

^1H -MRS 在乳腺癌中的应用进展

冯苏 综述 李红 审核

【摘要】 波谱成像技术是 MR 功能成像的一种,它利用 MR 现象和化学位移作用,分析病灶特定原子核及其化合物分子代谢水平、代谢物浓度,从分子水平反映组织病理生理变化。目前应用于乳腺的波谱技术主要为 ^1H -MRS,其在乳腺癌的早期诊断、生物学评价、新辅助化疗早期疗效监测等方面具有独特的优势。本文从乳腺 ^1H -MRS 的临床应用现状、技术限度与改进及前景展望等方面进行综述。

【关键词】 乳腺肿瘤;磁共振波谱;诊断;早期疗效监测

【中图分类号】 R737.9; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2013)02-0218-03

近年来乳腺癌的病死率在欧美国家居女性恶性肿瘤首位,在我国大城市也已成为女性恶性肿瘤第一位。MRI 对软组织分辨力的优势使其在乳腺疾病的诊断中得到广泛应用,而能反映病变生化代谢信息的 MRS 也逐渐受到关注。MRS 作为 MRI 检查的重要补充不仅可以鉴别乳腺肿瘤的良恶性,提高 MRI 诊断的特异性,还可用于判断淋巴结转移及观察肿瘤的化疗效果^[1]。目前, ^1H -MRS 已被建议作为乳腺良恶性肿瘤鉴别诊断的特异性的辅助手段。

MRS 概念及成像原理

MRS 是利用 MR 现象和化学位移作用,进行特定原子核及其化合物定量分析的方法。主要使用一个外加磁场激发一个体素内的原子核,使原子核的弛豫特征发生改变,即化学位移,原子核由于能量和相位的变化被感应器接收,形成的信号称为自由感应衰减(free induction decay, FID),经变换显示为波谱。每个波谱是由不同的共振频率的原子核产生的多个共振峰组成。由于不同化合物中原子核的化学位移不同,可以依据其在 MRS 中共振峰的位置加以鉴别。MRS 中以横坐标代表化学位移,纵坐标代表代谢产物信号强度。

乳腺 ^1H -MRS 成像技术及影响因素

1. 乳腺癌的分子改变基础

肿瘤获得能量的主要途径是通过糖酵解^[2],高度的糖酵解可生成大量的细胞代谢产物^[3],如脂肪酸、核苷酸等,进而导致胆碱及其代谢产物增加。乳腺 ^1H -MRS 主要测量组织内 Cho 的含量^[4],而绝大多数正常乳腺实质 MRS 表现为在 0~2 ppm 处可见一高而宽的脂峰/乳酸峰(Lip/Lac),而 3.2 ppm 处无复合 Cho 峰^[5]。

2. 乳腺 ^1H -MRS 成像技术

要获得清晰可辨波谱的关键是技术因素,最主要是设备的抑水、抑脂和匀场性能。由于乳腺结构的特殊性,乳腺 ^1H -MRS 对于水和脂质信号的抑制要求更高,尤其是在短回波时间成像序列中,脂肪抑制相对于水抑制更困难。均匀的磁场亦是获得可析性波谱的重要前提,磁场均匀度一般要求达到 10^{-6} ppm。

MRS 成像技术可分为单体素技术、多体素技术及杂合技术^[6]。目前大多数乳腺 MRS 研究应用单体素技术,即数据采集来自单一像素。其优点是采集时间短,波谱的分辨率高,但不能同时检测多个病灶。多体素技术感兴趣区更大,体素更小,可以获得大视野内多个不均质的病变区域及正常腺体的波谱,但应用仍处于早期阶段、其临床应用发展面临着很大的技术挑战,包括空间分辨率低、信噪比低、扫描时间长、相比脑 MRS 较差的匀场及抑脂效果等^[7]。杂合技术是结合激励回波采样-多体素技术和自旋回波序列-多体素成像技术两种定位技术的波谱分析方法。

3. 影响乳腺 ^1H -MRS 成像因素

影响乳腺 MRS 敏感性的主要因素有核的敏感性和浓度、磁场强度及均匀性、设备压水、压脂性能、体素大小和位置、信噪比、空间分辨率及患者合作程度等,其中磁场均匀性、设备压水、压脂性能、体素大小和位置尤为重要,另外,带负电荷的对比剂也会影响胆碱浓度,使其比实际浓度小,从而影响波谱成像^[8]。而选择中性的对比剂,可以减少这个影响。

MRS 在乳腺癌诊断中的应用价值

1. 乳腺良恶性病变的鉴别诊断

乳腺 Cho 峰的定性分析:Stanwell 等^[9]认为根据 ^1H -MRS 3.20 ppm 处复合 Cho 峰诊断乳腺病变的敏感度为 80%,特异度为 86%,并指出 Cho 峰并不是乳腺恶性肿瘤的特异表现,部分无症状志愿者及哺乳期女性也可出现 Cho 峰;但是对复合 Cho 峰进一步解析会发现 3.22 ppm 处磷酸胆碱(PC)峰见于乳腺癌患者,诊断特异度可达 100%,敏感度没有变化。Sitter 等^[10]发现结合其他代谢物(如甘氨酸等)的波谱检测,可以提高乳腺癌的诊断及预后的评价。

乳腺 Cho 峰的定量研究:为鉴别乳腺病变,有必要对复合 Cho 峰进行定量研究。关于胆碱含量的定量方法有半定量及绝对定量。目前国内研究采用的都是半定量方法。定量 MRS 包括两个步骤,评估各种代谢物的信号幅度及通过参照物把信号幅度转化为浓度。进行绝对定量的基本要素之一是选择参照,乳腺组织中缺少恒定的参照物。Bolan 等^[11]采用水作为内参照物进行在体乳腺内复合胆碱的定量发现,恶性病变中胆碱含量明显高于良性病变,并提示该方法可用于诊断可疑病变并监测治疗反应。但是这种方法有其局限性,因为乳腺组织中水的含量主要取决于脂肪组织的含量,脂肪含量随月经周期发生周期

作者单位:443002 湖北,三峡大学医学院(冯苏);443001 湖北,三峡大学仁和医院影像科(李红)

作者简介:冯苏(1983—),女,湖北黄冈人,硕士研究生,主要从事乳腺磁共振诊断工作。

通讯作者:李红, E-mail:lihong0717623@sina.com

基金项目:三峡大学研究生科研创新基金资助(2011CX064)

性变化,而不同的乳腺病变,其含水量也有很大差异。采用外部参照物,是用已知的外部模型的浓度与活体内被测定物质的浓度进行比较,常用硫酸酮溶液作为对照模型。Stanwell 等^[9]采用外参照法进行乳腺 MRS 定量测定得出,恶性肿瘤的敏感度和特异度分别为 80% 和 100%。研究提出乳腺胆碱复合物的质量摩尔浓度为 0.7~11.5 mmol/kg,而肿块型病灶的胆碱质量摩尔浓度比非肿块型病灶高,这可能是因为非肿块型病灶中掺杂一些脂肪组织,影响了 MRS 的敏感性^[5]。Bolan 等^[11]的研究以 1.38 mmol/kg 作为鉴别良恶性病变的阈值,但其诊断敏感度仅为 46%。另有相关研究^[12]表明细胞内含胆碱化合物的浓度升高程度与肿瘤的恶性程度有关,恶性度较高者比恶性度较低者的胆碱浓度高。

2. 乳腺¹H-MRS 检测腋窝淋巴结的应用

乳腺癌早期常有腋窝淋巴结转移,腋窝淋巴结的评价对乳腺癌分期、诊断和治疗意义重大,准确判断腋窝淋巴结的转移程度不仅可以降低淋巴结清扫术后的并发症,且有助于选择最佳的治疗方案。尽管动态增强 MRI 有利于转移淋巴结的检出,但其假阳性率高,而能早期发现哨兵淋巴结是 MRS 研究的优势之一。研究发现,已发生转移的腋窝淋巴结的胆碱水平明显升高,因此,在一定程度上乳腺¹H-MRS 可判断腋窝淋巴结有无转移。Yeung 等^[13]将腋窝淋巴结的¹H-MRS 结果与细针活检结果比较得出,¹H-MRS 的敏感度、特异度和准确度分别 82%、100% 和 90%。Seenu 等^[14]在活体的¹H-MRS 研究中发现,甘油磷酸胆碱磷酸二酯(GPC-PC)、胆碱(Cho)、乳酸(lactic acid)、丙氨酸(Ala)和二磷酸尿苷葡萄糖(UDPG)水平在淋巴结转移中明显增高。另外 GPC-PC/Thr(甘油磷酸胆碱磷酸二酯/苏氨酸)比率也明显增高,如果以此为标记,MRS 检测腋窝淋巴结转移的灵敏度、特异度、准确度分别为 80%、91%、88%。所以,应用 MRS 监测乳腺腋窝淋巴结的生化改变,能够监测到常规组织病理学所不能发现的转移灶。

3. 乳腺¹H-MRS 监测乳腺癌新辅助化疗早期疗效的应用

新辅助化疗(neoadjuvant chem-otherapy, NCT)近年来逐渐被推广应用于乳腺癌的综合治疗,已成为局部进展期乳腺癌的标准治疗方案^[15]。

MRI 已越来越多地用来评估接受新辅助化疗的局部晚期乳腺癌。随着乳腺癌的进展,瘤体内的 tCho 含量将明显增高,而经 NCT 有效治疗后,肿瘤细胞增殖活性降低,生长代谢明显减弱,细胞逐渐凋亡、坏死,细胞密度下降,tCho 的含量随之降低,¹H-MRS 谱线上的 tCho 峰出现对应的变化。然而,病灶的大小或动态对比增强 MRI 在化疗后的几个星期才会出现变化。¹H-MRS 可以无创伤性检测组织内部生化代谢并反应其生物学特性,从而了解肿瘤生物学行为、进展、病理生理学及治疗反应等,能在肿瘤形态学发生变化前,早期有效的预测新辅助化疗的疗效,指导临床选择个体化的有效的治疗方案。

近年来应用 MRS 检测新辅助化疗后肿瘤的早期动态变化结果显示,一般检测化疗后 Cho 峰减少 30% 即认为肿瘤对化疗有反应^[16]。

Tozaki 等^[17]通过两组病例对照发现,MRS 比 DWI 在对化疗早期变化更敏感。但是,MRS 在非局限性病灶如浸润性导管癌的化疗疗效监测中应用十分受限^[18]。

乳腺¹H-MRS 检测不足及敏感性的技术改进

Haddadin 等^[19]对 MRS 在乳腺癌诊断中的价值进行回顾性评价认为,MRS 并不能单独应用于乳腺癌的诊断和鉴别,由于很多肿瘤中的胆碱含量较低,而许多良性病灶也会表现出胆碱含量的增加。将 MRI 和 MRS 结合则可以提高乳腺癌诊断的敏感性、特异性和准确率。对于 MRS 在观察乳腺癌治疗效果方面的作用,由于不同研究中检查参数设置和观测时间的差异,迄今未得出一致性结论。乳腺癌化疗后会表现出胆碱水平的下降或 Cho 峰的消失。而实际上,化疗后肿瘤体积的缩小,可能对 Cho 峰的检测造成障碍,治疗过程中肿瘤组织会发生一些病理变化,如坏死液化等,会导致肿瘤内代谢物的质变和量变^[20],从而影响 Cho 峰的检测。

空间分辨力低是¹H-MRS 诊断乳腺肿瘤的技术限制之一,由于空间分辨力主要依赖于肿瘤的大小,因此小病灶(<15 mm)内的胆碱很难被检测到。Nelson 等^[21]对 1.5T、3.0T、4.0T 及 7.0T ¹H-MRS 对比研究发现,高磁场¹H-MRS 有相对更高的空间分辨力。另外通过应用 2D 和 3D 技术提高空间分辨力,已普遍应用于脑肿瘤的诊断中,而其在乳腺肿瘤诊断中的应用尚处于初步摸索阶段。

乳腺组织结构的特殊性(脂肪和腺体相混合,组织不均)导致信噪比(SNR)的降低和均场不均匀,使用高磁场¹H-MRS 可以提高 SNR;多通道相控阵线圈、MR 脉冲序列及手动磁场的改进亦可提高波谱质量。乳腺中脂肪的存在,会在 3.2 ppm 附近出现很大的脂质波峰,产生的伪影常影响附近的 Cho 峰,增加回波时间可提高对比度,但因 MRS 扫描时间过长,很难常规应用^[22]。Masi 等^[23]通过动物实验得出,平均回波时间可有效抑制脂质伪影。

乳腺¹H-MRS 展望

MRS 在乳腺癌的早期诊断、生物学评价、新辅助化疗早期疗效监测等方面具有独特的优势。由于其低敏感性及技术方面的因素,使其目前在临床上的应用受到很大的限制,但作为 MRI 的辅助检查手段,MRS 有其独特的应用价值。随着 MR 技术及免疫组化技术的发展,进一步阐释乳腺癌 MRI 表现与其生物学预后因子间的关系已成为可能。相信经过不断的完善及改进,¹H-MRS 在乳腺影像检查方面将有更广阔的临床应用前景。

参考文献:

- [1] Meladze NV, Kuchuk PV, Abduraimov AB, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of breast cancer[J]. Vestn Rentgenol Radiol, 2011, 9(4): 31-36.
- [2] De Berardinis R, Lum JJ, Hatzivassiliou G, et al. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation[J]. Cell Metab, 2008, 7(1): 11-20.
- [3] Feron O. Pyruvate into lactate and back; from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells[J]. Radiother Oncol, 2009, 92(3): 329-333.
- [4] Sardanelli F, Fausto A, DiLeo G, et al. In vivo proton MR spectroscopy of the breast using the total choline peak integral as a marker of malignancy[J]. AJR, 2009, 192(6): 1608-1617.

- [5] Bartella L, Thakur S, Morris E, et al. Enhancing nonmass in the breast: evaluation with ^1H -MR spectroscopy[J]. Radiology, 2007, 245(1): 80-87.
- [6] Bartscher IM, Holtas S. Proton MR spectroscopy in clinical routine[J]. J Magn Reson Imaging, 2001, 13(4): 560-567.
- [7] 梅昂, 许建荣, 华佳. 乳腺多体素 ^1H -MRS 研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2010, 33(5): 428-431.
- [8] Baltzer PA, Gussew A. Effect of contrast agent on the results of in vivo ^1H -MRS of breast tumors-is it clinically significant? [J]. NMR Biomed, 2012, 25(1): 67-74.
- [9] Stanwell P, Gluch L, Clark D, et al. Specificity of choline metabolites for in vivo diagnosis of breast cancer using ^1H -MRS at 1.5T [J]. Eur Radiol, 2005, 15(5): 1037-1043.
- [10] Sitter B, Bathen TF, Singstad TE, et al. Quantification of metabolites in breast cancer patients with different clinical prognosis using HR MAS MR spectroscopy[J]. NMR Biomed, 2010, 23(4): 424-431.
- [11] Bolan PJ, Meisamy S, Baker EH, et al. In vivo quantification of choline compounds in the breast with ^1H MR spectroscopy[J]. Magn Reson Med, 2003, 50(6): 1134-1143.
- [12] Leach MO, Verrill M, Glaholm J, et al. Measurements of human breast cancer using magnetic resonance spectroscopy: a review of clinical measurements and a report of localized ^{31}P measurements of response to treatment[J]. NMR Biomed, 1998, 11(7): 314-340.
- [13] Yeung DKW, Cheung HS, Tse GMK. Human breast lesions: characterization with contrast-enhanced in vivo proton MR spectroscopy initial results[J]. Radiology, 2001, 220(1): 40-46.
- [14] Seenu V, Pavan Kumar MN, Sharma U, et al. Potential of magnetic resonance spectroscopy to detect metastasis in axillary lymph nodes in breast cancer[J]. Magn Reson Imaging, 2005, 23(10): 1005-1010.
- [15] Charfare H, Li mongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Br Surg, 2005, 92(1): 14-20.
- [16] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, 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.
- [17] Tozaki M, Oyama Y, Fukuma E, et al. Predicting pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with quantitative ^1H -MR spectroscopy using the external standard method [J]. J Magn Reson Imaging, 2010, 31(4): 895-902.
- [18] Sharma U, Baek HM, Su MY, Jagannathan NR In vivo ^1H MRS in the assessment of the therapeutic response of breast cancer patients[J]. NMR Biomed, 2011, 24(6): 700-711.
- [19] Haddadin IS, McIntosh A, Meisamy S, et al. Metabolite quantification and high-field MRS in breast cancer[J]. NMR Biomed, 2009, 22(1): 65-76.
- [20] Meisam y S, Bolan PJ, Baker EH, et al. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: predicting response with in vivo ^1H -MR spectroscopy a pilot study at 4T [J]. Radiology, 2004, 233(2): 424-431.
- [21] Nelson MT, Everson LI, Garwood M, et al. MR Spectroscopy in the diagnosis and treatment of breast cancer[J]. Semin Breast Dis, 2008, 11(2): 100-105.
- [22] 黄美善, 李牧兰, 任志生, 等. ^1H -MRS 在乳腺肿瘤诊断的应用进展, 中国妇幼保健, 2011, 26(35): 5641-5642.
- [23] Masi JM, Sell CA, Phan C, et al. Cartilage MR imaging at 3.0 versus that at 1.5T: preliminary results in a porcine model[J]. Radiology, 2005, 236(1): 140-150.

(收稿日期: 2012-04-03 修回日期: 2012-07-08)

中华医学会放射学分会《2013 年头颈部影像学术年会》 暨《头颈部影像解剖提高班》通知

由中华医学会放射学分会头颈学组和中华放射学杂志编辑委员会主办的中华医学会放射学分会 2013 年头颈部影像学术年会暨头颈部影像解剖提高班将于 2013 年 3 月 15 日~17 日在北京召开。

会议将邀请国内著名专家进行专题讲座, 内容涉及头颈部影像诊断进展、新技术的临床应用等, 重点讲解和讨论头颈部临床对影像学的需求、临床和影像学进展、存在的问题和未来发展方向; 同时举行的头颈部影像解剖提高班详细讲解头颈部影像解剖与解剖变异以及在疾病诊断和治疗中的应用价值。参会代表可免费参加学习班。欢迎同道踊跃投稿或报名参加。本次会议为国家级继续教育项目, 授予国家级 I 类继续教育学分 10 分。

征文内容: 凡未正式公开发表过的有关头颈部影像技术、诊断与鉴别诊断、介入治疗和新进展等方面的论文以及个案报道、疑难病例讨论均可投稿。

投稿要求: 中文或英文摘要, 中文 800 字以内, 摘要应包括: 目的、方法、结果、结论四要素。

会议报到时间为 2013 年 3 月 15 日(全天), 会议撤离时间为 2013 年 3 月 17 日下午 2 点之前, 提前网上注册缴费可以优惠, 2012 年 12 月 31 日前注册费 600 元, 2012 年 2 月 28 日前注册费 800 元, 3 月 1 日后及现场注册费 900 元, 住宿费自理。会议地址: 再另行通知。

此次会议投稿、注册均在中华医学会放射学分会网站上进行, 联系人: 胡凌, 电话: 18601955009, E-mail: huling_pumch@hotmail.com。

(中华医学会放射学分会头颈学组 中华放射学杂志编辑委员会)