

综述

磁共振成像在乳腺癌分子分型中的研究进展*

钟世燕^{1,3} 雷 益^{2,*} 余 娟²梁 超² 刘侠静²

1.广州医科大学研究生院 (广东 广州 511400)

2.深圳市第二人民医院放射科

(广东 深圳 518000)

3.深圳市坪山区人民医院放射科

(广东 深圳 518118)

【摘要】乳腺癌作为多基因导致的高度异质性肿瘤,其是否存在淋巴结转移、分子分型对患者治疗方案以及预后具有重要影响。通过分子分型可弥补组织学分类、TNM期分类的不足,并可为患者治疗方案、转移风险、预后评估提供重要的参考资料,目前分子分型作为基础的个体化治疗评估标准越来越普及。而磁共振成像(MRI)检查利用各序列可为乳腺癌诊断提供重要参考信息,其中DCE-MRI定量参数对其分子分型评估研究前景广。而未来研究将流行病学、病理学、影像学、影像组学、分型方法等进行综合深入研究,以此确保分型的准确性、规范性,也只有对患者进行准确分子分型才能凸显出依据分子分型指导个体化治疗的精准性。

【关键词】磁共振成像;乳腺癌;分子分型;放射组学

【中图分类号】R737.9; R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】广东省自然科学基金项目(2017A030310569)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.03.062

Research Progress of Magnetic Resonance Imaging in Molecular Typing of Breast Cancer*

ZHONG Shi-yan^{1,3}, LEI Yi^{2,*}, YU Juan², LIANG Chao², LIU Xia-jing².

1. Graduate School, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511400, Guangdong Province, China

2. Department of Radiology, the Second People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

3. Department of Radiology, Pingshan District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518118, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Breast cancer is a highly heterogeneous tumor caused by multiple genes. The presence or absence of lymph node metastasis and molecular typing have important effects on patients' treatment options and prognosis. Molecular typing can make up for the shortcomings of histological classification and TNM classification, and can provide important reference for patients' treatment options, passing of risk, and evaluation of prognosis. At present, molecular typing is becoming increasingly popular to be evaluative criteria of basic individualized treatments. The magnetic resonance imaging (MRI) examination uses various sequences to provide important reference information for diagnosis of breast cancer. Among them, DCE-MRI quantitative parameters have broad prospects in the evaluation of its molecular typing. In the future, comprehensive and in-depth research will be conducted on epidemiology, pathology, imaging, radiomics, and typing methods to ensure the accuracy and standardization of classification. Only by accurate molecular typing in patients, the accuracy of individualized treatment based on molecular typing may be highlighted.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Breast Cancer; Molecular Typing; Radiomics

乳腺癌具有十分丰富的淋巴管与血管,因此,其极易出现血液及淋巴结转移^[1]。肿瘤的发生、发展与其生长微环境、基质细胞、癌细胞等一系列因子存在着重要的联系,而其生物学行为和内在分子基因分型异质性和肿瘤密切相关,因此,分子分型对临床治疗和预后都至关重要^[2-3]。MRI检查逐渐在临床中被广泛使用,尤其在乳腺癌诊断中有重要的意义,其可对细胞和分子水平进行评价,从而了解疾病的病理过程,也为临床乳腺癌诊断提高了新的方向。不同的乳腺癌分子分型对其临床方案选择以及预后评估意义重大,选择正确的检查方式尤为重要^[4]。因此,本文旨在通过分析通过查阅、分析文献的方式,对近年来磁共振成像在乳腺癌分子分型中的研究应用进行综述。

1 乳腺癌分子分型意义

在1999年肿瘤分子分型概念被提出,在荣格综合的分子分析技术将肿瘤的分类从传统的形态学转变为分子分析技术,建立了新肿瘤类别评估方式^[5]。而乳腺癌分子分型则是在2000年由Perou等率先提出,通过对不同乳腺癌基因标本来进行检测,了解其表达特征,发现在不同标本之间的表达差异,随后将其内固有基因亚群进行筛选,从而将乳腺癌分为4种类型分别为管腔型、基底细胞样型、人类表皮生长因子受体-2(HER-2)过表达型、正常乳腺样型^[6-7]。在以往研究中Sorlie等对四种亚型进行再一步分析,将管腔型分为3种类型,但以往操作复杂,没有足够的资金支持以及判断标准模糊等原因导致试验终止,基因芯片技术在临床中的使用受限,仅在试验研究中使用^[8]。免疫组化检查通过抗原、抗体之间的结合反应,标记抗体显色剂了解对组织内部多肽、蛋白质抗原行定性、定位以及定量的分析。而目前此技术成熟,在临床上被广泛使用,且操作简单、敏感性、特异性均高,在临床中使用优势明显^[9]。以乳腺癌患者雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、Ki-67以及HER-2

【第一作者】钟世燕,男,副主任医师,主要研究方向:磁共振影像学的研究工作。E-mail: lzdvxk1417@sina.com

【通讯作者】雷 益,男,主任医师,主要研究方向:神经系统、乳腺磁共振影像。E-mail: chieflei@163.com

作为其病理分子分型的依据在2011年St.Gallen国际乳腺癌会中被提出。主要将其分为管腔A(ER/PR阳性且PR为高表达 $\geq 20\%$, HER-2为阴性, Ki-67则为低表达 $<14\%$)、B型(ER和/或PR阳性, HER-2阴性, Ki-67表达 $\geq 14\%$)、HER-2过表达型(ER、PR均为阴性, HER-2阳性)、三阴性乳腺癌(ER/PR阴性, HER-2阳性)四种。

乳腺癌不同分子分型直接影响到患者临床表现、预后^[10]:

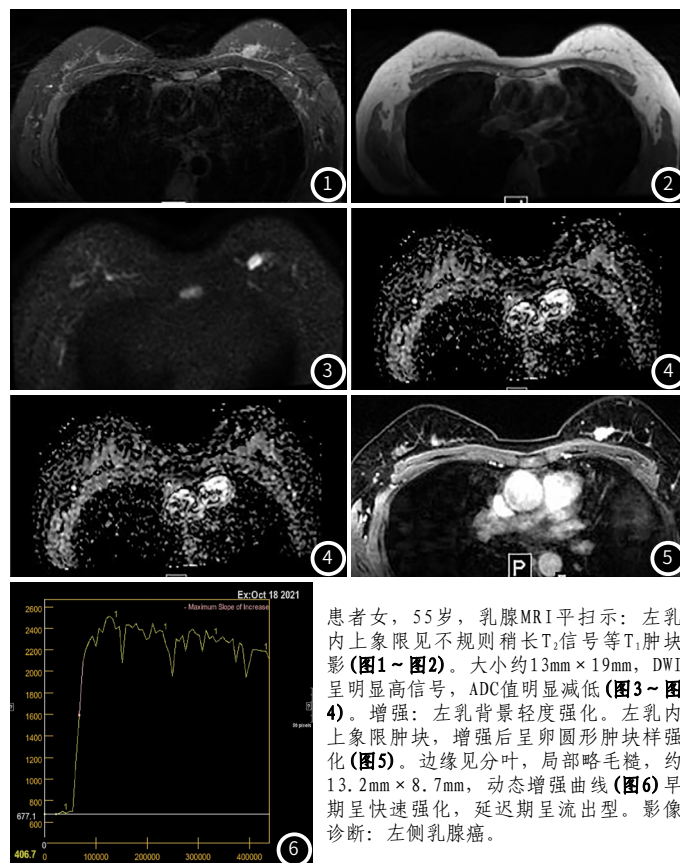
(1)Luminal A型为临床中最常见的分子分型,其预后情况也最好,常见于绝经后的女性,在手术治疗后复发情况少,对化疗不敏感,因此多使用内分泌治疗,而且其HER-2为阴性,所以此类患者并不适用于靶向治疗。在临床上此类型多为导管癌、浸润小叶癌等早期乳腺癌^[11]。(2)Luminal B型则多见于高龄患者,恶性程度高于Luminal A型,肿瘤体积较小,其HER-2表达为阳性,但并未出现扩增情况,肿瘤浸润度低,在临床治疗中使用内分泌治疗效果较好,也可进行靶向治疗,在临床上对应为2或3级浸润性乳腺癌^[12]。(3)HER-2过表达型多为乳腺癌晚期,在临床中其分化差,恶性程度高,并且患者易出现腋窝淋巴结转移情况;在影像学检查中可见其肿瘤形态不规则、边界模糊不清。此型患者对靶向治疗敏感但预后情况不佳。TNBC在年轻女性中多见,且恶性程度极高,由于其侵袭性强常会出现淋巴结转移,且对于靶向治疗、内分泌治疗均不敏感,导致此类患者预后差。在临床上多见于分化程度低的浸润性导管癌。在以往文献研究中有提出,乳腺癌不同分子分型对其生存率、淋巴结转移等情况有所影响,其中预后好生率最高的为Luminal A型, TNBC型则最低,并且和患者年龄、肿瘤大小等无相关性。在鲍萍萍等^[13]的研究中则指出,正确的分子分型能更好地反映出乳腺癌患者病情发生、发展、预后情况,也提示术前对乳腺癌分子分型意义重大。

2 MRI各个序列的应用

2.1 乳腺癌MRI基础序列诊断价值 乳腺癌可分为浸润性和非浸润性,其中浸润性占比为75%,而MRI对其诊断敏感性高达100%,但其对于非浸润性乳腺癌的诊断存在一定局限性,赵倩等^[14]提出, MRI对非浸润性乳腺癌诊断敏感性低于40%,大多数导管内癌并不会出现明显肿块以及增强表现,在T₂WI序列上仅可见有“细条状”高信号,与其他乳腺疾病难以辨别,出现误诊和漏诊几率大。时间-信号强度曲线可为临床评估肿瘤血流动力学情况提供重要参考信息^[15]。在恶性肿瘤中,其瘤内微血管密度大,且内皮不成熟导致血管通透性增加同时也存在动静脉漏,导致其病灶内的灌注量会明显地增加,在增强扫描中患者病灶早期就会出现明显强化^[16]。形态学也可为肿瘤鉴别提供参考,但对于不典型病变者可能存在误诊情况,因此需要形态学和增强特征结合诊断,对乳腺癌性质鉴别意义重大。通过弥散加权成像(DWI)反映组织的水分子运动,通过计算患者表观弥散系数(ADC)反映出病灶细胞增殖情况。ADC值与肿瘤内细胞密度存在明显相关性,恶性肿瘤生长活跃其ADC值较小,良性肿瘤反之。此外,灌注成像、MRI波谱分析及磁共振引导下穿刺活检术均可作为乳腺癌诊断提供重要参考依据。

2.2 DCE-MRI对乳腺癌分子分型诊断价值 随着MRI技术发

展,不仅可进行快速成像又可在在此基础上增加动态扫描(DCE-MRI),以此获得对比剂在患者毛细血管内、组织间隙内的分布和运动情况,可有效反映出患者病灶微循环、血液灌注、毛细血管通透情况。其在时间-信号强度曲线基础上,将所获得的强化峰值、早期强化率、早期强化速率等半参数定量进行计算分析,从而对乳腺疾病做出诊断。而恶性病变代谢程度快,瘤内血管丰富,因此其时间-信号曲线多为廓清型,而良性病变则生长较缓,早期多为轻度或不强化,时间-信号曲线则是属于持续型。在临床中可通过对患者时间-信号曲线变化情况对肿瘤性质做出判断,但仍需结合其他表现才可确诊。恶性肿瘤其血管数量多、血管腔粗大、通透性增加以及血管行走迂回导致其血流灌注量增加是DCE-MRI诊断基础。通过选择病灶感兴趣区域(ROI),建立两室模型(血管空间和血管外空间的2个隔室容积),并选择动脉输入函数(AIF)则可计算定量增强参数,反映出患者病灶的病理生理情况。其参数包括:容积转移常数(K^{trans})、速率常数(k_{ep})、血管外细胞外间隙容积分数(v_e),分别反映患者病灶局部的血容量、血流量、血管通透性,局部血管通透性和血流量情况,细胞密度与其微血管密度相关性。恶性肿瘤程度高,其新生血管越丰富,血管关注度就会越大血管,通透性也会增加,在陈青华等^[17]的文章中证实,在肿瘤中随着其恶性程度增加, K^{trans} 、 k_{ep} 值也随之增加, v_e 值则降低。潘宇凯^[18]提出通过了解患者 v_e 值为TNBC预测提供参考。在徐国萍等^[19]发现Luminal A型、Luminal B型患者在动态增强到达峰值的时间存在差异。吴佩琪等^[20]发现大多数的Luminal B型乳腺癌患者中其背景区域的动态增强率与其病灶区比值要小,提示其比值越小是Luminal B型乳腺癌的概率就越大。典型病例影像分析结果见图1~图6。



患者女, 55岁, 乳腺MRI平扫示: 左乳内上象限见不规则稍长T₂信号等T₁肿块影(图1~图2)。大小约13mm×19mm, DWI呈明显高信号, ADC值明显减低(图3~图4)。增强: 左乳背景轻度强化。左乳内上象限肿块, 增强后呈卵圆形肿块样强化(图5)。边缘见分叶, 局部略毛糙, 约13.2mm×8.7mm, 动态增强曲线(图6)早期呈快速强化, 延迟期呈流出型。影像诊断: 左侧乳腺癌。

3 影像组学、深度学习在磁共振、乳腺癌磁共振诊断中的应用

随着医学技术和科技的不断发展,计算机辅助诊断系统在临床中被广泛使用,在乳腺检查中也占据了重要的地位。2012年由荷兰学者提出影像组学,获得大量的影像学信息,并建立多模型,以此了解肿瘤的特征,对此进行更深层次地挖掘对临床有用信息,有助于医生对患者的临床诊断。影像数据获取可以对肿瘤区域进行标定、分割,获取其特诊进行量化,随后建立数据库,进行分类和预测是其处理流程。在乳腺癌的诊断中,影像组学利用PET图像可通过纹理特征描述患者组织情况,同时对患者的治疗效果、预后均有一定的使用价值。通过对影像组内的横断面影像转为定量,为后期基因组学构建奠定了基础,利于归纳不同知识,得出其相互之间的因果关系,在乳腺癌分子分型中使用意义重大^[21]。

在人工神经网络研究发展后,深度学习的概念也被提出。2006年有学者提出,卷积神经网络通过空间内的相对关系,可进行多层次结构学习算法,还可减少参数的数目来达到提高训练性能的目的。而图像识别在医疗诊断方面应用前景广,在以往文献中有提出,利用CNN模型可用于癌症肿瘤诊断^[22]。在以往文献中利用迁移学习判别乳腺癌良恶性研究,通过对大户数收集分析,获得基础网络模型作为特征提取器,随后迁移到MRI的影像数据集中,对模型相关参数进行微调,从而获得良好的结果,降噪堆叠的自编码在乳腺癌的早期诊断研究中发现,对乳腺癌的诊断AUC面积可达0.85;3DCNN在乳腺癌早期诊断中其实验结果AUC值也可达0.80,灵敏度为0.82%、特异度为0.74%。以上研究结果均提示,在不断的学习中将不同层次的特征进行融合,为MRI辅助诊断系统提供更全面的信息,具有较高的应用前景。

4 结论与展望

综上所述,乳腺癌不同分子分型的影像学表现、恶化程度、生长方式有所差异,可通过对DCE-MRI参数进行分析计算,从而对肿瘤血流灌注情况作出评价,对乳腺癌进行分子分型。但目前此方法在国内刚刚实行,随着影像组学、深度学习的不断发展,通过将乳腺癌患者影像学特征、基因特征、临床技术进行结合分析,提高了影像学参数对肿瘤分子分型的准确性,有助于临床实现个体化精准治疗。

参考文献

- [1] 陆晓峰,苏磊,王雪晨,等. 双侧乳腺癌伴骨及宫颈转移一例报告并文献复习[J]. 临床误诊误治, 2015, 30(6): 23-25.
- [2] 朱欢欢,马东初,丁震宇,等. DC-CIK治疗对辅助化疗后三阴乳腺癌的临床疗效观察[J]. 解放军医药杂志, 2015, 40(1): 48-51.

- [3] 魏素芳,杨晓娅. 基于微信的延续性护理对乳腺癌患者生活质量及功能锻炼依从性的影响[J]. 保健医学研究与实践, 2019, 16(2): 66-68.
- [4] 成玉霞,赫淑倩,董贺,等. 非特殊型浸润性乳腺癌HER-2检测方法的对比研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2016, 8(5): 308-315.
- [5] 张敏. 三阴性乳腺癌分子分型与异质性的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(7): 306-309.
- [6] 边泽宇. 磁共振成像在乳腺癌新辅助化疗效果评估中的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(6): 426-429.
- [7] Edenfield J, Schammel C, Collins J, et al. Metaplastic breast cancer: Molecular typing and identification of potential targeted therapies at a single institution[J]. Clin Breast Cancer, 2016, 17(1): 1-10.
- [8] 罗益贤,马捷,刘永光,等. DWI及DCE-MRI评价新辅助化疗对不同分子分型乳腺癌的疗效[J]. 医学影像学杂志, 2019, 44(6): 962-968.
- [9] 吴佩琪,赵可,吴磊,等. 基于扩散加权成像和动态增强MRI的影像组学特征与乳腺癌分子分型的关系初探[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(5): 338-343.
- [10] Dominguez I, Herranz M, Teo S Y, et al. Abstract P5-01-09: Improving specificity and refining diagnostic accuracy of MRI in breast cancer with dedicated breast PET (dbPET) [J]. Cancer Res, 2015, 75(9): 9.
- [11] 李甜,周钱梅,张卫红. PI3K/Akt/mTOR信号通路在三阴性乳腺癌治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2018, 23(1): 40-45.
- [12] 汤加,马文娟,刘君君,等. 基于磁共振成像乳腺癌远处转移预测模型的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 21(7): 337-341.
- [13] 鲍萍萍,彭鹏,顾凯,等. 不同分子分型乳腺癌长期预后及治疗对预后的影响: 上海乳腺癌生存研究[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(12): 928-934.
- [14] 赵倩,李莹,张敏郁,等. 不同年龄组肿块型乳腺浸润性导管癌的增强MRI影像特征[J]. 磁共振成像, 2016, 7(9): 675-678.
- [15] 王世健,范明,张娟,等. 乳腺癌DCE-MRI影像特征与分子分型的关联性研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2016, 35(5): 533-540.
- [16] 金梦,侯晓荣,张福泉. 磁共振影像在乳腺癌放疗中的作用[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2019, 28(7): 547-550.
- [17] 陈青华,王新艳,张冰,等. 动态增强磁共振成像定量参数预测和评估鼻腔鼻窦恶性肿瘤化疗效果的初步探讨[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(23): 1773-1777.
- [18] 潘宇凯. 外周血中性粒细胞-淋巴细胞比值在三阴性乳腺癌患者预后分析中的价值[J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44(11): 824-827.
- [19] 徐国萍,何奇,邵玉国,等. Luminal A型和Luminal B型乳腺癌转移的发生风险影响因素比较及分析[J]. 解剖学研究, 2017, 21(6): 441-445.
- [20] 吴佩琪,赵可,吴磊,等. 基于扩散加权成像和动态增强MRI的影像组学特征与乳腺癌分子分型的关系初探[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(5): 338-343.
- [21] 邓子晴,刘超,鲁际. MR影像组学在乳腺癌术前评估中的应用进展[J]. 影像诊断与介入放射学, 2019, 23(3): 52-53.
- [22] 袁紫旭,徐挺洋,姚建华,等. 人工智能在恶性肿瘤诊治中的应用[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(2): 203-207.

(收稿日期: 2020-03-26)