

· 中枢神经影像学 ·

拉伸指数与单指数模型 DWI 术前预测脑胶质瘤病理分级的对照

刘志成, 胡玉川, 颜林枫, 韩宇, 田强, 孙颖志, 王文, 崔光彬

【摘要】 目的:探讨拉伸指数模型与单指数扩散加权成像(DWI)在脑胶质瘤术前分级中的应用价值。方法:回顾性分析经手术病理证实的 40 例脑胶质瘤患者的磁共振多 b 值图像。所有患者在手术前均行磁共振常规序列及多 b 值 DWI ($b=0, 30, 50, 100, 200, 300, 500, 800, 1000, 1500, 2000, 3000, 3500$ s/mm²)扫描,经后处理获得肿瘤实体部分的 DDC、 α 及 ADC 值。结果:40 例胶质瘤中包括 WHO II 级 12 例, III 级 5 例, IV 级 23 例。低级别胶质瘤的平均 DDC、 α 及 ADC 值均显著高于高级别胶质瘤[低级别:(1.04 ± 0.23) $\times 10^{-3}$ mm²/s, (0.91 ± 0.05)及 (0.93 ± 0.10) $\times 10^{-3}$ mm²/s; 高级别:(0.73 ± 0.21) $\times 10^{-3}$ mm²/s, (0.82 ± 0.07)和 (0.60 ± 0.13) $\times 10^{-3}$ mm²/s, $P < 0.05$]。当 ADC 值取 0.755×10^{-3} mm²/s 时,区分低级别和高级别胶质瘤的敏感度和特异度分别为 100% 和 89%,以 DDC= 0.929×10^{-3} mm²/s 为诊断阈值,分级诊断的敏感度及特异度分别为 75% 和 89.3%,取 $\alpha=0.827$ 为诊断阈值,其敏感度及特异度分别为 100% 和 64%。肿瘤实体部分的 DDC 与 ADC 值之间存在显著正相关($r=0.802, P < 0.05$)。结论:术前磁共振单指数和拉伸指数模型 DWI 能够准确地评估胶质瘤分级。与单指数 DWI 比较,拉伸指数模型并未表现出更高的效能。

【关键词】 神经胶质瘤; 肿瘤分级; 磁共振成像

【中图分类号】 R730.264; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)06-0478-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.06.001

Comparative study between mono-exponential and stretched-exponential model DWI in preoperative grading of gliomas LIU

Zhi-cheng, HU Yu-chuan, YAN Lin-feng, et al. Department of Radiology, Tangdu Hospital of the 4th Military Medical University, Xi'an 710038, China

【Abstract】 Objective: To explore the application value of stretched-exponential model DWI in grading of glioma before surgical treatment compared with mono-exponential DWI. **Methods:** Forty patients with pathological confirmed glioma underwent conventional MRI and multi-b value DWI (b -value: 0, 30, 50, 100, 200, 300, 500, 800, 1000, 1500, 2000, 3000, 3500s/mm²) before treatments. The distribute diffusion coefficient (DDC), α and apparent diffusion coefficient (ADC) values of tumor solid regions were computed by the stretched-exponential and mono-exponential model, respectively. **Results:** Forty gliomas included WHO grade II ($n=12$), grade III ($n=5$) and grade IV ($n=23$). The mean DDC, α and ADC values in low grade glioma were significantly higher than those in high grade glioma. When the threshold value of ADC was 0.755×10^{-3} mm²/s, the sensitivity and specificity were 100% and 89%, respectively. And when the threshold values of DDC was 0.929×10^{-3} mm²/s and α was 0.827, the sensitivities were 75% and 100% and specificities were 89.3% and 64.3% in differentiating low grade from high grade gliomas, respectively. There was significant positive correlation between DDC and ADC value in the solid part of tumors ($R=0.802, P < 0.05$). **Conclusion:** Both the stretched-exponential and mono-exponential model DWI provide accurate evaluation of glioma grading before surgery. Compared to the mono-exponential model DWI, stretched-exponential model DWI does not show higher efficacy for evaluation of glioma grading.

【Key words】 Glioma; Neoplasm grading; Magnetic resonance imaging

根据 2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分级标准胶质瘤可分为 4 级, I 和 II 级为低级别 III 和 V 级为高级别。胶质瘤术前准确分级对临床治疗方案的选择和预后评估具有重要意义^[1,2]。常规磁共振对于胶质瘤的准确分级仍存在一定的局限性。

磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)技术是评估脑肿瘤的一项重要功能影像技术,能够在活体组织中观察水分子扩散情况,已应用于

胶质瘤的术前分级及疗效评估^[3-6]。然而,传统的扩散加权成像是基于单指数模型和相对小的 b 值。研究表明脑组织和脑内肿瘤的 DWI 信号呈多指数衰减,当 b 值超过 1000 s/mm² 时,单指数模型就不能准确地评估脑组织中水分子信号强度的衰减^[7,8]。而基于多 b 值 DWI 的拉伸指数模型能够准确地反映活体中水分子的扩散情况及体素内异质性,主要通过分布扩散系数(distributed diffusion coefficients, DDC)及拉伸因子(α)值来进行定量分析,目前已有少量文献报道可以用于对脑胶质瘤的术前分级^[7-9]。

本研究应用拉伸指数模型 DWI 预测胶质瘤术前

作者单位:710038 西安,第四军医大学唐都医院放射科

作者简介:刘志成(1989-),男,湖南益阳人,硕士研究生,主要从事胶质瘤多模态影像学研究工作。

通讯作者:崔光彬, E-mail: cgbtd@126.com

基金项目:陕西省自然科学基金(2014JZ2-007)

分级,并与单指数模型进行对照分析。

材料与方法

1. 研究对象

搜集 2013 年 9 月—2014 年 6 月经第四军医大学唐都医院神经外科手术病理证实的胶质瘤患者 40 例。其中男 24 例,女 16 例,年龄 19~77 岁,平均年龄 48 岁。根据 2007 年 WHO 分级标准包括:低级别(Ⅱ级)胶质瘤 12 例,高级别(Ⅲ~Ⅳ级)28 例(Ⅲ级 5 例,Ⅳ级为 23 例)。主要临床症状包括头晕、头痛、呕吐、发作性抽搐、运动或感觉障碍等,无症状者 2 例。所有患者均在治疗前行磁共振检查,并签署知情同意书。

2. MRI 扫描方案

本研究采用 3.0T 磁共振扫描仪(MR750, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)和 8 通道头部线圈进行扫描。常规扫描序列:横轴面 T_1 WI (TR 1750 ms, TE 24 ms, 矩阵 256×256 , 视野 $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, NEX=1, 层厚 5 mm, 层间隔 1.5 mm);横轴面 FSE- T_2 WI (TR 4247 ms, TE 93 ms, 矩阵 512×512 , 视野 $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, NEX=1, 层厚 5 mm, 层间隔 1.5 mm);矢状面 FSE- T_2 WI (TR 10639 ms, TE 96 ms, 矩阵为 384×384 , 视野 $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, NEX=2, 层厚 5 mm, 层间隔 1 mm);横轴面 T_2 FLAIR (TR 800 ms, TE 165 ms, 矩阵 256×256 , 视野 $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, NEX=1, 层厚 5 mm, 层间隔 1.5 mm)。

多 b 值 DWI 采用自旋平面回波脉冲序列(SE-EPI),扫描主要参数为 TR=3000 ms, TE: Minimum, FA=90°, NEX=2, 矩阵 128×128 , 层厚 5 mm, 层间隔 1.5 mm, 13 个 b 值(0, 30, 50, 100, 200, 300, 500, 800, 1000, 1500, 2000, 3000 及 3500 s/mm^2), 总扫描时间 5 min 45 s。

3. 图像处理与分析

由一位高年资放射科医师进行数据处理及分析。将采集到的数据传至 GE Advantage 4.6 工作站,使用 Functool 软件包中的 MADC 软件进行处理。在肿瘤实性部分 DWI 信号最高且 ADC 值相对减低区放置感兴趣区(ROI),避开囊变坏死、出血及钙化区(图 1a、2a)。根据单指数模型(1)和拉伸指数模型(2)数学表达式,利用 13 个 b 值及每个 b 值下感兴趣区的信号强度拟合出 DDC、 α 及 ADC 值,并自动生成 DDC、 α 及 ADC 图(图 1b~c、2b~c)。

$$S_{(b)}/S_0 = \exp - (ADC \times b) \quad (1)$$

$$S_{(b)}/S_0 = \exp \{-(b \times DDC)^\alpha\} \quad (2)$$

4. 统计学分析

计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以率或百分比表示。利用 SPSS 19.0 软件包进行数据

分析,采用独立样本 t 检验比较高、低级别胶质瘤组间 ADC、DDC 以及 α 值的差异。应用 Pearson 相关分析 DDC 与 ADC 值之间的相关性。应用 ROC 曲线分析 ADC、DDC 以及 α 值鉴别高、低级别胶质瘤的最佳阈值、其敏感度和特异度。

结果

1. 胶质瘤病理组织分型

40 例胶质瘤中,根据 2007 年 WHO 分级标准包括:低级别(Ⅱ级)胶质瘤 12 例(包括星形细胞瘤 3 例、弥漫性星形细胞瘤 3 例、少突-星形细胞瘤 6 例);高级别(Ⅲ~Ⅳ级)胶质瘤 28 例(Ⅲ级 5 例:间变型少突胶质细胞瘤 1 例、间变型星形细胞瘤 2 例、间变型少突-星形细胞瘤 1 例,胶质瘤病 1 例;Ⅳ级为 23 例:胶质母细胞瘤 22 例、胶质肉瘤 1 例)。

2. 不同级别胶质瘤组间 DDC、 α 及 ADC 值的比较(表 1)

独立样本 t 检验显示低级别胶质瘤的平均 DDC、 α 及 ADC 值均显著高于高级别胶质瘤($P < 0.01$)。

表 1 不同级别胶质瘤组间 DDC、 α 及 ADC 值的比较

参数	低级别胶质瘤	高级别胶质瘤	t 值	P 值
DDC($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1.04 ± 0.23	0.73 ± 0.21	4.176	0.000
α	0.91 ± 0.05	0.82 ± 0.07	4.008	0.000
ADC($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.93 ± 0.10	0.60 ± 0.13	7.904	0.000

3. DDC、 α 及 ADC 值鉴别不同级别胶质瘤的诊断效能比较

利用 SPSS 软件绘制出肿瘤区 DDC、ADC 及 α 值鉴别高、低级别胶质瘤的 ROC 曲线,并计算相关参数(表 2、图 3)。

表 2 DDC、ADC 及 α 值鉴别高、低级别胶质瘤的 ROC 比较

参数	AUC	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值
DDC ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.826	0.001	75.0	89.3	0.929
α	0.836	0.001	100	64.3	0.827
ADC ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.967	0.000	100	89.3	0.755

4. DDC 与 ADC 的相关性分析

利用 Pearson 相关性分析,肿瘤实体部分的 DDC 与 ADC 值间呈显著正相关($r=0.802, P < 0.05$)。

讨论

磁共振 DWI 技术可以无创性提供活体组织中水分子微观扩散信息,在临床上已广泛应用于急性脑缺血疾病及脑内肿瘤的诊断及评估。单指数模型 DWI 相对简单,认为影响组织中水分子扩散运动因素较单一,通常采用两个 b 值计算反映水分子扩散信息的 ADC 值。拉伸指数模型 DWI 则考虑了体素内扩散成份的复杂性,引入了新的参数 DDC 和 α 值,其中 DDC 为分布扩散系数,代表体素内平均扩散率,单位为

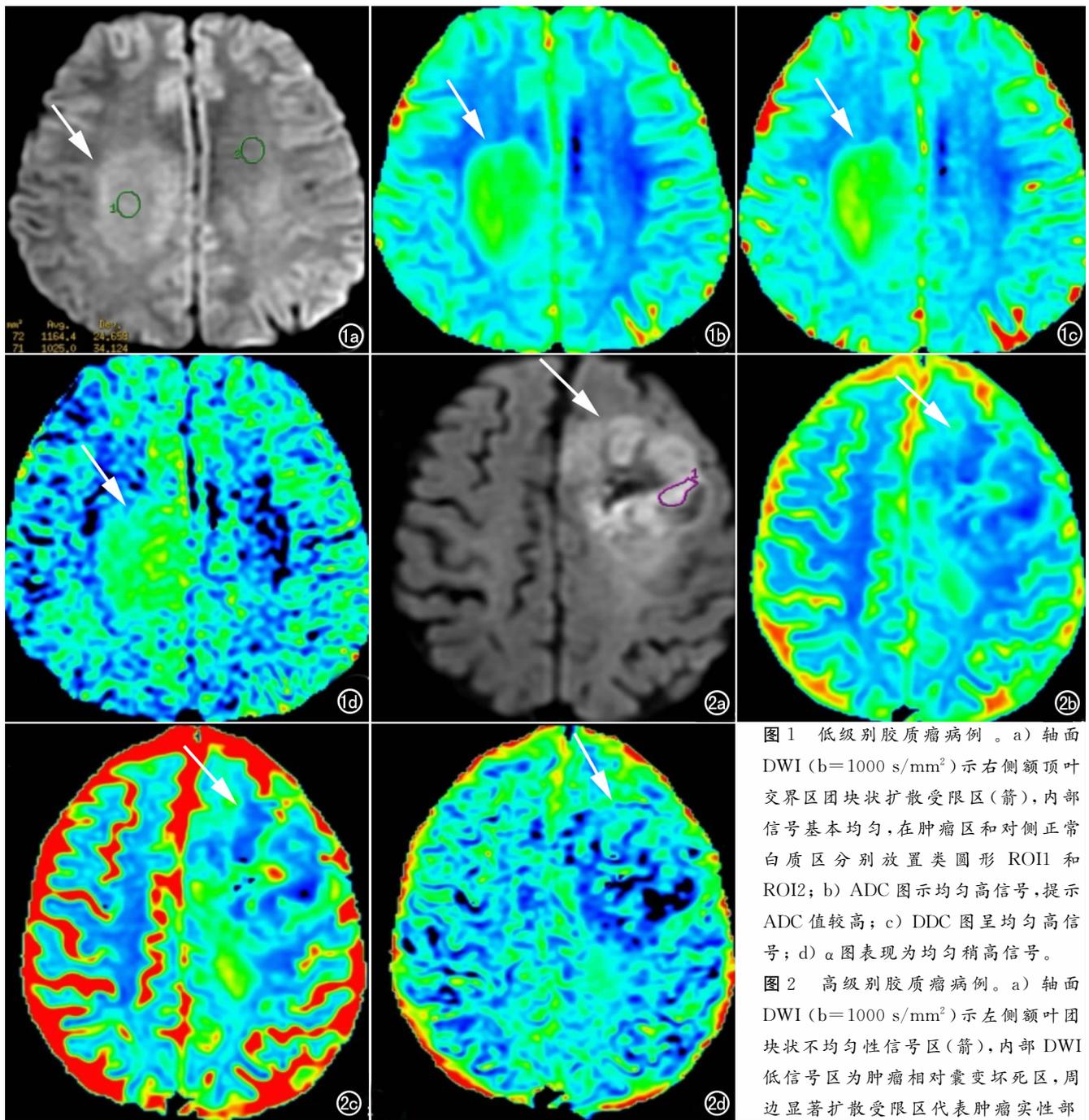


图1 低级别胶质瘤病例。a) 轴面 DWI ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) 示右侧额顶叶交界区团块状扩散受限区(箭), 内部信号基本均匀, 在肿瘤区和对侧正常白质区分别放置类圆形 ROI1 和 ROI2; b) ADC 图显示均匀高信号, 提示 ADC 值较高; c) DDC 图呈均匀高信号; d) α 图表现为均匀稍高信号。

图2 高级别胶质瘤病例。a) 轴面 DWI ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) 示左侧额叶团块状不均匀性信号区(箭), 内部 DWI 低信号区为肿瘤相对囊变坏死区, 周边显著扩散受限区代表肿瘤实性部分。在肿瘤实性部分放置 ROI1; b) ADC 图显示欠均匀低信号, 提示 ADC 值较低; c) DDC 图呈欠均匀低信号; d) α 图表现为欠均匀低信号。

在肿瘤实性部分放置 ROI1; b) ADC 图显示欠均匀低信号, 提示 ADC 值较低; c) DDC 图呈欠均匀低信号; d) α 图表现为欠均匀低信号。

mm^2/s 。 α 为拉伸因子, 代表体素内指数衰减的不均质性, 与体素内水分子扩散的异质性有关, 取值为 $0 \sim 1$, 当 α 趋向 1 时, 表明体素内信号衰减方式相当于单指数衰减, 组织扩散的异质性低; 当 α 趋向 0 时, 表明体素内信号衰减方式复杂, 组织扩散的异质性高^[10]。本研究结果发现低级别胶质瘤的平均 DDC、 α 及 ADC 值均显著高于高级别胶质瘤, 单指数模型 ADC 值的诊断效能高于 DDC 和 α 值。

多项研究表明高级别胶质瘤的 ADC 值显著低于低级别胶质瘤^[3,11-14]。这一现象符合不同级别胶质瘤的生物学特性和组织学特征, 高级别胶质瘤细胞增殖

较快、细胞数目相对较多, 核浆比大, 细胞内外间隙相对较小, 限制了水分子的自由扩散, 因此肿瘤实性部分的 ADC 值明显减低。本研究结果与其它相关文献结果一致^[3,11-14], 也同样证实肿瘤实体区 ADC 值在高、低级别胶质瘤中有明显差异。同时, 本研究利用 13 个 b 值及每个 b 值下感兴趣区的信号强度拟合得出 ADC 值, 较常规两个 b 值(0 和 1000 s/mm^2 或其它 b 值)图像拟合计算得出 ADC 值更为准确^[15]。

另外, 本研究结果发现高级别胶质瘤组的 DDC 值显著低于低级别组($P < 0.01$), 且 DDC 与 ADC 值呈显著正相关。究其原因 DDC 值为多指数衰减成分组

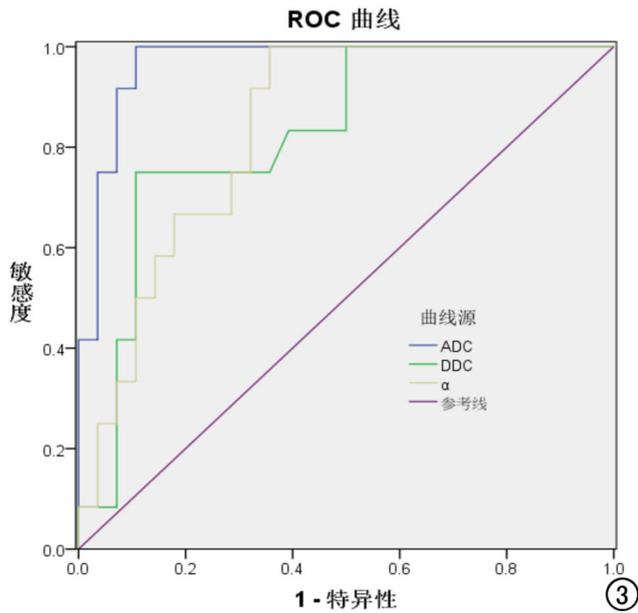


图 3 DDC、 α 及 ADC 值鉴别不同级别胶质瘤的 ROC 曲线。

成的 ADC 值分布的加权和，代表体素内平均扩散率，可视为不同体积分数的所有部分连续分布的 ADC 值^[7-9]。与 ADC 值一样，DDC 值也可以描述胶质瘤的扩散特征，与肿瘤组织的细胞密度呈负相关。与低级别胶质瘤相比，高级别胶质瘤具有更高的细胞密度和核浆比，因此 DDC 值较低。同时本研究也证实高级别胶质瘤组的 α 值显著低于低级别组，可能与高级别胶质瘤组织中细胞异形性大、坏死囊变多、血管数量多、组织成分复杂、异质性高等特性相关^[16]。 α 值反映了体素内水分子扩散的不均质性， α 值越小，水分子扩散的不均质性越大，组织的异质性越高，因此高级别胶质瘤组的 α 值显著降低。

本研究结果显示，尽管 DDC 及 α 值能有效鉴别高、低级别胶质瘤，但其敏感度及特异度均低于单指数模型 ADC 值。这可能与感兴趣区选取有关，本研究选取病变实体区 DWI 信号最高且 ADC 值相对减低区，并排除坏死、囊变、出血、钙化等成分作为感兴趣区^[11]。而 α 值反映的是组织的异质性，对异质性显著的胶质瘤而言，应尽可能多的包含整个肿瘤，因此我们选择 ROI 的方法未能充分反映肿瘤异质性特征。另外本研究采用多个 b 值拟合得出 ADC 值，较常规两个 b 值得出的 ADC 值更为准确^[15]，一定程度上提高了 ADC 值的鉴别诊断效能。

综上所述，术前应用磁共振拉伸指数模型 DWI 能够准确地预测胶质瘤分级。与单指数模型 ADC 值比较，DDC 及 α 值并未表现出更高的效能。本研究样本量相对较少，缺乏 WHO I 级胶质瘤，高级别（III ~ IV 级）相对较多，组间样本量的相对不均衡可能会影响研究结果，有待进一步大样本研究。

参考文献：

- [1] Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going[J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2009, 18(8): 1061-1083.
- [2] van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial [J]. Lancet, 2005, 366(9490): 985-990.
- [3] Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas[J]. JMRI, 1999, 9(1): 53-60.
- [4] Fan GG, Deng QL, Wu ZH, et al. Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in patients with non-enhancing supratentorial brain gliomas: a valuable tool to predict tumour grading[J]. Br J Radiology, 2006, 79(944): 652-658.
- [5] Bulakbasi N, Guvenc I, Onguru O, et al. The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors[J]. J Computer Assisted Tomography, 2004, 28(6): 735-746.
- [6] Stegman LD, Rehemtulla A, Hamstra DA, et al. Diffusion MRI detects early events in the response of a glioma model to the yeast cytosine deaminase gene therapy strategy [J]. Gene Therapy, 2000, 7(12): 1005-1010.
- [7] Kwee TC, Galban CJ, Tsien C, et al. Comparison of apparent diffusion coefficients and distributed diffusion coefficients in high-grade gliomas[J]. JMRI, 2010, 31(3): 531-537.
- [8] Maier SE, Bogner P, Bajzik G, et al. Normal brain and brain tumor: multicomponent apparent diffusion coefficient line scan imaging[J]. Radiology, 2001, 219(3): 842-849.
- [9] Kwee TC, Galban CJ, Tsien C, et al. Intravoxel water diffusion heterogeneity imaging of human high-grade gliomas[J]. NMR in Biomedicine, 2010, 23(2): 179-187.
- [10] 钟洋, 吴光耀, 全红. 多 b 值 DWI 对艾滋病家庭孤儿基底节扩散差异的研究[J]. 放射学实践, 2015, 30(7): 721-724.
- [11] Hu YC, Yan LF, Wu L, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of gliomas: efficacy in preoperative grading[R]. Scientific Reports, 2014, 4: 7208.
- [12] Hayashida Y, Hirai T, Morishita S, et al. Diffusion-weighted imaging of metastatic brain tumors: comparison with histologic type and tumor cellularity[J]. AJNR, 2006, 27(7): 1419-1425.
- [13] 刘晓云, 袁婷婷, 席永强, 等. 表观弥散系数值在脑胶质瘤术前分级诊断中的应用价值[J]. 吉林大学学报(医学版), 2011, 37(1): 154-158.
- [14] 陈军, 夏军, 周义成, 等. 星形细胞瘤磁共振弥散加权成像与肿瘤细胞密度的相关性研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(5): 309-311.
- [15] King AD, Ahuja AT, Yeung DK, et al. Malignant cervical lymphadenopathy: diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging[J]. Radiology, 2007, 245(3): 806-813.
- [16] Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, et al. Primary brain tumours in adults[J]. Lancet, 2003, 361(9354): 323-331.