

论 著

酰胺质子转移成像对腮腺良恶性肿瘤的鉴别价值*

张梦珊¹ 卢东南¹ 吴进²
陈大朝^{1*}

1. 联勤保障部队第九〇九医院(厦门大学附属东南医院) 肿瘤科 (福建 漳州 363000)

2. 联勤保障部队第九〇九医院(厦门大学附属东南医院) 骨科 (福建 漳州 363000)

【摘要】目的 评估酰胺质子转移(amide proton transfer, APT)成像在鉴别腮腺良恶性肿瘤中的价值。**方法** 回顾性分析2020年1月-2022年12月我院接受MRI检测并经组织病理学证实的直径≥2cm的腮腺实体瘤患者资料。其中良性肿瘤63例, 恶性肿瘤25例。在APT图像上获得平均APT信号强度(signal intensity, SI)。比较良、恶性腮腺肿瘤的平均APT SI值差异。使用受者操作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析APT SI值鉴别诊断腮腺良恶性肿瘤的诊断性能。**结果** 良性肿瘤的平均APT SI值为2.23±0.80%, 恶性肿瘤的平均APT SI值为2.99±0.99%($t=3.751, P=0.000$)。ROC曲线分析显示使用APT SI值鉴别良、恶性肿瘤的最佳阈值为2.41, 此时的曲线下面积为0.78, 敏感性、特异性和准确性分别为0.825, 0.760和0.807。**结论** 腮腺恶性肿瘤的平均APT SI值高于良性肿瘤, APT成像可作为鉴别腮腺良恶性肿瘤的可靠方法。

【关键词】 腮腺肿瘤; 酰胺质子转移成像; 鉴别诊断

【中图分类号】 R447

【文献标识码】 A

【基金项目】 福建省医学创新课题项目(2018-CX-38);
福建省自然科学基金联合资金项目
(2023J011836)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.11.011

Differential Value of Amide Proton Transfer Imaging for Benign and Malignant Tumors of the Parotid Gland*

ZHANG Meng-Shan¹, LU Dong-nan¹, WU Jin², CHEN Da-Chao^{1*}.

1. Department of Oncology, The 909th Hospital of Joint Logistic Support Force, Dongnan Hospital of Xiamen University, Zhangzhou 363000, Fujian Province, China

2. Department of Orthopedics, The 909th Hospital of Joint Logistic Support Force, Dongnan Hospital of Xiamen University, Zhangzhou 363000, Fujian Province, China

ABSTRACT

Objective To evaluate the value of amide proton transfer (APT) imaging in differentiating benign from malignant tumors of the parotid gland. **Methods** Patients with solid tumors of the parotid gland ≥ 2 cm in diameter, which were detected by MRI and confirmed by histopathology in our hospital from January 2020 to December 2022, were retrospectively reviewed. Among them, 63 patients had benign tumors and 25 patients had malignant tumors. Mean APT signal intensity (SI) was obtained on apt images. Differences in mean APT SI values were compared between benign and malignant parotid tumors. The diagnostic performance of APT SI values for the differential diagnosis of benign and malignant tumors of the parotid glands was analyzed using the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** the mean APT SI was 2.23±0.80% in benign tumors and 2.99±0.99% in malignant tumors ($t=3.751, P=0.000$). ROC curve analysis showed that the optimal threshold for discriminating good and malignant tumors using APT SI values was 2.41, at which point the area under the curve was 0.78, and the sensitivity, specificity, and accuracy were 0.825, 0.760, and 0.807, respectively. **Conclusion** The mean APT SI values of parotid malignancies are higher than those of benign tumors, and APT imaging can be used as a reliable method to differentiate benign from malignant tumors of the parotid gland.

Keywords: Parotid Tumors; Amide Proton Transfer Imaging; Differential Diagnosis

化学交换饱和转移磁共振成像(chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging, CEST-MRI)是一种新兴分子成像技术^[1]。CEST对比成像是通过内源性或外源性对比剂对特定分子中的氢质子进行充分预饱和, 饱和后的氢质子与周围组织中自由水中低能氢质子进行化学交换, 并通过测量信号变化而实现对不同组织进行信息成像^[2-3]。目前CEST技术已经用于多种肿瘤、卒中、关节和肌肉病变的分级评价和鉴别诊断^[4-6]。

酰胺质子转移(amide proton transfer, APT)成像是最流行的内源性CEST成像技术之一。通过APT成像可以检测到含有丰富酰胺化学成分的组织或肿瘤中低浓度溶质, 以鉴别良恶性肿瘤^[7]。既往多个研究表明APT成像已经用于胶质瘤、肺癌、结直肠癌、子宫内膜癌等多种肿瘤的诊断及组织学分级^[4-5,8]。但目前关于APT成像在头颈部肿瘤的诊断研究较少。这主要因为APT成像受患者运动影响较大, 而呼吸、吞咽引起的运动对咽、喉成像准确性具有一定影响, 但这种运动对腮腺的影响很小。基于此, 本研究探索了APT对腮腺良恶性肿瘤的鉴别价值, 以期为此类患者的诊治提供新的参考。

1 资料与方法

1.1 研究资料 回顾性分析2020年1月至2022年12月我院收治的接受外科治疗的腮腺良恶性肿瘤患者临床治疗。

纳入标准: 首次接受治疗; 术前同时接受了腮腺MRI和APTW1检查; 手术切除后组织病理学诊断明确; 肿物直径≥2cm。排除标准: 合并头颈部其他恶性肿瘤; APT伪影严重, 影响结果判断; 囊性或囊实性肿物。本研究开始前通过我院伦理委员会审批。

最终共有88例经组织病理学证实的直径≥2cm的腮腺实体瘤。其中63例为良性肿瘤包括: 42例腮腺多形性腺瘤, 15例Warthin肿瘤, 3例基底细胞腺瘤, 2例神经鞘瘤和1例大嗜酸粒细胞瘤; 25例为恶性肿瘤包括: 15例原发性腮腺癌(4例粘液表皮样癌, 4例涎腺导管癌, 4例分泌癌和3例上皮-肌上皮癌), 2例转移性鳞状细胞癌, 2例转移性皮脂腺癌, 1例转移性恶性黑色素瘤和5例MALT淋巴瘤。患者的详细特征见表1。

1.2 MRI检查方法 使用飞利浦 Ingenia 3.0T MRI扫描仪, 选择16通道神经血管线圈, 并通过身体线圈进行双通道平行传输射频传输。APT采集方式为具有驱动平衡重新聚焦的快速自旋回波; 回波列长度128; 灵敏度编码因子=2; TR=5000ms; TE=6ms; 矩阵=128×128(重构为256×256); 层厚=5mm; 视野=230×230mm; 扫描时间=2分20秒。使用具有相同空间分辨率和以下参数的二维梯度回波分别获取用于逐点非共振校正的B0图: TR/TE=16/8.2ms; 翻转角=30°, 双回波(ΔTE=1ms), 采集次数=8, 扫描时间=32s。针对腮腺的其他MRI序列图像同样被采集如T₁WI, T₂WI, 扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)和增强图像。

1.3 APT图像分析 ATP图像分析由2名医师独立进行评价, 其中1名为腮腺肿瘤诊断经验丰富的副主任医师。使用Image J软件程序分析所有图像数据。饱和和传递效应可通过Z谱

【第一作者】 张梦珊, 女, 主管技师, 主要研究方向: 肿瘤放射治疗学。E-mail: zhangms909@163.com

【通讯作者】 陈大朝, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 肿瘤放射治疗学。E-mail: chendachaocdc@qq.com

评价。使用TurboReg算法纠正轻微的漂移^[9]。

选择肿瘤直接最大层面，采用三点定位法对腮腺肿瘤的APT图像定位，并确保其与解剖位置对应。手动勾画三个面积大小一致的感兴趣圆形区(regions of interest, ROI)放置在肿瘤实体成分中，通过参考其他MRI图像避免明显的坏死或囊性组分。将三个ROI中测量的APT信号强度(signal intensity, SI)取平均值记录为该腮腺肿瘤的APT SI值。

1.4 统计学分析 本研究统计分析使用SPSS 22进行。其中良、恶性腮腺肿瘤的APT SI值使用($\bar{x} \pm s$)进行描述，组间差异使用t检验比较。通过ANOVA单因素方差分析比较三种主要腮腺肿瘤(多形性腺瘤, Warthin肿瘤和原发性腮腺癌)的平均APT SI值差异。使用受者操作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析APT SI值鉴别诊断腮腺良恶性肿瘤的诊断性能。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表1 良性或恶性腮腺肿瘤患者的特征

	良性肿瘤	恶性肿瘤
病例数	63	25
性别(男/女)	34/29	15:10
年龄(岁)	54.28±16.71	59.38±18.26
肿瘤直径(mm)	35.11±11.69	30.37±9.64
病理	42例 多形性腺瘤 15例 Warthin瘤 3例基底细胞腺瘤 2例神经鞘瘤 1例大嗜酸粒细胞瘤	4例粘液表皮样癌 4例涎腺导管癌 4例分泌癌 3例上皮-肌上皮癌 2例转移性鳞状细胞癌 2例转移性皮脂腺癌 1例转移性恶性黑色素瘤 5例MALT淋巴瘤

2 结果

2.1 良恶性腮腺肿瘤APT SI值比较 良性肿瘤患者的APT SI值为 $2.23 \pm 0.80\%$ ，恶性肿瘤的APT SI值为 $2.99 \pm 0.99\%$ (图1-2)。与良性肿瘤相比，恶性肿瘤的APT SI值显著更高($t=3.751$, $P=0.000$)。此外，除1例粘液表皮样癌外，余24例恶性肿瘤患者的APT SI值均 $\geq 2\%$ 。

2.2 APT SI值鉴别诊断良恶性腮腺肿瘤的效能 使用ROC分析结果可见，使用APT SI值区分良、恶性腮腺肿瘤的最佳诊断阈值为

2.41，曲线下面积为0.78，此时的敏感性、特异性和准确性分别为0.825，0.760和0.807，详见图3。

2.3 多形性腺瘤、Warthin肿瘤与原发腮腺癌之间APT SI值比较 多形性腺瘤的APT SI值为 $2.05 \pm 0.68\%$ ，Warthin肿瘤的APT SI值为 $2.61 \pm 1.10\%$ ，原发性腮腺癌的APT SI值为 $3.11 \pm 1.23\%$ 。多形性腺瘤与原发腮腺癌间APT SI值存在显著差异($t=3.12$, $P=0.003$)。多形性腺瘤与Warthin肿瘤，Warthin肿瘤与原发腮腺癌间的APT SI值差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

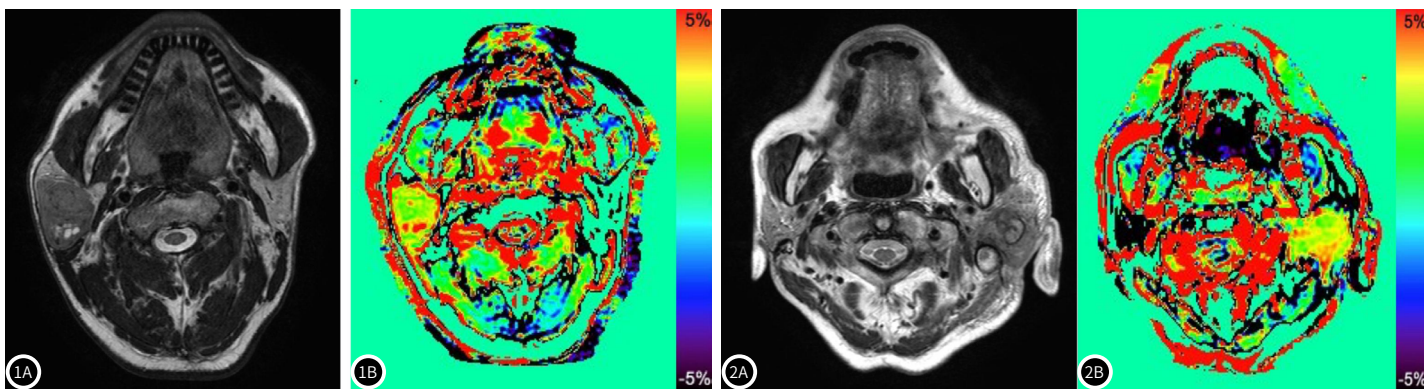


图1A-图1B 一例65岁男性Warthin肿瘤患者图像。图1A T_2 加权图像显示侧腮腺存在亦直径为42mm肿块，肿块后部可见小囊性成分；图1B APT图像显示APT SI值为2.33%。

图2A-图2B 一例75岁男性的涎腺导管癌患者。图2A T_2 加权图像显示左侧腮腺直径40mm的不清晰图像，肿块中心可见囊性成分。图2B APT图谱显示APT SI值为3.17%。

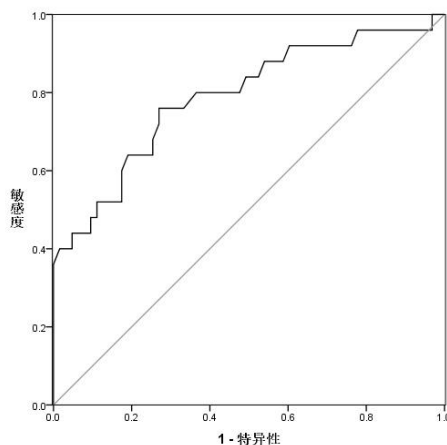


图3 使用APT SI值鉴别诊断良恶性腮腺肿瘤的ROC曲线

3 讨论

腮腺肿瘤占头颈部肿瘤的3-6%，尽管发病比例并不是很高，但不同肿瘤治疗方法却不尽相同^[10]。因此腮腺肿瘤的早期准确诊断对临床医生和患者都显得尤为重要。本研究证实与良性肿瘤相比，腮腺恶性肿瘤具有更高的APT SI值。这与既往研究结果类似，尽管既往多个研究证实，APT SI值与不同类型肿瘤的分级具有一定相关性^[4,8,11]。如Yuan等人在针对头颈部APT成像可行性研究中纳入了1例多形性腺瘤患者，其APT SI值为1.18低于鼻咽癌的APT SI值(3.24)^[12]。但既往研究中对于腮腺癌的APT SI值研究相对较少。本研究中，除1例恶性肿瘤(粘液表皮样癌)患者外，其他的全部恶性肿瘤的APT SI值均 $\geq 2\%$ 。这可能与粘液表皮样癌在病理学分类上为低级别病变有关，而低级别病变的APT SI值相对较低。

多形性腺瘤、Warthin瘤是最常见的腮腺良性肿瘤。值得注意的是，约25%的多形性腺瘤的患者可在不进行治疗情况下发生恶变^[13]。因此对于多形性腺瘤的准确诊断具有十分重要意义。本研究发现多形性腺瘤患者的平均APT SI值较低，但多形性腺瘤患者的APT SI值的数据分布相对较散。这可能与多形性腺瘤病理上具有形态多样性有关。多形性腺瘤病理中的上皮组分可表现为多种细胞类型，而间质组分则可呈粘液样、软骨样或玻璃样^[14]。由于粘蛋白是一种糖原，既往报道中证实组织中的糖蛋白可显出较强CEST信号^[15]。因此，多形性腺瘤组织细胞存在过多粘液样基质时其测量的APT SI值可能更高。对于组织病理学与APT SI值的关系及影响此类患者的APT SI因素探索仍是未来值得研究的问题。而与多形性腺瘤相比，Warthin肿瘤的APT SI值相对较高。这一方面与可能与本研究纳入的Warthin肿瘤患者仅15例、APT成像特异性和准确性可能受到病例数较少的影响有关，另一方面也可能与Warthin肿瘤中的细胞过多有关。既往类似研究证实了，脑肿瘤的APT SI值与细胞密度呈正相关^[4,16]。更多的细胞通常会产生更多的多肽和蛋白，从而造成APT SI值升高。由于蛋白质含量的增加与酰胺质子对比度成正比，同样的现象也在子宫内腺癌患者中被发现^[17]。在本研究中，Warthin肿瘤的数量相对较少，主要因为Warthin肿瘤的手术指征有限，组织病理学证实的病例相对少，并且由于Warthin肿瘤的囊性成分比例相对较高，因此纳入患者数量有限。而真实世界中，Warthin肿瘤比例会相对较高，而利用APT鉴别其与其他良恶性肿瘤的关系，仍具有一定挑战。MRI对腮腺肿瘤的诊断具有较高性能。既往多个研究都表明了，MRI不同序列对其诊断的高敏感性和特异性^[18-20]。但由于腮腺恶性肿瘤发病率本身较低，且分类繁杂，超过30余种亚型，各类恶性肿瘤间存在一定重叠交叉，这为影像学准确诊断造成了一定困难。而本研究证实APT可以较好的诊断和区分腮腺肿瘤的良恶性，但对于不同病理分型的分析受到纳入患者例数限制并未进行。更重要的一点是，APT成像不需要造影剂，可用于肾功能衰竭或造影剂过敏患者，这使其具有一定临床应用优势。

当然本研究也存在一些局限性。首先，本研究为回顾性研究，由于纳入患者均为手术后病理证实患者，因此病例数相对较少，不同疾病患者组成比例可能与临床就诊者存在一定差异。其次，受到APT成像敏感性和准确性影响，本研究排除了肿瘤直径 $< 2\text{cm}$ 的患者。因此，本研究值得更多的前瞻性多中心研究以进一步证实本研究结论，并对不同亚型恶性肿瘤患者进行更为详细的分析。

总之，本研究证实腮腺恶性肿瘤的平均APT SI值显著高于腮腺良性肿瘤。APT成像可作为鉴别腮腺良恶性肿瘤的可靠方法，且可以在没有对比度增强的情况下进行腮腺肿瘤的诊断，对肾功能衰竭或造影剂过敏患者更具有优势。

参考文献

- [1]胡飞翔,童彤,彭卫军.化学交换饱和和转移MRI在肿瘤研究中的应用进展[J].中华放射学杂志,2022,56(10):1149-1154.
- [2]Wada T,Tokunaga C,Togao O,et al.Three-dimensional chemical exchange saturation transfer imaging using compressed SENSE for full z-spectrum acquisition[J].Magn Reson Imaging,2022,92:58-66.
- [3]冀晗,郑阳,王晓明.化学交换饱和和转移效应量化方法的应用进展[J].磁共振成像,2021,12(5):118-120124.
- [4]谢聪,段云云,王晓波,等.MR酰胺质子转移成像预测脑干胶质瘤病理分级的价值[J].中华放射学杂志,2022,56(2):163-167.
- [5]何泳蓝,林澄昱,戚亚菲,等.宫颈鳞癌酰胺质子转移加权成像与Ki-67表达的相关性研究[J].中华放射学杂志,2021,55(5):517-521.
- [6]王梅,张晓东.化学交换饱和和转移成像技术在肌肉骨骼系统的研究进展[J].磁共振成像,2021,12(9):116-120.
- [7]刘正欣.酰胺质子转移成像在临床中的应用与研究进展[J].实用放射学杂志,2022,38(2):335-338.
- [8]董亮,刘爱莲,陈安良,等.酰胺质子转移加权和扩散峰度成像对直肠癌化疗和未化疗的定量对比研究[J].中国医学影像学杂志,2022,30(1):54-59.
- [9]Togao O,Hiwatashi A,Keupp J,et al.Amide proton transfer imaging of diffuse gliomas:effect of saturation pulse length in parallel transmission-based technique[J].PLoS One,2016,11(5):e0155925.
- [10]朱宇梦,傅涛,刘雁鸣.腮腺肿瘤手术方法研究进展[J].中华口腔医学杂志,2021,56(9):933-938.
- [11]Zhou J,Zaiss M,Knutsson L,et al.Review and consensus recommendations on clinical APT-weighted imaging approaches at 3T:application to brain tumors[J].Magn Reson Med,2022,88(2):546-574.
- [12]Yuan J,Chen S,King AD,et al.Amide proton transfer-weighted imaging of the head and neck at 3T:a feasibility study on healthy human subjects and patients with head and neck cancer[J].NMR Biomed,2014,27(10):1239-1247.
- [13]张亮,张莉,刘华,等.312例腮腺区肿瘤临床回顾性分析[J].临床口腔医学杂志,2022,38(9):534-537.
- [14]陈林锋,王海滨,魏培英,等.腮腺多形性腺瘤常规MRI征象与临床病理表现对照研究[J].浙江医学,2021,43(2):223-226.
- [15]Ishimatsu K,Nishie A,Takayama Y,et al.Amide proton transfer imaging for differentiating benign ovarian cystic lesions:potential of first time right[J].Eur J Radiol,2019,120:108656.
- [16]苏昌亮,张家旋,张顺,等.磁共振酰胺质子转移成像在鉴别胶质瘤与治疗中改变中的应用[J].中华核医学与分子影像杂志,2017(6):337-341.
- [17]孟醒,陈丽华,沈智威,等.酰胺质子转移成像鉴别子宫内腺癌与子宫内腺癌肉瘤的价值[J].中国医学影像学杂志,2021,29(3):264-265,270.
- [18]唐晨虎,马东,孙伟,等.CT和MRI在腮腺良、恶性肿瘤鉴别诊断中的价值[J].中国临床医学影像学杂志,2021,32(2):90-93,103.
- [19]张丽华,郑礼禄,林圣美,等.超声造影与MRI在腮腺良性肿瘤诊断中价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(12):1275-1279.
- [20]吴梦苇,魏培英,邵畅,等.MRI多参数联合对腮腺腺淋巴瘤与多形性腺瘤的鉴别诊断价值[J].中国临床医学影像学杂志,2022,33(3):162-165,171.

(收稿日期:2023-03-10)

(校对编辑:谢诗婷)