

功能 MRI 在乳腺癌新辅助化疗诊疗过程中的应用

薛珂, 李卓琳, 孙诗昀, 丁莹莹

(云南省肿瘤医院, 昆明医科大学第三附属医院, 云南 昆明 650118)

摘要: 随着功能磁共振的发展, 其成为评估新辅助化疗疗效、病灶残留范围的首选检查, 对于新辅助后的远期预后具有潜在预测价值, 在新辅助治疗的各个过程中均具有重要意义。全文就功能 MRI 在乳腺癌新辅助治疗中的应用进行综述。

关键词: 乳腺癌; 新辅助化疗; 功能磁共振

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)01-0018-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.01.B004

Application of Functional MRI in Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer

XUE Ke, LI Zhuo-lin, SUN Shi-yun, DING Ying-ying

(Yunnan Cancer Hospital, The Third Affiliated Kunming Medical University, Kunming 650118, China)

Abstract: The functional magnetic resonance imaging (fMRI) has been the first choice to evaluate the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and the extent of residual lesions, it also has potential predictive value for the long-term prognosis. fMRI plays an important role in whole process of neoadjuvant therapy. This article summarizes the application of fMRI in neoadjuvant therapy of breast cancer.

Subject words: breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; functional MRI

我国乳腺癌发病率逐年上升, 严重危害女性身心健康^[1]。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)可以使肿瘤降期, 增加保乳手术的机会, 减少亚临床转移, 已经成为Ⅱ~Ⅲ期乳腺癌的标准治疗方案之一。研究表明 NAC 获得病理完全缓解(pathological complete response, PCR)的患者有更高的无病生存率和总生存率^[2-3]; 然而最近不少研究指出新辅助化疗与术后化疗患者的无病生存率和总生存率差异不大, 且 PCR 更容易出现在 Her-2 过表达型和三阴性乳腺癌中, 但是这两类型的预后却比管腔(Luminal)型差^[4-5]。因此早期评估及预测乳腺癌患者在 NAC 后的疗效、肿瘤反应及远期预后等, 将

有利于临床适时调整治疗方案。通常临床评估比较滞后, 影像学评估成为早期评价的突破点。磁共振具有多序列、多参数、多方位成像的优点, 有较高的软组织分辨率。近年来功能磁共振飞速发展, 目前其已经成为评价新辅助疗效及残存病灶的首选检查, 具有潜在的预测临床远期结局的价值。

1 MRI 在评估新辅助化疗疗效中的应用

传统评估 NAC 疗效的方法主要依靠病灶在 MRI 上形态学表现, 动态增强磁共振通过引入药代动力学模型定量分析肿瘤内对比剂的变化情况, 从而早于肿瘤体积变化前评价 NAC 的治疗反应。有研究结果显示新辅助化疗后, NAC 有效组的容量转移常数 K^{trans} 、速率常数 K_{ep} 显著性降低, 可认为两者是判断 NAC 疗效的有效因子, 且 K^{trans} 对 NAC 有效具有预测作用^[6]。这与新辅助化疗后细胞毒性药物抑

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(省基础研究计划-昆医联合专项)(2018FE001-066); 昆明医科大学研究生创新基金(2019S052)

通信作者: 丁莹莹, 主任医师, 教授, 硕士生导师; 云南省肿瘤医院(昆明医科大学第三附属医院)放射科, 云南省昆明市西山区昆州路 519 号(650118); E-mail: dingyingying0428@163.com

收稿日期: 2019-05-09; **修回日期:** 2019-08-15

制肿瘤血管生成,病灶血供减少,致癌细胞坏死,部分病理血管闭塞、血管通透性下降有关。Kim 等^[7]发现早期肿瘤周围乳腺实质信号强化率(background parenchymal signal enhancement ratio, SER)与 NAC 后肿瘤获得 PCR 相关,通过对 SER 的测量,可以区别微残留病灶和化疗药物引起的变化,较传统的评价标准诊断效能和特异性更高,运用 SER 与肿瘤残留大小联合评价可以提高诊断效率。

扩散加权成像通过表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)可定量水分子的扩散量。在新辅助化疗后,有效组 ADC 值明显升高,无效组 ADC 值无明显变化^[8]。Mardor 等^[9]认为治疗前 ADC 低的患者,其肿瘤活性较高,对放化疗敏感,而 ADC 值高的恶性肿瘤因其内部坏死多反而对放化疗不敏感。背景实质强化(background parenchymal enhancement, BPE)在化疗前后的变化率与肿瘤病理反应相关^[10]。Park 等^[11]发现中重度背景实质强化更容易出现在年轻和雌激素受体阳性乳腺癌患者中,其可预测手术切缘阳性。还有不少研究指出时间-信号强度曲线与化疗疗效相关,化疗前以 II~III 型为主,化疗后则变为 I~II 型^[12]。利用磁共振波谱成像^[13]、体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)^[14]等磁共振功能成像均可以评估新辅助化疗的疗效。

MRI 各种功能成像评估 NAC 疗效均具有重要价值,其评估结果与病理检查的符合率高于触诊、钼靶及超声,是目前监测 NAC 疗效的最敏感、有效的手段之一。

2 MRI 在评价残留病灶范围中的应用

新辅助治疗后发生同侧乳房复发的主要原因就是术后残留或切缘阳性,而这与术前病灶残留范围评估不足有很大关系。在 Houssami 等^[15]meta 分析中指出,16%乳腺癌患者存在其他病灶,由于术前评估不足,8.1%患者由局部广泛病灶切除改为根治术,11.3%患者由局部广泛病灶切除术改为更加广泛的切除术。所以需要在术前对残存肿瘤范围准确评估,以指导临床制定完善的手术方案。在新辅助化疗后肿瘤内部及周边会出现不同程度的坏死和纤维化,因而 X 线和超声对 NAC 后病灶的边界确定敏感度

低,对微小残留灶显示困难。不少研究指出 MRI 对 NAC 后残留病灶的评价与病理学结果无明显差别,其敏感度和特异性均较高^[16],充分展示了磁共振在评价 NAC 后残留肿瘤范围的优势。

肿瘤的退缩模式主要分为两种:向心性退缩和蜂窝状散在退缩,可能与乳腺癌的分子亚型有关,管腔 A (Luminal A) 型、三阴型更易出现向心性退缩, Luminal B 型和 Her-2 过表达型则更多出现蜂窝状退缩^[17]。向心性退缩是 NAC 后保乳手术的指征之一,而蜂窝状或树枝状退缩即不连续的多中心退缩容易致手术切缘阳性,即使切缘阴性,仍有癌灶残留的可能,此时若选择保乳手术则很难兼顾切缘阴性和术后美容效果。杨涛等^[18]利用 MRI 三维重建软件对肿瘤残余病灶进行三维重建,发现 MRI 三维评估与病理一致性较好,其能准确评估残余肿瘤的立体空间范围,有助于选择新辅助后可施行保乳手术的患者。朱志军等^[19]研究发现残余强化的大小与病理学反应级别呈负相关,即残存强化范围越小,新辅助化疗后病理反应性分级越高。胡芸等^[20]研究指出原发灶在磁共振上的强化方式影响新辅助化疗后的肿瘤退缩模式,治疗前肿块样强化的病灶多向心性退缩,而治疗前多灶性或非肿块样强化病灶容易蜂窝状退缩。

磁共振在准确评估新辅助化疗后残留肿瘤范围、退缩方式等方面均有很强优势,帮助临床制定合适的手术方案,因而在新辅助化疗前后对癌灶进行磁共振检查是必要的,特别是有保乳愿望的患者。

3 MRI 在预测新辅助远期预后中的应用

目前大量研究证据指出,通过手术或者穿刺活检获得病理学标志物可以预测患者远期预后,但这些方法或许都是侵入性的、昂贵的、不可重复的。而最常用的方法就是以 PCR 作为临床远期结局的替代终点,术后证实有病灶残余的患者相比达到 PCR 的患者,预后更差。这些方法或指标都只能在术后进行评价,除了 PCR 和肿瘤体积、分子亚型因素,识别额外的预后标志物将更利于风险分层以指导个性化的治疗。

影像学具有快速方便的特点,磁共振功能成像从肿瘤微环境变化的角度,得到细胞密度、组织缺氧

程度、代谢水平、癌细胞稳定性等信息,可以提高早期预测能力,或许能成为替代性影像标志物在治疗前或术前对肿瘤评估。在 I-SPY 1 TRIAL 研究中^[5],新辅助化疗早期 MR 功能性肿瘤体积与无复发生存(recurrence free survival, RFS)相关。Choi 等^[21]多因素分析显示, NAC 前 MRI 高 BPE 与较差 RFS 显著性相关。NAC 后 MRI 上病灶明显缩小与 RFS 改善有关,这项研究提示治疗前动态增强磁共振上的 BPE 可作为接受 NAC 的乳腺癌患者远期预后的预测因子。另一项研究中^[22],肿瘤 SER 被证明是化疗反应、无病生存的独立预测因素。近来,影像组学特征被用来区分肿瘤的良恶性,评估乳腺癌 NAC 治疗反应和临床远期结局。Drukker 等^[23]利用影像组学治疗前 MRI 增强扫描上的最大增强肿瘤体积,能预测复发及无复发生存率,其性能与 ACRIN 6657 研究^[24]中的半自动手工勾画感兴趣区性能相媲美。不论是自动还是半自动勾画感兴趣区,都能利用影像组学来提取 MRI 上的高通量特征,以预测无复发生存。

Alexander 等^[25]研究结果 DCE-MRI 的边缘增强与三阴性乳腺癌患者的远期生存相关,可作为患者的预后标志物。还有不少研究发现一些未被纳入 BI-RADS 中的征象,如瘤周水肿、T2WI 上瘤内高信号等都与乳腺癌患者的远期预后有关,这些征象的出现提示差的预后,且更容易发生在 Her-2 过表达型和三阴型乳腺癌中,而这些分型的乳腺癌相比 Luminal 型有更差的预后^[26]。

4 小结与展望

影像学临床评估具有快捷、方便、无创的特点,能够重复检查,磁共振功能成像能从微环境的角度观测肿瘤信息,更加全面准确地评估肿瘤。如果能够利用功能 MRI 在治疗前对肿瘤的治疗反应和远期预后评价,将使患者受益于更加个性化、有针对性的治疗。

虽然乳腺 MRI 在预测新辅助化疗疗效及显示新辅助化疗后残留病灶比常规的乳腺 X 线、超声更敏感,且在评价远期预后方面均有优势,但是乳腺癌是一种高度异质性疾病,其治疗反应、远期预后等方面均存在广泛差异。目前研究中只有一小部分研究利用治疗前 MRI 来预测肿瘤反应和临床预后,且研

究的纳入标准和研究设计存在差异;还没有证据证明 MRI 的运用可以降低乳腺癌患者的死亡率,它对乳腺癌患者总体生存率的影响也是一个存在争议的问题,这些都需要更多的临床研究来证明其在临床中的应用价值。

参考文献:

- [1] Fan L, Strasser-weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279-e289.
- [2] Li YJ, Shang NJ. Research progress of imaging evaluation of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. J Practical Oncol, 2018, 32(1): 63-67. [黎玉娇, 尚乃舰. 影像学评估乳腺癌新辅助化疗反应的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2018, 32(1), 63-67.]
- [3] van la Parra RF, Kuerer HM. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials[J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1): 28.
- [4] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15): 1796-1804.
- [5] Esserman LJ, Berry DA, Demichele A, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(26): 3242-3249.
- [6] Prevost R, Smidt ML, Tjan-heijnen VC, et al. Pre-treatment differences and early response monitoring of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients using magnetic resonance imaging: a systematic review[J]. Eur Radiol, 2012, 22(12): 2607-2616.
- [7] Kim SY, Cho N, Shin SU, et al. Contrast-enhanced MRI after neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: lesion-to-background parenchymal signal enhancement ratio for discriminating pathological complete response from minimal residual tumour[J]. Eur Radiol, 2018, 28(7): 2986-2995.
- [8] Li J, Xu MS, Zhou CY. 3.0T MR functional imaging evaluation and prediction of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. Zhejiang Clinical Medical Journal, 2013, 15(7): 937-939 [李晶, 许茂盛, 周长玉. 3.0TMR 功能成像评价与预测乳腺癌新辅助化疗疗效的分析[J]. 浙江临床医学, 2013, 15(7): 937-939.]
- [9] Mardor Y, Roth Y, Ocherashvili A, et al. Pretreatment prediction of brain tumors' response to radiation therapy

- using high B-value diffusion-weighted MRI[J]. *Neoplasia*, 2004,6(2):136-142.
- [10] Oh SJ,Chae EY,Cha JH,et al. Relationship between background parenchymal enhancement on breast MRI and pathological tumor response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Br J Radiol*,2018,91(1088):20170550.
- [11] Park SY,Kang DK,Kim TH. Does background parenchymal enhancement on MRI affect the rate of positive resection margin in breast cancer patients?[J]. *Br J Radiol*, 2015,88(1046):20140638.
- [12] Yin B,Liu L,Zhou LP,et al. Breast cancer with neoadjuvant chemotherapy:alteration of dynamic enhancement-MRI semi-quantitative parameters [J]. *Chinese Computed Medical Imaging*,2011,17(3):226-229.[尹波,刘莉,邹丽萍,等.乳腺癌新辅助化疗前后动态增强 MRI 半定量[J]. *中国医学计算机成像杂志*,2011,17(3):226-229.]
- [13] Xie Y,Li ZL,Li K,et al. Study of 3D 1H-MRS combined DWI in evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy of breast cancer [J]. *J Practical Radiology*,2015,31(10):1608-1612.[谢瑜,李卓琳,李鹏,等.三维 1H-MRS 联合 DWI 评估乳腺癌新辅助化疗疗效的研究 [J]. *实用放射学杂志*,2015,31(10):1608-1612.]
- [14] Che S,Zhao X,Ou Y,et al. Role of the intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging in the pre-treatment prediction and early response monitoring to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer[J]. *Medicine*,2016,95(4):e2420.
- [15] Houssami N,Ciatto S,Macaskill P,et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging;systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(19):3248-3258.
- [16] Li LL,Qian YF. MRI in breast-conserving surgery for breast cancer [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2018,26(12):20-24.[李玲玲,钱银锋.MRI 在乳腺癌保乳手术中的应用 [J]. *中国医学影像学杂志*,2018,26(12):20-24.]
- [17] Li MM,Liu H,Xu B,et al. Analysis of tumor regression models in different molecular subtypes of breast cancer on the base of MRI[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*,2016,23(15):1016-1020.[李曼曼,刘慧,徐斌,等.基于磁共振成像乳腺癌不同分子分型的肿瘤退缩模式初探 [J]. *中华肿瘤防治杂志*,2016,23(15):1016-1020.]
- [18] Yang T,Zhang CP,Liu G,et al. Accuracy of MRI for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with three -dimensional reconstruction technique [J]. *Chinese Journal of Surgery*,2015,53(4):280-284.[杨涛,张朝蓬,刘广,等. MRI 三维评价乳腺癌新辅助化疗后残余肿瘤范围的准确性[J]. *中华外科杂志*,2015,53(4):280-284.]
- [19] Zhu ZJ,Huang FH,Zhang BJ,et al. Dynamic contrast-enhanced MRI evaluation of early therapeutic effects of neoadjuvant chemotherapy in breast cancers[J]. *Diagnostic Imaging & Interventional Radiology*,2011,20(3):221-224. [朱志军,黄凡衡,张碧娟,等. DCE-MRI 对乳腺癌新辅助化疗残余病灶疗效的诊断评价[J]. *影像诊断与介入放射学*,2011,20(3):221-224.]
- [20] Hu Y,Jin CL,Wang X,et al. Correlation and clinical significance between the breast cancer MRI schedule of reinforcement and the pattern of tumor shrinkage after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*,2014,41(22):1446-1449.[胡芸,金朝林,王翔,等. 乳腺癌的磁共振强化方式与新辅助化疗后退缩模式间的相关性及其临床意义 [J]. *中国肿瘤临床*,2014,41(22):1446-1449.]
- [21] Choi JS,Ko ES,Ko EY,et al. Background parenchymal enhancement on preoperative magnetic resonance imaging:association with recurrence-free survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Medicine(Baltimore)*,2016,95(9):e3000.
- [22] Kim MY,Cho N,Koo HR,et al. Predicting local recurrence following breast-conserving treatment:parenchymal signal enhancement ratio (SER) around the tumor on preoperative MRI[J]. *Acta Radiol*,2013,54(7):731-738.
- [23] Drukker K,Li H,Antropova N,et al. Most-enhancing tumor volume by MRI radiomics predicts recurrence-free survival “early on” in neoadjuvant treatment of breast cancer[J]. *Cancer Imaging*,2018,18(1):12.
- [24] Olshen A,Wolf D,Jones EF,et al. Features of MRI stromal enhancement with neoadjuvant chemotherapy:a subgroup analysis of the Acrin 6657/I-SPY trial[J]. *J Med Imaging*,2018,5(1):011014.
- [25] Schmitz AM,Loo CE,Wesseling J,et al. Association between MRI enhancement of breast cancer on dynamic contrast-enhanced MRI and patient outcome:impact of subtype[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2014,148(3):541-551.
- [26] Bae MS,Shin SU,Ryu HS,et al. Pretreatment MR imaging features of triple-negative breast cancer:association with response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-Free Survival[J]. *Radiology*,2016,281(2):392-400.