

· 临床研究 ·

动态增强磁共振联合弥散加权成像在新辅助化疗乳腺癌患者术前评估中的作用

家彬 唐利立 胡慧娟 刘进康 毛杰 申郑堂 欧阳慧英

【摘要】 目的 评价动态增强磁共振联合弥散加权成像在新辅助化疗乳腺癌患者术前评估中的作用。**方法** 30 位经巴德针(Bard magnum biopsy needles)穿刺活检确诊为乳腺癌的患者,临床分期Ⅱ_A~Ⅲ_C,均予以新辅助化疗(含紫杉醇类和/或蒽环类)2~5 周期。所有患者手术前均行磁共振成像(MRI)、B 超及临床检查,以术后病理检查结果为金标准,3 种方法所测出肿块的最长径与最短径分别与之相对比,评价 MRI 在评估肿块大小范围上的准确性及在判断肿块化疗后形态改变上的作用,并且评估 MRI 在判断腋窝淋巴结转移方面的作用。**结果** MRI 检查测出的肿块最长径与病理检查测出的最长径的关联性最高($r = 0.840$, $P < 0.05$),B 超检查与病理检查呈中度关联($r = 0.635$, $P < 0.05$),临床检查与病理检查的关联性最低($r = 0.583$, $P < 0.05$);最短径得出的结果与之类似。新辅助化疗后残留肿块在 MRI 上呈现两种形态:20% 为多发结节型及树枝型,80% 为单发结节型。MRI 在腋窝淋巴结是否转移的判断上,敏感度为 45.5%,特异度为 50.0%,准确度为 46.7%。根据最后动态增强磁共振联合弥散加权成像的结果,有 5 例患者改变了原订的手术方案。**结论** 动态增强磁共振联合弥散加权成像在乳腺癌新辅助化疗后能更好评估残留癌的范围及形态,帮助外科医师更好地进行术前评估,更好地选择手术方式和确定手术切缘,但其在判断腋窝淋巴结状态的价值有待进一步探讨。

【关键词】 乳腺癌; MRI; 新辅助化疗

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院乳腺科

通讯作者:唐利立,tlili77@medmail.com.cn

Effectiveness of dynamic-enhanced magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging for preoperative evaluation of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy

JIA Bin, TANG Li-li, HU Hui-juan, LIU Jin-kang, MAO Jie, SHEN Zheng-tang, OUYANG Hui-ying. Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness of dynamic-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) with diffusion-weighted imaging for preoperative evaluation of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy (NAC). **Methods** Thirty patients with clinical stage $\text{II}_A \sim \text{III}_C$ breast cancer diagnosed by Bard magnum biopsy needles were enrolled in this study. NAC with paclitaxel or adriamycin or combination of both was given to all the patients. After NAC they were examined by caliper, ultrasonography and dynamic-enhanced MRI with diffusion-weighted imaging before operation. The pathological results were taken as gold standard. The longest and shortest diameters determined by the three methods mentioned above were compared with the pathological results in order to judge the accuracy of MRI evaluation of the residual tumor size and morphouses and evaluate the role of MRI in judging whether axillary nodes were metastasized. **Results** A strong correlation of the longest diameter between MRI and pathology ($r = 0.840, P < 0.005$), a moderate correlation between ultrasonography and pathology ($r = 0.635, P < 0.005$), and a moderate correlation between calipers and pathology ($r = 0.583, P < 0.005$) were observed. Essentially the same results were obtained for the shortest diameters, that is, the strongest correlation was found between MRI and pathology. Residual tumors after NAC presented two morphouses: 20% with multi-nodus and branches, and 80% with single nodus. Whether axillary nodes were metastasized by MRI, dynamic-enhanced MRI with diffusion-weighted imaging, showing 45.5% sensitivitiy, 50.0% specificity, and 46.7% accuracy rating. According to the final result of dynamic-enhanced MRI with diffusion-weighted imaging, the original operation plans were changed in 5 patients. **Conclusions** Dynamic-enhanced MRI with diffusion-weighted imaging can evaluate the residual tumor

size and morphouses after NAC exactly, which helps surgeons with preoperative evaluation and selecting better operation plans and margins. It is better than conventional methods. But for detecting the metastasis status of axillary nodes, further investigation is needed.

【Key words】 Breast neoplasms; Magnetic resonance imaging; Neoadjuvant chemotherapy

目前新辅助化疗已成为乳腺癌治疗的重要组成部分。它可以使乳腺癌降期,使不能手术的大肿块乳腺癌化疗后变小能够接受手术,使部分不具备保乳指征的乳腺癌化疗后允许保乳术。另外新辅助化疗还可观察化疗反应,避免了术后化疗在观察化疗有效性上的盲目性,而且它还可以有效治疗淋巴结及远处的微转移灶。有效的新辅助化疗使肿块缩小有两种方式,即向心性缩小和弥散性缩小。它引起肿块发生巨大的病理学改变,比如退化、坏死、严重纤维化,严重影响传统方法(临床检查、B 超等)对肿块大小的精确评估,以致影响手术方式的选择及手术切缘的确定,从而导致了较高的局部复发率。因此,迫切需要一种能准确评估术前残留癌大小及淋巴结状态的方法,以指导手术方式的选择和手术切缘的确定。

本研究以病理检查结果为金标准,与传统方法(B 超、临床检查)比较,评价动态增强磁共振联合弥散加权成像在新辅助化疗乳腺癌患者术前评估中所起的作用。

1 资料和方法

1.1 病例入选标准

30 例入组的乳腺癌患者均为中南大学湘雅医院乳腺科 2006 年 4 月至 2007 年 4 月期间的住院患者。所有患者均为女性,年龄 22 ~ 63 岁之间,中位年龄 44 岁,均由巴德针穿刺活检确诊为乳腺癌,临床分期 II_A ~ III_C,予以新辅助化疗 2 ~ 5 个周期。其中 19 例选用常规含蒽环类化疗方案:环磷酰胺 500 mg/m² IV d1,吡柔比星 25 mg/m² IV d1、d2(或表柔比星 50 mg/m² IV d1、d2),5-FU 250 mg/m² IV d1、d2(22 d 为 1 个周期);11 例选择紫杉醇类和蒽环类联合化疗:多西他赛 75 mg/m² IV d1,吡柔比星 25 mg/m² IV d1、d2(或表柔比星 35 mg/m² IV d1、d2),环磷酰胺 250 mg/m² IV d1、d2(22 d 为 1 个周期),或者吡柔比星 30 mg/m² IV d1、d2(或表柔比星 50 mg/m² IV d1、d2),环磷酰胺 600 mg/m² IV d1(22 d 为 1 个周期),续以紫杉醇 175 mg/m² IV d1(或多西他赛 100 mg/m² IV d1)(21 d 为 1 个周期)。在 11 例选择紫杉醇类和蒽环类联合化疗的患者中,有 1 例因不能耐受 TAC 联合化疗,故在 1 个周期多西他赛 + 表柔比星 + 环磷酰胺(TAC)化疗后改行单多西他赛(T)化疗方案。根据实体瘤治疗效果评价标准^[1],术前临床评估乳腺癌的化疗反应为完全缓解者 0 例,部分缓解者 20 例,无明显变化者 7 例,病变进展者

3 例。所有入组患者均签署知情同意书。

1.2 MRI 方法

采用德国西门子 Sonata1.5T 超导型磁共振仪和双侧乳腺表面线圈, MRI 造影剂为钆喷酸葡胺注射液(GD-DTPA), 规格为 15 ml/瓶, 7.04 g, 由广州康臣药业有限公司生产。患者采取俯卧位, 身体及双肩放平, 双侧乳腺自然悬垂于专用乳腺表面线圈内。用加压器使患者胸壁、乳腺紧贴线圈, 以减少患者胸部运动以及呼吸运动产生的伪影, 提高乳腺组织的信噪比。扫描方法主要是三维磁共振动态增强扫描联合弥散加权成像, MRI 动态增强扫描采用快速小角度激发成像(fast low angle shot imaging, 3D-FLASH)序列, 弥散加权成像采用单次激发平面回波成像(echo plain imaging, EPI), $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ 。残留癌的判断主要是肿块的边缘、形态等, 一般不规则形、毛刺或边缘模糊、不均匀强化、环形强化者多为恶性肿块表现。若残留癌呈斑片状, 则 MRI 下肿块最长径为各个点状或片状残留癌的最长径的总和, 最短径的测量类似。若点状强化可疑恶性, 则参照动态增强图像确定扩散图像病变所在, 在弥散图像上选择病变的感兴趣区, 由软件计算获得表观弥散系数(ADC)值, 采用 ROC 曲线确定 ADC 值的诊断阈值, 并进行定性诊断。最后由两名副教授以上级别放射科医师采用盲法进行图像后处理, 包括数字减影和三维重建, 然后对原始图像及处理后的图像进行回顾性分析。

1.3 B 超及临床检查

对所有患者的肿块行直尺及 B 超检查, 其中 B 超检查是在全数字黑白超声诊断系统 DP-8800 上完成, 采用 10 赫兹的机械扇形探头。所有肿块的大小均在标准 B 超影像上测得。

1.4 病理检查

切下的全部标本均送病理科, 行常规方法检查后将标本连续切开, 标记其边缘, 用直尺分别测量 3 个径轴上的大小, 记录其最长径和最短径。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 13.0 统计包处理数据, 用 Spearman 秩相关分析评估临床检查、B 超、MRI 所测出的残留癌大小与病理检查结果之间的相关性。统计结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 残留癌范围的显示

以术后病理检查结果为金标准。3 种方法所测出的肿块最长径、最短径分别与之比较。MRI 测出的肿块最长径与病理检查测出的最长径关联性最高($r = 0.840$, $P < 0.05$); B 超测出的肿块最长径与病理检查测出的最长径的关联性中度($r = 0.635$, $P < 0.05$); 直尺测出的肿块最长径与病理检查测出的最长径关联

性最低($r=0.583$, $P<0.05$, 图 1~3)。MRI 测出的肿块最短径与病理检查测出的最短径的关联性最高($r=0.640$, $P<0.05$), B 超测出的肿块最短径与病理检查测出的最短径关联性中度($r=0.615$, $P<0.05$), 直尺测出的肿块最短径与病理检查测出的最短径关联性最低($r=0.555$, $P<0.05$)。需特别说明的是, 其中 2 例 MRI 与病理检查结果均未见残留癌, 符合率为 100%。

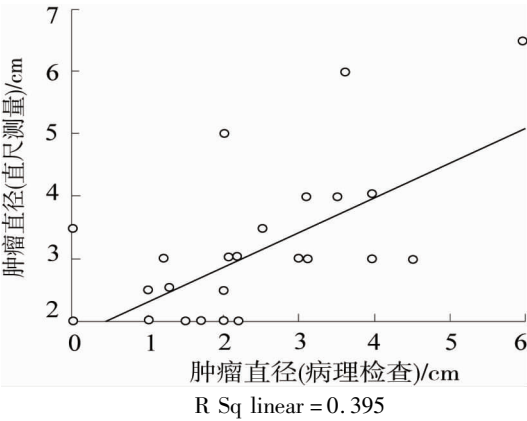


图 1 直尺测出的肿瘤最长径与病理检查结果相比较

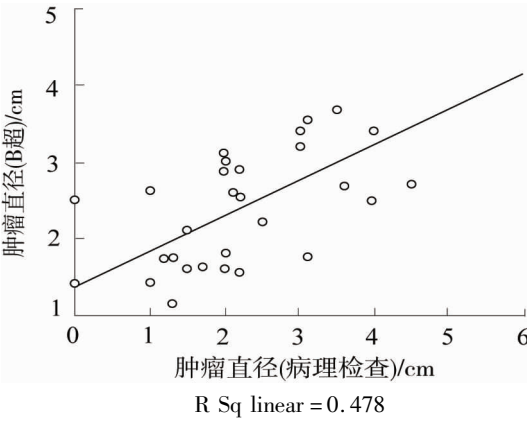


图 2 B 超测出的肿瘤最长径与病理检查结果相比较

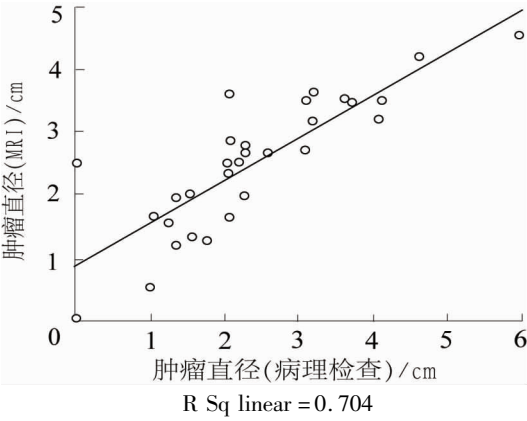
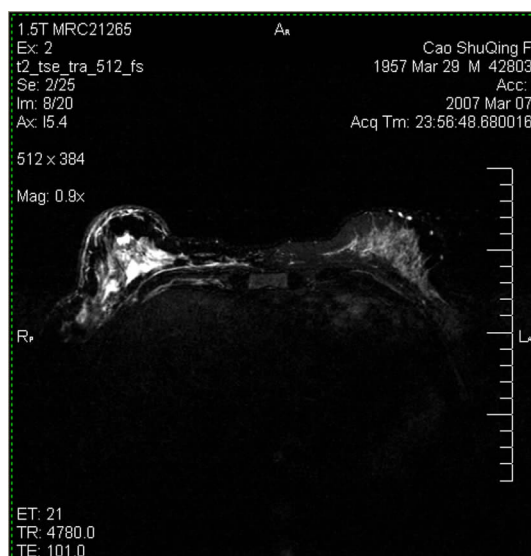


图 3 MRI 测出的肿瘤最长径与病理检查结果相比较

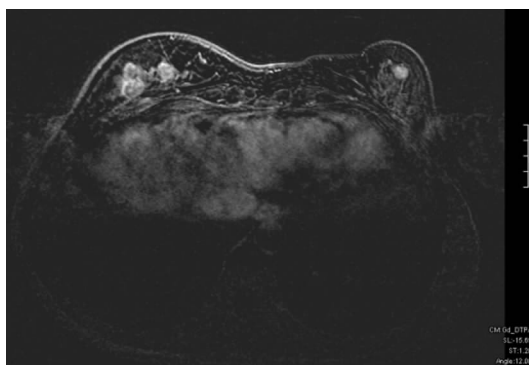
2.2 MRI 下残留癌形态的显示

入组的 30 例患者残留癌形态的 MRI 显示可以分为 2 种:6 例显示为多发结节型及树枝型,表现为形态不规则,边界不清楚,呈斑片状(图 4~6),此类肿块多为弥散性缩小类型(图 4);24 例显示为单发结节型,表现为形态较规则,边界较清,成小结状,此类肿块则多为向心性缩小类型(图 7,8)。



该残留癌形态不规则,边界不清楚,呈斑片状,则其最长径为各个强化的片状残留癌的最长径的总和

图 4 呈弥散性缩小肿瘤影的磁共振成像图

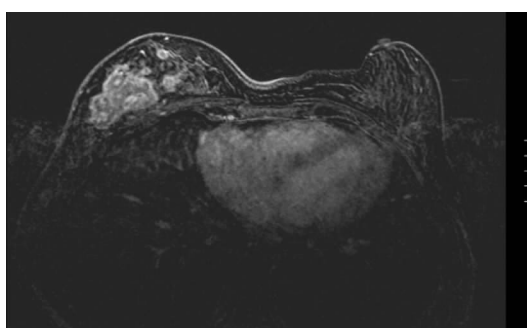


此例 MRI 显示对侧增强区,怀疑为对侧转移灶,遂改行患侧乳腺癌改良根治术 + 另一侧乳腺肿块切除术,术中快速冰冻病理检查证实为乳腺癌,遂加行对侧乳腺癌改良根治术

图 5 对侧乳房转移病灶的磁共振成像图

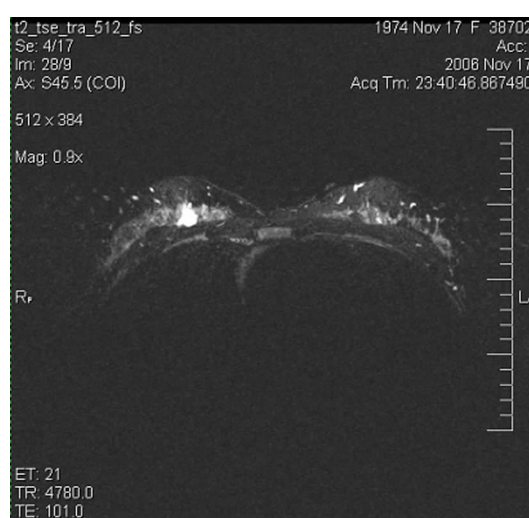
2.3 MRI 在手术方式及手术切缘确定中的作用

根据 MRI 所显示的肿块范围及形态、腋窝淋巴结状态等因素,共有 8 例具备保乳条件,但其中 7 例因经济原因及恐惧心理等因素要求行根治术(图 8),故最后保乳术者 1 例,其手术切缘病检为阴性。MRI 发现其中 3 例病灶位于乳腺深部(2 例病灶位于胸肌表面,1 例病灶紧邻胸肌),表现为乳房后脂肪间隙中断、消失



MRI 显示患侧乳房共有 4 个结节病灶,胸肌有所侵犯,故予以乳腺癌改良根治术 + 植皮术

图 6 多中心病灶的磁共振成像图

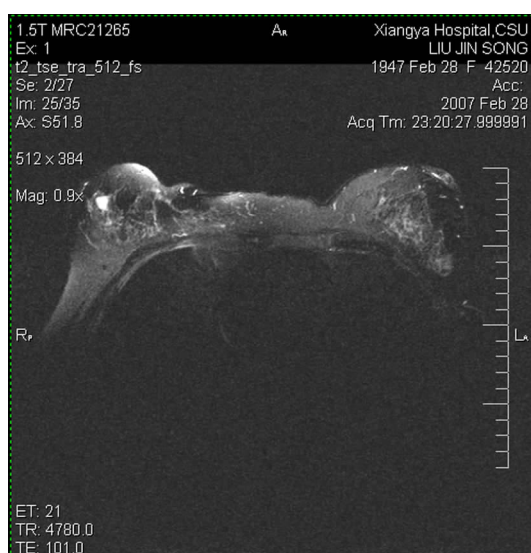


该残留瘤形态较规则,边界较清,成小结状,肿块边缘距乳头小于 2 cm,保乳指征不是特别充分,但患者保乳愿望强烈,故予以乳腺区段切除术 + 背阔肌一期成形术

图 7 呈向心性缩小肿瘤影的磁共振成像图 A

者 2 例,1 例胸肌出现异常强化,强化形式为点状、结节状或斑片状,因而施行了切除胸肌的乳腺癌根治术,并经病理证实其胸肌受侵。

根据最后动态增强磁共振联合弥散加权成像的结果,有 5 例患者改变了原定的手术方案:第 1 例为 34 岁女性乳腺癌患者,临床检查残留瘤大小为 $2.0\text{ cm} \times 1.9\text{ cm}$;该患者保乳愿望强烈,原定予以乳腺癌保乳术。术前 MRI 显示肿块距乳头距离 $< 2\text{ cm}$,保乳指征不够充分,遂改行乳腺区段切除术 + 背阔肌一期成形术,手术切缘病检为阴性(图 7)。第 2 例为 22 岁女性乳腺癌患者。同样该患者保乳愿望强烈,化疗前 B 超示肿块约为 $4.9\text{ cm} \times 3.6\text{ cm}$,予以 3 周期 TAC 化疗方案,考虑其年龄及其要求预备予以乳腺癌保乳术,术前 MRI 检查报告残留瘤为 $3.64\text{ cm} \times 2.05\text{ cm}$,且呈不连续的病灶,境界不清,保乳指征不够充分,故改行乳腺癌改良根治术。第 3 例患者术前 MRI 提示对侧可疑乳腺癌肿块,故改行患侧乳腺癌改良根治术 + 另一侧乳腺肿块切除术,术中快速病检证实为乳腺癌,后加



该残留癌形态较规则,边界清,成小结状,具备保乳条件,但该患者拒绝行保乳术,故予以乳腺癌改良根治术

图 8 呈向心性缩小肿瘤影的磁共振成像图 B

行对侧乳腺癌改良根治术(图 5)。还有 2 例患者临床及 B 超检查均无保乳禁忌症的患者,行术前 MRI 检查提示有多中心病灶,有保乳禁忌症,遂改行乳腺癌改良根治术。

2.4 腋窝淋巴结的显示

MRI 显示淋巴结转移者 14 例,最终病理检查结果示淋巴结转移者 22 例, MRI 在淋巴结良恶性判断上的敏感度为 45.5%,特异度为 50.0%,准确度为 46.7%。

3 讨论

MRI 具有良好的软组织分辨率及空间分辨率,且无放射损伤性,对发现乳腺癌具有很高的敏感性,可以大大提高乳腺癌的早期分辨率和诊断符合率。因此,乳腺 MRI 检查已日益受到临床和影像学医师的重视。目前国外 MRI 在乳腺方面的应用主要是:(1)高危人群的筛查,如 BRCA 基因突变的筛查等;(2)乳腺假体植入术后的检查;(3)隐性乳腺癌原发灶的诊断^[2];(4)保乳术后的随访;(5)乳头病变的诊断^[3]。由于受到仪器设备及经济条件的限制,国内在乳腺疾病 MRI 方面的研究开展很晚,并且很少有文献报道动态增强磁共振联合弥散加权成像在乳腺癌新辅助化疗后的术前评估以及协助选择手术方式中的应用。

3.1 MRI 对残留癌范围和其形态学的评估

保乳手术是目前乳腺癌的主要手术方式之一,但其较高的局部复发率大大限制了它的应用。这应归因于术前的不精确评估,导致确定了不合适的手术切缘。而且,中国女性的乳房往往小于西方女性,使肿块相对于全乳的比例增大。这些均限制了保乳术在中国的开展。可见提高中国乳腺癌患者保乳率的关键就在于

术前对乳腺癌患者的全面评估。

Denis^[4]研究了 40 例乳腺癌患者,分别予以 CEF 或 TE 方案的新辅助化疗,结果发现在 TE 方案组,动态对比增强 MRI 更容易低估新辅助化疗后残留癌的范围。但是,也有文献报道与之相反。Kwong^[5]报道了 17 例乳腺癌患者,经过 6 周期的 CA 方案化疗后手术,与术后病理检查结果对比,术前所行 MRI 高估了残留浸润性癌的范围。高估残留癌范围可能的解释是化疗导致的炎性反应导致了更多的血管供血;低估的原因可能是化疗药物尤其是紫杉醇类具有很好的抗血管生成的效用。但是,这不能解释为什么蒽环类化疗药物组往往高估残留癌范围的原因。上述两项研究均无其它辅助检查(如 B 超)与临床检查作对比,仅与术后病理检查结果比较,本组 30 例患者术前所作 MRI、B 超、临床检查中,MRI 与病理检查的关联性最高,也最能反映残留癌的范围。由此可见,MRI 是目前乳腺癌新辅助化疗后术前评估残留癌范围最为准确的一种方法。

三维及减影 MRI 图像具有很高的空间分辨率,因此可以清晰显示肿块的空间位置、范围、形态及与皮肤的距离^[6]。本组患者术前评估具有保乳条件的 8 例均为单发结节型;呈多发结节及树枝型的 6 例因残留癌不连续,境界不清楚,行保乳手术易出现肿瘤残存,故均改行乳腺癌改良根治术。本组中诊断为病理完全缓解(pCR)的 2 例,MRI 形态显示为单发结节型,故可推测单发结节型的残留癌可能更适合行保乳手术。此观点有待更大样本的实验来证实。

3.2 MRI 在确定手术方式及手术切缘方面的作用

通过 MRI 对残留癌范围及腋窝淋巴结状态的评估,以及对肿瘤是否为多中心性或多灶性的判断,再结合患者的意愿来确定手术方式及手术切缘,经病理检查证实是完全可靠的。尤其是在确定有无保乳指征的过程中,MRI 的准确性明显高于传统的辅助检查如临床检查、B 超检查,因为有效的新辅助化疗使肿块发生的病理学改变,如退化、坏死、严重纤维化,严重影响了传统方法(临床检查、B 超等)对肿块的精确评估,以致在术前评估中影响了手术方式的选择及手术切缘的确定,从而使局部复发率增高。因此,掌握好保乳指征非常重要。与传统检查方法相比,MRI 在术前评估有无保乳指征方面显示出了优势。有文献报道,新辅助化疗前因肿块较大不具备保乳指征而化疗后肿块缩小达到保乳指征的患者具有较高的局部复发率^[7]。这一现象可以解释为术前传统方法的不精确评估。为减少局部复发率,确保阴性切缘非常重要。在保乳手术中,手术切缘确定得过大,将导致较差的美容效果,与保乳治疗的初衷相悖;若手术切缘过小,则可能使局部复发率增高。由此可见,一种精确的术前评估方法对确定手术方式及手术切缘很有帮助。本研究发现动态增强磁共振联合弥散加权成像对新辅助化疗后乳腺癌患者确定手术方式及手术切缘具有很好的临床指导意义。

3.3 MRI 对腋窝淋巴结转移的评估

腋窝淋巴结是乳腺癌淋巴转移的主要途径,其是否受累对乳腺癌的分期、预后以及患者是否接受进一步的辅助治疗具有重要意义。本组病例行腋窝检查,旨在从形态上观察腋窝淋巴结有无肿大、融合及边缘反应情况等等,以此评估有无淋巴结转移,并与病理检查结果对照。本研究中腋窝淋巴结评估的准确度仅为 46.7%,可能的原因是:(1)动态增强磁共振联合弥散加权成像这一检查本身的局限性;(2)新辅助化疗所导致的淋巴结形态的改变,以致于其形态不够典型,影响了淋巴结良恶性的判断。Michel 等^[8]报道超小顺磁氧化铁(USPIO)增强 MRI 显像有可能成为普通 MRI 术前评价乳腺癌患者腋下淋巴结转移的辅助工具。

总之,本研究发现与临床及 B 超检查相比,动态增强磁共振联合弥散加权成像在乳腺癌新辅助化疗后能更好评估残留癌的范围及形态,帮助外科医生更好的进行术前评估,在选择手术方式确定手术切缘上作出更好的选择,但是在判断腋窝淋巴结状态的价值上尚待进一步探讨。尽管如此,因本研究病例样本量较少,有待以后大样本研究加以证实。

参考文献

- [1] Therasse P, Arbuck S G, Eisenhauer E A, *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 205 - 216.
- [2] Ko E Y, Han A P, Shin J H, *et al.* Breast MRI for evaluating patients with metastatic axillary lymph node and initially negative mammography and sonography. Korean J Radiol, 2007, 8: 382 - 389.
- [3] Orel S G, Dougherty C S, Reynolds C. MR imaging in patients with nipple discharge: initial experience. Radiology, 2000, 216: 248 - 254.
- [4] Denis F, Desbiez Bourcier A V, Chapiro C, *et al.* Contrast-enhanced magnetic resonance imaging under- estimates residual disease following neoadjuvant docetaxel-based chemotherapy for breast cancer. Eur J Surg Oncol, 2004, 30: 1069 - 1076.
- [5] Kwong M S, Chung G G, Horvath L J, *et al.* Postchemotherapy MRI overestimates residual disease compared with histopathology in responders to neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. Cancer J, 2006, 12: 212 - 221.
- [6] 林伟,戎悦,章士正,等. 对比增强数字减影乳腺恶性肿瘤 MR 成像. 临床放射学杂志, 2004, 23: 390 - 392.
- [7] Chen A M, Meric Bernstam F, Hunt K K, *et al.* Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol, 2004, 22: 2303 - 2312.
- [8] Michel S C, Keller T M. Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement. Radiology, 2002, 225: 527 - 536.

(收稿日期: 2007-10-22)

(本文编辑: 谢竞)