

定量动态增强磁共振评估乳腺癌新辅助化疗疗效的应用研究

李瑞敏, 顾雅佳, 彭卫军, 毛 健

复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 乳腺癌的新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)已成为成熟的治疗方法, 但疗效评估尚未有统一有效的方法。该研究即探讨定量动态增强磁共振在乳腺癌NAC疗效评估中的价值。方法: 24例术前NAC的乳腺癌确诊患者(24例均为浸润性导管癌), 分别于NAC前、第2个疗程后、化疗结束但术前3个时间点行定量动态增强磁共振检查, 分析NAC前后肿瘤最长径及动态增强磁共振定量参数: 容量转移常数(K^{trans})、速率常数(K_{ep})、血管外细胞外间隙容积比(V_e)的变化。结果: 24例患者均为单侧单发乳腺癌病灶, 以RECIST标准分为有效组(17个)和无效组(7个), 有效组与无效组 K^{trans} 、 K_{ep} 在NAC前与第2个疗程、化疗前与化疗结束差异均有统计学意义($P<0.05$), V_e 在有效组与无效组治疗前后差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论: 定量动态增强磁共振可用来评估NAC疗效, 并且 K^{trans} 、 K_{ep} 可做到定量, 使评估结果更为客观真实, 但 V_e 对判断治疗效果未见明显优势。

[关键词] 乳腺癌; 新辅助化疗; 疗效评估; 磁共振成像; 定量动态增强磁共振检查

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.07.010

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)07-0623-06

Role of the dynamic contrast-enhanced MRI in assessing the response to neoadjuvant chemotherapy of breast cancer LI Ruimin, GU Yajia, PENG Weijun, MAO Jiao (Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: GU Yajia E-mail: cjr.guyajia@vip.163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Neoadjuvant chemotherapy to breast cancer has become a mature treatment method. The purpose of this study was to evaluate the dynamic contrast-enhanced MRI in assessing the response to neoadjuvant chemotherapy (NAC). **Methods:** Twenty-four female patients with breast carcinoma (24 were all invasive ductal carcinoma) underwent dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) before, after the second and final cycle of NAC. For each patient and each MRI examination, the maximum diameter of tumor, volume transfer constant (K^{trans}), exchange rate constant (K_{ep}), and extravascular extracellular volume fraction (V_e) were compared. According to the method of response evaluation criteria in solid tumor (RECIST), the results of neoadjuvant chemotherapy were divided into responder and non-responder. **Results:** All 24 patients were unilateral and single breast cancer; there were 17 cases of responders and 7 cases of non-responders according to RECIST criteria. For 17 cases of responders, both the average values of K^{trans} and K_{ep} were significantly descended after neoadjuvant chemotherapy (all $P<0.05$). **Conclusion:** The quantitative parameters of K^{trans} and K_{ep} can evaluate objectively and veridically the response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in dynamic contrast-enhanced MRI.

[Key words] Breast neoplasms; Neoadjuvant chemotherapy; Response evaluation; Magnetic resonance imaging; Quantitative dynamic contrast-enhanced MRI

目前, 乳腺癌新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)已成为局部进展期乳腺癌(locally advanced breast cancer, LABC)术前的标准治疗方法; 其可有效地缩小原发肿瘤体积, 降低乳腺癌分期, 增加保乳手术治疗机会, 并可能通过清除微小转移灶而提高患者的总整体生存率^[1-2]。如何准确判断肿瘤对化疗的敏感性及评估疗效, 是临床医师密切关注的热点。关于动态增强MRI检查用于乳腺癌NAC疗效评估的研究颇多, 但大多数研究是基于动态增强的半定量分析展开的^[3-4], 不能准确地反映MR钆对比剂引起组织增强的病理生理过程。定量动态增强MRI检查可通过一定的药代动力学模型计算出动态增强的定量参数, 在体内分析肿瘤新生血管变化。本研究分析了24例乳腺癌患者NAC前后动态增强MRI定量参数的变化, 并与实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)划分的治疗有效和无效的结果相对照, 旨在探讨其在乳腺癌NAC疗效评价中的价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集2008年11月—2014年3月间24例在术前行NAC(化疗方案为PC方案: 紫杉醇+卡铂, 每周疗法, 共4个周期)的LABC(临床分期为Ⅱ/Ⅲ期)患者按疗程随访的定量动态增强MRI检查资料(化疗前、第2个疗程后、化疗结束1周内但术前), 所有病例在行NAC前均经穿刺活检证实病理。患者均为女性, 年龄范围在33~58岁, 平均年龄48.4岁, 共24个病灶。本研究方案已通过复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会审批, 并所有患者对本检查的方法及意义均知情同意。

1.2 检查方法

仪器与扫描体位: 采用美国GE公司SIGNA Excite HDx 3.0T磁共振扫描仪, HD 8通道专用乳腺相控线圈。患者取俯卧位, 双侧乳房自然悬垂于线圈内。

常规扫描: 常规横轴位、矢状位、冠状位

定位扫描后, 采用快速自旋回波(FSE)序列T1WI (TR 960 ms, TE 8.9 ms, 层厚4 mm, 层隔0 mm, 矩阵352 × 192, 激励次数1次, 视野30 cm)和T2WI加脂肪抑制序列 (TR 5 220 ms, TE 48.2 ms, 层厚4 mm, 层隔0 mm, 矩阵352 × 192, 激励次数2次, 视野30 cm)行横断面扫描; 采用FSE-XL T2WI加脂肪抑制 (TR 5.0 ms, TE 1.9 ms, 层厚4 mm, 层隔0 mm, 矩阵288 × 192, 激励次数2次, 视野20 cm)行矢状面扫描。

定量动态增强磁共振检查: 为获取DCE-MRI的3个定量参数值, 需先进行T1原始值图(T1map图)的扫描, 即利用多翻转角技术, 在增强前通过小翻转角的T1map图与大翻转角的蒙片图拟合, 计算出定量的T1值。随后在相同参数下进行动态扫描, 结合原始T1值获得各定量参数及其伪彩图。具体扫描如下: 乳腺容积成像(volume imaging for breast assessment, VIBRANT)序列横断面扫描(TR 4.4 ms, TE 2.1 ms, 层厚2 mm, 间隔0 mm, 矩阵416 × 320, 激励次数0.75次, 视野34 cm), 分别于注药前、注药后即刻、注药后70、140、210、280、350、420、490、560和630 s扫描, 单次扫描时间为68 s。检查前用12 G静脉留置针建立静脉通道, 对比剂采用马根维显(Magnevist, 德国拜耳公司), 用量为0.2 mmol/kg体重, 注射速度为0.2 mL/s, 注射完毕后追加10 mL 0.9% NaCl溶液推注。

分别于化疗前1周内、第2个疗程结束后1周内、化疗全部结束1周内(但术前)进行定量动态增强MRI检查随访, 随访过程中MRI检查方法及参数后处理方法保持一致。

1.3 资料分析

本研究采用传统评价实体瘤治疗疗效反应的RECIST标准, 即测量比较瘤体最长径变化来评价疗效。

RECIST标准评价疗效: 即测量比较治疗前后瘤体最大径的变化, 治疗后瘤体最大径缩小大于30%为治疗有效, 瘤体最大径缩小等于、小于30%或出现新病灶为治疗无效。方法是选择在病变增强最明显图像上选择病灶最大层面, 测量其最长径, 并进行化疗前、第2个疗

程、化疗结束病灶最长径的比较。

定量动态增强磁共振参数获得：运用药代动力学两室模型，以胸廓内动脉为输入动脉，通过非线性最小二乘积算法(non-linear least square method, NLS)获得各定量参数：

(1) 容量转移常数(volume transfer constant, K^{trans})：指造影剂从血管内扩散到血管外的速度常数，单位是 min^{-1} 。

(2) 速率常数(rate constant, K_{ep})：指组织间造影剂经扩散重新回到血管内的速度常数，单位为 min^{-1} 。

(3) 血管外细胞外间隙容积比(V_e)：指血管外细胞外间隙占整个体素的容积比。

以上数据均在ADW 4.3工作站(GE, USA)和Cine后处理软件(research version 2.0, GE, USA)上进行后处理，通过软件自动选取感兴趣区(region of interest, ROI)计算各参数值，并显示伪彩图。

1.4 ROI的选取及基本要求

运用后处理软件自带的“自动选取ROI功能”进行病变兴趣区选取，每个病变测量3个层面：中心层面、中心两旁各1/2层面处，取三者平均值作为该病变参数值，化疗前、第2个疗程、化疗结束(即术前)3次ROI的选取均有软件自动选取，测量方法保持一致。

1.5 统计学处理

所有数据由Excel 2007录入，采用SPSS 22.0统计软件进行分析。计量资料首先采用单样本K-S拟合优度检验和Levene方差齐性检验，检验样本的正态性及方差齐性。按RECIST标准分为治疗有效和无效两组，分别对两组化疗前 K^{trans} 、 K_{ep} 和 V_e 值进行独立样本 t 检验，随后对三者化疗前、2个疗程后、化疗后进行配对 t 检

验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，所有检验均采用双侧检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料

24例局部进展期乳腺癌患者，全部为女性，年龄范围在33~58岁，平均年龄为42.4岁。共有24个病灶，其中13个病灶位于左乳，11个病灶位于右乳。均于NAC前穿刺活检证实，末次化疗结束后手术，均完成化疗前、化疗第2个疗程后、化疗结束(但术前)3次乳腺DCE-MRI检查。

组织病理学诊断结果显示，24例病灶均为浸润性导管癌。

2.2 RECIST标准评估疗效

以RECIST为标准，NAC治疗有效17例(包括CR 3例，PR 14例)，无效者7例。

2.3 NAC治疗有效组和无效组化疗前后DCE-MRI定量参数值比较

NAC治疗有效组和无效组化疗前后动态增强MRI定量参数值的比较见表1和表2。治疗有效组 K^{trans} 、 K_{ep} 在2个疗程后及化疗结束均值均有明显下降，且差异有统计学意义($P<0.05$ ，图1)； V_e 在第2个疗程结束后均值较治疗前略有升高，化疗结束时较治疗前有所降低，但差异均无统计学意义($P>0.05$)；治疗无效组 K^{trans} 值在第2个疗程结束后较化疗前升高，在化疗结束后较治疗前稍减低，且差异均无统计学意义($P>0.05$ ，图2)； K_{ep} 在第2个疗程及化疗结束亦呈下降趋势，但差异均无统计学意义($P>0.05$)。无效组 V_e 值在第2个疗程、化疗结束较化疗前均有升高，但差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 NAC有效组化疗前后动态增强MRI定量参数值比较

Tab. 1 Comparison of quantitative parameters of DCE-MRI before and after treatment in responder group

| Parameter | Before-NAC | 2 nd cycle of NAC | Final cycle of NAC | Before-NAC compared with 2 nd cycle of NAC | | Before-NAC compared with final cycle of NAC | |
|-----------------------------|-------------|------------------------------|--------------------|---|----------------|---|----------------|
| | | | | <i>t</i> value | <i>P</i> value | <i>t</i> value | <i>P</i> value |
| | | | | | | | |
| $K^{trans}/\text{min}^{-1}$ | 1.256±0.539 | 0.863±0.508 | 0.521±0.341 | 4.640 | 0.000 | 5.430 | 0.000 |
| K_{ep}/min^{-1} | 1.976±1.561 | 1.367±1.303 | 0.826±0.484 | 2.478 | 0.025 | 3.140 | 0.007 |
| V_e | 0.752±0.232 | 0.769±0.294 | 0.706±0.277 | -0.213 | 0.834 | 0.816 | 0.426 |

表 2 NAC无效组化疗前后动态增强MRI定量参数值比较

Tab. 2 Comparison of quantitative parameters of DCE-MRI before and after treatment in non-responder group

| Parameter | Before-NAC | 2 nd cycle of NAC | Final cycle of NAC | Before-NAC compared with 2 nd cycle of NAC | | Before-NAC compared with final cycle of NAC | |
|-----------------------------|-------------|------------------------------|--------------------|---|----------------|---|----------------|
| | | | | <i>t</i> value | <i>P</i> value | <i>t</i> value | <i>P</i> value |
| | | | | | | | |
| $K^{trans}/\text{min}^{-1}$ | 0.937±0.635 | 1.117±0.384 | 0.916±0.419 | -0.992 | 0.359 | 0.090 | 0.931 |
| K_{ep}/min^{-1} | 1.584±0.677 | 1.489±0.764 | 1.176±0.406 | 0.311 | 0.766 | 1.729 | 0.135 |
| V_e | 0.657±0.372 | 0.809±0.251 | 0.779±0.256 | -1.329 | 0.232 | -0.666 | 0.530 |

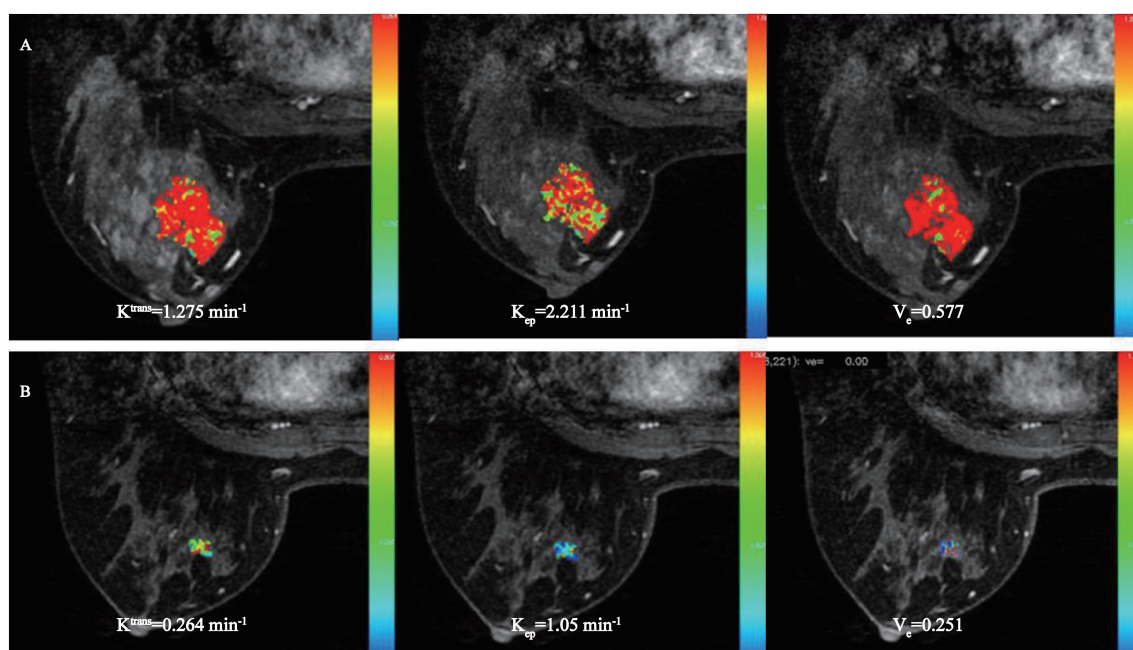


图 1 治疗有效组DCE-MRI各定量参数值的变化

Fig. 1 Changes of quantitative parameters of DCE-MRI before and after treatment in responder group

A: Before NAC; B: After the 4th cycle of NAC. As it showed, the mass was decreased, K^{trans} and K_{ep} were decreased, but V_e was increased

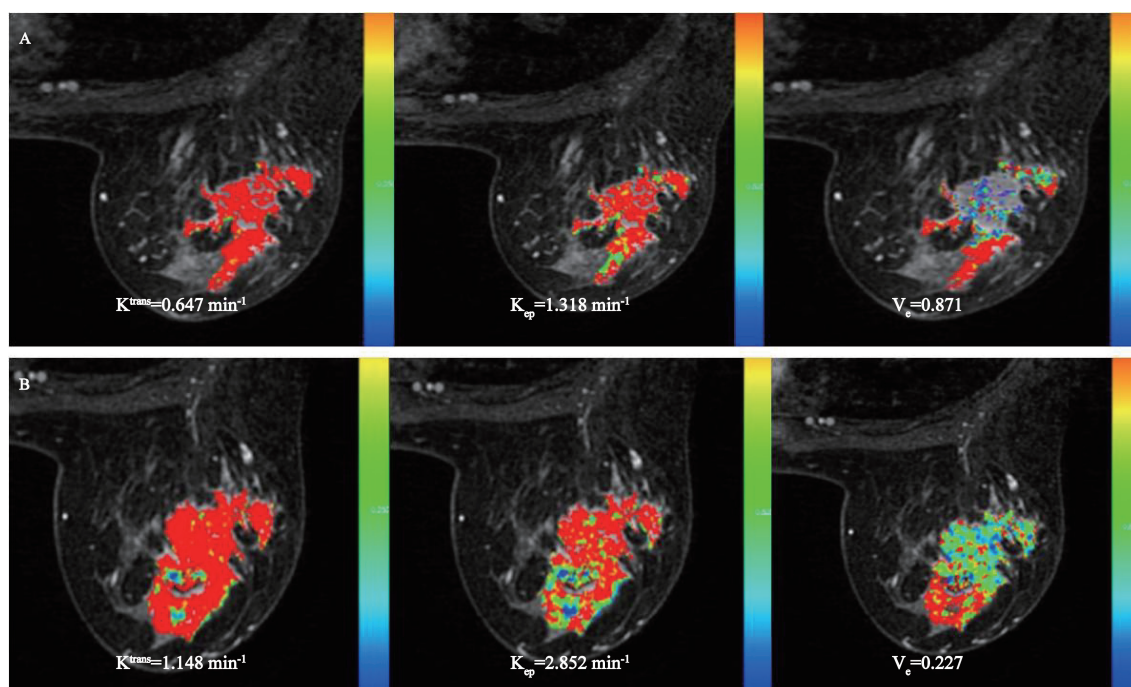


图2 治疗无效组DCE-MRI各定量参数值的变化

Fig. 2 Changes of quantitative parameters of DCE-MRI before and after treatment in non-responder group

A: Before NAC; B: After the 4th cycle of NAC. It showed that the mass was increased, K^{trans} and K_{ep} were increased, while V_e was decreased

3 讨 论

乳腺癌是一种全身性疾病，乳腺癌的治疗重点已从以局部治疗转变为注重全身治疗。乳腺癌术前早期进行NAC，既可控制原发病灶，又可抑制转移灶，还可抑制耐药细胞的产生。乳腺癌NAC是针对晚期患者进行手术治疗前所进行的全身性辅助化疗，目前已经将该项治疗扩展到较大的可行保乳手术的乳腺癌患者。影像学检查是最重要的评估乳腺NAC疗效的方法，尤其是MRI检查具有更好的精确性^[5-6]。动态增强MRI检查通过综合病灶的形态学和动态强化特征，能较好地观察乳腺肿瘤的治疗反应，提供肿瘤的血流动力学变化信息^[3-6]。

既往的乳腺MRI研究多是基于动态增强的定性分析及半定量分析，具有一定的局限性，它只能计算相对值，不能精确反映组织的灌注情况。而定量动态增强MRI，是利用两室药代动力学模型，通过测定血管内外对比剂的时间-

浓度曲线，根据非线性最小二乘法算法的原理^[7]，直接测量对比剂的容量转移常数 K^{trans} 、速率常数 K_{ep} 和血管外细胞外间隙容积比例参数 V_e 等指标，从而精确地定量评价肿瘤的血流灌注情况^[8]。

乳腺癌NAC有效，则在组织病理学上的表现为癌细胞发生崩解坏死、病理血管闭塞消退，病变血供减少，血管通透性减低，局部组织的微血管灌注降低，反映在定量动态增强MRI上即为灌注参数的降低。在本研究中，治疗有效组 K^{trans} 、 K_{ep} 在第2个疗程及化疗结束时均表现为明显降低，而无效组 K^{trans} 、 K_{ep} 值下降不明显或反而略有升高，提示化疗并没有明显改变这类肿瘤局部血流灌注和血管通透性。这个结论与报道的研究结果基本吻合^[9]。参数 V_e 反映的是血管外细胞外间隙的容积比。理论上对NAC有效的肿瘤组织，肿瘤微环境中的血管外细胞外间隙也将明显增加。本研究发现， V_e 值在第2个疗程时均值较治疗前略有升

高, 而化疗结束时较治疗前降低, 这可能与 V_e 在病变过程中稳定性较差, 常受病变周围水肿的影响有关^[9-10]。本研究结果显示, 反映血管外细胞外间隙容积比的 V_e 在各疗程随访过程中, 变化差异均无统计学意义, 而反映血流灌注与渗透的 K^{trans} 、 K_{ep} 在各疗程随访中变化差异均有统计学意义。分析原因可能是在NAC过程中, 对化疗药物敏感的肿瘤组织首先是肿瘤血管受到破坏, 表现为血流灌注方面有着明显的差异, 进而由血流及血氧供给的减少而导致不同程度的肿瘤细胞崩解破坏, 血管外细胞间隙随之改变。在乳腺NAC随访过程中有关 V_e 的研究, 不同的研究组得出了不同的结果, 究其各组研究间产生不同结果的原因可能与输入动脉的选择有关^[10]。输入动脉的选择对 K^{trans} 及 V_e 的准确性有着较大的影响, 最好选择病变组织的供血血管或病变周围的大血管, 以便更准确地反映病变的血流灌注情况。

综上所述, 定量动态增强磁共振成像可以定量反映组织微血管分布及血流灌注情况, 从而提供血流动力学相关信息, K^{trans} 、 K_{ep} 可定量反映肿瘤治疗前后血流灌注情况, 使判断结果及疗效评估更为客观。

[参 考 文 献]

- [1] 中国抗癌协会乳腺专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版) [J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 719-721.
- [2] MATHEW J, ASGEIRSSON K S, AGRAWAL A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced primary breast cancers: the Nottingham experience [J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33 (8): 972-976.
- [3] 尹波, 刘莉, 邹丽萍, 等. 乳腺癌新辅助化疗前后动态增强MRI半定量 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2011, 17(3): 226-229.
- [4] 石桥, 王霄英, 郭丽, 等. MRI动态增强流出参数半定量分析对局部进展期乳腺癌新辅助化疗疗效评估的价值 [J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(8): 699-703.
- [5] PICKLES M D, LOWRY M, MANTON D J, et al. Prognostic value of DCE-MRI in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: a comparison with traditional survival indicators [J]. Eur Radiol, 2015, 25(4): 1097-1106.
- [6] WARREN R M, POINTON L, THOMPSON D, et al. Reading protocol for dynamic contrast-enhanced MR images of the breast: sensitivity and specificity analysis [J]. Radiology, 2005, 236(3): 779-788.
- [7] 李瑞敏, 顾雅佳, 毛健, 等. 定量动态增强MRI鉴别乳腺良恶性病变的研究 [J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(2): 164-169.
- [8] ETXANO J, INSAUSTI L P, ELIZALDE A, et al. Analysis of the changes induced by bevacizumab using a high temporal resolution DCE-MRI as prognostic factors for response to further neoadjuvant chemotherapy [J]. Acta Radiol, 2015, 56(11): 1300-1307.
- [9] 赵莉芸, 张仁知, 周纯武, 等. 动态增强MRI定量分析早期预测乳腺癌新辅助化疗疗效的研究 [J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(8): 704-708.
- [10] WANG Y, HUANG W, PANICEK D M. Feasibility of using limited-population-based arterial input function for pharmacokinetic modeling of osteosarcoma dynamic contrast-enhanced MRI data [J]. Magn Reson Med, 2008, 59(5): 1183-1189.

(收稿日期: 2015-09-08 修回日期: 2016-03-20)