

MRI 动态增强扫描定量参数对脑胶质瘤分级诊断价值的研究

范兵, 杜华睿, 王霄英, 许玉峰, 李沙, 张珏

【摘要】 目的:探讨 MRI 动态增强扫描定量参数对脑胶质瘤病理分级的诊断价值。方法:经手术病理证实的脑胶质瘤患者 19 例,其中高级别胶质瘤(HGG)12 例,低级别胶质瘤(LGG)7 例。所有患者均行常规 MRI 平扫及 MRI 动态增强(DCE)扫描。利用北京大学前沿交叉学科研究院开发的 Ktrans 计算系统,分别测量颅内占位性病变实质区及瘤周水肿区的 Ktrans 值和 Ve 值。不同级别胶质瘤 Ktrans 值的比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)对 Ktrans 和 Ve 值进行分析。结果:HGG 及 LGG 组的 Ktrans 值分别为 (0.24 ± 0.17) 和 $(0.07 \pm 0.04) \text{ min}^{-1}$, 差异有统计学意义($t=2.625, P=0.018$); Ve 分别为 0.92 ± 0.15 和 0.50 ± 0.25 , 差异有统计学意义($t=4.613, P<0.001$); Ktrans 以 0.12 min^{-1} 为阈值,诊断敏感度为 83%,特异度为 86%; Ve 以 0.88 为阈值,敏感度为 83%,特异度为 85%。结论:采用 Ktrans 值结合常规 MRI 序列,对于胶质瘤的分级诊断具有一定的临床应用价值。

【关键词】 脑肿瘤; 胶质瘤; 磁共振成像; 动态增强扫描; 容积转运常数

【中图分类号】 R445.2; R739.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)08-0893-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.08.011

Dynamic enhanced MR scanning with volume transfer coefficient (Ktrans) in the evaluation of histopathologic grading of cerebral glioma FAN Bing, DU Hua-rui, WANG Xiao-ying, et al. Department of Radiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the value of dynamic enhanced MR scanning with transfer coefficient (Ktrans) in the diagnosis of histopathology grading of cerebral glioma. **Methods:** Nineteen patients with pathology confirmed cerebral glioma (high-grade glioma, HGG, $n=12$; low-grade glioma, LGG, $n=7$) underwent plain and dynamic contrast-enhanced MR scanning. Peking University First Hospital medical ethical committees approved the study. Ktrans system developed by Peking University was used to measured the Ktrans and Ve of intra-cerebral space occupying lesion and peri-tumoral edema respectively. Mann-Whitney U test was used to compared the Ktrans value of glioma with different pathology grading. Receiver operating characteristic curve (ROC) were performed for the analysis of Ktrans and Ve values. **Results:** The Ktrans values of HGG and LGG were (0.24 ± 0.17) and $(0.07 \pm 0.04) \text{ min}^{-1}$ respectively, with significant statistic difference ($t=2.625, P=0.018$). The Ve of HGG and LGG was 0.92 ± 0.15 and 0.50 ± 0.25 respectively, with significant statistical difference ($t=2.625, P<0.001$). Using 0.12 as cut-off value of Ktrans for differentiating LGG from HGG, the sensitivity was 83%, and specificity was 86%. With 0.88 as the cutoff value of Ve, the sensitivity was 83%, specificity was 85%. **Conclusion:** Ktrans value in combination with routine MR scanning is helpful in the pathology grading of cerebral glioma, with clinical significance.

【Key words】 Brain neoplasms; Gliomas; Magnetic resonance imaging; Dynamic contrast enhanced scanning; Volume transfer constant

胶质瘤是颅内常见的恶性肿瘤,术前对胶质瘤病理分级做出正确判断,对患者治疗方案的制订至关重要。常规 MRI 是进行术前胶质瘤病理分级的主要依据,但存在一定的局限性^[1]。近年来发展起来的 MRI 动态增强(DCE-MRI)检查,通过药代动力学模型拟合,能够提供肿瘤的微循环血流动力学信息^[2]。本研究采用北大前沿交叉学科研究院开发的 RR 模型(reference region model, RR),定量测量胶质瘤的 MRI 灌注参数:转运常数(Ktrans)及血管外细胞外间隙

(Ve),初步探讨 Ktrans 及 Ve 在脑胶质瘤分级中的价值。

材料与方法

2011 年 6 月—2013 年 1 月在本院行颅脑 DCE-MRI 的首诊胶质瘤患者 32 例,其中 19 例经手术病理证实,包括高级别胶质瘤(high grade glioma, HGG)12 例,低级别胶质瘤(low grade glioma, LGG)7 例。其中男 13 例,女 6 例,平均年龄(52.0 ± 13.4)岁。本研究由北京大学第一医院伦理委员会批准,患者均知情同意。所有患者在 MRI 检查前均未做手术及放疗, MRI 检查后根据病情接受穿刺或手术治疗。所有脑肿瘤患者符合 2007 年 WHO 神经系统肿瘤分类标

作者单位:100034 北京,北京大学第一医院医学影像科(范兵、王霄英、许玉峰、李沙);100000 北京,北京大学前沿交叉学科研究院(杜华睿、张珏);443100 湖北,宜昌市夷陵医院(范兵)

作者简介:范兵(1979—),男,湖北宜昌人,博士,副主任医师,主要从事影像诊断工作。

通讯作者:王霄英, E-mail: cjr.wangxiaoying@vip.163.com

准^[3],胶质瘤 I、II级为 LGG, III、IV级为 HGG。

使用 GE Signa TwinSpeed 1.5T 磁共振扫描仪,8通道头部相控阵线圈,平扫序列包括头颅横轴面 T₂-FLAIR 和 T₁WI 序列。T₂-FLAIR 序列参数为:TR 8300 ms,TE 120 ms,TI 2000 ms,回波链长度 36,矩阵 320×256,激励次数 2,层厚 5 mm,间距 1 mm,视野 24 cm×24 cm。T₁WI 参数:TR 1800 ms,TE 24 ms,TI 750 ms,回波链长度 8,矩阵 320×256,激励次数 2,层厚 5 mm,间距 1 mm,视野 24 cm×24 cm。

DCE-MRI 采用肝脏容积加速采集序列,扫描参数:TR 2.8 ms,TE 1.1 ms,矩阵 128×128,视野 24 cm×24 cm;翻转角 12°,层厚 5 mm,间距 1 mm,共 16 层,连续采集 40 个时相,扫描时间 2 min 30 s,时间分辨率 3.5 s。对比剂为钆喷酸葡胺,剂量 0.1 mmol/kg,使用 20G 穿刺针经手背静脉注射,注药流率 3.0 mL/s,同等流率注射生理盐水 20 mL。注射对比剂前扫描 3 个时相作为蒙片,翻转角分别为 2°、10°、35°。

采用北京大学前沿交叉学科研究院开发的 Ktrans 计算软件(运行环境 MATLAB R2009a),产生 Ktrans 及 Ve 伪彩图,然后结合伪彩图及常规增强后 T₁WI 图像确定由兴趣区。由两位有经验的神经影像医师在不知道病理结果的情况下对所有图像进行测量,ROI 置于病灶实性部分及瘤周水肿区,每个部位测 3 次取平均值。对肿瘤实性部分的测量,ROI 尽量包含所有实性强化部分,并避开坏死组织及血管。

使用 SPSS 13.0 进行统计学分析。对不同级别胶质瘤之间 Ktrans 的比较采用 Mann-Whitney U 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。进一步利用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)进行分析,找出不同级别胶质瘤鉴别诊断的阈值,并分别计算其敏感度、特异度。

结果

12 例 HGG(图 1)及 7 例 LGG(图 2)的 Ktrans 值分别为 (0.24 ± 0.17) 和 $(0.07 \pm 0.04) \text{ min}^{-1}$ (图 3),两组间差异有统计学意义($t = 2.625, P = 0.018$);Ve 分别为 0.92 ± 0.15 、 0.50 ± 0.25 ,两组间差异有统计学意义($t = 4.613, P < 0.001$)。进一步 ROC 分析,Ktrans 值和 Ve 的 ROC 下面积分别为 0.905 和 0.887(图 4)。Ktrans 以 0.12 min^{-1} 为阈值,诊

断敏感度 83%,特异度 86%;Ve 以 0.88 为阈值,诊断敏感度 83%,特异度 85%。

讨论

胶质瘤是神经上皮组织来源的肿瘤,瘤细胞分化程度不同,治疗方案的选择及患者预后存在较大差异。临床对肿瘤的分级常规采用穿刺活检和/或手术病理检查。但该方法为有创性,另外由于肿瘤结构复杂、异形性明显,病理取样点往往不能代表肿瘤细胞分化最差的部分。术前影像学评估对肿瘤的评估至关重要,一般认为增强检查强化的部分代表肿瘤活性成分,但是强化最显著的部分与肿瘤分化最差的部分并不完全一致。近年来由于 MRI 技术的进步,对肿瘤微环境、代谢及功能的研究越来越多,文献报道 CBV 能够对胶质瘤进行分级,特异度达 79%,该研究也得到病理学的支持,胶质瘤随着级别的增加,毛细血管数量相应增加^[4]。

国外有学者利用药代动力学模型来反映活体组织的微血管通透性,并用 Ktrans 等指标对其量化。如 Franiel 等^[5]对前列腺癌进行研究,发现癌区的 Ktrans

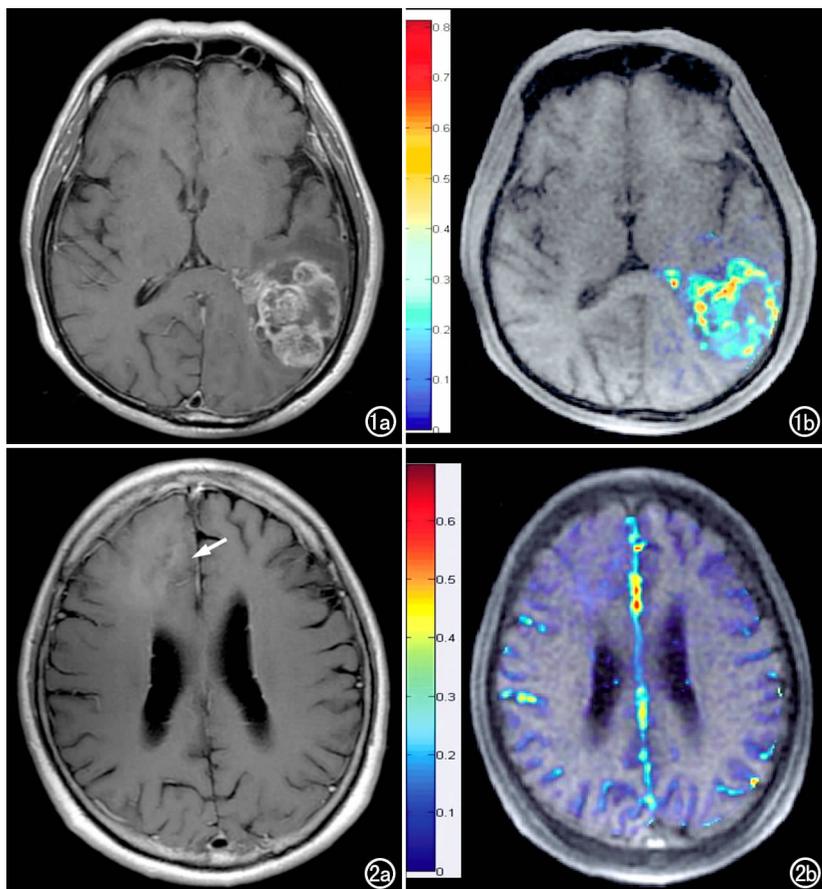


图 1 左枕叶胶质母细胞瘤(IV级)。a) T₁WI 增强扫描示左枕叶肿瘤呈显著不均匀强化;b) Ktrans 伪彩图,示病灶实性区 Ktrans 值显著升高。

图 2 右额叶低级别胶质瘤(II级)。a) T₁WI 增强扫描,示右额叶病灶轻度强化(箭);b) Ktrans 伪彩图,示病灶实性区 Ktrans 值略升高。

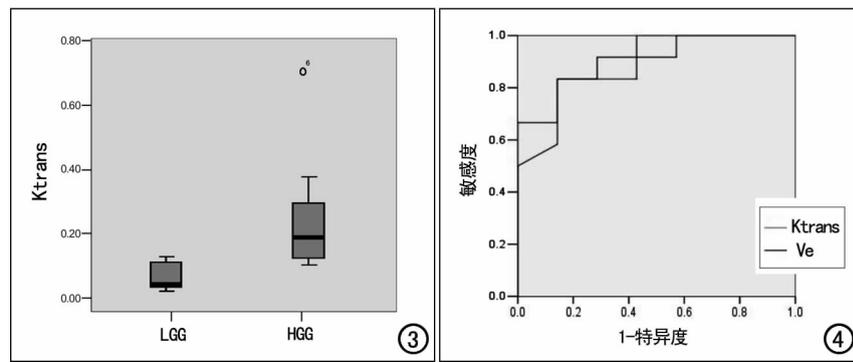


图3 LGG与HGG Ktrans值箱形图,HGG的Ktrans均值高于LGG。

图4 LGG和HGG的Ktrans与Ve的ROC曲线下面积分别为0.905和0.887。

值高于非癌区;Kim等^[6]发现胰腺癌的Ktrans值低于正常胰腺组织及良性病变;de Langen等^[7]发现Ktrans能够对非小细胞肺癌化疗效果进行监测。国内也有Ktrans的相关研究报道,但主要用于乳腺癌及前列腺癌^[8],在中枢神经系统的应用较少。

高级别胶质瘤能够产生较多的血管内皮生长因子,导致内皮细胞增殖,血管通透性增加,另外可以生成较多不成熟的新生毛细血管,通透性也会增加。活体测量血管通透性可用于肿瘤分级及判断肿瘤的侵袭性,高的血管通透性可能提示肿瘤级别高,更倾向于恶性,预后差。Ktrans可以作为微血管通透性的定量指标^[9-11]。经典的二室模型理论认为,注射对比剂后对比剂就会在血管内与血管外细胞外间隙(extravascular extracellular space,EES)之间交换,血浆向EES的转移常数(volume transfer constant)称之为Ktrans, Ve表示EES体积所占比例。近几年来国外许多学者对此模型进行了许多改良,但仍然存在一些缺陷^[12]。本研究采用北京大学前沿交叉学科研究院新开发的RR模型,以正常组织做为参考区,计算病变区的Ktrans,此方法的优点是不需要计算复杂的动脉输入函数(arteria input function,AIF),从而简化了计算程序,并且增加了准确性^[12]。其计算公式如下^[13]:

$$\frac{dC_{TOI}(t)}{dt} = Ktrans \cdot TOIC_p(t) - K_{ep,TOI} C_{TOI}(t) \quad (1)$$

$$\frac{dC_{RR}(t)}{dt} = Ktrans \cdot RRC_p(t) - K_{ep,RR} C_{RR}(t) \quad (2)$$

联合以上2个方程式我们可以消除 C_p ,也就是消除了复杂的AIF影响。中枢神经系统与其它组织的差异在于有血脑屏障,MRI对比剂不能够通过正常的血脑屏障,理论上正常脑组织的Ktrans值为零。在炎症、肿瘤、缺血再灌注等病理情况下,血脑屏障遭到破坏,毛细血管通透性相应增加,Ktrans值增加。本研究结果表明Ktrans及Ve随着胶质瘤级别的增加而升高,说明肿瘤级别越高,新生毛细血管越多,血管通透性越大,血脑屏障破坏程度越重,血管外细胞外间隙所占比例亦增加。Ktrans值对高、低级别胶质瘤的诊

断效能较高, Ve诊断效能中等。

本组病理样本量较小,没有对胶质瘤分级进行进一步细分。另外,各研究机构目前还没有统一的Ktrans计算软件,临床推广存在一定的困难。总之,Ktrans及Ve在常规MRI的基础上所提供的微循环信息,有可能用于指导胶质瘤的定位活检,对于胶质瘤的临床诊断具有潜在的应用价值。

参考文献:

- [1] 郭岳霖,张远芳,饶海冰,等.不同病理分级儿童脑胶质瘤MR灌注成像[J].放射学实践,2012,27(3):346-349.
- [2] 初建平,关键,Mak HK,等.3T MR灌注参数(Ktrans)和扩散参数(ADC)在不同脑肿瘤的相关关系的初步研究[J].影像诊断与介入放射学,2012,21(4):247-250.
- [3] 占传家,朱文珍,王承缘.2007年世界卫生组织对于中枢神经系统肿瘤的分类[J].放射学实践,2008,23(2):29-35.
- [4] Shin JH, Lee HK, Kwun BD, et al. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results[J]. AJR, 2002, 179(3): 783-789.
- [5] Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer[J]. Eur Radiol, 2011, 21(3): 616-626.
- [6] Kim JH, Lee JM, Park JH, et al. Solid pancreatic lesions: characterization by using timing bolus dynamic contrast-enhanced MR imaging assessment—a preliminary study[J]. Radiology, 2013, 266(1): 185-196.
- [7] de Langen AJ, van den Boogaart V, Lubberink M, et al. Monitoring response to antiangiogenic therapy in non-small cell lung cancer using imaging markers derived from PET and dynamic contrast-enhanced MRI[J]. J Nucl Med, 2011, 52(1): 48-55.
- [8] 朱海滨,刘婧,蔡文超,等.前列腺癌MRI动态增强定量参数Ktrans值与Gleason评分的相关性研究[J].中国医学影像学杂志,2012,20(7):481-484.
- [9] Patankar TF, Haroon HA, Mills SJ, et al. Is volume transfer coefficient (Ktrans) related to histologic grade in human gliomas[J]. AJNR, 2005, 26(10): 2455-2465.
- [10] Mills SJ, Patankar TA, Haroon HA, et al. Do cerebral blood volume and contrast transfer coefficient predict prognosis in human glioma[J]. AJNR, 2006, 27(4): 853-858.
- [11] Zhang N, Zhang L, Qiu B, et al. Correlation of volume transfer coefficient Ktrans with histopathologic grades of gliomas[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(2): 355-363.
- [12] Yankeelov TE, DeBusk LM, Billheimer DD, et al. Repeatability of a reference region model for analysis of murine DCE-MRI data at 7T[J]. J Magn Reson Imaging, 2006, 24(5): 1140-1147.
- [13] Yankeelov TE, Cron GO, Addison CL, et al. Comparison of a reference region model with direct measurement of an AIF in the analysis of DCE-MRI data[J]. Magn Reson Med, 2007, 57(2): 353-361.