

• 综述 •

乳腺癌新辅助化疗疗效的影像学评估进展

胡从英,胡伟,赵爽,孙学进,余建群

【摘要】 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,严重威胁着女性的健康,目前已是全球发病率最高的恶性肿瘤。随着乳腺癌患者新辅助化疗的广泛应用,NAC 的疗效评估也至关重要,其疗效评估的金标准是手术病理学评估,临幊上主要是借助各种影像学检查来间接评价。本文就病理学检查、影像学检查方法及影像组学对乳腺癌新辅助化疗疗效评估的价值进行综述。

【关键词】 乳腺癌;新辅助化疗;影像学检查;疗效评估

【中图分类号】 R445.2;R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)11-1537-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.11.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



乳腺癌是全球重要的公共卫生问题,也是全球女性癌症相关死亡的主要原因。根据 2019 年全球疾病负担数据库(global burden of diseases, GBD)分析,2019 年我国女性乳腺癌发病数和死亡数分别为 36.84 万和 9.35 万,与 1990 年相比均有所增加;从 1990 年到 2019 年乳腺癌的发病率及死亡率平均每年分别上升 4.68%、2.16%^[1,2]。根据 2020 年全球癌症统计数据(GLOBOCAN 2020),乳腺癌的新发病例数已超过肺癌,成为全球最常见的癌症;在全球 230 万癌症新发病例中,乳腺癌占所有女性恶性肿瘤新发病例的 25.84%,其中中国女性乳腺癌占 18%,位居中国癌症新发病数的第四位^[3-5];乳腺癌是全球第五大癌症死亡原因,每年死亡人数为 68.5 万例,占所有女性恶性肿瘤死亡病例数的 15.56^[3]。有研究预测,到 2040 年,仅由于人口增长和老龄化,乳腺癌造成的负担预计就会增加到每年 300 多万新病例和 100 万人死亡,表明乳腺癌的疾病负担形势极其严峻^[6]。

新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)包括新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)、新辅助内分泌治疗和靶向治疗等,其中以 NAC 应用最为广泛。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024 年版)》指出,新辅助化疗的主要目的是降期手术、降期保乳和体内药敏等^[7]。Wanders 等^[8]研究表明,NAC 对中晚期乳腺癌的治疗有效率为 65.0%~95.0%。病理完全缓解(pathological complete remission, PCR)是一个强有力的预测远期预后的指标,它是指手术切除标本肿瘤原发灶无浸润性癌残留。先前研究表明^[9],

获得 PCR 的患者无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)较未完全缓解(non-pathologic complete remission, non -PCR)的患者显著提高,尤其是在三阴型和 HER2+型乳腺癌中。因此 PCR 被最广泛地用作乳腺癌 NAC 疗效评估的替代终点,也是乳腺癌患者 NAC 治疗追求的理想目标;然而只有不到 50% 的患者达到 PCR^[10]。另外,NAC 的疗效评估可以在患者体内评价肿瘤对治疗的敏感程度,并可指导临床医生及时更改治疗方案,从而改善乳腺癌患者的整体预后、提高远期生存率。因此,准确评估乳腺癌患者新辅助化疗的疗效对其个性化治疗方案的制定、更改极为重要。

乳腺癌新辅助化疗的病理学评估

乳腺癌新辅助化疗疗效的直接、有效的评估方法是病理学检查,它是乳腺癌患者疗效评估公认的“金标准”。NAC 病理学疗效评价标准参考 Miller-Payne 分级,它主要以化疗前后肿瘤细胞密度变化作为分级依据^[11]:1 级指是化疗前后肿瘤细胞密度无变化;2 级是指化疗后肿瘤细胞密度较化疗前减少<30%;3 是指化疗后肿瘤细胞密度较化疗前减少 30%~90%;4 级是指化疗后肿瘤细胞密度减少>90%;5 级是指化疗后肿瘤细胞完全消失,于镜下未见浸润性癌残留。对于乳腺癌 NAC 疗效的评估,通常将 Miller-Payne 1、2 级视为 NAC 无效,Miller-Payne 3、4、5 级视为 NAC 有效,其中 Miller-Payne 5 级为 PCR,是乳腺癌新辅助治疗的理想目标。虽然病理学检查评估乳腺癌 NAC 疗效的准确度最高,但其通常要在完成 NAC 并进行手术后才可获得,获得结果滞后,不能在新辅助化疗的过程中及时检测患者的疗效情况。若仅依靠病理学检查来评估 NAC 的疗效,则有可能出现贻误患者选择最佳治疗方案的情况,也不方便进行多次重复检

作者单位:657000 云南昭通,云南省滇东北中心医院放射科(胡从英、孙学进);610041 成都,四川大学华西医院放射科(胡从英、胡伟、赵爽、余建群)

作者简介:胡从英(1996—),女,云南昭通人,硕士,住院医师,主要从事心胸部、乳腺疾病影像诊断工作。

通讯作者:余建群,E-mail:cjr.yujianqun@vip.163.com

基金项目:四川省科技计划资助基金项目(2021YJ0236)

测^[12]。

由于病理学检查的局限性(有创、滞后、重复性差),术前主要采用 X 线、超声、MRI 及 PET/CT 等影像学检查来间接评估 NAC 的疗效反应,这些方法的评估依据主要是参考 RECIST 指南中^[11]将目标病灶均完全消失,且无新病灶出现视为完全缓解(complete response, CR);目标病灶最长直径总和较基线减少大于 30% 视为部分缓解(partial response, PR);目标病灶基线最长直径总和增加大于 20%,或出现新病灶视为疾病进展(progressive disease, PD);目标病灶最长直径总和较基线有缩小但未达 PR 标准,或有所增加但未达到 PD 标准视为疾病稳定(stable disease, SD)。其中 CR、PR 视为 NAC 有效,SD、PD 视为 NAC 无效。RECIST 标准主要依靠肿瘤直径来评估 NAC 是否有效,有部分肿瘤直径的变化情况可能并没有或不能完全反映所有的疗效反应,对于治疗效果不好和反应缓慢者不能有效区别,能否有新的手段辅以识别是医学研究者关注和进一步研究的重点。尽管如此,各种影像学传统评估方法仍是目前临床常用手段。

乳腺癌新辅助化疗的影像学评估

2022 年中国乳腺癌新辅助化疗专家共识推荐采用的主要影像学检查手段有超声、乳腺 X 线检查、乳腺磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及胸部计算机体层摄影(computed tomography, CT),通过评估乳腺癌原发灶、区域淋巴结转移情况、常见转移部位(肝、肺)等基线和新辅助化疗后的变化,从而间接评估 NAC 的疗效^[13]。因此,本文就目前临床常用的几种影像学检查方法对乳腺癌 NAC 的疗效评估价值进行综述,以了解各种影像学方法的优劣势,利于临床工作中选择。

乳腺癌 NAC 疗效的 X 线摄影评估

乳腺 X 线摄影是乳腺疾病常规和基础的检查方法,主要是基于病灶与正常组织的密度差异和/或伴有形态结构的扭曲。它具有经济、便捷的优势,较体格检查更准确地评估病灶的大小,尤其对钙化灶高度敏感,能清晰显示钙化灶的形态和分布特点,常被用于监测乳腺癌患者的 NAC 疗效反应。但有时如果肿瘤边缘不清楚,或被邻近正常组织遮蔽,则肿瘤大小的测量并不准确^[14];NAC 治疗后 X 线残留微钙化与病变范围的相关性总体上低于 MRI 强化灶^[15],并且目前对钙化灶的研究尚存争议。Yim 等^[16]研究表明,NAC 后微钙化的改变与肿瘤对 NAC 的反应有关,NAC 治疗后,MRI 分级为影像学完全缓解(radiology pathologic complete remission, rPCR)或 Miller-Payne 分级为 5

级的患者,其肿瘤钙化减少较多;而 MRI 分级为进展期或 Miller-Payne 分级为 1 级的肿瘤钙化增加较多($P < 0.001, P = 0.044$)。Weiss 等^[17]研究认为持续存在的微钙化灶有可能是病灶瘢痕或坏死组织,不一定提示肿瘤组织的存在,乳腺癌新辅助化疗后,微钙化灶的数量变化并不是评价其疗效的可靠指标。另外,Adrada 等^[18]研究认为 NAC 前后 X 线检查显示的钙化情况与肿瘤体积的缩小或 PCR 与在一定程度上并无相关性。乳腺 X 线检查也易出现过度诊断和过度治疗,而且存在放射性损伤,不适用于 NAC 每个周期的密切随访^[19],并且不能提供更多关于腋窝淋巴结的信息^[20]。因此,乳腺常规 X 线检查对 NAC 疗效评价的价值有一定限度。

数字乳腺断层融合成像技术(digital breast tomosynthesis, DBT)通过多个 X 线断层摄影减小了腺体对病灶的遮盖,对致密型腺体的非钙化性病灶的评估价值更高,较常规 X 线检查能够提高乳腺病灶的显示^[21]。DBT 通过观察残留肿瘤的形态失常、边界不规则、微钙化的变化等表现来评估 NAC 前后病灶的变化情况,判断其疗效,但目前关于 DBT 对乳腺癌 NAC 疗效评估价值的报道甚少,其价值还需进一步探讨。

对比增强乳腺 X 线摄影(contrast enhanced mammography, CEM)通过一次摄影可获得低能图像及减影图像,是一种相对较新的乳腺成像技术。CEM 与 MRI 诊断效能相似,不但可以显示病灶的形态信息,还可以评价肿瘤新血管形成情况^[22]。已有报道显示^[23],在乳腺癌的诊断及疗效评估方面,CEM 的准确性与 MRI 相当,甚至优于 MRI,但价格比 MRI 更低。最近一篇包括 24 项研究的 Meta 分析表明,CEM 与 DCE-MRI 具有同等的特异度,但 CEM 具有更高的敏感度,在乳腺癌 NAC 的疗效评价中有更广阔前景^[24]。在 CEM 图像上目标病灶缩小或目标病灶区域没有强化视为 NAC 有效或完全缓解。CEM 也有它的局限性,如 CEM 使用的碘对比剂有可能导致过敏反应(如头痛、恶心等),发生率高于 MRI 使用的钆对比剂,碘对比剂过敏者不能接受 CEM 检查,CEM 对乳腺癌 NAC 的评价效能还需进一步研究证实。

乳腺癌 NAC 疗效的超声评估

乳腺癌 NAC 的超声评估手段,包括常规超声、超声造影(contrast enhanced ultrasound, CEU)和超声弹性成像.ultrasound elastography, UE)。超声检查具有无放射性、操作简单、可短时间反复多次检查、价格实惠等优点,是目前国内最常用的乳腺检查手段。黄泽君等^[25]研究表明,彩色多普勒超声评价乳腺癌

NAC 疗效的敏感度为 76.40%、特异度为 66.60%、阳性预测值为 86.67%、阴性预测值为 50%，相比乳腺 X 线摄影或体格检查，超声评估 NAC 后肿瘤的大小更准确，但均显著低于 MRI 与超声弹性成像。另外，超声还能准确地测量腋窝淋巴结对 NAC 的反应^[26]。

乳腺 CEU 是一种经血管注入超声对比剂的检查技术，在准确观察病灶大小的同时，还能观察病灶的血流灌注情况^[27]；乳腺癌化疗过程中形态学的改变往往迟于肿瘤血管的变化，所以 CEU 在乳腺癌 NAC 疗效评价方面具有独特的优势。CEU 是预测局部晚期乳腺癌患者 NAC 疗效的潜在工具(AUC 为 0.748)，肿瘤分子分型是 NAC 疗效好坏的主要预测因子，当 CEU 参数结合肿瘤分子分型后，AUC 可达 0.841^[27]。与传统彩色多普勒超声相比，CEU 的评估价值较高、与 MRI 价值相当，但 CEU 较 MRI 更经济、实惠。因此，CEU 有望成为乳腺癌 NAC 疗效评价中较 MRI 更好的评估手段。

乳腺超声弹性成像是一种反应组织硬度的检查方法^[28]，它包括应变弹性成像、剪切波弹性成像等，是近年来广泛应用于反应乳腺癌 NAC 疗效的一种检测手段。有研究^[29]表明，乳腺癌行 NAC 6 个周期后病灶硬度的减低是超声评价其 PCR 的良好预测指标；Chang 等^[30]研究报道了肿瘤硬度与乳腺癌的 IHC 亚型之间的相关性，表明三阴型(TN：ER-、PR-、HER2-)肿瘤的平均弹性值最高，显著高于 ER+ 亚型肿瘤，而 HER2+ 肿瘤的平均弹性值高于 ER+ 肿瘤，但低于 TN 肿瘤。Fernandes 等^[31]研究表明，应变弹性成像技术可以预测局部晚期乳腺癌在 NAC 治疗 2 个周期后的反应，具有很高的敏感度和特异度，使其有可能用于积极监测肿瘤对化疗的反应。黄泽君等^[25]研究显示，UE 评价 NAC 疗效的特异度为 83.3%，敏感度为 88.2%，增强磁共振检查评价 NAC 的特异度为 83.3%，敏感度为 94.1%；与病理反应评价标准比较，UE 的结果优于彩色多普勒超声，但略次于 MRI；UE 与 MRI 两种检查方法评估 NAC 疗效具有中等一致性(Kappa 值分别为 0.77、0.68)，表明 UE 能较好地评估反映 NAC 的疗效。Singh 等^[32]研究结果表明，UE 对乳腺癌 NAC 治疗 2 个周期后平均弹性变化的敏感度为 76.9%，特异度为 80%，阴性预测值为 80.1%；与无反应者相比，有反应者在 NAC 治疗 2 个周期后的平均硬度变化更大；因此，研究认为 UE 可用于预测乳腺癌 NAC 治疗 2 个周期后的疗效。

乳腺癌 NAC 疗效常用的评价手段是乳腺超声检查，但其检查的准确性具有操作者依赖性，对钙化不敏感且在边界不清病灶中评价困难。CEU 及 UE 在评估乳腺癌新辅助化疗疗效方面与病理学检查结果具有

较高的一致性^[33]，但两者作为较新的超声技术，发展尚未成熟，目前并未在临床中普遍使用。

乳腺 X 线摄影、乳腺超声检查对 NAC 的疗效评价均依赖于肿瘤大小的宏观变化，这些变化相对延迟，而且与病理反应有一定差异。由于 NAC 引起血管生成反应在肿瘤缩小之前发生，反映肿瘤血管和代谢改变的方法更能及时反映乳腺癌灶的功能状态，从而及时反映 NAC 疗效。因此，动态增强磁共振成像(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)、扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopic imaging, MRS)、酰胺质子转移加权(amide proton transfer weighted, APTw)和核素成像等功能成像技术被更多地应用于临床。

乳腺癌 NAC 疗效的磁共振评估

MRI 软组织分辨率高，且具有多参数、多序列、多方位及功能成像等优势，不但可以多角度、多方位显示肿瘤的情况，还可以显示胸壁的浸润情况及腋窝、胸骨旁淋巴结的情况。许多 MRI 序列，如 T₂WI、DWI 和 DCE-MRI，已被提出用来评估乳腺癌患者 NAC 的疗效^[34]，其中 DCE-MRI 和 DWI 是最常用的两种检查方法。目前，MRI 因其独特的优势已成为乳腺癌 NAC 疗效评估的常规影像学检查方法^[35,36]，其预测乳腺癌 NAC 后 PCR 的准确率为 47%~73%，对检出残余病灶的准确度为 71%~100%^[37]。与超声、乳腺 X 线检查相比，MRI 评价残余病灶的准确性更高，特别是对肿瘤大小的评估、疗效评估与病理检查的一致性更好^[38,39]。DCE-MRI、DWI 以及 MRS 可实现对肿瘤的形态学、血流动力学及组织功能代谢改变等多方面的评价，因此，MRI 已被许多研究者认定为评估乳腺癌 NAC 疗效的最佳影像学检查方法^[40]。

DCE-MRI 是乳腺癌 MRI 检查的基础^[41]，通过注射一次对比剂即可获得一系列连续磁共振图像，可清晰显示肿瘤的浸润情况及邻近器官的侵犯情况，能提供直观的肿瘤学特征，并能准确测量肿瘤大小变化以及观察肿瘤强化程度的变化。而化疗药物大多是通过破坏肿瘤血管、阻止新生血管的形成，使肿瘤细胞缺血、坏死，从而达到治疗目的，病灶在 DCE 图像上表现为病灶的缩小和(或)强化的减低，因此 DCE-MRI 可以评估肿瘤的化疗反应^[42]。Takayo 等^[43]研究表明，DCE-MRI 对乳腺癌对 NAC 的疗效评价准确性高达 88.7%；黄泽君等^[25]研究结果显示 DCE-MRI 对乳腺癌 NAC 疗效评价的阳性预测值、阴性预测值、敏感度及特异度均较高(94.1%、83.0%、94.1%、83.3%)。因此，DCE-MRI 被认为是预测乳腺癌 NAC 疗效最灵敏

的方法，并有研究支持 DCE-MRI 作为评估及预测 NAC 疗效的首选检查方法^[44]。

DWI 通过表观扩散系数(ADC)来反映组织内水分子的扩散程度。DWI 及 ADC 对化疗药物引起的细胞微环境的变化高度敏感, 有研究表明化疗后 ADC 值的变化通常早于肿瘤体积的变化^[45]。Pereira 等^[46]研究表明第一周期 NAC 后 ADC 值的变化有助于预测患者的化疗反应, ADC 改变率高的组预后明显好于改变率低的组, 可依据 ADC 值的变化情况来指导临床、及时调整化疗药物方案。目前, DWI 已被证实可用于早期评估乳腺癌病灶的化疗反应^[47]; DWI 具有快速、无创、不使用对比剂等特点, 在评估残余病灶方面, DWI 的特异性、准确性、阳性病灶预测率、阴性病灶预测率均高于 DCE-MRI^[48]。但是, 对于非肿块强化的病变 ADC 值测量易产生误差, 其 NAC 疗效评估具有较大的挑战性^[49]。另外, DWI 存在易受呼吸运动干扰、容易产生伪影、空间分辨率较低的局限性。

体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)扩散加权成像通过扫描一系列 b 值将扩散效应与血液灌注效应区分开来, 可以更好地反映水分子扩散特征、评估新血管生成以及监测化疗或放射治疗的疗效^[50]。Almutlaq 等^[51]研究表明 IVIM 的衍生参数 f 值(灌注分数)和 fxDp(反映微血管血流情况)能够预测乳腺癌患者一个周期 NAC 的疗效。但目前其最佳 b 值尚存在争议, IVIM 可重复性较 DWI 差, 在乳腺癌 NAC 疗效评估中的应用较少, 需要多中心大量的样本进一步研究。

DCE-MRI 与 DWI 两者联合可更准确地评价乳腺癌 NAC 的疗效, 以及显著提高乳腺癌残留病灶诊断的准确性^[48,52]。但 MRI 也有一些局限性^[22]: ①即使 MRI 在乳腺癌 NAC 疗效评价中应用较为广泛, 但相对病理结果来说, MRI 仍然存在高估的可能性; ②MRI 对 NAC 疗效评估的准确性与乳腺癌的分子分型有关, MRI 对 ER 阳性肿瘤 NAC 疗效评估的准确率较 HER2 阳性及 TN 乳腺癌更低; ③反复多次的 MRI 增强检查会出现脑内钆沉积现象。另外, Mattingly 等^[26]研究表明, 治疗后的乳腺 MRI 不能较准确地预测腋窝淋巴结肿瘤的残留, 因此在依据 MRI 腋窝淋巴结情况来改变治疗计划时应该谨慎。

MRS 是一种能无创性观察活体组织代谢及生物变化的技术, 可用于测量组织化学特性, 乳腺 MRS 最常用的是氢质子 MRS(¹H-MRS)。在体内, 磷脂代谢为各种氨基醇, 比如胆碱类代谢物, 因此用¹H-MRS 观察乳腺癌的特征性代谢物是胆碱复合物^[53]。Bolan 等^[54]研究显示, NAC 有效的患者往往在治疗早期就可显示胆碱复合物水平下降, 因此¹H-MRS 可以作为

接受 NAC 的患者的早期反应指标。Winfield 等^[55]研究发现, 在评估 NAC 疗效方面, 通过 MRS 测定的体内总胆碱代谢产物(Tcho)的浓度变化比肿瘤大小的变化更敏感。MRS 在临床上的应用仍存在争议, 因为其具有两点局限性: 一是由于部分体积平均效应, MRS 对小病灶(<1 cm)的价值有限, 二是 MRS 受患者运动的影响, 其 Tcho 检测敏感度降低。

灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)是一种能体现病灶中的血管分布及血流情况的方法, 它通过测量一些血流动力学参数(如局部血容量、血流量、平均通过时间以及达峰时间等, 来无创地评价组织的血流灌注状态^[56])。Osullivan 等^[57]研究表明 PWI 可以早期评估 NAC 的疗效, 因其能够精准追踪 NAC 后病灶血流灌注的变化情况, 而且这种变化早于肿瘤体积变化。目前, PWI 在临幊上应用最多的是神经系统领域, 如缺血性疾病、脑肿瘤的诊断等。但 PWI 在乳腺疾病方面还未得到广泛应用, 在其评估乳腺癌 NAC 疗效方面的报道较少^[58], 因此 PWI 在乳腺癌 NAC 疗效评估中的价值有待进一步研究。

化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)磁共振成像是一种分子成像方法, 它通过检测大分子蛋白和脂类中的脂肪族质子由近距离磁化传递所产生的核奥氏增强效应(nuclear overhauser effect, NOE)^[59], 探测水上的质子与内源生物分子或外源物质之间的饱和转移, 可反映微环境 PH 值变化, 现已用于检测缺血^[60]、癌症^[61]等所致代谢变化。酰胺质子转移加权(amide proton transfer weighted, APTw)成像是 CEST 成像的一种, 其通过探测自由水信号的衰减, 间接获取内源性游离蛋白质和多肽的分布水平, 从而反映组织的生理病理信息^[61]; APTw 成像的信号强度反映了肿瘤细胞增殖过程中细胞异常蛋白质合成和过表达^[62]。APTw-CEST-MRI 已被用于肿瘤诊断和治疗评估, 主要用于脑肿瘤研究^[63,64], 目前 APTw-CEST-MRI 也被开发用于乳腺癌研究^[65-67]。Krikken 等^[65]定量测定 9 例乳腺癌患者的 10 个肿瘤病灶在第一个 NAC 周期之前和之后肿瘤中 APTw 信号, 10 个病灶中有 6 个病灶在 NAC 治疗前、后 APTw 信号差异有统计学意义($P < 0.05$)。Zhang 等^[68]研究发现 APTw 信号强度降低, 是因为 NAC 降低了酰胺质子交换率, 而不是治疗引起的肿瘤酸中毒的改变。Dula 等^[69]研究结果表明, APTw 信号强度的变化可能在宏观形态变化之前预测治疗反应; 采用 7.0T MRI 可提高 APTw 成像对治疗反应的敏感性^[67]。因此, APTw CEST 磁共振成像可以用来评估乳腺癌患者 NAC 的早期疗效^[65,69]。

乳腺癌 NAC 疗效的 PET/CT 评估

正电子发射断层扫描/计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)是一种可以将解剖图像和功能图像进行融合,可以同时观察形态学表现和功能状态的分子影像学检查方法。通过肿瘤细胞摄取示踪剂如¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸Fluoro-deoxy-glucose,¹⁸F-FDG)等将肿瘤病灶可视化,进而可以预测乳腺癌 NAC 的反应^[70]。近期一篇包括 1630 名患者的 21 项研究的 Meta 分析表明,使用¹⁸F-FDG PET 或 PET/CT 来评估 NAC 的反应用于乳腺癌患者的疾病复发和生存具有显著的预测价值,并可能允许进行风险分层、有助于做出正确临床决策并指导合理的治疗^[55,71]。在一项关于 PET/CT 的 Meta 分析中表明,原发乳腺癌在新辅助化疗 1~2 个周期后通过观察¹⁸F-FDG 的摄取变化,即可预测乳腺癌的病理学反应^[72]。

乳腺癌 NAC 疗效的 PET/MRI 评估

正电子发射断层扫描/磁共振成像(positron emission tomography /magnetic resonance imaging, PET/MRI)和 PCT/CT 类似,是一种定量混合成像技术,它将来自 PET 的代谢和功能数据与来自 MRI 的解剖细节和功能灌注信息相结合,提高了乳腺癌 NAC 疗效预测的敏感性和特异性^[73],并且可以早期预测乳腺癌 NAC 的疗效^[74]。

由于 PET/CT 、PET/MRI 检查费用昂贵,限制两者在临床乳腺癌 NAC 疗效评估中的广泛应用。目前尚未见大规模的对比 PET/CT 与 PET/MRI 对乳腺癌 NAC 疗效预测价值的报道,两者价值有待进一步探讨。

乳腺癌新辅助化疗的影像组学评估

影像组学是在 2012 年由荷兰研究人员首次提出的,它是一种可提取肿瘤组织特征信息的非侵入式方法,能高通量提取和分析成像数据中的定量特征,同时能够深度挖掘肿瘤影像的异质特征^[75]。因此,影像组学可以提供有价值的诊断、预后或预测信息,并可探索和利用这些信息来源来开发诊断、预测或预后的影像组学模型,来指导临床决策^[76]。目前,影像组学图像的主要获取方式有超声、CT、MRI 和 PET 等。对于乳腺癌 NAC 疗效的评估,常用的影像学检查方式是超声与 MRI。因此,本文简要综述了超声与 MRI 影像组学对乳腺癌 NAC 疗效的评估价值。

目前超声影像组学对乳腺癌 NAC 的评价疗效研究还在摸索阶段,相关研究较少,更多的影像组学研究

是探讨 MRI 影像组学对乳腺癌 NAC 疗效的评估。俞飞虹等^[77]研究基于 NAC 前和第二疗程后的超声图像构建的深度学习影像组学模型,能够在治疗早期对乳腺癌患者 NAC 的疗效进行个体化预测,对 NAC 反应差的患者可及时调整治疗方案。众多 MRI 影像组学研究证明,它能在形态学改变之前准确预测乳腺癌 NAC 后的病理完全反应(PCR),减少患者不必要的诊疗负担^[53]。王浩天等^[78]研究表明基于 DCE-MRI 技术的乳腺 MRI 影像组学不仅能根据化疗前、中单独的图像进行横向预测乳腺癌 NAC 疗效,还能将多次图像串联进行纵向预测。先前研究表明,基于基线 ADC 图的影像组学模型对肿块型乳腺癌 NAC 疗效具有较好的预测效能(AUC=0.85)^[79]。一项前瞻性研究发现,PCR 组基线 MRI 与第 1 个 NAC 治疗周期后的 ADC 值增加百分比可以作为治疗反应的早期预测指标^[46]。另外,多序列 MRI 影像组学较单序列 MRI 影像组学对于各类型乳腺癌 NAC 疗效评估均具有更高的效能^[78],这与最近发表的一篇 Meta 分析^[80]结果一致。Liu 等^[81]建立了一个多中心、多参数 MRI 影像组学模型,该研究纳入了四个不同中心的 586 例 NAC 患者的 T₂WI、DWI 及 DCE 序列的影像组学特征和临床病理信息,与单独的临床模型和影像组学模型相比,联合多序列 MRI 影像组学特征和临床信息的联合模型提高了预测的准确性。Herrero Vicent 等^[82]在 Liu 等^[81]研究的基础上纳入 MRI 灌注参数,结果表明 MRI 灌注参数、影像组学特征以及临床信息三者结合预测 PCR 的准确率高。将多序列、多参数的 MRI 组学特征与临床信息的结合,有望建立更加完善的预测模型,提高对乳腺癌 NAC 疗效的预测能力。

综上,乳腺癌发病率位居女性恶性肿瘤首位,严重威胁着女性的健康,是全球重要的经济负担。NAC 在乳腺癌的治疗中扮演着重要角色,因此其疗效评估也至关重要,决定着患者治疗方案的制定、调整,与患者预后高度相关。目前,NAC 疗效的评估主要是借助各种影像学检查来间接评价,虽然各种方法对乳腺癌 NAC 的价值不容忽视,但也有各自的不足与缺陷。到目前为止,还没有一种方法能及时、准确、有效地评估 NAC 的疗效,通常是几种影像学检查相互补充,进行全面、客观的评价,从而为乳腺癌患者提供个体化、精准化治疗方案。未来多模态、多参数的影像技术及影像组学等在评估乳腺癌 NAC 领域有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] 于洗河,张景茹,降海蕊,等.中国女性 1990—2019 年宫颈癌和乳腺癌疾病负担分析[J].中国公共卫生,2022,38(5):534-538.
- [2] 张蒙,崔永春,王春平,等.1990-2019 年中国女性乳腺癌疾病负担

- 及其危险因素变化趋势分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(7): 456-462.
- [3] 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.
- [4] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [5] 倪婧. 基于全球癌症数据分析——中国癌谱发生变化为制定我国癌症早筛和早诊策略提供依据 [J]. 中华医学信息导报, 2021, 36(7): 16.
- [6] Arnold M, Morgan E, Rumgay H, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040 [J]. Breast, 2022, 66: 15-23.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版) [J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(12): 1092-1187.
- [8] Wanders JOP, Holland K, Karssemeijer N, et al. The effect of volumetric breast density on the risk of screen-detected and interval breast cancers: A cohort study [J]. Breast Cancer Res, 2017, 19(1): 67.
- [9] Spring LM, Fell G, Arfe A, 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(12): 2838-2848.
- [10] Crivelli P, Ledda RE, Parascandolo N, et al. A new challenge for radiologists: Radiomics in breast cancer [J]. BioMed Res Int, 2018; 1-10.
- [11] Schwartz LH, Litiere S, De Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee [J]. Eur J Cancer, 2016, 62: 132-137.
- [12] 赵倩颖, 纪晓惠, 石可心. 超声造影及弹性成像评估乳腺癌新辅助化疗效果的研究进展 [J]. 中华超声影像学杂志, 2021, 30(3): 272-276.
- [13] 邵志敏, 吴炅, 江泽飞, 等. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2022年版) [J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(1): 80-89.
- [14] Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging neoadjuvant therapy response in breast cancer [J]. Radiology, 2017, 285(2): 358-375.
- [15] Kim YS, Chang JM, Moon HG, et al. Residual mammographic microcalcifications and enhancing lesions on MRI after neoadjuvant systemic chemotherapy for locally advanced breast cancer: correlation with histopathologic residual tumor size [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(4): 1135-1142.
- [16] Yim H, Ha T, Kang DK, et al. Change in microcalcifications on mammography after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: correlation with tumor response grade and comparison with lesion extent [J]. Acta Radiol, 2019, 60(2): 131-139.
- [17] Weiss A, Lee KC, Romero Y, et al. Calcifications on mammogram do not correlate with tumor size after neoadjuvant chemotherapy [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(10): 3310-3316.
- [18] Adrada BE, Huo L, Lane DL, et al. Histopathologic correlation of residual mammographic microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(4): 1111-1117.
- [19] Prasad V, Lenzer J, Newman DH. Why cancer screening has never been shown to "save lives"—and what we can do about it [J]. BMJ, 2016, 352: h6080.
- [20] Wang H, Mao X. Evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 2423-2433.
- [21] Park J, Chae EY, Cha JH, et al. Comparison of mammography, digital breast tomosynthesis, automated breast ultrasound, magnetic resonance imaging in evaluation of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy [J]. Eur J Radiol, 2018, 108: 261-268.
- [22] Patel BK, Hilal T, Covington M, et al. Contrast-enhanced spectral mammography is comparable to MRI in the assessment of residual breast cancer following neoadjuvant systemic therapy [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(5): 1350-1356.
- [23] Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, et al. Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 146(2): 371-381.
- [24] Tang S, Xiang C, Yang Q. The diagnostic performance of CESM and CE-MRI in evaluating the pathological response to neoadjuvant therapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Br J Radiol, 2020, 93(1112): 20200301.
- [25] 黄泽君, 杨正春, 李芳, 等. 超声弹性成像与磁共振对T1~2N1~2M0 乳腺癌新辅助化疗疗效评估的对比研究 [J]. 重庆医学, 2018, 47(7): 899-901.
- [26] Mattingly AE, Mooney B, Lin HY, et al. Magnetic resonance imaging for axillary breast cancer metastasis in the neoadjuvant setting: A prospective study [J]. Clin Breast Cancer, 2017, 17(3): 180-187.
- [27] Huang Y, Le J, Miao A, et al. Prediction of treatment responses to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using contrast-enhanced ultrasound [J]. Gland Surg, 2021, 10(4): 1280-1290.
- [28] Denis M, Gregory A, Bayat M, et al. Correlating tumor stiffness with immunohistochemical subtypes of breast cancers: prognostic value of comb-push ultrasound shear elastography for differentiating luminal subtypes [J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0165003.
- [29] Evans A, Whelehan P, Thompson A, et al. Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer comparing interim ultrasound, shear wave elastography and MRI [J]. Ultrasound Med, 2018, 39(4): 422-431.
- [30] Chang JM, Park IA, Lee SH, et al. Stiffness of tumours measured by shear-wave elastography correlated with subtypes of breast cancer [J]. Eur Radiol, 2013, 23(9): 2450-2458.
- [31] Fernandes J, Sannachi L, Tran WT, et al. Monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy using ultrasound strain elastography [J]. Transl Oncol, 2019, 12(9): 1177-1184.
- [32] Singh T, Kumar N, Sandhu M, et al. Predicting response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer after the second cycle of chemotherapy using shear-wave elastography: a preliminary evaluation [J]. Ultrasound Q, 2021, 37(1): 16-22.
- [33] 周艳珂, 李潜, 田婧, 等. 超声造影及弹性成像技术在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的应用价值 [J]. 癌症进展, 2021, 19(23): 2413-2416.
- [34] 杨真露, 李嫣, 詹晨奥, 等. RSNA2020 乳腺影像学 [J]. 放射学实践, 2021, 36(3): 307-310.
- [35] 季宇, 赵瑞, 路红, 等. MRI 评估乳腺癌新辅助治疗疗效 [J]. 中华

- 放射学杂志,2021,55(10):1108-1112.
- [36] Mcanena P, Moloney BM, Browne R, et al. A radiomic model to classify response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. BMC Med Imaging, 2022, 22(1):225.
- [37] Lobbes MB, Prevost R, Smidt M, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A systematic review [J]. Insights Imaging, 2013, 4(2):163-175.
- [38] Taydas O, Durhan G, Akpinar MG, et al. Comparison of MRI and US in tumor size evaluation of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy [J]. Eur J Breast Health, 2019, 15(2): 119-124.
- [39] 李才茂, 仲守泰, 张宝亮. 超声、MRI 及病理在评价乳腺癌新辅助化疗疗效中的应用 [M]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022; 83-86.
- [40] Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, et al. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2015, 15:662.
- [41] Marino MA, Helbich T, Baltzer P, et al. Multiparametric MRI of the breast: A review [J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47(2): 301-315.
- [42] Kostopoulos SA, Vassou KG, Lavdas EN, et al. Computer-based automated estimation of breast vascularity and correlation with breast cancer in DCE-MRI images [J]. Magn Reson Imaging, 2017, 35:39-45.
- [43] Fukuda T, Horii R, Gomi N, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for predicting pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: association with breast cancer subtype [J]. Springerplus, 2016, 5:152.
- [44] Hall FM. MR imaging for the prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy [J]. Radiology, 2013, 266(1):367.
- [45] Minarikova L, Bogner W, Pinker K, et al. Investigating the prediction value of multiparametric magnetic resonance imaging at 3T in response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Eur Radiol, 2017, 27(5):1901-1911.
- [46] Pereira NP, Curi C, Osório CABT, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of patients with breast cancer following neoadjuvant chemotherapy provides early prediction of pathological response-A prospective study [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):16372.
- [47] Belli P, Bufo E, Buccheri C, et al. Role of DWI assessing nodal involvement and response to neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(4):695-705.
- [48] Hahn SY, Ko EY, Han BK, et al. Role of diffusion-weighted imaging as an adjunct to contrast-enhanced breast MRI in evaluating residual breast cancer following neoadjuvant chemotherapy [J]. Eur J Radiol, 2014, 83(2):283-288.
- [49] Kawamura M, Satake H, Ishigaki S, et al. Early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer using MRI [J]. Nagoya J Med Sci, 2011, 73(3-4):147-156.
- [50] Liang J, Zeng S, Li Z, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging for quantitative differentiation of breast tumors: A meta-analysis [J]. Front Oncol, 2020, 10:585486.
- [51] 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.
- [52] Zhang J, Huang Y, Chen J, et al. Potential of combination of DCE-MRI and DWI with serum CA125 and CA199 in evaluating effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1):284.
- [53] 基于 MRI 的影像组学和深度学习在乳腺癌新辅助化疗中的研究进展 [J]. 临床放射学杂志, 2023, 42(8):1364-1367.
- [54] Bolan PJ. Magnetic resonance spectroscopy of the breast: current status [J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2013, 21(3):625-639.
- [55] Winfield JM, Payne GS, Weller A, et al. DCE-MRI, DW-MRI, and MRS in cancer: Challenges and advantages of implementing qualitative and quantitative multi-parametric imaging in the clinic [J]. Top Magn Reson Imaging, 2016, 25(5):245-254.
- [56] Ronca R, Benkheil M, Mitola S, et al. Tumor angiogenesis revisited: regulators and clinical implications [J]. Med Res Rev, 2017, 37(6):1231-1274.
- [57] Osullivan TD, Leproux A, Chen JH, et al. Optical imaging correlates with magnetic resonance imaging breast density and reveals composition changes during neoadjuvant chemotherapy [J]. Breast Cancer Res, 2013, 15(1):R14.
- [58] Mishima M, Toh U, Iwakuma N, et al. Evaluation of contrast Sonazoid-enhanced ultrasonography for the detection of hepatic metastases in breast cancer [J]. Breast Cancer, 2016, 23(2):231-241.
- [59] Zhou Y, Bie C, Van Zijl PCM, et al. The relayed nuclear Overhauser effect in magnetization transfer and chemical exchange saturation transfer MRI [J]. NMR Biomed, 2023, 36(6):e4778.
- [60] Zhang L, Xu C, Li Z, et al. Chemical exchange saturation transfer (CEST) magnetic resonance imaging (MRI) quantification of transient ischemia using a combination method of 5-pool Lorentzian fitting and inverse Z-spectrum analysis [J]. Quant Imaging Med Surg, 2023, 13(3):1860-1873.
- [61] Zhou Y, Van Zijl PCM, Xu X, et al. Magnetic resonance imaging of glycogen using its magnetic coupling with water [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(6):3144-3149.
- [62] 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.
- [63] Zhou J, Heo HY, Knutsson L, et al. APT-weighted MRI: Techniques, current neuro applications, and challenging issues [J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 50(2):347-364.
- [64] Jones KM, Pollard AC, Pagel MD. Clinical applications of chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI [J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47(1):11-27.
- [65] 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]. Breast Cancer Res, 2018, 20(1):51.
- [66] Zimmermann F, Korzowski A, Breitling J, et al. A novel normalization for amide proton transfer CEST MRI to correct for fat signal-induced artifacts: application to human breast cancer imaging

- [J]. Magn Reson Med, 2020, 83(3): 920-934.
- [67] Loi L, Zimmermann F, Goerke S, et al. Relaxation-compensated CEST (chemical exchange saturation transfer) imaging in breast cancer diagnostics at 7T[J]. Eur J Radiol, 2020, 129: 109068.
- [68] Zhang S, Rauch GM, Adrada BE, et al. Assessment of early response to neoadjuvant systemic therapy in triple-negative breast cancer using amide proton transfer-weighted chemical exchange saturation transfer MRI: A pilot study[J]. Radiol Imaging Cancer, 2021, 3(5): e200155.
- [69] Dula AN, Arlinghaus LR, Dortch RD, et al. Amide proton transfer imaging of the breast at 3T: establishing reproducibility and possible feasibility assessing chemotherapy response[J]. Magn Reson Med, 2013, 70(1): 216-224.
- [70] Paydar K, Seraj SM, Zadeh MZ, et al. The evolving role of FDG-PET/CT in the diagnosis, staging, and treatment of breast cancer [J]. Mol Imaging Biol, 2019, 21(1): 1-10.
- [71] Han S, Choi JY. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET and PET/CT for assessment of treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1): 119.
- [72] Mghanga FP, Lan X, Bakari KH, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis[J]. Clin Breast Cancer, 2013, 13(4): 271-279.
- [73] Cho N, Im SA, Cheon GJ, et al. Integrated ¹⁸F-FDG PET/MRI in breast cancer: early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(3): 328-339.
- [74] Fowler AM, Strigel RM. Clinical advances in PET-MRI for breast cancer[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(1): e32-e43.
- [75] Lee SH, Park H, Ko ES. Radiomics in breast imaging from techniques to clinical applications: A review[J]. Korean J Radiol, 2020, 21(7): 779-792.
- [76] Panth KM, Leijenaar RT, Carvalho S, et al. Is there a causal relationship between genetic changes and radiomics-based image features? An in vivo preclinical experiment with doxycycline inducible GADD34 tumor cells[J]. Radiother Oncol, 2015, 116(3): 462-466.
- [77] 俞飞虹, 张琰琰, 缪殊妹, 等. 基于超声的深度学习影像组学模型早期预测乳腺癌新辅助化疗效果的研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2023, 32(7): 614-620.
- [78] 王浩天, 于韬, 徐姝. MRI 影像组学在乳腺癌新辅助化疗中应用的研究进展[J]. 中国临床医学影像杂志, 2023, 34(12): 892-896.
- [79] 余雅丽, 王晓, 查小明, 等. 基线 ADC 图全容积 ROI 影像组学模型预测肿块样乳腺癌新辅助化疗后获得病理完全缓解的价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(8): 987-994.
- [80] Liang X, Yu X, Gao T. Machine learning with magnetic resonance imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Radiol, 2022, 150: 110247.
- [81] Liu Z, Li Z, Qu J, 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(12): 3538-3547.
- [82] Herrero Vicent C, Tudela X, Moreno Ruiz P, et al. Machine learning models and multiparametric magnetic resonance imaging for the prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(14): 3508.

(收稿日期:2023-10-28 修回日期:2024-03-15)