

定量CT评估乳腺癌患者骨肌含量变化的研究进展

林园园^{1△} 谢妹珍² 肖运平^{2▲}

1. 桂林医学院研究生院, 广西桂林 541001; 2. 广西医科大学附属柳州市人民医院放射科, 广西柳州 545006

[摘要] 乳腺癌(BC)是目前全球女性患病率最高的恶性肿瘤,骨肌含量减少是影响BC治疗疗效、预后以及化疗毒性反应的因素,但临床随访尚缺乏对骨肌含量的监测,定量CT(QCT)已成为监测、量化骨肌含量变化的有效工具。本文综述导致BC患者出现骨肌含量丢失的原因,以及QCT在骨质疏松症(OP)和肌少症(SP)中的应用价值,重点阐述骨肌含量变化对新辅助治疗疗效、预后预测以及化疗毒性评估的研究进展,有助于临床制订更精准、个体化的治疗方案,为提高BC患者疗效和预后提供新的诊疗思路。

[关键词] 定量CT; 乳腺癌; 骨质疏松症; 肌少症; 新辅助治疗; 临床价值

[中图分类号] R737.9; R685 [文献标识码] A [文章编号] 2095-0616(2025)02-0032-04
DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2025.02.08

Advances in quantitative CT assessment of changes in skeletal muscle mass in patients with breast cancer

LIN Yuanyuan¹ XIE Meizhen² XIAO Yunping²

1. School of Graduate, Guilin Medical University, Guangxi, Guilin 541001, China; 2. Department of Radiology, Liuzhou People's Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Guangxi, Liuzhou 545006, China

[Abstract] Breast cancer (BC) is currently the most prevalent malignant tumor in women worldwide. Skeletal muscle mass reduction is a factor that affects the efficacy and prognosis of BC treatment, and the toxic response to chemotherapy. However, there is still a lack of skeletal muscle mass monitoring in clinical follow-ups. Quantitative CT (QCT) has emerged as an effective tool to monitor and quantify changes in skeletal muscle mass. This paper reviews the causes of skeletal muscle mass loss in patients with BC and the application value of QCT in osteoporosis and sarcopenia. It focuses on the study advances in the effect of changes in skeletal muscle mass on the efficacy of neoadjuvant therapy, prognosis prediction, and assessment of chemotherapeutic toxicity, which can help to develop more precise and individualized treatment plans clinically, and provide a new approach of diagnosis and treatment to improve the efficacy and prognosis in patients with BC.

[Key words] Quantitative CT; Breast cancer; Osteoporosis; Sarcopenia; Neoadjuvant therapy; Clinical value

目前,乳腺癌(breast cancer, BC)已成为全球第一的癌症^[1],年龄、激素及治疗等因素皆可使患者出现肌肉减少^[2]、脂肪增多、骨代谢异常^[3]及骨微结构损坏等情况^[4],进而导致骨质疏松症(osteoporosis, OP)与肌少症(sarcopenia, SP)。有研究认为骨肌含量是BC疗效的有效预测指标,并与预后、化疗诱导毒性反应相关^[5]。目前临床上尚未将骨肌含量监测作为常规随访项目,且体脂的增加还会掩盖SP与OP,监测骨肌含量变化对于BC患者来说具有重要的临床意义。定量CT(quantitative CT, QCT)是基于CT图像扫描皮质骨矿物质密度来测量骨密度,无

[基金项目] 广西壮族自治区柳州市科技计划项目(2022CAC0213)。

△桂林医学院研究生院2022级放射影像学专业在读硕士研究生

▲通讯作者

需额外辐射,同时量化肌肉大小、密度和形态等评估其状态和功能。本文综述BC患者出现骨肌含量丢失的因素,以及QCT在OP和SP中的应用价值,重点阐述骨肌含量变化对BC患者疗效、预后预测以及化疗毒性反应评估的研究进展,为制订更精准、个体化的治疗方案提供参考。

1 BC出现骨肌丢失的因素

肌肉与骨骼解剖位置上毗邻,肌肉参与骨修复、促进骨健康,2019年提出了“肌骨共减综合征”的概念^[6],OP和SP有着共同的发病机制及不良影响^[7],肌肉量减少可能是骨质疏松性骨折的独立预测因素^[8]。目前认为导致BC患者出现骨肌含量丢失的因素较多:①BC患者多处于围绝经期,此时卵巢功能衰退、雌激素水平迅速下降^[9],雌激素具有维持骨骼肌收缩性、防止肌损伤的作用^[10],其下降会导致患者骨量减少、骨骼肌质量下降;②随年龄增加,机体

呈慢性炎症状态,各类炎性物质通过多种通路及信号途径促进蛋白质分解、抑制合成,造成肌肉组织合成代谢失衡;③雌激素也参与调节炎症反应^[11],雌激素缺乏使机体处于促炎性反应状态,肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-7、IL-17、急性期C反应蛋白及前列腺素 E_2 均可刺激破骨细胞并抑制成骨细胞造成骨量减少、骨骼肌丧失;④除了激素和年龄的影响,还有因肿瘤治疗引起的骨丢失(cancer treatment-induced bone loss, CTIBL)^[12],研究表明芳香酶抑制剂治疗与OP的出现有关^[13],使用环磷酰胺、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶治疗方案的女性中有68%出现卵巢功能衰退、CTIBL^[14]。因此,雌激素剥夺、年龄、各类炎性物质、治疗等均是导致BC患者骨肌量丢失的主要因素,若能在随访中常规监测骨肌含量^[12],则可早期诊断OP和SP,及时治疗能有效延缓其发生。

2 QCT评估骨密度与肌肉含量的应用价值

QCT采用CT三维容积数据测量骨密度,测量的是真正的体积骨密度(volumetric bone mineral density, vBMD)^[15]。2018年《中国定量CT(QCT)骨质疏松症诊断指南》工作组^[16]提出:取两个腰椎vBMD平均值(常用 $L_1 \sim 2$ 椎体),vBMD $>120 \text{ mg/cm}^3$ 为正常,80~120 mg/cm^3 为低骨量,vBMD $<80 \text{ mg/cm}^3$ 为骨质疏松。既往研究对于骨密度的测量多是基于双能X线吸收法测定(dual-emission X-ray absorptiometry, DXA),但是DXA不支持测量骨骼的空间分布,不能区分皮质骨及松质骨,且容易受脊柱退行性变、椎体压缩骨折或主动脉钙化等因素导致误差^[17]。2019年Brozek等^[18]首次利用QCT与DXA两种方法测量绝经后妇女腰椎vBMD,发现绝经后妇女雌激素水平下降,骨小梁由于其代谢活动度高,对激素变化更敏感,用QCT测量绝经后女性的vBMD更合适。Hopson等^[19]利用高分辨率外周QCT及DXA对化疗前后的BC患者进行连续测量,观察其vBMD和骨微结构的变化,发现绝经前妇女承重骨比非承重骨存在更多的骨皮质损失,承重骨皮质厚度和皮质面积减少,这可能是由于皮质骨表面存在骨质侵蚀,导致皮质变薄,再加上雌激素的缺乏使骨小梁损失更多。对于骨微结构变化的研究有助于分析vBMD下降的原因,利用QCT观察骨微结构的变化能有效预警OP,但目前研究较少。

国际上对OP的诊断目前已达成共识,而对于SP的诊断标准目前仍存在争议,2018年欧洲老年人肌少症工作组^[20]将SP定义为不良后果长期累积导致的肌肉疾病,包括青年人在内的各个年龄段皆有

可能发生。2019年指南提出肌肉强度是肌少症的主要决定因素,目前对于肌肉量的测量方法有DXA、生物电阻抗和QCT,国际上最常用的测量方法是基于QCT测量 $L_3 \sim 5$ 水平骨骼肌指数(skeletal muscle index, SMI)^[21],即 $L_3 \sim 5$ 椎体水平的骨骼肌横截面积除以身高的平方(cm^2/m^2),男性SMI $<50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 、女性SMI $<39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 即诊断SP。QCT还可以量化肌肉的脂肪浸润程度^[22],脂肪浸润是导致肌肉减少的重要病理生理机制,精确地测量肌肉脂肪浸润的程度是评估、治疗SP的关键,这是生物电阻抗和DXA无法做到的,并且QCT能同时测量vBMD,探究SP与OP的相互关系。更重要的一点是在癌症随访过程中,CT常用于评估患者术后情况,更准确、更经济、更简便快捷,可重复性好,并且有研究证实了SMI L_3 和SMI T_{12} 水平之间的相关性^[23],常规检查胸部CT的患者无需补扫腹部CT。肌肉质量变化受到更为深入的关注,QCT测定肌肉的体积和密度逐渐成为主流技术。

3 BC患者评估骨肌含量的临床价值

3.1 骨肌含量评估对BC治疗疗效及预后预测的价值

新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)是目前BC患者重要的治疗方式,NAT的必选、优选人群是指期望通过NAT后了解肿瘤对相应治疗的反应性而制订后续辅助治疗策略的患者,最主要的临床获益是肿瘤降期^[24]。尽管目前BC研究取得了重大进展,对于NAT能否达到预期效果却仍缺少有力的预测证据^[25]。2021年Lee等^[5]探讨了NAT疗效和BC患者骨骼肌丢失之间的关系,发现骨骼肌缺失的患者对于NAT的反应性差,即骨骼肌缺失的患者通过NAT并不能降低肿瘤分期,无法达到预期效果,并且骨骼肌含量缺失组出现化疗毒性的风险比正常组更高,因此认为在NAT之前对患者的骨骼肌进行肌量测定,也许能预测其NAT的疗效。既往还有研究发现,SP与生存率显著降低相关^[26],38.6%的癌症患者治疗前SP与术后并发症、化疗诱导毒性和低生存率显著且独立相关,与健康女性相比,BC患者SP的患病率是45%^[25],并且BC患者SP与非SP相比病死率增加了71%,具有很高的异质性,因此在术前或化疗前对患者进行肌量测量,或许能更好地预防术后并发症以及化疗毒性反应的发生,改善患者的生活质量。Kripa等^[27]对 L_3 水平内脏脂肪组织、皮下脂肪组织和SMI进行测量,探讨脂肪浸润与SP是否可预测转移性BC患者的预后,发现SMI值降低、脂肪浸润的患者反应性较差、预后不良。近年来,有许多人开始关注到身体组分(包括骨量、肌肉量以及脂肪)在癌症患者生存分析及生活质量中发挥的

作用,王传彬等^[28]利用QCT监测BC患者内分泌治疗期间骨量、肌肉、脂肪变化,发现治疗后患者vBMD丢失明显、肌肉量轻度下降,并且内脏型肥胖患者数量较正常组多,这表明内分泌治疗会导致骨量丢失、肌肉量下降以及脂肪增多,因此在患者进行内分泌治疗前定期复查骨量、肌肉量以及脂肪量是有临床意义的,并且QCT能很好地同时测量三者,不正常的肌肉减少和脂肪浸润^[29]常伴随一定程度骨质吸收与破坏,易引起骨折和骨转移,尽早识别骨微结构以及肌肉、脂肪的变化有利于提高患者的生存质量^[30]。综上所述,骨肌含量减少、脂肪浸润可能与BC治疗疗效、预后相关,有可能是判断预后的预测指标,但是该观点仍需要进一步研究验证。但建议临床医生在患者进行NAT前、手术治疗后以及术后常规随访时常规完善患者骨量、肌量以及脂肪量的测量,并且这不需要额外照射,只需在常规检查胸部CT平扫时,利用QCT后处理软件分析即可。

3.2 骨肌含量评估对化疗毒性预测的价值

NAT治疗过程中易出现化疗毒性反应^[31],化疗毒性反应导致患者生活质量下降,包括骨髓抑制、神经毒性、心脏毒性、恶心呕吐、腹泻等,其中骨髓抑制是其剂量限制性不良反应,常表现为白细胞减少、中性粒细胞减少,制约着化疗剂量和化疗周期的实施^[32],对化疗毒性的预测一直是抗癌过程中的重要课题。Shachar等^[33]发现SMI测量对化疗方案决策具有重要意义,SP患者比非SP患者更易出现骨髓抑制、恶心、呕吐等化疗毒性反应以及不良事件;既往研究^[34]也证实骨密度与化疗毒性及不良反应风险相关;这表明骨肌含量丢失的患者更容易受到化疗副作用的影响。对于BC这类生存周期长的患者来说,如何优化化疗剂量和化疗周期在临床实践中是一个长期存在的难题。既往常根据患者体重指数(body mass index, BMI)及表面积来计算剂量,但目前尚未发现BMI的毒性预测作用,且BMI无法体现患者的营养状态,患者可能由于情绪低落而减少体力活动,导致脂肪增多、体重增加,但骨量和肌肉含量却减少了,这可能意味着基于BMI计算的化疗剂量和周期实施并不合理,导致患者出现毒性反应的风险增加,影响治疗效果和生活质量,因此可以在给患者制订化疗方案时将骨量、肌量与脂肪量纳入考量的范围,并且在患者每一次常规进行化疗前复查、追观其变化。目前对于该方面的研究较少,在决定药物剂量时考虑骨肌含量和脂肪浸润程度是否能优化治疗方案以及如何优化都是未来研究的重要方向。

4 总结与展望

随着BC发病率的不断提高以及治疗手段的不断优化,对NAT疗效、预后预测及化疗毒性风险评估的研究一直是重要课题,目前众多研究中,尚无公认的、权威的预测指标。BC患者诊疗过程中容易因各种因素出现骨肌含量减少、脂肪浸润,若不及时干预,可能进一步导致OP及SP,并且肌肉减少的患者对于NAT的反应性较差,更易出现化疗毒性反应,监测骨肌含量的重要性在临床上逐渐凸显,QCT的出现也为临床医师与患者提供了很好的测量工具,且只需在治疗前及后续常规复查胸部CT时进行QCT后处理即可得到数据。利用QCT探索BC患者骨肌含量变化,以及其与NAT疗效、预后及化疗毒性风险的相关性将成为该领域未来的研究重点。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Mazza F, Onesti CE, Roberto M, et al. Lean body mass wasting and toxicity in early breast cancer patients receiving anthracyclines[J]. Oncotarget, 2018, 9(39): 25714-25722.
- [3] 徐兵河. 中国乳腺癌随访随访与健康管理指南(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(1): 1-28.
- [4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 281-309.
- [5] Lee BM, Cho Y, Kim JW, et al. Association between Skeletal Muscle Loss and the Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(8): 2-14.
- [6] 于子玲, 尚乃舰. 肌内脂肪浸润与老年胃癌根治术后肌少症的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(19): 3539-3543.
- [7] 林贤灿, 吴建军, 杨志杰, 等. 肌少—骨质疏松症研究现状及展望[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(5): 676-681.
- [8] Su Y, Lam FMH, Leung J, et al. The Predictive Value of Sarcopenia and Falls for 2-Year Major Osteoporotic Fractures in Community-Dwelling Older Adults[J]. Calcif Tissue Int, 2020, 107(2): 151-159.
- [9] 王俊祥, 吕秀芹. 骨质疏松症的诊断和治疗[J]. 临床

- 荟萃, 2019, 34 (4): 306-311.
- [10] Trestini I, Carbognin L, Monteverdi S, et al. Clinical implication of changes in body composition and weight in patients with early-stage and metastatic breast cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 129: 54-66.
- [11] 王焕如, 于翰, 邵晋康. 肌肉减少症研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28 (2): 304-307.
- [12] 张剑, 李恒宇. 早期乳腺癌女性患者的骨健康管理中国专家共识 (2022年版) [J]. 中国癌症杂志, 2022, 32 (3): 274-286.
- [13] Zhang T, Feng F, Yao Y, et al. Efficacy and acceptability of neoadjuvant endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive breast cancer: A network meta-analysis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (8): 12393-12403.
- [14] Rajan R, Paul J, Cherian KE, et al. FRAX[®] with or without BMD and TBS predicts fragility fractures in community-dwelling rural southern Indian postmenopausal women[J]. *Arch Osteoporos*, 2020, 15 (1): 2-7.
- [15] 中华医学会放射学分会骨关节学组, 中国医师协会放射医师分会肌骨学组, 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组, 等. 骨质疏松的影像学及骨密度诊断专家共识 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26 (9): 1249-1256.
- [16] 程晓光, 王亮, 曾强, 等. 中国定量 CT (QCT) 骨质疏松症诊断指南 (2018) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25 (6): 733-737.
- [17] 许乐洋, 杨丰建, 范永前. 肌少症与骨质疏松症相关性的研究进展及其中定量 CT 的应用价值 [J]. 老年医学与保健, 2023, 29 (2): 409-414.
- [18] Brozek W, Nagel G, Ulmer H, et al. Bone Mineral Density and Breast Cancer Incidence and Mortality in Postmenopausal Women: A Long-Term Follow-Up Study[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2019, 28 (5): 628-635.
- [19] Hopson MB, Onishi M, Awad D, et al. Prospective Study Evaluating Changes in Bone Quality in Premenopausal Women With Breast Cancer Undergoing Adjuvant Chemotherapy[J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20 (3): 327-333.
- [20] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. *Age Ageing*, 2019, 48 (1): 16-31.
- [21] 张音, 沈宏华, 许轶明, 等. 肌少症的诊断与治疗研究进展 [J]. 内科理论与实践, 2021, 16 (3): 220-224.
- [22] 王玲, 袁慧书, 程晓光. 积极推进定量 CT 的临床应用 [J]. 中华放射学杂志, 2021, 55 (4): 337-339.
- [23] Nemeč U, Heidinger B, Sokas C, et al. Diagnosing Sarcopenia on Thoracic Computed Tomography: Quantitative Assessment of Skeletal Muscle Mass in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement[J]. *Acad Radiol*, 2017, 24 (9): 1154-1161.
- [24] 邵志敏, 吴昊, 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.
- [25] Zhang XM, Dou QL, Zeng Y, et al. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: a meta-analysis and systematic review[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20 (1): 172.
- [26] Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, et al. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37 (4): 1101-1113.
- [27] Kripa E, Rizzo V, Galati F, et al. Do body composition parameters correlate with response to targeted therapy in ER+/HER2- metastatic breast cancer patients? Role of sarcopenia and obesity[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 987012.
- [28] 王传彬, 曹锋, 王裴培, 等. 定量 CT 评估乳腺癌患者内分泌治疗期间身体组分变化研究 [J]. 中国医学装备, 2023, 20 (1): 47-50.
- [29] Deluche E, Leobon S, Desport JC, et al. Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26 (3): 861-868.
- [30] 王昕, 王传彬, 王震寰, 等. QCT 定量评估癌症病人身体组分的应用进展 [J]. 国际医学放射学杂志, 2021, 44 (1): 95-98, 103.
- [31] 马金平, 王海波, 张剑, 等. 雌激素受体阳性 HER2 阴性乳腺癌新辅助化疗反应的影响因素分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34 (9): 68-74.
- [32] 杨亚玲, 杨祖云, 薄婧. 多西紫杉醇与紫杉醇的新辅助化疗方案治疗局部进展期乳腺癌的疗效和毒性 [J]. 临床医学, 2020, 40 (6): 46-47.
- [33] Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, et al. Skeletal Muscle Measures as Predictors of Toxicity, Hospitalization, and Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer Receiving Taxane-Based Chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (3): 658-665.
- [34] Yagi T, Oshita Y, Okano I, et al. Controlling nutritional status score predicts postoperative complications after hip fracture surgery[J]. *BMC Geriatr*, 2020, 20 (1): 243.

(收稿日期: 2024-03-14)