

影像学对乳腺癌新辅助化疗疗效评价的研究进展

常艺雪¹, 温生宝^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月1日; 录用日期: 2022年6月24日; 发布日期: 2022年7月4日

摘要

在2020年的全球肿瘤流行病学统计数据(GLOBOCAN)报告中, 女性乳腺癌已经超过肺癌, 成为最常见的诊断癌症。研究表明, 乳腺癌新辅助化疗(Neoadjuvant chemotherapy, NAC)可有效增加外科手术乳腺的保存率, 提高病变的控制率和综合生存率, 而对于评价乳腺癌新辅助化疗疗效, 影像学在其中起了重要作用。本文主要阐述不同影像技术对于乳腺癌新辅助化疗后疗效评价的现状 & 进展作一综述。

关键词

乳腺癌, 新辅助化疗, X线, 超声, CT, MRI, PER/CT

Advances in Imaging Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer

Yixue Chang¹, Shengbao Wen^{2*}

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 1st, 2022; accepted: Jun. 24th, 2022; published: Jul. 4th, 2022

Abstract

In the 2020 Global Cancer Epidemic Statistics (GLOBOCAN) report, female breast cancer has ex-
*通讯作者。

ceeded lung cancer and become the most common diagnostic cancer. Studies have shown that neoadjuvant chemotherapy (NAC) for breast cancer can effectively increase the survival rate of surgical breast, improve the control rate of lesions and the overall survival rate, and imaging plays an important role in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. This article reviews the current status and progress of different imaging techniques in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer.

Keywords

Breast Cancer, NAC, X-Ray, Ultrasound, CT, MRI, PET/CT

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在 2020 年的全球肿瘤流行病学统计数据(GLOBOCAN)报告中[1], 女性乳腺癌已经超过肺癌, 成为最常见的诊断癌症。近年来, 新辅助化疗对局部晚期和不能手术的乳腺癌具有重要的临床价值, 可用于增加患者的乳腺的保存率, 提高病变的控制率和综合生存率[2]。乳腺癌的分型不同, 新辅助化疗选择的方案也不同, 影像学评价新辅助化疗的疗效在临床工作和基础研究中具有重要意义。实体瘤的疗效评估标准(RECIST)基于 Therasse 等人[3]描述的肿瘤一维测量, 在 2009 年对该方法进行了修改, 并成为临床试验中评估患者对实体瘤反应的标准方法, 并出版 RECIST1.1, 意在评估实体瘤新癌症治疗的疗效和活性[4]。RECIST1.1 也是基于肿瘤负荷的解剖成像技术评估疗效, 在 RECIST1.0 的标准下主要是修改了以下几个方面: 判断疗效的可测量目标靶病灶从最多 10 个改为 5 个, 每个器官从 5 个改为 2 个; 长径 $< 10\text{ mm}$ 认为是正常解剖的淋巴结, 不被记录和随诊。若 CT 扫描淋巴结短径 $\geq 15\text{ mm}$ 可作为有病理意义可测量的靶病灶, 包括在疗效评估的目标病灶的总数目中, 淋巴结缩小至 $< 10\text{ mm}$ 可认为正常的淋巴结, 短径 $\geq 10\text{ mm}$ 和 $< 15\text{ mm}$ 淋巴结作为有病理意义不可测量非靶病灶; 重新明确进展的定义, 不仅是原靶病灶长径总和增加 20%, 还包括了绝对数增大 5 mm, 进一步细化和明确非靶病灶的进展; 推荐新的更合适的解剖成像技术影像学, 从肿瘤解剖体积测量评估到既有解剖体积测量评估又有功能评估, 这些都需要大量数据积累, 如若出现新病灶时可加入 PET/CT 扫描。简单概括就是: 以肿瘤最长径 $\geq 20\text{ mm}$ 为测量基线, 治疗后, 肿瘤最长径缩小 $\geq 30\%$ 为部分缓解, 增大 $\geq 20\%$ 则为疾病进展, 它更强调测量的易重复性和易追踪, 同时, 针对近 20 年来肿瘤治疗进展缓慢的困境, 增加了有关替代指标, 如肿瘤标记等的概念, 以更加全面客观地评价肿瘤治疗的疗效。

目前临床评估的方法主要是包括体格检查及影像学检查, 影像学主要包括 X 线、超声、CT、MRI 及融合技术 PET/CT 等。

2. 乳腺 X 线评估

乳腺癌新辅助化疗开始前, 标准的双侧乳腺 X 线摄影和超声成像是其常规的筛查和诊断检查, 也是诊断时确定肿瘤大小的可靠工具之一[5]。X 线主要是基于密度的测量, 若肿块的边缘模糊或者被邻近的正常组织遮盖, 则会测量不准确[6]。NAC 前及化疗后, 乳房的 X 线可以提供一些有用的信息, 例如肿块大小的缩小、密度的减低, 这些都提示可以作为化疗疗效的指标。乳腺 X 线测量的准确性和肿块的密

度有着很大的关系, 尤其是当化疗后肿块边缘毛糙或尖锐。NAC 后肿瘤内残留的微小钙化及残余肿瘤的范围在 X 线上的显示是较弱的[7]。关于腋窝淋巴结转移的情况, 目前乳腺 X 线还未能提供有效的信息。

3. 乳腺超声评估

超声广泛的运用与乳腺疾病的诊疗过程中, 它操作简洁, 速度快, 而且辐射小, 目前超声更多的新技术对于乳腺癌的诊疗也有一定的价值和很好的未来[8]。超声可以更准确的评估 NAC 肿块的缩小程度, 与 NAC 后的 X 线相比, 它可以更好的预测病理性肿瘤大小的指标[9] [10]。一般传统的灰度通常用于预测 NAC 的疗效, 但在区分肿瘤组织和 NAC 后的瘢痕组织能力有限。超声造影不仅可以提供血流的灌注信息, 还可以提供一些定量参数, 弹性成像通过评估组织硬度来预测 NAC 疗效的潜在能力, 因此, 超声造影和弹性成像均可大大提高预测 NAC 疗效的准确性[11]。超声对于腋窝淋巴结的测评也有一定的优势, 在 Han Xue [12]等人的研究中, 他们通过超声成像的四个参数用于评估是否有淋巴结转移: 淋巴结纵横比、淋巴结皮质、淋巴结门和淋巴结髓质边界, 通过统计学方法来评估新辅助化疗后淋巴结的反应, 在 Anne E [13]等人研究中也同样证实了超声也可以测量腋窝淋巴结对 NAC 反应。然而, 超声更依赖于操作者, 有时 NAC 后肿瘤内的细胞在减少, 但肿块的大小可能没有太大的变化[14]。有时候, 残余肿瘤肿块的超声成像无法预测 NAC 的疗效[15], 我们可以根据患者的分型、分期、及生物学标记物来进一步提高诊断的准确性[16]。

4. 乳腺 CT 评估

CT 检查对于乳腺癌的 NAC 并没有 MRI 运用的多, 但 CT 的三维重建空间更好的对肿瘤的大小及腋窝淋巴结有更精确的测量, 也可以提供血流的信息, 对预测 NAC 的疗效有一定的价值[17]。在陈文哲[18]等人的研究下, 作者根据 RECIST 标准进行临床疗效分组, 分为 NAC 有效组: 包括完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)病例, NAC 无效组: 包括疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)病例。NAC 后有效及无效组 k 值均不同程度降低, 下降的差异具有统计学意义, 各分组中有效组静脉期能谱曲线斜率 k 值差异最明显, 进一步证实了能谱曲线斜率变化值 Δk 值也可以作为乳腺癌 NAC 疗效的评价指标。

5. 乳腺 MRI 评估

在之前的研究中表明, MRI 对于乳腺癌 NAC 的疗效评价相较于 X 线、超声、CT 检查更好[19] [20], 尤其是在肿瘤大小的评估[21]。乳腺肿块在 NAC 化疗后可能由于不同亚型或者 NAC 方案的不同, 而出现不同的退缩模式, 这样就不能仅仅依据肿瘤的大小来评价 NAC 的疗效[22]。近年来, 动态对比剂增强磁共振成像(DCE-MRI) [23] [24] [25], 作为一种新兴的 MRI 技术在临床及科研工作中受到越来越多的关注, 对乳腺癌的诊断在特异性和准确性等方面均取得了显著提高。该技术突破了常规 MRI 局限于对病变形态学的分析, 通过全定量或半定量分析及相应药代动力学模型的应用, 能够在微循环层面上分析病变的微观情况, 从而提供更为全面的诊断信息。赵林[26]等在 DCE-MRI 用于监测乳腺癌新辅助化疗疗效情况的研究中发现, 最大信号上升速率 V_{max} 的变化, 在预测乳腺癌化疗早期疗效中最具有价值, 在对 26 例乳腺癌患者化疗前后的动态增强 MRI 监测中发现, 化疗后有效组中的 V_{max} 明显下降。MRI 可以提供更可靠的信息, 通过高灵敏度测量 NAC 后的残余肿瘤大小来指导手术, 但目前还不足以让患者在完全病理反应后避免手术切除。

6. 乳腺 PET/CT 评估

目前形态学成像仍然是检测乳腺癌治疗疗效的主要手段, 但早期的治疗响应的评价可能由于治疗的

瘢痕生成或反应性纤维化而评价困难[27] [28]。由于治疗后肿瘤的代谢变化早于其形态和结构的变化, 18F FDG PET/CT 成像可监测肿瘤疗效, 其功能和解剖图像的融合可以更好的确认病变组织、水肿、坏死的边界, 以便精确制定治疗计划和疗效评估。Shelling, Smith 等[29] [30]研究显示, 晚期乳腺癌经过一个周期化疗后, 行 18F-FDG PET 扫描检测疗效, 发现肿瘤病理完全消失或微量残留的灵敏度为 90%~100%, 特异性为 74%~85%。Wahl [31]等应用 18F-FDG PET 对 11 例乳腺癌患者在化疗前和化疗开始后到 63 天进行连续监测, 行定量分析, 结果显示 8 例对 18F-FDG 摄取迅速、显著减少的病例对应治疗响应, 即部分有效或完全有效; 相反, 3 例治疗无效的患者其 18F-FDG 摄取未见明显积极改变。同时, Groheux [32] 等人也肯定了 PET/CT 在评估新辅助化疗的治疗响应的重要价值。而且 PET/CT 对于乳腺癌腋窝淋巴结转移方面有很重要的临床价值。基于代谢的 PET/CT 在鉴别 NAC 后乳腺癌和转移淋巴结的纤维化或组织细胞增生方面更能显示出它的优势, 这可能导致乳腺 X 线或超声成像上没有或不明确的形态学变化, 甚至更小的淋巴结也可能含有活的肿瘤细胞[33]。PET/CT 不能代表病理学, 其诊断微转移的敏感性有限, 且 PET/CT 的高成本不允许广泛应用。

7. 总结与展望

常规影像学的临床评估有助于在治疗早期预测新辅助化疗疗效, 为临床决策提供有用的信息。常规超声波显示肿瘤体积增大, 那么实际上需要谨慎评估肿瘤大小, 部分肿瘤若只是细胞减少, 肿瘤大小无明显变化, 这将需要额外的评估, 例如磁共振成像或 PET/CT。若 NAC 引起分散的收缩模式, MRI 上的肿瘤大小评估本身也可能具有挑战性。而且由于不同的分型、分期及患者的身体状况等不同的变量, 我们对 NAC 评估的个性化非常重要。

现在, 我们对 NAC 反应进行了影像学评估。每种影像学检查的评估在不同的角度都有自己的有价值的信息, 也有自己的优缺点。然而, 它们也有一些重叠的特征。这些评估都旨在可从影像手段评估治疗预后, 指导个体、精准治疗。随着影像学的发展, 我们可能会发现更多的新技术, 也可以给临床提供更多有价值的信息, 我们也期待那一天能够更早的到来。

参考文献

- [1] Sung, H., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 林志琴, 曾澄, 等. 乳腺癌新辅助化疗及预后相关研究[J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(3): 265-269.
- [3] Therasse, P., et al. (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, **92**, 205-216. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.18.1534>
- [4] Litière, S., et al. (2017) RECIST—Learning from the Past to Build the Future. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, **14**, 187-192. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.195>
- [5] Thomassin-Naggara, I., et al. (2014) Standardized Diagnosis and Reporting of Breast Cancer. *Diagnostic and Interventional Imaging*, **95**, 759-766. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.06.006>
- [6] Fowler, A.M., et al. (2017) Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology*, **285**, 358-375. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170180>
- [7] Kim, Y.-S., et al. (2016) Residual Mammographic Microcalcifications and Enhancing Lesions on MRI after Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer: Correlation with Histopathologic Residual Tumor Size. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 1135-1142. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4993-2>
- [8] Kratkiewicz, K., et al. (2022) Ultrasound and Photoacoustic Imaging of Breast Cancer: Clinical Systems, Challenges, and Future Outlook. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, 1165. <https://doi.org/10.3390/jcm11051165>
- [9] Evans, A., et al. (2018) Prediction of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Primary Breast Cancer Comparing Interim Ultrasound, Shear Wave Elastography and MRI. *Ultraschall in der Medizin*, **39**, 422-431. <https://doi.org/10.1055/a-0797-4532>

- [10] Pujji, O., *et al.* (2020) How Accurate Is Ultrasound Scan in Predicting the Size of Residual Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy? *European Journal of Surgical Oncology*, **46**, E58. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.11.121>
- [11] Wang, J., *et al.* (2021) A Narrative Review of Ultrasound Technologies for the Prediction of Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer. *Cancer Management and Research*, **13**, 7885-7895. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S331665>
- [12] Han, X., *et al.* (2021) Application of Conventional Ultrasonography Combined with Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Axillary Lymph Nodes and Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *The British Journal of Radiology*, **94**, Article ID: 20210520. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210520>
- [13] Mattingly, A.E., *et al.* (2016) Magnetic Resonance Imaging for Axillary Breast Cancer Metastasis in the Neoadjuvant Setting: A Prospective Study. *Clinical Breast Cancer*, **17**, 180-187. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.11.004>
- [14] Radhika, R., *et al.* (2004) Change in Tumor Cellularity of Breast Carcinoma after Neoadjuvant Chemotherapy as a Variable in the Pathologic Assessment of Response. *Cancer*, **100**, 1365-1373. <https://doi.org/10.1002/cncr.20134>
- [15] Baumgartner, A., *et al.* (2018) Ultrasound-Based Prediction of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, **39**, 19-23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.02.028>
- [16] Marinovich, M.L., *et al.* (2015) Accuracy of Ultrasound for Predicting Pathologic Response during Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *International Journal of Cancer*, **136**, 2730-2737. <https://doi.org/10.1002/ijc.29323>
- [17] 徐民, 纪建松, 卢陈英, 陈述政, 王祖飞. 多层螺旋 CT 对进展期乳腺癌新辅助化疗的疗效评估[J]. 医学影像学杂志, 2012, 22(10): 1677-1680.
- [18] 陈文哲, 蒋博. 双能低剂量能谱 CT 曲线斜率评估乳腺癌新辅助化疗疗效的价值初探[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(22): 44-47.
- [19] Abedi, M., *et al.* (2013) The Validity of MRI in Evaluation of Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer. *International Journal of Cancer Management*, **6**, 28-35.
- [20] Choi, W.J., *et al.* (2019) Comparison of Pathologic Response Evaluation Systems after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancers: Correlation with Computer-Aided Diagnosis of MRI Features. *AJR. American Journal of Roentgenology*, **213**, 944-952. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.21016>
- [21] Taydaş, O., *et al.* (2019) Comparison of MRI and US in Tumor Size Evaluation of Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *European Journal of Breast Health*, **15**, 119-124. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2019.4547>
- [22] Goorts, B., *et al.* (2018) MRI-Based Response Patterns during Neoadjuvant Chemotherapy Can Predict Pathological (Complete) Response in Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer Research: BCR*, **20**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0950-x>
- [23] 王艾博, 边杰. DCE-MRI 原理及临床应用情况[J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27(6): 435-438.
- [24] Adina, C. and Adina, C. (2017) Indications of the Magnetic Resonance Method in Breast Pathology. *Chirurgia*, **112**, 367-377. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.4.367>
- [25] Valdora, F., Houssami, N., Rossi, F., *et al.* (2018) Rapid Review: Radiomics and Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **169**, 217-229. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4675-4>
- [26] 赵林, 何翠菊, 陈莉, 等. 动态增强 MRI 和扩散加权成像在乳腺癌新辅助化疗早期预测疗效的价值[J]. 中国肿瘤, 2010, 19(5): 351-354.
- [27] Lima, Z.S., *et al.* (2019) Application of Imaging Technologies in Breast Cancer Detection: A Review Article. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **7**, 838-848. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.171>
- [28] Radhakrishna, S., Agarwal, S., Parikh, P., *et al.* (2018) Role of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Management. *The South Asian Journal of Cancer*, **7**, 69-71.
- [29] Sheling, M., *et al.* (2000) Positron Emission Tomography Using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for Monitoring Primary Chemotherapy in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **18**, 1689-1695. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1689>
- [30] Smith, I.C., Welch, A.E., Hutcheon, A.W., Mille, I.D., Payne, S., *et al.* (2000) Positron Emission Tomography Using [18F]-Fluorodeoxy-d-glucose to Predict the Pathologic Response of Breast Cancer to Primary Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, **18**, 1676-1688. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1676>
- [31] Wahl, R.L., Zasadny, K., Helvie, M., *et al.* (1993) Metabolic Monitoring of Breast Cancer Chemohormonotherapy Using Positron Emission Tomography: Initial Evaluation. *Journal of Clinical Oncology*, **11**, 2101-2111. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.11.2101>
- [32] Groheux, D., Hindie, E., Rubello, D., *et al.* (2009) Should FDG PET/CT Be Used for the Initial Staging of Breast Cancer? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **36**, 1539-1542.

<https://doi.org/10.1007/s00259-009-1159-0>

- [33] Caresia Aroztegui, A.P., *et al.* (2017) 18F-FDG PET/CT in Breast Cancer: Evidence-Based Recommendations in Initial Staging. *Tumour Biology*, **39**, 1-23. <https://doi.org/10.1177/1010428317728285>