

论 著

MR在分子亚型乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的准确性探讨

姚薇薇¹ 程琳¹ 马玉佩¹
罗振东¹ 吕建勋¹ 周丽莎¹
沈新平^{1,*} 马婕²

1.香港大学深圳医院医学影像中心放射科
(广东 深圳 518048)

2.深圳市人民医院放射科 (广东 深圳 518020)

【摘要】目的 对MR在对不同分子亚型乳腺癌新辅助化疗(NAC)疗效评价中的准确性高低进行探讨,以期提高对MR评价准确性的认识,更好地指导、辅助临床制定诊疗计划。**方法** 通过穿刺活检确认乳腺癌的分子亚型,分别在NAC之前和NAC周期结束后进行MRI检查。记录化疗前后扩散加权成像显像扩散系数(DWI-ADC values),时间强度曲线(TIC)和最大肿瘤直径的变化,以评估NAC疗效。在减影像上测得的最大肿瘤直径与最大手术肿瘤直径进行比较,偏差在10%以内认为评价准确。**结果** 在100例乳腺癌患者中,NAC前后DWI-ADC值和TIC的变化具有统计学意义($P<0.05$)。MR在三种亚型之间的评估准确性值如下:三阴性($n=20$, 80%)、Her-2阳性(HR阴性或阳性)、($n=23$, 67.65%)Luminal型($n=11$, 26.83%),采用SPSS 24.0软件对数据进行 χ^2 检验,得出 $P<0.001$,即MR在分子亚型乳腺癌的NAC效果评价准确性间的差异具有统计学意义。**结论** MR对不同分子亚型乳腺癌的NAC评价的准确性存在差异,且差异具有统计学意义,MR在Her-2阳性及三阴性乳腺癌NAC效果评估中准确性较高,在Luminal型乳腺癌NAC效果评估中准确性较低。

【关键词】 磁共振成像; 乳腺癌; 分子亚型; 新辅助化疗

【中图分类号】 R445.2; R737.9

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.04.026

Discussion on the Accuracy of MR in Evaluating the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Molecular Subtype Breast Cancer

YAO Wei-wei¹, CHENG Lin¹, MA Yu-pei¹, LUO Zhen-dong¹, LYU Jian-xun¹, ZHOU Li-sha¹, SHEN Xin-ping^{1,*}, MA Jie².

1.Department of Radiology, Medical Imaging Center, the University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518048, Guangdong Province, China

2.Department of Radiology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the accuracy of MR in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NAC) for breast cancer with different molecular subtypes, so as to improve the understanding of the effectiveness of MR evaluation, and to guide and assist clinicians in making diagnostic and therapeutic plans better. **Methods** Molecular subtype classification before NAC was confirmed by biopsy. MRI was performed before NAC and after the end of the NAC cycle. Changes in diffusion weighted imaging-apparent diffusion coefficient values(DWI-ADC values),time-intensity curve (TIC), and maximum tumour diameters before and after chemotherapy were recorded to assess NAC efficacy. The maximum tumour diameter measured by dynamic contrast-enhanced MR imaging(DCE-MR) subtraction was compared to the maximum surgical tumour diameter. The effectiveness of MRI evaluation of different molecular subtypes was considered accurate within 10% deviation. **Results** In the 100patients with breast cancer, the changes in DWI-ADC values and TIC before and after NAC were statistically significant ($P<0.05$). Evaluation accuracy values among the three cancer subtypes were as follows: Triple negative ($n=20$,80%) vs. HER-2-positive (HR negative or positive) ($n=23$, 67.65%) vs. luminal (A or B)($n=11$, 26.83%) $P<0.001$. **Conclusion** MRI evaluation accuracy values among the three molecular subtypes of breast cancer were statistically significant. They were higher in HER-2-positive and triple negative breast cancers and much lower in luminal type breast cancer.

Keywords: MRI; Breast Cancer; Molecular Subtype; Neoadjuvant Chemotherapy

众所周知,乳腺癌长期位居女性恶性肿瘤的榜首,其发病率逐年增高,且发病年龄越来越低。近年来,人们对于乳腺癌的认知在不断更新,由以往的按组织来源分类逐渐过渡为按分子亚型、基因组学的分类,并且术前NAC的临床应用也越来越广泛。本研究旨在对DCE-MR在不同分子亚型乳腺癌NAC疗效中的准确性高低进行探讨,以期提高对DCE-MR评价能效的认识,更好地指导、辅助临床制定诊疗计划。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2013年至2019年内确诊乳腺癌行NAC(luminal型配合荷尔蒙治疗),且于化疗前、化疗结束后行DCE-MR检查的病例100例,其中98例同时MG检查,所有病例均为女性,年龄24~72岁,平均年龄(45.8±9.3)岁,见表1。

1.2 方法

1.2.1 病理标准 所有患者均行穿刺活检,由病理科确诊并参照2018版CSCO乳腺癌指南,分型:三阴性(ER、PR、Her2阴性)、Her-2阳性HR阳性型、Her-2阳性HR阴性型并称为Her-2阳性型、luminal A型与Luminal B型Her-2阴性并称为Luminal型。

1.2.2 检查时间 于NAC前及NAC周期结束后行各行动态增强MR检查一次,其中98例并行MG检查。

1.2.3 检查方法 西门子1.5T AVATO双乳平扫+动态增强检查,俯卧位乳腺专用线圈采集图像,平扫: T₁WI序列(TR 8.3ms、TE 4.3ms、FOV 320mm、层厚1mm、

【第一作者】 姚薇薇,女,副主任医师,主要研究方向:乳腺影像学、神经影像学。E-mail: 18607755@qq.com

【通讯作者】 沈新平,男,主任医师,主要研究方向:心血管影像学、腹部影像学、乳腺影像学。E-mail: shenxp@hku-szh.org

SNR 1)、tirm序列(TR 6300ms、TE 56ms、TI 170ms、FOV 340mm、层厚4mm、SNR 1)、DWI序列(TR 6300ms、TE 85ms、FOV 360mm、slice thickness 4mm、SNR 1、b值50~400~800s/mm²)；动态增强扫描采用VIBE(1+6)序列，扫描范围同T₁WI，完成第一期扫描后注射造影剂，15s后开始扫描，每次扫描时间65s，间隔时间0s，重复扫描6次；后取仰卧位大FOV采集轴位及冠状位图像各一次；在后处理工作站中进行减影并绘制TIC曲线。

表1 入组病例基本信息

分子亚型	Luminal型	Her-2阳性型	三阴型
年龄(岁)	44.17±10.90	49.29±12.55	44.00±7.48
例数(n,%)	41,41	34,34	25,25
肿瘤分期(n,%)	T ₂	26,63.41	23,67.64
	T ₃	13,31.71	7,20.59
	T ₄	2,4.88	4,11.76
化疗后呈向心性退缩(n,%)	20,48.78	12,35.29	20,80.00
手术病理pCR(n,%)	7,17.07	16,47.05	13,52.00

1.3 评价方法 MR对NAC疗效的评价，分别选取TIC、ADC值、肿瘤最大径评估NAC是否有效。参照实体肿瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)：完全反应(complete response, CR)肿块消失；部分反应(partial response, PR)肿块最大径至少减少30%；病灶进展，肿块最大径最少增加25%；病灶静止，部分反应与病灶进展之间^[1]。对MR评价NAC疗效的准确性评价，以术后病理结果为“金标准”，对比NAC后MR减影像所测得肿瘤最大径，即(MR减影像测得最大径-病理标本测得最大径)/病理标本，测得最大径：上下偏差小于10%为评价准确，大于10%为低估化疗疗效，小于10%为高估NAC疗效。

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0软件对数据进行统计分析。应用t检验、 χ^2 检验，以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TIC曲线NAC前后对比结果 NAC前表现为III型曲线的共有68例，其中9例化疗后仍表现为III型，但早期强化率明显减低；15例化疗后曲线变为II型；12例化疗后曲线变成I型；32例因化疗后无明显强化灶故无法测得TIC曲线。

NAC前表现为II型曲线的共32例，其中10例化疗后仍表现为II型，但早期强化率明显减低；11例化疗后曲线变成I型；11例因化疗后无明显强化灶故无法测得TIC曲线。对NAC治疗前后TIC曲线改变进行t检验P<0.001，有统计学意义，提示NAC有效，见表2。

表2 TIC曲线NAC前后对比结果

	TIC 曲线类型	T(Z)	P
新辅助化疗前	III(II,III)	-15.062	P<0.001
新辅助化疗后	II(I,II,III)		

2.2 肿块ADC值NAC前后对比结果 NAC治疗前后分别测定ADC值，结果显示，43例化疗后肿块几乎消失或过小无法测得ADC值，剩下57例肿块NAC治疗后均ADC值有不同程度增高，提示分子运动受限得到改善。对NAC治疗前后ADC值变化进行t检验(P<0.05)，提示NAC有效，见表3。

对比肿瘤最大径NAC前后变化，采用RECIST评价标准对NAC治疗效果进行评价，结果如下：完全反应43例(43/100，43%)、部分反应53例(53/100，53%)、病灶进展1例(1/100，1%)、病灶静止3例(3/100，3%)。

表3 ADC值NAC前后对比结果

	ADC值	T(Z)	P
新辅助化疗前	0.821±0.159	-7.423	P<0.001
新辅助化疗后	1.249±0.276		

2.3 MR在分子亚型乳腺癌的化疗效果评价准确性对比结果 NAC后DCE-MR减影像测得肿块最大径与最终手术病理报告中测得肿块最大径对比，评价NAC疗效的效能评价结果(表4)采用SPSS 24.0软件对数据进行 χ^2 检验，得出P<0.001，即MR在分子亚型乳腺癌的化疗效果评价准确性间的差异具有统计学意义。

表4 MR在分子亚型乳腺癌的化疗效果评价准确性对比结果(例)

分子亚型	MR评估NAC效果的结果			χ^2	P
	准确数	高估数	低估数		
luminal型	11	21	9	27.525	<0.001
Her-2阳性型	23	4	7		
三阴型	20	1	4		

3 讨论

乳腺癌是受激素、受体调控且分子水平具有较高异质性的疾病。不同分子亚型的乳腺癌在流行病学、生物学特性及临床治疗、预后等方面均存在明显差异^[2]。目前，临床上肿瘤分子分型联合组织形态学的概念已经得到广泛认可及应用。

NAC是指在乳腺恶性肿瘤在手术前行化疗药物治疗，以缩小原发灶和(或)转移淋巴结体积为目的，增加手术或保乳机会，以延长患者生存期的治疗方法。其在乳腺癌治疗中的应用也日益广泛，既往多用于局部晚期乳腺癌的降期治疗，而今在也应用与一些小的具有手术指征的病灶中^[3]。

各种分子亚型乳腺癌在NAC治疗后均可见表现出各种化疗后反应，仅凭分子亚型去判断预估化疗效果是明显不够的，进行动态活体的监测是必须的^[4]。故及时准确地评价乳腺癌NAC的疗效、明确残留瘤体的大小、边界，及时地调整治疗方案，对改善患者预后有着重要意义^[5]。目前，MR是国际上认可的术前评价NAC疗效最准确的手段^[6-7]。乳腺癌的生长依赖肿瘤血管的滋养，行NAC治疗后肿块内坏死、变性的区域血供会明显减低，而磁共振对比剂能透过血管壁到达组织间隙内在局部达到平衡^[8]，故在DCE-MR中明显强化区域都可认为是残余的

癌灶,较其他影像学方法,其对残余灶的评估更准确^[9]。在诸多的MR评价指标中,以肿瘤体积、肿瘤最大径、流出曲线被认为是与病理评价系统(Miller-Payne grading system)最为相关^[10],由于本研究中肿瘤多为不规则边界且无CAD软件辅助,故本研究先依据肿瘤最大径、TIC曲线、DWI-ADC值的改变评价NAC是否有效,而后采用肿瘤最大径作为准确性评价指标。本研究中,有1例三阴性乳癌化疗后肿瘤最大径较前增大超过20%,对比RECIST评价标准应归入病灶进展一类,但观察其ADC值治疗后明显升高(由0.784增至1.221)、分析TIC曲线化疗前后由III型转变为II型;分析肿瘤最大径增大原因可能与NAC治疗后肿瘤坏死导致的反应性增大相关,综合评估后考虑

为NAC有效。由此可见,对于NAC治疗是否有效的判断,需要结合多个参数综合分析。

本研究在34例Her-2阳性乳腺癌中23呈非肿块样强化(23/34,占67.64%),与文献报道相符^[11],该23例病灶的化疗疗效评估均准确(图1),并且还发现该组中20例(20/23,86.96%)在新辅助化疗后肿瘤的退缩模式为向心性退缩。高估4例(4/34,11.76%)与低估7例(7/34,20.59%),均表现为不规则形肿块样强化。在25例三阴性乳腺癌中,20例呈环形强化类圆形、卵圆形肿物(20/25,80%),亦与文献报道相符^[11],且此20例中19例病灶的化疗效果评估皆准确(图2),低估1例者最终手术病理类型为恶性叶状肿瘤;另低估1例表现为非肿块样强化。

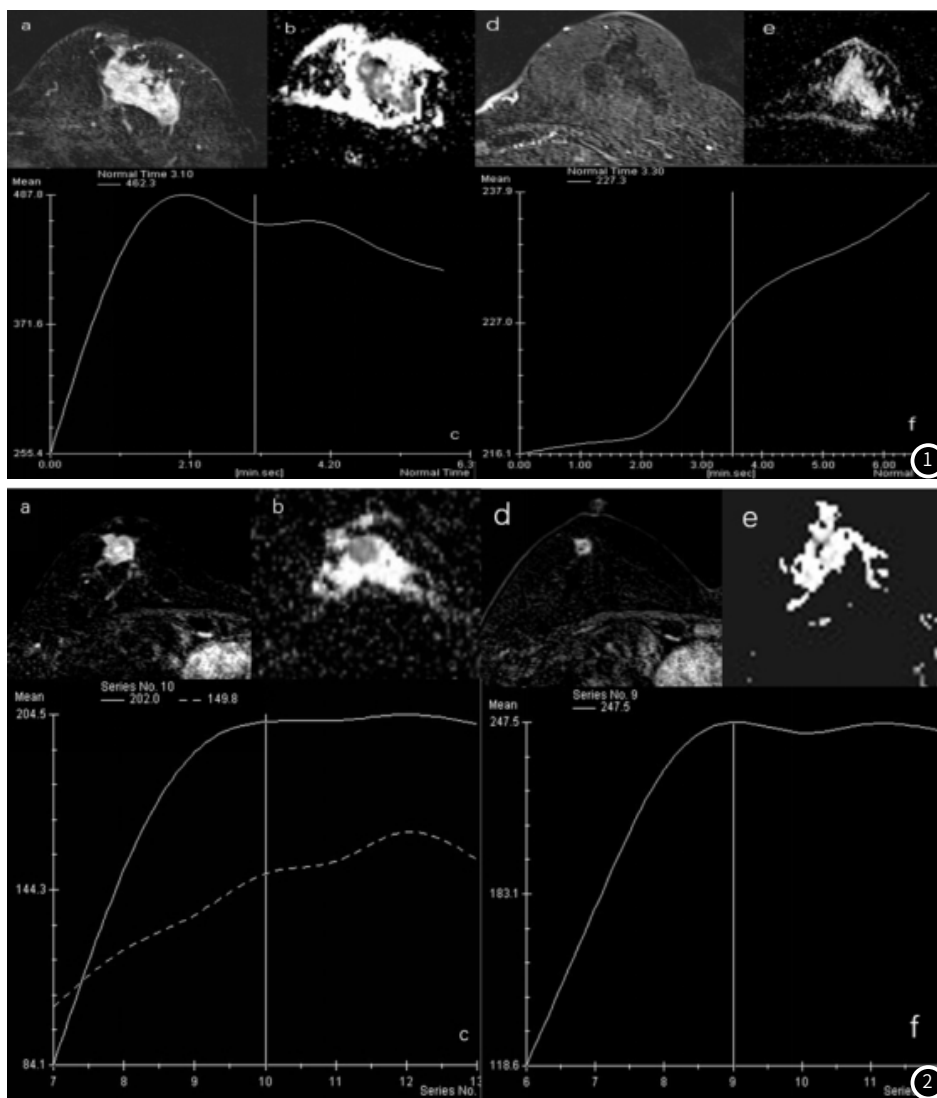


图1 72岁女性HER-2阳性乳腺癌。a~c为NAC前MR图。a: DCE-MR SUB; b: DWI-ADC; c: TIC; d~f为NAC结束后MR图。d: DCE-MR SUB; e: DWI-ADC; f: TIC NAC治疗后原强化肿块消失, DWI-ADC值恢复, TIC曲线由III型转变为I型, MR评估为完全反应, 术后病理证实为病理完全反应, MR评估准确。**图2** 50岁女性三阴性乳腺癌。a~c为NAC前MR图像。a: DCE-MR SUB; b: DWI-ADC; c: TIC。d~f为-NAC结束后MR图像。d: DCE-MR SUB; e: DWI-ADC; f: TIC NAC后强化肿块的最大径缩小, DWI-ADC值升高, TIC曲线仍为II型, 但早期强化率减低, MR评价部分反应, 术后病理证实为部分反应, 且残留肿瘤最大径与MR所见相当, MR评估准确。

本研究发现DCE-MR在luminal型乳腺癌的新辅助化疗评价中准确性较低, 查阅文献, 显示Luminal型乳腺癌多表现为对导管的侵犯故与簇状分布的钙化灶有着高度相关^[11], 而对于钙化的显示MR存在较大的局限性。本研究中Luminal型乳腺癌即可见不规则、圆形、卵圆形肿物, 又可见线状、节段状

分布非肿块样强化, 无明显特异性, 与既往文献报道不完全相符, 可能与样本量差异相关。本研究中NAC疗效评价误差最大的两例均为Luminal A型, 治疗前均表现为全乳大面积非肿块样异常强化, NAC联合荷尔蒙治疗后全乳强化明显减低, 本研究分析原因可能因治疗前的大面积非肿块样异常强化与荷

蒙水平相关呈类似背景实质强化样改变,在NAC联合激素治疗后,机体荷尔蒙水平改变,类似背景实质强化大面积减低,而肿瘤本身的强化原本就很弱,所以在肿块最大径方面评估产生了较大偏差,但这两例在NAC后复查MG均未见恶性钙化成分明显减少(图3)。由此可见,MR在对含有Her-2因子及三阴性

乳腺癌化疗效果评估中有着较高能效,故而进一步猜想HR(ER和或PR)因子对MR的乳腺癌化疗效果评估准确性有着较为严重的干扰,在今后的研究工作中将会继续关注收集这方面的资料,以进一步论证。

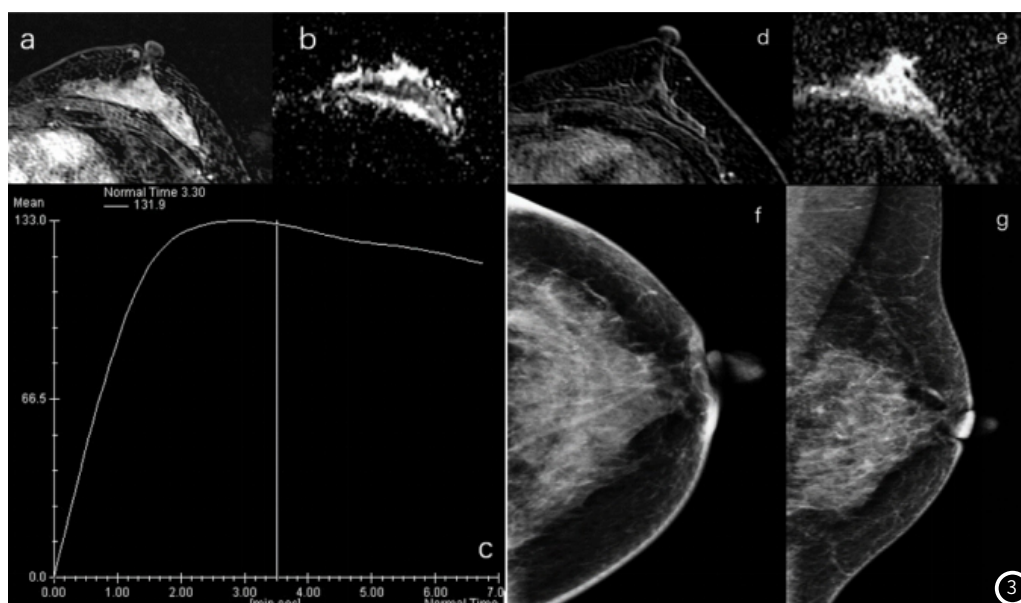


图3 32岁女性Luminal型乳腺癌。a~c为NAC前MR图像。a: DCE-MR SUB; b: DWI-ADC; c: TIC。d~f为NAC结束后MR图像。d: DCE-MR SUB; e: DWI-ADC; f/g: Mammography images NAC后大范围强化肿块消失, DWI-ADC值升高, TIC曲线无法测得, MR评价完全反应, MG仍然可见簇状分布多形性钙化, 术后病理证实为病灶静止, MR高估NAC疗效。

在对luminal型乳腺癌进行新辅助化疗疗效评估时, 本研究结果显示, 在MR高估化疗效果的病例中, MG均未见恶性钙化有明显减少, 故建议在luminal型乳腺癌NAC疗效评价时增加MG的化疗前后对比, 以提高评价准确, 更好地为进一步的临床治疗方案的制定提供可靠依据。

综上所述, MR在Her-2阳性、三阴性乳腺癌的新辅助化疗评价中有着较高的准确性, 而在luminal型乳腺癌的新辅助化疗评价中准确性较低。本研究的样本量不够大, 结果可能存在偏倚, 需在今后的工作中继续收集病例以证实, 下一步考虑增加对早期化疗疗效评估的关注, 以期尽早、及时、准确监测肿瘤变化, 更细致地、个体化地定制诊疗方案。

参考文献

- [1] Expert Panel on Breast Imaging, Slanetz P J, Moy L, et al. ACR Appropriateness criteria monitoring response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer[J]. J Am Coll Radiol, 2017, 14(11S): S462-S475.
- [2] 吴绍勇, 谭月, 官泳松. 不同分子亚型乳腺癌首发肝转移患者的临床特征和预后[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(6): 422-428.
- [3] Le-Petross H C, Hylton N. Role of breast MR imaging in Neoadjuvant chemotherapy[J]. Magn Reson Imaging Clin N, 2010, 18(2): 249-258, viii-ix.
- [4] de Paz L M M, Bernal A T, Merino M L A, Calvo de Juan. Breast MR imaging changes after neoadjuvant chemotherapy: Correlation with molecular subtypes[J].

Radiologia, 2012, 54(5): 442-448.

- [5] VonMinckwitz G, Untch M, Blohmer J U, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes[J]. Clin Oncol, 2012, 30(15): 1796-1804.
- [6] 尹媛媛, 王宏, 穆学涛. MRI在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的应用研究[J]. 磁共振成像, 2013, 4(6): 476-479.
- [7] 翟战胜, 李正, 任继鹏, 等. DCE-MRI定量参数联合DWI在评估乳腺癌新辅助化疗疗效的临床研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(10): 68-71.
- [8] Drudi F M, Cantisani V, Gnecci M, et al. Contrast-enhanced ultrasound examination of the breast: A literature review[J]. Ultraschall Med, 2012, 33(7): E1-E7.
- [9] Marinovich M L, Houssami N, Macaskill P, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy[J]. Natl Cancer Inst, 2013, 105(5): 321-333.
- [10] Choi W J, Kim W K, Shin H J, et al. Evaluation of the tumor response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Correlation between dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pathologic tumor cellularity[J]. Clin Breast Cancer, 18(1): e115-121.
- [11] Wu M X, Ma J. Association between imaging characteristics and different molecular subtypes of breast cancer[J]. Acad Radiol, 2017, 24(4): 426-434.

(收稿日期: 2020-06-05)