

高场强 MR 诊断乳腺癌的技术应用进展

刘超, 鲁际

【摘要】 MRI 的临床应用可提高乳腺癌的诊断符合率, 乳腺 MRI 正在逐步向 3.0T 甚至 7.0T 的高场强方向发展。目前, 高场强 MR 功能成像技术在乳腺成像方面已取得了突飞猛进的发展, 它可为乳腺癌患者的个性化诊疗提供更好的检测、评估、分期和监测手段。本文对高场强 MR 诊断乳腺癌的技术应用现状与进展进行综述。

【关键词】 磁共振成像; 乳腺癌; 高场强; 功能性磁共振成像; 鉴别, 诊断

【中图分类号】 R737.9; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)05-0583-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.05.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



乳腺癌是目前女性最常见的恶性肿瘤, 尤其在老年人群中更为高发, 早期、准确的诊断对于乳腺癌患者至关重要^[1]。2013年, 美国放射学学会(American College of Radiology, ACR)在全球范围推出了最新的乳房成像报告和数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)来规范乳腺 MRI 报告的描述术语及影像评估诊断分类。MRI 是乳腺影像学的重要成像工具, 具有多种临床适应证, 包括术前分期、新辅助化疗监测、瘢痕与复发的鉴别、乳房假体植入的评估、不明原发癌(cancer of unknown primary, CUP)患者的评估及高危患者的筛查等^[2]。当乳腺 X 线摄影和超声检查发现可疑病灶时, MRI 可提供进一步的无创分析, 避免不必要的活检; 当乳腺癌被确诊时, MRI 还可提供疾病的分期及治疗计划。

高场强 MR 动态对比增强成像

乳腺癌通常会大量异常的血管来支持其对氧气和营养的高代谢需求。目前, MR 动态对比增强成像(dynamic contrast enhancement magnetic resonance imaging, DCE-MRI)被公认为是乳腺良恶性病变无创鉴别中最敏感的成像方式和辅助手段。Pinker 等^[3]研究发现在使用高分辨率 DCE-MRI 时, 对病变诊断的特异度达 90%, 准确率达 96.6%, 敏感度高达 100%。随着 3.0T 和 7.0T 高分辨率 DCE-MRI 的应用, 研究人员常采用药代动力学模型对病灶进行半定量曲线分析, 从而捕获肿瘤毛细血管的通透性。Tofts 二室模型是最常用的模型, 并从后处理的 DCE-MRI 中提供了容量转移常数(K_{trans})、速率常数(K_{ep})和血管

外细胞外间隙容积分数(V_e)的 MRI 药代动力学参数^[4]。Braman 等^[5]研究发现, $K_{trans} > 0.25/\text{min}$ 和 $K_{ep} > 1/\text{min}$ 与肿瘤的恶性程度显著相关, 被认为是辅助鉴别乳腺良恶性肿瘤的重要参数。此外, 研究人员还研究了不同乳腺癌亚型的药代动力学 MRI 参数。Yim 等^[6]发现 V_e 值在肿瘤间质比例高的肿瘤中显著降低, K_{ep} 值在以胶原为主的肿瘤中显著降低, 而在核级别较高的肿瘤中显著升高。这些研究提示将来可以利用高场强 MRI 药代动力学参数对乳腺肿瘤进行定性、定量分析, 进而为乳腺癌患者的诊断和治疗提供有价值的信息。尽管 DCE-MRI 很大程度上改善了乳腺癌患者的治疗前评估, 但它是否能提高患者的整体生存率仍存在较大的争议^[7]。

高场强 MR 扩散加权成像

恶性肿瘤由于细胞密度增高而导致细胞外间隙压缩和微结构改变, 在扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)中可以通过计算表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值来量化水分子扩散受限的程度。随着 MRI 技术的快速发展, 如平行成像、梯度系统和多通道线圈的应用克服了运动伪影的局限性, DWI 现已成为肿瘤成像的重要组成部分; 但是最佳 b 值的选择仍存在争议, Dorrius 等^[8]研究发现 b 值的选择对乳腺病变的 ADC 值有显著影响, 但 b 值的选择不影响其诊断敏感性和特异性, 建议选择 0 和 1000 s/mm^2 作为鉴别良恶性病变的最佳 b 值。而 Bogner 等^[9]认为当 b 值为 50 和 850 s/mm^2 时, 在 3.0T MRI 上可获得最佳质量的 DWI 图像和 ADC 值, 鉴别诊断乳腺良恶性肿瘤的准确性最高。因此, 最佳 b 值的选择还需更多的研究去进一步证实。此外, DWI 被认为是一种潜在的高价值的非侵入性生物标记物, 用于评估肿瘤亚型、受体状态、肿瘤分级和复发评分。刘鸿利等^[10]研究发现 ADC 参数与乳腺癌预后

作者单位: 443000 湖北, 三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院放射科

作者简介: 刘超(1991-), 男, 湖北宜昌人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事乳腺影像诊断工作。

通讯作者: 鲁际, E-mail: 15926951408@163.com

基金项目: 湖北省自然科学基金资助(乳腺癌炫速双源 CT 低剂量灌注、CT 血管成像与 FAK、AMOT、MVD 的相关性研究, 2012FFB06303)

因素明显相关,HER2 过度表达型 ADC 值较高,而 Ki-67 高表达者 ADC 值较低。刘洋等^[11]研究发现,乳腺癌患者化疗前 ADC 值对 Luminal A 和 Luminal B 不同分子亚型乳腺癌新辅助化疗的疗效具有一定的预测价值。因此,DWI 还能够预测新辅助化疗的疗效并有助于患者的个体化治疗。

高场强 MR 氢质子波谱成像

MR 氢质子波谱成像(¹H-magnetic resonance spectroscopy imaging,¹H-MRSI)是一种无创评价生物生化组织特性的技术,它通过反映细胞代谢物的信号光谱来提供组织化学组成的信息。在乳腺 MRI 中,¹H-MRSI 用于检测含胆碱(choline,Cho)的化合物(如游离 Cho、胆碱磷酸和甘油磷酰胆碱)引起的 Cho 峰信号升高。相关研究认为,总 Cho 峰是由于乳腺癌细胞内胆碱磷酸水平和细胞密度的增加而引起的^[12]。Gruber 等^[13]根据 Cho 信号信噪比(signal noise ratio,SNR)的阈值,发现 3D MRSI 在合理的测量时间内对乳腺良恶性病变的鉴别诊断具有较高的敏感性和特异性,可用于研究乳腺异质性和多中心性肿瘤。Baltzer 等^[14]在一项 Meta 分析中发现,¹H-MRSI 的诊断敏感度为 73%,异质性为 42%~100%,特异度为 88%。由于 Cho 水平的改变发生在肿瘤大小变化之前,因此,升高的 Cho 信号可以更早地预示病灶的恶性转化,¹H-MRSI 可作为评估治疗反应的早期生物标志物。然而,由于尚存在技术挑战和耗时等不足,¹H-MRSI 仍未在临床上广泛应用。

多参数高场强 MRI

为了克服评估更多功能数据的局限性,研究人员将额外的 MRI 功能参数与 DCE-MRI 结合起来,该方法被定义为多参数高场强 MRI(multiparametric MRI,MP MRI)。DWI 和¹H-MRSI 都不是独立的参数,但它们可以与 DCE-MRI 相结合,以提高其特异性,并提供更多关于肿瘤特征的信息。Thakur 等^[15]研究发现,在 DCE-MRI 中加入 DWI 会提供额外的功能信息,并且特异度高达 75%~84%,而 DCE-MRI 单独诊断的特异度仅为 67%~72%。Pinker 等^[16]采用 BI-RADS 适应的 ADC 阈值,发现乳腺多参数(包括 DCE-MRI 和 DWI)3.0T MRI 提供了良好的图像质量,并且显著提高了乳腺 MRI 的诊断准确度和特异度。对于具有 3 个参数的 MP MRI(DCE-MRI、DWI 和¹H-MRSI),目前存在较多的争议,Aribal 等^[17]认为这种方法不能提高乳腺 MRI 的诊断准确度,甚至可能降低乳腺 MRI 的诊断准确度。然而,Pinker 等^[18]的一项研究中具有 3 个参数 MP MRI 产生的曲线下面

积(area under curve, AUC)值明显高于单纯 DCE-MRI 和具有 2 个参数的 MP MRI,并且具有 3 个参数的 MP MRI 显著降低了病灶检测的假阳性率。因此,3 个参数的 MP MRI 在诊断乳腺癌上是否具有价值还需更多的研究进行验证。

高场强 MRI 新兴技术

目前,较新的分子成像技术包括钠成像(sodium imaging,²³Na-MRI)、磷谱(phosphorus spectroscopy,³¹P-MRSI)、¹H-脂质 MRSI(¹H-lipid MRSI)、化学交换饱和度转移(chemical exchange saturation transfer,CEST)、血氧水平依赖(blood oxygen level-dependent, BOLD)和超极化 MRI(hyperpolarised MRI,HP MRI)等得到了广泛研究。

1. ²³Na-MRI

²³Na-MRI 是一种独特的无创成像技术,可提供组织生理生化状态的相关信息,钠浓度是反映细胞代谢完整性和离子转运的指标。细胞膜的破裂和 Na⁺/K⁺ ATP 酶泵的失效都可以导致钠水平的升高,因此,钠浓度是一种敏感的恶性肿瘤标志物。相关研究表明^[19],²³Na-MRI 的优势主要在于超高场强辅助鉴别良、恶性乳腺肿瘤,补充有关病理生理变化的信息,具有与 DWI 相似的诊断准确性。目前此项技术在乳腺上的应用研究较少且不是十分成熟,仍处于摸索阶段。

2. ³¹P-MRSI

³¹P-MRSI 可以测定细胞膜磷脂代谢,作为肿瘤进展和治疗反应的生物标志物。³¹P-MRSI 用于检测人体细胞能量代谢的优势在于³¹P 在活体生物组织细胞中的含量很高(DNA、磷脂、ATP 等)。乳腺癌与正常乳腺组织相比通常表现出较高水平的胆碱磷酸和磷乙醇胺;其次乳腺位于体表,离表面线圈距离近,数据的采集会更加可靠。因此,这种方法在较高的场强中应用价值较高,并有望成为乳腺癌诊断、分期和治疗反应的有力工具^[20]。由于³¹P-MRSI 必须要特殊的线圈和超高磁场的扫描仪,所以目前在临床还没有广泛应用。

3. ¹H-脂质 MRSI

¹H-脂质 MRSI 主要测定细胞脂代谢,它可作为乳腺癌诊断和治疗反应的生物标志物。随着 MR 扫描仪使用场强的不断提高,SNR 也不断提高,研究人员预计将有更广泛的脂类代谢物用于乳腺癌的诊断和分子分型。Thakur 等^[21]研究发现,水脂比(water-to-fat, W/F)是一种鉴别乳腺恶性肿瘤较好的生物标志物,乳腺恶性、良性与正常纤维组织中的脂肪含量存在差异,结合 Cho 浓度和 W/F 可进一步提高乳腺癌的诊断准确率。Freed 等^[22]采用光谱法测定乳腺脂肪组织中单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid,

MUFA)、多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 和饱和脂肪酸 (saturated fatty acid, SFA) 的含量,发现绝经后妇女浸润性导管癌患者的 MUFA 值和 SFA 值均高于良性患者。因此,脂肪酸增高与乳腺癌的风险增加具有一定的关联。¹H-脂质 MRSI 在乳腺癌中的临床应用越来越受到人们的重视,随着多通道相控阵线圈和高场强磁体的开发,在整个乳房空间上采集脂谱的方法正在得到发展,有可能进一步为肿瘤生物学提供有价值的信息。

4. CEST

CEST 可通过酰胺质子转移效应 (amide proton transfer, APT) 将肿瘤组织与正常组织区分开来,提供有关质子与移动蛋白之间的关联信息。Schmitt 等^[23] 利用内源性分子和 DCE-MRI 产生的对比物进行 APT CEST 成像,发现它们可以检测和鉴别相似的病变。Nasrallah 等^[24] 研究发现,CEST 信号可反映葡萄糖的吸收速率,该方法为 MRI 在体内对葡萄糖的摄取和代谢进行成像提供了一种新的方法,而不需要对这些分子进行同位素标记。Desmond 等^[25] 研究发现,CEST 参数在描述肿瘤进展、鉴别肿瘤、肌肉和坏死方面具有一定的价值。但是,该技术的实现条件一般需要较高的场强(高于 3.0T),因而在一定程度上限制了其应用,且由于这一技术所呈现的图像空间分辨率较低,因而距成为临床常规诊断序列还有一段距离。

5. BOLD-MRI

BOLD-MRI 是一种功能性磁共振成像技术,它利用脱氧血红蛋白的顺磁特性来无创评价活体组织的氧合状态。BOLD-MRI 可以评估病灶内部的氧合作用及新生血管成熟度,以监测肿瘤微环境内的乏氧程度,进而制定具有针对性的个体化治疗方案。肿瘤组织内缺氧通常与肿瘤的进展、复发、治疗耐药性和转移有关。王欣等^[26] 研究发现,BOLD-MRI 可监测组织氧合状态和血管功能,为乳腺疾病的诊疗提供一定参考。Wang 等^[27] 的研究中 98 例乳腺浸润性导管癌 (invasive ductal carcinoma, IDC) 患者术前均行 3.0T 乳房 BOLD-MRI 检查,发现 BOLD-MRI 可有效评价乳腺 IDC 患者病灶内的缺氧和血管生成情况。因此,BOLD-MRI 可能成为未来乳腺癌诊断和治疗反应的一种有价值的影像学生物标志物。

6. HP MRI

HP MRI 是分子成像的最新技术之一,它利用“超极化”的对比剂对代谢途径进行无创性研究。常规 MRI 核子自旋是按百万分之几的几个部分来极化的,而在 HP MRI 中,核子自旋达到了统一的极化,从而导致信号强度的增强。大多数肿瘤细胞主要通过乳酸发酵产生能量,因此表现出较高的糖酵解率,当 HP 探

针被注入到生物体内,它们的新陈代谢可以通过化学位移成像实时显示出来。Albers 等^[28] 研究发现,通过实时测量¹³C 丙酮酸转化为乳酸和丙氨酸,HP MRI 能够更好地了解肿瘤的代谢和进展,对良恶性肿瘤进行有效鉴别。Durst 等^[29] 提出了一种利用超极化生物标记直接测量体内细胞膜转运的方法,他们发现在乳腺癌大鼠体内,乳酸的衰减率显著增高,表明它能快速地从细胞内转运出去。因此,这一技术可以更好地帮助我们理解肿瘤的代谢途径。这些基础研究表明 HP MRI 可能对乳腺癌的检测有一定价值。

超高场强 MRI

最近,7.0T 的超高场强 MRI 已经面世,并且进一步提高了图像 SNR,从而可以转化为更高的空间和时间分辨率,获得高质量、高度均一性的图像,进而有助于改善乳腺微细结构的显示。Pinker 等^[30] 研究发现双侧乳腺在行 7.0T MRI 时具有较高的图像质量,且诊断准确率高达 96.6%。Bogner 等^[31] 研究发现,在行 7.0T MRI 时一次 DWI 检查时间不到 4 min,并且可获得高质量的 ADC 图和高空间分辨率的 T₂WI 图像,仅通过 ADC 值就能很好地鉴别乳腺良恶性病变。不过,超高场强下的 MRI 也有局限性,如 T₁ 弛豫时间更长, T₂ 衰减时间缩短,特定吸收率 (specific absorption rate, SAR) 增大,透射效应不均匀性增加,这些都会导致图像质量下降,所以研究人员还需要努力去克服这些问题。在使用 7.0T MRI 时,一个需要考虑的问题是超强磁场对人体是否有害,目前美国食品药品监督管理局 (FDA) 的安全指南指出 8.0T 以下的磁场对人体没有长期的损害,部分受检者会有暂时的头晕、呕吐感觉。

总之,高场强 MRI 已成为乳腺成像领域的一种强大成像技术,可提供极好的形态学和功能学信息,具有多种临床适应证。相信随着 MR 硬件设备的不断升级和成像技术、图像分析技术的发展,有望进一步改善乳腺癌的诊断、预测和预后,最终实现精准诊疗的目标。

参考文献:

- [1] 任玉琳,贾勇圣,佟仲生. 乳腺癌化学预防的研究进展[J]. 肿瘤, 2018, 38(6): 617-622.
- [2] Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information[J]. Eur Radiol, 2015, 25(12): 3669-3678.
- [3] Pinker K, Bogner W, Baltzer P, et al. Clinical application of bilateral high temporal and spatial resolution dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast at 7T[J]. Eur Radiol, 2014, 24(4): 913-920.
- [4] 胡益祺,李嫣,冯梦丹,等. RSNA2016 乳腺影像学[J]. 放射学实

- 践,2017,32(2):102-109.
- [5] Braman NM, Etesami M, Prasanna P, et al. Intratumoural and peritumoural radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 57.
- [6] Yim H, Kang DK, Jung YS, et al. Analysis of kinetic curve and model-based perfusion parameters on dynamic contrast enhanced MRI in breast cancer patients: correlations with dominant stroma type[J]. *Magn Reson Imaging*, 2016, 34(1): 60-65.
- [7] Ryu J, Park HS, Kim S, et al. Preoperative magnetic resonance imaging and survival outcomes in T₁₋₂ breast cancer patients who receive breast-conserving therapy[J]. *J Breast Cancer*, 2016, 19(4): 423-428.
- [8] Dorrius MD, Dijkstra H, Oudkerk M, et al. Effect of b value and pre-admission of contrast on diagnostic accuracy of 1.5T breast DWI: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(11): 2835-2847.
- [9] Bogner W, Gruber S, Pinker K, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis? [J]. *Radiology*, 2009, 253(2): 341-351.
- [10] 刘鸿利, 位寒, 姜鉴娟, 等. 3.0T MRI 扩散加权成像表现扩散系数直方图与乳腺浸润性导管癌预后因素的相关性研究[J]. *临床放射学杂志*, 2018, 37(4): 600-606.
- [11] 刘洋, 丁莹莹, 李卓琳, 等. 基线 ADC 值对不同分子亚型乳腺癌新辅助化疗疗效的预测价值[J]. *放射学实践*, 2016, 31(11): 1057-1061.
- [12] Pinker K, Stadlbauer A, Bogner W, et al. Molecular imaging of cancer: MR spectroscopy and beyond[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(3): 566-577.
- [13] Gruber S, Debski BK, Pinker K, et al. Three-dimensional proton MR spectroscopic imaging at 3T for the differentiation of benign and malignant breast lesions[J]. *Radiology*, 2011, 261(3): 752-761.
- [14] Baltzer PA, Dietzel M. Breast lesions: diagnosis by using proton MR spectroscopy at 1.5 and 3.0T: systematic review and meta-analysis[J]. *Radiology*, 2013, 267(3): 735-746.
- [15] Thakur SB, Durando M, Milans S, et al. Apparent diffusion coefficient in estrogen receptor-positive and axillary lymph node-negative breast cancers at 3T MRI: a potential predictor for a validated prognostic gene expression profile[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 47(2): 401-409.
- [16] Pinker K, Bickel H, Helbich T, et al. Combined contrast enhanced magnetic resonance and diffusion weighted imaging reading adapted to the "Breast Imaging Reporting and Data System" for multiparametric 3T imaging of breast lesions[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(7): 1791-1802.
- [17] Aribal E, Asadov R, Ramazan A, et al. Multiparametric breast MRI with 3T: effectivity of combination of contrast enhanced MRI, DWI and ¹H single voxel spectroscopy in differentiation of Breast tumours[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(5): 979-986.
- [18] Pinker K, Bogner W, Baltzer P, et al. Improved diagnostic accuracy with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, and 3-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging[J]. *Invest Radiol*, 2014, 49(6): 421-430.
- [19] Zaric O, Pinker K, Zbyn S, et al. Quantitative sodium MR imaging at 7T: initial results and comparison with diffusion-weighted imaging in patients with breast tumours[J]. *Radiology*, 2016, 280(1): 39-48.
- [20] Wijnen JP, van der Kemp WJ, Luttje MP, et al. Quantitative ³¹P magnetic resonance spectroscopy of the human breast at 7T[J]. *Magn Reson Med*, 2012, 68(2): 339-348.
- [21] Thakur SB, Brennan SB, Ishill NM, et al. Diagnostic usefulness of water-to-fat ratio and choline concentration in malignant and benign breast lesions and normal breast parenchyma: an in vivo ¹H-MRS study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(4): 855-863.
- [22] Freed M, Storey P, Lewin AA, et al. Evaluation of breast lipid composition in patients with benign tissue and cancer by using multiple gradient-echo MR imaging[J]. *Radiology*, 2016, 281(1): 43-53.
- [23] Schmitt B, Trattng S, Schlemmer HP. CEST-imaging: a new contrast in MR-mammography by means of chemical exchange saturation transfer[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(Suppl 1): S144-S146.
- [24] Nasrallah FA, Pages G, Kuchel PW, et al. Imaging brain deoxyglucose uptake and metabolism by glucoCEST MRI[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(8): 1270-1278.
- [25] Desmond KL, Moosvi F, Stanisz GJ. Mapping of amide, amine, and aliphatic peaks in the CEST spectra of murine xenografts at 7T[J]. *Magn Reson Med*, 2014, 71(5): 1841-1853.
- [26] 王欣, 黎庶, 徐荣天, 等. 血氧水平依赖磁共振功能成像评价国人女性正常乳腺[J]. *中国医学影像技术*, 2011, 27(3): 556-560.
- [27] Wang Y, Liu M, Jin ML, et al. Blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging of breast cancer: correlation with carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor [J]. *Chin Med J*, 2017, 130(1): 71-76.
- [28] Albers MJ, Bok R, Chen AP, et al. Hyperpolarized ¹³C lactate, pyruvate, and alanine: noninvasive biomarkers for prostate cancer detection and grading[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20): 8607-8615.
- [29] Durst M, Koellisch U, Daniele V, et al. Probing lactate secretion in tumours with hyperpolarised NMR[J]. *NMR Biomed*, 2016, 29(8): 1079-1087.
- [30] Pinker K, Bogner W, Baltzer P, et al. Clinical application of bilateral high temporal and spatial resolution dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast at 7T[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(4): 913-920.
- [31] Bogner W, Pinker K, Zaric O, et al. Bilateral diffusion-weighted MR imaging of breast tumours with submillimeter resolution using readout-segmented echo-planar imaging at 7T[J]. *Radiology*, 2015, 274(1): 74-84.

(收稿日期:2018-07-17 修回日期:2018-08-27)