

综述

基线DCE-MRI组学对乳腺癌患者新辅助化疗疗效预测的应用研究

张慧慧 伍建林*

大连大学附属中山医院放射科
(辽宁 大连 116001)

【摘要】新辅助化疗是大多数浸润性乳腺癌患者的标准治疗方案,可以使肿瘤降期、提高保乳率、观察患者药敏性等,为后续治疗提供依据。目前新辅助化疗仍处于不断发展的阶段,病理完全缓解是患者最理想结局,与预后密切相关。本文以基线DCE-MRI组学对乳腺癌患者新辅助化疗的疗效预测进行综述。

【关键词】基线动态对比增强磁共振成像;
乳腺癌;瘤周区域;新辅助化疗;
疗效预测;影像组学

【中图分类号】R737.9; R445.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.10.057

Application of Baseline DCE-MRI Radomics for Prediction of Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients

ZHANG Hui-hui, WU Jian-lin*

Department of Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, Liaoning Province, China

ABSTRACT

Neoadjuvant chemotherapy is the standard treatment plan for most patients with invasive breast cancer, which can descent tumor stage, improve breast conservation rates, observe drug sensitivity and provide a basis for subsequent treatment. At present, neoadjuvant chemotherapy is still in the continuous stage of development, and pathological complete response is the most ideal outcome for patients, and it is closely related to the prognosis. This review summarizes the efficacy prediction of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients using baseline enhanced MR radiomics.

Keywords: Baseline Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging; Breast Cancer; Peritumoral Area; Neoadjuvant Chemotherapy; Efficacy Prediction; Radiomics

2020年全球最新癌症统计数据显示,乳腺癌已取代肺癌成为全球第一大癌种^[1]。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)是初治乳腺癌患者在实施手术前所进行的全身系统性治疗,现已成为多数浸润性乳腺癌的标准治疗方案^[2-3]。随着医疗技术进步, NAC目标不再追求术前降期,而是术前达到病理完全缓解(pathological complete response, pCR)。NAC疗效与乳腺癌预后密切相关,但相关影像因素很多。如能对pCR患者早期识别并制定合理治疗方案和减少不必要过度治疗具有重要临床意义。

目前,影像组学应用领域渐趋广泛并能够客观评估定量影像特征与肿瘤病理学之间的关系。如动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)对肿瘤病灶和血管变化呈高敏感性,视为预测NAC疗效高特异性、敏感性的检查手段^[4-6]。并证实治疗前的基线DCE-MRI组学可有效预测NAC的pCR^[7]。故本文针对目前基线DCE-MRI组学对乳腺癌新辅助化疗疗效预测应用与研究进展综述如下。

1 乳腺癌新辅助化疗疗效的传统性评估方法

1.1 病理评估^[8] 目前国内常用Miller-Payne系统,通过NAC前穿刺标本与NAC后手术标本进行比较,分1-5级(G1-5)。国际乳腺协作组推荐RCB(residual cancer burden)评估系统,是一种量化残余肿瘤的评估系统,可同时评估NAC后的乳腺肿瘤及淋巴结状态,分RCB0-III级。

pCR定义为:乳腺原发灶无浸润性癌(可存在导管原位癌)且区域淋巴结阴性,即MP5淋巴结阴性,或RCB0级。

1.2 临床评估^[9] 多依据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)通过MRI、超声、临床查体等检查方式,进行NAC疗效的评估,即通过治疗前后肿瘤大小或体积变化进行疗效的评估,可分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展四种等级。前两者为客观有效,后两者为客观无效。对于病理达到pCR的患者,必须要求达到临床完全缓解。

1.3 其它评估方法 肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)根据原发灶残余肿瘤情况和纤维化程度分为5或3个等级,常用以评估化疗疗效及预测患者预后,多用于食管癌、直肠癌、胃癌等^[10-12],在乳腺癌新辅助化疗中也有应用^[13]。佟等^[13]研究中用肿瘤T分期来评估,分别用化疗前MRI影像T分期、手术治疗后病理T分期做为新辅助化疗治疗前后的T分期。临床评估中, DCE-MRI图像上肿瘤退缩模式也可以作为评估乳腺癌NAC疗效的早期反应指标,有为向心性退缩、多中心型退缩和混合型退缩^[14]。

病理评估是反应NAC疗效评估的金标准,但具有滞后性及创伤性。RECIST具有易操作性、高重复性等优点,但当肿瘤变性短期影像或临床查体肿瘤不发生退缩时,不能高效评估。其它评估方法,在乳腺癌领域的临床上的应用比较小众,多用于科研等。基于基线影像组学来预测NAC的pCR的方法,如果可以找到有效预测因子,与其他方法相比最具有优势。

2 肿瘤大小对乳腺癌新辅助化疗的预测价值

关于乳腺癌患者的肿瘤大小与NAC反应的研究在临床上仍处于模糊状态,如肿瘤大小与患者NAC后的生存率、pCR的相关性。Goorts等^[15]研究表明肿瘤cT分期是一个比ER、PR和HER2等更独立且更强的pCR预测因子,其回顾性分析符合条件的2046例乳腺癌患者,低cT期(cT1-2/cT3-4)是高pCR率的显著独立预测因素;cT2-4中的pCR组较npCR组有更高的无病生存率和总生存率。Samuel等^[16]根据RECIST标准,1组(化疗前肿瘤最大径<100mm)和2组(化疗前肿瘤最大径≥100mm)的NAC反应有统计学意义($P<0.05$),肿

【第一作者】张慧慧,女,住院医师,主要研究方向:乳腺癌影像诊断学。E-mail: 819723601@qq.com

【通讯作者】伍建林,男,主任医师,主要研究方向:胸部疾病影像诊断。E-mail: cjr.wujianlin@vip.163.com

瘤大者较肿瘤小者对NAC反应更差。Bian等^[17]研究示,临床预测模型中肿瘤最大径是pCR的独立预测因素,单因素和多因素回归分析中P值分别为0.006、0.032;薛等^[18]研究中也显示肿瘤长径与pCR呈负相关;Kim等^[19]研究中显示,基线MRI肿块型强化的肿瘤且瘤体较小者易获得pCR。然而,候等^[20]回顾性分析80例患者的研究中显示,NAC前pCR与非pCR组中的肿瘤最大径无统计学意义;Baron等^[21]前瞻性的从62个机构纳入608例符合条件的乳腺癌患者,虽然在三阴性、HER2分型的单因素分析中发现肿瘤大小与pCR有负相关性,但是多因素回归分析中肿瘤的大小对任一种乳腺癌分子分型NAC的pCR无统计学意义,与pCR显著相关的因素为蓝图分子亚型、PR(-)及HER2状态等。Lenka等^[22]对42例乳腺癌患者的研究中,认为pCR组与npCR组的基线直径无显著差异,但两组在NAC中点前的变化,即病灶化疗中期直径与化疗前差值有统计学差异,AUC高达0.93。

对于肿瘤大小的测量操作简单、重复性好,既往研究对治疗前肿瘤大小是否是pCR预测指标仍然有分歧,根据RECIST 1.1观察治疗前后肿瘤的大小变化对NAC反应评估及预测pCR有很高的价值,但是当肿瘤发生变性、纤维化等改变时,短期影像上不发生肿瘤体积的缩小,对肿瘤的疗效及pCR预测不能很好评估。

3 基线DCE-MRI组学对乳腺癌新辅助化疗的预测价值

磁共振是反应肿瘤的生物异质性最敏感和最特异的影像检测手段,放射组学是从影像图像中高通量的提取大量定量影像特征,客观分析定量影像特征与肿瘤病理生理学之间的关系。既往基于基线MRI组学对新辅助化疗乳腺癌患者的研究中,不仅仅局限于单一序列,有学者采用多参数MRI(T₂WI、DWI、DCE-MRI等)组学对其进行预测研究,如多参数MRI组学预测NAC乳腺癌患者pCR^[17,23-24]、不敏感性^[25]、分子分型^[26-27]等。多参数MRI组学模型诊断及预测效能高于单一序列组学模型,但是多参数MRI组学在临床上操作复杂、广泛实行性低。如果基于单一序列组学作为预测指标,可以达到较高的预测效能,在临床上可以最大程度应用。

磁共振中的DCE-MRI序列在临床及研究中应用最多,DCE-MRI是从血流动力学角度主要分析肿瘤血流的检查方式,不仅很好显示肿瘤的形态学特点及变化,还能反应活体病灶中血流灌注、血管生成及周围间质改变等。既往研究中,基于基线DCE-MRI组学也被证明可以有有效的预测乳腺癌患者NAC疗效,并且不再只停留在肿瘤本身^[28]的研究,对肿瘤所处的微环境也进一步探索。肿瘤微环境是由肿瘤细胞、周围的间质细胞(如免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞及脂肪细胞等)、细胞外基质和信号分子组成。肿瘤微环境作为肿瘤细胞的“土壤”,随着肿瘤细胞的发展与其共同进化,两者相辅相成,共同促进肿瘤的发生、发展。

因此,用影像组学对肿瘤周边组织的挖掘,可拥有瘤周区域的相关预测信息。既往研究对肝癌^[29]、肺癌^[30]、乳腺癌^[7]的研究中,距离肿瘤可识别边界向外扩3-20mm的瘤周区域与肿瘤的预后等密切相关。瘤周区域定义为自肿瘤可识别的边界向外扩张X毫米/像素的环征区域;瘤内区域定义为肿瘤可识别边界内的区域。以下为基线DCE-MRI瘤周联合瘤内组学对乳腺癌NAC的pCR、受体状态、分子分型预测的相关研究。

Braman等^[7]回顾性研究117例患者中,从瘤内及瘤周提取10个最优影像组学特征,用五个不同机器学习分类器验证影像特征对pCR预测能力,发现放射组学特征不依赖分类器的选择独立预测pCR能力都高,训练组中预测pCR的AUC最高达0.78,其中验证组中仅用前4个影像特征预测pCR模型的AUC为0.74。Li等^[31]回顾性研究351例患者,基于DCE-MRI功能参数图,验证组中瘤内联合瘤周组学预测HER-2、Ki-67状态模型的AUC分别为0.713、0.749,单独瘤内组学分别预测HER-2、Ki-67状态模型的AUC分别为0.683、0.714,单独瘤周组学预测模型的AUC分别为0.690和0.692,联合预测模型的效能高于单一模型。Braman等^[32]回顾性研究209例患者中,瘤内联合瘤周组学区别HER2+与其他受体状态(HR-HER2+、TN、all)的鉴别模型均高于单独瘤内组学鉴别模型;发现队列(n=42)中,单独瘤周影像特征(除了瘤周0-3mm)

较单独瘤内影像特征可以更好鉴别HER2-E亚型(HER2+乳腺癌中的富集亚型),单独瘤周9-12mm组学模型的AUC为0.85,高于AUC为0.76的单独瘤内模型,瘤内联合瘤周组学模型最优,AUC为0.89。Niu等^[33]基于四种乳腺检查方式或序列对241例患者进行回顾性研究中,验证组中基于DCE-MRI瘤内和瘤周组学评估三阴性乳腺癌的模型的AUC为0.881,高于单独瘤内及瘤周组学评估模型,其余亚型评估模型中皆是联合模型评估效能高,可见肿瘤内和瘤周区域可以相互提供互补信息,最大程度提高模型的评估效能;陆等^[34]回顾性研究143例患者中,验证组中瘤内加瘤周影像组学经降维建模的模型对诊断三阴性乳腺癌的AUC为0.81,高于单独的瘤内、瘤周图像获得的AUC(0.74、0.71)。

常规认为,距离肿瘤越近的区域比较远的区域可以提供很大的价值,Zhou等^[35]回顾性研究133例患者,通过基于DCE-MRI上的5个大小不同的输入框(单独肿瘤、最小框、1.2、1.5、2.0框)进行深度学习算法诊断乳腺病变的良恶性,显示在每个切片的深度学习中,单独肿瘤、最小框、1.2框诊断性能(AUC分别为0.97、0.98、0.99)相当,远高于1.5、2.0框诊断效能(AUC分别为0.86、0.71);在每个病变的深度学习中,最小框模型的准确性高达91%,远高于其他模型的准确性,即包含最小瘤周组织的最小框的诊断准确性最好。但是Braman等^[32]研究中,不同距离的瘤周区域提供的相关信息不同,瘤周9-12mm组学对于鉴别HER-E亚型的效能最高,瘤周0-3mm区域的特征与肿瘤浸润淋巴细胞密度显著相关。

4 小结

目前已有研究证实,基于DCE-MRI乳腺癌肿瘤内联合瘤周的影像组学可有效预测NAC后pCR等,AUC均高于单模型预测,但是对乳腺癌瘤周的选择仍然处于模糊状态,没有一致性。Braman等^[7]选择自肿瘤可识别边界向外扩5像素的环征区域为瘤周区域,相当于肿瘤周围2-5mm区域,对应于保乳术中导管原位癌的2mm阴性切缘^[36]。Liu、陆等^[34,37]定义距离肿瘤边界4mm的距离被定义为瘤周区域。有学者认为肿瘤的大小是患者预后的独立预测因素,肿瘤越大,对肿瘤周围的浸润范围也大。因此不考虑肿瘤的大小,自肿瘤可识别边界外扩相同距离获得的瘤周区域,不是最好的决定。既往基线DCE-MRI组学的研究大多数为小样本的回顾性研究,今后需要更大样本、多中心及高质量等更有代表性的研究,使更多的乳腺癌新辅助化疗患者获益,提供更加个体化及精准治疗的方案。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] Korde Larissa A, Somerfield Mark R, Carey Lisa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline [J]. J Clin Oncol, 2021, 39: 1485-1505.
- [3] Spring Laura M, Fell Geoffrey, Arfe Andrea, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26: 2838-2848.
- [4] Li Zhifan, Li Jinkui, Lu Xingru, et al. The diagnostic performance of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in evaluating the pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis [J]. Eur J Radiol, 2021, 143: 109931.
- [5] Tokuda Yukiko, Yanagawa Masahiro, Fujita Yuka, et al. Prediction of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Comparison of diagnostic performances of dedicated breast PET, whole-body PET, and dynamic contrast-enhanced MRI [J]. Breast Cancer Res Treat, 2021, 188: 107-115.
- [6] Expert Panel on Breast Imaging, Slanetz Priscilla J, Moy Linda, et al. ACR appropriateness criteria monitoring response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer [J]. J Am Coll Radiol, 2017, 14: S462-S475.
- [7] Braman Nathaniel M, Etesami Maryam, Prasanna Prateek, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI [J]. Breast Cancer Res, 2017, 19: 57.
- [8] 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南2021.
- [9] 公彦林, 孟迪, 进淑娟, 等. 6周期AT新辅助化疗治疗乳腺癌临床疗效及其影响因素的分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25 (15): 2418-2421.

- [10] 黄昌明,曹龙,陆俊,等.局部进展期胃癌新辅助治疗的进展与争议[J].中华消化外科杂志,2021,20(9):927-932.
- [11] Saliba G,Detlefsen S,Carneiro F,et al.Tumor regression grading after neoadjuvant treatment of esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma:results of an international Delphi consensus survey[J]. Hum Pathol,2021,108:60-67.
- [12] 张朝赫.MRI影像组学标签预测中低位进展期直肠癌新辅助治疗疗效的研究[D].中国医科大学,2020.
- [13] 佟颖,米楠,张荣,等.动态增强磁共振成像定量参数评估乳腺癌新辅助化疗效果及相关性[J].中国老年学杂志,2020,40(16):3410-3414.
- [14] Ballesio Laura,Gigli Silvia,Di Pastena Francesca,et al.Magnetic resonance imaging tumor regression shrinkage patterns after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer:Correlation with tumor biological subtypes and pathological response after therapy[J]. Tumour Biol,2017,39:1010428317694540.
- [15] Goorts Briete,van Nijnatten Thiem J A,de Munck Linda,et al.Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat,2017,163:83-91.
- [16] Samuel Olatoke,Olayide Agodirin,Ganiyu Rahman,et al.Relationship between tumour size and response to neoadjuvant chemotherapy among breast cancer patients in a tertiary center in Nigeria[J].Malawi Med J,2018,30:13-16.
- [17] Bian Tiantian,Wu Zengjie,Lin Qing,et al.Radiomic signatures derived from multiparametric MRI for the pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Br J Radiol,2020,93:20200287.
- [18] 薛珂.利用基线MRI预测新辅助治疗后乳腺癌的肿瘤反应及远期预后[D].昆明医科大学,2020.
- [19] Kim Min Jung,Kim Eun-Kyung,Park Seho,et al.Evaluation with 3.0-T MR imaging:Predicting the pathological response of triple-negative breast cancer treated with anthracycline and taxane neoadjuvant chemotherapy[J]. Acta Radiol,2015,56:1069-1077.
- [20] 侯唯姝,钱银锋,李小虎,等.动态增强MRI预测乳腺癌新辅助化疗效果的研究[J].安徽医科大学学报,2020,55(09):1446-1451.
- [21] Baron Paul,Beitsch Peter,Boselli Danielle,et al.Impact of tumor size on probability of pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy[J]. Ann Surg Oncol,2016,23:1522-1529.
- [22] Minarikova Lenka,Bogner Wolfgang,Pinker Katja,et al.Investigating the prediction value of multiparametric magnetic resonance imaging at 3 T in response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Eur Radiol,2017,27:1901-1911.
- [23] Chen Xiangguang,Chen Xiaofeng,Yang Jiada,et al.Combining dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and apparent diffusion coefficient maps for a radiomics nomogram to predict pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. J Comput Assist Tomogr,2020,44:275-283.
- [24] Liu Zhenyu,Li Zhuolin,Qu Jinrong,et al.Radiomics of multiparametric MRI for pretreatment prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer:A multicenter study[J]. Clin Cancer Res,2019,25:3538-3547.
- [25] Xiong Qianqian,Zhou Xuezhi,Liu Zhenyu,et al.Multiparametric MRI-based radiomics analysis for prediction of breast cancers insensitive to neoadjuvant chemotherapy[J]. Clin Transl Oncol,2020,22:50-59.
- [26] 薛珂,李卓琳,李振辉,等.多参数MRI影像组学特征识别HER-2过表达型乳腺癌[J].放射学实践,2020,35(2):186-189.
- [27] 娄潇方,范明,许茂盛,等.基于多参数磁共振影像组学的乳腺癌病理信息预测模型研究[J].中国生物医学工程学报,2020,39(5):513-523.
- [28] 杨志企,陈小凤,杨佳达,等.基于动态对比增强MRI的影像组学模型预测乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的价值[J].中华放射学杂志,2019(9):733-736.
- [29] Chen Mingyu,Cao Jiasheng,Hu Jiahao,et al.Clinical-radiomic analysis for pretreatment prediction of objective response to first transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer,2021,10:38-51.
- [30] 柴亚婷,李淑,姜星原,等.含瘤周组织的影像组学特征与临床标签的联合模型预测T1期非小细胞肺癌淋巴结转移[J].中国临床医学影像杂志,2021,32(7):470-475.
- [31] Li Chunli,Song Lirong,Yin Jiandong.Intratumoral and peritumoral radiomics based on functional parametric maps from breast DCE-MRI for prediction of HER-2 and Ki-67 Status[J]. J Magn Reson Imaging,2021,54:703-714.
- [32] Braman Nathaniel,Prasanna Prateek,Whitney Jon,et al.Association of peritumoral radiomics with tumor biology and pathologic response to preoperative targeted therapy for HER2 (ERBB2)-positive breast cancer[J]. JAMA Netw Open,2019,2:e192561.
- [33] Niu Shuxian,Jiang Wenyan,Zhao Nannan,et al.Intra- and peritumoral radiomics on assessment of breast cancer molecular subtypes based on mammography and MRI[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2022,148:97-106.
- [34] 陆欢,葛敏,王世威.动态增强MRI瘤内与瘤周影像组学特征对三阴性乳腺癌的诊断价值研究[J].浙江医学,2021,43(15):1647-1651,1710.
- [35] Zhou Jiejie,Zhang Yang,Chang Kai-Ting,et al.Diagnosis of benign and malignant breast lesions on DCE-MRI by using radiomics and deep learning with consideration of peritumor tissue[J]. J Magn Reson Imaging,2020,51:798-809.
- [36] Morrow Monica, Van Zee Kimberly J,Solin Lawrence J,et al.Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ[J]. Pract Radiat Oncol,2016,6:287-295.
- [37] Liu Chunling,Ding Jie,Spuhler Karl,et al.Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer by radiomic signatures from dynamic contrast-enhanced MRI[J]. J Magn Reson Imaging,2019,49:131-140.

(收稿日期:2022-09-05)
(校对编辑:韩敏求)