· 论著 ·

乳腺X线密度对乳腺癌新辅助化疗治疗效应预测价值分析

魏锦洪^{1,*} 崔世恩¹ 凌飞海¹ 郭子柏¹ 孙桃梅²

1. 中山市人民医院乳腺疾病诊治中心 (广东 中山 528400)

2. 中山市人民医院妇科一区 (广东 中山 528400)

【摘要】目的 本研究调查了新辅助化疗前评估的乳腺X线密度是否能预测病理完全反应(pCR)。**方法** 本研究回顾性分析了2015年6月至2019年12月在我院进行乳腺癌新辅助化疗的197名患者。全部患者在接受新辅助化疗前接受乳腺钼靶X线摄影检查, 根据第5版BI-RADS对患者乳腺钼靶X线摄影结果进行分类。使用多元逻辑回归分析探讨乳腺X线密度与pCR的相关性, 并按照患者绝经状态进行分层分析。**结果** 与乳腺X线密度较低患者(BI-RADS a)患者相比, 乳腺X线密度较高患者完成pCR的OR呈下降趋势。与BI-RADS a的患者相比, 多变量调整模型中完成pCR的OR为BI-RADS b 0.67[95%置信区间(CI)0.21~1.31], BI-RADS c 0.40(95% CI 0.27~1.09), 以及BI-RADS d 0.29(95% CI 0.013~1.068)。**结论** 与乳房X线密度较低的患者相比, 乳房X线密度较高的患者在新辅助化疗后达到pCR的可能性较小。

【关键词】 乳腺X线密度; 乳腺癌; 新辅助化疗; 治疗效应预测

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.05.021

Predictive Value of Mammographic Density on the Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Treatment for Breast Cancer

WEI Jin-hong^{1,*}, CUI Shi-en¹, LING Fei-hai¹, GUO Zi-bai¹, SUN Tao-mei².

1. Breast Disease Diagnosis and Treatment Center, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528400, Guangdong Province, China

2. Department of Gynecology, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528400, Guangdong Province, China

Abstract: Objective This study investigated whether mammographic density assessed before neoadjuvant chemotherapy predicted pathologic complete response (pCR). **Methods** This study retrospectively analyzed 197 patients who underwent neoadjuvant chemotherapy for breast cancer at our institution from June 2015 to December 2019. All patients underwent mammography before receiving neoadjuvant chemotherapy, and patients were classified according to the 5th edition of BI-RADS for mammography findings. The correlation between mammographic density and pCR was investigated using multiple logistic regression analysis and stratified according to the patients' menopausal status. **Results** Patients with higher mammographic density had a decreasing trend in OR to complete pCR compared to patients with lower mammographic density (BI-RADS a). Compared to patients with BI-RADS a, the ORs for completing pCR in the multivariate adjusted model were BI-RADS b 0.67 [95% confidence interval (CI) 0.21-1.31], BI-RADS c 0.40 (95% CI 0.27-1.09), and BI-RADS d 0.29 (95% CI 0.013-1.068). **Conclusion** Patients with higher mammographic density were less likely to achieve pCR after neoadjuvant chemotherapy compared with those with lower mammographic density.

Keywords: Mammographic Density; Breast Cancer; Neoadjuvant Chemotherapy; Treatment Effect Prediction

在全世界范围内, 乳腺癌(breast cancer, BC)是女性最常见的癌症, 每年有超过200万的新发病例, 流行病学的研究结果显示, BC占全世界女性癌症病例的四分之一, 多达12%的女性受到乳腺癌的影响^[1]。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT), 是指在局部手术治疗前对患者进行全身性、系统性的化学药物治疗^[2]。局部晚期乳腺癌患者通过新辅助化疗可以缩小肿瘤病灶体积, 降低肿瘤分期, 提高根治手术切除率或保乳手术率^[3-4]。目前, BC新辅助化疗的适应证逐步扩大, 有更多的患者接受新辅助化疗^[5]。能够有效的预测新辅助化疗疗效的生物标志物, 能够有利筛选出更多对新辅助化疗敏感的患者, 使其从NACT中受益。

病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)是BC患者乳腺癌预后的重要指标。pCR在新辅助化疗患者中的预后价值得到了广泛认可^[6]。大量的研究指出, 获得pCR

的NACT患者相较于未获得pCR的NACT患者预后有明显的改善, 并在多种临床实验中被用作长期生存的代用指标。然而, pCR在临床应用中具有显著的缺陷, 这是由于pCR因患者的BC亚型不同而具有显著的不同, 例如三阴性乳腺癌以及HER2阳性乳腺癌常常具有较高的pCR率, 而大多数其他患者没有达到pCR^[7]。因此需要额外的治疗预测性生物标志物, 以便为未来的BC患者提供更多的个体化治疗, 并选择最有可能对NACT产生反应的患者。

乳腺X线密度是指乳腺X线摄影图像中乳腺致密区域所占比例, 其中, 致密成分主要为腺上皮及纤维间质组织, 透明部分为脂肪组织。近年来, 越来越多的研究表明, 乳腺X线密度是乳腺癌的一个独立的危险因素。本研究基于第5版BI-RADS分类^[8], 探讨乳腺X线密度对乳腺癌新辅助化疗治疗效应预测价值, 为乳腺癌新辅助化疗提供一种新的生物标志物。

【第一作者】 魏锦洪, 男, 主治医师, 主要研究方向: 乳腺恶性肿瘤的诊治。E-mail: Shiyunxia338@163.com

【通讯作者】 魏锦洪

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究的研究对象为2015年6月至2019年12月在我院进行乳腺癌新辅助化疗的197名女性患者。所有的患者均经细胞穿刺病理学检查确诊为乳腺癌患者，穿刺病理及手术切除后的组织病理均行免疫组化检查，主要包括 ER、PR、HER-2、Ki-67等结果。详细记录患者一般资料。

1.2 乳腺钼靶X线检查方法 每位检查者接受两侧乳房轴向位，正常照镜头尾及内侧和外侧斜位，遇到乳腺内可疑病灶或微小钙化灶时加行局部放大摄影，必要时，应增加标准横向位置和其他特殊姿势。参考美国放射学会2013年第五版制定的乳腺X线摄影的乳腺影像报告和数据系统标准进行阅片和诊断。

1.3 统计学方法 在本研究中，使用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。分类变量以计数和百分比(%)的形式呈现。连续变量

以中位数和四分位数范围(IQR)的形式呈现。应用多元逻辑回归分析评估BI-RADS a、b、c、d患者分布与pCR的相关性，并以比值比(odds ratio, OR)的形式表示。随后使用年龄、年龄、是否绝经和BMI指数对模型进行调整。

2 结果

2.1 患者肿瘤特征的BI-RADS分类 195名患者的肿瘤特征根据BI-RADS分类如表1所示。其中共有79%的患者为BI-RADS b类或BI-RADS c类。7%的BC患者被归类为BI-RADS a类，14%的BC患者被归类为BI-RADS b类。如表1所示，随着乳腺X线密度的上升，患者的中位年龄、中位BMI参数降低，而肿瘤大小与乳腺X线密度无关。更进一步的分析研究指出，BI-RADS c类和d类患者中，ER阳性和PR阳性的程度较BI-RADS a类和b类患者的比例更高。此外，HER2阳性与Ki67阳性率以及淋巴结转移状态与BI-RADS分类无关。

表1 患者肿瘤特征的BI-RADS分类

特征指标	BI-RADS a	BI-RADS b	BI-RADS c	BI-RADS d	合计
年龄(岁)	61(55~69)	57(47~67)	49(41~59)	45(39~56)	56(45~63)
BMI, (kg/m ²)	30(28~37)	26(23~40)	23(21~28)	22(21~26)	24(23~30)
肿瘤大小(mm)	32(23~340)	28(20~39)	34(23~44)	33(20~41)	28(20~42)
ER[n(%)]	阳性(>10%)	4(40.00)	45(59.21)	55(61.11)	119(60.41)
	阴性(≤10%)	6(60.00)	31(40.79)	35(38.89)	78(39.59)
PR[n(%)]	阳性(>10%)	4(40.00)	32(42.11)	47(52.22)	238(48.1)
	阴性(≤10%)	6(60.00)	44(57.89)	43(47.78)	247(49.9)
HER2[n(%)]	阳性	3(30.00)	27(35.53)	23(25.56)	5(23.81)
	阴性	7(70.00)	49(64.47)	67(74.44)	16(76.19)
Ki67[n(%)]	高(>20%)	9(90.00)	68(89.47)	75(83.33)	19(90.48)
	低(≤20%)	1(10.00)	8(10.53)	15(16.67)	2(9.52)
合计	10	76	90	21	197

2.2 患者肿瘤特征及乳腺X线密度的pCR分布 患者肿瘤特征及乳腺X线密度的pCR分布，如表2所示。其中，在BI-RADS a、b、c和d患者中，共有36.36%、27.27%、19.10%和14.28%的患者获得pCR，指出随着乳腺X线密度的上升，患者的pCR率降低。患者的年龄、BMI、肿瘤大小在获得pCR和未获得pCR的患者中平均分布，指出患者的年龄、BMI、肿瘤大小与pCR分布无关。

2.3 乳腺X线密度与pCR的相关性分析 乳腺X线密度与pCR的逻辑回归模型如表3所示。在本研究中，应用了3种逻辑回归模型(Crude模型、年龄调整模型、年龄-BMI-亚型调整模型)评估了乳腺X线密度与pCR之间的相关性。与BI-RADS a的患者相比，多变量调整模型中完成pCR的OR为BI-RADS b 0.67[95%置信区间(CI)0.21~1.31]，BI-RADS c 0.40(95% CI 0.27-1.09)，以及BI-RADS d 0.29(95% CI 0.013~1.068)。此项研究结果表明，乳腺X线密度越高完成pCR的OR越低。

表2 患者肿瘤特征及乳腺X线密度的pCR分布

特征指标	pCR	non pCR
BI-RADS[n(%)]	BI-RADS a	4(8.89)
	BI-RADS b	21(46.67)
	BI-RADS c	17(37.78)
	BI-RADS d	4(8.89)
年龄(岁)		54(44~65)
		52(46~67)
BMI, (kg/m ²)		24(23~27)
		24(23~29)
肿瘤大小(mm)		25(21~34)
		33(23~40)
ER[n(%)]	阳性(>10%)	13(26.67)
	阴性(≤10%)	32(71.11)
PR[n(%)]	阳性(>10%)	8(17.78)
	阴性(≤10%)	37(82.22)
HER2[n(%)]	阳性	25(53.33)
	阴性	20(44.44)
Ki67[n(%)]	高(>20%)	39(87.3)
	低(≤20%)	6(13.33)
合计	45	152

3 讨论

表3 乳腺X线密度与pCR的相关性分析

	N[n(%)]	Crude 模型	年龄调整模型	年龄-BMI-亚型调整模型
BI-RADS a	4(8.89)	(ref)	(ref)	(ref)
BI-RADS b	21(46.67)	0.52(95% CI 0.14~1.02)	0.47(95% CI 0.14~1.02)	0.67(95% CI 0.21~1.31)
BI-RADS c	17(37.78)	0.51(95% CI 0.47~1.43)	0.39(95% CI 0.36~1.13)	0.40(95% CI 0.27~1.09)
BI-RADS d	4(8.89)	0.33(95% CI 0.09~1.08)	0.36(95% CI 0.14~0.99)	0.29(95% CI 0.013~0.68)

近年来,在中国BC的发病率逐渐上升,其具有较高的死亡率及发病率,已经成为我国女性的主要恶性肿瘤。目前,新辅助化疗已经成为T₃/T₄期BC患者的主流治疗方法之一。与其他治疗方法相比,新辅助化疗具有显著的优越性,其能够缩小乳腺以及小腋窝手术的范围,以实现保乳以及减少治疗并发症。对新辅助化疗而言,实现预测患者的疗效以及精准的治疗效应监测,以判断患者的化疗反应能否达到pCR,对实现BC患者的治疗非常重要。良好的生物标志物以及治疗检测方法能够辅助医生实现调整治疗手段,以提供最优化个体治疗,从而实现患者的最大利益,减少痛苦^[9]。

乳腺钼靶能获得乳房组织学的多层析信息,包括乳腺结构、密度、钙化程度、病灶的形态、大小、边缘等信息。在临床中,乳腺钼靶是诊断乳腺癌的一种常用检查手段,其价格便宜,无侵袭性,对乳腺癌的诊断具有较高的敏感性。本研究结果显示,与乳腺X线密度较低的患者相比,乳腺X线密度较高的患者pCR的OR显著更低。尽管,大量的研究已经阐明,乳腺X线密度是BC的主要风险因子。例如,有研究指出,高密度乳房的女性患癌症的风险比低密度的女性高四到六倍^[10]。其可能原因为,BC细胞主要由上皮细胞突变而来,上皮细胞比例越高则代表生长促进因子的局部密度越大,遗传损伤及突变概率越大,从而导致乳腺癌的风险越高。但乳腺X线密度与新辅助化疗的治疗效应的相关性尚未得到充分研究^[11]。

众所周知,BC患者对新辅助化疗的响应程度不仅受患者肿瘤特征的影响,也被患者的因素影响,例如患者年龄、BMI参数等。乳腺X线密度是影响BC患者新辅助治疗的相关指标之一。乳腺X线密度是指乳腺X线摄影图像中乳腺致密区域所占比例,其中,致密成分主要为腺上皮及纤维间质组织,透明部分为脂肪组织,即乳腺X线密度是能够反映患者乳腺组织密度以及乳腺组织微环境的指标,可能会影响患者对治疗的响应。例如,林灿洁等^[12]的研究指出,乳腺密度是BC保乳手术后局部复发的独立危险因素,乳腺密度较高的患者具有更大的BC复发率。此外,李珺贤^[11]的研究指出,在Luminal A型和HER2过表达型BC患者中,高乳腺密度是BC患者DFS及BCSS的独立预后因素。另外,还有研究指出,促进肿瘤增殖的有丝分裂原的高表达使得高乳腺密度BC患者的肿瘤微环境呈现高增殖以及促炎表型,从而使高乳腺密度BC患者

对新辅助化疗的治疗响应较差。此外,与密度较低的乳房相比,致密的乳房可能需要较高的压力梯度和给药剂量才能实现靶向药物的输送,因此,阻碍全身给药的药物输送到肿瘤部位^[13]。

总之,本研究指出,与乳腺X线密度较低的患者相比,乳腺X线密度较高的患者在新辅助化疗后达到pCR的可能性较小。仍然需要更大规模的研究进行确认,以使乳腺X线密度在新辅助化疗的临床环境中成为有用的预测性生物标志物。

参考文献

- [1] 阿西亚·麦麦吐逊, 阿依姆妮萨·阿卜杜热合曼, 姑丽斯坦·阿不都热西提. 新辅助化疗联合改良根治术治疗不同亚型乳腺癌的疗效及对相关标志物水平的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(14): 2462-2467.
- [2] 肖月, 孙涛, 张旭阳, 等. 新辅助化疗+序贯放疗对局部晚期食管癌患者生存获益的影响分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(10): 95-97.
- [3] 刘进健. 新辅助化疗联合保乳手术治疗中晚期乳腺癌的临床效果分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(14): 23-26.
- [4] 马纯华, 林强记, 肖妍. 常规超声联合超声造影在乳腺癌诊断及新辅助化疗效果评估中的应用观察[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(5): 761-763.
- [5] 谭清华, 王静, 谢静贤. 动态增强磁共振成像对乳腺癌新辅助化疗后病理缓解程度预测价值分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(5): 45-50.
- [6] 王健宇, 张显玉, 庞达. Luminal A型乳腺癌新辅助化疗疗效的影响因素分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2021, 35(2): 131-136.
- [7] Goldhirsch A, Wood W C, Coates A S, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [8] 王红莉, 赖建国, 顾然, 等. 第五版BI-RADS对乳腺X线可疑钙化评估分类的临床应用[J]. 中山大学学报(医学版), 2019, 40(1): 76-82.
- [9] 李亚博. 乳腺癌新辅助化疗疗效及预后影响因素分析[D]. 吉林: 吉林大学, 2020.
- [10] 彭芳芳, 沈坤炜. 中西方女性乳腺密度与乳腺癌发病关系的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(4): 469-474.
- [11] 李珺贤. 乳腺癌患者临床检测指标与预后的关联研究[D]. 天津医科大学, 2020.
- [12] 林灿洁, 钟声学, 邓文忠. 乳腺密度与乳腺癌保乳术后局部复发的关系探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(11): 1739-1741.
- [13] Cox T R, Eriker J T. Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: Implications for fibrotic diseases and cancer[J]. Dis Model Mech, 2011, 4(2): 165-178.

(收稿日期: 2021-06-01)