

·综述与讲座·

## 影像基因组学预测乳腺癌新辅助化疗疗效

熊倩倩<sup>1,2</sup>, 王坤<sup>2,1</sup>

(1. 南方医科大学, 广州 510515; 2. 广东省人民医院肿瘤中心乳腺科、  
广东省医学科学院, 广州 510080)

**[摘要]** 新辅助化疗已广泛应用于乳腺癌的治疗, 如何应用准确且简便的方法预测新辅助化疗的疗效有待解决, 本文通过介绍影像基因组学这个新的研究领域以及其对目前乳腺癌新辅助化疗的预测方法, 探讨应用影像基因组学的方法预测乳腺癌新辅助化疗疗效的优势。

**[关键词]** 乳腺癌; 新辅助化疗; 影像基因组学; 疗效预测

**[中图分类号]** R737.9 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.12019/j.issn.1671-5144.2017.03.016

### A Literature Review of Radiogenomics Predicting Tumor Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer

XIONG Qian-qian<sup>1,2</sup>, WANG Kun<sup>2,1</sup>

(1. Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Department of Breast Cancer, Cancer Center, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** Neoadjuvant chemotherapy has been widely used in the clinical treatment of breast cancer, the problem of how to apply accurate and simple method to predict the efficacy of neoadjuvant chemotherapy waited to be resolved. The review intends to explore the advantage of radiogenomics in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by introducing a new research field - radiogenomics and expounding the current method of predicting breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy.

**Key words:** breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; radiogenomics; efficacy prediction

新辅助化疗可以使乳腺肿瘤降期, 提高手术切除率以及保乳率<sup>[1]</sup>, 还可尽快了解肿瘤对化疗药物的敏感性, 为术后辅助化疗选择药物提供依据<sup>[2]</sup>, 临床试验证实新辅助化疗虽然不能提高患者的无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS), 但能提高未经治疗患者接受保乳手术的比例, 并且接受新辅助化疗

获得病理完全缓解的患者的预后优于非病理完全缓解者<sup>[3]</sup>, 然而仍有少数患者对新辅助化疗不敏感, 对于这些患者来说新辅助化疗未增加生存的获益, 相反只是带来化疗毒性作用且延误患者的手术治疗机会。目前预测乳腺癌新辅助化疗疗效的方法虽然很多, 但我们仍然希望能研究出一种更为准确、价格更低、更方便的方法应用于临床, 近几年来, 影像基因组学在肿瘤领域的研究逐渐升温, 可以通过挖掘影像特征数据对组织特性进行判断, 预测组织对治疗的反应和患者的预后。我们希望通过对这个新的领域的探索研究, 构建临床预测模型, 预测肿瘤对新辅助化疗的反应。

**[作者简介]** 熊倩倩(1993-), 女, 湖北荆州人, 在读硕士研究生, 从事影像基因组学与乳腺癌新辅助化疗的疗效预测研究。

**[通讯作者]** 王坤, Tel: 020-87551296; E-mail: gzwangkun@126.com

## 1 影像基因组学

### 1.1 影像基因组学简介

影像基因组学虽起步较晚,但发展迅速。“Radiogenomics”这个名词是2002年发表在《Radiother Oncol》的一文中首先提出的<sup>[4]</sup>,并在2003年欧洲治疗放射学与肿瘤学学会的一篇文章中再次提出<sup>[5]</sup>,当时的目的是为了研究基因与肿瘤对放疗之间的关系。随后,Segal等<sup>[6-8]</sup>学者在此方面做了一系列研究,寻找通过非侵入性影像技术获得的肿瘤形态和生理学特征与基因表达的特定模式的相关性,将“影像基因组学”理解为一种建立基因表达谱数据同放射影像学特征间的关联的新技术,2009年影像基因联盟于英国成立<sup>[9]</sup>。许多研究表明,由几十到几百个基因组成的基因表达标签可以有助诊断肿瘤分型、预测预后和肿瘤对某种治疗的反应<sup>[10-15]</sup>,但是检测肿瘤的生物性质,开发基因检测的成像替代物<sup>[16]</sup>,主要研究成像表型与基因组学之间的关系<sup>[8,17]</sup>。

### 1.2 影像基因组学在其它肿瘤的研究进展

近5年来,影像基因组学在肿瘤的研究中发挥了重大作用,发表的文章覆盖肿瘤学的许多领域。主要研究方向有:(1)影像基因组学将临床成像扩展到分子和基因组成像,比如研究当某种基因表达或关闭时与之相关的成像特征和开发分子表型的成像替代物。Karlo等<sup>[18]</sup>使用影像基因组学的方法分析233例肾透明细胞癌患者的资料,发现肾透明细胞癌5个常见的突变基因(PBRM1、SETD2、BAP1、KDM5C和VHL)与CT成像中8个定性和5个定量的影像特征有关。Diehn等<sup>[19]</sup>发现特定的MRI图像特征与激活多形性成胶质细胞瘤中缺氧和血管生成有关的基因有关联。Gevaert等<sup>[20]</sup>发现非小细胞肺癌的分子表型和一些肺部CT成像特征之间的相关性。(2)在对肿瘤的分期预测方面,关于在结直肠癌患者术前进行较准确的淋巴结转移判断相关性研究的结果在《Journal of Clinical Oncology》上在线发表<sup>[21]</sup>,其利用影像基因组学方法构建并验证了基于影像基因组学标签的

结直肠癌淋巴结转移术前预测模型,用于淋巴结转移概率定量预测,影像基因组学预测模型预测准确率比传统CT影像学评估有了明显提高。(3)在肿瘤的预后方面,影像基因组学开发影像组学的模型用于预测早期(I/II期)非小细胞肺癌的3年DFS<sup>[22]</sup>,基于可对患者进行精准危险因素分层,其标签独立于临床病理危险因素,与3年的DFS具有良好的相关性。(4)影像基因组学还可用于通过预测药物反应和潜在的对某种药物的耐药来指导肿瘤的个体化治疗。2007年Kuo等<sup>[7]</sup>发现增强CT的特定影像表现与肝细胞癌对阿霉素敏感有密切关联。影像基因组学作为一种实用性的方法,在初始成像时就向临床医师提供了关于诊断、对某种特殊治疗的反应、预后等信息,可以推动个体化精准医疗的发展,使得临床医师对肿瘤患者的治疗能作出更加明智、准确的选择,使患者预后更佳<sup>[17]</sup>。

## 2 影像基因组学在乳腺癌领域的研究进展及其发展趋势

MRI是乳腺癌影像检查的金标准,乳腺癌术前MRI检查已广泛应用于临床,主要确定同侧乳腺中的病变程度,并筛查对侧乳腺是否存在恶性肿瘤。当前设计的1.5T和3T临床MRI扫描使得空间和时间分辨率之间达到了平衡<sup>[23]</sup>,平衡的时间和空间分辨率允许对多个成像变量的探索。其允许通过人类提取方法或复杂的计算机视觉算法提取多个成像特征,当前乳腺癌MRI基因组学研究主要包括:针对个体基因的探索性分析,探索肿瘤生物学性质和开发成像替代物、预测预后等。

### 2.1 影像基因组学对乳腺癌个体基因的探索性研究

乳腺MRI影像基因组学是一个新的研究领域,关于此领域出版的第一篇文章是Yamamoto等<sup>[24]</sup>在2012年发表的,他对10个既进行乳腺MRI检查又进行基因表达检测的乳腺癌患者进行个体基因的探索分析,通过研究14 880个长链非编码RNA(lncRNA)和47个定量MRI计算机视觉特征的联系<sup>[25]</sup>,分析了52 000个个体基因和333个基因组中的26个成像特征,为乳腺MRI影像基因组学的概念模型的建立提供了有价值的证据,并为未来的研究工作奠定了基础。

### 2.2 影像基因组学对乳腺癌分子亚型成像特点的探索

这是乳腺MRI影像基因组学研究中最常见

的<sup>[26-30]</sup>,主要方向有:(1)利用MRI表面弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来预测乳腺癌的分子亚型, Kim等<sup>[28-29]</sup>发现,在所有乳腺癌分子亚型中,HER2阳性型乳腺癌具有最高的表面弥散系数值,而Luminal B(HER2阴性)型乳腺癌最低, Park等<sup>[30]</sup>更进一步地揭示HER2表达水平与ADC值成正比。(2)研究动态增强曲线与乳腺癌各分子亚型之间的联系,动态增强曲线可以分为增强的初始阶段(缓慢、中等和快速)和增强的延迟阶段(持续、平台和洗脱), Blaschke和Abe<sup>[31]</sup>在112个进行免疫组化检测的乳腺癌患者中发现,HER2阳性亚型乳腺癌展现出比其他亚型更快的初始相位增强, Mazurowski等<sup>[26]</sup>在48名乳腺癌患者中发现在Luminal B型乳腺癌肿瘤与背景实质增强的比率最大, Yamaguchi等<sup>[32]</sup>在192名不同分子亚型乳腺癌患者中比较了动态增强曲线的延迟期的增强,证明Luminal A型和基底亚型肿瘤在动态增强曲线的延迟期有较少洗脱,在Luminal A型乳腺癌中,他们归因于与他们的研究标本内较高相关的导管原位癌有关,较少表现洗脱动力学,而对于基底亚型癌症,通常有更大百分比的肿瘤坏死和中心瘢痕形成,其通常导致持续增强。影像基因组学的一个主要目标是开发正式基因分析的成像替代,由Grimm等<sup>[27]</sup>利用56个成像特征,包括形态学、质地和动态特征,评估275个乳腺癌中的替代分子亚型,通过半自动化提取图像特征发现MRI动态增强的成像特征与Luminal A和Luminal B亚型之间的关系,指出病灶增强率与实质背景增强率比值高的乳腺癌很有可能是Luminal A或Luminal B型。

### 2.3 影像基因组学对乳腺癌预后的预测

影像基因组学研究领域还包括对乳腺癌复发分数的研究,目前临床上主要使用量化的21基因复发评分,复发评分是基于聚合酶链反应的测定,用于量化雌激素受体阳性、淋巴结阴性的早期乳腺癌女性疾病复发的可能性,将患者分为低度、中度或高度风险组,可通过21基因检测区分什么样的患者只需要进行内分泌治疗,什么样的患者需要内分泌治疗联合化疗。Ashraf等<sup>[33-34]</sup>首次探讨了21基因复发分数与影像基因组学的关联, Sutton等<sup>[35]</sup>同时研究了98名患者的44个形态和纹理成像特征,这些患者还进行了复发评分测试和术前乳房MRI,发现具有更高新生血管性的肿瘤具有较高的复发评分,证明在乳腺MRI上的快速对比增强与无复发生存相关,关于此类的研究增进了我

们对乳腺癌的表达和肿瘤的微环境的理解,为影像基因组学预测乳腺癌对新辅助化疗的反应提供了思路。因此,将影像基因组学应用于乳腺癌精准治疗已成为当前的研究热点,如将影像基因组学特征用于乳腺癌疗效和预后预测等。

## 3 目前新辅助化疗的疗效预测方法的优点及不足

术前新辅助化疗配合手术被认为是目前提高局部进展期乳腺癌患者生存率的有效手段,早期判断肿瘤对新辅助化疗有无反应非常重要,这样就能鉴别出更可能从化疗获益的患者,协助制定个体化的治疗方案<sup>[36-37]</sup>,新辅助化疗疗效的预测是近年来研究的热点问题。目前主要的预测方法分别如下。

### 3.1 检测新辅助化疗前空心针穿刺活检标本中的生物学因子

目前已进行了大量关于肿瘤激素受体状态(ER、PgR、pS2),细胞增殖相关因子(HER2/neu、Topo II、BRCA-1),凋亡相关因子(Bcl-2、P53、P21),肿瘤增殖相关因子(Ki-67)和多药耐药相关因子(MDR、P糖蛋白)等生物学因子的研究。研究发现激素受体阴性、HER2阳性、Ki-67高表达和三阴性乳腺癌患者对新辅助化疗获益较大<sup>[38-39]</sup>,也有研究发现高Ki-67指数可能与新辅助化疗中疾病进展(progressive disease, PD)显著相关<sup>[40]</sup>。众所周知,HER2/neu高表达可以预测应用Herceptin的疗效,也有研究显示其对含有蒽环类的新辅助化疗敏感<sup>[41]</sup>。蒽环类化疗药物是乳腺癌化疗的基石,有研究表明,P53和Topo II的表达可以预测以蒽环类为基础的新辅助化疗的疗效, Mieog等<sup>[42]</sup>发现在以蒽环类为基础的化疗方案中P53表达阳性组的临床完全缓解率明显高于P53表达阴性组。Durbecq等<sup>[43]</sup>研究发现Topo II基因的扩增并不总是会导致蛋白的表达,是Topo II基因而不是mRNA或蛋白是蒽环类化疗药物敏感性的预测因子。但是关于Topo II、P53与新辅助化疗疗效关系的研究较少且研究结果有争议。也有研究表明MDR基因高表达的乳腺癌对FAC方案的新辅助化疗耐药<sup>[44]</sup>。虽然应用检测生物学因子的方法预测乳腺癌新辅助化疗的方法简便可行,但是准确性欠缺,且很多生物因子的预测结果都存在争议,由于乳腺癌的异质性,目前尚无单个临床分子标志物能够准确有效地预测特定细胞毒药物的疗效。

### 3.2 基因芯片技术

基因芯片技术已应用于预测乳腺癌新辅助化疗, Oncotype Dx 和 MannaPrint 基因芯片是已获得美国 FDA 认证的多基因表达谱,正在应用于临床, Oncotype Dx 通过联合测定 21 个特定基因的表达情况,得出复发风险指数(recurrence score, RS)和危险级别分组(RS $\leq$ 17 为低危组,RS 18~30 为中危组,RS $\geq$ 31 为高危组),从而筛选出可从化疗中受益的患者,避免过度治疗。Gianni 等<sup>[45]</sup>研究新辅助化疗为多柔比星联合紫杉醇的乳腺癌患者,发现 RS 评分与病理完全缓解率相关( $P=0.005$ ),RS 高危组患者更能从新辅助化疗中受益。Chang 等<sup>[46]</sup>研究新辅助化疗为多西紫杉醇的乳腺癌患者,发现 RS 评分与临床完全缓解率相关( $P=0.008$ ),RS 高危组患者更能从新辅助化疗中受益。MannaPrint 基因芯片是通过联合检测与细胞增殖、侵袭、转移、血管新生等 70 个目标基因的表达情况,分为低危组和高危组,Straver 等<sup>[47]</sup>发现在接受新辅助化疗的患者中,低危组患者没有患者达到病理完全缓解,高危组患者病理完全缓解率为 20%,提示 MannaPrint 分组与疗效显著相关( $P=0.015$ )。虽然准确率相对较高,但将基因芯片技术用于新辅助化疗疗效的预测的研究仅有小样本量研究,而且由于人种的差异,不同地域的人群可能会有不同的基因表达谱,目前没有来自中国人群的数据加以验证,能否直接用于我国患者还需有待考量。

### 3.3 FDG PET-CT 显像

PET 显像作为一种特殊的功能性显像手段。可以在不影响人体内环境平衡的生理条件下早期研究和发现肿瘤的生物化学改变,具有灵敏度高、分辨率好等特点。肿瘤组织葡萄糖代谢率的降低早于肿瘤体积的缩小,因此 FDG PET-CT 可以用来预测早期化疗的疗效,在化疗的早期 FDG 摄取降低预示病理缓解。Wahl 等<sup>[48]</sup>在 11 例乳腺癌患者新辅助化疗的化疗前和化疗中进行 PET-CT 检查,其中对化疗有效的 8 例患者在化疗第 8 天出现 FDG 吸收值的降低,并随着时间的推移 FDG 的摄取进一步降低,而 3 例化疗无效的患者一直不出现 FDG 吸收值的降低。Kim 等<sup>[49]</sup>使用 PET 预测 50 例局部晚期乳腺癌患者新辅助化疗后的疗效,发现术后病理为完全缓解、部分缓解与标准摄取值减少率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Mankoff 等<sup>[50]</sup>通过对 37 例乳腺癌患者进行动态  $^{18}\text{F}$ -FDG 及  $^{15}\text{O}$  水两次 PET-CT 显像,发现肿瘤在化疗前葡萄糖代谢率越高,化疗疗效越差,

葡萄糖代谢率与血流量的比值越低,化疗后病理完全缓解率越高。与常规影像诊断方法如 CT、MRI 相比,PET 显像能在肿瘤缩小之前反映疗效,具有更早、更准确的优点,但是关于乳腺癌新辅助化疗前后 PET 显像与肿瘤临床或病理缓解率间相关性的研究报道不多,因为疗效判定的标准不一,以国际抗癌联合会标准进行的临床疗效判定不能精确地反映肿瘤对化疗的病理反应。而肿瘤的病理反应分级目前尚缺乏为国际医学界共同接受的标准<sup>[51]</sup>,而且 PET-CT 费用较高影响其在临床中的普及。

### 3.4 核磁共振

使用乳腺 MRI 预测乳腺癌新辅助化疗的研究也发表了许多文章,磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging MRI, DWI-MRI)是可依据细胞膜的改变和细胞的凋亡,提供新辅助化疗后的早期反应性。动态增强磁共振成像(dynamic contrast enhanced-MRI, DCE-MRI)通过监测早期强化率(IS)、细胞外血管外间隙容积( $V_e$ )、容量转移常数( $K_{trans}$ )、速率常数( $K_{ep}$ )等指标预测新辅助化疗的疗效。DWI-MRI 结合 DCE-MRI 可显著提高 MRI 对新辅助治疗疗效评价的预测价值<sup>[52]</sup>。de Bazelaire 等<sup>[53]</sup>证实在乳腺癌患者新辅助化疗后疗效评价为无效组、部分缓解组、完全缓解组患者新辅助化疗前的  $V_e$ 、 $K_{trans}$  变化非常显著,差异有统计学意义。汪晓红等<sup>[54]</sup>对 43 例乳腺癌患者进行研究,在化疗前、化疗 1 周期后分别行 DCE-MRI 检查,化疗前疗效评价为有效组和无效组的早期强化率有显著差异,化疗 1 周期后,有效组的早期强化率明显降低,而无效组无明显变化。虽然乳腺 MRI 预测新辅助化疗疗效及检测新辅助化疗后残留病灶上比常规的乳腺 B 超、钼靶片都更敏感,但是它也存在假阳性。因此需要研究新的乳腺癌影像特征定量方法,为乳腺癌新辅助化疗的预测提供客观准确的依据。

## 4 MRI 影像基因组学在预测乳腺癌新辅助化疗疗效的优势与展望

由于乳腺恶性肿瘤具高度异质性,即使是组织学类型、TNM 分期、甚至分子分型都相同的乳腺癌对新辅助化疗的反应都不一定相同,预后也存在差异,因此筛选合适的患者进行新辅助化疗极其重要,目前尚无公认的可以有效预测乳腺癌新辅助化疗疗效的单一指标,因此联合多种潜在的预测因子对乳腺癌新辅助化疗的疗效进行预测将可能有效提高预测的准确性。有研究报道,影像

组学数据可以判断组织特性、对治疗的反应,并预测患者的预后<sup>[55-57]</sup>。影像基因组学可以将乳腺癌患者的影像特征、临床分期、分型、生物学因子等进行整合,作为一种无创、方便、廉价、可定量、可重复的方法,在临床上的应用成为必然趋势,基于MRI扩散序列的影像基因组学标签对乳腺癌新辅助化疗疗效的预测方法尚未报道,但影像基因组学对乳腺癌新辅助化疗的疗效预测被寄予厚望。

### 【参 考 文 献】

- [1] UNTCH M, KONECNY G E, PAEPKE S, et al. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer[J]. *Breast*, 2014, 23(5):526-537.
- [2] van NES J G, PUTTER H, JULIEN J, et al. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(1):101-113.
- [3] RASTOGI P, ANDERSON S J, BEAR H D, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(5):778-785.
- [4] ANDREASSEN C N, ALSNER J, OVERGAARD J. Does variability in normal tissue reactions after radiotherapy have a genetic basis - where and how to look for it? [J]. *Radiother Oncol*, 2002, 64(2):131-140.
- [5] BAUMANN M, HÖLSCHER T, BEGG A C. Towards genetic prediction of radiation responses: Estro's genepi project [J]. *Radiother Oncol*, 2003, 69(2):121-125.
- [6] SEGAL E, SIRLIN C B, OOI C, et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(6):675-680.
- [7] KUO M D, GOLLUB J, SIRLIN C B, et al. Radiogenomic analysis to identify imaging phenotypes associated with drug response gene expression programs in hepatocellular carcinoma [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2007, 18(7):821-831.
- [8] RUTMAN A M, KUO M D. Radiogenomics: Creating a link between molecular diagnostics and diagnostic imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2009, 70(2):232-241.
- [9] WEST C, ROSENSTEIN B S, ALSNER J, et al. Establishment of a radiogenomics consortium [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(5):1295-1296.
- [10] CHANG H Y, NUYTEN D S, SNEDDON J B, et al. Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(10):3738-3743.
- [11] CHUNG C H, BERNARD P S, PEROU C M. Molecular portraits and the family tree of cancer [J]. *Nature Genetics*, 2002, 32(Suppl):533-540.
- [12] CHEN X, CHEUNG ST, SO S, et al. Gene expression patterns in human liver cancers [J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(6):1929-1939.
- [13] SEGAL E, FRIEDMAN N, KAMINSKI N, et al. From signatures to models: Understanding cancer using microarrays [J]. *Nat Genet*, 2005, 37(6s):S38-S45.
- [14] PAIK S, SHAK S, TANG G, et al. A multigene assay to predict recurrence of Tamoxifen-treated, node-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(27):2817-2826.
- [15] PAIK S, TANG G, SHAK S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(23):3726-3734.
- [16] KUO MD, JAMSHIDI N. Behind the numbers: Decoding molecular phenotypes with radiogenomics—guiding principles and technical considerations [J]. *Radiology*, 2014, 270(2):320-325.
- [17] MAZUROWSKI M A. Radiogenomics: What it is and why it is important [J]. *J Am Coll Radiol*, 2015, 12(8):862-866.
- [18] KARLO C A, DI PAOLO P L, CHAIM J, et al. Radiogenomics of clear cell renal cell carcinoma: Associations between CT imaging features and mutations [J]. *Radiology*, 2014, 270(2):464-471.
- [19] DIEHN M, NARDINI C, WANG D S, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(13):5213-5218.
- [20] GEVAERT O, XU J, HOANG C D, et al. Non-small cell lung cancer: Identifying prognostic imaging biomarkers by leveraging public gene expression microarray data—methods and preliminary results [J]. *Radiology*, 2012, 264(2):387-396.
- [21] HUANG Y Q, LIANG C H, HE L, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18):2157-2164.
- [22] HUANG Y, LIU Z, HE L, et al. Radiomics signature: A potential biomarker for the prediction of disease-free survival in early-stage (I or II) non-small cell lung cancer [J]. *Radiology*, 2016, 281(3):947-957.
- [23] KUHLE C K. Current status of breast MR imaging part 2. clinical applications I [J]. *Radiology*, 2007, 224(3):672-691.
- [24] YAMAMOTO S, MAKI D D, KORN R L, et al. Radiogenomic analysis of breast cancer using MRI: A preliminary study to define the landscape [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(3):654-663.
- [25] YAMAMOTO S, HAN W, KIM Y, et al. Breast cancer: Radiogenomic biomarker reveals associations among dynamic contrast-enhanced MR imaging, long noncoding RNA, and metastasis [J]. *Radiology*, 2015, 275(2):384-392.
- [26] MAZUROWSKI M A, ZHANG J, GRIMM L J, et al. Radiogenomic analysis of breast cancer: Luminal B molecular subtype is associated with enhancement dynamics at MR imaging [J]. *Radiology*, 2014, 273(2):365-372.

- [27] GRIMM L J, ZHANG J, MAZUROWSKI M A. Computational approach to radiogenomics of breast cancer: Luminal A and luminal B molecular subtypes are associated with imaging features on routine breast MRI extracted using computer vision algorithms[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015,42(4):902-907.
- [28] KIM E J, KIM S H, PARK G E, et al. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient at 3.0T: Correlation with prognostic factors and subtypes of invasive ductal carcinoma [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015,42(6):1666-1678.
- [29] MARTINCICH L, DEANTONI V, BERTOTTO I, et al. Correlations between diffusion - weighted imaging and breast cancer biomarkers[J]. *Eur Radiol*, 2012,22(7):1519-1528.
- [30] PARK S H, CHOI H Y, HAHN S Y. Correlations between apparent diffusion coefficient values of invasive ductal carcinoma and pathologic factors on diffusion-weighted MRI at 3.0 Tesla[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015,41(1):175-182.
- [31] BLASCHKE E, ABE H. MRI phenotype of breast cancer: Kinetic assessment for molecular subtypes [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015,42(4):920-924.
- [32] YAMAGUCHI K, ABE H, NEWSTEAD G M, et al. Intratumoral heterogeneity of the distribution of kinetic parameters in breast cancer: Comparison based on the molecular subtypes of invasive breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2015,22(5):496-502.
- [33] ASHRAF A B, DAYE D, GAVENONIS S, et al. Identification of intrinsic imaging phenotypes for breast cancer tumors: Preliminary associations with gene expression profiles1 [J]. *Radiology*, 2014,272(2):374-384.
- [34] ASHRAF A B, GAVENONIS S C, DAYE D, et al. A multichannel markov random field framework for tumor segmentation with an application to classification of gene expression-based breast cancer recurrence risk [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2013, 32(4):637-648.
- [35] SUTTON E J, OH J H, DASHEVSKY B Z, et al. Breast cancer subtype intertumor heterogeneity: MRI-based features predict results of a genomic assay[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015,42(5):1398-1406.
- [36] von MINCKWITZ G, UNTCH M, BLOHMER J U, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15):1796-1804.
- [37] KRAVCHENKO J, AKUSHEVICH I, SEEWALDT V L, et al. Breast cancer as heterogeneous disease: Contributing factors and carcinogenesis mechanisms [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011,128(2):483-493.
- [38] COLLEONI M, MINCHELLA I, MAZZAROL G, et al. Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors [J]. *Ann Oncol*, 2000,11(8):1057-1059.
- [39] MACGROGAN G, MAURIAC L, DURAND M, et al. Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: Predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, c-erbB-2, MiBi, pS2 and GST2c[J]. *Br J Cancer*, 1996, 74(9):1465-1548.
- [40] CAUDLE A S, GONZALEZ-ANGULO A M, HUNT K K, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(11):1821-1828.
- [41] MUÑOZ - GONZALEZ D, ZEICHNER-GANCZ I, CANDELARIA M, et al. HER-2/neu expression as a predictive factor for response to anthracycline -based chemotherapy in a Mexican population of locally advanced breast cancer patients [J]. *Med Oncol*, 2005,22(1):23-28.
- [42] MIEGOW J S, van DER HAGE J A, van de VIJVER M J, et al. Tumour response to preoperative anthracycline - based chemotherapy in operable breast cancer: The predictive role of p53 expression[J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(10):1369-1379.
- [43] DURBECQ V, DESMED C, PAESMANS M, et al. Correlation between topoisomerase- II alpha gene amplification and protein expression in HER-2 amplified breast cancer[J]. *Int J Oncol*, 2004,25(5):1473-1479.
- [44] CHEVILLARD S, POUILLART P, BELDJORD C, et al. Sequential assessment of multidrug resistance phenotype and measurement of S-phase fraction as predictive markers of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Cancer*, 1996,77(2):292-300.
- [45] GIANNI L, ZAMBETTI M, CLARK K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(29):7265-7277.
- [46] CHANG J C, MAKRIS A, GUTIERREZ M C, et al. Gene expression patterns in formalin-fixed, paraffin-embedded core biopsies predict Docetaxel chemosensitivity in breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008,108(2):233-240.
- [47] STRAVER M E, GLAS A M, HANNEMANN J, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010,119(3):551-558.
- [48] WAHL R L. Current status of PET in breast cancer imaging, staging, and therapy[J]. *Semin Roentgenol*, 2001,36(3):250-260.
- [49] KIM S J, KIM S K, LEE E S, et al. Predictive value of [18F] FDG PET for pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(9):1352-1357.
- [50] MANKOFF D A, DUNNWALD L K, GRALOW J R, et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: Relationship to response to therapy [J]. *J Nucl Med*, 2002,43(4):500-509.
- [51] KUROSUMI M. Significance and problems in evaluations of pathological responses to neoadjuvant therapy for breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2006,13(3):254-259.

(下转第192页)

吴一龙:根据现有文献,JMML的推荐治疗方案是骨髓移植,我们对这些初次诊断JMML的患儿建议骨髓移植是正确的,但是骨髓移植的效果不好,而我们这个病例用简单的治疗反而获得了较好的效果,是否可以从中总结出一些治疗经验?

林愈灯:根据现有的文献,JMML患儿如果伴有相关基因突变,如CBL突变,有自发缓解的可能性,所以,这个患儿是否因为CBL突变阳性,疾病自发缓解,不得而知,因为在最初的诊断时没有做基因检测,目前国内尚不能做JMML相关基因检查。最新的文献中列出了JMML诊断后的治疗思路<sup>[1]</sup>。

旁述:Locatelli等<sup>[1]</sup>在2015年发表的文章中描述了JMML的诊治思路:诊断JMML后,首先确定分子学特征:若为CBL突变阳性,考虑临床观察,如果疾病发生进展则进行造血干细胞移植;若为NF1、PTPN11、RAS等基因突变或未检测到基因突变,则建议尽快行造血干细胞移植。

陆泽生:关于两次推荐患儿做造血干细胞移植,我是持肯定意见的。从既往的经验来看,对于原发耐药白血病,或者缓解时间较短的继发耐药的白血病,或者是其他预后较差的白血病,化疗是不能改善生存的。

林愈灯:患儿虽然现在病情稳定,但是从既往的经验来看,可能疾病缓解的时间不会太长,所以还是建议骨髓移植治疗。但是该患儿疾病进展后能够在短时间内再次获得骨髓缓解,可能与其核型有关,在儿童,超二倍体是预后较好的。

宗颀(儿童血液肿瘤科医师):这个JMML患儿诊断是明确的,后期又转变为MAPL,预后不良,最

终还是需要骨髓移植治疗的,但是初步诊断后可行小剂量的治疗,目前已有文献报道,治疗前,需要充分和家属沟通病情,讲明疾病的进展过程<sup>[2]</sup>。

旁述:Chang等在文章中介绍了JMML的挽救治疗方案,为行移植争取时间及时机,包括6-MP(50 mg/m<sup>2</sup>)及小剂量的阿糖胞苷治疗(40 mg/m<sup>2</sup>×5 d),若效果不佳,可考虑大剂量阿糖胞苷(2 g/m<sup>2</sup>×5 d)+氟达拉滨(30 mg/ m<sup>2</sup>×5 d)。

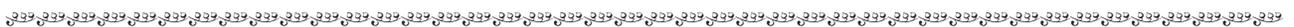
郑登云(头颈肿瘤科主任医师):我们在临床中也遇到过相似的患者,予非常规治疗后病情反而出现转机,我们也在从中反思、探索并总结经验。

吴一龙(总结):简单的治疗获得了较好的效果,那么是否可以总结一下过去的文献报道以及我们自己的病例,对标准治疗和相对简单的低剂量治疗做一个比较,或者深入做一些基因检查,从而总结出一定的治疗经验。这个病例很特殊,但是我们从可以学习总结临床问题的思维。在临床工作中,当碰到与文献报道不一致的病例时,我们应该深入思考其可能的原因是什么,并做相应的检测,这样才能不断推陈出新科学发展。

[参 考 文 献]

[1] LOCATELLI F, NIEMEYER C M. How I treat Juvenile myelomonocytic leukemia [J]. Blood, 2015, 125 (7) : 1083-1090.  
 [2] CHANG T Y, DVORAK C C, LOH M L. Bedside to bench in Juvenile myelomonocytic leukemia: Insights into leukemogenesis from a rare pediatric leukemia[J]. Blood, 2014, 124(16) : 2487-2497.

[收稿日期] 2017-02-05



(上接第189页)

[52] HAHN S Y, KO E Y, HAN B, 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.  
 [53] de BAZELAIRE C, CALMON R, THOMASSIN I, et al. Accuracy of perfusion MRI with high spatial but low temporal resolution to assess invasive breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: A retrospective study [J]. BMC Cancer, 2011,11:361.  
 [54] WANG X, PENG W, TAN H, et al. Evaluation of dynamic contrast-enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy [J]. Chin-Ger J Clin Oncol, 2010,9(11):637-642.  
 [55] WANG J, KATO F, OYAMA-MANABE N, et al. Identifying

triple - negative breast cancer using background parenchymal enhancement heterogeneity on dynamic contrast - enhanced MRI: A pilot radiomics study [J]. PLoS One, 2015, 10(11) : e0143308.  
 [56] AERTS H J, VELAZQUEZ E R, LEJENAAR R T, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach [J]. Nat Commun, 2014, 5: 4006.  
 [57] YOON H J, SOHN I, CHO J H, et al. Decoding tumor phenotypes for ALK, ROS1, and ret fusions in lung adenocarcinoma using a radiomics approach [J]. Medicine, 2015,94(41):e1753.

[收稿日期] 2017-01-10