

· 乳腺影像学 ·

MR 增强参数预测乳腺癌新辅助化疗疗效的前瞻性研究

张仁知, 周纯武, 李静, 欧阳汉, 王少明

【摘要】 目的:探讨乳腺癌新辅助化疗(NAC)后 MR 多期动态增强参数用于预测 NAC 疗效的价值。**方法:**应用 3.0T MR 对 90 例经 NAC 治疗后的浸润性乳腺癌患者行乳腺扫描。采用病灶兴趣区(ROI)高值法和手绘 ROI 法绘制病灶时间-信号强度曲线(TIC),记录 TIC 各相关参数值。采用 *t* 检验比较组织学显著反应(MHR)组和组织学非显著反应(NMHR)组 NAC 后乳腺癌病灶各参数的差异。以术后病理 MHR 者为阳性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,探讨 MR 多期动态增强参数预测 MHR 的最佳临界值。**结果:**乳腺癌 NAC 后不同 MP 术后评级组,两种 ROI 测量方法测得的病灶第二期强化程度($SI_2\%$)、峰值强化程度($SI_{peak}\%$)、最大线性斜率(S_{max})参数均有显著差异,MHR 组参数值低于 NMHR 组($P<0.001$)。由 ROC 曲线下面积可得 ROI 高值法对乳腺癌 NAC 后手术病理分级的预测能力略优于 ROI 手绘法。ROI 高值法预测 MHR 的最佳临界值分别为 $SI_2\%=83\%$ 、 $SI_{peak}\%=229.45\%$ 、 $S_{max}=404.995$ 。**结论:**NAC 后乳腺癌病灶采用 ROI 高值法和手绘法测得的 MR 多期动态增强参数,均可预测新辅助化疗疗效,ROI 高值法优于 ROI 手绘法。

【关键词】 乳腺肿瘤; 放化疗, 辅助; 治疗结果; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2013)06-0647-04

Prospective study of the predictive value of MR dynamic parameters for the effect of breast cancer neoadjuvant chemotherapy

ZHANG Ren-zhi, ZHOU Chun-wu, LI Jing, et al. Department of Diagnostic Radiology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the predictive value of the dynamic contrast-enhanced MR parameters on neoadjuvant chemotherapy (NAC) of breast cancer. **Methods:** Ninety patients with invasive breast cancer underwent 3.0T MR scans after NAC but before the surgery. Dynamic parameters of time-signal intensity curve (TIC) were recorded for region of interest (ROI), which was measured by the high value method and the freehand method. Dynamic parameters measured after NAC were compared between the major histological response (MHR) group and non-major histological response (NMHR) group using *t* test. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to define the optimal cutoff for the prediction of MHR for different dynamic parameters of MR. **Results:** For different MP groups of breast cancer after NAC, significant differences were found for the signal enhancement value at second phase ($SI_2\%$), the maximum enhancement value of TIC ($SI_{peak}\%$), and the maximum steepest slope (S_{max}) by both ROI measurement methods ($P<0.001$). Parameters of the MHR group were lower than that of NMHR group. According to the area under ROC curve, parameters measured by ROI high value method showed a better capability than that of the freehand method to predict the MP classification after NAC of breast cancer. The optimal cutoff values of $SI_2\%$, $SI_{peak}\%$, and S_{max} was 83%, 229.45% and 404.995 for ROI high value method, respectively. **Conclusion:** For breast cancer after NAC, dynamic parameters provided by both ROI measurement methods could be used to predict the effect of NAC. The ROI high value method showed a higher capability of prediction than the freehand method.

【Key words】 Breast neoplasms; Chemoradiotherapy, adjuvant; Treatment outcome; Magnetic resonance imaging

目前,乳腺癌的发病率已位于我国女性恶性肿瘤之首。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)现已成为局部进展期乳腺癌的常规治疗手段之一。能否准确的判断病灶进展、稳定或好转对临床决定下一步的治疗方式至关重要^[1]。研究证明 MRI 诊断原发性乳腺癌的敏感度高达 100%,对病灶数目、范围亦能较准确的显示^[2]。多期动态增强可以从形态学与血液动力学两方面来反应原发性乳腺癌的病变特

点^[3]。但能否在术前利用病灶的时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC)相关参数有效预测 NAC 疗效,绘制 TIC 时如何选取病灶兴趣区(region of interest, ROI)可以更有效的预测疗效均是目前临床密切关注且亟待解决的问题。本研究探讨在乳腺癌 NAC 后采用不同的兴趣区测量方法所测得病灶 MR 多期动态增强参数用于评价乳腺癌 NAC 疗效的价值。

作者单位:100021 北京,中国医学科学院肿瘤医院影像诊断科
作者简介:张仁知(1979-),女,河南通许县人,博士,主治医师,主要从事肿瘤影像诊断工作。
通讯作者:周纯武, E-mail: cjr. zhouchunwu@vip. 163. com
基金项目:“十一五”国家科技支撑计划课题(2007BAI05B05)

材料与方法

1 临床资料

2009 年 3 月—2011 年 1 月,按如下要求进行研究对象入组:在中国医学科学院肿瘤医院经核芯针穿刺活检病理证实为浸润性乳腺癌;接受新辅助化疗,化疗时间 4~6 个疗程,每疗程 21d;化疗方案分两种:表阿霉素+紫杉醇;紫杉醇+卡铂;所有患者化疗后均在中国医学科学院肿瘤医院进行乳腺外科手术,均由该院病理科对标本进行乳腺原发肿瘤的专用病理反应性评级(Miller & Payne 分级,MP 分级);入选患者至少在以下 2 个时间点中的一个行乳腺 MR 检查:NAC 前、NAC 后手术前。按上述病例选择标准,最终入选患者 90 例(87 例为单侧乳腺癌,3 例为双侧乳腺癌),共 93 侧乳腺癌(43 右侧、50 左侧)。均为女性,年龄 23~64 岁,中位年龄 45 岁(平均 44.32 岁)。共有 52 例、74 例(77 例)患者分别在 NAC 前、NAC 后术前行乳腺 MR 检查。93 侧乳腺癌 NAC 术后病理反应 MP 分级具体为:MP5 级 16 侧、MP4 级 7 侧、MP3 级 52 侧、MP2 级 17 侧、MP1 级 1 侧。即 MHR 组 23 侧, NMHR 组 70 侧。

2. MR 扫描方法

MR 扫描遵循以下原则:自愿进行 MR 检查。一般状况良好,无严重心血管疾病,无肝肾功能障碍。体内无金属物(手术闭合器、金属标记物、心脏支架、起搏器、心脏人工瓣膜等)。采用 GE 公司 Signa Excite HD 3.0T 超导型磁共振仪,乳腺表面相控阵专用线圈,患者取俯卧位,乳腺悬垂于线圈内,胸壁紧贴线圈,扫描时身体保持不动。先行常规轴面 T₂WI 脂肪抑制扫描及扩散加权扫描,再行矢状面 VIBRANT 多期动态增强扫描。对比剂 Gd-DTPA,采用高压注射器经手背静脉注射,剂量 0.1~0.2 mmol/kg 体重,注射速率 3.0 ml/s。

VIBRANT 3D 多期动态增强扫描共 10 期(1 期增强前蒙片和 9 期动态增强),TE 1.9 ms,翻转角 10°,层厚 3.6 mm,带宽 41.67,矩阵 288×192,激励次数 1,层厚 3.6 mm,层间隔 0,扫描视野 22 cm²。

3. 参数测量与评价方法

将扫描数据传至 ADW4.4 工作站,综合平扫与多期动态增强图像,在 VIBRANT 动态增强早期采用两种选取 ROI 方法绘制病灶 TIC 曲线。ROI 不小于 6 个体素。

ROI 选取方法一:选取病灶实质中强化相对最早最强、TIC 曲线形态最可疑的强化区作为 ROI,尽最大限度避开肉眼可辨别的血管、囊变及坏死区,该方法称为 ROI 高值法。ROI 选取方法二:选取病灶最大矢状面,人工绘制 ROI,ROI 的范围尽量包括该层面所有强化区,同时尽最大限度除外肉眼可辨别的血管、囊变及坏死区。该方法称为手绘 ROI 法。

曲线形态类型:参考 Kuhl 标准,TIC 分 I 型(持续型)、II 型(平台型)和 III 型(流出型)3 型。

峰值强化程度(SI_{peak} %):全部动态增强扫描过程中的最大相对强化度,即 TIC 曲线的峰值信号强度(SI_{max})减去起始(T=0 s)时的信号强度(SI₀),再除以后者。

$$SI_{peak} \% = (SI_{max} - SI_0) / SI_0 \times 100 \%$$

第二期强化程度(SI₂ %):VIBRANT 多期扫描第二期(增强第一期)时病灶的信号强度(SI₂)减去起始(T=0s)时的信号强度(SI₀),再除以后者。

$$SI_2 \% = (SI_2 - SI_0) / SI_0 \times 100 \%$$

最大线性斜率(the maximum steepest slope, S_{max}):全部动态增强扫描过程中的最快的单期扫描强化率,其理论计算方法为找出全部动态增强扫描过程中信号强度上升最快的一期(第 n 期),用该期信号强度增加的绝对值除以该期扫描时间(T_n)。

$$S_{max} = (SI_{n+1} - SI_n) / T_n$$

4. 病理评价方法

NAC 后乳腺原发肿瘤病理反应评价:将 MP 分级系统作为病理反应评价依据。1 级:浸润癌组织的数量无变化;2 级:浸润癌组织数量减少比例≤30%;3 级:浸润癌组织数量明显减少比例介于 30%~90%;4 级:浸润癌组织数量减少比例≥90%,仅有少数残余的癌细胞散在分布;5 级:所有切片均无浸润性癌残存,可以有残存的导管内癌成分。

将 MP 分级分为组织学显著反应组(major histological response, MHR)和组织学非显著反应组(non-major histological response, NMHR)。MP1、2、3 级为 NMHR 组,MP4、5 级为 MHR^[4]。

5. 统计分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行资料录入及统计分析,评估乳腺癌 NAC 全部疗程结束后两种 ROI 选取方法测量多期动态增强参数的相关性;采用 *t* 检验比较 MHR 组和 NMHR 组乳腺癌 NAC 全部疗程结束后病灶 TIC SI₂ %、SI_{peak} %、S_{max} 等值的均值。术后病理为 MHR 者视为阳性,绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC),寻找利用 NAC 后病灶多期动态增强参数预测 MHR 的最佳临界值。*P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

结 果

1. 乳腺癌 NAC 术后前病灶动态增强参数与术后 MP 疗效评级的关系

乳腺癌 NAC 后不同 MP 术后评级组,两种 ROI 测量方法测得的病灶第二期强化程度(SI₂ %)、峰值强化程度(SI_{peak} %)、最大线性斜率(S_{max})参数均有显著

差异, MHR 组参数值低于 NMHR 组(表 1, $P < 0.001$)。对 ROI 高值法和手绘法所得乳腺癌 NAC 后病灶 $SI_2\%$ 、 $SI_{peak}\%$ 、 S_{max} 值的相关性进行检验, 结果显示二者高度相关(表 2, $P < 0.001$), 且 ROI 高值法测得的各参数值高于 ROI 手绘法。

表 1 两种 ROI 选取方法所得两组乳腺癌 NAC 后病灶比较

MP 分级 (n 侧)	平均值±标准差	P 值
ROI 高值法所得乳腺癌 NAC 后病灶 SI ₂ % 值		
MHR(14)	50.450±25.379	<0.001
NMHR(55)	158.713±102.949	
手绘 ROI 法所得乳腺癌 NAC 全部疗程结束后病灶 SI ₂ % 值		
MHR(14)	33.971± 20.326	<0.001
NMHR(55)	103.854±61.868	
ROI 高值法所得乳腺癌 NAC 全部疗程结束后病灶 SI _{peak} % 值		
MHR(14)	126.057±46.036	<0.001
NMHR(55)	217.156±85.643	
手绘 ROI 法所得乳腺癌 NAC 全部疗程结束后病灶 SI _{peak} % 值		
MHR(14)	105.907±48.725	0.01
NMHR(55)	194.238±122.248	
ROI 高值法所得乳腺癌 NAC 全部疗程结束后病灶 S _{max} 值		
MHR(14)	275.158±145.716	<0.001
NMHR(55)	983.817±551.842	
手绘 ROI 法所得乳腺癌 NAC 全部疗程结束后病灶 S _{max} 值		
MHR(14)	207.022±123.108	<0.001
NMHR(55)	653.001±360.246	

表 2 两种 ROI 选取法所得乳腺癌 NAC 后病灶 3 种值的相关性

ROI 选取方法	平均值±标准差	相关系数	P 值
乳腺癌 NAC 后病灶 SI ₂ %值			
ROI 高值法(69)	136.746±102.289	0.833	<0.001
手绘 ROI 法(69)	89.675±62.610		
乳腺癌 NAC 后病灶 SI _{peak} %值			
ROI 高值法(69)	198.673±87.131	0.770	<0.001
手绘 ROI 法(69)	176.316±116.628		
乳腺癌 NAC 后病灶 S _{max} 值			
ROI 高值法(69)	840.031±572.980	0.948	<0.001
手绘 ROI 法(69)	562.512±372.285		

2. 乳腺癌 NAC 后病灶动态增强参数预测 NAC 疗效的最佳临界值

以术后病理为 MHR 者为阳性, 绘制 ROC 曲线, 得到 NAC 后病灶多期动态增强参数预测 MHR 的最佳临界值分别为: ① $SI_2\%$: ROI 高值法 $SI_2\% = 83\%$, 预测病灶术后 MP 分级为 MHR 的灵敏度为 70.9%, 特异度为 100%; ROI 手绘法 $SI_2\% = 39.9\%$, 灵敏度为 87.3%, 特异度为 78.6%; ② $SI_{peak}\%$: ROI 高值法 $SI_{peak}\% = 229.45\%$, AUC = 0.585, 灵敏度 71.4%, 特异度 52.8%。ROI 手绘法 $SI_{peak}\% = 192.5\%$, AUC = 0.515, 灵敏度 61.5%, 特异度 52.8%; ③ S_{max} : ROI 高

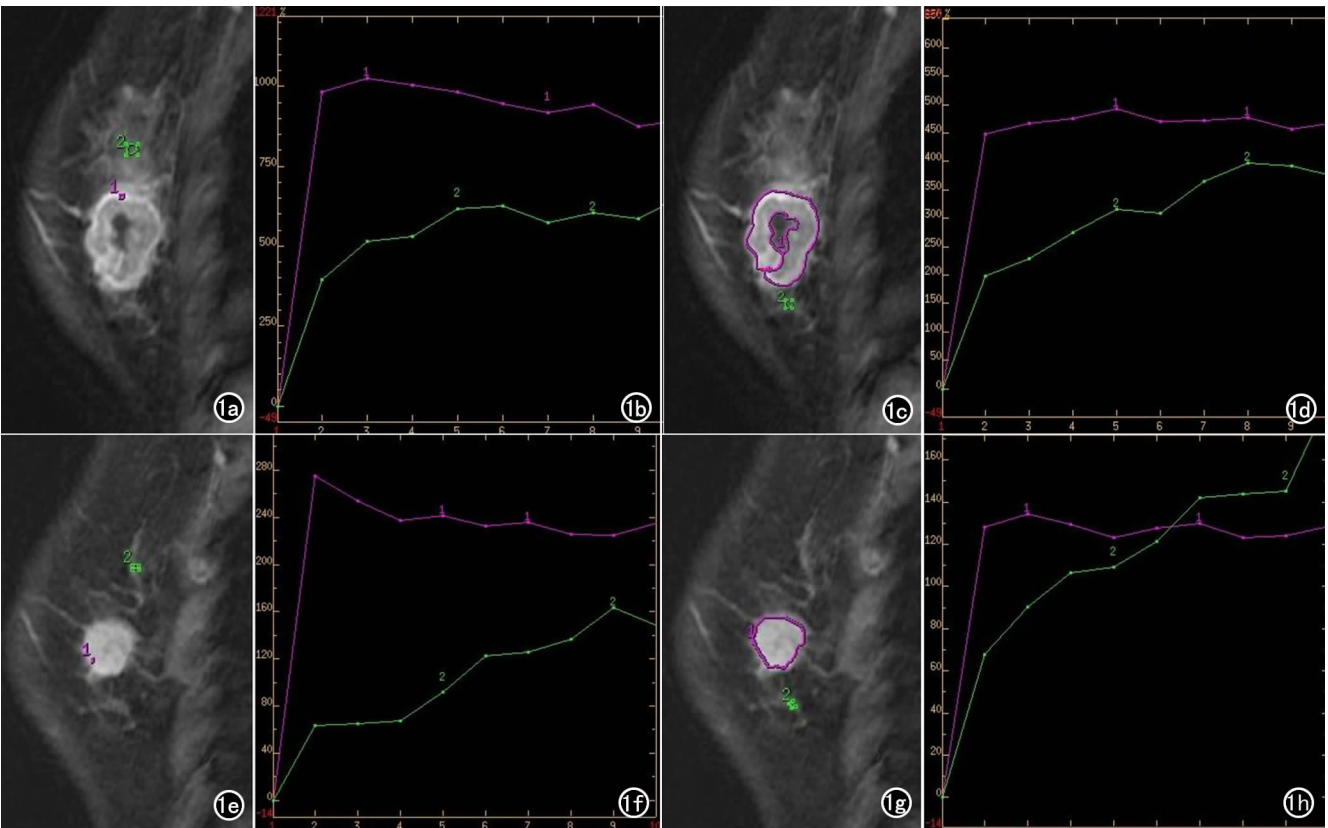


图 1 女, 27 岁, 右侧乳腺外象限乳腺癌, 穿刺病理为浸润性导管癌, NAC 4 个疗程后行改良根治术, 术后病理反应 MP1。a) NAC 前采用高值法选取病灶 ROI; b) 曲线 1 为图 a 所选病灶 ROI 的 TIC, 相应 $SI_2\% = 983.5\%$ 、 $SI_{peak}\% = 1027.0\%$ 、 $S_{max} = 2065.9$; c) 其 NAC 前采用手绘法选取病灶 ROI; d) 曲线 1 为图 c 所选病灶 ROI 的 TIC, 相应 $SI_2\% = 448.0\%$ 、 $SI_{peak}\% = 492.4\%$ 、 $S_{max} = 1248.3$; e) NAC 后采用高值法选取病灶 ROI; f) 曲线 1 为图 e 所选病灶 ROI 的 TIC, 相应 $SI_2\% = 275.0\%$ 、 $SI_{peak}\% = 275.0\%$ 、 $S_{max} = 1205.1$; g) NAC 后采用手绘法选取病灶 ROI; h) 曲线 1 为图 g 所选病灶 ROI 的 TIC, 相应 $SI_2\% = 128.2\%$ 、 $SI_{peak}\% = 134.6\%$ 、 $S_{max} = 817.44$ 。

值法 $S_{\max} = 404.995$, $AUC = 0.919$, 敏感度 87.3%, 特异度 85.7%; ROI 手绘法 $S_{\max} = 275.45$, $AUC = 0.908$, 敏感度 85.5%, 特异度 78.6%。

讨 论

2003 年第一版 MR 乳腺数据与报告系统 (breast imaging of report and data system, BI-RADS) 中规定^[5]测量乳腺病灶的 TIC 时,选取的 ROI 为病灶中强化最迅速、最明显且曲线类型最可疑者代表该病灶的 TIC 类型。病灶 ROI 的选取基本上是遵循相关规定而进行^[6-8],即本研究中的 ROI 高值法。但对于化疗后病灶 ROI 的选择,目前尚无明确规定。考虑到乳腺癌 NAC 后病灶中肿瘤细胞变化的复杂性、镜下病理组成变化的复杂性,加上临床实际工作中的体会,作者自行定义了一种 ROI 选取方法,即手绘 ROI 法。本研究结果表明对于乳腺癌 NAC 后病灶采用两种 ROI 选取方法所得病灶的 $SI_2\%$ 值、 $SI_{\text{peak}}\%$ 值及 $S_{\max}$ 值均为高度相关,且均为 ROI 高值法所得值高于手绘 ROI 值。进一步比较两种方法所得 $SI_2\%$ 值、 $SI_{\text{peak}}\%$ 值及 $S_{\max}$ 值的最佳预测临界值及相应预测敏感度和特异度发现,ROI 高值法要略高于手绘 ROI 法。故建议工作中最好采用 ROI 高值法进行乳腺癌 NAC 后病灶 TIC 的绘制。

与 TIC 的定性分析相比,半定量分析进一步提高了评估效能。评估的参数众多。本研究通过参阅文献^[9]结合临床实际工作经验,将临床实用价值较大、数据较易获得且数值相对稳定的 3 个参数,即病灶的峰值强化程度、第二期强化程度和最大线性斜率作为观察指标。结果发现对于乳腺癌 NAC 后两种 ROI 测量方法所得 MHR 组病灶 $SI_2\%$ 值均低于 NMHR 组,根据 ROC 曲线可以找到运用该值预测 NAC 后疗效为 MHR 的最佳临界值为 83.0% (ROI 高值法) 和 39.9% (手绘 ROI 法)。这与 Martincich 等^[4]研究结果相类似。

$S_{\max}$ 在用于分析乳腺癌血流动力学改变与病理之间的关系已有很长的历史。对于乳腺癌 $S_{\max}$ 代表 TIC 上升最为陡峭的一段增强斜率值,能反映平衡前期病灶内微血管内容量和渗透性的变化(即对比剂浓度的变化),从而反映血管的通透性及组织的血流灌注。此时,对比剂从血管内流到血管细胞外间隙,是反映组织微血管密度最为准确的一个量化参数^[10]。本研究发现对于乳腺癌 NAC 后病灶, MHR 组的 $S_{\max}$ 小于 NMHR 组,且预测化疗后病理 MP 分级为 MHR 的最佳 $S_{\max}$ 的临界值 ROI 高值法为 404.995, ROI 手绘法为 275.45。同时,两种 ROI 测量方法 ROC 曲线下面积均高达 0.9,均支持该指标用于预测化疗疗效的良好前景。此外,本研究结果也发现对于乳腺癌 NAC 前病灶,无论采取何种 ROI 选取法,所得的 MHR 组

病灶的 $S_{\max}$ 值高于 NMHR 组,差异具有统计学意义,但是两种方法测量病灶 $SI_2\%$ 值、 $SI_{\text{peak}}\%$ 值的差异均无统计学意义(未发表数据)。该结论与文献报道的 $S_{\max}$ 是诸多反映病灶内部微血管密度的参数中较为敏感的指标相一致^[11]。

综上,本研究表明对于乳腺癌新辅助化疗后病灶,采用不同的 ROI 测量方法,所测得 MR 多期动态增强参数均可用于有效预测乳腺癌新辅助化疗疗效,ROI 高值法优于 ROI 手绘法。但基于本研究较小的样本量,本文得到的结论今后应在大样本研究中进一步验证,最终指导临床实践。

参考文献:

- [1] Chuthapisith S, Eremin JM, Eremin O. Predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: molecular imaging, systemic biomarkers and the cancer metabolome (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(4): 699-703.
- [2] Weinstein S, Rosen M. Breast MR imaging: current indications and advanced imaging techniques[J]. *Radiol Clin North Am*, 2010, 48(S): 1013-1042.
- [3] Turnbull LW. Dynamic contrast-enhanced MRI in the diagnosis and management of breast cancer[J]. *NMR Biomed*, 2009, 22(1): 28-39.
- [4] Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, et al. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 83(1): 67-76.
- [5] Molleran V, Mahoney MC. The BI-RADS breast magnetic resonance imaging lexicon[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2010, 18(2): 171-185.
- [6] Ah-See ML, Makris A, Taylor NJ, et al. Early changes in functional dynamic magnetic resonance imaging predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20): 6580-6589.
- [7] Hillman GG, Singh-Gupta V, Al-Bashir AK, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of sunitinib-induced vascular changes to schedule chemotherapy in renal cell carcinoma xenograft tumors[J]. *Transl Oncol*, 2010, 3(5): 293-306.
- [8] Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? [J]. *Radiology*, 1999, 211(1): 101-110.
- [9] Le-Petross HC, Hylton N. Role of breast MR imaging in neoadjuvant chemotherapy[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2010, 18(2): 249-258.
- [10] Heywang-Kobrunner SH, Bick U, Bradley WG, et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions [J]. *Eur Radiol*, 2001, 11(4): 531-546.
- [11] 汤光宇, 肖湘生, 刘勇, 等. 乳腺病变动态增强 MRI 与血管生成的相关性[J]. *中华放射学杂志*, 2007, 41(11): 1205-1208.

(收稿日期: 2013-02-17 修回日期: 2013-04-20)