乳腺癌异质性的影像学研究现状

赵美琳, 李卓琳 综述 丁莹莹 审核

【摘要】 异质性是恶性肿瘤的重要特征之一。乳腺癌是一种具有高度异质性的恶性肿瘤,其异质性可表现在不同的分子分型、遗传和基因表型、生物学行为、治疗反应及预后等方面,体现了肿瘤细胞在演变过程中的复杂性与多样性,给乳腺癌的治疗决策带来了很大困难,但也为临床解决肿瘤治疗后的耐药、复发及转移等寻找到了突破口。鉴于此,准确检测和明确病灶特征对于乳腺癌患者的治疗和预后显得尤为重要,许多研究表明通过影像学定量分析方法可以很好地量化肿瘤的异质性,明确肿瘤的特征,以预测肿瘤对治疗的反应和预后,具有长期的临床指导意义。本文就乳腺癌异质性及其相关影像学研究进行综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 异质性; 影像学

【中图分类号】 R737.9; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)02-0215-04
DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.02.022

恶性肿瘤的组织病理学及生物学行为均存在不同程度的异质性^[1]。这些异质性表现在肿瘤细胞的形态、基因表达、代谢、血管生成、增殖、免疫原性、转移潜能和耐药性等方面存在着差异性,并在很大程度上影响着肿瘤的进展、治疗决策及预后^[2-4]。目前,肿瘤异质性的研究已成为国内外研究的热点,“二代测序(next-generation sequencing, NGS)”等分子分析技术在其研究中已取得较大进步^[5-7]。组织病理学和分子生物学虽是分析肿瘤异质性最可靠的方法,但只能通过手术切除或者穿刺活检来取得病理组织标本,不仅取材方法具有侵入性,且易受取材时各种因素的干扰,还不能反映肿瘤组织的整体情况^[1]。因此,已有许多关于肿瘤异质性的研究表明,可以尝试采用一些非侵入性的检查方法来定量评估肿瘤的异质性,比如通过影像学检查方法的特定参数来量化肿瘤的异质性,这在精准医学时代对于临床决策及预后评估是大有裨益的^[8,9]。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,并且是女性癌症的主要死亡原因^[10]。多重临床、病理和分子分析均表明乳腺癌是一种高度异质性疾病,具体表现在预后较差、具有侵袭性的生物学行为、存在治疗抵抗等。目前,国内外已开展一些关于乳腺癌异质性的影像学分析研究,这些研究通过不同的影像学检查方法从不同角度对乳腺癌异质性进行了分析。本文对国内外乳腺癌异质性的相关影像学研究进行综述,以分析其在乳腺癌诊断、疗效预测和预后方面的临床价值及应用

潜能。

肿瘤异质性的影像学分析方法

1. 直方图法

¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)是临床上应用最多的正电子发射计算机断层成像(positron emission tomography, PET)肿瘤代谢显像剂。基于恶性肿瘤中葡萄糖代谢升高的原理,在肿瘤患者中使用¹⁸F-FDG PET可反映肿瘤对FDG摄取的非均匀性,并以此来定量分析肿瘤的异质性^[11,12]。Velden等^[13]提出一种可以量化肿瘤FDG摄取异质性的新方法,这种方法将复杂的三维功能影像信息转换为每一个感兴趣区(region of interest, ROI)的标准摄取值(standard uptake value, SUV)分布曲线,横坐标是最大标准摄取值(SUV_{max})的百分比,取值为0~100%,纵坐标是体积百分比(等于或大于相应SUV阈值的肿瘤百分体积),反映ROI内SUV的分布状况;该方法被称为累积SUV-体积直方图(cumulative SUV-volume histograms, CSH)或灰度-体积直方图(intensity-volume histograms, IVH)法。CSH或IVH曲线下面积(area under the curve, AUC)可作为量化肿瘤FDG分布同质性或异质性的指标:AUC越低,肿瘤内FDG分布越分散,异质性就越高。

2. 纹理分析法

近年来,图像的纹理分析(texture analysis, TA)作为一种新型的图像分析技术在肿瘤影像学研究中得到越来越多的重视和应用,TA可对图像像素灰度值的局部特征、变化规律及其分布模式进行研究。纹理特征值较多,如图像能量、熵、对比度、均一性、相关性

作者单位: 650118 昆明, 昆明医科大学第三附属医院云南省肿瘤医院放射科

作者简介: 赵美琳(1991-), 女, 云南大理人, 硕士研究生, 主要从事乳腺癌影像学研究工作。

通讯作者: 丁莹莹, E-mail: d_yying@hotmail.com

等。常用的纹理特征分析方法有统计分析、结构分析、模型分析和频谱分析四种方法。灰度共生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)是最重要的统计分析方法, GLCM 统计出灰度分布的纹理特征值, 其值越高, 表明肿瘤的异质性越强^[14]。肿瘤影像图像中存在许多不能被肉眼所识别的特征, 但其中某一 ROI 的纹理特征与该区域周围的灰度值变化规律存在显著的相关性, 通过一些新型纹理分析技术(如 TexRAD 软件等)可以提取图像 ROI 的纹理特征并对其进行分析从而反映肿瘤组织的细微结构及生物学特点等。因此, TA 与不同医学影像技术相结合在描述肿瘤的异质性方面具有可行性, 并且已被应用于一些肿瘤的辅助诊断、良恶性鉴别、疗效预测及预后评估的定量分析中^[11]。

3. 数学建模法

目前, 用于肿瘤异质性分析的数学模型较少。OSullivan等^[15]建立了一个数学模型, 假设肿瘤是一个椭圆形的固体, 其中心 FDG 摄取值最高, 并由内向外呈规律递减, 形成单调递减的函数, 然后将肿瘤 PET 图像的三维空间分布与这个理想模型做对比, 二者间的差异即反映肿瘤 FDG 摄取的异质性。该肿瘤的 PET 图像的三维空间分布与这个理想模型越背离, 表明其异质性越高, 反之则越低^[15,16]。数学建模的方法集数学与影像学技术于一体, 将其运用于肿瘤异质性的定量分析具有良好的前景。

不同的影像学方法对乳腺癌异质性的相关研究

1. 肿瘤影像异质性分析用于乳腺癌的诊断与鉴别诊断

病理活检可为乳腺癌患者治疗方案的制定提供可靠依据。然而, 活检组织样本可能会出现取样偏倚并受到取材、检测时等诸多因素的影响, 这将会对患者的治疗决策及病情评估产生不良影响。Koolen等^[17]采用 PET 联合乳腺 X 线投照分子影像技术(mammography molecular imaging, MAMMI)分析乳腺癌患者中肿瘤对¹⁸F-FDG 摄取的异质性, 并认为该方法可降低肿瘤采样的偏差, 引导病理活检来提高肿瘤的组织病理学样本质量。精确的异质性分析能够降低肿瘤取样误差, 对新的靶向治疗的发展具有积极作用, 同时还可能部分地防止肿瘤耐药的发生。因此, 探索可减少肿瘤采样偏差从而提高活检效能的新方法十分必要^[18,19]。

动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)在乳腺癌的检测中具有较高的灵敏度, 通过量化病变增强动力学异质性可区分乳腺良恶性病变^[20]。Karahaliou

等^[21]应用基于 GLCM 的 TA 来量化病变在增强动力学参数图中的异质性, 以区分乳腺良恶性病变。Preim等^[22]运用三维分析软件对乳腺良恶性病变的异质性进行量化分析发现, 恶性病变较良性病变具有更高的异质性。

2. 肿瘤影像异质性分析用于乳腺癌亚型分类

基于乳腺癌组织学及免疫组化(immunohistochemical, IHC)亚型, 可为患者制定相应的个体化治疗。Waugh等^[23]收集治疗前曾行 DCE-MRI 检查的原发性乳腺癌患者, 在未知其 IHC 结果的情况下对所有病例的 MRI 图像进行基于共生矩阵(co-occurrence matrix, COM)的 TA 得出, MRI 结合 TA 可能有助于乳腺癌亚型的分类; 表明增强 MRI 图像的纹理差异可反映乳腺癌潜在的病理亚型, 并可能在病灶活检前为治疗决策提供有用的信息。

3. 肿瘤影像异质性分析在乳腺癌疗效及预后评估中的应用研究

肿瘤的分期、大小、淋巴结受累情况以及组织学分级均为影响乳腺癌预后的重要因素。激素受体诸如雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体 2(HER-2)和细胞增殖相关的核抗原(Ki-67 抗原)均与乳腺癌的预后有关。研究表明,¹⁸F-FDG PET/CT 可评估乳腺癌的部分临床病理因素与肿瘤异质性的关系, 同时乳腺癌的异质性因素可能有助于淋巴结转移的预测。Soussan等^[4]发现肿瘤异质性与 ER 和 PR 的阴性表达显著相关。Shin等^[24]发现乳腺癌异质性与肿瘤细胞的淋巴结分期显著相关, 且肿瘤的异质性能够预测淋巴结的转移, 表明肿瘤异质性因素是乳腺癌患者淋巴结转移的危险因素。在乳腺癌的治疗中, 肿瘤细胞增殖活性的变化可能是治疗反应的早期指示。在新辅助化疗一个周期后, Ki-67 评分的降低可作为临床治疗反应良好的预测指标, 因此对乳腺癌增殖活性的异质性分析对于评估乳腺癌预后具有重要意义。¹⁸F-氟脱氧胸苷(¹⁸F-fluorodeoxythymidine, ¹⁸F-FLT)PET 可作为一种测量肿瘤增殖的非侵入性方法, 肿瘤对¹⁸F-FLT 摄取的异质性能够反映肿瘤增殖活性并评估治疗后反应^[25]。Soussan等^[4]研究发现,¹⁸F-FDG PET/CT 结合 TA 能够捕获到肿瘤内 FDG 摄取分布的异质性, 且肿瘤异质性在具有不良预后病理因素的乳腺癌中较高, 因此, PET/CT 联合 TA 可提供实体肿瘤的一些重要预测数据, 或许能成为评估乳腺癌侵袭性的新工具。除此之外,¹⁸F-FDG PET/CT 联合 TA 还可用于预测乳腺癌对新辅助化疗的反应。Ha等^[26]对 41 例局部晚期乳腺癌患者于治疗前及新辅助化疗后 2~3 个周期分别行¹⁸F-FDG PET/CT 扫描, 分析从治疗前到治疗中的最大标准摄取值

(SUV_{max})、代谢体积(MV)和总损伤糖酵解(TLG)的降低率,同时比较不同反应组之间 PET 参数及图像的纹理特征的差异,发现 PET/CT 有可能预测乳腺癌化疗后的反应。因此,治疗前的 PET/CT 或许能成为一种预测新辅助化疗反应的新型评价工具。

TA 可评估乳腺癌异质性与其生存结果之间的关系。Kim 等^[27]对 203 例原发性乳腺癌患者行 T₂WI 和对比剂增强 T₁WI 减影 MR 扫描并进行 TA 后发现,在 T₂WI 图像上表现为异质性较高的乳腺癌患者和在对比剂增强 T₁WI 减影图像上表现为异质性较低的乳腺癌患者的无复发生存率更低。另外,原发性乳腺癌异质性的改变还可能提高 MRI 对新辅助化疗中期反应的评估能力。Parikh 等^[28]回顾性地分析 36 例接受新辅助化疗的乳腺癌患者,分别在治疗前、治疗中(化疗 3 个周期后)和新辅助化疗结束后对其行 DCE-MRI 扫描,通过前后 MRI 对比来评定肿瘤熵和均匀性的改变,同时通过 Mann-Whitney U 检验和受试者工作特征曲线(ROC)分析比较病理完全缓解(pCR)患者和治疗无效患者的熵和均匀性,结果显示随着新辅助化疗的进行,所有患者的 MR 影像均匀性增加,而熵降低;对于 pCR 患者,将其与实体瘤的疗效评价标准(RECIST)对照后发现,与肿瘤体积变化相比,乳腺癌患者治疗后的肿瘤同质性增加、T₂ 成像均匀性增加及熵降低能更早地预测肿瘤的病理完全缓解。

小结与展望

目前,大量关于肿瘤影像异质性分析的研究在肿瘤特征的描述、治疗后反应及预后评估等方面取得了长足的进步。乳腺癌作为一种高度异质性的肿瘤,其不同方面的异质性分析中取得的较大进展与肿瘤影像学密不可分。通过不同的影像学检查技术得到多种量化乳腺癌异质性的图像参数,同时结合不同的图像分析方法,将有助于疾病的诊断、鉴别诊断、分子亚型的分类,同时在一定程度上有助于评估患者的疗效和预后。然而,目前尚无公认的、可靠的、标准化的肿瘤影像学异质性定量分析方法,同时影像图像分析技术仍存在不同程度的困难,因此,有关肿瘤异质性的影像学定量分析有待进一步深入研究,此外,图像分析技术与方法亟待提高,以完善肿瘤异质性强化的标准。

参考文献:

[1] Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT[J]. *Cancer Imaging*, 2013, 13(1): 140-149.

[2] Heppner GH. Tumor heterogeneity[J]. *Cancer Res*, 1984, 44(6): 2259-2265.

[3] Asselin MC, O'Connor JP, Boellaard R, et al. Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 447-455.

[4] Soussan M, Orlhac F, Boubaya M, et al. Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94017.

[5] Polyak K, Shipitsin M, Campbell-Marrotta LL, et al. Breast tumor heterogeneity: causes and consequences[J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(Suppl 1): S18.

[6] Kravchenko J, Akushevich I, Seewaldt VL, et al. Breast cancer as heterogeneous disease: contributing factors and carcinogenesis mechanisms[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(2): 483-493.

[7] Polyak K. Heterogeneity in breast cancer[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(10): 3786-3788.

[8] Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? [J]. *Insights Imaging*, 2012, 3(6): 573-589.

[9] 刘慧, 王小宜, 龙学颖. 基于 CT 图像纹理分析肿瘤异质性的研究进展及应用[J]. *国际医学放射学杂志*, 2016, 39(5): 543-548.

[10] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 33-64.

[11] 董鑫哲, 邢力刚, 于金明. ¹⁸F-FDG 摄取异质性肿瘤 PET 图像研究的现状[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(6): 473-476.

[12] Shin S, Pak K, Park DY, et al. Tumor heterogeneity assessed by ¹⁸F-FDG PET/CT is not significantly associated with nodal metastasis in breast cancer patients[J]. *Oncol Res Treat*, 2015, 39(1-2): 61-66.

[13] van Velden FH, Cheebsumon P, Yaqub M, et al. Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(9): 1636-1647.

[14] 朱碧云, 陈卉. 医学图像纹理分析的方法及应用[J]. *中国医学装备*, 2013, 10(8): 77-81.

[15] OSullivan F, Roy S, Eary J. A statistical measure of tissue heterogeneity with application to 3D PET sarcoma data[J]. *Biostatistics*, 2003, 4(3): 433-448.

[16] 董鑫哲, 邢立刚, 于金明. 肿瘤异质性的医学影像学分析及临床应用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(2): 81-84.

[17] Koolen BB, Vidalsicart S, Benloch Baviera JM. Evaluating heterogeneity of primary tumor ¹⁸F-FDG uptake in breast cancer with a dedicated breast PET (MAMMI): a feasibility study based on correlation with PET/CT[J]. *Nucl Med Commun*, 2014, 35(5): 446-452.

[18] Geyer FC, Weigelt B, Natrajan R, et al. Molecular analysis reveals a genetic basis for the phenotypic diversity of metaplastic breast carcinomas[J]. *J Pathol*, 2010, 220(5): 562-573.

[19] Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing[J]. *N Eng J Med*, 2012, 366(10): 883-892.

[20] Karahaliou A, Vassiou K, Skiadopoulos S, et al. Quantifying heterogeneity of lesion uptake in dynamic contrast enhanced MRI for breast cancer diagnosis[J]. *J Ins*, 2009, 4(7): 43-46.

[21] Karahaliou A, Vassiou K, Arikidis NS, et al. Assessing heterogeneity of lesion enhancement kinetics in dynamic contrast-enhanced MRI for breast cancer diagnosis[J]. *Br J Radiol*, 2010, 83(988): 296-309.

- [22] Preim U, Gla? er S, Preim B, et al. Computer-aided diagnosis in breast DCE-MRI-quantification of the heterogeneity of breast lesions[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(7): 1532-1538.
- [23] Waugh SA, Purdie CA, Jordan LB, et al. Magnetic resonance imaging texture analysis classification of primary breast cancer[J]. Eur Radiol, 2016, 26(2): 1-9.
- [24] Shin S, Pak K, Park DY, et al. Tumor heterogeneity assessed by ¹⁸F-FDG PET/CT is not significantly associated with nodal metastasis in breast cancer patients[J]. Oncol Res Treat, 2015, 39(1-2): 61-66.
- [25] Beresford M, Sanghera B, Wong WL, et al. Imaging of primary breast cancer with ¹⁸F-fluorodeoxythymidine PET-CT reveals heterogeneity of proliferation throughout the tumour[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 33(5): 624.
- [26] Ha S, Lee HY, Kim SE. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using texture analysis of ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. J Nucl Med, 2014, 55: 23.
- [27] Kim JH, Ko ES, Lim Y, et al. Breast cancer heterogeneity: MR imaging texture analysis and survival outcomes[J]. Radiology, 2017, 282(3): 665-675.
- [28] Parikh J, Selmi M, Charlesedwards G, et al. Changes in primary breast cancer heterogeneity may augment midtreatment MR imaging assessment of response to neoadjuvant chemotherapy[J]. Radiology, 2014, 272(1): 100-112.

(收稿日期: 2017-02-10 修回日期: 2017-04-30)

《放射学实践》(英文稿)稿约

《放射学实践》是由国家教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 与德国合办的全国性影像学学术期刊, 创刊至今已 33 周年。本刊坚持服务广大医学影像医务人员的办刊方向, 关注国内外影像医学的新进展、新动态, 全面介绍 X 线、CT、磁共振、介入放射及放射治疗、超声诊断、核医学、影像技术学等医学影像方面的新知识、新成果, 受到广大影像医师的普遍喜爱。

本刊为国家科技部中国科技论文核心期刊、中国科学引文数据库统计源期刊, 在首届《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》执行评优活动中, 被评为《CAJ—CD 规范》执行优秀期刊。

2012 年始本刊拟在英文专栏刊发全英文文稿。

1. 文稿应具有科学性、创新性、逻辑性, 并有理论和实践意义。论点鲜明, 资料可靠, 数据准确, 结论明确, 文字简练, 层次清楚, 打印工整。

2. 本刊实行盲法审稿, 来稿附上英文稿一份, 中文对照稿两份(用小 4 号字、1.5 倍行距打印), 文稿中不出现任何有关作者本人的信息。另纸打印一份中英文对照的文题、作者姓名、作者单位(应准确、规范、完整)及邮政编码。如系 2 个单位及以上者, 则在作者姓名右上角排阿拉伯数字角码, 按序将单位名称写于作者下方。并注明第一作者的性别, 职称及第一作者或联系人的电话号码, E-mail 地址。

3. 来稿须经作者所在单位审核并附单位推荐信。推荐信应证明内容不涉及保密、署名无争议、未一稿两投等项。

4. 论著采用叙述式摘要。关键词一般 3~5 个, 请采用最新版的 MeSH 词表(医学主题词注释字顺表)中的主题词。MeSH 词表中无该词时, 方可用习用的自由词。使用缩略语时, 应在文中首次出现处写明中、英文全称。

5. 表格采用三线表, 表序按正文中出现的顺序连续编码。数据不多、栏目过繁、文字过多者均不宜列表。表内同一指标数字的有效位数应一致。

6. 线条图应另纸描绘, 全图外廓以矩形为宜, 高宽比例约为 5:7, 避免过于扁宽或狭长。照片图须清晰, 像素高, 层次分明, 图题及图解说明清楚。

7. 参考文献必须以作者亲自阅读过的近年文献为主, 并由作者对照原文核实(请作者在文章发表前提供 PubMed 等数据库的所含文献页面)。文献一般不少于 30 篇。内部刊物、未发表资料、私人通讯等勿作参考文献引用。参考文献的编号按照在正文中出现的先后顺序排列, 用阿拉伯数字加方括号角注。并按引用的先后顺序排列于文末。

《放射学实践》编辑部