weiwei², LIAO Yuting², GU Yajia¹, XIAO Qin¹
(1. Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Philips Clinical & Technical Support Department, Shanghai 200070, China)

Correspondence to: XIAO Qin E-mail: xayctmrixiao@163.com

[**Abstract**] **Objective:** To evaluate the size and internal changes of bone metastases in breast cancer by spectral computed tomography (CT) images, to explore the predictive value of these multiple parameters for progression-free survival (PFS), and to overcome the limitations of conventional CT and existing criteria in the evaluation of bone metastases. **Methods:** The clinical and imaging data of patients with breast cancer with bone metastasis who were treated in Fudan University Shanghai Cancer Center from June 2019 to December 2022 were retrospectively analyzed. All patients underwent two contrast-enhanced spectral CT examinations, and the size indexes of bone metastases were recorded on the venous stage images: long diameter, short diameter, sum of long diameter and short diameter, and area of interest. Internal indicators of bone metastasis were CT value of conventional image (bone window) (CT_v), CT value of single-level image (CT_{40 keV}, CT_{80 keV}, CT_{120 keV}), CT value of calcium suppression image (CT_{CaSupp30}, CT_{CaSupp50}, CT_{CaSupp70}, CT_{CaSupp90}). Each index of all the bone metastatic target lesions measured in the patient was summed respectively, and the change rate and monthly change rate of each index were calculated. The independent risk factors of PFS were determined by univariate and multifactor Cox proportional risk regression analysis combined with stepwise regression method. Cox proportional hazard regression model was used to construct the model, and the area under the time-dependent receiver operating characteristic curve (AUC) was used to evaluate its predictive performance. DeLong test compared AUC. The threshold was determined by X-tile method and divided into high and low risk groups according to the threshold. Kaplan-Meier (KM) survival curve and log-rank test were used to analyze the difference in prognosis between groups. **Results:** A total of 30 patients with breast cancer with bone metastases were included. The monthly rate of change of the sum of length and diameter of bone metastases and the monthly rate of change of CT_{CaSupp70} are effective predictors of PFS in breast cancer patients with bone metastases. PFS was significantly prolonged in patients with the monthly change rate of the sum of length and diameter < 0.39% and the monthly change rate of CT_{CaSupp70} > -9.75%. The AUC of 1-year PFS predicted by the sum of long and short diameters model, CT_{CaSupp70} model, combined model and response criteria of bone metastases at MD Anderson Cancer Center (MDA criteria) were 0.751, 0.702, 0.827 and 0.600, respectively. The predictive performance of the combined model was significantly better than that of the MDA standard ($P=0.003$). The PFS of high risk group were significantly lower than those of low risk group ($P<0.05$). There was no significant difference in PFS survival curve under MDA ($P=0.091$). **Conclusion:** The monthly rate of change in the sum of long and short diameters of bone metastases and the monthly rate of change in CT_{CaSupp70} are effective predictive indicators for the prognosis of breast cancer patients with bone metastasis, and their combined application can enhance predictive performance.

[**Key words**] Breast cancer; Bone metastasis; Computed tomography; Energy spectrum imaging; Calcium suppression image

乳腺癌是全球常见的癌症，在女性中其发病率位居首位^[1]。骨骼是乳腺癌最易转移的部位之一，约70%的乳腺癌死亡患者存在骨转移^[2-3]。乳腺癌患者的5年生存率为91%，但有骨转移的患者生存期明显缩短，3年生存率降至50.5%^[4-5]。骨转移引起的骨相关事件（skeletal related events, SREs）严重影响患者的生活能力和生存质量^[6]。因此，治疗原发病的同时，应常规筛查骨转移，规范使用骨改良药物并及时评估疗效，以积极应对SREs的发生、发展。

临床上，实体瘤临床疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumor,

RECIST）在评价骨转移病灶疗效方面有一定局限性^[7-8]。该标准认为，只有具有可识别的软组织成分的溶骨性或混合性转移是可测量病变，而成骨性转移为不可测量病变。3种骨转移形式（成骨性转移、溶骨性转移、混合性转移）及其治疗后的变化增加了评估的复杂性，导致评估困难。这不仅使骨转移治疗药物的疗效难以评估，也阻碍了新药的研发。

目前，骨转移疗效评价的标准包括国际抗癌联盟标准（基于X线平片）^[9]、世界卫生组织标准（基于X线平片和骨扫描）^[10]、美国MD安德森癌症中心（MD Anderson Cancer Center,

MDA)骨转移疗效评价标准[简称“MDA标准”,基于X线平片、骨扫描、计算机体层成像(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)]^[11]和实体瘤PET疗效评价标准(PET response criteria in solid tumor, PERCIST)[基于正电子发射体层成像(positron emission tomography, PET)/CT]^[12]。4种评估标准由于影像学检查方法不同,导致评估结果不一致^[13]。大多数学者认为CT骨窗是反映骨变化最准确、简便、经济的检查手段。然而,唯一基于CT检查的MDA标准也存在局限:①评价细节繁琐复杂,部分标准主观依赖性强;②主要针对溶骨性转移,而对成骨性转移缺乏明确标准;③不同检查方法对同一病灶评估结果不一致^[13];④量化指标主要依赖病灶大小变化,忽略病灶内部变化^[14]。研究^[15]发现,成骨病灶的增大并不一定表示恶化,因此单纯依赖病灶大小变化作为评价标准可能导致临床诊断的混乱。溶骨病灶密度升高提示疾病缓解,成骨病灶密度降低提示病情恶化^[15]。显然,在评估疗效时,不应只参考病灶大小变化,还需关注病灶内部变化。有学者^[14]建议将病灶CT值纳入补充MDA疗效评价标准。

光谱CT能提供多种成像模式[常规图像、单能级图像、钙抑制(calcium-suppressed, CaSupp)图像]的骨转移灶CT值,有助于量化骨转移灶内部组织成分的变化。其中,单能级图像能显著提高病变的CT值,增加软组织对比度,清晰显示病变的大小及边界,提高病灶的检出率^[16]。不同单能级下的CT值有助于鉴别转移瘤及其他骨性病变^[17]。CaSupp图像通过识别和抑制钙类物质凸显软组织病变,能清晰地显示骨转移性病变中的软组织肿块。CaSupp图像也可提高正常骨与转移骨的鉴别能力^[18-19]。目前尚未见基于单能级图像、CaSupp图像评估骨转移疗效的相关报道。

回顾既往多种评估标准在进行两次检查图像的疗效评估时,未充分考虑两次检查之间的时间间隔。传统的评估方法,如RECIST、MDA标准等,通常在固定的时间点进行评估,而在临床实

践中,患者常因各种原因无法严格按照“定期复查”进行检查。这种情况下,检查时间间隔的不一致可能导致疗效评估的准确度受到影响。为了适应这种临床实际情况,本研究引入了各项指标的月变化率进行初步分析。月变化率的概念旨在通过标准化时间间隔的变化,使得不同检查时间间隔的结果可以进行更为公平和一致的比较。具体来说,月变化率可以平衡由于检查时间间隔不一致而带来的偏差,从而提供一个更具动态性的评估标准。通过纳入月变化率,本研究希望建立一种更加灵活且适应性强的评估体系,以应对临床中不规则随访的挑战。这种方法有望为未来的研究和临床实践提供一个新的思路,使得疗效评估更加科学和精确,从而更好地指导临床决策和个体化治疗方案的制订。

本研究基于光谱CT检查,结合病灶大小指标和内部成像指标评估骨转移灶的变化,并构建模型来预测乳腺癌骨转移患者的生存预后,并与MDA标准进行了比较。研究结果旨在为骨转移疗效评估提供一种新的策略,以期提高评估的准确度和临床实用性。

1 资料和方法

1.1 临床资料

回顾并分析2019年6月—2022年12月复旦大学附属肿瘤医院乳腺癌伴骨转移患者的临床和影像学资料。纳入标准:①年龄大于18岁;②组织学检查证实为乳腺癌;③单光子发射计算机体层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)/CT或者PET/CT诊断为骨转移;④患者接受两次光谱CT增强检查,两次检查均发生在本次治疗方案开始前3周至治疗结束期间,两次检查时间间隔超过1个月。排除标准:①患者同时合并其他恶性肿瘤;②骨转移灶已接受手术或放射治疗;③治疗期间资料不完整;④碘对比剂过敏;⑤图像质量差,影响图像分析。

记录纳入研究的乳腺癌伴骨转移患者的临床信息,包括年龄、性别、病理学类型、分子分

型、病理学分期、骨转移类型和部位，以及脑、肺、肝转移情况，骨改良药物使用情况和光谱CT检查图像信息。

本研究已获得复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会的批准 [编号：1612167-18]，患者均已签署知情同意书。

1.2 光谱CT扫描方法

根据病情需要，采用双层探测器光谱CT（荷兰Philips公司的IQon spectral CT机）对患者胸部、颈部、腹部或盆腔进行增强扫描。扫描前对患者进行呼吸训练。扫描参数为管电压120 kV，自动管电流，层厚和层距均为5.0 mm。使用高压注射器经肘静脉注射对比剂（碘佛醇，江苏恒瑞医药股份有限公司），碘浓度320 mg/mL，剂量60~90 mL，流速1.5~3.0 mL/s。扫描结束后，基于光谱CT静脉期（对比剂开始注射后：颈部60 s、胸部60 s、腹部85 s、盆腔90 s）原始数据重建成光谱基图像，重建层厚为1.0 mm，层间距为1.0 mm。

1.3 图像分析

所有图像分析在Philips光谱图像分析专用工作站完成。测量时，将感兴趣区（region of interest, ROI）放置于病灶的最大横截面积上，ROI面积尽可能大，但不超出病灶边缘。记录反映病灶大小的指标包括：长径（最大长径）、短径（垂直于最大长径）、长短径之和（长径和短径之和）、ROI面积。记录反映病灶内部的指标包括：常规图像（骨窗）CT值（CT_v），在40 keV、80 keV、120 keV单能级图上CT值（CT_{40 keV}、CT_{80 keV}、CT_{120 keV}），在CaSupp指数30、50、70、90的CaSupp图像上CT值（CT_{CaSupp30}、CT_{CaSupp50}、CT_{CaSupp70}、CT_{CaSupp90}）。在光谱CT多参数成像中，单能级图像在低keV条件下能够提高组织对比度，尤其是单能级40 keV图像明显使得病灶边缘与周围组织分界更加清晰，因此本研究选择在单能级40 keV的图像上进行病灶测量。对患者所有测量的目标病灶的每项指标分别求和，再计算各项指标的变化率和月变化率。病灶选取标准如下：① 边缘清晰且可重复测量的病灶为目标

病灶；② 每个目标病灶的短径大于5 mm；③ 每例患者的目标病灶总数不超过10个。由具有5年影像学诊断经验的放射科医师采用盲法进行病灶测量，再由具有15年影像学诊断经验的放射科医师进行校正，若结果不一致则通过协商达成一致。

变化率（%）=（第2次CT测量值-第1次CT测量值）/第1次CT测量值×100。

月变化率（%）=（第2次CT测量值-第1次CT测量值）/（第1次CT测量值×两次CT检查间隔月数）×100。

1.4 随访

根据患者的具体情况，所有患者每1~3个月进行随访，随访截止时间为2022年12月1日。选择总体疗效评价为疾病进展（progressive disease, PD）（包括死亡）或失访的患者作为本研究的临床终点，记录患者的无进展生存期（progression-free survival, PFS），PFS指从本次治疗方案开始到总体疗效PD的时间。参考RECIST 1.1对患者进行总体疗效评估，将患者分为PD和非PD，非PD包括完全缓解、部分缓解和疾病稳定。参考MDA标准对骨转移灶进行疗效评估，将患者分为PD和非PD，PD满足以下条件之一：CT上可测量病灶长短径之和和变化率增大≥25%；CT上不可测量病灶主观评估增大≥25%；或出现新病灶。参考本研究建立的模型对骨转移灶进行疗效评估，将患者分为PD和非PD。

1.5 统计学处理

所有统计学分析均使用R语言（version 4.1.0, <https://www.rproject.org/>）。使用Shapiro-Wilk检验评估计量资料的正态性，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料以 n （%）表示。采用单因素Cox比例风险回归，筛选 $P < 0.1$ 的参数，纳入到多因素Cox回归分析，结合逐步回归法，进一步筛选参数。采用Cox比例风险模型进行模型构建。采用X-tile方法，确定最佳阈值，以阈值为界，将患者分为高风险组和低风险组。计算时间依赖性受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线的曲线下

积 (area under curve, AUC) 评估预测性能, 采用DeLong检验比较AUC。以Kaplan-Meier (KM) 生存曲线分析和log-rank检验分析各高、低风险组组间预后差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

本研究共纳入30例乳腺癌伴骨转移女性患者 (表1和图1), 年龄38~70岁, 平均年龄为 (53.1 ± 9.4) 岁。所有患者的中位随访时间为16.8 (95% CI 14.8~18.8) 个月, 中位PFS为16.6 (95% CI 10.1~23.0) 个月。根据RECIST 1.1标准, PD为17例, 非PD为13例。按MDA标准, PD为9例, 非PD为21例。按长短径之和月变化率模型, PD为19例, 非PD为11例。按CT_{CaSupp70}月变化率模型, PD为21例, 非PD为9例。按联合模型, PD为17例, 非PD为13例。详见表2。

2.2 光谱CT图像测量

共选取100个ROI进行数据测量和收集 (图2), 以第1次光谱CT图像判断骨转移类型: 成骨型59个, 溶骨型20个, 混合型21个。每例患者选取病灶数量: 中位数为3个 (1~9个)。病灶部位: 胸椎39个, 腰椎13个, 胸骨10个, 肋骨8个, 锁骨7个, 颈椎6个, 骶骨6个, 肋骨5个, 肩胛骨3个, 肱骨1个, 耻骨1个, 股骨1个。光谱

CT参数详见表3。

表1 患者基本信息

Tab. 1 Demographic characteristics of patients	
项目	n (%)
年龄/岁 $\bar{x} \pm s$	53.1 ± 9.4
病理学类型	
浸润性癌	30 (100)
浸润性导管癌	25 (83.3)
浸润性小叶癌	2 (6.7)
未知	3 (10.0)
分子分型	
LuminalA型	2 (6.7)
LuminalB型	19 (63.3)
HER2过表达型	3 (10.0)
三阴型	6 (20.0)
病理T分期	
T1	6 (20.0)
T2	9 (30.0)
T3	2 (6.7)
T4	4 (13.3)
Tx	9 (30.0)
病理N分期	
N0	5 (16.7)
N1	6 (20.0)
N2	6 (20.0)
N3	7 (23.3)
Nx	6 (20.0)
骨转移灶类型	
成骨性	59 (59.0)
溶骨性	20 (20.0)
混合性	21 (21.0)
仅骨转移	11 (36.7)
骨转移合并	
脑/肺/肝转移	0 (0.0) / 6 (20.0) / 3 (10.0)
脑肺/脑肝/肺肝转移	2 (6.7) / 2 (6.7) / 5 (16.7)
脑肺肝转移	1 (3.3)
骨改良药物	
双膦酸盐	23 (76.7)
地诺单抗	0 (0.0)
双膦酸盐+地诺单抗	1 (3.3)
未使用	6 (20.0)

注: Tx为原发肿瘤不能确定; Nx为区域淋巴结不能确定。

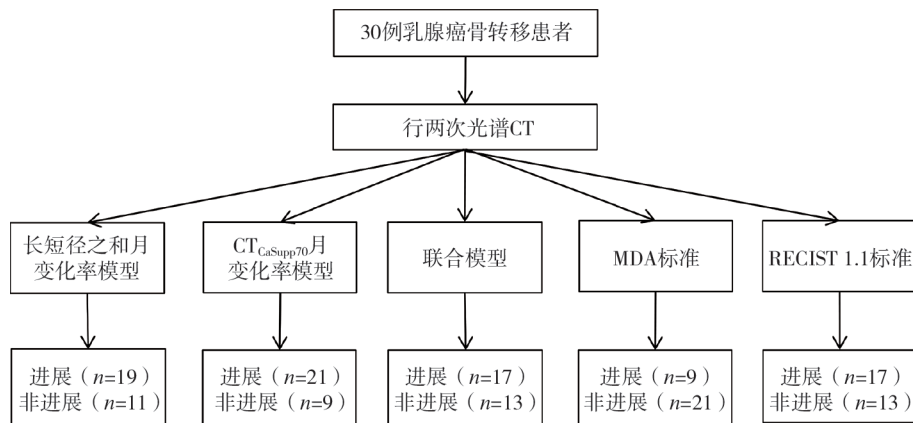


图1 研究设计流程图

Fig.1 Research design flow chart

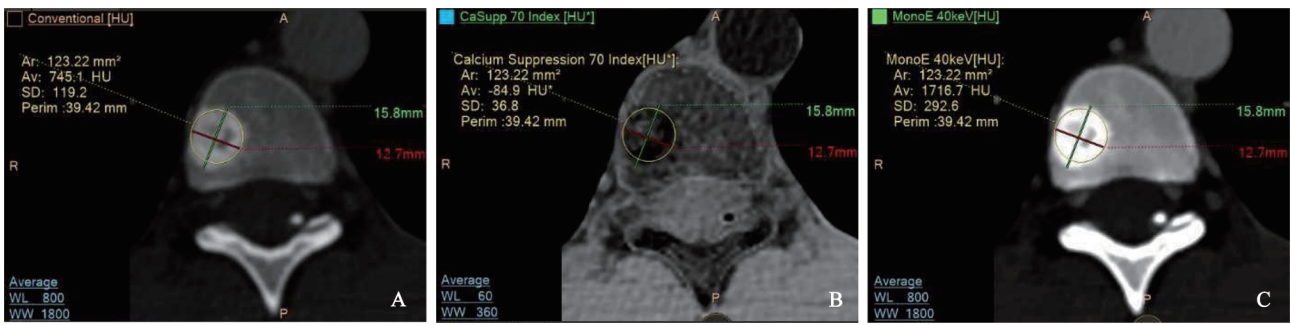


图2 光谱CT图像上骨转移病灶的勾画示意图

Fig. 2 Bone metastasis lesion contouring on spectral CT images

A: 常规CT (骨窗) 图像; B: CaSupp图像 (CaSupp指数70); C: 40 keV单能级图像。红色线: 病灶短径, 绿色线: 病灶长径, 黄色线: ROI。

表2 各项标准对乳腺癌骨转移患者的评估结果

Tab.2 Assessment results of breast cancer bone metastasis patients based on various criteria

评估标准	n (%)	
	疾病进展	无疾病进展
RECIST 1.1	17 (56.7)	13 (43.3)
MDA标准	9 (30.0)	21 (70.0)
长短径之和月变化率	19 (63.3)	11 (36.7)
CT _{CaSupp70} 月变化率	21 (70.0)	9 (30.0)
联合模型	17 (56.7)	13 (43.3)

注: 联合模型的参数为长短径之和月变化率和CT_{CaSupp70}月变化率。

2.3 预后因素的Cox比例风险回归分析

(1) 病灶大小变化: 单因素分析结果显示, 长径月变化率、短径月变化率、长短径之和变化率、长短径之和月变化率、ROI变化率和ROI月变化率均为PFS的显著风险因素。然而, 长径变化率和短径变化率未表现出显著影响。详见表3。多因素分析结合逐步回归法进一步确认, 长短径之和的月变化率是PFS的独立风险因素 (HR=1.12, P=0.001)。

(2) 病灶内部变化: 单因素分析结果表明, CT_{CaSupp70}月变化率是PFS的保护因素 (HR=0.99, P=0.028)。CT_v、CT_{40 keV}、CT_{80 keV}、CT_{120 keV}、CT_{CaSupp30}、CT_{CaSupp50}、CT_{CaSupp90}变化率/月变化率以及CT_{CaSupp70}变化率均不是PFS的预测因素。详见表3。

表3 光谱CT参数对乳腺癌骨转移患者PFS的Cox风险回归分析结果

Tab.3 Cox regression analysis results of spectral CT parameters on PFS in patients with breast cancer bone metastasis

指标	单因素Cox	
	HR (95% CI)	P值
病灶大小指标		
长径变化率	1.02 (1.00~1.04)	0.052
长径月变化率	1.10 (1.04~1.17)	0.001
短径变化率	1.02 (1.00~1.04)	0.071
短径月变化率	1.13 (1.05~1.22)	0.001
长短径之和变化率	1.03 (1.00~1.05)	0.025
长短径之和月变化率	1.12 (1.05~1.19)	0.001
ROI变化率	1.02 (1.00~1.03)	0.018
ROI面积月变化率	1.06 (1.02~1.09)	0.002
病灶内部指标		
CT _v 变化率	1.00 (0.99~1.01)	0.538
CT _v 月变化率	1.00 (0.97~1.03)	0.923
CT _{40 keV} 变化率	1.00 (0.99~1.01)	0.576
CT _{40 keV} 月变化率	1.00 (0.97~1.03)	0.873
CT _{80 keV} 变化率	1.00 (0.99~1.01)	0.557
CT _{80 keV} 月变化率	1.00 (0.97~1.03)	0.899
CT _{120 keV} 变化率	1.00 (0.99~1.01)	0.544
CT _{120 keV} 月变化率	1.00 (0.97~1.03)	0.918
CT _{CaSupp30} 变化率	1.00 (0.99~1.01)	0.620
CT _{CaSupp30} 月变化率	1.00 (0.98~1.03)	0.818

续表

指标	单因素Cox	
	HR (95% CI)	P值
CT _{CaSupp50} 变化率	1.00 (0.99~1.00)	0.536
CT _{CaSupp50} 月变化率	1.00 (0.98~1.02)	0.895
CT _{CaSupp70} 变化率	1.00 (0.99~1.00)	0.102
CT _{CaSupp70} 月变化率	0.99 (0.98~1.00)	0.028
CT _{CaSupp90} 变化率	1.00 (0.99~1.00)	0.447
CT _{CaSupp90} 月变化率	1.00 (0.97~1.02)	0.756

2.4 变量的最佳阈值、预测性能和生存风险分层

长短径之和月变化率、CT_{CaSupp70}月变化率和联合模型的最佳阈值分别为0.39%、-9.75%

和0.08%。长短径之和月变化率模型、CT_{CaSupp70}月变化率模型和联合模型的预测1年PFS的AUC分别为0.751、0.702、0.827, 而MDA标准为0.600 (表4和图3)。联合模型的风险评分公式为: Risk-score (PFS)=0.10×长短径之和月变化率-0.01×CT_{CaSupp70}月变化率。联合模型的预测性能略优于单因素模型 ($P>0.05$), 且显著高于MDA标准 ($P=0.003$)。KM曲线和log-rank检验结果显示, 高风险组的长短径之和月变化率 $\geq 0.39\%$ 、联合模型风险评分 $\geq 0.08\%$ 和CT_{CaSupp70}月变化率 $\leq -9.75\%$, 其PFS显著低于低风险组 ($P<0.05$, 图4A~C)。MDA标准在高低风险组间的PFS差异无统计学意义 ($P=0.091$, 图4D)。

表4 乳腺癌骨转移患者预后预测模型的性能比较

Tab. 4 Performance comparison of prognostic prediction models for patients with breast cancer bone metastasis

模型	AUC (95% CI)	准确度 (95% CI)	灵敏度 (95% CI)	特异度 (95% CI)
长短径之和月变化率模型	0.751 (0.559~0.944)	0.767 (0.755~0.778)	0.733 (0.510~0.957)	0.800 (0.598~1.000)
CT _{CaSupp70} 月变化率模型	0.702 (0.505~0.899)	0.733 (0.721~0.746)	0.933 (0.807~1.000)	0.533 (0.281~0.786)
联合模型	0.827 (0.668~0.986)*	0.833 (0.824~0.842)	0.800 (0.598~1.000)	0.867 (0.695~1.000)
MDA	0.600 (0.434~0.766)*	0.600 (0.584~0.616)	0.800 (0.598~1.000)	0.400 (0.152~0.648)

*: 联合模型与MDA差异有统计学意义。

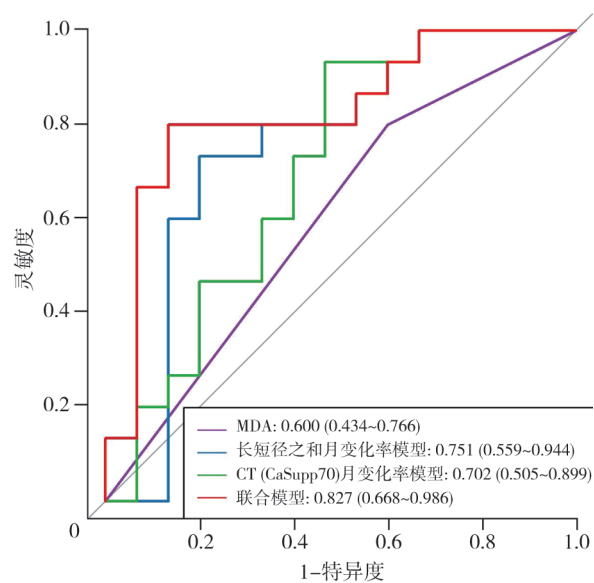


图3 多种模型预测乳腺癌骨转移患者1年PFS的ROC曲线

Fig. 3 ROC curve of 1-year PFS predicted by multiple models in patients with bone metastasis of breast cancer

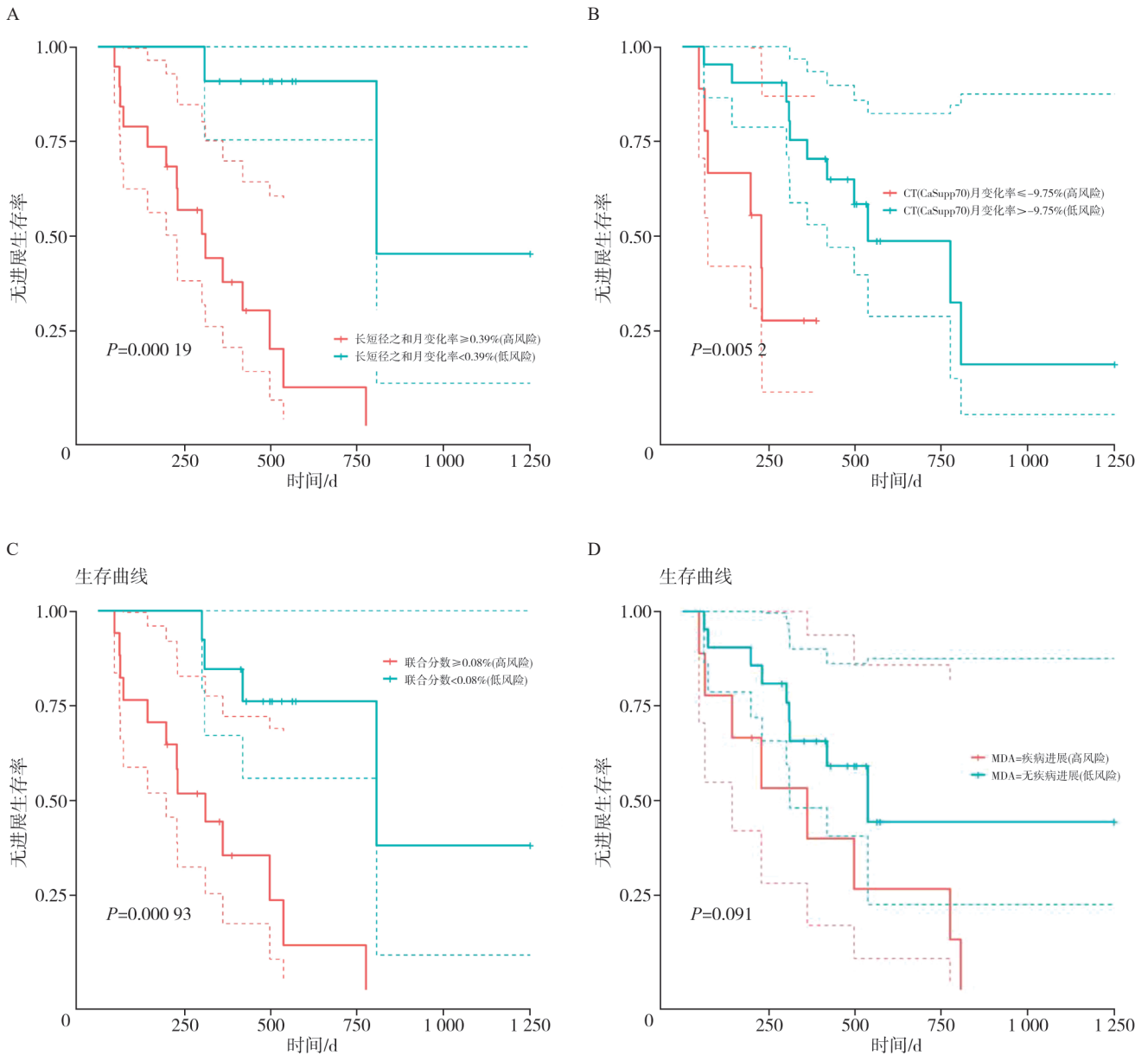


图4 乳腺癌骨转移患者的生存曲线

Fig.4 Survival curve of patients with breast cancer bone metastasis

A: 长短径之和月变化率在高、低风险组患者的生存曲线, 阈值为0.39%, 大于等于阈值为高风险组; B: CT_{CaSupp70}月变化率在高、低风险组患者的生存曲线, 阈值为-9.75%, 小于等于阈值为高风险组; C: 联合模型在高、低风险组患者的生存曲线, 阈值为0.08%, 大于等于阈值为高风险组; D: MDA标准在高、低风险组患者的生存曲线, 阈值为0.5, 大于等于阈值为高风险组。

3 讨论

本研究通过光谱CT图像评估骨转移病灶的大小和内部变化, 结合时间因素, 多维度探讨这些参数对乳腺癌骨转移患者PFS的预测价值, 填补了常规CT和现有标准对骨转移灶评估的不

足。本研究结果表明, 长短径之和月变化率与CT_{CaSupp70}月变化率是有效的预后预测指标, 能够独立评估骨转移疗效, 并且两者联合能进一步提高预测性能。联合模型的预后预测性能显著优于MDA标准。

长短径之和月变化率量化了病灶大小的动态变化, 可反映骨病灶的解剖学变化。在MDA标

准中, 主要通过病灶长短径之和的变化率进行定量评价。然而, 本研究发现, 长短径之和变化率并不是乳腺癌骨转移患者PFS的独立风险因素。考虑到临床上患者两次CT检查时间间隔的不固定性, 本研究进一步分析了长短径之和月变化率, 发现其是PFS的独立风险因素 ($HR=1.12$, $P=0.001$)。长短径之和月变化率 $\geq 0.39\%$ 的患者PFS显著缩短 ($P<0.05$), 表明病灶大小每月增大率较高的患者PFS较短。因此, 长短径之和月变化率有望在复查时间间隔不固定的患者中用于评估疗效或预后。

CaSupp成像技术在骨关节系统疾病中展示了显著优势^[20-21]。CaSupp图像基于钙物质被抑制后组织没有钙衰减时的CT值, 可以用来评估骨髓浸润。Brandelik等^[22]的研究证实, CaSupp指数65图像能定量评估浆细胞发育异常患者的骨髓浸润。Abdullayev等^[18]发现, CaSupp图像可提高正常骨和转移灶的定量分离, 在低至中等抑钙指数图像中能更准确地判断有无骨转移。本研究首次在不同CaSupp指数图像中量化骨转移灶CT值, 发现 $CT_{CaSupp70}$ 月变化率是乳腺癌骨转移患者PFS的保护因素 ($HR=0.99$, $P=0.028$)。当 $CT_{CaSupp70}$ 月变化率 $> -9.75\%$ 时, 患者的PFS显著延长 ($P<0.05$)。我们推测, $CT_{CaSupp70}$ 月变化率可能反映了骨转移骨髓内浸润的变化, 这可能类似于MRI图像评估骨转移的骨髓浸润^[11]。本研究展示了CaSupp技术在骨转移疗效评估中的可行性, 期望未来在更大样本量的研究中进一步探索。

本研究发现, $CT_{CaSupp70}$ 月变化率模型与长短径之和月变化率模型对乳腺癌骨转移患者的预后预测性能相近 ($AUC: 0.702$ vs 0.751 , $P=0.736$; $C-index: 0.64$ vs 0.76 , $P=0.948$), 提示 $CT_{CaSupp70}$ 月变化率有潜力作为骨转移疗效评估的有效指标。将长短径之和月变化率和 $CT_{CaSupp70}$ 月变化率联合用于预测PFS, 建立的联合模型相比单因素模型具有更高的预测性能。联合模型的预后预测性能显著优于MDA标准 ($AUC: 0.827$ vs 0.702 , $P=0.003$), 这可能得益于同时纳入病灶大小变化和内部组织变化的指标, 从而更全面

准确地评估预后。本研究发现, 联合模型在高、低风险组患者的PFS差异有统计学意义, 而MDA标准在高、低风险组患者的PFS差异无统计学意义。这可能由于MDA标准更适用于评估溶骨性转移, 而本研究样本中骨转移灶以成骨性表现居多。对于接受多线治疗的患者, 当原溶骨性病灶在治疗后呈现成骨性表现时, MDA标准的适用性受限; 而联合模型不受骨转移灶表现形式的影响, 有望解决接受多线治疗患者骨转移灶疗效评估的难题, 值得进一步研究。

本研究的局限性: ① 为单中心、回顾性研究; ② 样本量较少, 可能存在选择偏倚; ③ 样本包括多种类型骨转移灶, 溶骨性转移和混合型转移灶数量较少, 未进行亚组分析; ④ “边缘不清或者不可重复测量的病灶”未被纳入研究; ⑤ 随访时间短, 未对患者总生存期进一步分析。

综上所述, 本研究联合长短径之和月变化率和 $CT_{CaSupp70}$ 月变化率成功构建了用于乳腺癌骨转移患者的预后预测模型; 揭示了CaSupp技术用于骨转移的疗效评估的可行性; 为进一步探索骨转移疗效评估标准, 克服临床上骨转移疗效评估的混乱现状提供了新思路。

第一作者:

吴虹霖 (ORCID: 0000-0002-6260-5668), 硕士。

通信作者:

肖勤 (ORCID: 0000-0002-5587-2928), 硕士, 副主任医师, E-mail: xrayctmrxiao@163.com。

作者贡献声明:

吴虹霖: 文章撰写, 数据资料收集, 数据统计分析; 黄琰: 文献检索; 邓薇薇、廖玉婷: 英文翻译, 整理参考文献; 顾雅佳、肖勤: 选题, 审校。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] AWOLARAN O, BROOKS S A, LAVENDER V. Breast cancer osteomimicry and its role in bone specific metastasis; an integrative, systematic review of preclinical evidence [J]. Breast, 2016, 30: 156-171.
- [3] 郭卫. 乳腺癌骨转移临床诊疗专家共识 [J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(13): 660-669.

- [4] DESANTIS C E, MA J M, GAUDET M M, et al. Breast cancer statistics, 2019 [J] . CA A Cancer J Clinicians, 2019, 69(6): 438–451.
- [5] WANG R, ZHU Y Y, LIU X X, et al. The clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer [J] . BMC Cancer, 2019, 19(1): 1091.
- [6] SHINODA Y, SAWADA R, YOSHIKAWA F, et al. Factors related to the quality of life in patients with bone metastases [J] . Clin Exp Metastasis, 2019, 36(5): 441–448.
- [7] THERASSE P, ARBUCK S G, EISENHAEUER E A, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J] . J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205–216.
- [8] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1) [J] . Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228–247.
- [9] HAYWARD J L, CARBONE P P, HEUSEN J C, et al. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer [J] . Br J Cancer, 1977, 35(3): 292–298.
- [10] World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [M] . Geneva: World Health Organization, 1979.
- [11] HAMAOKA T, MADEWELL J E, PODOLOFF D A, et al. Bone imaging in metastatic breast cancer [J] . J Clin Oncol, 2004, 22(14): 2942–2953.
- [12] WAHL R L, JACENE H, KASAMON Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors [J] . J Nucl Med, 2009, 50(Suppl 1): 122S–150S.
- [13] COSTELLOE C M, CHUANG H H, MADEWELL J E, et al. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST [J] . J Cancer, 2010, 1: 80–92.
- [14] VASSILIOU V, ANDREOPOULOS D. Assessment of therapeutic response in patients with metastatic skeletal disease: suggested modifications for the MDA response classification criteria [J] . Br J Cancer, 2010, 103(6): 925–926;authorreply927.
- [15] 孟祥颖, 宋三泰. 乳腺癌成骨转移的诊断和治疗 [J] . 中华肿瘤杂志, 2018, 40(6): 401–405.
- [16] MENG X Y, SONG S T. Diagnosis and treatment of osteoblastic metastasis in patients with breast cancer [J] . Chin J Oncol, 2018, 40(6): 401–405.
- [17] 中华医学会放射学分会, 中国医师协会放射医师分会, 安徽省影像临床医学研究中心. 能量CT临床应用中国专家共识 [J] . 中华放射学杂志, 2022, 56(5): 476–487. Chinese Society of Radiology of Chinese Medical Association, Chinese Radiologist Association, Research Center of Clinical Medical Imaging of Anhui Province. China expert consensus on clinical application of multi-energy CT [J] . Chin J Radiol, 2022, 56(5): 476–487.
- [18] 徐驰杰, 邓小毅, 崔磊. 双能量CT成像在脊柱转移瘤中的研究进展 [J] . 国际医学放射学杂志, 2020, 43(1): 83–86. XU C J, DENG X Y, CUI L. Research advances of dual-energy CT imaging in evaluating spinal metastases [J] . Int J Med Radiol, 2020, 43(1): 83–86.
- [19] ABDULLAYEV N, GROBE HOKAMP N, LENNARTZ S, et al. Improvements of diagnostic accuracy and visualization of vertebral metastasis using multi-level virtual non-calcium reconstructions from dual-layer spectral detector computed tomography [J] . Eur Radiol, 2019, 29(11): 5941–5949.
- [20] CHENG C T, GWINI S, CRAIG G. A quantitative analysis of spectral computed tomography characteristics of osseous metastases [J] . J Med Imaging Radiat Oncol, 2023, 67(6): 595–601.
- [21] 中华放射学杂志双层探测器光谱CT临床应用协作组. 双层探测器光谱CT临床应用中国专家共识(第一版) [J] . 中华放射学杂志, 2020, 54(7): 635–643. [万方] Chinese Journal of Radiology Cooperative Group of Clinical Application of Dual-layer Spectral Detector CT. China expert consensus on clinical application of dual-layer spectral detector CT [J] . Chin J Radiol, 2020, 54(7): 635–643.
- [22] MENG Q L, LIU M Q, DENG W W, et al. Calcium-suppressed technique in dual-layer detector computed tomography to evaluate knee articular cartilage [J] . Curr Med Imaging, 2021, 17(3): 433–438.
- [23] BRANDELIK S C, SKORNITZKE S, MOKRY T, et al. Quantitative and qualitative assessment of plasma cell dyscrasias in dual-layer spectral CT [J] . Eur Radiol, 2021, 31(10): 7664–7673.

(收稿日期: 2024-10-04 修回日期: 2024-12-09)