

• 中枢神经影像学 •

脑胶质瘤外科手术后辅助放疗的 MR 波谱随访研究

陈旺生, 李建军, 刘富金, 王奋, 王飞, 陈峰, 李长清

【摘要】 目的:探讨脑胶质瘤外科手术后辅助放射治疗的 MR 波谱变化趋势和可能的病理学基础。**方法:**搜集 23 例经手术病理证实的胶质瘤患者,术后均接受辅助放射治疗,监测脑组织、部分病例的残留肿瘤及复发肿瘤的代谢物浓度的变化趋势,并与放疗结束时的自身数据进行比较。**结果:**放射野内脑组织 NAA/Cr、Cho/Cr 和 NAA/Cho 值逐步降低,至放疗结束后第 3 个月达最低水平,分别为 1.83 ± 0.16 、 1.27 ± 0.10 和 1.02 ± 0.15 ,然后逐渐升高至接近放疗前水平,分别为 1.73 ± 0.17 、 1.45 ± 0.07 和 1.31 ± 0.18 ,差异具有统计学意义(F 值分别为 305.20、50.62 和 266.68, P 值均 < 0.01)。7 例残留瘤体中 5 例未复发,3 种代谢物比值放疗后有所降低并保持在一定水平,2 例复发者放疗结束后第 12 个月 NAA/Cr、Cho/Cr 和 NAA/Cho 值分别为 0.20 ± 0.13 、 3.45 ± 0.11 和 0.12 ± 0.10 ,表明肿瘤细胞增殖活跃,代谢旺盛,高度提示肿瘤复发,与第二次手术病理结果具有较好的一致性。**结论:**磁共振波谱通过监测代谢物浓度变化,能无创性反映胶质瘤术后放疗脑损伤的修复过程,监测残留瘤体放疗后的生物活性,可为诊断肿瘤复发提供有价值的信息。

【关键词】 神经胶质瘤; 放射疗法; 磁共振波谱学; 随访研究

【中图分类号】 R739.41; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)01-0055-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.01.013

Follow-up MR spectroscopic study of adjuvant radiotherapy after surgery of brain glioma CHENG Wang-sheng, LI Jian-jun, LIU Fu-jin, et al. Department of Radiology, People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the change of MRS and possible pathological basis of brain glioma after surgery in addition with adjuvant radiation therapy. **Methods:** 23 cases of glioma with surgery and pathology confirmed glioma of brain underwent adjuvant postoperative radiotherapy. MRS was used to monitor the metabolite changes of brain tissue, residual tumor and recurrent tumor, and comparisons were made based on MRS data. **Result:** MRS showed that NAA/Cr, Cho/Cr and NAA/Cho values of brain tissue within radiation field reduced gradually, which reached the lowest point at the end of the first 3 months after radiotherapy, which were 1.83 ± 0.16 , 1.27 ± 0.10 , and 1.02 ± 0.15 respectively. Then, increased gradually and almost reached the level before radiotherapy, which were 1.73 ± 0.17 , 1.45 ± 0.07 , and 1.31 ± 0.18 , respectively, with statistically significant difference (F value was 305.20, 50.62 and 266.68 respectively, $P < 0.01$). No recurrence was found in 5 of 7 cases with residual tumors the three metabolites ratio decreased after radiotherapy and maintain in a certain level; in 2 cases with recurrence, the NAA/Cr, Cho/Cr and NAA/Cho values were 0.20 ± 0.13 , 3.45 ± 0.11 , and 0.12 ± 0.10 , respectively at 12 months after radiotherapy, indicating that this tumor had active proliferation and high metabolism, there was a good correlation with the pathology of second surgery. **Conclusion:** Via the monitoring of the change of metabolites, MRS can monitor the repair process of radiation injury of brain non-invasively after surgery treatment of glioma, which provides valuable information in the diagnosis of tumor recurrence.

【Key words】 Glioma; Radiotherapy; Magnetic resonance spectroscopy; Follow-up studies

脑胶质瘤是中枢神经系统发病率最高的原发性恶性肿瘤,出现临床症状而就诊的胶质瘤多为Ⅱ~Ⅲ级,目前主要采取手术治疗。虽然胶质瘤手术后可进行常规放射治疗(简称放疗)和化疗,但其复发率仍然居高不下,往往需要进行第二次手术或增加剂量并扩大靶区放疗。准确定位肿瘤复发区对保护本来已经受到重度创伤的脑功能区至关重要^[1]。既往相关研究主要集中在肿瘤复发与放射性脑损伤方面^[2-4],尚缺乏关于外科

手术后辅助放疗的磁共振波谱的系统随访研究。本文搜集 23 例外科手术后接受辅助放疗的高级别脑胶质瘤患者,对放射野内术后脑组织、部分病例的残留肿瘤及复发肿瘤进行磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)随访,旨在探讨其变化趋势和可能的病理学基础。

材料与方法

1. 病例资料

回顾性分析 2009 年 5 月—2012 年 12 月在本院经术前影像诊断和术后病理证实的 23 例高级别脑胶质瘤(弥漫性胶质瘤除外)患者的病例资料,其中男 14 例,女 9 例,年龄 34~56 岁,平均 38 岁。病理分级为

作者单位: 570311 海南省人民医院放射科(陈旺生、李建军、王飞、陈峰、李长清),病理科(刘富金),放疗科(王奋)

作者简介: 陈旺生(1975—),男,湖北蕲春县人,博士,主任医师,主要从事神经系统影像诊断和研究工作。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81360233, 81560282); 海南省重点科技项目(ZDXM20130069); 海南省自然科学基金项目(812154); 海南省卫生厅科研立项课题(2011—23, 2012PT—19)

Ⅲ级 15 例,Ⅳ级 8 例,包括间变性星形细胞瘤 9 例,胶质母细胞瘤 8 例,混合性胶质-神经元肿瘤 4 例,胶质肉瘤 2 例。

2. 检查方法

每例患者检查前均签署检查知情同意书。全部检查均在西门子 Verio 3.0T 超导型 MRI 扫描仪上进行,采用标准头部正交线圈。在手术后、辅助放疗前行常规 MRI 平扫和 Gd-DTPA 增强扫描,常规扫描包括轴面 T₁WI (TR 400 ms, TE 15 ms)、T₂WI (TR 4000 ms, TE 120 ms)、T₂ 液体衰减反转恢复序列 (T₂ FLAIR, TR 6000 ms, TE 120 ms, TI 2000 ms)。增强扫描对比剂采用 Gd-DTPA,剂量 0.1 mmol/kg,注射流率 2.0 mL/s,其他参数同 T₁WI 扫描。

波谱数据采集及分析:以 T₂ FLAIR 和 3D-SPGR 为波谱成像的定位图,采用点分辨率线圈采集单体素及多体素波谱,感兴趣区内匀场、抑水,确保水的半高带宽值小于 10 后自动采集波谱。所有数据传至设备自带软件进行波谱后处理,测得每个体素的线谱及波峰峰值,主要观测的代谢物为 N-乙酰天门冬氨酸 (NAA)、肌酸 (Cr) 及胆碱 (Cho),动态观察放射治疗后各个不同时间段各部位线谱的形态改变及 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值的变化。

兴趣区 (region of interest, ROI) 的选取:软件自动分析完原始数据后,由 2 位高年资影像诊断医师和 1 位放疗科医师对所获得的图像进行分析,选取有效区域的小体素数值进行分析。

3. 统计学处理

测得放射野内各感兴趣区不同时期的主要代谢物 N-乙酰天门冬氨酸 (NAA)、肌酸 (Cr) 和胆碱 (Cho) 的相对半定量浓度以及 NAA/Cr、Cho/Cr 和 Cho/NAA 比值,分析相关数值在治疗过程中的变化趋势。测量数据符合正态分布,采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,对 NAA/Cr、Cho/Cr、NAA/Cho 比值进行重复测量的方差分析 (2 例复发病例除外),分别以放疗前

数据作为基线对照,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 胶质瘤外科手术后、辅助放疗前常规 MRI 表现
常规 MRI 检查于外科手术 2 周后进行,23 例中显微镜下显示全切 16 例,术区常规 T₁WI 呈稍低信号,T₂WI 呈稍高信号,增强扫描未见残留肿瘤强化,伴少许水肿带,部分病例可见少许积血及局部柔脑膜或硬脑膜强化;非镜下全切而部分残留 7 例 (残留率小于 30%),术区信号较混杂,T₁WI 呈稍低信号,T₂WI 呈稍高信号,残留瘤体信号不均匀,增强扫描可呈均匀强化、不均匀强化或无明显强化,大小范围为 $(0.85 \times 1.73) \text{ cm}^2 \sim (2.36 \times 3.21) \text{ cm}^2$,周围伴不同程度水肿,手术野可见少量积血,局部脑膜轻度强化 (图 1a、b)。

2. 辅助放疗后的 MRS 动态随访

放射野中脑组织 (n=23)、残留非复发瘤体 (n=5) 和 2 例复发肿瘤在各随访时间点的 3 种代谢物变化见表 1、2。

3. 随访周期内 2 例复发病例的 MRI 表现和再次手术病理结果

在术后随访的第 13 和 19 个月,2 例复发病例灶周水肿加重,增强扫描可见异常强化瘤体增大 (图 1c、d),MRS 显示 Cho/Cr 值明显增高,最高达 32.6, NAA/Cr 值降低 (图 1e、f)。首次手术病理结果分别为间变性星形细胞瘤 (Ⅲ级) 和胶质母细胞瘤 (Ⅳ级),第二次手术病理镜下可见瘤体内不规则坏死区,肿瘤细胞密集,可见丰富新生肿瘤血管,Ki-67 阳性细胞呈簇状分布 (图 1g、h)。

讨 论

手术结合放疗和化疗是治疗脑恶性胶质瘤的有效方案,由于手术野结构和成分相对复杂,手术后放疗不同于单纯的放疗,影像学表现呈现多样性,对放射性脑

表 1 放射野脑组织 3 种主要代谢物比值的比较

指标	术后放疗前	放疗结束时	放疗后 3 个月	放疗后 6 个月	放疗后 12 个月	放疗结束后 24 个月
NAA/Cr	1.83±0.13	1.42±0.17 ^a	1.83±0.16	1.39±0.14	1.51±0.20	1.73±0.17 ^a
Cho/Cr	1.44±0.19	1.31±0.14	1.27±0.10	1.35±0.09	1.38±0.10	1.45±0.07
NAA/Cho	1.35±0.16	1.19±0.18 ^b	1.02±0.15	1.25±0.06	1.27±0.10	1.31±0.18 ^b

注:放疗结束时与放疗结束后 24 个月比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.05$ 。

表 2 5 例残留非复发肿瘤和 2 例复发肿瘤的 3 种代谢物比值的比较

指标	术后放疗前		放疗结束时		放疗后 6 个月		放疗后 12 个月	
	残留组	复发组	残留组	复发组	残留组	复发组	残留组	复发组
NAA/Cr	1.01±0.17	0.91±0.32	1.38±0.26	1.32±0.14	1.51±0.10	1.20±0.17	1.66±0.05	0.20±0.13
Cho/Cr	2.34±0.36 ^c	2.22±0.21 ^d	1.98±0.30	2.01±0.23	1.86±0.18	2.20±0.21	1.77±0.14 ^c	3.45±0.11 ^d
NAA/Cho	0.46±0.13	0.45±0.19	0.53±0.21	0.41±0.16	0.75±0.13	0.40±0.15	1.01±0.09	0.12±0.10

注:①因复发病例在放疗结束后 12 个月后再次手术而无后续 MRS 数据;②术后放疗前与放疗后 12 个月比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$ 。

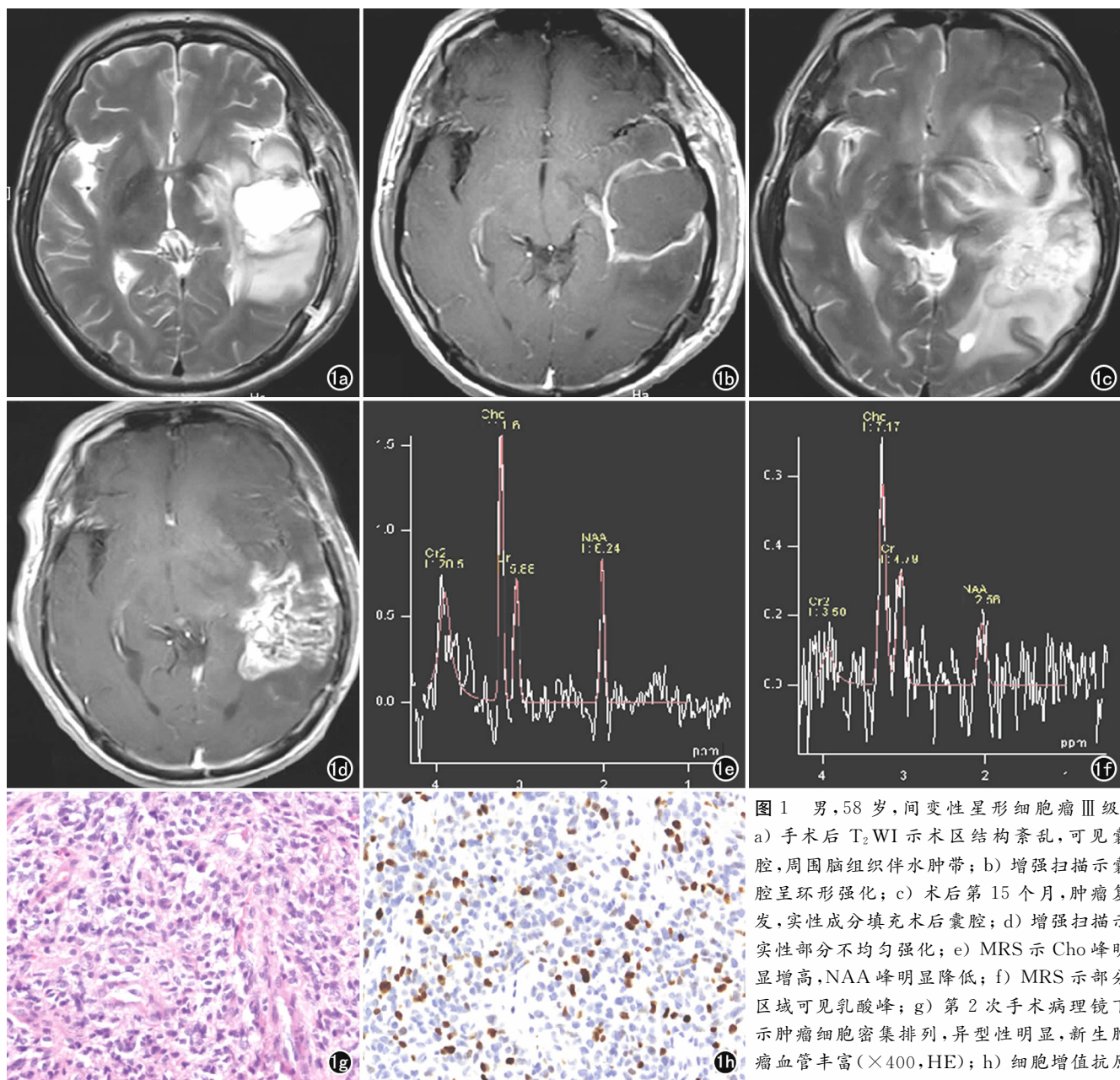


图1 男, 58岁, 间变性星形细胞瘤Ⅲ级。a) 手术后 T₂WI 示术区结构紊乱, 可见囊腔, 周围脑组织伴水肿带; b) 增强扫描示囊腔呈环形强化; c) 术后第15个月, 肿瘤复发, 实性成分填充术后囊腔; d) 增强扫描示实性部分不均匀强化; e) MRS 示 Cho 峰明显增高, NAA 峰明显降低; f) MRS 示部分区域可见乳酸峰; g) 第2次手术病理镜下示肿瘤细胞密集排列, 异型性明显, 新生肿瘤血管丰富(×400, HE); h) 细胞增殖抗原(Ki-67)染色阳性细胞呈簇状分布。

损伤、肿瘤复发、放疗后假性进展的鉴别难度较大, 成为相关学科的棘手问题^[5], 磁共振波谱动态随访有助于从可能的病理演变角度进行探索。

关于照射野内脑组织的神经元损伤, 本组结果显示, 与放疗前自身比较, 自放疗开始至结束后的3个月内, NAA/Cr 值均呈下降趋势, 在放疗结束后3~24个月内不同程度回升, 但低于放疗前水平。NAA 是公认的神经元标志物, 位于磁共振谱线的 2.02 ppm 处, 单位体积脑组织内神经元的数目和代谢的改变都会引起 NAA/Cr 值的变化^[6], 降低表明神经元丢失和/或其代谢障碍, 回升则提示神经元功能的恢复趋势。笔者分析, 在接受辐射期间, 由于射线作用于神经元的线粒体而引起能量代谢受损, 并随着射线剂量的增加进一步减低; 另一方面, 少数神经元的细胞膜和

DNA 受电离辐射作用在此阶段发生凋亡, 单位体素内 NAA 含量相对减少。总之, NAA/Cr 值降低幅度与脑组织损伤程度呈正相关。在放疗结束后的3个月内, 虽然放射线的直接作用终止, 但 NAA/Cr 值仍呈下降趋势, 主要是由于放射线作用的序贯性^[7]。然后, NAA/Cr 值不同幅度回升, 接近放疗前水平, 表明神经元的代谢功能得到一定程度的恢复, 此外, 细胞内外水肿程度减轻, 单位体素内神经元数目增加。可见, 动态 NAA/Cr 值可在一定程度上反映神经元的功能损伤及其修复状态。

Cho/Cr 值在胶质瘤术后辅助放疗的随访中具有重要意义, 不仅反映胶质细胞的代谢和功能, 也是鉴别肿瘤复发与胶质增生的量化指标。Cho 反映总胆碱的含量, 包括磷酸胆碱、磷脂酰胆碱和磷酸甘油胆碱, 与

细胞膜磷脂代谢和髓鞘形成有关,在胶质细胞中的含量明显高于神经元,因此认为 Cho/Cr 值的变化主要说明胶质细胞的代谢和功能变化^[8],Cho/Cr 值升高表明胶质细胞增殖活跃和/或细胞膜代谢增高,降低则表明细胞膜磷脂合成和髓鞘形成的速度减慢。本组资料显示在整个放疗过程中,Cho/Cr 值均呈下降趋势,在放疗结束后 3~24 个月内不同程度回升至接近或达到放疗前水平。笔者分析认为,神经胶质细胞受放射线的生物作用后,线粒体能量代谢减弱、细胞活性降低,细胞膜磷脂合成和髓鞘形成速度减慢,Cho 表达减少,Cho/Cr 值降低;由于 NAA/Cr 和 Cho/Cr 值均降低,NAA/Cho 值也随之降低,其降低的程度取决于 NAA/Cr 和 Cho/Cr 的相对值。但是,也有学者在放疗开始不久后就发现 Cho/Cr 值升高^[9],这可能与放疗模式不同导致神经胶质细胞出现代谢异常的时间和损伤程度不同有关。需要强调的是,由于手术野结构和成分相对复杂^[10],MRS 不同于单纯的鼻咽癌放射性脑损伤,Cho/Cr 值受多重因素的影响,尤其是伴有肉芽组织和较多胶质增生时,胶质细胞含量增多,细胞膜代谢增高,胶质增生的 Cho/Cr 值高于脑组织。

本组纳入病例均为高级别胶质瘤,外科手术时难以镜下全切,7 例伴有残留,术后增强扫描显示较小残留病灶短径约 1.0 cm,MRS 扫描能较好地获取其波谱数据。放疗可诱发肿瘤细胞预设的程序性坏死以及应用放射线对肿瘤细胞的直接杀伤至其死亡^[10],从而达到破坏肿瘤组织的目的。理论上讲,残留肿瘤在放射线作用下,细胞增殖活跃度和代谢降低,Cho/Cr 值降低;反之,如肿瘤复发则表现为肿瘤细胞增殖活跃,细胞代谢增加,Cho/Cr 值升高,而且与增殖活跃程度呈正相关。本组结果发现,残留肿瘤中除 2 例复发者外,放疗后 Cho/Cr 值均下降,表明放射线不同程度抑制肿瘤分裂,甚至诱发异型性细胞程序性坏死。至于 Cho/Cr 值降低到什么程度复发的可能性小,尚未见相关文献报道。笔者认为,Cho/Cr 值呈下降趋势提示肿瘤细胞生物活性得到抑制、增值能力降低,只要其比值不反弹,肿瘤复发的可能性相对较小,本组 2 例复发病例可为佐证。本组 2 例残留肿瘤复发于放疗后 1 年,常规 MRI 观察到水肿加重,增强扫描示异常强化灶不规则增大,但未见远隔异常强化灶,MRS 表现为 NAA/Cr 和 NAA/Cho 值降低,Cho/Cr 值明显增高,Cho/NAA 值高达 38.6,提示细胞膜合成代谢旺盛,肿瘤细胞异常增殖活跃、细胞密度显著增加,与第二次手术的病理结果具有较好的一致性,镜下可见肿瘤细胞排列密集、丰富新生肿瘤血管、Ki-67 阳性细胞呈簇状

分布。由此可见胶质瘤术后 MRS 随访,尤其是 Cho/Cr 值持续增高对诊断胶质瘤复发具有重要价值。有文献报道,Cho/NAA 值达到 30 可作为鉴别胶质瘤复发与胶质增生的依据。

本组病例数偏少,尤其没有纳入低级别胶质瘤病例,对统计分析的准确性不利,有待今后研究逐渐增加样本量和样本的多样性,以得到更加准确的统计学结果。本研究仅部分病例手术前行 MRS 检查,此外,由于纳入病例均为高级别胶质瘤,瘤体大,MRS 难以获得镜像区正常代谢物比值作为内参照,以上均为不足之处,尚需进一步完善。

综上所述,将 MRS 用于脑胶质瘤外科手术后辅助放疗的随访,通过监测代谢物浓度变化,可无创性反映胶质瘤术后放疗脑损伤的修复过程,评估残留瘤体放疗后的生物活性,为诊断肿瘤复发提供有价值的信息,值得推广应用。

参考文献:

- [1] Chamberlain MC. Radiographic patterns of relapse in glioblastoma [J]. J Neurooncol, 2011, 101(2): 319-323.
- [2] 张秀明,戴峰,乔伟,等. 磁共振功能成像在鉴别脑胶质瘤术后复发与放射性损伤中的应用[J]. 中国医学影像学杂志, 2013, 21(3): 161-165.
- [3] Elias AE, Carlos RC, Smith EA, et al. MR spectroscopy using normalized and non-normalized metabolite ratios for differentiating recurrent brain tumor from radiation injury [J]. Acad Radiol, 2011, 18(9): 1101-1108.
- [4] 徐俊玲,李永丽,连建敏,等. 二维氢质子磁共振波谱分析鉴别胶质瘤术后复发和放射性脑损伤[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(4): 639-642.
- [5] 娄四龙,戴勤弼,童建国. 58 例脑恶性胶质瘤术后放化疗疗效临床观察[J]. 中华神经外科杂志, 2009, 25(5): 443-445.
- [6] 宋琼,夏黎明,王承缘,等. 超急性期脑损伤的 MRS 和 DTI 研究[J]. 放射学实践, 2007, 22(7): 687-690.
- [7] 陈旺生,李建军,洪澜,等. 鼻咽癌放射性脑损伤迟发反应期的磁共振波谱研究[J]. 临床放射学杂志, 2011, 30(4): 687-690.
- [8] Vikhoff-Baaz B, Malmgren K, Jonsson L, et al. Lateralisation with magnetic resonance spectroscopic imaging in temporal lobe epilepsy: an evaluation of visual and region of interest analysis of metabolite concentration imaging [J]. Neuroradiology, 2001, 43(9): 721-727.
- [9] Kaminaga T, Shirai K. Radiation-induced brain metabolic changes in the acute and early delayed phase detected with quantitative proton magnetic resonance spectroscopy [J]. J Comput Assist Tomogr, 2005, 29(3): 293-297.
- [10] 魏少伟. 复发性脑胶质瘤的再手术治疗及预后分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(15): 44-45.

(收稿日期: 2015-03-27 修回日期: 2015-08-10)