

The Role of Doppler Ultrasound in Assessing the Therapeutic Response in Advanced Breast Cancer

Jamal Eivazi Ziaei¹, Fatemeh Ghatre Samani², Saeed Dastgiri¹,
Amin Bateni¹, Roya Dolatkah*¹

Article Info:

Article History:

Received: 2017/03/05

Accepted: 2017/09/27

Published: 2017/12/21

Keywords:

Breast Cancer
Ultrasonography
Doppler
Chemotherapy

Abstract

Background and Objectives: Breast cancer is one of the most common cancers in Iran, which neo-adjuvant chemotherapy used to treat in advanced types to reduce tumor burden. The aim of this study was to evaluate the ultrasound scales of patients with advanced disease, using two common treatment methods include TACs (Taxotere, Adriamycin, and Cyclophosphamide) and AC (Adriamycin, Cyclophosphamide).

Material and Methods: Clinical examination and Doppler ultrasound were performed before and after treatment. Before and after the treatment, the size of the primary tumor and tumor vascularization, and the ultrasound Resistivity Index (RI), Pulsatility Index (PI), Peak Systolic Velocity (PSV) and the condition of the anterior lymph nodes, and the effect of two different therapies were investigated in response to treatment. The SPSS statistical software 17.0 was used to evaluate the relationship between the variables with 95% confidence interval, and $P \leq 0.05$.

Results: The mean age of the patients was 48.90 (± 10.58 SD) years. From these, 8 were postmenopausal and 9 were menopausal, and in 3 cases the situation was unknown. There was significant difference between the PSV levels of the main breast mass, pre and post chemotherapy ($P=0.004$). Changes in other indexes of breast mass and axillary mass were not statistical significant.

Conclusion: Color Doppler ultrasonography seems to be a promising alternative as an independent and complementary tool, to assess the response to treatment of breast masses to primary medical treatment in advanced breast cancers.

Citation: Eivazi Ziaei J, Ghatre Samani F, Dastgiri S, Bateni A, Dolatkah R. The Role of Doppler Ultrasound in Assessing the Therapeutic Response in Advanced Breast Cancer. *Depiction of Health* 2017; 8(3): 186-192.

1. Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Email: dolatkahr@tbzmed.ac.ir)
2. Maternity Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran



نقش سونوگرافی داپلر در ارزیابی جواب درمانی سرطان پیشرفته پستان

جمال عیوضی ضیایی^۱، فاطمه قطره سامانی^۲، سعید دستگیری^۱، امین باطنی^۱، رویا دولتخواه^{۱*}

چکیده

زمینه و اهداف: سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در ایران بوده که در درمان نوع پیشرفته آن از شیمی درمانی نئوادجوانت برای کاهش بار تومورال استفاده می‌گردد. هدف از این بررسی مطالعه مقادیر سونوگرافیک بیماران مبتلا به نوع پیشرفته بیماری با استفاده از دو روش درمانی شایع شامل داروهای TAC (Taxotere, Adriamycin, Cyclophosphamide) و AC (Adriamycin, Cyclophosphamide) می‌باشد.

مواد و روش‌ها: معاینات بالینی و داپلر سونوگرافی قبل و بعد از درمان انجام و اندازه تومور اولیه و واسکولاریزاسیون تومور و مقادیر سونوگرافیک (Resistivity Index (RI), Pulsatility Index (PI), Peak systolic Velocity (PSV) و وضعیت عدد لنفی زیر بغل قبل و بعد از درمان و تأثیر دو روش درمانی متفاوت نیز در جواب به درمان مورد بررسی قرار گرفت. از نرم افزار آماری SPSS Statistics 17.0 برای بررسی معنی دار بودن ارتباط بین متغیرهای مورد نظر، با درجه اطمینان ۹۵٪ و دقت $P=0.05$ استفاده گردید.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران ۴۸٫۹۰ سال با انحراف معیار ۱۰/۵۸ سال بود. از این تعداد ۸ بیمار در مرحله بعد از یائسگی و ۹ بیمار قبل یائسگی بودند، و ۳ بیمار وضعیت نامشخص داشتند. با توجه به نتایج حاصله تنها بین میزان PSV توده اصلی پستانی، قبل و بعد از شیمی درمانی تفاوت وجود داشت ($P=0.04$). تغییرات در سایر شاخص‌های توده پستانی و هم‌چنین در شاخص‌های توده های زیر بغل از نظر آماری معنی دار نبود.

نتیجه‌گیری: سونوگرافی داپلر رنگی به نظر می‌رسد جایگزین امیدوار کننده‌ای به عنوان یک روش کاربردی مستقل و تکمیلی در ارزیابی پاسخ درمانی تومورهای پستانی به درمان پزشکی اولیه در سرطان پستان پیشرفته موضعی باشد.

کلیدواژه‌ها: سرطان پستان، اولترا سونوگرافی، داپلر، شیمی درمانی

نحوه استناد به این مقاله: عیوضی ضیایی ج، قطره سامانی ف، دستگیری س، باطنی الف، دولتخواه ر. نقش سونوگرافی داپلر در ارزیابی جواب درمانی سرطان پیشرفته پستان. تصویر سلامت ۱۳۹۶؛ ۸(۳): ۱۹۲-۱۸۶.

۱. مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران (Email: dolatkahr@tbzmed.ac.ir)

۲. مرکز تحقیقات سلامت و باروری زنان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۱. حقوق برای مؤلف(ان) محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد در تصویر سلامت تحت مجوز کربینو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده غیر تجاری تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

سرطان پستان یکی از سرطان های شایع در ایران و شایع ترین سرطان در زنان می باشد؛ به طوری که عامل ۲۴/۶٪ از سرطان های زنان می باشد (۱ و ۲). همچنین مطالعات اخیر در ایران نشان دهنده روند افزایشی میزان های بروز سرطان پستان می باشد (۳ و ۴). از طرف دیگر، در حال حاضر سرطان پستان از مهم ترین علل مرگ و میر زنان در کشورهای کمتر توسعه یافته بوده که می تواند به علت افزایش میزان بروز از یک طرف و همچنین کمبود امکانات تشخیصی و درمانی مناسب در این کشورها باشد (۵). در درمان سرطان پستان از روش های جراحی و شیمی درمانی استفاده به عمل می آید. در انواع التهابی بیماری و یا انواع پیشرفته بیماری جهت کمک به تسهیل در روش های جراحی از درمان نئوادجوانت استفاده می گردد. روش های درمانی متعدد شیمی درمانی در درمان نوع پیشرفته و التهابی این بیماری استفاده می گردد. دو روش درمانی شایع شامل استفاده از داروهای TAC (Taxotere, Adriamycin and cyclophosphamide) و AC (cyclophosphamide, Adriamycin) می باشد (۶). معاینه بالینی پستان به جهت دارا بودن مزایایی از جمله ساده، آسان، سریع و ارزان بودن آن، رایج ترین روش ارزیابی پاسخ درمانی می باشد. با این وجود، عواملی مانند ضخامت پوستی، ادم و یا چاقی می تواند بر روی ارزیابی تشخیصی اندازه تومور با این روش تأثیرگذار باشد. به همین دلیل استفاده از این روش به تنهایی محدودیت هایی را از نظر عملکرد و قابلیت اطمینان برای بررسی روند درمانی در این بیماران دارد. به جهت اهمیت بررسی جواب درمانی در سرطان پیشرفته پستان، روش های غیر تهاجمی از جمله ماموگرافی، توموگرافی (CT Scan)، MRI و سونوگرافی داپلر معرفی شده اند (۷ و ۸). دکتر فیورنتینو (Fiorentino) و همکارانش در مطالعه ای که بر روی ۱۴۱ بیمار انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که ماموگرافی در بسیاری از موارد اطلاعات مفید اضافی، بیش از معاینه بالینی را فراهم نمی کند (۹). از طرف دیگر MRI علی رغم دارا بودن حساسیت بالا، گران بوده و مقرون به صرفه نمی باشد. بنابراین از بین روش های تشخیصی متعدد در دسترس، روشی که شواهد عملی تری از فعالیت آنژیوژنیک تومور فراهم نماید بایستی استفاده گردد. بنابراین روش سونوگرافی داپلر رنگی، که توانایی تعیین مشخصات نئوواسکولار را در تومورهای سرطان دارد، می تواند به عنوان یک روش کاربردی مستقل برای اندازه گیری واقعی پاسخ تومور به درمان شیمی درمانی به کار رود (۱۰). از طرف دیگر سایر مزایای روش تصویر برداری اولتراسونوگرافی از جمله کم هزینه بودن، غیر تهاجمی بودن و بی خطر بودن آن برای معاینات متعدد بعدی توده های پستانی باعث افزایش مقبولیت این روش برای استفاده بالینی شده است (۱۱ و ۱۲).

تظاهرات متعدد عروقی که قابل شناسایی توسط روش اولتراسونوگرافی داپلر می باشد، شامل مسیر گردش و تراکم

عروقی است و مورفولوژی تعیین شده با این روش به مشاهده تکمیلی عروق تومور کمک بسیاری می کند. از آنجایی که توانایی انتقال عروقی قویا با اثرات شیمی درمانی در ارتباط است (۱۳-۱۵)، مشخصات واسکولاریزاسیون تومورها به عنوان فاکتور های کلیدی در ارزیابی پاسخ درمانی بیماران به شیمی درمانی نئوادجوانت می باشد (۱۶).

بنابراین در این مطالعه معاینات بالینی و داپلر سونوگرافی قبل و بعد از درمان انجام، و اندازه تومور اولیه و واسکولاریزاسیون تومور و مقادیر سونوگرافیک Resistivity Index (RI) و Pulsatility Index (PI), Peak systolic Velocity (PSV) و وضعیت غدد لنفی زیربغل به منظور ارزیابی پاسخ درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت. همچنین تأثیر دو روش درمانی متفاوت نیز در جواب به درمان مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

تعداد ۲۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان پیشرفته که توسط جراح غیر قابل عمل تشخیص داده شده بود تحت درمان شیمی درمانی نئوادجوانت با روش درمانی AC-Taxotere قرار گرفتند. یک بیمار به علت نارسایی قلبی فقط درمان TC و یک بیمار پس از درمان AC مراجعه نکرده بود. سونوگرافی توسط همکار رادیولوژیست قبل و بعد از درمان توسط دستگاه Aloka Prosound-SSD-3500SX با پروب سطحی ۷/۵ مگاهرتز انجام گردید. بیماران بدون متاستاز بعد از درمان تحت جراحی قرار گرفته و پاتولوژی آن ها مورد بررسی قرار گرفت.

در این مطالعه معاینات بالینی و داپلر سونوگرافی قبل و بعد از درمان انجام و اندازه تومور اولیه و واسکولاریزاسیون تومور و مقادیر سونوگرافیک Resistivity Index (RI), Pulsatility Index (PI), Peak systolic Velocity (PSV) و وضعیت غدد لنفی زیربغل به منظور ارزیابی پاسخ درمانی انجام گرفت. همچنین تأثیر دو روش درمانی متفاوت نیز در جواب به درمان مورد بررسی قرار گرفت.

اطلاعات بالینی شامل بررسی تومورمارکرهای ER, PR, P53, Ki67, Her2، پاتولوژی اولیه و توضیحات پاتولوژی بعد از عمل، مرحله و درجه تومور، وضعیت منوپوز، متاستاز اولیه، سطح سرمی CEA و CA15-3 بیماران و نتایج معاینات اولیه در بیماران جمع آوری گردید.

از روش آماری Paired Samples Test و Pearson Correlation و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS Statistics 17.0 برای بررسی معنی دار بودن ارتباط بین متغیرهای مورد نظر، با درجه اطمینان ۹۵٪ و دقت P=۰,۰۵ استفاده گردید.

یافته ها

تعداد ۲۰ بیمار در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران ۴۸،۹۰ سال با انحراف معیار ۱۰،۵۸ سال بود. از این تعداد، ۸ بیمار در مرحله بعد از یائسگی و ۹ بیمار قبل یائسگی بودند، و در ۳ بیمار وضعیت نامشخص داشتند. تنها ۴ بیمار از نظر p53 مثبت بودند و HER2 در ۴ بیمار مثبت تعیین شده بود. تومور مارکرها ER و PR در ۱۰ نفر از بیماران تعیین شده بود که هر دو در ۶ نفر از بیماران مثبت و در ۴ نفر منفی بود. درصد Ki67 در ۸ نفر اندازه گیری شده بود که در ۶ نفر مابین ۱۰ تا ۲۰٪ گزارش گردیده بود. بیمار شماره ۷ متاستاز استخوانی متعدد و ریوی و گرفتاری سوپراکلاویکول و بیمار شماره ۱ متاستاز توراکولومبر و بیمار

شماره ۱۸ متاستازهای متعدد استخوانی و بیمار شماره ۲۰ متاستاز کبدی و بیمار شماره ۹ متاستاز کبدی واسیت و استخوانی در زمان مراجعه داشت. بیمار شماره ۱ پس از ۲۷ ماه دچار متاستاز ناحیه شانه گردید و بیمار شماره ۴ پس از ۲۷ ماه بعد دچار متاستاز مדיاستن و کبدی گردید.

جهت بررسی تغییرات شاخص های سونوگرافی داپلر قبل و بعد از شیمی درمانی ابتدا نرمالیتی متغیر های تحت بررسی مورد ارزیابی قرار گرفت که با توجه به این که مقادیر گزارش شده بالای ۰/۵۰ گزارش شده بود، پیش فرض نرمالیتی داده ها برقرار بوده است.

اطلاعات توصیفی شاخص های سونوگرافیک ارزیابی شده به تفصیل در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول ۱. شاخص های سونوگرافیک داپلر ارزیابی شده در بیماران قبل (۱) و بعد از (۲) شیمی درمانی

شاخص سونوگرافی	تعداد	حداقل	حداکثر	میانگین	فاصله اطمینان
PSV1*	۱۸	۱۱	۴۷	۲۲/۶۴	۸/۹۵
PSV2**	۱۲	۹	۲۸	۱۴/۷۰	۵/۸۴
RI1	۱۹	۱	۱	۰/۶۹	۰/۱۱
RI2	۱۲	۱	۱	۰/۶۹	۰/۱۲
PI1	۱۹	۱	۳	۱/۲۴	۰/۵۶
PI2	۱۲	۱	۴	۱/۲۸	۰/۸۳
PSVax1	۱۷	۵	۷۳	۱۹/۶۱	۱۸/۸۰
PSVax2	۸	۱۰	۲۴	۱۴/۶۲	۵/۵۰
PIax1	۱۷	۱	۲	۱/۴۲	۰/۴۱
PIax2	۸	۱	۴	۱/۶۵	۰/۹۵
RIax1	۱۷	۰	۱	۰/۷۲	۰/۱۶
RIax2	۸	۰	۱	۰/۷۲	۰/۲۰

*-۱: قبل از درمان

**۲: بعد از درمان

جهت ارزیابی معنی داری آماری بین تغییرات شاخص های سونوگرافی داپلر قبل و بعد از شیمی درمانی با توجه به نرمال بودن داده ها از آزمون Paired Sample T Test استفاده شد. با توجه به نتایج حاصله تنها بین میزان PSV توده اصلی پستانی،

قبل و بعد از شیمی درمانی تفاوت وجود داشت (p=۰،۰۰۴). تغییرات در سایر شاخص های توده پستانی و هم چنین در شاخص های توده های زیر بغل از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه تغییرات شاخص های سونوگرافی داپلر قبل و بعد از شیمی درمانی (۱ با ۲)

P value	فاصله اطمینان ۹۵٪		انحراف معیار	میانگین	شاخص سونوگرافی
	حد بالا	حد پایین			
۰/۰۰۴	۱۱/۵۳	۲/۸۱	۶/۴۹	۷/۱۷	PSV1-PSV2
۰/۸۲	۰/۱۱	۰/۱-	۰/۱۶	۰/۰۱	RI1-RI2
۰/۸۶	۰/۵۹	۰/۶۹-	۰/۹۵	۰/۰۵-	PI1-PI2
۰/۵۸	۰/۱۵	۰/۲۵-	۰/۲۶	۰/۰۵-	RIax1-RIax2
۰/۷۲	۰/۷۵	۱/۰۳-	۱/۰۶	۰/۱۴-	PIax1-PIax2

بحث

مطالعه حاضر بررسی معیارهای سونوگرافیک پستان قبل و پس از شیمی درمانی نئوادجوانت در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته پستان را شامل می شود که بر اساس مطالعات قبلی سونوگرافیک پایه گذاری شده است.

با توجه به شیوع بالای سرطان پستان در ایران که حدود ۲۶/۴٪ موارد بدخیمی را تشکیل می دهند (۱)، این مطالعه می تواند حائز اهمیت باشد. به علت وجود عروق زیاد سرطان پستان و شرایط تغذیه ای آن اهمیت سونوگرافی رنگی داپلر در تشخیص سرطان پستان دوچندان می گردد. به ویژه اینکه انحنای (Flexion) و خمیدگی (Tortuosity) عروق را نشان می دهد و در نوع انتشار داخل مجرای (Intraductal)، اتساع مجاری شیری به صورت مناطق لوله ای هیپواکو نشان داده می شود (۷).

این مطالعه اولین بررسی انجام شده سونوگرافیک قبل و بعد از شیمی درمانی در منطقه شمال غرب ایران می باشد که از معیارهای سونوگرافیک مربوطه در آن استفاده شده است. چنان که می دانیم مقادیر Peak systolic Pulsatility Index (PI) ، Resistive Index (RI) ، velocity (PSV) در بررسی سونوگرافیک داپلر مورد استفاده قرار می گیرند (۱۷).

چنان که از نتایج این مطالعه مشخص می گردد، تغییرات PSV قبل و پس از درمان از نظر آماری ارزشمند است که به معنی این است که کاهش این معیار پس از درمان نسبت به قبل از درمان چشمگیر بوده ولی بین تغییرات سطوح PSV و اندازه تومور رابطه ضعیف منفی وجود دارد $r = -0.02$ که به علت کمبود تعداد مورد مطالعه ارزش آماری ندارد ($p = 0.96$).

با توجه به این که جواب درمانی تومور به شیمی درمانی نشان دهنده مؤثر بودن رژیم درمانی است، اما در مورد سیر کلی بیماری نیز کمک کننده می باشد. واسکولاریته تومور نشان دهنده بار تومورال می باشد که توسط سونوگرافی داپلر رنگی با بررسی Maximum Flow Velocity, Pulsatility Index, Resistivity Index مشخص می گردد (۱۷-۱۹). مطالعه موارد دیگر شامل PI و RI در بیماران ما ارتباط معنی دار دیده نشد.

در برخی موارد ارتباط بین میانه بقا و شاخص های سونوگرافی داپلر مشاهده شده است که بیمارانی که با افزایش سرعت جریان خون تومورال پس از شیمی درمانی مواجه بودند با احتمال عود موضعی و متاستاز بیشتری نسبت به بیماران با کاهش سرعت جریان خون همراه بوده اند (۲۶-۲۰). از بیماران مورد مطالعه بیمار شماره ۱ و ۴ پس از ۲۷ ماه به ترتیب دچار

متاستاز استخوان و ناحیه کبدی شده اند ولی PSV در هر دو مورد فوق پس از شیمی درمانی کاهش نشان داد. در مطالعه دیگری که توسط Kuo و همکارانش انجام گرفت (۲۷) افزایش شاخص واسکولاریته (VI) $< 5\%$ ، Peak VI $< 10\%$ از علائم اولیه جواب درمان نئوادجوانت در عرض یک ماه گزارش شده است که این موضوع بررسی های بیشتری را با روش های نوین اولتراسونوگرافی می طلبد (۳۰-۲۸).

نتیجه گیری

سونوگرافی داپلر رنگی به نظر می رسد جایگزین امیدوار کننده ای به عنوان یک روش کاربردی مستقل و تکمیلی در ارزیابی پاسخ درمانی تومورهای پستانی به درمان پزشکی اولیه در سرطان پستان پیشرفته موضعی باشد. این مطالعه، یک مطالعه مقدماتی در این منطقه بود که نشان می دهد که بررسی واسکولاریزاسیون با استفاده از یافته های سونوگرافی داپلر رنگی، ارتباط با ارزیابی پاسخ درمانی نئوادجوانت دارد. حجم نمونه پایین یکی از محدودیت های اصلی این مطالعه بود. انجام مطالعات مشابه با حجم نمونه بالاتر در تفسیر بهتر نتایج و پیش بینی دقیق تر و سریع تر پاسخ شیمی درمانی قبل از جراحی، و کمک به کاهش موارد درمان های غیر ضروری با استفاده از عملکرد سونوگرافی رنگی داپلر SVM کمک کننده خواهد بود.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در قالب طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام گرفته و مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه قرار گرفت (شماره ۵/۴/۱۱۳۸۸ مورخ ۱۳۹۱/۱۲/۶). تمامی بیماران فرم رضایت نامه اخلاقی مربوطه را تکمیل نمودند.

تضاد منافع

هیچ کدام از نویسندگان هیچ گونه تضاد منافع نداشتند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زنده یاد جناب آقای دکتر پورزند تقدیر و تشکر به عمل می آوریم.

References

1. Harirchi I, Kolahdoozan S, Karbakhsh M, et al. Twenty years of breast cancer in Iran: downstaging without a formal screening program. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011; 22(1): 93-7. doi:10.1093/annonc/mdq303. PMID: 20534622
2. Jazayeri SB, Saadat S, Ramezani R, Kaviani A. Incidence of primary breast cancer in Iran: Ten-year national cancer registry data report. *Cancer epidemiology*. 2015; 39(4):519-27. doi:10.1016/j.canep.2015.04.016 PMID:26070507

3. Jafari-Koshki T, Schmid VJ, Mahaki B. Trends of breast cancer incidence in Iran during 2004-2008: a Bayesian space-time model. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2014; 15(4): 1557-61. PMID:24641367
4. Khoshkar AH, Koshki TJ, Mahaki B. Comparison of Bayesian Spatial Ecological Regression Models for Investigating the Incidence of Breast Cancer in Iran, 2005- 2008. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2015; 16(14): 5669-73. PMID:26320433
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015; 136(5): E359-86. doi:10.1002/ijc.29210 PMID:25220842
6. Monica Morrow, Harold J. Burstein, and Jay R. Harris: Malignant tumors of the breast. In: Devita, Hellman, Rosenberg: *Cancer, Principles and Practice of Oncology* 10 th Edi. Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams Wilkins. 2015, P: 1131
7. Ueno E. Breast ultrasound. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 1996; 23 Suppl 1:14-23. PMID:8702306
8. Wilkens TH, Burke BJ, Cancelada DA, Jatoi I. Evaluation of palpable breast masses with color Doppler sonography and gray scale imaging. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 1998; 17(2):109-15. PMID:9527570
9. Fiorentino C, Berruti A, Bottini A, et al. Accuracy of mammography and echography versus clinical palpation in the assessment of response to primary chemotherapy in breast cancer patients with operable disease. *Breast cancer research and treatment*. 2001; 69(2): 143-51. PMID:11759820
10. Singh S, Pradhan S, Shukla RC, Ansari MA, Kumar A. Color Doppler ultrasound as an objective assessment tool for chemotherapeutic response in advanced breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2005; 12(1):45-51. PMID:15657523
11. Shia WC, Chen DR, Huang YL, Wu HK, Kuo SJ. Effectiveness of evaluating tumor vascularization using 3D power Doppler ultrasound with high-definition flow technology in the prediction of the response to neoadjuvant chemotherapy for T2 breast cancer: a preliminary report. *Physics in medicine and biology*. 2015; 60(19):7763-78. doi:10.1088/0031-9155/60/19/7763 PMID:26393306
12. Shia WC, Huang YL, Wu HK, Chen DR. Using Flow Characteristics in Three-Dimensional Power Doppler Ultrasound Imaging to Predict Complete Responses in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2017; 36(5):887-900. doi:10.7863/ultra.16.02078 PMID:28109009
13. Mathew J, Asgeirsson KS, Cheung KL, Chan S, Dahda A, Robertson JF. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a review of the literature and future directions. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2009; 35(2): 113-22. doi:10.1016/j.ejso.2008.03.015 PMID:18502088
14. Mathew J, Asgeirsson KS, Jackson LR, Cheung KL, Robertson JF. Neoadjuvant endocrine treatment in primary breast cancer - review of literature. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2009; 18(6): 339-44. doi:10.1016/j.breast.2009.09.012 PMID:19836953
15. Mathew J, Asgeirsson KS, Agrawal A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced primary breast cancers: the Nottingham experience. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2007; 33(8): 972-6. doi:10.1016/j.ejso.2007.02.005 PMID:17391905
16. Mathew J, Agrawal A, Asgeirsson KS, et al. Primary endocrine therapy in locally advanced breast cancers--the Nottingham experience. *Breast cancer research and treatment*. 2009; 113(2): 403-7. doi:10.1007/s10549-008-9930-7 PMID:18311583
17. Kumar A, Singh S, Pradhan S, et al. Doppler ultrasound scoring to predict chemotherapeutic response in advanced breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2007; 5: 99. doi:10.1186/1477-7819-5-99 PMID:17725837
18. Singh G, Kumar P, Parshad R, Seith A, Thulkar S, Hosten N. Role of color Doppler indices in predicting disease-free survival of breast cancer patients during neoadjuvant chemotherapy. *European journal of radiology*. 2010; 75(2): e158-62. doi:10.1016/j.ejrad.2009.12.027 PMID:20071116
19. Huber S, Medl M, Helbich T, et al. locally advanced breast carcinoma: computer assisted semiquantitative analysis of color Doppler ultrasonography in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemotherapy (work in progress). *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2000; 19(9): 601-7. PMID:10972556
20. Lee WJ, Chu JS, Huang CS, Chang MF, Chang KJ, Chen KM. Breast cancer vascularity: color Doppler sonography and histopathology study. *Breast cancer research and treatment*. 1996; 37(3): 291-8. PMID:8825140
21. Lagalla R, Caruso G, Finazzo M. Monitoring treatment response with color and power Doppler. *European journal of radiology*. 1998; 27 Suppl 2:S149-56. PMID:9652515

22. Boonjunwetwat D, Prueksadee J, Sampatanukul P, Chatamra K. Does color Doppler ultrasound vascularity predict the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2005; 88(10): 1367-72. PMID:16519381
23. Kedar RP, Cosgrove DO, Smith IE, Mansi JL, Bamber JC. Breast carcinoma: measurement of tumor response to primary medical therapy with color Doppler flow imaging. *Radiology*. 1994; 190(3): 825-30. doi:10.1148/radiology.190.3.8115634 PMID:8115634
24. Oksuzoglu B, Vural M, Abali H, Yilmaz M, Yildirim N, Zengin N. Blood flow indices by Doppler ultrasonography vary with neoadjuvant chemotherapy but are not related to plasma VEGF levels in locally advanced breast cancer. *Oncology*. 2006; 71(3-4):185-9. doi:10.1159/000106067 PMID:17641536
25. Santos DW, Fernandes PC, Guedes CA, Debs Diniz AL. Potential application value of Doppler ultrasonography in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Minerva ginecologica*. 2016; 68(4): 405-11. PMID:27302212
26. Vallone P, D'Angelo R, Filice S, et al. Color-doppler using contrast medium in evaluating the response to neoadjuvant treatment in patients with locally advanced breast carcinoma. *Anticancer research*. 2005; 25(1b): 595-9. PMID:15816633
27. Kuo WH, Chen CN, Hsieh FJ, et al. Vascularity change and tumor response to neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008; 34(6): 857-66. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2007.11.011 PMID:18374468
28. Tsui PH, Yeh CK, Liao YY, et al. Ultrasonic Nakagami imaging: a strategy to visualize the scatterer properties of benign and malignant breast tumors. *Ultrasound in medicine & biology*. 2010; 36(2): 209-17. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2009.10.006 PMID:20018436
29. Tsui PH, Yeh CK, Chang CC, Liao YY. Classification of breast masses by ultrasonic Nakagami imaging: a feasibility study. *Physics in medicine and biology*. 2008; 53(21): 6027-44. doi:10.1088/0031-9155/53/21/009 PMID:18836223
30. Liao YY, Li CH, Tsui PH, et al. Strain-compounding technique with ultrasound Nakagami imaging for distinguishing between benign and malignant breast tumors. *Medical physics*. 2012; 39(5): 2325-33. doi:10.1118/1.3700167 PMID:22559602