

· MR 影像学新技术专题 ·

3D 酰胺质子转移成像用于宫颈鳞癌和正常宫颈基质的鉴别诊断研究

何泳蓝, 林澄昱, 戚亚菲, 王小奇, 周海龙, 李源, 杨隽钧, 孙昊, 向阳, 薛华丹, 金征宇

【摘要】 目的:探讨酰胺质子转移(APT)成像对宫颈鳞癌和正常宫颈基质的鉴别诊断价值。**方法:**2017年9月—2018年9月前瞻纳入27例2018 FIGO 分期为 I B~IV 期的宫颈鳞癌患者和 27 例正常志愿者,所有受试者于 3T MR 扫描仪行盆腔 3D APT 及 DWI 成像。两名放射科医师盲法测量病灶及正常宫颈基质最大层面的 APT 值及 ADC 值。计算观察者间组内相关系数以评估测量一致性。采用独立样本 *t* 检验比较宫颈鳞癌和正常宫颈基质的 APT 值和 ADC 值,行 ROC 曲线分析。**结果:**观察者间测量一致性良好(ICC 均 >0.9)。宫颈鳞癌 APT 值为 2.80 ± 0.36 , 显著高于正常宫颈基质 APT 值 1.81 ± 0.38 ($P < 0.0001$)。宫颈鳞癌 ADC 值为 $(0.98 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 显著低于宫颈正常基质 ADC 值 $(1.56 \pm 0.32) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($P < 0.0001$)。鉴别宫颈鳞癌与正常宫颈基质, APT 值 ROC 曲线下面积为 0.996, ADC 值 ROC 曲线下面积为 0.963。**结论:**APT 值在宫颈鳞癌与正常宫颈基质的鉴别中展现了与 ADC 值近似的诊断效能。

【关键词】 宫颈肿瘤; 宫颈鳞癌; 磁共振成像; 酰胺质子转移成像

【中图分类号】 R445.2; R737.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)11-1198-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.11.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Three-dimensional amide proton transfer-weighted MR imaging for differentiating cervical squamous cell carcinoma from normal cervix HE Yong-lan, LIN Cheng-yu, QI Ya-fei, et al. Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100005, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the clinical feasibility of amide proton transfer (APT) magnetic resonance (MR) imaging for differentiating cervical squamous cell carcinoma from normal cervix. **Methods:** Between September 2017 and September 2018, 27 patients with FIGO I B~IV cervical squamous cell carcinoma and 27 healthy volunteers prospectively underwent pelvic 3D APT and DWI MR imaging on a 3T MR scanner. APT and ADC values were independently measured by two radiologists on the maximum area of the cervical tumor and normal cervix. Inter-observer inter-class correlation coefficient was computed. Student's *t*-test was used to compare the differences of APT and ADC values between the two groups, receiver operating characteristic analysis was performed. **Results:** Excellent measurement agreement was found between two observers (all ICC >0.9). APT values of cervical squamous cell carcinoma and normal cervical stroma were 2.80 ± 0.36 and 1.81 ± 0.38 respectively with significant difference ($P < 0.0001$). ADC values were $(0.98 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $(1.56 \pm 0.32) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ respectively with significant difference ($P < 0.0001$). Area under the curve for differentiating cervical squamous cell carcinoma from normal cervical stroma was 0.996 for APT values and 0.963 for ADC values. **Conclusion:** Compared with ADC values, APT values showed similar diagnostic performance in differentiating cervical squamous cell carcinoma from normal cervix.

【Key words】 Cervical neoplasms; Cervical squamous cell carcinoma; Magnetic resonance imaging; Amide proton transfer imaging

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医院放射科(何泳蓝、林澄昱、戚亚菲、周海龙、孙昊、金征宇、薛华丹); 200070 上海, 飞利浦(中国)投资有限公司(王小奇); 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医院妇产科(李源、杨隽军、向阳)

作者简介: 何泳蓝(1985—), 女, 四川合江人, 博士, 主治医师, 主要从事女性生殖系统影像研究。

通讯作者: 薛华丹, E-mail: bjdanna95@hotmail.com; 金征宇, E-mail: jin_zhengyu@163.com

基金项目: 北京自然科学基金青年项目(7184234)

酰胺质子转移(amide proton transfer,APT)成像 2003 年由 Zhou 等首次提出,作为化学交换饱和和转移(chemical exchange saturation transfer,CEST)技术的发展及应用,能够无创性地检测内源性、位于细胞质内的游离蛋白质及多肽分子,从而间接反映活体细胞内部的代谢变化和病理生理信息^[1-3]。大多数相关研究集中在中枢神经系统^[2-3]。截止至今,APT 技术在女性生殖系统领域的应用,国际上仅有 5 篇文献报道^[4-8],国内尚未见相关文献。本文旨在探讨 APT 技术鉴别宫颈鳞癌与正常宫颈基质的价值,并将其与对宫颈癌有公认诊断价值的扩散加权成像(diffusion weighted imaging,DWI)进行比较。

材料与方法

1. 临床资料

本研究获得伦理委员会批准,所有参与者均签署知情同意书。2017 年 9 月—2018 年 9 月前瞻性纳入 27 例宫颈鳞癌患者(年龄 29~73 岁,中位年龄 45 岁)及 27 例年龄匹配的正常志愿者(年龄 26~72 岁,中位年龄 44 岁)行盆腔 MR 成像。入组标准:①2018 FIGO IB 期及以上,有肉眼可见肿瘤;②TCT 或阴道镜病理证实为宫颈鳞癌;③MR 检查前未接受相关治疗;④无合并影响宫颈区域的疾病。排除标准包括:①有 MR 检查禁忌,如体内金属植入物、幽闭恐惧症等;②图像伪影严重,影响参数测量。

2. MR 检查

采用 Philips Ingenia 3.0T CX 磁共振成像系统进行盆腔 MR 扫描。检查前半小时使用 10 mL 开塞露灌肠以减少乙状结肠及直肠内的气体,扫描前排空膀胱。扫描序列包括 T₂WI、T₁WI、DWI、APT、T₁WI 增强扫描。APT 序列扫描参数包括:3D TSE 横轴面采集,TR 7188 ms,TE 5.4 ms,FOV 300 mm×243 mm,矩阵 120×96,空间分辨率 2.5 mm×2.5 mm,层厚 5 mm,层间距 0 mm,层数 9,TSE factor 158,SENSE factor 2,扫描时间 7 分 33 秒。DWI 序列扫描参数包括:EPI 横轴面采集,TR 4656 ms,TE 82 ms,视野 300 mm×218 mm,矩阵 100×72,空间分辨率 3.0 mm×3.0 mm,层厚 4 mm,层间距 1 mm,层数 25,EPI factor 55,SENSE factor 1.8,b 值 0、800 s/mm²。

3. 图像分析

将原始数据导入 Philips 图像工作站(Intellispace Portal,v. 10.1.0.64190)进行后处理。由两名经验丰富的放射科医生采用盲法分别参照 T₂WI、DWI 及 T₁WI 增强图像,在 APT 及 ADC mapping 图上选取宫颈鳞癌病灶最大层面及正常宫颈基质最大层面勾画兴趣区(ROI),计算机自动算出 APT 值及 ADC 值。

APT 值计算公式为^[5]:

$$APT = \frac{S(-3.5 \text{ ppm})_{corrected} - S(+3.5 \text{ ppm})_{corrected}}{S(off \text{ resonance})}$$

其中 S(-3.5 ppm)_{corrected} 和 S(+3.5 ppm)_{corrected} 是 Z-spectrum 上相对水峰位置在±3.5 ppm 处进行饱和后测量到的影像信号,S(off resonance)是为了消除 MT 等现象的影响在远离±3.5 ppm 的位置进行饱和后的信号,APT 值表示为酰胺质子转移带来的相对水峰位置的 Z-spectrum 不对称程度。

4. 统计学分析

采用 SPSS 23 及 Prism 7 数据分析软件。首先对各组数据进行正态分布检验和方差齐性分析。数据以平均值±标准差表示。采用观察者间组内相关系数(intraclass correlation coefficient,ICC)评价观察者间的测量一致性,ICC>0.75 认为一致性良好。对于正态分布数据,采用独立样本 t 检验比较宫颈鳞癌和正常宫颈基质的 APT 值及 ADC 值。以 P<0.05 为差异有统计学意义。以 ROC 曲线评估 APT 值及 ADC 值鉴别宫颈鳞癌与正常宫颈基质的诊断效能。

结 果

1. 宫颈癌患者病理分期

27 例宫颈癌患者 2018 FIGO 分期为:I 期共 8 例(I B1 期 3 例,I B2 期 4 例,I B3 期 1 例),II 期共 12 例(II A1 期 2 例,II B 期 10 例),III 期共 6 例(III C1 期 6 例),IV 期共 1 例(IV B 期 1 例)。MR T₂WI 示病灶最大径为 16~76 mm,平均(37.9±14.2) mm。

2. 宫颈鳞癌及正常宫颈基质的 APT 值

宫颈鳞癌及正常宫颈基质 APT 值观察者间测量一致性良好(宫颈鳞癌:观察者间 ICC 为 0.931,95% CI:0.855~0.968,正常宫颈基质:观察者间 ICC 为 0.985,95% CI:0.968~0.993)。宫颈鳞癌 APT 测量 ROI 面积为(642.9±517.9) mm²,宫颈鳞癌平均 APT 值为 2.80±0.36。正常宫颈 APT 测量 ROI 面积为(586.5±280.9) mm²,正常宫颈基质平均 APT 值为 1.81±0.38。宫颈鳞癌 APT 值显著高于正常宫颈基质 APT 值(P<0.0001,95% CI:0.784~1.188,表 1,图 1~2)。

表 1 宫颈鳞癌与正常宫颈基质的 APT 值及 ADC 值

参数	宫颈鳞癌	正常宫颈基质	t	P
APT 值	2.80±0.36	1.81±0.38	9.814	<0.0001
ADC 值(10 ⁻³ mm ² /s)	0.98±0.17	1.56±0.32	-8.137	<0.0001

3. 宫颈鳞癌及正常宫颈基质的 ADC 值

宫颈鳞癌及正常宫颈基质 ADC 值观察者间测量一致性良好(宫颈鳞癌:观察者间 ICC 为 0.980,95% CI:0.957~0.991;正常宫颈基质:观察者间 ICC 为

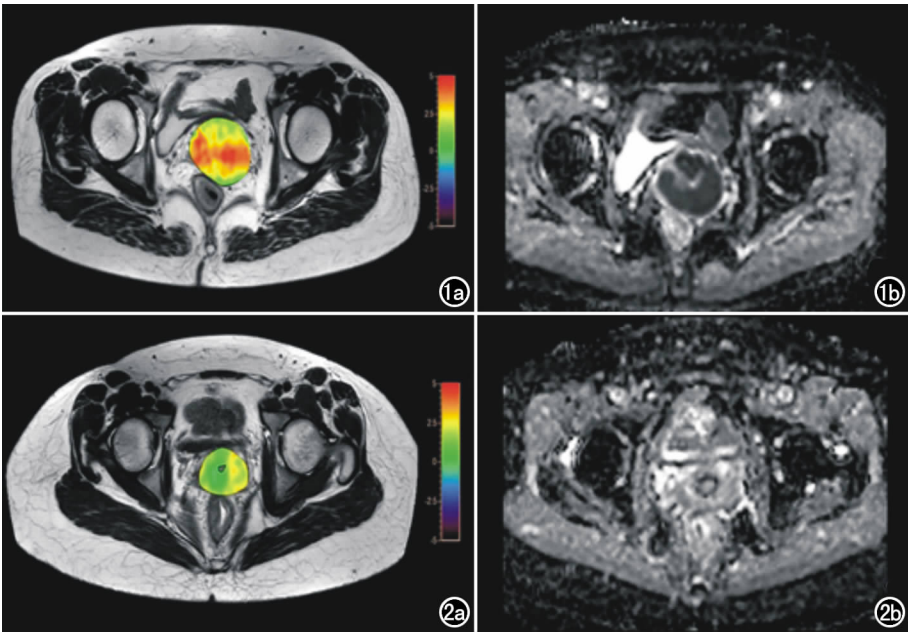


图 1 47 岁,宫颈鳞癌。a) T₂WI-APT 融合图像,其宫颈鳞癌病灶 APT 值为 2.68; b) ADC mapping 图像,其宫颈鳞癌病灶 ADC 值为 $0.660 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。图 2 45 岁,正常志愿者的宫颈基质。a) T₂WI-APT 融合图像,其正常宫颈基质 APT 值为 1.59; b) ADCmapping 图像,其正常宫颈基质 ADC 值为 $1.74 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。

0.997,95%CI:0.994~0.999)。宫颈鳞癌 ADC 测量 ROI 面积为 $(662.6 \pm 506.5) \text{ mm}^2$,宫颈鳞癌平均 ADC 值为 $(0.98 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (表 1,图 1)。正常宫颈基质 ADC 测量 ROI 面积为 $(598.6 \pm 265.3) \text{ mm}^2$,正常宫颈基质平均 ADC 值为 $(1.56 \pm 0.32) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (表 1,图 2)。宫颈鳞癌 ADC 值显

著低于正常宫颈基质 ADC 值 ($P<0.0001$,95%CI: $-0.714 \sim 0.430$) (表 1,图 3)。

4. APT 值及 ADC 值鉴别宫颈鳞癌与正常宫颈基质的 ROC 曲线分析

APT 值鉴别宫颈鳞癌与正常宫颈基质的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.996,当阈值为 2.228 时,其鉴别诊断的敏感度和特异度分别为 96.3% 和 100% (图 4)。ADC 值鉴别宫颈鳞癌与正常宫颈基质的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.963,当阈值为 $1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时,鉴别两者的敏感度和特异度分别为 100% 和 95% (图 4)。

讨 论

APT 成像是基于体内水分子与内源性酰胺质子的化学转移成像,能够间接反映肿瘤细胞中游离的蛋白质和多肽^[9]。随着技术的不断发展优化,APT 成像在肿瘤领域的临床价值被逐步认可,其研究热点除颅内肿瘤以外,研究者们相继报道了 APT 技术在乳腺肿瘤、前列腺癌、胸部肿瘤、头颈部肿瘤、直肠肿瘤等领域的应用^[1-3,10-14]。

2018 年 3 月日本学者 Takayama 等^[4]首次报道了

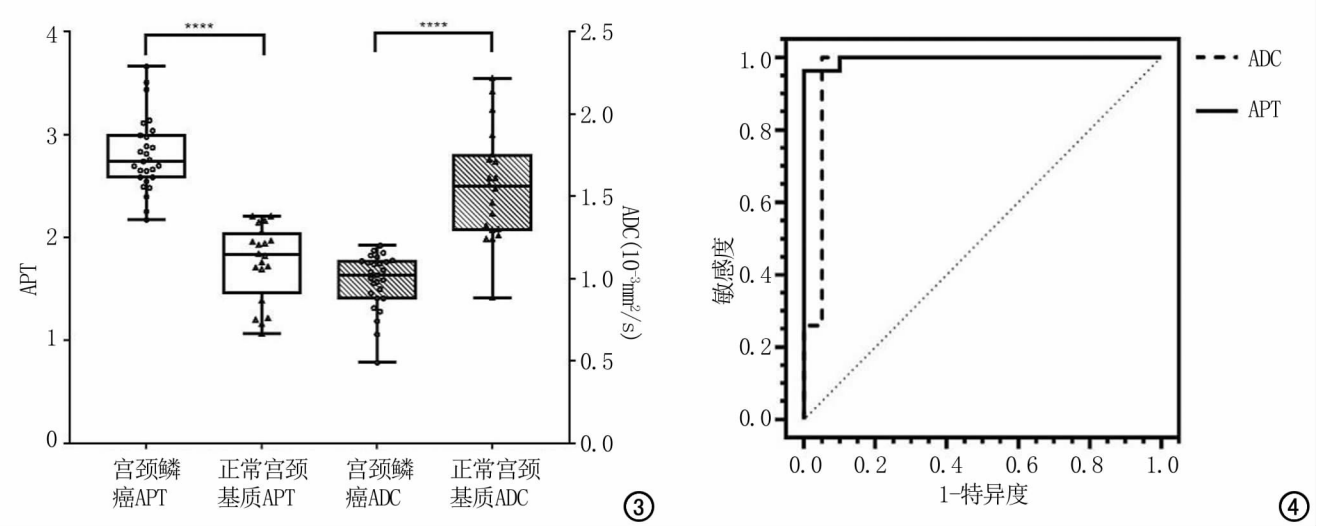


图 3 宫颈鳞癌与正常宫颈基质的 APT 值和 ADC 值比较。宫颈鳞癌 APT 均值显著高于正常宫颈基质 APT 值 ($P<0.0001$),宫颈鳞癌 ADC 均值显著低于正常宫颈基质 ADC 值 ($P<0.0001$)。图 4 APT 值和 ADC 值鉴别宫颈鳞癌与正常宫颈基质的 ROC 曲线。APT 值的 AUC 为 0.996,稍高于 ADC 值的 AUC 0.963。

2D APT 技术在女性生殖系统的应用,发现 10 例低分化子宫内膜样腺癌的 APT 信号强度显著高于 11 例高分化子宫内膜样腺癌的 APT 信号强度($P=0.01$),其中 38%(20/52)的病例因图像伪影严重而出组。基于 Philips Ingenia 3.0T CX 磁共振成像系统,北京协和医院团队报道了 3D APT 技术在 64 例宫颈癌的详细可行性研究,81.25%(52/64)病例 APT 图像质量好,可用于 APT 值的定量评估^[5]。同期,盛京医院团队报道 10 例低分化宫颈鳞癌的 APT 信号强度显著高于 9 例高分化鳞癌($P=0.0001$)和 12 例中分化鳞癌($P=0.009$),APT 信号强度与宫颈鳞癌组织学分级中度相关(Spearman 相关系数为 0.684),优于 SUV-max 及 SUVmin(Spearman 相关系数分别为 0.318 和 0.261)^[6]。本研究同样采用 3D TSE APT 序列,侧重点在 APT 成像与成熟且公认的 DWI 成像对比,探究 APT 技术在宫颈鳞癌 MR 诊断中的额外临床价值。研究发现,宫颈鳞癌 APT 值显著高于正常宫颈基质 APT 值,在 APT 伪彩图中二者存在肉眼可见色阶差异,提示宫颈癌组织中活跃的游离蛋白和多肽增加,与既往类似研究结论一致^[5]。并且,基于本研究样本鉴别宫颈鳞癌与正常宫颈基质,APT 值展现出了稍高于 ADC 值的 ROC 曲线下面积。宫颈癌与正常宫颈基质 ADC 值的部分重叠,是目前宫颈癌 MR 诊断中的难点^[15],而 APT 成像的应用有望为这部分疑难病例提供额外的诊断信息。

本研究存在以下局限性:①作为初步的探索,本研究样本量共计 54 例,研究结果有待后期大样本量数据的进一步验证。本研究纳入标准为肉眼可见的宫颈癌病灶,关注 APT 于更小的宫颈癌病灶的应用价值是下一步研究的方向。②受现有后处理软件所限,APT 值和 ADC 值的测量只选择最大层面勾画 ROI,未进行全体积评估,这是下一步的研究方向。③正常对照组选择了志愿者的正常宫颈基质,而未选择同一患者残瘤的正常宫颈基质,其原因主要是多数患者宫颈癌病灶较大(平均 ROI 642.9 mm²),甚至整个宫颈区域均为病变占据,勾画残余正常宫颈基质在实际操作难度较大,故以年龄匹配的正常志愿者替代。

综上所述,APT 值在宫颈鳞癌与正常宫颈基质的鉴别中展现了与 ADC 值近似的诊断效能。APT 成像在宫颈鳞癌 MR 诊断领域具备潜在额外的临床价值。

参考文献:

- [1] 林月,李春媚,陈敏. 酰胺质子转移成像的应用进展[J]. 放射学实践,2018,33(5):525-528.
- [2] Zhou J, Heo HY, Knutsson L, et al. APT-weighted MRI: Techniques, current neuro applications, and challenging issues[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 50(2):347-364.
- [3] Kamimura K, Nakajo M, Yoneyama T, et al. Amide proton transfer imaging of tumors: theory, clinical applications, pitfalls, and future directions[J]. Jpn J Radiol, 2019, 37(2):109-116.
- [4] Takayama Y, Nishie A, Togao O, et al. Amide proton transfer MR imaging of endometrioid endometrial adenocarcinoma: association with histologic grade[J]. Radiology, 2018, 286(3):909-917.
- [5] He YL, Li Y, Lin CY, et al. Three-dimensional turbo-spin-echo amide proton transfer-weighted mri for cervical cancer: A preliminary study[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 12. DOI:10.1002/jmri.26710.
- [6] Li B, Sun H, Zhang S, et al. Amide proton transfer imaging to evaluate the grading of squamous cell carcinoma of the cervix: A comparative study using ¹⁸F-FDG PET[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 50(1):261-268.
- [7] Meng N, Wang J, Sun J, et al. Using amide proton transfer to identify cervical squamous carcinoma/adenocarcinoma and evaluate its differentiation grade [J]. Magn Reson Imaging, 2019, 61:9-15.
- [8] Zhang S, Sun H, Li B, et al. Variation of amide proton transfer signal intensity and apparent diffusion coefficient values among phases of the menstrual cycle in the normal uterus: A preliminary study[J]. Magn Reson Imaging, 2019, 63:21-28.
- [9] Van Zijl PC, Yadav NN. Chemical exchange saturation transfer (CEST): what is in a name and what isn't[J]. Magn Reson Med, 2011, 65(4):927-948.
- [10] Krikken E, Khlebnikov V, Zaiss M, et al. Amide chemical exchange saturation transfer at 7T: a possible biomarker for detecting early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res, 2018, 20(1):51.
- [11] Jia G, Abaza R, Williams JD, et al. Amide proton transfer MR imaging of prostate cancer: a preliminary study[J]. J Magn Reson Imaging, 2011, 33(3):647-654.
- [12] Ohno Y, Kishida Y, Seki S, et al. Amide proton transfer-weighted imaging to differentiate malignant from benign pulmonary lesions: Comparison with diffusion-weighted imaging and FDG-PET/CT[J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47(4):1013-1021.
- [13] Law BKH, King AD, Ai QY, et al. Head and neck tumors: amide proton transfer MRI[J]. Radiology, 2018, 288(3):782-790.
- [14] Nishie A, Takayama Y, Asayama Y, et al. Amide proton transfer imaging can predict tumor grade in rectal cancer[J]. Magn Reson Imaging, 2018, 51:96-103.
- [15] Dappa E, Elger T, Hasenburger A, et al. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review [J]. Insights Imaging, 2017, 8(5):471-481.

(收稿日期:2019-08-14 修回日期:2019-09-29)