

论 著

常规MRI在评估骨肉瘤新辅助化疗后病理成分的价值*

邵京京¹ 徐丹阳¹ 陈丽丽²
韦 丹³ 关天明³ 刘大伟²
高振华^{1,3,*}

- 1.中山大学附属第一医院放射诊断科
(广东 广州 510080)
2.中山大学附属第一医院病理科
(广东 广州 510080)
3.惠州市中大惠亚医院放射科
(广东 惠州 516081)

【摘要】目的 探讨常规MRI在评估骨肉瘤新辅助化疗后病理成分的价值。方法 对5例四肢普通型骨肉瘤患者在新辅助化疗后手术前3天内常规MRI平扫及T₁WI增强扫描。在术后大体标本横轴剖面选取质地相对均匀的区域，观察并记录不同取材区病理成分及其对应MRI各序列图像信号特点。结果 5例大体标本获取HE染色镜下病理成分均匀的不同病理组织区域52个，肿瘤液化坏死囊变、肿瘤血腔和软骨性肿瘤细胞存活区均可表现为T₁WI低信号，脂肪抑制T₂WI高信号，常规T₁WI增强扫描不强化。非软骨性肿瘤细胞存活区和肿瘤细胞坏死区均表现为T₁WI稍低信号，脂肪抑制T₂WI稍高信号，常规T₁WI增强扫描强化。结论 骨肉瘤新辅助化疗后不同病理组织成分在常规MRI平扫及增强上可有相似表现，单纯依靠常规MRI检查难以准确推测病理基础。

【关键词】骨肉瘤；新辅助化疗；MRI；病理
【中图分类号】R445.2；R738.1
【文献标识码】A
【基金项目】广东省医学科学技术研究基金项目(A2021010)；广东省自然科学基金-面上项目(2022A1515011593)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.09.050

The Value of Routine MRI in Evaluating the Pathological Components of Osteosarcoma after Neoadjuvant Chemotherapy*

SHAO Jing-jing¹, XU Dan-yang¹, CHEN Li-li², WEI Dan³, GUAN Tian-ming³, LIU Da-wei², GAO Zhen-hua^{1,3,*}.
1.Department of Radiology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China
2.Department of Pathology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China
3.Department of Radiology, Hui Ya Hospital of The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 516081, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of conventional MRI in evaluating the pathological components of osteosarcoma after neoadjuvant chemotherapy through observing the signal manifestations of conventional MRI under different pathological bases. **Methods** Five patients with histologically proven primary limb bone osteosarcoma underwent 3.0T MRI scanning after standard neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma. All patients underwent limb resection in three days after MRI scanning. Comparative study between histopathologic findings and MRI signal manifestations was performed in specimens. A relatively uniform texture area was selected on the axial section of the postoperative gross specimen through observing with the naked eye, and pathological samples were taken in the corresponding area with relatively uniform T₁WI and fat-suppressed T₂WI signals. The pathological components in different sampling areas and the corresponding signal characteristics of routine MRI sequences were observed and recorded. **Results** Fifty-two regions with uniform pathological components under HE staining were obtained. There were various different pathological tissue components and corresponding different MRI signal characteristics. Tumor post-necrotic cysts, tumor blood spaces, and cartilaginous tumor cell survival areas showed similar manifestations, with low signal on T₁WI and high signal on fat-suppressed T₂WI, and no enhancement on enhanced T₁WI. The survival areas and necrosis areas of non-cartilaginous tumor cells were both slightly low signal on T₁WI and slightly high signal on fat-suppressed T₂WI, and enhancement on conventional T₁WI. **Conclusion** A variety of different pathological tissue components appears in osteosarcoma after neoadjuvant chemotherapy and shows similar MRI signal manifestations. Therefore, it is difficult to accurately predict the pathological basis only relying on routine MRI. **Keywords:** Osteosarcoma; Neoadjuvant Chemotherapy; Magnetic Resonance Imaging; Pathology

新辅助化疗是当前骨肉瘤综合治疗中的重要组成部分，有效新辅助化疗可以明显改善骨肉瘤患者的预后及生存质量，有助于大幅度提高患者的生存率和保肢率^[1-2]。迄今为止，新辅助化疗后的病理组织学反应仍被作为评价疗效的金标准。近些年，国内外很多学者将MRI用于骨肉瘤新辅助化疗后效果评价的研究，这些报道均是以肿瘤切除术后病理坏死率Huvos分级为金标准对骨肉瘤新辅助化疗疗效进行评价^[3-10]。我们以往的研究曾观察过骨肉瘤新辅助化疗后病理成分变化，并将这些变化与相应动态增强MRI和DWI表现进行对照研究，揭示动态增强MRI和DWI可用于不同病理成分的区分和骨肉瘤新辅助化疗效果的评估^[7-10]。目前国内尚未见有关骨肉瘤新辅助化疗后病理成分变化与常规MRI信号表现之间对照的报道^[11]。本研究收集四肢初发普通型骨肉瘤新辅助化疗后进行MRI平扫及常规增强检查，结合术后大体病理“点对点”对照研究，观察骨肉瘤新辅助化疗后不同病理基础下的MRI信号表现，分析单纯依靠常规MRI信号是否可以准确推测病理基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经过筛选，我们从我院四肢初发骨肉瘤患者中筛选出了5例符合入选标准的患者，其中男性占4例，女性占1例，年龄分别为6岁、11岁、12岁、14岁和20岁。这5例患者的病灶位置包括股骨远段2例，胫骨近段3例。

病例入选标准：术后病理诊断为普通型骨肉瘤；来我院就诊前未进行任何治疗；在接受新辅助化疗后，于保肢术前3天内行MRI平扫及常规增强检查。本研究已通过我院伦理委员会审查批准，以上患者均已签署影像检查知情同意书。

1.2 MRI检查方法 5名患者保肢术前的MRI检查均采用Siemens Magnetom Trio 3.0T超导型全身磁共振成像设备，行横轴面快速自旋回波(TSE)序列T₁加权成像(T₁WI)(TR 659 ms, TE 11ms)和脂肪抑制快速自旋回波(TSE)序列T₂WI(TR 4660 ms, TE 96 ms)平扫检查。使用高压注射器经肘静脉注射对比剂Gd-DTPA，Gd-DTPA浓度为0.1ml/kg体重。注射完对比剂后继续注射生理盐水20mL，Gd-DTPA及生理盐水注射速率均为3ml/s。注射对比剂同时启动3D FLASH (fast low angle shot)序列MRI扫描进行动态增强MR扫描，扫描结束后常规进行横轴位快速SE序列T₁WI(TR 659ms, TE 11ms)增强扫描。上述所有序列横轴面扫描的层厚及层间距保持一致，均为层厚5mm，层间距1mm。并采用随机附带的后处理软件，利用增强前和后T₁WI获得T₁WI增强减影图像。

1.3 新辅助化疗方案 参照NCCN指南，骨肉瘤患者新辅助化疗方案采用甲氨蝶呤、吡柔

【第一作者】邵京京，女，硕士研究生，主要研究方向：肌骨影像。E-mail: 1308826458@qq.com
【通讯作者】高振华，男，副主任医师，主要研究方向：肌骨影像。E-mail: zhenhua_gao@163.com

比星和异环磷酸胺,按照常规行3-4个疗程的新辅助化疗,视病人化疗副作用等方面制定个性化化疗方案。

1.4 新辅助化疗后的病理学评价 参照我们以往MRI与术后大体病理“点对点”的对照研究方法^[9-10],骨肉瘤切除术后的大体标本参照MRI横轴面定位像进行切面,层厚5mm,由1位具有3年以上骨肿瘤诊断经验的病理科主治医师观察标本横轴面剖面,在剖面不同颜色的区域选取质地相对均匀的区域,在对应横轴面的T₁WI和T₂WI信号相对均匀区进行病理取材,取材大小约10mm×5mm至10mm×10mm。由另1位具有5年以上骨肿瘤诊断经验的病理科副主任医师观察并记录取材区内镜下病理表现。

1.5 新辅助化疗后的MRI表现评价 参照标本剖面取材区的位置,在不同序列的横轴面MRI图像上找出相对应的区域,由2位具有8年以上骨肿瘤诊断经验的放射科副主任医师共同观察并达成一致意见,记录MRI上对应区域的各序列图像信号表现。

肉眼观察MRI序列图像信号强度参照周围邻近的肌肉、关节腔液体、皮下脂肪和骨皮质的信号强度:(1)T₁WI接近骨皮质信号为低信号,接近肌肉信号为等信号,接近皮下脂肪信号为高信号,低于及高于肌肉信号分别为稍低信号和稍高信号;(2)脂肪抑制T₂WI接近骨皮质信号为低信号,接近肌肉信号为等信号,接近关节腔液体为高信号,低于及高于肌肉信号分别为稍低信号和稍高信号;(3)增强扫描后肉眼观察T₁WI增强减影图,与同层面的肌肉信号强度相比较来判断肿瘤区是否存在强化。

2 结果

肉眼观察标本剖面不同颜色区域,5例骨肉瘤新辅助化疗后大体标本组织取材观察80个区域,获取HE染色镜下病理成分均

匀的区域44个,包含多种不同病理组织成分,对应各序列MRI图像信号特点如下:(1)肿瘤液化坏死囊变区5个:病理镜下表现为坏死组织崩解并液化,周围包绕薄层致密结缔组织壁形成囊腔,囊内见浆液性物质聚积。在T₁WI呈低信号,脂肪抑制T₂WI呈高信号,常规T₁WI增强扫描后不强化。(2)软骨性肿瘤细胞存活区7个:病理镜下见大量肿瘤成软骨区域,其内细胞的细胞核核大深染,部分可见双核或多核,具有异型性。在T₁WI呈低信号,脂肪抑制T₂WI呈高信号,常规T₁WI增强扫描后中央软骨基质区不强化而周围区域强化(图1)。(3)肿瘤血管5个:病理镜下见扩张的血腔样结构,血腔壁由肿瘤组织构成,腔内充满血液,血腔周围可见少量多核巨细胞。当血腔伴有飘带状结缔组织壁,则为继发性动脉瘤样骨囊肿。在T₁WI呈低或稍低信号,脂肪抑制T₂WI呈高信号,常规T₁WI增强扫描后不强化(图1)。(4)肿瘤出血区3个:病理镜下表现血管外大量红细胞聚集,在T₁WI呈高信号,脂肪抑制T₂WI呈等或高信号,常规T₁WI增强扫描后不强化。(5)肿瘤成骨区5个:病理镜下表现为异形肿瘤细胞间存在大量类骨基质、骨基质,在T₁WI呈低信号或稍低信号,脂肪抑制T₂WI呈低或等信号,常规T₁WI增强扫描后强化。(6)非软骨性肿瘤细胞存活区10个:非软骨性肿瘤细胞存活区10个:病理镜下见多种形态的肿瘤细胞密集分布,肿瘤细胞核大深染,异型性较明显,可见病理性核分裂像。在T₁WI呈稍低信号,脂肪抑制T₂WI呈稍高信号,常规T₁WI增强扫描后强化(图2)。(7)非软骨性肿瘤细胞坏死区9个:病理镜下表现为梭形细胞及小血管增生,肉瘤细胞核浓缩、碎裂呈凝固性坏死表现或该区域未见肉瘤细胞,类骨基质、骨基质仍可存在。在T₁WI呈稍低信号,脂肪抑制T₂WI呈稍高信号,常规T₁WI增强扫描后强化(图2)。

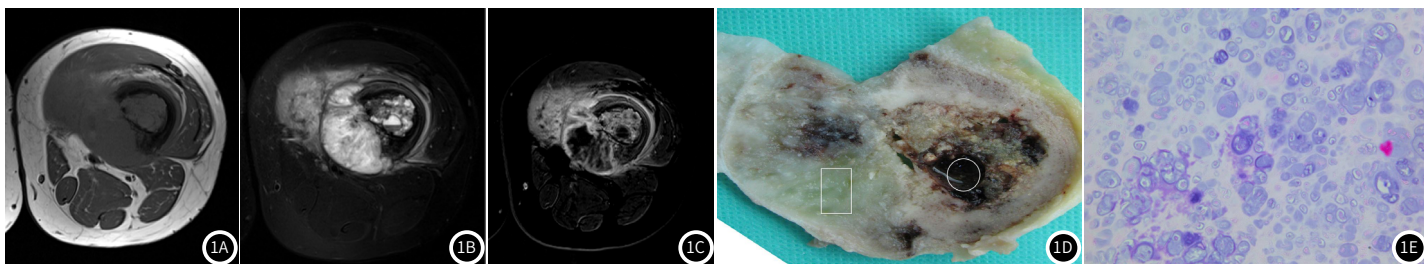


图1A-图1E 男,14岁,股骨远段骨肉瘤;图1A.横轴位T₁WI;图1B.横轴位脂肪抑制T₂WI;图1C.横轴位T₁WI增强减影图;图1D.大体标本横轴剖面;图1E.长方形区取材的组织病理图片(HE染色,×200);圆圈区为肿瘤血管,表现为T₁WI低信号,脂肪抑制T₂WI高信号,常规T₁WI增强不强化;长方形区为肿瘤性成软骨区域的细胞存活区,在MRI上表现为T₁WI低信号,脂肪抑制T₂WI高信号,常规T₁WI增强中央软骨基质区不强化而周围强化。

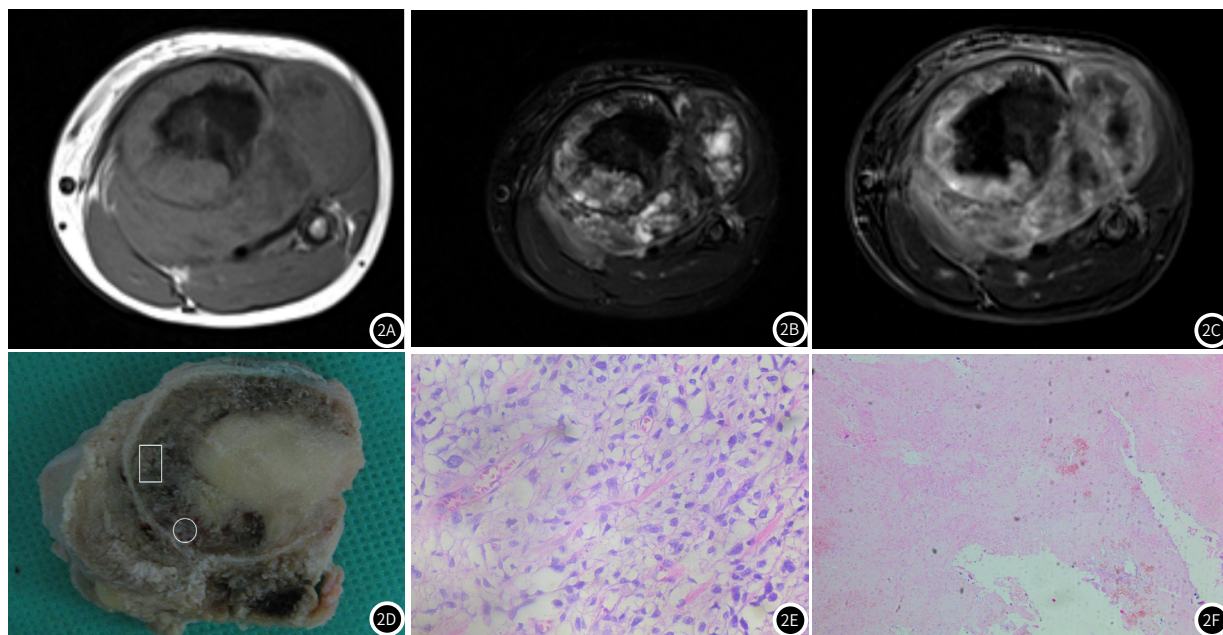


图2A-图2F 男,6岁,胫骨近段骨肉瘤;图2A.横轴位T₁WI;图2B.横轴位脂肪抑制T₂WI;图2C.横轴位T₁WI增强减影图;图2D.大体标本横轴剖面;图2E.长方形区的组织病理图片(HE染色,×200);图2F.圆圈区的组织病理图片(HE染色,×100);长方形区为肿瘤性细胞存活区,无肿瘤性软骨性成分,圆圈区为肿瘤性细胞坏死区,无肿瘤性软骨性成分,在MRI上均表现为T₁WI稍低信号,脂肪抑制T₂WI稍高信号,T₁WI增强后强化。

3 讨 论

骨肉瘤是最常见的原发恶性骨肿瘤，好发于儿童和青少年，患者自然预后不佳^[12]，肿瘤细胞成骨是骨肉瘤病理定性诊断的主要依据^[13]。骨肉瘤在自然发展病程中，常会因肿瘤供血不足而出现肿瘤坏死囊变，也会因肿瘤新生血管容易破裂而出现瘤内出血。我们前期研究已观察到，新辅助化疗应用后会改变骨肉瘤自然发展病程，会引起骨肉瘤多种病理组织成分并存的现象^[9-10]。

肿瘤骨在MRI上T₁WI低信号或稍低信号，脂肪抑制T₂WI低或等信号，T₁WI常规增强扫描有不同程度的强化。肿瘤坏死囊变在T₁WI低信号，脂肪抑制T₂WI高信号，T₁WI常规增强扫描后不强化^[14-15]。肿瘤内出血在T₁WI高信号，脂肪抑制T₂WI等信号，T₁WI常规增强扫描不强化。肿瘤内会因血液异常沟通而形成血腔形成，类似于动脉瘤样骨囊肿的病理学特点，但血腔壁为肿瘤组织而非纤维结缔组织，在T₁WI低或稍低信号，脂肪抑制T₂WI高信号，T₁WI常规增强扫描不强化^[16-17]。本组研究结果显示，肿瘤坏死囊变和血腔在MRI平扫及常规增强扫描表现相似，容易混淆。

在骨肉瘤非软骨性肿瘤细胞存活区，在病理上表现为梭形、三角形或类圆形肿瘤细胞密集，核大深染，可见病理性核分裂像；在MRI上T₁WI稍低信号，脂肪抑制T₂WI稍高信号，增强扫描强化。值得指出的是，NCCN指南有关骨肉瘤新辅助化疗方案是针对杀灭肿瘤细胞而无抗肿瘤微血管作用的联合药物治疗，因此会出现肿瘤间质及其内微血管存在而肿瘤细胞坏死消失的“凝固性坏死”现象^[18]。本组研究结果显示，在非软骨性肿瘤细胞坏死区，病理下肿瘤梭形组织，较多微血管，肿瘤细胞坏死或无肿瘤细胞，验证了这种“凝固性坏死”现象的存在。非软骨性肿瘤细胞坏死区在MRI常规序列及增强扫描序列上与非软骨性肿瘤细胞存活区表现相似，原因在于肿瘤间质及其内小血管存在。因此，二者MRI形态学成像及常规增强检查很难进行区别，也就是说，借助MRI形态学成像及常规增强扫描来评估骨肉瘤新辅助化疗效果时，有时会发生误判。此时，DWI可很好地展现其优势，可较好区别非软骨性肿瘤细胞存活区和非软骨性肿瘤细胞坏死区^[8-10]并可较准确地评估骨肉瘤新辅助化疗效果^[4]。

在骨肉瘤软骨性肿瘤细胞存活区，病理下肿瘤软骨基质，肿瘤软骨细胞具有异型性，肿瘤性软骨基质富含水分、软骨小叶边缘存在小血管，在T₁WI低信号，脂肪抑制T₂WI高信号，增强扫描肿瘤软骨基质区不强化，边缘出现强化，这与肿瘤液化坏死区和肿瘤血腔的MRI表现相似^[19]。

本研究不足在于骨肉瘤组织取材区及观察区域数量不多，可能未包括骨肉瘤新辅助化疗后发生的其他病理组织学成分变化。其次，本研究中MRI常规增强图像是在动态增强扫描结束后获得的，增强扫描有无强化的判断方法是在T₁WI增强减影图上以同层面的肌肉信号强度作为参考，而未对强化程度强弱做进一步定量描述。本研究中T₁WI常规增强扫描与直接常规MRI增强扫描的对比剂注射速率和启动扫描时间有所差别，这可能会影响组织内对比剂弥散量及其组织相应强化的MRI信号强度，但对组织有无强化判断应该影响不大。

总之，骨肉瘤新辅助化疗后病理组织成分多样且不同的病理组织成分在MRI平扫及常规增强图像上可出现相似的信号表现，单纯依靠常规MRI信号难以准确推测病理基础，因此借助平扫和常规MRI增强扫描来判断新辅助化疗效果时会发生误判情况。

参考文献

- [1] 孙美丽,高振华,罗柏宁.骨肉瘤新辅助化疗疗效MRI评价的现状与进展[J].影像诊断与介入放射学,2012,21(3):234-237.
- [2] Xia X,Wen L,Zhou F,et al.Predictive value of DCE-MRI and IVIM-DWI in osteosarcoma patients with neoadjuvant chemotherapy[J]. Front Oncol. 2022, 12: 967450.
- [3] Bouhamama A,Leporq B,Khaled W,et al.Prediction of histologic neoadjuvant chemotherapy response in osteosarcoma using pretherapeutic MRI Radiomics[J]. Radiol Imaging Cancer. 2022, 4(5): e210107.
- [4] 任浩,丘金凤,黄丽轩,等. DWI在早期评估骨肉瘤新辅助化疗疗效中的应用价值[J]. 放射学实践, 2021, 36(1): 42-46.
- [5] 马焕,李振辉,李鹏,等. 动态增强MRI定量参数评估骨肉瘤新辅助化疗疗效价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(6): 421-426.
- [6] 王瑶,李佳璐,马焕,等. 基于MRI-病理对照的动态增强磁共振成像定量参数评估骨肉瘤新辅助化疗肿瘤坏死率的价值[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(19): 988-993.
- [7] 孙美丽,高振华,王卓,等. ADC值判定骨肉瘤新辅助化疗后坏死的作用[J]. 放射学实践, 2012, 27(5): 540-544.
- [8] 孙美丽,高振华,胡晓书,等. MRI早期动态增强斜率直方图评估骨肉瘤新辅助化疗疗效的初探[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(6): 88-91.
- [9] Wang J,Sun M,Liu D,et al.Correlation between apparent diffusion coefficient and histopathology subtypes of osteosarcoma after neoadjuvant chemotherapy[J]. Acta Radiol, 2017, 58(8): 971-976.
- [10] Huang B,Wang J,Sun M,et al.Feasibility of multi-parametric magnetic resonance imaging combined with machine learning in the assessment of necrosis of osteosarcoma after neoadjuvant chemotherapy:a preliminary study[J]. BMC Cancer, 2020; 20(1): 322.
- [11] 李才茂,仲守泰,张宝亮. 超声、MRI及病理在评价乳腺癌新辅助化疗疗效中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(4): 83-86.
- [12] 韩加,于沂阳,吴苏稼,等. 影响肢体骨肉瘤临床预后的多中心回顾性研究[J]. 中国骨与关节杂志, 2018, 7(1): 7-13.
- [13] 徐丹阳,高振华,孟俊非. 骨肉瘤影像学组的研究现状与进展[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(2): 181-186.
- [14] 董岩青,李坤成,尹建国. 骨肉瘤病的影像学表现——附1例报道及文献复习[J]. 罕少疾病杂志, 2000(1): 21-23.
- [15] 李红兵,李星,黄镇等. 毛细血管瘤扩张型颅骨肉瘤一例并文献复习[J]. 罕少疾病杂志, 2010, 17(05): 28-30.
- [16] 万俊. 多层螺旋CT对儿童长骨骨肉瘤影像学征象及诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(5): 169-171.
- [15] Yin JQ,Fu YW,Xie XB,et al.Telangiectatic osteosarcoma:Outcome analyses and a diagnostic model for differentiation from aneurysmal bone cyst[J]. J Bone Oncol, 2017; 11: 10-16.
- [18] Gomez-Brouchet A,Mascard E,Siegfried A,et al.Assessment of resection margins in bone sarcoma treated by neoadjuvant chemotherapy:Literature review and guidelines of the bone group (GROUPOS) of the French sarcoma group and bone tumor study group(GSF-GETO/RESOS) [J]. Orthop Traumatol Surg Res. 2019; 105(4): 773-780.
- [19] 张勇. CT、MRI对骨肉瘤浸润侵犯范围评估及其诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(07): 168-170.

(收稿日期: 2023-07-06)

(校对编辑: 韩敏求)