

酰胺质子转移成像在直肠癌中的研究进展

郭红红, 曹珊, 杨晨, 史小琼, 张皓

【摘要】 直肠癌是全球范围内严重危害人群健康的恶性肿瘤之一, 在我国的发病率处于上升趋势, 而且大部分患者在发现时已处于局部进展期。酰胺质子转移(amide proton transfer, APT)成像是基于化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)的磁共振分子成像新技术, 通过磁化传输比不对称(magnetization transfer ratio asymmetry, MTR_{asym})分析产生半定量结果, 在细胞和分子水平对直肠癌的诊疗评估具有独特优势。本文着重对 APT 成像在直肠癌分级、分期、预后及新辅助化疗疗效评估中的研究进展予以综述。

【关键词】 酰胺质子转移成像; 磁共振成像; 直肠癌; 诊断; 预后评估

【中图分类号】 R445.2; R735.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)04-0528-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.04.026

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



据国际癌症研究机构 2020 年发布的全球癌症发病率和死亡率估计值显示, 全球结直肠癌发病率位居所有肿瘤的第三位, 仅次于乳腺癌和肺癌, 约占 10%; 死亡率仅次于肺癌, 约占 9.4%, 且近年来其死亡率有增高趋势^[1]。在我国结直肠癌的发病率及死亡率均居第 5 位。有研究显示, 就结直肠癌的发病部位来看, 2009—2015 年我国人群中结肠癌占全部结直肠肛门癌的比例有所降低, 而直肠癌的比例有所增加, 从 2009 年的 47.6% 增加至 2015 年的 49.2%^[2]。

MRI 是直肠癌诊断、疗效评估和随访的重要工具。《中国结直肠癌诊疗规范(2020 版)》中推荐将 MRI 作为直肠癌的术前常规检查方法, 主要用于肿瘤定位、肿瘤与直肠系膜、筋膜、腹膜折返及肛门括约肌的关系、肿瘤大小、壁外扩散范围、壁外血管侵犯(extramural vascular invasion, EMVI)、淋巴结转移和骨转移等的评估^[3]。其中, T_2 WI 主要用于评估肿瘤浸润的壁外深度, 以确定手术方式、检测病理性淋巴结及评估壁外血管侵犯情况^[4-7]。 T_1 WI 主要用于评估骨盆骨的转移。DWI 可以提供肿瘤的微观生物学信息, 有助于评估直肠癌组织学分级和预测放化疗反应, 提高 MRI 检测直肠癌和盆腔淋巴结转移的准确性^[8,9]。即往有研究表明, 表观扩散系数(ADC)与 Ki-67 增殖指数呈弱~中度负相关^[10,11]。DCE-MRI 也可提供肿瘤血供情况等功信息, 可用于预测肿瘤的治疗反应或帮助鉴别疾病复发^[12,13]。

近年来, APT 成像作为一种磁共振分子成像新技

术, 已广泛应用于脑胶质瘤、女性生殖系统肿瘤、直肠癌及乳腺癌的研究, 在肿瘤的良恶性鉴别、分级分期、疗效评估及预后随访中显示出较高的应用价值^[14-18]。APT 成像联合其它 MRI 序列有望成为集结构、功能和分子成像为一体的多模态成像方式而广泛应用于直肠癌的诊疗中。

APT 成像原理

APT 成像通过探测人体内蛋白质和多肽链上的酰胺质子与水分子的氢离子的交换速率来评估细胞内蛋白质浓度和 pH 值的变化情况, 可在细胞和分子水平对蛋白质浓度及酸碱度进行无创性评估。该技术通过特定频率的预饱和脉冲选择性激发蛋白质多肽链中的酰胺质子, 将饱和状态传递给自由水质子, APT 信号强度(signal intensity, SI)通过探测饱和前、后水质子的信号变化来获得, 即其 SI 可反映酰胺质子与水质子的交换率, 从而间接反映组织内蛋白质的浓度及 pH 值。有研究表明, 在相对稳定的内环境中, 组织内蛋白质和多肽的含量增加, APT 信号增高; pH 值增加, APT 信号增高^[19,20]。此外, 恶性肿瘤中的血管生成也有助于 APT 信号的产生, 大量新生血管内的血液中含有高浓度的血红蛋白、白蛋白和血浆, 从而可导致 APT 信号增高^[21]。APT 成像的量化指标通常为 Z-光谱水峰两侧 ± 3.5 ppm 处不对称磁化传递转移率(asymmetric magnetization transfer rate, MTR)的差值^[22], 即: $\Delta MTR_{\text{asym}(3.5\text{ppm})} = MTR_{\text{asym}(+3.5\text{ppm})} - MTR_{\text{asym}(-3.5\text{ppm})}$ 。

APT 成像预测直肠癌肿瘤组织学分级

Nishie 等^[23]发现中分化直肠腺癌的 APT-SI 明

作者单位: 730000 甘肃兰州, 兰州大学第一临床医学院(郭红红、曹珊、杨晨、史小琼); 730000 甘肃兰州, 兰州大学第一医院放射科(张皓)

作者简介: 郭红红(1994—), 女, 甘肃庆阳人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事腹腔盆腔疾病的影像学诊断工作。

通讯作者: 张皓, E-mail: zhanghao@lzu.edu.cn

显高于高分化腺癌,而且低分化腺癌的 APT-SI 与肿瘤分级显著相关,随着肿瘤分级的进展,APT-SI 升高。上述表现的原理尚不明确,可能与 APT 成像原理相关,因 APT-SI 可以反映细胞分裂和细胞密度(即胞内蛋白质含量)以及腺体内细胞外蛋白质的相互关系所导致的蛋白质合成的差异。Chen 等^[24]研究发现高级别直肠癌的 APT-SI 明显高于低级别,APT-SI 的均值与直肠癌 WHO 分级呈正相关,与扩散峰度成像(DKI)和 ADC 相比,APT 成像在区分低级别和高级别直肠癌方面具有更高的诊断效能。Li 等^[11]也发现 APT-SI 在高级别(WHO 分级)肿瘤中显著升高。

APT 成像对直肠癌分期及预后的评估

TNM 分期、肿瘤分级、切缘评估、静脉和神经侵犯是直肠癌的主要预后指标^[25-26];此外,p53 和 Ki-67 指数也显示出良好的预后能力^[18,26]。

Chen 等^[24]对直肠癌 PT 分期、PN 分期和 EMVI 状态进行研究,发现 T3 期直肠癌的 APT-SI 高于 T2 期(2.433 ± 0.467 vs. 1.900 ± 0.302 , $P < 0.05$),而 T2 期与 T3 期之间平均峰度(mean kurtosis, MK)、扩散率和 ADC 值的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。有淋巴结转移和 EMVI 的肿瘤 APT-SI 和 MK 显著高于无淋巴结转移和 EMVI 的肿瘤,而扩散率和 ADC 值的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。也就是说,APT-SI 在 T3 期直肠癌、有淋巴结转移或 EMVI 的患者中显著升高。Li 等^[11]也发现 APT-SI 在进展期肿瘤(pT 分期)和有淋巴结转移(pN 分期)的肿瘤中显著升高,且 P53 阳性组和 Ki-67 高增殖指数组直肠癌 APT-SI 明显增高;APT-SI 与 Ki-67 指数呈高度正相关,而与 P53 指数呈弱正相关。因此认为,APT 成像更适合于评价直肠癌 Ki-67 的表达水平。

APT 成像对直肠癌新辅助化疗疗效的评估

APT 成像已用于乳腺癌^[28]和直肠癌新辅助化疗的疗效评估^[28-30]。有研究结果表明恶性肿瘤血管生成,大量新生血管内含有高浓度血红蛋白和白蛋白,使得蛋白质增多,APT 信号增高。因此认为 APT 值的增加可能与血管生成有关,而化疗后血管通透性下降,血液中血红蛋白和白蛋白下降,APT 信号下降^[31,32]。

目前,新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, NCRT)和全直肠系膜切除术是局部晚期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)的标准治疗方案^[33]。NCRT 的目的是控制肿瘤进展、增加保守性手术的可能性和大体积肿瘤的可切除性,从而保留肛门括约肌、降低复发和转移风险并提高生存率^[34]。

因此,预测 NCRT 疗效以制定个性化治疗方案对于 LARC 患者尤为重要。Nishie 等^[29]的研究表明治疗前 APT 成像可以预测 LARC 对新辅助化疗的反应。他们将术后病理切片的组织学变性和坏死程度分为 5 级,并依据分级将肿瘤对新辅助化疗的治疗反应分为低反应组及高反应组,低反应组肿瘤组织学变性及坏死程度小于 2/3,高反应组则大于 2/3。低反应组的 APT-SI 显著高于高反应组。Chen 等^[30]评估了 APT 成像结合 DWI 预测 LARC 患者 NCRT 的疗效,结果表明 NCRT 后所有直肠癌患者的 APT-SI 降低,ADC 值升高,肿瘤体积缩小,癌胚抗原水平降低。而且,此研究中通过评估直肠癌化疗后肿瘤消退等级(tumor regression grading, TRG),将患者分为反应良好组(TRG 0~1 级)与反应差组(TRG 2~3 级),发现与反应差组比较,反应良好组 NCRT 前 APT-SI 更高,ADC 值更低,△APT-SI 值(NCRT 前、后 APT-SI 差值)与△ADC 值(NCRT 前、后 ADC 差值)更高。对比发现 NCRT 前 APT-SI 联合 ADC 的诊断效能最好,AUC 值为 0.895($P < 0.001$),敏感度为 85.29%,特异度为 89.47%。并认为 APT 和 DWI 联合检测可作为评估和鉴定 LARC 患者 NCRT 疗效的无创性生物标志物。董宛等^[35]研究发现化疗后直肠癌病灶的 APT-SI 值较未化疗者低,他们认为原因可能是化疗导致细胞增殖减慢或停止,也可能是由于化疗可以减少肿瘤细胞及蛋白质的合成。因此认为 APT 可以非侵入性地定量评估直肠癌的化疗疗效,为直肠癌个体化治疗提供新线索。

不足与展望

1. 组织学亚型评估欠佳

各研究仅选用直肠癌作为研究对象而未评估直肠癌的不同组织学亚型。Ohno 等^[36]的研究结果提示,对于肺肿瘤,腺癌的 APT-SI 高于鳞状细胞癌。Nishie 等^[23]认为粘蛋白可能会影响 APT-SI,尤其是在黏液腺癌中,但尚需进一步证实。在未来的研究中,APT 成像有望在直肠癌的组织学分型中进行深入探索。

2. 肠道伪影

APT 成像易受肠内气体和肠蠕动等因素的影响而使图像变形,其中肠内气体会导致磁场不均匀,目前有研究者在扫描前对患者采用甘油进行灌肠以减轻肠道气体的干扰,并且在扫描前 30min 肌注 5mg 山莨菪碱以减少肠道蠕动,从而保证图像质量^[11,23,24]。但是对于有禁忌证的患者,APT 成像尚需突破其技术的局限性。

3. 成像参数

APT 成像的参数多使用既往报告的序列和协议,但 APT 成像尚处于开发和试验阶段,成像参数仍需进一步优化以达到最佳水平。APT 成像协议有待进一步优化以实现对比灶的精准定位及定性、定量分析。

4. APT 成像的发展前景

虽然 APT 成像研究尚有许多不足和困难,但从目前的研究状况看来,APT 成像在鉴别良恶性肿瘤、预测肿瘤分级和鉴别治疗相关坏死与复发等方面具有良好的效能及独到的优势。将来如果能解决相关技术难题,APT 成像有望联合其它序列实现集结构、功能及分子成像为一体、集定性及定量为一体的直肠癌标准成像方案。

(作者利益冲突声明:全部作者均声明无利益冲突)。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 王红, 曹梦迪, 刘成成, 等. 中国人群结直肠癌疾病负担: 近年是否有变[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(10): 1633-1642.
- [3] 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 561-585.
- [4] Tong T, Yao Z, Xu L, et al. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in rectal cancer: associating with prognostic factors and ADC value[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 40(3): 738-744.
- [5] Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery[J]. Ann Surg, 2002, 235(4): 449-457.
- [6] Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison[J]. Radiology, 2003, 227(2): 371-377.
- [7] Lord AC, DSouza N, Shaw A, et al. MRI-diagnosed tumour deposits and EMVI status have superior prognostic accuracy to current clinical TNM staging in rectal cancer[J]. Ann Surg, 2022, 276(2): 334-344.
- [8] Intven M, Reerink O, Philippens ME. Diffusion-weighted MRI in locally advanced rectal cancer: pathological response prediction after neo-adjuvant radiochemotherapy [J]. Strahlenther Onkol, 2013, 189(2): 117-122.
- [9] Moreno CC, Sullivan PS, Mittal PK. Rectal MRI for cancer staging and surveillance[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2018, 47(3): 537-552.
- [10] Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Associations between apparent diffusion coefficient (ADC) and Ki-67 in different tumors: a meta-analysis. Part 1: ADCmean [J]. Oncotarget, 2017, 8(43): 75434-75444.
- [11] Li L, Chen W, Yan Z, et al. Comparative analysis of amide proton transfer MRI and diffusion-weighted imaging in assessing p53 and Ki-67 expression of rectal adenocarcinoma[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 52(5): 1487-1496.
- [12] Dijkhoff RAP, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, et al. Value of DCE-MRI for staging and response evaluation in rectal cancer: a systematic review [J/OL]. Eur J Radiol, 2017, 95: e155-e168. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.08.009.
- [13] Ciolina M, Caruso D, de Santis D, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in locally advanced rectal cancer: role of perfusion parameters in the assessment of response to treatment[J]. Radiol Med, 2019, 124(5): 331-338.
- [14] Ochiai R, Mukuda N, Yunaga H, et al. Amide proton transfer imaging in differentiation of type II and type I endometrial carcinoma: a pilot study[J]. Jpn J Radiol, 2022, 40(2): 184-191.
- [15] Nakajo M, Bohara M, Kamimura K, et al. Correlation between amide proton transfer-related signal intensity and diffusion and perfusion magnetic resonance imaging parameters in high-grade glioma[J/OL]. Sci Rep, 2021, 11(1): e11223. DOI: 10.1038/s41598-021-90841-z.
- [16] 侯孟岩, 孟楠, 王竞, 等. 酰胺质子转移成像与 DWI 诊断宫颈鳞癌并评估其分级的对比研究[J]. 放射学实践, 2021, 36(1): 98-102.
- [17] Meng N, Wang X, Sun J, et al. A comparative study of the value of amide proton transfer-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging in the diagnosis and evaluation of breast cancer[J]. Eur Radiol, 2021, 31(3): 1707-1717.
- [18] Melling N, Kowitz CM, Simon R, et al. High Ki-67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer[J]. J Clin Pathol, 2016, 69(3): 209-214.
- [19] Jokivarsi KT, Grhn HI, Grhn OH, et al. Proton transfer ratio, lactate, and intracellular pH in acute cerebral ischemia[J]. Magn Reson Med, 2007, 57(4): 647-653.
- [20] Vinogradov E, Sherry AD, Lenkinski RE. CEST: from basic principles to applications, challenges and opportunities [J/OL]. J Magn Reson, 2013, 229: e155-e172. DOI: 10.1016/j.jmr.2012.11.024.
- [21] 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.
- [22] van Zijl PCM, Lam WW, Xu J, et al. Magnetization transfer contrast and chemical exchange saturation transfer MRI. Features and analysis of the field-dependent saturation spectrum[J/OL]. Neuroimage, 2018, 168: e222-e241. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.04.045.
- [23] Nishie A, Takayama Y, Asayama Y, et al. Amide proton transfer imaging can predict tumor grade in rectal cancer[J/OL]. Magn Reson Imaging, 2018, 51: e96-e103. DOI: 10.1016/j.mri.2018.04.017.
- [24] Chen WC, Li L, Yan Z, et al. Three-dimension amide proton transfer MRI of rectal adenocarcinoma: correlation with pathologic prognostic factors and comparison with diffusion kurtosis imaging[J]. Eur Radiol, 2021, 31(5): 3286-3296.
- [25] Zlobec I, Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer[J]. J Clin Pathol, 2008, 61(5): 561-569.
- [26] 张景, 靳恒军, 张芳, 等. DWI 和 T₂WI 直肠癌体积测量与壁外血管侵犯、淋巴结转移的相关性[J]. 放射学实践, 2020, 35(9): 1151-1156.
- [27] Yemelyanova A, Vang R, Kshirsagar M, et al. Immunohisto-

chemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma; an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis[J]. Mod Pathol, 2011, 24(9):1248-1253.

[28] 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/OL]. Breast Cancer Res, 2018, 20(1): e51. DOI: 10.1186/s13058-018-0982-2.

[29] Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, et al. Amide proton transfer imaging to predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(1):140-146.

[30] Chen W, Mao L, Li L, et al. Predicting treatment response of neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer using amide proton transfer MRI combined with diffusion-weighted imaging[J/OL]. Front Oncol, 2021, 11: e698427. DOI: 10.3389/fonc.2021.698427.

[31] Debnath A, Gupta RK, Singh A. Evaluating the role of amide proton transfer (APT)-weighted contrast, optimized for normalization and region of interest selection, in differentiation of neoplastic and infective mass lesions on 3T MRI[J]. Mol Imaging Biol, 2020, 22(2):384-396.

[32] Tanoue M, Saito S, Takahashi Y, et al. Amide proton transfer imaging of glioblastoma, neuroblastoma, and breast cancer cells on a 11.7T magnetic resonance imaging system[J/OL]. Magn Reson Imaging, 2019, 62: e181-e190. DOI: 10.1016/j.mri.2019.07.005.

[33] Oronskey B, Reid T, Larson C, et al. Locally advanced rectal cancer: the past, present, and future[J]. Semin Oncol, 2020, 47(1): 85-92.

[34] Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes[J]. Ann Surg, 2020, 271(3):440-448.

[35] 董宛, 陈安良, 刘爱连, 等. 初探酰胺质子转移加权 and T₂-mapping 对直肠癌化疗和未化疗的定量对比研究[J]. 磁共振成像, 2021, 12(7):24-28.

[36] Ohno Y, Yui M, Koyama H, et al. Chemical exchange saturation transfer MR imaging: preliminary results for differentiation of malignant and benign thoracic lesions[J]. Radiology, 2016, 279(2):578-589.

(收稿日期:2022-04-02 修回日期:2022-09-30)

下期要目

基于影像学和组织学方法研究糖尿病大鼠腰椎间盘退变	双能 CT 在中耳及外耳道胆脂瘤诊断和精准定位中的应用价值
图论分析在系统性红斑狼疮患者脑功能活动变化中的应用研究	皮肤炎/多发性肌炎并发间质性肺病的 CT 定量分析与肺功能的相关性研究
儿童颅骨筋膜炎的 CT 诊断及误诊分析	磁共振 3D-IDEAL-IQ 技术定量评估 2 型糖尿病大腿肌肉脂肪浸润
卵巢卵泡膜纤维瘤与 Brenner 瘤的影像诊断及鉴别诊断	新冠疫情前肝内钙化呈“弯曲隧道样”人群临床及影像特征研究
胎儿颈部囊性包块的 MRI 诊断与鉴别	光梭径向采集技术在屏气配合欠佳状态下肝脏动态增强扫描中的应用价值
胎盘下血管异常 MRI 分型预测胎盘植入疾病类型的价值	