

酰胺质子转移加权成像联合 DKI 预测乳腺癌新辅助化疗早期病理完全反应

陈科威, 潘君龙, 余成新, 罗雨晴, 徐亚卡, 杨婷

【摘要】 目的:探讨酰胺质子转移(APT)加权成像联合扩散峰度成像(DKI)对乳腺癌新辅助化疗(NAC)早期病理完全反应的预测效能。**方法:**本研究中纳入 2022 年 7 月—2023 年 8 月在本院确诊为乳腺癌后接受新辅助化疗且在治疗前行 DKI 和 APT 加权成像检查的 72 例患者。搜集并记录每例患者的临床和病理信息。测量病灶的平均峰度系数(MK)、平均扩散系数(MD)和非对称磁化转移率(MTR_{asym})。根据 Miller Payne 分级系统评估患者对 NAC 的反应,定义 Miller Payne 5 级为病理完全反应(pCR),Miller Payne 1~4 级为非 pCR(non-pCR)。采用独立样本 *t* 检验及卡方检验比较 pCR 组与 non-pCR 组之间临床病理资料(包括一般临床资料及免疫组化结果)及影像学定量参数间的差异,随后对 *P* 值小于 0.05 的变量采用二元多因素 Logistic 回归分析构建联合模型,并使用受试者工作特性曲线(ROC)分析各参数单独或联合的诊断效能。**结果:**pCR 组肿瘤最大径(MRI 图像测量)明显小于 non-pCR 组($P=0.006$)MD 值高于 non-pCR 组($P=0.008$), MTR_{asym} (3.5 ppm)值低于 non-pCR 组($P=0.006$);联合模型的 AUC 为 0.799,与各项单一参数 AUC 的差异均有统计学意义($Z=2.059\sim 2.168, P=0.0302\sim 0.0395$)。**结论:**DKI 和 APT 衍生参数及肿瘤最大径对早期预测乳腺癌 NAC 病理完全反应具有重要价值,且三者联合的预测效能优于单一因素。

【关键词】 乳腺癌; 新辅助化疗; 病理完全反应; 酰胺质子转移加权成像; 扩散峰度成像

【中图分类号】 R445.2; R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)08-1059-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.08.012

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Early prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by amide proton transfer weighted imaging combined with diffusion kurtosis imaging CHEN Ke-wei, PAN Jun-long, YU Chen-xin, et al. The First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University, Hubei 443000, China

【Abstract】 Objective: To investigate the predictive efficacy of amide proton transfer (APT)-weighted imaging combined with diffusion kurtosis imaging (DKI) for early pathological complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. **Methods:** Seventy-two patients who received neoadjuvant chemotherapy after diagnosis of breast cancer at our hospital from July 2022 to August 2023 and underwent DKI and APT-weighted imaging before treatment were included in this study. Clinical and pathological information was collected and recorded for each patient. Mean kurtosis coefficient (MK), mean diffusion coefficient (MD) and asymmetric magnetisation transfer rate (MTR_{asym}) of the lesions were measured. Patient response to NAC was assessed according to the Miller Payne grading system, defining Miller Payne grade 5 as pCR and Miller Payne grades 1~4 as non-pCR (non-pCR). Independent samples *t*-test and Chi-square test were used to compare the differences in clinicopathological data (including general clinical information and immunohistochemical results) and quantitative imaging parameters between the pCR and non-pCR groups, and a joint model was constructed by binary logistic multifactorial analysis of factors with a *P*-value less than 0.05, and the parameters were analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) to determine the diagnostic

作者单位: 443000 湖北宜昌, 三峡大学第一临床医学院放射科(陈科威、潘君龙、余成新、罗雨晴); 315000 浙江宁波, 宁波大学附属妇女儿童医院放射科(陈科威); 443000 湖北宜昌, 宜昌市中心人民医院放射科(潘君龙、余成新、徐亚卡); 201508 上海, 复旦大学附属金山医院放射科(杨婷)

作者简介: 陈科威(1998-), 男, 浙江宁波人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事功能磁共振影像学研究。

通讯作者: 潘君龙, E-mail: 1240441544@qq.com

基金项目: 中华国际医学交流基金会 SKY 影像科研基金(Z-2014-07-2101)

efficacy of the parameters, individually or in combination diagnostic efficacy. **Results:** The maximum diameter of the tumor (measured in MRI images) in the pCR group was significantly smaller than that in the non-pCR group ($P=0.006$), the MD value was higher than that in the non-pCR group ($P=0.008$), and the value of MTR_{asym} (3.5ppm) was lower than that in the non-pCR group ($P=0.006$); the AUC of the combined model was 0.799, which was significantly different from that of single parameter ($Z=2.059\sim 2.168, P=0.0302\sim 0.0395$). **Conclusion:** DKI- and APT-derived parameters and maximum tumour diameter are valuable for early prediction of pathological complete response to NAC in breast cancer, and the predictive efficacy of the combination of the three is better than that of a single factor.

【Key words】 Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Pathologic complete response; Amide proton transfer weighted imaging; Diffusion kurtosis imaging

乳腺癌是一种具有高度异质性的恶性肿瘤,具有较高的死亡率^[1]。临床上通常根据乳腺癌病灶的大小、组织学分级、分子亚型及周围淋巴结情况进行综合评估,为患者制订个体化的诊疗方案。乳腺癌的治疗方法有很多种,包括手术、辅助化疗、新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)、放疗、内分泌治疗、靶向治疗及中医治疗等^[2]。NAC是目前公认的对局部晚期乳腺癌和炎性乳腺癌的标准治疗方法,它能够缩小病灶,降低肿瘤分期,提高可切除率和保乳率。多项研究结果表, NAC后乳腺癌达到病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)是一个良好的预后指标,患者的无病和总生存率均高于未达到 pCR 的患者^[3-4]。但并非所有患者对 NAC 敏感,需要及时评估化疗的疗效,避免对患者产生不必要的毒性以及延误手术治疗的时机。

MRI是目前诊断和评估乳腺癌重要的影像学方法,与常规 X 线、CT 以及超声检查相比, MRI 具有很高的诊断敏感性^[5]。扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)是一种高阶的扩散模型,具有表征组织异质性和水分子与邻近组织相互作用的潜力,能够提供多个定量参数^[6-8],理论上而言,较 DWI 能提供更多、更准确的病灶信息,且无需注射对比剂,对肝、肾功能不全的患者也适用。最近许多研究表明,DKI 的衍生参数可以作为潜在的生物标志物,为预测乳腺癌 NAC 后的病理反应提供更多信息。

化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)成像是一种新型的 MRI 检查序列,可以检测体内代谢产物与水之间的相互作用^[9]。Zhou 等^[10]开发了酰胺质子转移(amide proton transfer, APT)成像技术作为内源性 CEST 成像技术,主要检测位于 3.5 ppm 化学位移处的酰胺质子的化学转移特性,能够探测内源性移动蛋白/多肽与本体水分子之间的化学交换,无需使用外源性对比剂即可测量组织中游离蛋白质和多肽的水平,已越来越多地应用于肿瘤

的表征^[11]。早期该技术主要运用于脑内胶质瘤的诊断及评估,近几年来已有越来越多的研究者将其运用于其它肿瘤,包括鼻咽癌、膀胱癌、直肠癌以及乳腺癌等,并且研究结果表明 APT 在肿瘤诊断及评估方面具有独特的价值^[12-15]。由于恶性肿瘤组织中游离蛋白浓度的增加及细胞内 pH 值的变化,在 APT 成像时肿瘤的 APT 信号升高^[16]。亦有少量研究者评估了 APT 技术在乳腺癌的诊断、肿瘤分级及预测预后方面的价值^[17-18],但鲜有研究者对 APT 成像在预测乳腺癌 NAC 疗效中的价值进行探讨,本研究中通过分析 DKI 联合 APT 定量参数对乳腺癌 NAC 后病理完全反应的早期预测价值进行评估,旨在为临床提供一种无创性预测乳腺癌新辅助化疗病理完全反应的影像技术模型。

材料与方法

1. 研究对象

本研究获宜昌市中心人民医院伦理审查委员会审核通过(2021-089-01)。由于系回顾性研究,无需患者签署书面知情同意书。

回顾性收集 2022 年 7 月—2023 年 8 月在本院诊断为乳腺癌且接受 6~8 周期 NAC 标准方案治疗的患者。纳入标准:①经穿刺活检病理证实为浸润性乳腺癌;②治疗前行多参数乳腺 MRI 检查,其中包括 DKI 及 APT 序列;③术前接受 6~8 周期标准方案 NAC 治疗,一个周期为 21 天;④NAC 后行手术治疗,并有完整的病理学检查资料。排除标准:①MRI 检查前接受过手术、放化疗或穿刺活检术;②图像质量差,病灶显示不清;③病灶小于 10 mm。

NAC 治疗方案:首先,对乳腺癌原发灶进行空芯针穿刺活检,进行组织病理学免疫组化检查,基于肿瘤的病理分级、基因型等选择治疗方案,包括 TEC 方案(环磷酰胺+表柔比星+多西他赛/紫杉醇)、TAC 方案(环磷酰胺+吡柔比星+多西他赛/紫杉醇)、

TCH 方案(多西他赛+卡铂+赫塞汀)和 TCbHP 方案(多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗),治疗时间为 6~8 周期。

2. MRI 检查

使用 Philips Ingenia CX 3.0T 扫描仪和乳腺专用 7 通道相控阵线圈进行乳腺扫描。因患者治疗需要,故不考虑绝经前妇女月经周期的影响。患者取俯卧位,扫描序列包括横轴面 T₁WI、T₂WI、多 b 值 DWI、DKI、DCE-MRI,及矢状面 DCE-MRI 和 APT,各序列扫描参数如下。T₁WI:TR 455 ms,TE 16 ms,视野 200 mm×339 mm×175 mm,激励次数 1,层厚 4.5 mm,层距 1.0 mm,层数 32。T₂WI:TR 4761 ms,TE 70 ms,视野 200 mm×339 mm×175 mm,激励次数 1.5,层厚 4.5 mm,层距 1.0 mm,层数 32。DWI:TR 2500 ms,TE 64 ms,视野 375 mm×315 mm×175 mm,激励次数 1,层厚 4.5 mm,层距 1.0 mm,层数 32,b=0、600、800 s/mm²。DKI:TR 4500 ms,TE 84 ms,视野 330 mm×270 mm×159 mm,激励次数 1,层厚 3.0 mm,层距 1.0 mm,层数 40,b=0、500、800、1000、1500、2000 s/mm²。APT 序列:TR 4500 ms,TE 7.8 ms,视野 300 mm×300 mm×60 mm,激励次数 1,层厚 6.0 mm,层距 0 mm,层数 10,射频饱和功率 1.5 μT,射频饱和时间 1.0 s。DCE-MRI 采用 GRE T₁WI,扫描参数:TR 3.90 ms,TE 1.76 ms,视野 280 mm×342 mm×150 mm,激励次数 1,层厚 2.0 mm,层距-1.0 mm,层数 150。先预扫描 5 期,而后采用高压注射器注入钆对比剂,剂量 0.2 mmol/kg,注射流率 2.5 mL/s,注入对比剂的同时继续扫描,每期扫描时间 8.9 s,共扫描 50 期。

3. 图像分析

由于患者均接受了 NAC,无法得到 NAC 前肿瘤最大径的临床数据,本研究通过 MRI 图像测量肿瘤最大径(以下简称肿瘤最大径)来代替实际病理结果。

使用飞利浦星云工作站(ISP Philips Healthcare, Cleveland)分析 DCE-MRI 和 APT 图像。

使用 T1-Perufusion 软件分析 DCE-MRI 图像,在第 6 期图像中选取肿瘤最大截面,在病灶内勾画 ROI,注意避开出血、坏死及囊变区域,即可获得病灶的时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC),将 TIC 分为 3 型。流入型:随着时间的延长而继续强化,且大于早期强化最高点的 10%;平台型:随时间延长呈平台改变,如有轻度升高或廓清,则变化在早期强化最高点上下 10%范围之内;流出型:强化达峰值后信号强度迅速下降,下降范围大于峰值时的 10%。

APT 图像由控制台上的原始图像经过 Z 谱拟合和 B0 校正生成,计算 Z 谱在水峰两侧±3.5 ppm 处的

磁化转移率之差,即非对称磁化转移率(asymmetric magnetization transfer ratio, MTR_{asym}),来反映 APT 的信号强度,计算公式^[15]:

$$MTR_{asym} = \frac{S_{sat1} - S_{sat2}}{S_0} \quad (1)$$

其中,S_{sat1}、S_{sat2}和分别为施加饱和脉冲后+3.5 ppm和-3.5 ppm 处的信号强度,S₀为未施加饱和和脉冲时的信号强度。

对于每例患者,首先将 APT 图融合到矢状面增强 MRI 图像上,根据矢状面增强 MRI 图像勾画 ROI,在 APT 图像上勾画 ROI,ROI 的大小应尽可能包括整个病灶的实性区域。

采集的 DKI 图像先通过 MRICroGL 软件转换图像格式,再在 MITK-Diffusion 中开发的定制软件中进行。运用公式 $S(b) = S(0) \times \exp(-b \times MD + 1/6 \times b^2 \times MD^2 \times MK)$ 计算 DKI 参数,基于 DCE-MRI 图像进行病灶的定位和边界验证,在 DKI 图像上测量病灶的扩散参数^[19]。平均扩散系数(mean diffusion rate, MD)表示经非高斯偏差校正的扩散系数;平均峰度系数(mean kurtosis coefficient, MK)表示偏离高斯分布的程度,量化了水分子运动对高斯分布的影响,其大小与 ROI 内组织结构的复杂程度有关^[20]。

上述图像分析均由两位放射科医师(分别有 18 和 2 年影像诊断经验)在对最终病理结果和其它临床信息不知情的情况下独立进行,每个 ROI 均测量 3 次,取平均值(图 1)。

4. 病理评估

穿刺及手术标本均由两位分别具有 6 和 12 年工作经验的病理科医师进行评估。

NAC 前所有患者进行了穿刺活检,获得肿瘤的组织学分级及免疫组化结果等,免疫组化检测指标包括雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)以及 Ki-67。ER 及 PR 检测中染色阳性细胞数超过 10%定义为阳性,HER-2 强度 0 及 1+定义为 HER-2 阴性,3+定义为 HER-2 阳性,再使用基因扩增和荧光原位杂交法来确定评分为 2+的肿瘤的 HER-2 状态,显示有 HER-2 基因扩增即为阳性^[21]。Ki-67 分为高表达(阳性表达细胞数≥14%)和低表达(阳性表达细胞数<14%)。

NAC 后所有患者进行了乳房切除术或保乳手术,使用术后 Miller Payne(MP)分级系统评估患者对 NAC 的反应^[22],定义 MP 5 级为 pCR,1~4 级为非 pCR(non-pCR)。

5. 统计分析

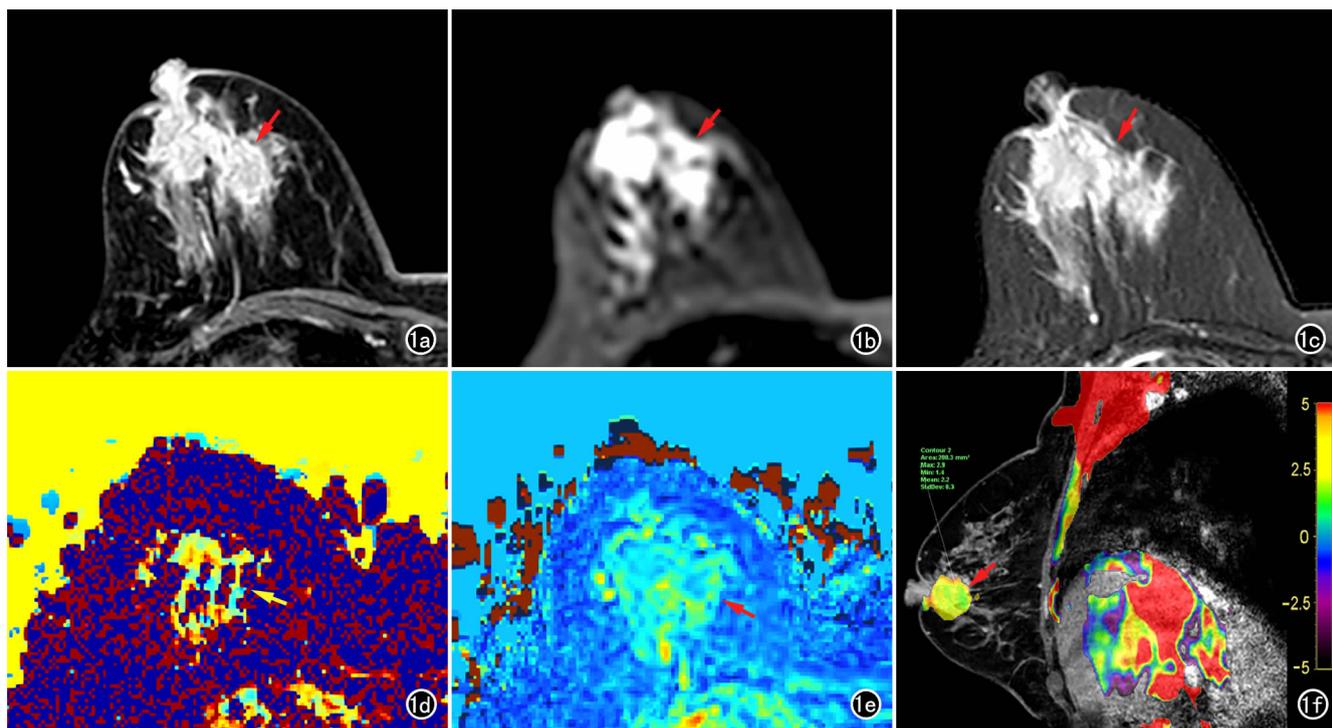


图 1 60 岁女性患者,右乳 Luminal B 型乳腺癌,经过 6 周期 NAC 术后病理证实达到 pCR。a) T₂ WI 示右侧乳腺内不规则病灶呈较高信号(箭);b) DWI 示病灶呈高信号(箭);c) 增强扫描示病灶有明显强化(箭);d) MK 伪彩图,肿瘤组织(箭)的 MK 值为 0.95;e) MD 伪彩图,肿瘤组织(箭)的 MD 值为 $1.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;f) MTR_{asym} (3.5ppm) 伪彩图,肿瘤组织(箭)的 MTR_{asym} 值为 2.20%。

使用 SPSS 26.0 及 MedCalc 20.0.15 进行统计分析。采用 Shapiro-Wilk 检验分析各项计量资料是否符合正态分布,服从正态分布者采用均数±标准差进行统计描述,不服从者则采用中位数(四分位数)进行描述。采用独立样本 *t* 检验及卡方检验比较 pCR 组与非 pCR 组之间临床病理资料以及 MK、MD、 MTR_{asym} 值的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估各参数对 pCR 的诊断效能,采用 DeLong 检验比较各参数之间 AUC 的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 临床和病理特征

本研究中最终纳入 72 例浸润性乳腺癌患者。其中,NAC 后达到 pCR 的患者 34 例,non-pCR 患者 38 例。两组患者的临床病理资料及组间比较结果详见表 1。pCR 组基线肿瘤最大径明显小于 non-pCR 组,差异有统计学意义($P = 0.006$);两组之间其它临床病理资料的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 两组间 DKI 和 APT 定量参数的比较

两组间 DKI 和 APT 定量参数的比较结果见表 2。pCR 组的 MD 值高于 non-pCR 组,pCR 组的 MTR_{asym} 值低于 non-pCR 组,差异均有统计学意义($P = 0.006$;

$P = 0.008$);相较于 non-pCR 组,pCR 组的 MK 值更高,但两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 各参数预测 pCR 的效能

采用 ROC 曲线分析有组间差异的 3 个指标对 pCR 的预测效能,结果见表 3、图 2。MD、 MTR_{asym} 及肿瘤最大径的 AUC 分别为 0.673、0.683 和 0.671,三者构建的联合模型的 AUC 为 0.799(图 2)。DeLong 检验结果显示联合模型的 AUC 显著高于各单项参数,差异均有统计学意义($Z = 2.059, 2.149, 2.168, P = 0.0302, 0.0317, 0.0395$)。

讨论

NAC 在乳腺癌诊疗中发挥着重要作用,一项荟萃分析中发现无论接受何种治疗,达到 pCR 均可提高乳腺癌患者的生存期,且能改善预后^[23]。过去有诸多学者研究 DWI 序列对乳腺癌 NAC 疗效的预测价值,而 DKI 参数反映了非高斯分布状态下水分子扩散情况,相较于 DWI,其能更准确地反映肿瘤组织微环境的变化,且能够量化组织结构的复杂情况^[24-25]。目前 APT 成像应用于乳腺癌的临床研究较少,且研究重点主要在诊断和预测预后方面^[26-28]。Krikken 等^[29]首次在 7T 磁共振仪上采用 APT 技术预测乳腺癌患者 NAC 早期疗效,但该研究中样本量仅为 10 例。国内外有部

表 1 两组乳腺癌患者临床病理特征的比较

指标	总样本	pCR 组	non-pCR 组	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	48.64±9.44	49.97±9.69	47.45±9.16	1.135	0.260
肿瘤最大径/cm	3.65±1.47	3.16±1.27	4.09±1.51	2.811	0.006
组织学分级/例				2.098	0.147
2 级	49(68.06%)	26	23		
3 级	23(31.94%)	8	15		
ER/例				0.003	0.958
阳性	40(54.17%)	19	21		
阴性	32(44.44%)	15	17		
PR/例				0.062	0.803
阳性	35(48.61%)	16	19		
阴性	37(51.39%)	18	19		
HER-2/例				2.776	0.096
阳性	37(51.39%)	21	16		
阴性	35(48.61%)	13	22		
Ki-67/例				2.106	0.147
高表达	56(77.78%)	29	27		
低表达	16(22.2%)	5	11		
分子亚型/例				2.179	0.576
Luminal A 型	12(16.67%)	5	7		
Luminal B 型	38(52.78%)	17	21		
HER-2 型	14(19.44%)	9	5		
三阴性	8(11.11%)	3	5		
强化方式/例				2.106	0.147
肿块样强化	56(77.78%)	29	27		
非肿块样强化	16(22.2%)	5	11		
TIC/例				2.369	0.358
流入型	6(8.33%)	1	5		
平台型	43(59.72%)	21	22		
流出型	23(31.94%)	12	11		

注:括号内为组内占比。

表 2 两组间 DKI 和 APT 参数的比较

参数	pCR 组	non-pCR 组	t 值	P 值
MK	0.96±0.30	0.90±0.30	0.826	0.411
MD*	1.61±0.53	1.30±0.46	2.724	0.008
MTR _{asym}	1.80±1.00	2.56±1.26	2.832	0.006

注:* 单位为 $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。

表 3 有组间差异的定量参数预测 pCR 的诊断效能

参数	AUC(95%CI)	截断值	敏感度	特异度	符合率
MD	0.673(0.547~0.798)	1.69 ^a	47.1%	84.2%	66.7%
MTR _{asym}	0.683(0.560~0.806)	1.87	61.8%	71.1%	66.7%
肿瘤最大径	0.671(0.547~0.796)	3.90 ^b	79.4%	52.6%	65.3%
联合模型	0.799(0.696~0.901)	—	85.3%	68.4%	76.4%

注:^a 单位为 $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; ^b 单位为 cm。

分学者将 APT 成像应用于其它肿瘤的疗效预测,如 Akihiro 等^[14] 研究发现 APT 成像在预测直肠癌的 NAC 疗效中具有较高的价值,AUC 达 0.87。Qamar 等^[12] 通过测量鼻咽癌患者治疗过程中 APT 信号强度的变化,发现 APT 技术具有预测鼻咽癌治疗疗效的潜在价值。因此,据我们所知,本研究是首次尝试联合应用 APT 成像和 DKI 来预测乳腺癌 NAC 的疗效,即基于 NAC 前肿瘤组织内非高斯分布的水分子运动情况以及肿瘤内蛋白含量来预测和评估肿瘤 NAC 疗效,旨在为临床治疗提供一种无创性预测 NAC 后乳

腺癌病理完全反应的影像技术模型。

本研究中,pCR 组的肿瘤最大径明显小于 non-pCR 组,这与既往的研究结果一致^[30-31],这可能是 pCR 组的肿瘤体积较小,临床分期相对较早,肿瘤增殖速度较快,对于化疗药物有更高的反应,NAC 后更容易达到 pCR。

本研究 pCR 组的 MD 值高于 non-pCR 组,与 Zhang 等^[32] 的研究结果一致,而李相生等^[33] 的研究结果却相反。笔者认为,这种结果的差异可能与 b 值的设定、入组病例各亚型组成比例、化疗方案的选择以及

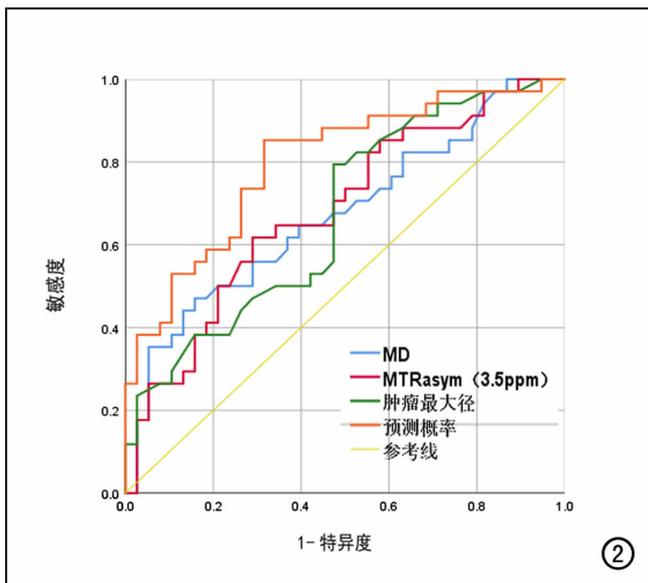


图 2 MD、 MTR_{asym} 、肿瘤最大径及三者构建的联合模型预测 pCR 的 ROC 曲线,显示联合模型的 AUC 最大,为 0.799。

ROI 勾画等因素有关,李相生等^[33]的研究中 DKI 只选取了 3 个 b 值,而本研究中选择了 6 个 b 值以寻找更合适的 b 值来得到更有意义的结果。既往的研究中对于基线 ADC 值能否预测乳腺癌 NAC 的疗效存在争议^[25,34-36],本研究团队认为适当的 b 值选择和肿瘤的整体性分析可能有助于得出有意义的结论。

MTR_{asym} 值(3.5 ppm)可反映组织中游离蛋白质和多肽的水平。既往的研究结果表明^[37-39],恶性程度较高即高级别肿瘤的 MTR_{asym} 值更高,这是由于这一类肿瘤的肿瘤细胞分裂更活跃,细胞增殖速度更快,随之蛋白质合成增多,且肿瘤组织内有大量血管生成,血液中高浓度的血红蛋白和白蛋白使 MTR_{asym} 值明显增高。陈怡等^[40]发现乳腺癌患者在 NAC 前血清中 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)水平是 pCR 的独立预测因子,该研究将患者根据两种 pCR 标准分别分为两组:①包括原发灶和淋巴结,是指在病理标本中未见残留肿瘤细胞,腋窝淋巴结未见癌累及;②仅包括原发灶:按照 NSABPB-18(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)标准,pCR 是指原发灶内未发现浸润性癌。结果发现基于不同标准进行分组时,pCR 组患者的 CRP 均值均更低($P=0.035,0.032$),这可能是由于 CRP 可与肿瘤细胞死亡期间暴露的特定分子构型相结合^[41]。本研究中发现 pCR 组的 MTR_{asym} 值明显低于 non-pCR 组,这可能是由于相比于 pCR 组,non-pCR 组的肿瘤组织的蛋白质含量更高,细胞分裂快,且 CRP 含量较高,对化疗药物反应较差。

本研究中,当乳腺癌组织的 $MD > 1.69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $MTR_{\text{asym}} < 1.87$ 及肿瘤最大径 $< 3.9 \text{ cm}$ 时,在 NAC 后达到 pCR 的可能性更高;且 DeLong 检验结果显示上述 3 个指标构建的联合预测模型的 AUC 高于各单项指标的 AUC。肿瘤最大径是独立预测因素这一结果与孙冰等^[42]的研究结果一致,未来尚需进行大样本、多中心研究来确定更准确的阈值以期能更精准地预测 pCR。目前关于 DKI 以及 APT 成像预测乳腺癌在 NAC 后达到病理完全反应的相关研究较少,且研究结果还存在争议,未来还需要更多的研究进一步深入研究和验证。

本研究存在一定的局限性:首先,本研究为单中心小样本研究,纳入的病例数较少,可能存在一定的选择偏倚,有待后续的研究中纳入更多的病例来验证本研究的结果;其次,本研究中采用人工方法勾画 ROI,可能存在主观因素的影响,存在一定的测量误差;第三,本研究中仅通过基线数据来预测乳腺癌患者 NAC 的疗效,还需要进一步研究治疗过程中参数的变化对预测 NAC 疗效的价值。

综上所述,本研究中基于 DKI 和 APT 定量参数及临床病理信息预测乳腺癌 NAC 后病理完全反应,研究结果提示 MD、 MTR_{asym} (3.5 ppm)及肿瘤最大径能够较准确地预测乳腺癌 NAC 后病理完全反应,且三者联合预测的效能明显高于单一指标。在后续研究中还必须解决一些技术问题和挑战,如提升 DKI 及 APT 的信噪比和后处理方法,以改善图像质量和测量数据的准确性。此外,未来仍需要进一步的前瞻性研究,包括来自多个中心的更大的样本量,以验证这些结果的稳定性和可重复性,这将有助于指导临床制订乳腺癌患者的个体化治疗方案和预测长期结局。

(利益冲突:全体作者均声明无利益冲突。)

参考文献:

- [1] Liu Z, Wen J, Wang M, et al. Breastamide proton transfer imaging at 3T: diagnostic performance and association with pathologic characteristics[J]. J Magn Reson Imaging, 2022, 57(3): 824-833.
- [2] Chen K, Yu C, Pan J, et al. Prediction of the Nottingham prognostic index and molecular subtypes of breast cancer through multimodal magnetic resonance imaging[J/OL]. Magn Reson Imaging, 2024, 108:e168-e175 [Epub 2024 Feb 24]. DOI: 10.1016/j.mri.2024.02.012.
- [3] Sheikhabaei S, Trahan TJ, Xiao J, et al. FDG-PET/CT and MRI for evaluation of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies[J]. Oncologist, 2016, 21(8): 931-939.
- [4] Almutlaq ZM, Wilson DJ, Bacon SE, et al. Evaluation of monoexponential, stretched-exponential and intravoxel incoherent motion MRI diffusion models in early response monitoring to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a preliminary study

- [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2022, 56(4):1079-1088.
- [5] Uslu H, Onal T, Tosun M, et al. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for breast cancer; a comparison with molecular subtypes and histological grades[J/OL]. *Magn Reson Imaging*, 2021, 78: e35-e41 [Epub 2021 Feb 6]. DOI: 10.1016/j.mri.2021.02.005.
- [6] Nogueira L, Branão S, Matos E, et al. Application of the diffusion kurtosis model for the study of breast lesions[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(6):1197-1203.
- [7] Zhou WP, Zan XY, Hu XY, et al. Characterization of breast lesions using diffusion kurtosis model-based imaging: an initial experience[J]. *J Xray Sci Technol*, 2020, 28(1):157-169.
- [8] Iima M, Kataoka M, Sakaguchi R, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) and non-Gaussian diffusion MRI of the lactating breast[J/OL]. *EJR(open)*, 2018, 5: e24-e30 [2018 Feb 2]. DOI: 10.1016/j.ejro.2018.01.003.
- [9] 史小琼, 杨晨, 曹珊, 等. 酰胺质子转移加权成像在乳腺癌中的研究[J]. *放射学实践*, 2023, 38(6):794-797.
- [10] Zhou J, Blakeley JO, Hua J, et al. Practical data acquisition method for human brain tumor amide proton transfer (APT) imaging[J]. *Magn Reson Med*, 2008, 60(4):842-849.
- [11] Zhou J, Payen JF, Wilson DA, et al. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI[J]. *Nat Med*, 2003, 9(8):1085-1090.
- [12] Qamar S, King AD, Ai QY, et al. Amide proton transfer MRI detects early changes in nasopharyngeal carcinoma: providing a potential imaging marker for treatment response[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 276(2):505-512.
- [13] Wang HJ, Cai Q, Huang YP, et al. Amide proton transfer-weighted MRI in predicting histologic grade of bladder cancer[J]. *Radiology*, 2022, 305(1):127-134.
- [14] Nishie I, Asayama Y, Ishigami K, et al. Amide proton transfer imaging to predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(1):140-146.
- [15] Meng N, Wang X, Sun J, et al. A comparative study of the value of amide proton transfer-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging in the diagnosis and evaluation of breast cancer[J]. *Eur Radiol*, 2020, 31(3):1707-1717.
- [16] Dula AN, Dewey BE, Arlinghaus LR, et al. Optimization of 7T chemical exchange saturation transfer parameters for validation of glycosaminoglycan and amide proton transfer of fibroglandular breast tissue[J]. *Radiology*, 2015, 275(1):255-261.
- [17] Zaric O, Farr A, Poblador Rodriguez E, et al. 7T CEST MRI: a potential imaging tool for the assessment of tumor grade and cell proliferation in breast cancer[J/OL]. *Magn Reson Imaging*, 2019, 59: e77-e87 [Epub 2019 Mar 14]. DOI: 10.1016/j.mri.2019.03.004.
- [18] Klein J, Lam WW, Czarnota GJ, et al. Chemical exchange saturation transfer MRI to assess cell death in breast cancer xenografts at 7T[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(59):31490-31501.
- [19] Yang ZL, Li Y, Zhan CA, et al. Evaluation of suspicious breast lesions with diffusion kurtosis MR imaging and connection with prognostic factors[J/OL]. *Eur J Radiol*, 2021, 145: e110014 [Epub 2021 Oct 31]. DOI:10.1016/j.ejrad.2021.110014.
- [20] Mao W, Ding Y, Ding X, et al. Pathological assessment of chronic kidney disease with DWI: Is there an added value for diffusion kurtosis imaging[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021, 54(2):508-517.
- [21] Wang W, Lv S, Xun J, et al. Comparison of diffusion kurtosis imaging and dynamic contrast enhanced MRI in prediction of prognostic factors and molecular subtypes in patients with breast cancer[J/OL]. *Eur J Radiol*, 2022, 154: e110392 [Epub 2022 Jun 3]. DOI:10.1016/j.ejrad.2022.110392.
- [22] Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeO-Adjuvant Herceptin (NOAH) study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(10):856-863.
- [23] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CT-NeoBC pooled analysis[J]. *Lancet*, 2014, 384(9938):164-172.
- [24] Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging[J]. 2005, 53(6):1432-1440.
- [25] Nilsen L, Fangberget A, Geier O, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for pretreatment prediction and monitoring of treatment response of patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. *Acta Oncologica*, 2010, 49(3):354-360.
- [26] Loi L, Zimmermann F, Goerke S, et al. Relaxation-compensated CEST (chemical exchange saturation transfer) imaging in breast cancer diagnostics at 7T[J/OL]. *Eur J Radiol*, 2020, 129: e109068 [Epub 2020 May 24]. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109068.
- [27] Zhang N, Kang J, Wang H, et al. Differentiation of fibroadenomas versus malignant breast tumors utilizing three-dimensional amide proton transfer weighted magnetic resonance imaging[J/OL]. *Clin Imaging*, 2022, 81: e15-e23 [Epub 2021 Sep 25]. DOI:10.1016/j.clinimag.2021.09.002.
- [28] Kamitani T, Sagiya K, Yamasaki Y, et al. Amide proton transfer (APT) imaging of breast cancers and its correlation with biological status[J/OL]. *Clin Imaging*, 2023, 96: e38-e43 [Epub 2023 Feb 9]. DOI:10.1016/j.clinimag.2023.02.002.
- [29] Krikken E, Khlebnikov V, Zaiss M, et al. Amide chemical exchange saturation transfer at 7T: a possible biomarker for detecting early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1): e51 [Epub 2018 Jun 14]. DOI:10.1186/s13058-018-0982-2.
- [30] Zhang X, Wang D, Liu Z, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in predicting pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in patients with different molecular subtypes of breast cancer[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2020, 10(1):197-210.
- [31] Kim SY, Cho N, Choi Y, et al. Factors affecting pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: development and validation of a predictive nomogram[J]. *Radiology*, 2021, 299(2):290-300.
- [32] Zhang D, Geng X, Suo S, et al. The predictive value of DKI in

- breast cancer; does tumour subtype affect pathological response evaluations[J/OL]. Magn Reson Imaging, 2022, 85: e28-e34 [Epub 2021 Oct 16]. DOI:10.1016/j.mri.2021.10.013.
- [33] 李相生,冯瑞,王东,等.比较扩散加权成像单指数模型和扩散峰度成像模型在预测局部晚期乳腺癌新辅助化疗疗效中的价值[J].中华放射学杂志,2019,53(1):26-32.
- [34] Bedair R, Priest AN, Patterson AJ, et al. Assessment of early treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using non-mono-exponential diffusion models; a feasibility study comparing the baseline and mid-treatment MRI examinations[J]. Eur Radiol, 2017, 27(7): 2726-2736.
- [35] Surov A, Wienke A, Meyer HJ. Pretreatment apparent diffusion coefficient does not predict therapy response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J/OL]. Breast, 2020, 53: e59-e67 [Epub 2020 Jun 26]. DOI:10.1016/j.breast.2020.06.001.
- [36] 邓勋伟,黄波,汪鹏,等.多模态 MRI 联合血清 miR-125b 对乳腺癌新辅助化疗疗效的预测价值[J].放射学实践,2024,39(3): 371-376.
- [37] Chen W, Li L, Yan Z, et al. Three-dimension amide proton transfer MRI of rectal adenocarcinoma; correlation with pathologic prognostic factors and comparison with diffusion kurtosis imaging[J]. Eur Radiol, 2021, 31(5): 3286-3296.
- [38] Khlebnikov V, Geades N, Klomp DWJ, et al. Comparison of pulsed three-dimensional CEST acquisition schemes at 7 tesla: steady state versus pseudosteady state[J]. Magn Reson Med, 2017, 77(6): 2280-2287.
- [39] Windschuh I, Zaiss M, Meissner JE, et al. Correction of B1-inhomogeneities for relaxation-compensated CEST imaging at 7T[J]. NMR Biomed, 2015, 28(5): 529-537.
- [40] 陈怡,管小凤,聂燕,等.C 反应蛋白对乳腺癌新辅助化疗患者疗效评估的影响[J].岭南现代临床外科,2015,15(2):125-131.
- [41] Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein[J]. J Biol Chem, 2004, 279(47): 48487-48490.
- [42] 孙冰,宋三泰,江泽飞,等.乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的影响因素分析[J].中华肿瘤杂志,2013,35(1):38-42.

(收稿日期:2023-09-27 修回日期:2024-04-17)

欢迎订阅 2025 年《放射学实践》

《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术期刊,创刊至今已 40 周年。遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,国内各大学会、协会、组织机构通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序,《放射学实践》杂志入选中国科协发布 10 大领域《我国高质量科技期刊分级目录》业内认可的较高水平期刊。《放射学实践》杂志再次入选 2020 年版北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。

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。

本刊为中国科学引文数据库(CSCD)核心库来源期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、中国科技核心期刊、中国高质量科技期刊分级目录临床医学领域医学影像学期刊,并在中国学术期刊分区中位列 Q1 区。

主要栏目:论著、继续教育园地、专家荐稿、研究生展版、图文讲座、本刊特稿、实验研究、传染病影像学、影像技术学、外刊摘要、学术动态、请您诊断、病例报道、知名产品介绍、信息窗等。

本刊为月刊,每册 25 元,全年定价 300 元。

国内统一刊号:ISSN 1000-0313/CN 42-1208/R 邮政代号:38-122

电话:(027)69378385

E-mail:fsxsjzz@163.com 网址:http://www.fsxsj.net

编辑部地址:430199 武汉市蔡甸区中法新城同济医院专家社区别墅 C 栋