

酰胺质子转移加权成像在乳腺癌中的研究

史小琼, 杨晨, 曹珊, 郭红红, 张皓

【摘要】 乳腺癌作为女性最常见的恶性肿瘤, 严重威胁女性的健康和生活质量。酰胺质子转移加权(APTw)成像是化学交换饱和转移(CEST)成像的一种, 其通过探测自由水信号的衰减, 间接获取内源性游离蛋白质和多肽的分布水平, 从而反映组织的生理病理信息。笔者旨在综述 APTw 的成像原理及其在乳腺癌中的研究进展。

【关键词】 酰胺质子转移; 化学交换饱和转移; 磁共振成像; 乳腺癌

【中图分类号】 R445.2; R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)06-0794-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.06.022

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



乳腺癌作为女性恶性肿瘤之首, 其发病率和死亡率呈逐年上升趋势。影像学检查在疾病的临床诊断、病情监测、预后评估等方面发挥重要作用。酰胺质子转移加权(amide proton transfer weighted, APTw)成像作为一种较新型磁共振分子成像技术, 能在体、无创、无辐射、无示踪剂的检测内源性游离蛋白质和多肽的含量及酸碱度变化, 从而获取细胞密度、肿瘤内蛋白质和多肽合成等信息。目前, APTw 成像在中枢神经系统^[1]、泌尿生殖系统^[2]应用广泛。本文将对 APTw 成像原理及其在乳腺癌中的初步研究进行综述。

APTw 成像原理

APTw 成像是一种特殊的 CEST 成像技术, 2003 年 Zhou 等^[3]首次实现活体内游离蛋白质和多肽的探测, 标志着 APTw 成像技术的正式形成。通过施加一定的偏共振饱和脉冲, 预饱和体内游离蛋白质和多肽中的酰胺质子(-NH), 被饱和的酰胺质子不断和周围未饱和的自由水中的氢质子进行化学交换, 从而使自由水产生饱和效应, 信号减低。水分子的信号变化反映了酰胺质子与氢质子的交换速率。

据不同频率脉冲下自由水信号的变化可得到 Z 谱图像, 以水峰为中心, 距水峰+3.5ppm 处为酰胺质子峰, 该处水信号明显下降。通过计算 Z 谱在水峰两侧±3.5ppm 处的磁化转移率之差即非对称磁化转移率(asymmetric magnetization transfer ratio, MTR_{asym})来反映 APTw 的信号强度。具体公式:

$$\Delta \text{MTR}_{\text{asym}}(3.5 \text{ ppm}) = \text{MTR}_{\text{asym}}(+3.5 \text{ ppm}) - \text{MTR}_{\text{asym}}(-3.5 \text{ ppm})$$

作者单位: 730099 兰州, 兰州大学第一临床医学院(史小琼、杨晨、曹珊、郭红红); 730013 兰州, 兰州大学第一医院放射科(史小琼、杨晨、曹珊、郭红红、张皓)

作者简介: 史小琼(1996—), 女, 四川省巴中市人, 在读研究生, 主要从事磁共振成像在乳腺疾病的应用研究。

通讯作者: 张皓, E-mail: zhanghao@lzu.edu.cn

APTw 成像的信号强度主要取决于组织内蛋白质和多肽浓度及 pH 值, 一定条件下组织内游离蛋白质和多肽浓度越高、pH 值越高, 交换速率越快, APTw 的信号强度越高。APTw 成像的信号强度反映了肿瘤细胞增殖过程中细胞异常蛋白质合成和过表达^[3]。

APTw 成像在乳腺癌中的应用

1. 鉴别乳腺良恶性病变

磁共振成像(MRI)是乳腺最常用的检查方法, 常规序列如 T₂ 加权成像(T₂WI)、T₁ 加权成像(T₁WI)、动态对比增强(dynamic contrast-enhanced, DCE)检查因乳腺形态学和动力学特征的部分重叠, 乳腺良恶性病变间常难以鉴别; 弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)虽可反映肿瘤的微观结构, 但定量评价指标表观弥散系数值(apparent diffusion coefficient, ADC)尚无统一标准; 弥散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)易出现解剖结构变形、磁敏感伪影重、信噪比低等缺点, 影响诊断的稳定性^[4]。研究表明 APTw 成像可用于乳腺良恶性疾病的鉴别, 将 APTw 成像与其他 MRI 扫描序列相结合可提高诊断效能, 如 DCE-MRI^[5]、DWI^[5,6]、DKI^[7]、体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)^[8]。

Zhang 等^[5]认为乳腺恶性肿瘤 APTw 信号强度明显高于乳腺良性肿瘤, 与既往研究^[9,10]一致, 恶性肿瘤细胞密度高、核异型性明显、许多蛋白过表达、组织实质坏死^[7], 且恶性肿瘤侵袭性强, 血管大量生成^[5], 血液中高浓度的血红蛋白和白蛋白使 MTR_{asym} 增高。Meng 等^[6-8]则认为恶性病变的 APTw 信号强度普遍低于良性病变, 正常情况下乳腺具有较强的分泌能力, 各种分泌物中富含蛋白质、多肽及其衍生物, 由于良性病变与正常乳腺的组织结构差异较小, 其分泌功能几乎不受影响, 局部微环境中的蛋白质和多肽含

量可维持在一个高水平;而恶性病变的组织结构受损,其分泌能力可能受到损害,导致病变内蛋白含量减少,APT_w 信号强度减低。两种结论的差异可能是由于研究对象或成像采集技术的不同。文洁等^[11]研究乳腺良恶性病变差异无统计学意义,但均高于对侧正常乳腺组织。由于研究较少、样本量较小且入组标准不统一,目前尚无统一结论,APT_w 成像鉴别乳腺良恶性病变还需扩大样本进一步研究。

2. 乳腺癌病理分级

乳腺癌的病理分级与预后密切相关,病理分级越高,肿瘤复发和转移的风险越大。Meng 等^[8]发现 MTR_{asym} 与病理分级呈低度正相关,且高、低级别组差异有统计学意义。文洁等^[11]发现乳腺癌浸润程度 I 级和 II 级的 MTR_{asym} 值 1.163 (0.833)% 较 III 级病例的 MTR_{asym} 值 1.675 (0.887)% 更低。Zaric 等^[12]认为 MTR_{asym} 在高、低级别肿瘤间存在显著差异,而与中级别肿瘤没有显著差异,与低级别乳腺癌相比,高级别乳腺癌肿瘤细胞分裂增殖较旺盛、组织坏死较多,肿瘤细胞聚集区的蛋白质和多肽的含量较高,最终导致高级别乳腺癌 MTR_{asym} 较高。研究^[13-15]表明 APT_w 的信号强度与肿瘤病理分级呈正相关,提示 MTR_{asym} 可用于乳腺癌病理分级的初步评估。

3. 乳腺癌分型及预后

乳腺癌是一种具有多种生物学特征的高度异质性的恶性肿瘤,影响其预后因素包括雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体-2(Her-2)、增殖细胞核抗原(Ki-67)、腋窝淋巴结转移(axillary lymph node metastasis, ALNM)、病变大小、分子分型等^[16],这些预后因素反映了肿瘤的显微特征如细胞密度、核异型性和微循环灌注。Zhang 等^[5]发现 APT_w 信号强度与 ER 表达呈负相关,这可能是因为 ER 下调了血管内皮生长因子的表达,从而抑制了肿瘤的血管生成,这提示 APT_w 信号强度可用于乳腺癌患者 ER 表达的初步评估。另外 Zhang 等^[17]发现 ER 阴性乳腺癌显示出更高的 CEST 对比度,而 ER 阳性乳腺癌、良性和正常组织的 CEST 对比度较低,且三者无显著差异;ER 阴性组在 CEST 对比度最高时,与其他组之间差异最大,并且与 Ki-67 的相关性最高。Ki-67 可用于评价乳腺癌组织的增殖活性,Ki-67 表达水平越高肿瘤细胞增殖越快、预后越差、病理分级越高^[18]。Meng 等^[8]认为 Ki-67 高表达组的 MTR_{asym} 高于低表达组($P=0.234$),与文洁等^[11]结果一致,提示细胞增殖活跃的乳腺癌其酰胺质子交换率大。Zaric 等^[12]认为 MTR_{asym} 与 Ki-67 呈强正相关,而 Loi 等^[19]则认为 Ki-67 与 APT_w 信号强度中度相关,推测 APT_w 具有

评估乳腺癌增殖能力的潜力。其他预后因素与 APT_w 信号强度均无显著相关性^[7,8],说明 APT_w 成像尚不具备综合评估乳腺癌预后因素的能力。

4. 乳腺癌新辅助化疗

乳腺癌新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)是指对未发现远处转移的初治乳腺癌在计划手术前进行的一种系统性化疗方法,它可以实现乳腺癌降期手术、降期保乳、降期保腋窝及确定机体对药物的敏感性^[20]。接受 NAC 的乳腺癌患者如能获得病理完全缓解(pathological complete response, pCR),则无病生存期及总生存期将会明显提升^[21],但是部分患者获得非 pCR,为了避免延误病情,在治疗过程中早期预测 NAC 疗效是有益的。Dula 等^[9]评估了乳腺癌患者在场强 3T 时 APT_w 成像的可重复性,并显示在 NAC 期间 APT_w 信号强度的变化,提示 APT_w 成像可能预测治疗反应在宏观形态变化之前。采用更高场强 7T 提高图像的信噪比和对比噪声比,可提高 APT_w 成像对治疗反应的敏感性^[22]。Krikken 等^[23]研究 10 例乳腺癌患者中 6 例在 NAC 第一个周期前后 APT_w 信号强度差异有统计学意义($P<0.05$),10 例中有 2 例无反应者 APT_w 信号强度增高,其余 APT_w 信号强度减低,对 NAC 后的不同病理反应之间未发现 APT_w 信号强度变化的显著差异($P>0.05$)。初步研究表明使用 APT_w 成像作为无创生物标志物来评估 NAC 在乳腺癌患者 NAC 治疗早期阶段的疗效是可行的,对于 APT_w 信号强度变化与病理反应的关系需要更广泛的患者群体来进行更全面的分析。

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)约占所有乳腺癌的 10%~20%,其 ER、PR、Her-2 均为阴性^[24],与其他类型的乳腺癌相比, TNBC 被认为更具侵袭性、复发率更高、总生存期更低。Zhang 等^[25]通过分析 51 名 TNBC 受试者在基线、NAC 两个周期(C2)、NAC 4 个周期(C4)后的 MTR_{asym} 值得出 APT_w 成像可用于检测 TNBC 患者 NAC 早期疗效,但不能区分 pCR 或非 pCR,且 APT_w 信号强度的变化必须在 NAC 过程中进行监测,不能在单个时间点进行评估;且 MTR_{asym} 值在组平均基础上下降,不一定对评估个体参与者有价值;另外 APT_w 信号强度在 C4 时与基线相比无显著差异,提示 APT_w 成像对小肿瘤的分析可能存在局限性。Zhang 等^[25]还发现无论是 pCR 组还是非 pCR 组, NAC 都会在治疗早期诱导 APT_w 信号强度降低,这反映了 NAC 降低了酰胺质子交换率,而不是治疗引起的肿瘤酸中毒的改变,与 Krikken 等^[26]结果一致。

5. 乳腺癌相关淋巴水肿

乳腺癌相关淋巴水肿 (breast cancer-related lymphedema, BCRL) 是指乳腺癌淋巴清扫术后或放射治疗后, 淋巴负荷超过淋巴运输能力时, 引起的淋巴液引流功能障碍性疾病, 富含蛋白的淋巴液异常聚集于组织间隙, 导致皮肤、肌肉、筋膜层肿胀等病理改变, 在接受治疗的乳腺癌患者中, 平均 2 年发病率高达 30%^[27]。Donahue 等^[28]首次将 APTw 成像应用于 BCRL 患者, 与健康对照组左、右臂 APTw 信号强度对比无显著差异相比, BCRL 患者在健康臂和淋巴水肿臂之间观察到 APTw 信号强度不对称性增加, 且 APTw 信号强度增加与淋巴水肿分期存在相关性, 说明 APTw 成像对 BCRL 患者患肢中存在的富含蛋白的间质微环境具有敏感性, 并可作为淋巴功能障碍的活体生物标志物。Crescenzi 等^[29]发现 BCRL 患者的 APTw 信号强度与 T₁WI、身体质量指数 (body mass index, BMI)、淋巴水肿分期显著相关; BCRL 患者组织中 T₁WI 信号强度与长期淋巴水肿导致的组织纤维化硬化有关, 淋巴水肿分期越高间质内游离蛋白含量越高; APTw 成像具有评估 BCRL 治疗后组织微环境变化的潜力。

6. 乳腺癌转移

转移仍是乳腺癌患者死亡的主要原因^[30], 肿瘤细胞外 pH 值降低与肿瘤生长、侵袭、转移和化疗耐药性密切相关^[31], 可通过 CEST 成像检测到。Anemone 等^[32]利用 CEST 成像研究小鼠乳腺癌模型肿瘤细胞外 pH 值与自发肺转移的关系, 证明了细胞外 pH 值与肺转移数量之间的显著相关性, 与 Chen 等^[31]结论一致, 表明肿瘤细胞外 pH 值可作为乳腺癌转移潜能的生物标志物的潜力, 这也为评估其他恶性肿瘤的转移风险提供了一个潜在的生物标志物, 为 APTw 成像评估恶性肿瘤的转移风险提供理论依据。

展望

APT_w 成像作为一种能反映组织蛋白质和多肽浓度及酸碱度变化的磁共振多功能成像技术, 已广泛应用于全身各部位。目前由于成像技术不够成熟, 具有扫描时间较长、空间分辨率较低^[33]等自身局限性以及乳腺组织运动伪影、脂肪干扰、样本量不足等, APT_w 成像技术在乳腺癌的研究结果尚未达一致。如何提高图像采集技术、优化扫描方案、精确描述肿瘤的异质性、合理解释 APT_w 成像参数, 还需更进一步研究。

综上所述, APT_w 成像对乳腺疾病的诊断、疗效和预后评估具有较大的应用价值, 值得更广泛、全面的研究。

参考文献:

- [1] Sartoretti E, Sartoretti T, Wyss M, et al. Amide proton transfer weighted (APT_w) imaging based radiomics allows for the differentiation of gliomas from metastases[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5506.
- [2] 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.
- [3] Zhou J, Payen JF, Wilson DA, et al. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI[J]. *Nat Med*, 2003, 9(8): 1085-1090.
- [4] Li Z, Li X, Peng C, et al. The diagnostic performance of diffusion Kurtosis imaging in the characterization of breast tumors: A meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 575272.
- [5] Zhang N, Kang J, Wang H, et al. Differentiation of fibroadenomas versus malignant breast tumors utilizing three-dimensional amide proton transfer weighted magnetic resonance imaging[J]. *Clin Imaging*, 2022, 81: 15-23.
- [6] 王雪佳, 王竞, 刘文玲, 等. 酰胺质子转移成像和扩散加权成像鉴别诊断乳腺良恶性病变[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(12): 1820-1824.
- [7] 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.
- [8] Meng N, Wang XJ, Sun J, et al. Comparative study of Amide proton transfer-weighted imaging and intravoxel incoherent motion imaging in breast cancer diagnosis and evaluation[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52(4): 1175-1186.
- [9] Dula AN, Arlinghaus LR, Dortch RD, et al. Amide proton transfer imaging of the breast at 3T: establishing reproducibility and possible feasibility assessing chemotherapy response[J]. *Magn Reson Med*, 2013, 70(1): 216-224.
- [10] 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.
- [11] 文洁, 王猛, 向露, 等. 3.0T 磁共振酰胺质子转移成像在乳腺疾病中应用价值的初步研究[J]. *磁共振成像*, 2021, 12(12): 67-70.
- [12] Zaric O, Farr A, Poblador Rodriguez E, et al. 7T CEST MRI: a potential imaging tool for the assessment of tumor grade and cell proliferation in breast cancer[J]. *Magn Reson Imaging*, 2019, 59: 77-87.
- [13] Hou M, Song K, Ren J, et al. Comparative analysis of the value of amide proton transfer-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging in evaluating the histological grade of cervical squamous carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 87.
- [14] Wu B, Jia F, Li X, et al. Comparative study of amide proton transfer imaging and intravoxel incoherent motion imaging for predicting histologic grade of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 562049.
- [15] Yu H, Wen X, Wu P, et al. Can amide proton transfer-weighted imaging differentiate tumor grade and predict Ki-67 proliferation status of meningioma? [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(10): 5298-5306.
- [16] Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological

- grade[J].Breast Cancer Res,2010,12(4):207.
- [17] Zhang S, Seiler S, Wang X, et al.CEST-Dixon for human breast lesion characterization at 3T:A preliminary study[J].Magn Reson Med,2018,80(3):895-903.
- [18] Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, et al.Ki-67 as a prognostic biomarker in invasive breast cancer[J].Cancers (Basel), 2021, 13(17):4455.
- [19] Loi L, Zimmermann F, Goerke S, et al.Relaxation-compensated CEST (chemical exchange saturation transfer) imaging in breast cancer diagnostics at 7T[J].Eur J Radiol,2020,129:109068.
- [20] 邵志敏, 吴昊, 江泽飞, 等.中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2022年版)[J].中国癌症杂志,2022,32(1):80-89.
- [21] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al.Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer; the CT-NeoBC pooled analysis[J].Lancet,2014,384(9938):164-172.
- [22] Klomp DW, Dula AN, Arlinghaus LR, et al.Amide proton transfer imaging of the human breast at 7T:development and reproducibility[J].NMR Biomed,2013,26(10):1271-1277.
- [23] 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.
- [24] Dawson SJ, Provenzano E, Caldas C.Triple negative breast cancers:clinical and prognostic implications[J].Eur J Cancer,2009(45 Suppl 1):27-40.
- [25] Zhang S, Rauch GM, Adrada BE, et al.Assessment of early response to neoadjuvant systemic therapy in triple-negative breast cancer using amide proton transfer-weighted chemical exchange saturation transfer MRI: a pilot study[J/OL].Radiol Imaging Cancer,2021,3(5):e200155.DOI:10.1148/rycan.2021200155.
- [26] Krikken E, Van Der Kemp WJM, Khlebnikov V, et al.Contradiction between amide-CEST signal and pH in breast cancer explained with metabolic MRI[J/OL].NMR Biomed,2019,32(8):e4110.DOI:10.1002/nbm.4110.
- [27] Disipio T, Rye S, Newman B, et al.Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer:a systematic review and meta-analysis[J].Lancet Oncol,2013,14(6):500-515.
- [28] Donahue MJ, Donahue PC, Rane S, et al.Assessment of lymphatic impairment and interstitial protein accumulation in patients with breast cancer treatment-related lymphedema using CEST MRI[J].Magn Reson Med,2016,75(1):345-355.
- [29] Crescenzi R, Donahue PMC, Mahany H, et al.CEST MRI quantification procedures for breast cancer treatment-related lymphedema therapy evaluation[J].Magn Reson Med,2020,83(5):1760-1773.
- [30] 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.
- [31] Chen M, Chen C, Shen Z, et al.Extracellular pH is a biomarker enabling detection of breast cancer and liver cancer using CEST MRI[J].Oncotarget,2017,8(28):45759-45767.
- [32] Anemone A, Consolino L, Conti L, et al.Tumour acidosis evaluated in vivo by MRI-CEST pH imaging reveals breast cancer metastatic potential[J].Br J Cancer,2021,124(1):207-216.
- [33] 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.

(收稿日期:2022-04-08 修回日期:2022-07-28)