doi:10.11659/jjssx.04E01939

·临床研究·

新辅助化疗后乳腺癌瘤床 MRI 表现与病理对比研究

张启川[1],熊廷伟[1],张 曦[1],王 兵[1],唐 鹏[2],廖翠薇[1,2] (1.陆军军医大学第二附属医院放射科,重庆 400037;2.陆军军医大学第一附属医院乳腺外科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨 MRI 评价乳腺癌新辅助化疗后残余肿瘤收缩模式的能力。**方法** 收集 48 例Ⅱ、Ⅲ期浸润性导管癌患者的 MRI 检查资料并与全乳腺大切片对比。48 例患者均采用 TE 方案进行 4 个周期的新辅助化疗,并在新辅助化疗前后进行 MRI 检查。48 例乳腺癌患者在化疗结束后均进行乳腺癌改良根治术,术后乳腺标本取一半制成全乳腺大切片,显微镜观察残余肿瘤瘤床表现。**结果** 新辅助化疗后残余肿瘤表现为向心型收缩、树枝型收缩。48 例新辅助化疗后的残余肿瘤在 MRI 上表现为向心型收缩的有 39 例,占 81.25%;表现为树枝型收缩的有 9 例,占 18.75%。全乳腺大切片显示为向心型收缩的有 40 例(83.33%),树枝型收缩的有 8 例(16.67%),MRI 与全乳腺大切片评价残余肿瘤收缩模式的相关系数为 0.906($P=7.37\times10^{-8}$)。**结论** MRI 能正确评价残余肿瘤的收缩模式,能为临床手术方式的制定提供重要的依据。

[关键词] 乳腺癌;新辅助化疗;全乳腺大切片;磁共振成像;肿瘤收缩模式

[中图分类号] R445.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-04-08

Comparison of MRI and whole subserial section in assessing tumor bed after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

ZHANG Qi-chuan[1], XIONG Ting-wei[1], ZHANG Xi[1], WANG Bing[1], TANG Peng[2], LIAO Cui-wei[1,2] (1. Department of Radiology, Second Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Department of Breast Surgery, First Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the ability of residual tumor shrinkage pattern by MRI after neoadjuvant chemotherapy (NCT) for breast cancer. **Methods** MRI and whole subserial section (WSS) of 48 patients with clinical TNM stage Ⅱ and stage Ⅲ infiltrating duct carcinoma were compared. All of 48 patients achieved four courses of neoadjuvant chemotherapy with Taxol and Epirubicin (TE), and then examined by MRI. All of 48 patients received modified radical mastectomy after NCT, and the samples were subjected to perform WSS. Pathological changes of tumor bed and pericancerous tissues were examined with optical microscope. **Results** The shrinkage patterns were divided into two types, concentric shrinkage (CS) and dendritic shrinkage (DS). According to shrinkage pattern assessed by MRI, a total of 39 (81.25%) patients showed CS after NCT, while, 9 (18.75%) patients showed DS. The WSS shrinkage pattern was CS in 40 (83.33%) patients after NCT, and DS in 8 (16.67%) patients. The correlation coefficient between the tumor shrinkage patterns assessed by MRI and that determined by pathological WSS after NCT was 0.906 ($P=7.37\times10^{-8}$). **Conclusion** MRI can correctly evaluate the shrinkage pattern of residual tumor and provide important basis for clinical operation.

Keywords: breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; whole subserial section; magnetic resonance imaging; tumor shrinkage pattern

保乳手术与乳房切除术有相同的生存率,而保乳手术能提高患者术后的生活质量,因而保乳手术的临床应用得到了推广[1-6]。从理论上讲,保乳手术在切除肿瘤的前提下应该尽可能少地切除乳腺组织,但这易导致切缘癌细胞阳性或切缘离癌灶过近,增加了局部复发的可能性。Chen 等[7]对 340 例新辅助化疗后行保乳手术的Ⅱ、Ⅲ期乳腺癌患者平均随访了 60 个月,结果表明,保乳术后局部复发的预测因子有病灶残余肿瘤直径大于 2 cm、残余肿瘤呈多中心模式等。由此研究可看出,新辅助化疗后残余肿瘤的存在模式是保乳术后局部复发的重要影响因子,因而术前正确评价残余肿瘤的范围,对降低术后局部复发率具有十分重要的临床意义。MRI 在发现乳腺多灶性、多中心性病灶方面有其他检查方法不可达到的优越性。本文拟通过乳腺核磁共振成像与全乳腺大切片对比,研究 MRI 显示新辅助化疗后残余肿瘤瘤床的能力,以期为临床手术方案的制定提供重要的参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2016 年 1 月至 2018 年 12 月陆军军医大学

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81501521)

[通信作者] 廖翠薇,E-mail:lcw15@163.com

第二附属医院及陆军军医大学第一附属医院收治的乳腺癌患者48例,均为女性,年龄29~68岁,平均48岁。48例患者在新辅助化疗前均经空心针穿刺活检确诊为乳腺浸润性导管癌。

纳入标准:①行新辅助化疗的Ⅱ、Ⅲ期乳腺浸润性导管癌女性患者;②彩超及钼靶检查为孤立性病灶;③化疗方案为TE方案;④新辅助化疗后评估为部分缓解;⑤化疗结束后进行了全乳房切除术;⑥化疗前后有完整的MRI资料;⑦患者知情并签署同意书。排除标准:①空心针穿刺活检确诊为乳腺非浸润性导管癌;②新辅助化疗后肿瘤表现为完全反应、疾病进展及疾病稳定;③因故中止新辅助化疗;④保留乳房手术;⑤有磁共振检查禁忌证。

1.2 化疗方案

所有患者均接受了TE方案的新辅助化疗,TE方案包括紫杉醇(docetaxel)175 mg/m^2、盐酸表柔吡星(epirubicin)75 mg/m^2,静脉滴注,21 d为1个周期,共4个周期。

1.3 全乳腺大切片制作

取得乳腺癌根治术乳房标本后,自肿瘤中心至乳头连线将乳房平分为两半,一半送常规病理检查,另一半用于乳腺大切片制作。将用于制作大切片的标本以肿瘤切面为起点向旁边以5 mm的间隔将乳房标本切成5 mm的组织薄片,并依次进行编号。然后将组织薄片固定48 h,再脱水、石蜡包埋,将石蜡块进行切片,切片厚度为8 μm。进行HE染色,中性树脂封片,观察残余肿瘤的分布。

1.4 MRI检查

患者在新辅助化疗前均进行首次MRI检查,间隔时间为1~2 d;所有患者在化疗结束后、手术前1 d进行第2次MRI检查。2次MRI检查所用的MRI成像设备、扫描序列、参数及造影剂均相同。

患者采取俯卧位,双乳自然悬垂于乳腺线圈内,乳头位于最低点。首先进行MRI平扫,扫描参数:TR=500 ms,TE=61 ms,TI=230 ms,翻转角80°,层厚4 mm,矩阵336×448,接着获得矢状位图像,采用带脂肪饱和技术的TSE序列T_2WI,扫描参数:TR=3 000 ms,TE=72 ms,视野180 mm×180 mm,翻转角80°。然后获得4个b值的横断位弥散加权成像,b值分别为0 s/mm^2、200 s/mm^2、500 s/mm^2、800 s/mm^2,扫描时间为198 s,TR=8 400 ms,TE=85 ms,TI=220 ms,视野128 mm×340 mm。

随后进行动态增强扫描,采用3D-FLASH序列T_1WI压脂扫描,扫描参数:TR=4.23 ms,TE=1.57 ms,翻转角10°,层厚0.9 mm,FOV 340 mm×340 mm,重复扫描6次,每次扫描时间61 s。第1次扫描不使用对比剂,在第2次扫描的同时注射对比剂。对比剂选用钆喷酸葡胺(Gd-DTPA, Magnevist, Bayer-Schering, Newberry, United Kingdom),高压注射器肘静脉注射,注射速率为3.0 mL/s,剂量0.1 mmol/kg,对比剂注射完毕后以同样速度注射0.9% NaCl注射液15 mL。共扫描时间370.8 s。

1.5 MRI图像分析

使用MRI工作站及软件系统进行图像后处理,可自动获得减影图像、最大密度投影图像(maximum intensity projection,MIP)和表观弥散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)图,并在工作站绘制时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve,TIC)。向心型收缩:肿瘤向瘤灶中心缩小,缩小后的残余肿瘤表现为单个结节。树枝型收缩:肿瘤不规则缩小,呈分散的岛屿状分布在原瘤床区,残余肿瘤表现为多结节。

1.6 统计学方法

采用SPSS Statistics 23.0软件进行统计分析。MRI与全乳腺大切片对新辅助化疗后肿瘤收缩模式评价的相关性用Kappa检验。

2 结果

2.1 新辅助化疗后残余肿瘤的全乳腺大切片表现

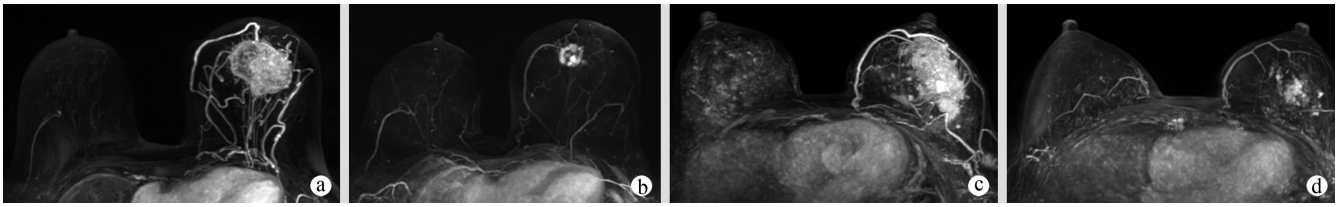
光镜下,残余肿瘤以向心型收缩和树枝型收缩模式存在。其中,向心型收缩40例(83.33%),树枝型收缩8例(16.67%),可见瘤床纤维组织将残留癌细胞分割成多个相互孤立的癌灶,癌灶形态不规则,大小不一。

2.2 新辅助化疗后MRI表现的肿瘤收缩模式及与临床病理的关系

48例乳腺癌新辅助化疗后,39例(81.25%)残余肿瘤在MRI上表现为向心型收缩,9例(18.75%)表现为树枝型收缩(图1)。两种收缩模式与患者年龄、病理分级、淋巴结转移、TNM分期、ER、PR、HER-2无相关性($P>0.05$)。

2.3 新辅助化疗后MRI上残余肿瘤收缩模式与全乳腺大切片上的收缩模式的相关性

48例肿瘤中,39例在MRI和全乳腺大切片上均表现为向心型收缩,8例表现为树枝型收缩。1例在MRI上表现为向心型收缩,而在全乳腺大切片上表现为树枝型收缩。新辅助化疗后MRI与全乳腺大切片对残余肿瘤收缩模式评价的相关系数为0.906($P=7.37\times10^{-8}$)。



a:向心型收缩化疗前;b:向心型收缩化疗后;c:树枝型收缩化疗前;d:树枝型收缩化疗后

图1 化疗前后 MRI 表现的肿瘤收缩模式

3 讨论

保乳手术与乳房切除术有相同的总生存率和无瘤生存率,而保乳手术能保证术后乳腺的外观从而提高患者的生活质量[8-12]。但保乳术后的局部复发是治疗过程中不容回避的问题。保乳手术在切除肿瘤的前提下,应尽可能少地切除周围乳腺组织,以获得较好的美容外观,但这将导致切缘阳性、增加肿瘤局部复发的风险。有研究者观察到,经新辅助化疗后行保乳手术者的局部复发率高于最初就适合做保乳手术者,分析认为,这是由于手术切除范围较小,有癌细胞残留,导致切缘阳性,从而出现了术后的局部复发[10,12]。多项研究指出,新辅助化疗后残余肿瘤呈多中心模式存在是术后局部复发的重要因素[13-16]。Kim 等[15]通过观察,将乳腺癌新辅助化疗后的肿瘤收缩模式分为4种,并指出病理缓解组较易出现向心型收缩。Chen 等[7]报道指出,残余肿瘤以3种形态存在,且多以孤立残留灶模式存在。Marinovich 等[17]对44个研究包含的2 050例患者的 MRI、X 射线片和病理检查资料进行了系统 Meta 分析,结果表明,MRI 比 X 射线片能更准确地评价新辅助化疗后的残余恶性病灶。Tomida 等[18]用常规病理切片分析了新辅助化疗后残余肿瘤的收缩模式,并与 MRI 进行对比,但两者的一致性仅为48%。常规病理切片因观察的内容较局限,不能了解病灶的全貌及其周围结构。为此,我们用全乳腺大切片观察病变整体情况,并用此作为金标准来明确 MRI 评估新辅助化疗后残余肿瘤的能力。

全乳腺大切片相对常规病理切片能够更全面地观察组织结构的相互关系和病变组织演变。王姝姝等[19]对90例乳腺浸润性导管癌新辅助化疗后的全乳腺大切片进行观察分析,按残留灶的存在模式把残留灶分为3型:向心型收缩的孤立病灶、多灶性斑片状病灶、主残留灶旁有卫星灶的病灶,各型所占的比例分别为61%、33%、6%,多为孤立病灶。本研究中,我们用 MRI 来观察残余肿瘤范围、分布,并与全乳腺大切片比较,48例乳腺癌新辅助化疗后 MRI 与全乳腺大切片评价残余肿瘤收缩模式的相关系数为0.906,说明 MRI 与病理检查结果基本一致,能准确地评价新辅助化疗后残余肿瘤的收缩模式,给临床手术方式的制定提供了重要的参考依据。同时,我们前期研究结果也表明,新辅助化疗后临床病理相关参数,包括年龄、病理分级、淋巴结转移、TNM 分期、ER、PR、HER-2,与 MRI 收缩模式的类型没有相关性;新辅助化疗后临床病理相关参数与全乳腺大切片的收缩模式类型也无相关性,可见,MRI 在术前评价残余肿瘤收缩模式中占据重要地位。结合前期研究,我们认为,新辅助化疗后残余肿瘤在 MRI 上表现为向心型收缩者,可再给予1个周期的化疗,使病灶达到完全缓解,并适合做保乳手术;当在 MRI 上表现为树枝型收缩者,施行保乳手术时需谨慎,应扩大手术范围尽量切除病灶以避免局部复发,或选择根治术、术后放疗等。本研究中,MRI 和全乳腺大切片均未显示出前期研究发现的第Ⅲ种残留病灶形态。我们认为,这可能与入组患者的选择、病例数较少有关。大样本资料的收集分析以及 MRI 新扫描技术的应用将会提高对残余肿瘤瘤床的认识。

较多研究者指出,对新辅助化疗后残余肿瘤大小的测定,MRI 与病理结果具有较高的一致性[20-22]。但也有研究结果表明,与病理测量相比,MRI 会出现低估或高估肿瘤大小的情况[23]。本研究的48个乳腺癌病灶中,MRI 测量的残留病灶的大小与病理测量结果高度一致,仅有3例出现了 MRI 低估肿瘤大小的情况,且这3例均是树枝型收缩者。MRI 是通过观察病灶的强化范围对病灶的大小进行测量,化疗药物的抗血管生成作用使肿瘤血管减少,纤维组织成分增多,导致有些呈树枝状分布的癌灶虽然有少量肿瘤细胞,但没有血供或血供明显减少,因而不能在 MRI 上显示,从而导致 MRI 低估肿瘤大小,这容易造成病灶的切除不完全。Kim 等[15]也认为,新辅助化疗后肿瘤细胞密度降低,强化减弱或消失,会导致 MRI 低估肿瘤大小。而 MRI 高估肿瘤大小的原因,分析认为,新辅助化疗后病灶可能会出现化疗后的反应性炎症,在 DCE-MRI 上表现出与肿瘤病灶一致的强化区域,而这个强化区并不是肿瘤的强化,这就会导致 MRI 高估肿瘤的大小。也有研究者认为,新辅助化疗后瘤床中的 DSIL 是导致

MRI 高估肿瘤大小的原因[24]。

本课题仅研究了浸润性导管癌,且均采用 TE 化疗方案进行治疗,因此结果可能存在偏倚。在今后的研究中,我们会加大样本量,对新辅助化疗过程中的肿瘤变化进行 MRI 监测,提高对 MRI 在乳腺癌新辅助化疗中作用的认识。

[参考文献]

[1] Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(5): 1508 – 1516. doi: 10.1245/s10434 – 011 – 2108 – 2.

[2] Man VC, Cheung PS. Neoadjuvant chemotherapy increases rates of breast-conserving surgery in early operable breast cancer[J]. Hong Kong Med J, 2017, 23(3): 251 – 257. doi: 10.12809/hkmj164972.

[3] Lagendijk M, van Maaren MC, Saadatmand S, et al. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129,692 patients[J]. Int J Cancer, 2018, 142(1): 165 – 175. doi: 10.1002/ijc.31034.

[4] Baratte A, Mathelin C, Ruffenach L, et al. Oncoplastic breast surgery [J]. Ann Chir Plast Esthet, 2018, 63(5 – 6): 516 – 541. doi: 10.1016/j.anplas.2018.05.002.

[5] Choi J, Laws A, Hu J, et al. Margins in breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(12): 3541 – 3547. doi: 10.1245/s10434 – 018 – 6702 – 4.

[6] Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years[J]. Ann Surg, 2015, 262(4): 623 – 631. doi: 10.1097/SLA.0000000000001454.

[7] Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy[J]. Cancer, 2005, 103(4): 689 – 695. doi: 10.1002/cncr.20815.

[8] Le-Petross HT, Lim B. Role of MR imaging in neoadjuvant therapy monitoring[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2018, 26(2): 207 – 220. doi: 10.1016/j.mric.2017.12.011.

[9] Teshome M, Kuerer HM. Breast conserving surgery and locoregional control after neoadjuvant chemotherapy[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(5): 865 – 874. doi: 10.1016/j.ejso.2017.02.002.

[10] Untch M, Konecny GE, Paepke S, et al. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer[J]. Breast, 2014, 23(5): 526 – 537. doi: 10.1016/j.breast.2014.06.004.

[11] McLaughlin SA. Surgical management of the breast: breast conservation therapy and mastectomy[J]. Surg Clin North Am, 2013, 93(2): 411 – 428. doi: 10.1016/j.suc.2012.12.006.

[12] Shin SU, Cho N, Lee HB, et al. Neoadjuvant chemotherapy and surgery for breast cancer: preoperative mri features associated with local recurrence[J]. Radiology, 2018, 289(1): 30 – 38. doi: 10.1148/radiol.2018172888.

[13] Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2014, 23(3): 505 – 523. doi: 10.1016/j.soc.2014.03.006.

[14] Valachis A, Mamounas EP, Mittendorf EA, et al. Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: an international collaboration and individual patient meta-analysis[J]. Cancer, 2018, 124(14): 2923 – 2930. doi: 10.1002/cncr.31518.

[15] Kim TH, Kang DK, Yim H, et al. Magnetic resonance imaging patterns of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: correlation with pathological response grading system based on tumor cellularity[J]. J Comput Assist Tomogr, 2012, 36(2): 200 – 206. doi: 10.1097/RCT.0b013e318246abf3.

[16] Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(12): 2303 – 2312. doi: 10.1200/JCO.2004.09.062.

[17] Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(5): 321 – 333. doi: 10.1093/jnci/djs528.

[18] Tomida K, Ishida M, Umeda T, et al. Magnetic resonance imaging shrinkage patterns following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinomas with an emphasis on the radiopathological correlations[J]. Mole Clin Oncol, 2014, 2(5): 783 – 788. doi: 10.3892/mco.2014.333.

[19] 王姝姝,张 毅,齐晓伟,等. 乳腺癌新辅助化疗后残留灶分型与 ER、PR、HER-2 的关系[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(21): 2336 – 2339. doi: 10.16016/j.1000 – 5404.2010.21.019.

[20] Bouzon A, Acea B, Soler R, et al. Diagnostic accuracy of MRI to evaluate tumour response and residual tumour size after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Radiol Oncol, 2016, 50(1): 73 – 79. doi: 10.1515/raon – 2016 – 0007.

[21] Chu W, Jin W, Liu D, et al. Diffusion-weighted imaging in identifying breast cancer pathological response to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 9(6): 7088 – 7100. doi: 10.18632/oncotarget.23195.

[22] 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 – 674. doi: 10.1186/s12885 – 015 – 1664 – 4.

[23] Haraldsdottir KH, Jonsson P, Halldorsdottir AB, et al. Tumor size of invasive breast cancer on magnetic resonance imaging and conventional imaging (mammogram/ultrasound): comparison with pathological size and clinical implications[J]. Scand J Sur, 2017, 106(1): 68 – 73. doi: 10.1177/1457496916631855.

[24] Bouzón A, Acea B, Soler R, et al. Diagnostic accuracy of MRI to evaluate tumour response and residual tumour size after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Radio Oncol, 2016, 50(1): 73 – 79. doi: 10.1515/raon – 2016 – 0007.

(编辑:杨 颖)