

❖ 综述

Research progresses in differentiation of benign and malignant vertebral marrow lesions with MR fat quantitative imaging

WANG Fengzhe^{1,2}, ZHOU Jun², SUN He³, PAN Shinong^{1*}

(1. Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China;

2. Department of Radiology, the Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, China;

3. Department of Radiology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, China)

[Abstract] Accurate diagnosis of benign and malignant vertebral marrow lesions is crucial for individual treatment strategy and prognosis assessment. The changes of fat content play an important role in the pathological process of vertebral marrow lesions. The research progresses of common MR fat quantitative imaging techniques for differentiation of benign and malignant vertebral marrow lesions were reviewed in this article.

[Keywords] bone marrow diseases; diagnosis, differential; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.08.032

MR 脂肪定量成像鉴别椎体骨髓良恶性病变的研究进展

王丰哲^{1,2}, 周 军², 孙 鹤³, 潘诗农^{1*}

(1. 中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁 沈阳 110004; 2. 沈阳市第四人民医院放射科,

辽宁 沈阳 110031; 3. 中国医科大学附属第四医院放射科, 辽宁 沈阳 110032)

[摘要] 准确诊断椎体骨髓良恶性病变对采取适当治疗方案及评估预后具有重要意义。脂肪含量改变在骨髓病变的病理生理过程中具有重要作用。本文对 MR 脂肪定量成像技术鉴别椎体骨髓良恶性病变的研究进展进行综述。

[关键词] 骨髓疾病; 诊断, 鉴别; 磁共振成像

[中图分类号] R551.3; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2020)08-1251-04

准确鉴别椎体骨髓良恶性病变对选择治疗策略及评估预后具有重要作用。椎体是转移瘤的最好发部位, 在中老年患者尤其如此。约 10% 癌症患者在病程中发生椎体转移, 导致病理性压缩骨折^[1]。骨质疏松症是老年椎体骨髓病变的最常见原因, 随着人口老龄化, 患病率逐年上升, 目前我国 50 岁以上男性和女性骨质疏松症患病率分别为 6.46% 和 29.13%^[2]。椎体

骨髓成分的异质性、病变病理过程的复杂性以及检查方法的非特异性为鉴别椎体骨髓良恶性病变带来挑战。骨髓穿刺活检是诊断椎体骨髓病变的金标准, 但有创, 且对小病灶较难准确获取标本, 使其临床应用受限^[3]。MRI 是无创评估正常骨髓和病理状态下骨髓变化的理想成像方式^[4]。常规 T1WI、T2WI 和短时反转恢复序列成像检测椎体骨髓病变敏感度较高, 但

[基金项目] 辽宁省自然科学基金指导计划项目(2019-ZD-0794)。

[第一作者] 王丰哲(1982—), 男, 辽宁沈阳人, 在读博士, 副主任医师。研究方向: 骨骼肌肉疾病影像诊断学。E-mail: wangfengzhe82@163.com

[通信作者] 潘诗农, 中国医科大学附属盛京医院放射科, 110004。E-mail: cjr.panshinong@vip.163.com

[收稿日期] 2019-10-29 **[修回日期]** 2020-07-02

特异度不高^[5],尤其急性骨质疏松性骨折时骨髓水肿、炎性病变与恶性肿瘤所致信号改变相似,难以鉴别。有学者^[6]采用 DWI 的 ADC 值定量评估骨髓良恶性病变,结果显示其具有出色的诊断效能,但缺乏标准化,图像分辨率较低,评估硬化性骨髓病变的敏感度较低。恶性病变时,椎体骨髓水脂比例发生改变,恶性肿瘤细胞取代脂肪细胞,利用 MR 脂肪定量成像技术,包括 MR 波谱(MR spectroscopy, MRS)和基于化学位移编码的水-脂成像可进行定量评价。本文对 MR 脂肪定量成像针对椎体骨髓良恶性病变的研究进展进行综述。

1 骨髓生理和病理特点

骨髓位于中轴骨和长骨的髓腔中,占人体总重量的 4%~5%,由造血组织和脂肪细胞组成,周围环绕血管窦,分布于小梁骨基质网中^[7]。根据细胞和血管组成,骨髓分为黄骨髓和红骨髓。黄骨髓主要由脂肪细胞组成,包含 80%脂肪、15%水和 5%蛋白质,血管稀少,主要分布于四肢骨骼中;红骨髓富含血红蛋白和红细胞,包含 40%~60%脂质、30%~40%水和 10%~20%蛋白质^[7]。红骨髓负责产生人体血细胞,具有丰富的脉管系统,由庞大的血管窦网络组成。健康成年人的红骨髓主要分布于颅骨、胸骨、中轴骨、肋骨及长骨干骺端。新生儿髓腔内主要充满红骨髓,随着年龄增长,红骨髓逐渐向黄骨髓转化,其过程遵循从四肢骨到中轴骨、从远端到近端的规律。在脊柱,红黄骨髓转化自下向上发展;青春期末至 40 岁间,骨髓在椎体静脉丛周围发生黄骨髓转化^[8],40 岁后椎体其余部位开始转化为黄骨髓,意即该过程持续生命整个阶段,使得椎体红黄骨髓分布具有不均质性。

骨髓常见主要病理改变包括细胞增殖、浸润和细胞耗竭。增殖性骨髓病变使细胞成分增加,含水量增多,正常黄骨髓中的脂肪细胞被取代而减少,多见于转移瘤、骨髓瘤、血液系统疾病等恶性病变,异常增殖的瘤细胞取代正常骨髓细胞成分;耗竭性骨髓病变则导致细胞含量减少,脂肪含量增加,常见于血管瘤^[9]、代谢异常(骨质疏松症或骨软化症)等良性病变及恶性疾病放射和化学治疗后的积极反应^[10]。骨髓脂肪含量与骨骼强度及重塑能力相关^[11]。上述骨髓病理改变导致水和脂肪含量变化,此为 MR 脂肪定量成像鉴别骨髓良恶性病变的理论基础。

2 MR 脂肪定量成像鉴别椎体良恶性病变

2.1 MRS MRS 是目前唯一能无创观察活体组织代谢及生化改变的技术,通过计算谱线中水峰和脂质

峰下面积获得椎体骨髓的脂肪分数(fat fraction, FF),被认为是定量体内脂肪的金标准^[12]。多项研究^[13-15]显示椎体骨髓 FF 在不同性别、年龄及骨密度间存在差异。HE 等^[13]发现健康男性椎体骨髓 FF 显著高于女性,可能是一种生理现象;FF 性别差异则可能与绝经后女性激素水平相关。骨质疏松症一直是 MRS 研究的热点,骨量减少和骨质疏松患者椎体骨髓 FF 较正常者显著增高。KARAMPINOS 等^[14]研究表明椎体骨髓 FF 与骨密度呈负相关($r = -0.72$)。TAN 等^[15]观察骨质疏松与溶骨性转移瘤椎体压缩骨折,发现转移组 FF($14.95\% \pm 7.26\%$)显著低于骨质疏松组($24.73\% \pm 7.68\%$),单独采用 MRS 鉴别诊断骨质疏松性骨折与溶骨性转移瘤椎体压缩骨折的 AUC 为 0.73,敏感度 87.50%,特异度 57.89%,准确率 71.43%,提示其诊断效能较低,需联合其他检查。高场强 MRS 能提高波谱信噪比,增宽谱线波分离度,但技术难度大、分辨率低、扫描时间较长,现已逐渐被多回波校正 Dixon(modified Dixon, mDixon)技术取代。

2.2 同/反相位(in phase/out phase, IP/OP)成像水和脂肪进动频率不同,质子相位不一致,在不同回波时间,使水和脂肪的氢质子磁化矢量处于叠加或抵消状态,即 IP/OP 成像。通过计算 IP 与 OP 的信号强度比,可半定量评估组织的脂肪含量^[16]。相比 IP 图像,正常含有水和脂肪成分的椎体骨髓在 OP 图像存在明显信号损失;发生肿瘤时,肿瘤细胞取代正常骨髓中的脂肪细胞,在 OP 图像中无显著信号强度下降。既往研究^[17]表明,可将 OP 图像信号强度降低 20%(1.5T)和 25%(3.0T)作为鉴别诊断骨髓替代的阈值。一项荟萃分析^[18]显示,采用 IP/OP 成像鉴别椎体骨髓良恶性病变的敏感度为 92%,特异度为 89%,AUC 为 0.95;而鉴别良恶性压缩性骨折的敏感度为 96%,特异度为 89%,AUC 为 0.93。大部分研究^[18]对于信号强度比(OP/IP)的截断值的结果相似(0.8~1.0),信号强度比 <0.8 表明 OP 图像存在信号强度损失和骨髓存在脂肪,倾向于良性病变^[19]。然而 OP 图像上无信号强度损失或损失较小并不意味着一定存在恶性病变,急性良性压缩性骨折时,血肿和水分增加,也可表现为骨髓脂肪替代,使信号强度比 >1.0 。此外,IP/OP 成像定量分析骨髓脂肪受 T1 偏倚和 T2* 效应的影响,小梁骨会导致局部磁场不均匀,缩短周围组织的 T2*,从而影响水和脂肪信号的分离。另外,尽管理论上脂肪存在多个谱峰,但常规化学位移编码技术均将

脂肪模拟为与水相差 -3.5 ppm 的单一谱峰,可能导致明显定量误差^[20]。

2.3 多回波校正 Dixon 技术 Dixon 技术即基于化学位移编码的水脂分离成像,现已广泛应用于临床,如肾上腺、肝脏及骨关节等领域。采用多回波采集(6 回波)、7 峰值脂肪模型的 mDixon 水脂 MRI 技术已成为精准定量检测脂肪的重要方法。mDixon 通过设置较低翻转角($3^{\circ}\sim 5^{\circ}$)使 T1 偏倚的影响最小化,并校正小梁骨的 T2* 信号衰减,其衍生的质子密度脂肪分数(proton density fat fraction, PDFF)与体外小梁骨模型^[21]及单体素 MRS^[22]评估椎体骨髓脂肪结果的一致性较好。SCHMEEL 等^[23]发现,在不同观察者、场强及 MR 平台之间,PDFF 定量椎体骨髓的准确性、一致性和可重复性均较好,表明 PDFF 可作为多中心定量观察脂肪的生物学标志物。

近年诸多研究^[24-27]观察 PDFF 鉴别椎体骨髓良恶性病变的诊断效能。LEE 等^[24]发现椎体转移瘤的 PDFF($2.89\% \pm 1.99\%$)显著低于 Schmorl 结节($10.54\% \pm 4.36\%$),以 5.41% 为截断值,诊断敏感度为 90.9% ,特异度为 93.1% ,AUC 为 0.95 。YOO 等^[25]研究表明椎体恶性病变的 PDFF($2.8\% \pm 3.1\%$)显著低于良性病变($26.5\% \pm 14.0\%$),以 6.34% 为截断值,诊断敏感度为 86.2% ,特异度为 90.0% ,AUC 为 0.93 。SCHMEEL 等^[26]以 PDFF 鉴别椎体良恶性病变的敏感度为 97.4% ,特异度为 91.3% ,AUC 为 0.97 ,截断值 6.40% 。KIM 等^[27]采用 PDFF 鉴别椎体急性骨质疏松和恶性病理性压缩骨折,结果表明恶性骨折的 PDFF($2.73\% \pm 1.60\%$)显著低于良性骨折($14.37\% \pm 8.77\%$),以 5.26% 为截断值,诊断的敏感度为 95.83% ,特异度为 95% ,AUC 为 0.98 。SCHMEEL 等^[3]的研究结果显示,以 PDFF 鉴别肿瘤性病理骨折($3.48\% \pm 3.30\%$)与急性良性骨折($23.99\% \pm 11.86\%$)的敏感度为 98% ,特异度为 95% ,AUC 为 0.98 ,截断值为 9% 。上述结果表明,椎体骨髓恶性病变时,由于肿瘤细胞增殖并取代脂肪细胞,导致 PDFF 显著低于良性病变;采用多回波 mDixon 技术鉴别椎体良恶性病变具有较高的敏感度、特异度和准确率。

3 小结与展望

由多回波 mDixon 序列成像衍生的 PDFF 已被证实是诊断骨髓疾病的关键指标,有利于区分良恶性病变,减少有创性骨活检数量,其扫描时间短(小于 1 min),脂肪抑制效果良好,定量脂肪精准,被推荐临

床常规应用^[28]。但椎体骨髓 PDFF 相关研究仍存在一定局限性:研究样本量及纳入病种较少,不同类型良恶性肿瘤是否会影响 PDFF 结果有待证实;常仅有少量病例经骨穿刺病理证实,多数病例系依靠典型影像学表现、随访或其他相关检查诊断;存在假阳性和假阴性结果,如结核性椎间盘炎产生的广泛脓肿和骨碎片表现为类似恶性病变的少脂肪成分,多发性骨髓瘤初期肿瘤细胞可能只浸润红骨髓保留一定量脂肪细胞而表现为类似良性病变的高 FF 值^[29]。尽管存在挑战,但 MR 脂肪定量成像鉴别椎体骨髓良恶性病变仍具有广阔前景,但需尽可能排除干扰因素如年龄、性别、放射及化学治疗等的影响,标准化研究过程与统计结果,进行大样本多中心临床研究。研发新型非侵入性骨髓脂肪标志物^[30],表征不同类型的骨髓脂肪细胞,可使研究结果更加稳定可靠。

综上所述,MR 脂肪定量成像对鉴别椎体骨髓良恶性病变具有重要临床价值;PDFF 可作为无创性诊断骨髓病变的生物学标志物。

〔参考文献〕

- [1] PERRIN R G, LAXTON A W. Metastatic spine disease: Epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients[J]. Neurosurg Clin N Am, 2004, 15(4):365-373.
- [2] ZENG Q, LI N, WANG Q, et al. The prevalence of osteoporosis in China, a nationwide, multicenter DXA survey[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(10):1789-1797.
- [3] SCHMEEL F C, LUETKENS J A, ENKIRCH S J, et al. Proton density fat fraction (PDFF) MR imaging for differentiation of acute benign and neoplastic compression fractures of the spine[J]. Eur Radiol, 2018, 28(12):5001-5009.
- [4] NOUH M R, EID A F. Magnetic resonance imaging of the spinal marrow: Basic understanding of the normal marrow pattern and its variant[J]. World J Radiol, 2015, 7(12):448-458.
- [5] DOUIS H, DAVIES A M, JEYS L, et al. Chemical shift MRI can aid in the diagnosis of indeterminate skeletal lesions of the spine[J]. Eur Radiol, 2016, 26(4):932-940.
- [6] 张晨颖,高思佳.体素内不相干运动 DWI 在椎体病变中的应用进展[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(9):1435-1438.
- [7] KARAMPINOS D C, RUSCHKE S, DIECKMEYER M, et al. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow[J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47(2):332-353.
- [8] HARDOUIN P, PANSINI V, CORTET B. Bone marrow fat[J]. Joint Bone Spine, 2014, 81(4):313-319.
- [9] GAUDINO S, MARTUCCI M, COLANTONIO R, et al. A systematic approach to vertebral hemangioma [J]. Skeletal Radiol, 2015, 44(1):25-36.

- [10] CARMONA R, PRITZ J, BYDDER M, et al. Fat composition changes in bone marrow during chemotherapy and radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(1):155-163.
- [11] DEVLIN M J, ROSEN C J. The bone-fat interface: Basic and clinical implications of marrow adiposity [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(2):141-147.
- [12] KARAMPINOS D C, MELKUS G, BAUM T, et al. Bone marrow fat quantification in the presence of trabecular bone: Initial comparison between water-fat imaging and single-voxel MRS[J]. *Magn Reson Med*, 2014, 71(3):1158-1165.
- [13] HE J, FANG H, LI X N. Vertebral bone marrow diffusivity in normal adults with varying bone densities at 3T diffusion-weighted imaging[J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(1):89-96.
- [14] KARAMPINOS D C, RUSCHKE S, GORDIJENKO O, et al. Association of MRS-based vertebral bone marrow fat fraction with bone strength in a human in vitro model[J]. *J Osteoporos*, 2015, 2015:152349.
- [15] TAN H, XU H, LUO F, et al. Combined intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging and magnetic resonance spectroscopy in differentiation between osteoporotic and metastatic vertebral compression fractures [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1):299.
- [16] van VUCHT N, SANTIAGO R, LOTTMANN B, et al. The Dixon technique for MRI of the bone marrow [J]. *Skeletal Radiol*, 2019, 48(12):1861-1874.
- [17] KUMAR N M, AHLAWAT S, FAYAD L M. Chemical shift imaging with in-phase and opposed-phase sequences at 3T: What is the optimal threshold, measurement method, and diagnostic accuracy for characterizing marrow signal abnormalities? [J]. *Skeletal Radiol*, 2018, 47(12):1661-1671.
- [18] SUH C H, YUN S J, JIN W, et al. Diagnostic performance of in-phase and opposed-phase chemical-shift imaging for differentiating benign and malignant vertebral marrow lesions: A meta-analysis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 211 (4): W188-W197.
- [19] RATHORE R, PARIHAR A, DWIVEDI D K, et al. Predictive models in differentiating vertebral lesions using multiparametric MRI[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(12):2391-2398.
- [20] BAUM T, YAP S P, DIECKMEYER M, et al. Assessment of whole spine vertebral bone marrow fat using chemical shift-encoding based water-fat MRI [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(4):1018-1023.
- [21] GEE C S, NGUYEN J T, MARQUEZ C J, et al. Validation of bone marrow fat quantification in the presence of trabecular bone using MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(2):539-544.
- [22] LEE S H, YOO H J, YU S M, et al. Fat quantification in the vertebral body: Comparison of modified dixon technique with single-voxel magnetic resonance spectroscopy [J]. *Korean J Radiol*, 2019, 20(1):126-133.
- [23] SCHMEEL F C, VOMWEG T, TRABER F, et al. Proton density fat fraction MRI of vertebral bone marrow: Accuracy, repeatability, and reproducibility among readers, field strengths, and imaging platforms[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 50(6):1762-1772.
- [24] LEE J H, PARK S. Differentiation of schmorl nodes from bone metastases of the spine: Use of apparent diffusion coefficient derived from DWI and fat fraction derived from a dixon sequence [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 213(5):W228-W235.
- [25] YOO H J, HONG S H, KIM D H, et al. Measurement of fat content in vertebral marrow using a modified dixon sequence to differentiate benign from malignant processes[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45(5):1534-1544.
- [26] SCHMEEL F C, LUETKENS J A, WAGENHAUSER P J, et al. Proton density fat fraction (PDFF) MRI for differentiation of benign and malignant vertebral lesions[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28 (6):2397-2405.
- [27] KIM D H, YOO H J, HONG S H, et al. Differentiation of acute osteoporotic and malignant vertebral fractures by quantification of fat fraction with a dixon MRI sequence[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 209(6):1331-1339.
- [28] SCHWEITZER M E. Now is the time to start routinely using chemical shift imaging in the spine[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(7): 2779-2780.
- [29] TAKASU M, KAICHI Y, TANI C, et al. Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL) magnetic resonance imaging as a biomarker for symptomatic multiple myeloma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0116842.
- [30] SCHELLER E L, DOUCETTE C R, LEARMAN B S, et al. Region-specific variation in the properties of skeletal adipocytes reveals regulated and constitutive marrow adipose tissues [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7808.