

• 专题论著 •



马风华, 主治医师, 医学博士。多年从事功能磁共振成像的研究, 发表相关核心论文十余篇。博士期间主要从事卵巢肿瘤的功能磁共振研究, 在导师指导下发表SCI论文3篇。参与课题“卵巢肿瘤的影像学诊断与研究”获2013-2014年度金山区科学技术奖一等奖。

¹H-MRS鉴别良性与交界性囊性上皮性卵巢肿瘤的价值

马风华¹, 张国福¹, 强金伟², 田晓梅¹, 李海明², 饶娅敏¹

1. 复旦大学附属妇产科医院放射科, 上海 200011;

2. 复旦大学附属金山医院影像科, 上海 201508

【摘要】 目的: 探讨氢质子磁共振波谱(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)鉴别良性与交界性囊性上皮性卵巢肿瘤(epithelial ovarian tumor, EOT)的价值。**方法:** 回顾性分析64例经手术和病理证实的囊性EOT患者(良性33个、交界性31个)的¹H-MRS资料, 波谱序列采用点分辨自旋回波波谱, 用波谱后处理软件自动获取各代谢物[胆碱(choline, Cho)、N-乙酰天冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、脂质(lipid, Lip)、乳酸(lactate, Lac)]的峰值积分, 以肌酸(creatine, Cr)为内参照, 计算各代谢物与Cr的比值。采用Mann-Whitney *U*检验比较良性与交界性EOT代谢物峰值积分比值的差异, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价峰值积分比值鉴别良性与交界性EOT的效能, 并确定鉴别两者的阈值。**结果:** 良性和交界性囊性EOT的Cho/Cr比值分别为 1.39 ± 0.90 (1.02~1.54)和 3.31 ± 1.60 (2.12~3.92), 有显著性差异($P < 0.001$); NAA/Cr比值为 2.54 ± 2.20 (1.43~3.45)和 9.43 ± 5.20 (5.3~11.41), 有显著性差异($P < 0.001$)。Cho/Cr和NAA/Cr鉴别良性与交界性囊性EOT的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.901和0.907。**结论:** 卵巢良性和交界性囊性EOT的¹H-MRS模式不同, Cho/Cr和NAA/Cr比值在交界性囊性EOT中明显高于良性肿瘤, 是较好的鉴别诊断生物标记。

【关键词】 卵巢肿瘤; 良性肿瘤; 交界性肿瘤; 磁共振成像; 波谱

中图分类号: R445.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2016)01-0016-06

Proton MR spectroscopy in differentiating benign from borderline cystic epithelial ovarian tumors MA Fenghua¹, ZHANG Guofu¹, QIANG Jinwei¹, TIAN Xiaomei¹, LI Haiming², RAO Yamin¹ (1. Department of Radiology, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China; 2. Department of Radiology, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201508, China)

Correspondence to: QIANG Jinwei E-mail: dr.jinweiqiang@163.com

【 Abstract 】 Objective: To investigate the ability of proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) in differentiating benign from borderline cystic epithelial ovarian tumors (EOTs). **Methods:** Sixty-four patients with surgically and histologically proven cystic EOT (33 benign and 31 borderline) underwent ¹H-MRS. Single voxel spectroscopy (SVS) or multi-voxel 2D-chemical shift imaging (CSI) was performed using point-resolved echo spin spectroscopy (PRESS). Resonance peak integrals of choline (Cho), N-acetyl aspartate (NAA), creatine (Cr), lactate (Lac), and lipid (Lip) were analyzed and the Cho/Cr, NAA/Cr, Lac/Cr and Lip/Cr

基金项目: 国家自然科学基金项目(No: 81471628); 上海市科委医学引导项目(No: 124119a3300); 上海市卫生系统先进适宜技术推广项目(No: 2013SY075); 上海市医学重点建设专科(No: ZK2015A05)。

通信作者: 强金伟 E-mail: dr.jinweiqiang@163.com

ratios were compared between the two groups using Mann-Whitney *U* test. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic performance of ¹H-MRS in differentiating benign from borderline EOTs. **Results:** The mean Cho/Cr ratios of benign and borderline EOTs were 1.39±0.90 and 3.31±1.60, respectively, with a statistically significant difference between the two groups (*P*<0.001). The mean NAA/Cr ratios of benign and borderline EOTs were 2.54±2.20 and 9.43±5.20, respectively, with a statistically significant difference between the two groups (*P*<0.001). Area under the curves of Cho/Cr and NAA/Cr ratios was 0.901 and 0.907 for differentiating benign from borderline EOTs. **Conclusion:** The ¹H-MRS patterns of benign and borderline cystic EOTs are different. The Cho/Cr and NAA/Cr ratios are higher in borderline EOT than benign cystic EOT and are perfect differential biomarkers.

【 Key words 】 Ovary tumor; Benign tumor; Borderline tumor; Magnetic resonance imaging; Magnetic resonance spectroscopy

卵巢上皮性肿瘤(epithelial ovarian tumor, EOT)是卵巢肿瘤中最常见的类型, 约占所有卵巢肿瘤的60%, 占卵巢恶性肿瘤的85%^[1]。病理上分为良性(57%~60%)、交界性(4%~10%)、恶性(21%~33%)^[1-2]。多数交界性EOT呈囊性表现, 形态学介于良性与恶性之间, 影像学方法包括常规MRI较难作出正确诊断^[3-4]。此外, 由于肿瘤体积较大, 术中冷冻对交界性EOT的诊断准确率仅为60%~75%^[5-6]。由于良性与交界性肿瘤的手术方式不同^[7-8], 术前准确的影像学定性有助于妇科医师制订合理的手术方案。

氢质子磁共振波谱(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)是一种能检测活体内物质代谢及生化物质含量的无创性功能成像技术^[9]。近年来, 软硬件的快速发展使¹H-MRS在卵巢肿瘤中的应用日渐增多^[10-12]。本研究团队以前的研究表明, ¹H-MRS能可靠地鉴别附件区良性与恶性实性肿瘤^[13]。本研究对64例囊性EOT患者进行在体¹H-MRS研究, 分析卵巢囊性肿瘤的波谱模式, 旨在探讨¹H-MRS对良性与交界性EOT的鉴别价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取2013年2月—2015年10月超声怀疑卵巢肿瘤患者, 行常规MRI扫描, 若附件区肿块≥5 cm则行¹H-MRS检查。纳入标准: 完全囊性或囊性为主(肿瘤囊性成分≥2/3)的卵巢上皮性肿瘤。排除标准: ① 卵巢完全实性或实性为主(肿瘤实性成分≥2/3)的肿瘤; ② 附件非上皮性囊性病变; ③ 卵巢非上皮性肿瘤。共纳入64例卵巢上皮来源囊性或囊性为主肿瘤患者, 年龄19~76

岁, 平均(43 ± 1.7)岁; 绝经前51例、绝经后13例。所有患者经手术(剖腹16例, 腹腔镜38例)和病理证实。本研究经医院伦理委员会批准, 并经患者知情同意。

1.2 检查方法

采用SIEMENS公司Symphony 或Avanto 1.5T MR超导扫描仪, 行盆腔常规MRI和¹H-MRS检查, 采用腹部相控阵体线圈。患者仰卧, 先行常规FSE序列平扫, 矢状位T2WI抑脂, 横断位T1WI、T2WI抑脂; 增强扫描采用横断位和冠状位T1WI抑脂, 对比剂为钆喷酸葡胺(马根维显, 拜耳先灵, 德国), 剂量0.2 mmol/kg, 速率2~3 mL/s。视野(field of view, FOV)350 mm × 400 mm; 矩阵256 × 256; 层厚4.0 mm, 层距1.2 mm。¹H-MRS在增强扫描前进行, 在矢状位及横断位T2WI平扫图像上进行波谱定位。感兴趣区置于囊性病灶中心, 采用点分辨自旋回波波谱(point-resolved echo spin spectroscopy, PRESS)序列行单体素波谱(single voxel spectroscopy, SVS)扫描, 体素为2.0 cm × 2.0 cm × 2.0 cm。或多体素化学位移成像(chemical shift imaging, CSI)扫描, 体素为(4.0~10) cm × (4~10.0) cm × 2 cm。重复时间(repetition time, TR)/回波时间(echo time, TE): 1 500/135 ms。平均采集192次, 自动匀场, 匀场后自动波谱采集, 扫描时间单体素为4.54 min, 多体素为7.12 min。

1.3 图像分析与处理

由1名主治医师和1名主任医师共同对¹H-MRS数据进行分析, 意见不一致时协商解决。采用MRI仪自带的后处理软件对波谱数据进行编辑, 包括水参考、Hanning过滤、零填充、傅里叶转换、频率、基线、相位校正, 自动波谱曲线拟合, 自动计算常见代谢物*N*-乙酰天冬

氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、胆碱(choline, Cho)、肌酸(creatine, Cr)、脂质(lipid, Lip)、乳酸(lactate, Lac)的峰值积分(integral),以峰值较稳定的Cr峰为内参照,计算NAA、Cho、Lac及Lip峰与Cr峰的积分比值。每个SVS只有一组数据,CSI随机选取三个体素的三组数据,取平均值。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件包分析,采用Mann-Whitney U检验比较两组直径、NAA/Cr、Cho/Cr、Lac/Cr比值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,确定鉴别良性与交界性肿瘤代谢物峰值积分比值的阈值,并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。所有计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表达。

2 结果

2.1 病理及代谢物检测结果

良性和交界性囊性EOT共64个,其中良性

囊腺瘤33个(浆液性12个、黏液性21个),交界性肿瘤31个(浆液性14个、黏液性15个、浆黏液性2个)。64组波谱数据中,单体素波谱20组,多体素波谱44组,发现Cho峰64个(100%),发现NAA峰64个(100%),发现Lip峰10个(16%),Lac峰20个(31%)。

2.2 代谢物比值比较

两组肿瘤代谢物峰值积分比值的比较见表1。交界性EOT的平均Cho/Cr比值为 3.31 ± 1.60 ,明显高于良性EOT的 1.39 ± 0.90 ,有显著性差异($U=101.000, P < 0.001$)(图1~3)。Cho/Cr比值鉴别良性与交界性EOT的阈值及AUC分别为2.15和0.901 (95% CI: 0.815~0.985)(图4)。交界性EOT的平均NAA/Cr比值为 9.43 ± 5.20 ,明显高于良性肿瘤的 2.54 ± 2.20 ,有显著性差异($U=95.000, P < 0.001$)(图2~3)。NAA/Cr比值鉴别良性与交界性EOT的阈值及AUC分别为5.50和0.907(95% CI: 0.830~0.976)(图4)。两组间平均Lac/Cr比值未见显著性差异($U=0.078, P=0.743$)。Lip峰数据较少,未进行统计学分析。

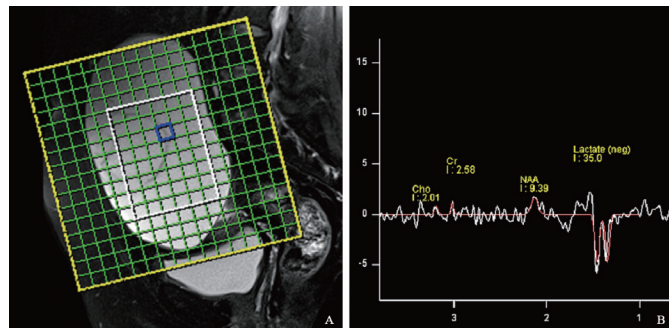


图1 卵巢黏液性囊腺瘤¹H-MRS表现

A: 波谱定位图见多房囊性肿块; B: 波谱曲线见轻微升高的NAA峰及Cho峰, NAA/Cr=3.36, Cho/Cr=0.78

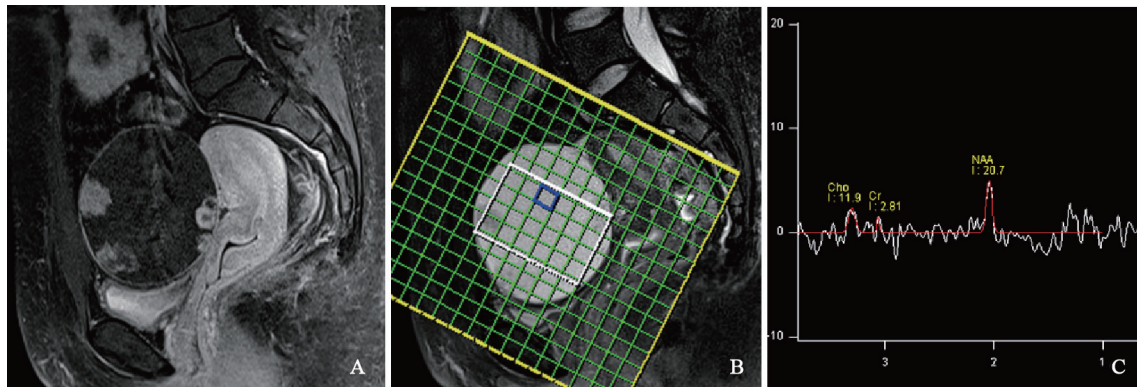


图2 卵巢浆液性交界性肿瘤¹H-MRS表现

A: 矢状位T1WI增强显示单房囊性伴多发壁结节; B: 波谱定位图见感兴趣区位于囊性区; C: 波谱曲线可见中度升高的NAA峰及轻微的Cho峰, NAA/Cr=7.36, Cho/Cr=4.25

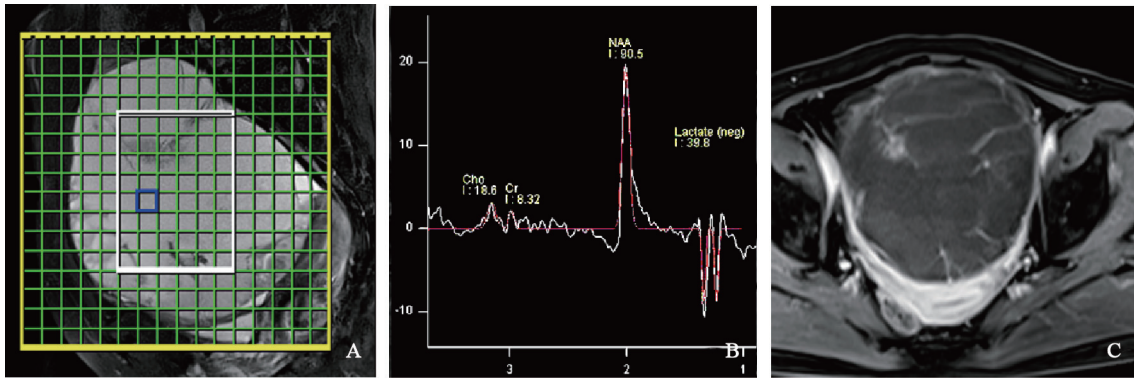


图3 卵巢黏液性交界性肿瘤¹H-MRS表现

A: 波谱定位图; B: 矢状位T1WI增强波谱曲线可见明显升高的NAA峰、轻度升高的Cho峰及倒置Lac峰, NAA/Cr=10.84, Cho/Cr=2.25, Lac/Cr=4.79; C: 见单房囊性伴多发房间分隔, 壁结节形成

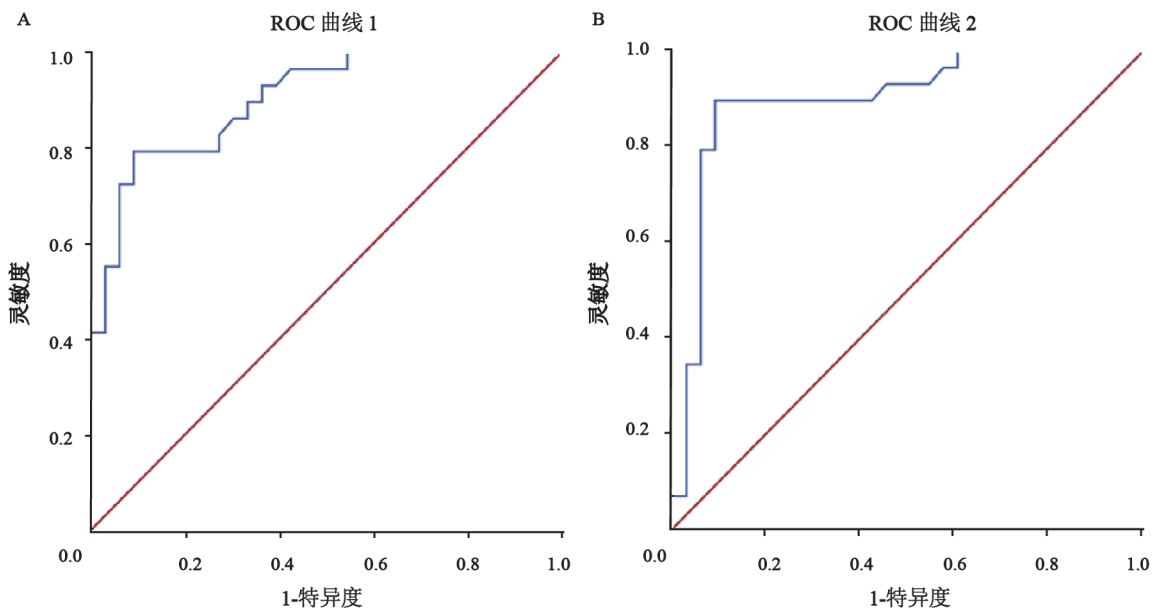


图4 Cho/Cr和NAA/Cr鉴别良性与交界性EOT的ROC曲线

A: Cho/Cr; B: NAA/Cr。鉴别阈值分别为2.15和5.50, AUC分别为0.901和0.907

表1 良性与交界性上皮性肿瘤代谢物峰值积分比值的比较

代谢物比	良性	交界性	U值	P值
NAA/Cr	2.54±2.20(1.43~3.45)	9.43±5.20(5.30~11.41)	95.000	0.000
Cho/Cr	1.39±0.90(1.02~1.54)	3.31±1.60(2.12~3.92)	101.000	0.000
Lac/Cr	9.45±6.10(6.10~16.60)	8.67±4.50(5.08~17.83)	0.078	0.743

3 讨 论

卵巢肿瘤的病理学类型繁多, 形态学表现复杂, 良性与交界性肿瘤之间存在较多的影像学重叠^[3-4]。就EOT而言, 既往研究显示常规MRI在鉴别良恶性方面具有较高的灵敏度和特异度。但交界性肿瘤在生物学、病理、临床和影像学等方面介于良性与恶性之间, 与两者鉴别困难^[3-4,12]。交界性肿瘤与良性和恶性肿瘤的手术方式不同, 因

此术前明确诊断有助于指导临床医师制订恰当的手术方案, 避免不必要的子宫附件切除或二次手术, 对患者及家庭具有重要意义。MR功能影像如扩散加权成像^[14]和¹H-MRS^[13]或将是常规影像的有益补充, 有助于疑难病例特别是交界性卵巢肿瘤的定性。

诸多研究显示不同卵巢肿瘤的MRS模式明显不同^[9-11]。Massuger等^[15]首次对卵巢肿瘤的囊液进行体外¹H-MRS研究, 发现良恶性卵巢囊液代谢物浓度有差异。Boss等^[10]对卵巢囊液进行体外

¹H-MRS分析发现36种代谢物,其中有几种代谢物浓度在良恶性肿瘤之间存在显著差异。由于在体波谱的分辨率低于体外¹H-MRS,许多研究使用峰面积比值来描述肿瘤代谢变化。Stanwell等^[11]对卵巢肿瘤的MRS分析显示,Cho/Cr > 3.09提示恶性肿瘤,Cho峰缺如或Cho/Cr < 1.15提示良性肿瘤;但该研究中的16例肿瘤包含了9种病理类型,体素位于纯囊性、囊实性和实性形态肿瘤中。本研究显示良性和交界性肿瘤囊液的Cho/Cr均值分别为 1.39 ± 0.90 和 3.31 ± 1.60 ,ROC曲线鉴别良性与交界性肿瘤的阈值为2.15,AUC为0.901。由此推测Cho/Cr比值的大小可反映肿瘤代谢特征,也验证了卵巢囊液代谢物的差异可反映卵巢肿瘤的本质。

NAA峰是公认的神元标记,但其并不限于中枢神经系统,鼻窦黏液囊肿可见2.0 ppm处的NAA峰,并证实来自N-乙酰黏液化合物^[16]。Boss等^[10]和Hascalik等^[17]的研究显示,浆液性和黏液性卵巢囊腺瘤也可见到NAA峰。Kolwijck等^[18]发现,卵巢癌患者的囊液在2.0~2.1 ppm处共振峰证实为NAA和含糖蛋白或糖脂的N-乙酰化合物共同形成。Takeuchi等^[19]研究发现,所有黏液性卵巢肿瘤均可见明显升高的NAA峰,而非黏液性卵巢肿瘤无或仅可见较低的NAA峰,提示NAA峰有助于鉴别黏液性与非黏液性肿瘤。本研究显示,交界性肿瘤尤其黏液性肿瘤可见明显升高的NAA峰,NAA/Cr比值(9.43 ± 5.20)明显高于良性肿瘤(2.54 ± 2.20),由此推测明显升高的NAA峰提示交界性肿瘤,其鉴别阈值为5.50,AUC为0.907。

Lac是无氧糖酵解的最终代谢产物,正常静息状态下组织内无Lac峰,出现Lac峰能在一定程度上反映肿瘤的生物行为,表示细胞生长与供氧之间出现不平衡。恶性肿瘤由于生长快速,供氧不足较良性肿瘤明显,易出现该峰。Massuger等^[15]报道,恶性肿瘤囊液中Lac浓度是良性囊肿的6倍,认为是血流减低后缺氧的结果。Okada等^[20]和Hascalik等^[21]发现,较高的Lac峰提示盆腔恶性肿瘤或脓肿。本研究显示,良性和交界性肿瘤也可见到“倒置”Lac峰,其波峰下面积比值在两组间无统计学差异,因此单凭有无“倒置”Lac峰无法准确判断肿瘤性质,应结合其他

代谢物如Cho峰、NAA峰。

本研究存在一些不足:首先,本研究采用单体素扫描和多体素扫描两种方式,因体素大小不同,所测量的代谢物波峰下积分比值可能存在误差。其次,本研究中某些肿瘤类型的病例数偏少,只能部分反映卵巢肿瘤的代谢情况。最后,卵巢肿瘤囊实性成分代谢存在一定差异,本研究侧重于肿瘤囊性部分的代谢,不能同时反映肿瘤的整体代谢状况。

综上所述,在体¹H-MRS能显示良性和交界性囊性EOT的代谢特征,交界性肿瘤囊液的Cho/Cr和NAA/Cr峰值积分比值明显高于良性肿瘤,利用此两种代谢物峰值积分比值鉴别良性与交界性囊性EOT具有较高的准确率。

参考文献

- [1] COX KL, BAUMGARTEN D, MITTAL P. MR findings in cystic ovarian tumors [J]. *Contem Diag Radiol*, 2014, 37(6): 1-6.
- [2] SEIDMAN J D, RUSSEL P, KURMAN R J. Surface epithelial tumors of the ovary [M]. New York: Springer, 2002: 791-904.
- [3] BENT C L, SAHDEV A, ROCKALL A G, et al. MRI appearances of borderline ovarian tumours [J]. *Clin Radiol*, 2009, 64(4): 430-438.
- [4] LALWANI N, SHANBHOGUE A K, VIKRAM R, et al. Current update on borderline ovarian neoplasms [J]. *AJR*, 2010, 194(2): 330-336.
- [5] SONG T, CHOI C H, KIM H J, et al. Accuracy of frozen section diagnosis of borderline ovarian tumors [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(1): 127-131.
- [6] BAZOT M, NASSAR-SLABA J, THOMASSIN-NAGGARA I, et al. MR imaging compared with intraoperative frozen-section examination for the diagnosis of adnexal tumors: correlation with final histology [J]. *Eur Radiol*, 2006, 16(12): 2687-2699.
- [7] LEVINE D, BROWN D L, ANDREOTTI R F, et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement [J]. *Radiology*, 2010, 256(3): 943-954.
- [8] FADER A N, ROSE P G. Role of surgery in ovarian carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(20): 2873-2883.
- [9] BOOTH S J, PICKLES M D, TURNBULL L W. In vivo magnetic resonance spectroscopy of gynaecological tumours at 3.0 T [J]. *BJOG*, 2009, 116(2): 300-303.

- [10] BOSS E A, MOOLENAAR S H, MASSUGER L F, et al. High-resolution proton nuclear magnetic resonance spectroscopy of ovarian cyst fluid [J]. *NMR Biomed*, 2000, 13(5): 297-305.
- [11] STANWELL P, RUSSELL P, CARTER J, et al. Evaluation of ovarian tumors by proton magnetic resonance spectroscopy at three Tesla [J]. *Invest Radiol*, 2008, 43(10): 745-751.
- [12] MOHAGHEGH P, ROCKALL A G. Imaging strategy for early ovarian cancer: characterization of adnexal masses with conventional and advanced imaging techniques [J]. *Radio Graphics*, 2012, 32(6): 1751-1773.
- [13] 马凤华, 强金伟, 蔡宋琪, 等. 采用MR波谱鉴别附件区良、恶性实性肿瘤的价值 [J]. *中华放射学杂志*, 2015, 49(5): 364-368.
- [14] ZHAO S H, QIANG J W, ZHANG G F, et al. Diffusion-weighted MR imaging for differentiating borderline from malignant epithelial tumours of the ovary: pathological correlation [J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(9): 2292-2299.
- [15] MASSUGER L F, VAN VIERZEN P B, ENGELKE U, et al. ¹H-magnetic resonance spectroscopy: a new technique to discriminate benign from malignant ovarian tumors [J]. *Cancer* 1998, 82(9): 1726-1730.
- [16] ANDRE E, XU M, YANG D, et al. MR spectroscopy in sinus mucocele: N-acetyl mimics of brain N-acetyl aspartate [J]. *AJNR*, 2006, 27(10): 2210-2213.
- [17] HASCALIK S, CELIK O, SARAC K, et al. Clinical significance of N-acetyl-L-aspartate resonance in ovarian mucous cystadenoma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(1): 423-447.
- [18] KOLWIJCK E, ENGELKE U F, VAN DER GRAAF M, et al. N-acetyl resonances in in vivo and in vitro NMR spectroscopy of cystic ovarian tumors [J]. *NMR Biomed*, 2009, 22(10): 1093-1099.
- [19] TAKEUCHI M, MATSUZAKI K, HARADA M. Preliminary observations and clinical value of N-acetyl resonances in ovarian tumours using in-vivo proton MR spectroscopy at 3T [J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(12): 2640-2646.
- [20] OKADA T, HARADA M, MATSUZAKI K, et al. Evaluation of female intrapelvic tumors by clinical proton MR spectroscopy [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2001, 13(6): 912-917.
- [21] HASCALIK S, CELIK O, SARAC K, et al. Metabolic changes in pelvic lesions: findings at proton MR spectroscopic imaging [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2005, 60(3): 121-127.

(收稿日期: 2016-02-18)