

扩散峰度成像对高级别胶质瘤及单发脑转移瘤的鉴别诊断价值

谭朝元, 杨晶, 严开心, 杨珍, 唐桂波

【摘要】 目的:探讨磁共振扩散峰度成像(DKI)的多参数值对高级别胶质瘤(HGG)和单发脑转移瘤(SBM)的鉴别诊断价值。方法:搜集经手术病理或临床随访证实的19例HGG患者和14例SBM患者的病例资料,术前均行常规MRI扫描、DKI扫描及增强扫描。选取感兴趣区(ROI)测定其DKI参数,并进行校正处理得到各向异性分数(FA)、平均扩散(MD)及平均峰度(MK)值。应用独立样本 t 检验对两组间各参数值进行统计学分析,绘制ROC曲线计算敏感度、特异度及曲线下面积(AUC)。结果:两组肿瘤实质区DKI各参数值差异无统计学意义($P>0.05$);而瘤周区的FA值、MD值及MK值在两组间的差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,瘤周区的MK值鉴别两种肿瘤的敏感度和特异度较FA值和MD值高,曲线下面积最大。结论:瘤周区的FA值、MD值及MK值对HGG和SBM有良好的鉴别诊断价值,且瘤周区MK值诊断效能最高。

【关键词】 扩散峰度成像; 脑肿瘤; 胶质瘤; 转移瘤

【中图分类号】 R445.2; R739.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)03-0218-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.03.003

The value of diffusion kurtosis imaging in the differential diagnosis of high-grade glioma and solitary brain metastases TAN Zhao-yuan, YANG Jing, YAN Kai-xin, et al. Medical College of Qinghai University, Xining 810016, China

【Abstract】 Objective: To study the value of MR diffusion kurtosis imaging (DKI) in the differential diagnosis of high-grade glioma (HGG) and solitary brain metastases (SBM). **Methods:** The clinical materials of 19 patients with HGG and 14 patients with SBM proven by pathology or clinical follow-up were collected. All patients had conventional MRI, DKI and enhanced MRI before surgery. ROI were drawn to measure the DKI parameters, which were corrected in order to obtain the FA, MD and MK values. The parameters of the two groups were compared by independent samples t test. ROC curves were drawn and the sensitivity, specificity and area under curve (AUC) were calculated. **Results:** No significant statistical difference was existed in the DKI parameters of the solid region in the 2 types of tumor ($P>0.05$). Yet there were statistical differences in FA, MD and MK values in the peri-tumoral region ($P<0.05$). ROC analysis showed that the MK value in peri-tumoral area for differentiating the 2 types of tumor was higher than that of peri-tumoral FA and MD values, and the value of AUC was the highest. **Conclusion:** The peri-tumoral FA, MD and MK values provides helpful information in the differential diagnosis of HGG and SBM, and the efficacy of peri-tumoral MK value was the highest.

【Key words】 Diffusion kurtosis imaging; Brain neoplasms; Glioma; Metastases

高级别胶质瘤(high-grade gliomas, HGG)和转移瘤是颅内最常见的两大恶性肿瘤^[1],其中25%~30%脑转移瘤患者表现为单发病灶^[2]。HGG与单发脑转移瘤(solitary brain metastases, SBM)的影像学表现往往类似,常规扫描对两者的鉴别有很大局限性。而临床上对这两种肿瘤的处理方式以及患者的预后有很大的不同,因此明确诊断极为重要。DKI技术为扩散张量成像技术(DTI)的延伸,采用非高斯分布模型^[3],能更好地反映非正态分布水分子的扩散及生物组织微观结构的改变^[4]。本文旨在探讨DKI多参数值对HGG与SBM的鉴别诊断价值。

材料与方法

1. 一般资料

搜集2014年9月—2016年4月在青海省人民医院就诊的19例HGG患者和14例SBM患者的病例资料,HGG患者中男12例,女7例,年龄38~79岁,平均(57.4±10.9)岁;SBM患者中男8例,女6例,年龄37~81岁,平均(65.4±13.0)岁。19例HGG均经手术病理证实,病理结果参照2007年WHO中枢神经系统肿瘤分类标准,其中7例为Ⅲ级星形细胞瘤、1例为Ⅲ级少突胶质细胞瘤、11例为Ⅳ级星形细胞瘤。14例SBM患者中3例为手术病理证实,11例经临床随访证实(证实标准为有病理证实的原发肿瘤病灶,经放疗化疗治疗后颅内病灶缩小,伴或不伴有其他部位转移),其中8例原发肿瘤为肺癌,2例为乳腺癌,1例为直肠癌,所有患者在检查前均未采取任何治疗措施。

作者单位:810016 西宁,青海大学医学院(谭朝元、杨晶、严开心);810007 西宁,青海省人民医院影像中心(杨珍、唐桂波)

作者简介:谭朝元(1991—),男,湖北宜昌人,硕士研究生,主要从事磁共振应用研究。

通讯作者:唐桂波, E-mail: qhtgb@sohu.com

2. 检查方法

采用 Siemens skyra 3.0T 磁共振仪, 20 通道头颈联合线圈。患者取仰卧标准体位, 均行常规 MRI 扫描、DKI 扫描及增强扫描。常规扫描包括横轴面 T₁WI (TR 2000 ms, TE 20 ms)、T₂WI (TR 4300 ms, TE 105.9 ms)、T₂-FLAIR (TR 8502 ms, TE 158.1 ms) 及矢状面 T₁WI (TR 2000 ms, TE 20 ms), 视野 24 cm×24 cm, 层厚 5 mm, 层间隔 1.5 mm。DKI 扫描采用 SS-SE-EPI 序列, TR 7000 ms, TE 85 ms, 视野 22 cm×22 cm, 层厚 3 mm, 30 个扩散敏感梯度场, 3 个扩散敏感因子 (b 值分别为 0、1000、2000 s/mm²)。

3. 图像处理

使用 FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) 软件对原始图进行涡流矫正, 去除额外的涡流磁场对编码梯度磁场均匀性的影响。使用 DKE (<http://nitrc.org/projects/dke/>) 软件构建各向异性分数 (FA) 图、平均扩散 (MD) 图及平均峰度 (MK) 图 (图 1~2)。使用 MRICron (<http://www.nitrc.org/projects/mricron/>) 软件进行测量, 由两名经验丰富的影像医师确定肿瘤的实质区 (肿瘤的强化区域)、瘤周水肿区 (距肿瘤强化边缘 10 mm 以内的区域) 以及对侧正常内囊后肢, 并在以上区域设置兴趣区 (ROI), 分别测得 DKI 各参数值, 每组数据重复测量 3 次, 取平均值, 并将所得参数值与对侧内囊后肢进行矫正处理, 得

到相对应的 FA 值、MD 值、MK 值, 矫正的 DKI 各参数值 = 兴趣区 DKI 各参数实际测量值 / 对侧内囊后肢相对应 DKI 参数值, 以此减少个体差异及种族差异造成的影响。

4. 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析, 结果以均数±标准差表示, 两组间数值的比较采用独立样本 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。有统计学意义的参数绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线并评价其诊断价值。

结果

HGG 组与 SBM 组实质区经矫正处理的 FA 值、MD 值、MK 值测量结果见表 1。经统计学分析, 两组实质区所测参数值差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 HGG 组与 SBM 组实质区 DKI 参数值比较

组别	HGG 组	SBM 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
FA 值	0.432±0.130	0.383±0.120	1.085	0.286
MD 值	1.465±0.402	1.647±0.332	-1.380	0.178
MK 值	0.652±0.188	0.717±0.176	-1.020	0.316

HGG 组与 SBM 组瘤周区经矫正处理的 FA 值、MD 值、MK 值测量结果见表 2。经统计学分析, HGG 瘤周区经矫正处理后的 MD 值较 SBM 小 ($P = 0.016$, $P < 0.05$), 瘤周区的 FA 值较 SBM 大 ($P = 0.032$), MK

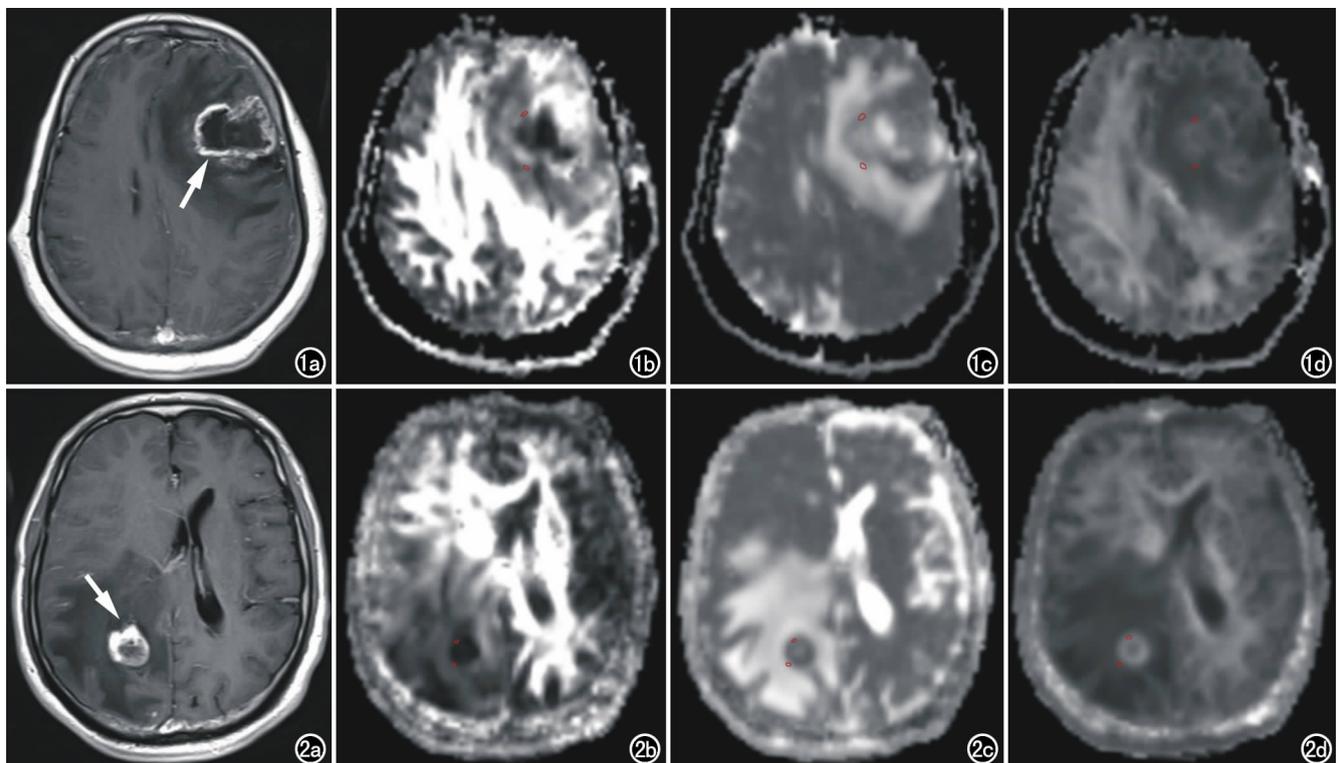


图 1 女, 58 岁, 星形细胞瘤 IV 级。a) MR 增强扫描显示左侧额叶不规则环状强化 (箭); b) FA 图; c) MD 图; d) MK 图。(红圈分别代表实质区 ROI 和瘤周区 ROI) 图 2 男, 62 岁, 肺癌单发脑转移瘤。a) MR 增强扫描显示右侧顶叶不规则环状强化 (箭); b) FA 图; c) MD 图; d) MK 图。(红圈分别代表实质区 ROI 和瘤周区 ROI)

表2 HGG组与SBM组瘤周区DKI参数值比较

组别	HGG组	SBM组	t值	P值
FA值	0.176±0.047	0.142±0.037	2.247	0.032
MD值	1.766±0.326	2.024±0.221	-2.557	0.016
MK值	0.565±0.083	0.460±0.057	4.040	0.000

值较SBM大($P=0.000, P<0.05$), 差异均有统计学意义。

ROC曲线分析结果见表3及图3, 瘤周区的MK值在鉴别两种肿瘤时敏感度和特异度较FA、MD更高, 且其曲线下面积(area under curve, AUC)最大, 为0.865。

表3 HGG与SBM瘤周区DKI参数值ROC曲线分析结果

指标	AUC	临界值	敏感度(%)	特异度(%)
FA	0.722	0.161	68.4	71.4
MD	0.756	1.910	73.7	71.4
MK	0.865	0.516	84.2	85.7

讨论

胶质瘤是颅内最常见的恶性肿瘤, 在2016年最新的中枢神经系统肿瘤分类标准中, 分子参量首次列进胶质瘤的诊断标准, WHO分级依然分为I~IV级^[5], 其中WHO III~IV级由于分化程度低被称为高级别胶质瘤。转移瘤同胶质瘤一样, 也为颅内常见的恶性肿瘤。在常规MR上高级别胶质瘤与单发脑转移瘤均可以表现出占位、出血、坏死、环形强化等特点。有研究报道利用两种肿瘤的大小、形态以及瘤周水肿区的特点对两者进行鉴别^[6], 但这些往往依靠诊断医师的主观判断并缺乏相应的特异性, 因此常规MRI扫描对HGG和SBM的鉴别尚存在困难。此外, 这两种肿

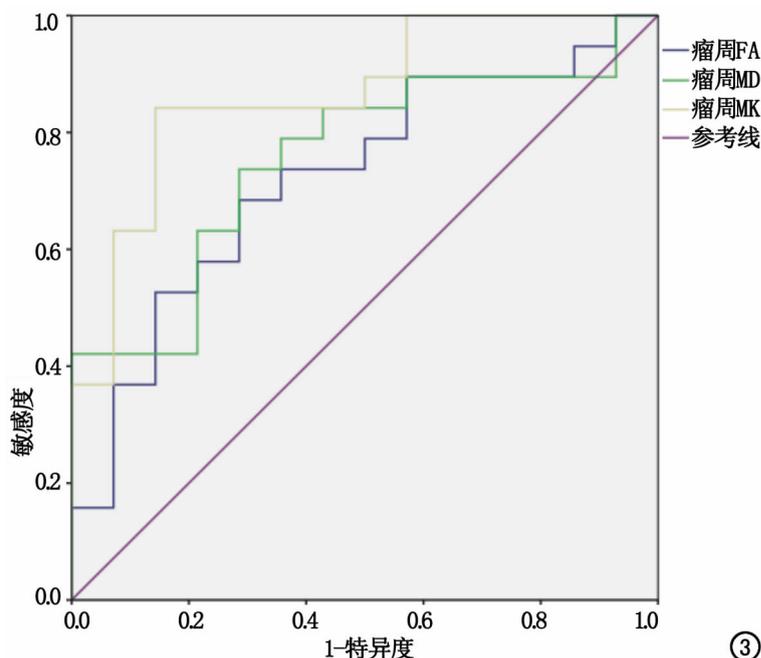


图3 瘤周FA、MD、MK的ROC曲线。

瘤的临床处理方式有着一定的差别, 误诊或者延误治疗将会对患者的预后造成很大的影响^[7], 因此明确诊断对临床合理治疗起着至关重要的作用。

DTI技术被应用于HGG与转移瘤鉴别的研究, 其原理假定的是生物组织内水分子扩散呈高斯分布, 即水分子在无限的环境下自由的扩散^[8]。而在实际的生物组织中由于细胞屏障, 各类型的细胞、细胞膜和组织的生化特性, 导致生物环境的复杂性, 水分子运动位移概率分布偏离了正态分布^[9], 因此, DTI技术的应用有一定的局限性。DKI是在DTI技术基础上发展起来的一种新的功能磁共振成像技术, 采用非高斯分布的模型^[3], 通过四阶三维完全对称张量来描述组织中水扩散的过程^[8], 对水分子扩散不均一性相当敏感^[10], 这种理论更符合水分子扩散的实际运动。而且, DKI技术除了能提供常规DTI参数包括扩散各向异性(FA)值、平均扩散系数(MD)值外, 还能提供平均扩散峰度(MK)值, 而这种峰度参数对大脑灰质微结构的变化比扩散参数更为敏感^[11]。

DKI的扩散参数MD值是扩散梯度场上体素内水分子扩散程度的平均值, 反映整体的扩散情况, 受细胞密度、细胞外间隙含水量、肿瘤对脑组织造成的细胞结构改变等多种因素的影响^[12], 有研究^[13]证明MD值的大小与肿瘤细胞密度呈负相关。本研究结果显示HGG实质区经矫正处理后的MD值低于SBM, 但两组数值差异无统计学意义。这表明两种肿瘤都为高度恶性肿瘤, 实质区肿瘤细胞核浆比大, 细胞成团聚集, 其癌巢内正常的神经元结构均遭到破坏, 细胞外间隙增大及水分子扩散受限增加, 实质区的MD值较正常组织均相应减低, 但这两种肿瘤间的差异不足以在MD参数上显现出来。而瘤周水肿区的结果显示HGG的MD值较SBM小, 差异具有统计学意义。这是由于两种肿瘤生物学行为所决定的, 两者虽同为恶性程度很高的肿瘤, 但生长方式不完全相同。HGG瘤周水肿区不仅仅有占位引起的血管源性水肿, 还存在着大量的肿瘤细胞^[14], 细胞增殖旺盛致细胞密度增加, 因此也就限制了游离水分子的扩散能力。而SBM为脑外恶性肿瘤血行转移到脑实质内, 常为膨胀性生长, 肿瘤实质压迫周围脑组织以及各种促肿瘤因子的作用形成瘤周水肿, 这种水肿常被认为单纯的血管源性水肿^[15-16], 相比于HGG的瘤周区没有肿瘤细胞的浸润, 水分子更容易扩散, 扩散受限程度因此减低, 其瘤周水肿区的MD值高于高级别胶质瘤。

DKI的另一扩散参数FA值代表水分子扩散的各向异性成分与整个扩散张量的比值, 反

映水分子在扩散主向量轴上的运动强度,其大小与白质纤维的顺序性及完整性呈正相关。本研究显示 HGG 实质区经矫正处理后的 FA 值高于 SBM, 差异无统计学意义,其测量结果与刘兆玉等^[17]的研究结果相符。这表明两种肿瘤实质区的纤维束均遭到不同程度的破坏,各向异性均减低,但二者差异不明显。不过 wang 等^[18]的研究发现胶质母细胞瘤瘤体的 FA 值明显高于转移瘤,原因是胶质母细胞瘤可以产生特异性的细胞外基质,促进肿瘤细胞的吸附和迁移,增加了瘤体的 FA 值,故仍需增加样本量来进一步验证。而瘤周区的 FA 值 HGG 较 SBM 大,差异具有统计学意义。这主要是因为 HGG 瘤周区内肿瘤细胞沿着纤维束及血管周围间隙生长,肿瘤细胞的存在使细胞外间隙相应减小,但水分子沿神经纤维方向上的扩散趋势因此增加,FA 值相应增加。而 SBM 瘤周水肿区为单纯的血管源性水肿,其内的轴突间隙有自由水的浸润,使单位体素内的自由水增多,轴突数量减少,沿神经纤维方向上水分子扩散减低,FA 值降低。但瘤周区 FA 值对两种肿瘤的鉴别价值还存在很大争议,原因是瘤周水肿区影响 FA 值的因素众多,尚不能证明何者起主导作用,因此还需做 FA 值与肿瘤浸润的相关性研究。

DKI 的峰度参数 MK 值反映的是所有梯度方向上的扩散峰度平均值,它被认为是一个复杂的微观指标,其大小与组织结构的复杂程度呈正相关。MK 值越大,说明其所对应的组织结构就越复杂,其中非正态分布的水分子扩散受限程度也越高。本研究显示实质区峰度参数 MK 值 HGG 较 SBM 小,差异无统计学意义。其结果表明两种恶性肿瘤实质区都易发生出血坏死,细胞核的多形性明显,肿瘤细胞及间质中血管增殖旺盛,组织结构都很复杂,MK 参数尚不足以区分两种肿瘤实质的复杂程度。而瘤周区的 MK 值 HGG 较 SBM 大,差异具有统计学意义。这主要是因为单发脑转移瘤的瘤周水肿区仅为单纯的血管源性水肿,而 HGG 瘤周水肿除了血管源性水肿以外,还有肿瘤细胞的浸润,正是由于肿瘤细胞的生物学行为,细胞异型性大,细胞密度高等因素,导致 HGG 瘤周区组织结构更趋于复杂,MK 值相应增大。

ROC 曲线分析显示瘤周水肿区经矫正处理后的 FA 值、MD 值和 MK 值皆具有诊断意义,对鉴别 HGG 和 SBM 都有很好的诊断价值。此外,瘤周区的 MK 值在鉴别两种肿瘤时敏感性、特异性较 FA、MD 更高,且其曲线下面积最大(0.865),相较于扩散参数诊断意义更大。

本研究尚存在一些不足之处:第一,由于没有严格地限制单发转移瘤原发病灶的组织类型,而其原发肿

瘤自身组织的差异性很大,这就可能会对影像学表现及所测参数值产生影响,故提示在今后的研究中需要做更细致的分型;第二,本研究搜集的总体病例数相对较少,兴趣区的划定没有明确的标准,也可能会导致所测得的具体数值上出现偏差,绘制出的 ROC 曲线所得的各参数临界值的精确度不够,有待今后进一步扩大样本量来进行验证;第三,由于本研究的病理结果早于 2016 年 WHO CNS 肿瘤分类标准的发布时间,故本研究的病理结果仍然依据的为 2007 年 WHO CNS 肿瘤分类标准,因此需在今后的研究中参照最新的病理标准。

综上所述,HGG 与 SBM 瘤周水肿区的 FA 值、MD 值及 MK 值差异明显,均有助于两者的鉴别,并以 MK 参数的诊断效能最高。DKI 作为一种新兴的功能磁共振技术,相比于传统的 MRI 技术能更好地显示出两种肿瘤微观结构的差别,这对于两种肿瘤的鉴别诊断很有帮助,因而有着广阔的临床应用前景。

参考文献:

- [1] Blasel S, Jurcoane A, Franz K, et al. Elevated peritumoural rCBV values as a mean to differentiate metastases from high-grade gliomas[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010, 152(11): 1893-1899.
- [2] Patchell RA. The management of brain metastases[J]. *Cancer Treat Rev*, 2003, 29(6): 533-540.
- [3] Raab P, Hattingen E, Franz K, et al. Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences[J]. *Radiology*, 2010, 254(3): 876-881.
- [4] Jensen JH, Helpern JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis[J]. *NMR Biomed*, 2010, 23(7): 698-710.
- [5] 苏昌亮, 李丽, 陈小伟, 等. 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类总结[J]. *放射学实践*, 2016, 31(7): 570-579.
- [6] 罗海营, 黄巍, 刘红军, 等. MR 边界征及皮质征用于鉴别脑单发转移瘤与高级别星形细胞肿瘤[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(2): 250-253.
- [7] Yang G, Jones TL, Barrick TR, et al. Discrimination between glioblastoma multiforme and solitary metastasis using morphological features derived from the p:q tensor decomposition of diffusion tensor imaging[J]. *NMR Biomed*, 2014, 27(9): 1103-1111.
- [8] Wu EX, Cheung MM. MR diffusion kurtosis imaging for neural tissue characterization[J]. *NMR Biomed*, 2010, 23(7): 836-848.
- [9] 曾丁巳, 肖新兰. 扩散峰度成像(DKI)在中枢神经系统的应用[J]. *临床放射学杂志*, 2011, (9): 1400-1402.
- [10] Lazar M, Jensen JH, Xuan L, et al. Estimation of the orientation distribution function from diffusional kurtosis imaging[J]. *Magn Reson Med*, 2008, 60(4): 774-781.
- [11] Steven AJ, Zhuo J, Melhem ER. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain[J]. *AJR*, 2014, 202(1): W26-W33.
- [12] 魏弢, 尹化斌, 孟凡华, 等. 瘤周水肿区 DTI 在高级别胶质瘤与转移瘤鉴别诊断中的应用[J]. *医学影像学杂志*, 2015, (10): 1713-1716.

- [13] Kinoshita M, Hashimoto N, Goto T, et al. Fractional anisotropy and tumor cell density of the tumor core show positive correlation in diffusion tensor magnetic resonance imaging of malignant brain tumors[J]. Neuroimage, 2008, 43(1): 29-35.
- [14] Tan Y, Wang XC, Zhang H, et al. Differentiation of high-grade astrocytomas from solitary-brain-metastases: comparing diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging[J]. Eur J Radiol, 2015, 84(12): 2618-2624.
- [15] Sternberg EJ, Lipton ML, Burns J. Utility of diffusion tensor imaging in evaluation of the peritumoral region in patients with primary and metastatic brain tumors[J]. AJNR, 2014, 35(3): 439-444.
- [16] Han C, Huang S, Guo J, et al. Use of a high b-value for diffusion weighted imaging of peritumoral regions to differentiate high-grade gliomas and solitary metastases[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 42(1): 80-86.
- [17] 刘兆玉, 孙博, 范国光, 等. 弥散张量成像鉴别高级别胶质瘤与单发转移瘤的价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2008, 16(4): 255-258.
- [18] Wang S, Kim SJ, Poptani H, et al. Diagnostic utility of diffusion tensor imaging in differentiating glioblastomas from brain metastases[J]. AJNR, 2014, 35(5): 928-934.

(收稿日期: 2016-05-28)

《放射学实践》杂志微信公众平台开通啦!

2015年6月,《放射学实践》杂志入选北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。这是继1999, 2008年之后的第3次入选临床医学/特种医学类核心期刊。

《放射学实践》杂志微信公众平台立足于准确地传递医学影像领域的最新信息,为关注医学影像领域的广大人士服务,也欢迎大家通过微信平台,以文字、图片、音频和视频等形式与我们互动,分享交流最新的医学影像资讯。您还可以通过微信平台免费阅读及搜索本刊所有发表过的论文,投稿作者可以查询稿件状态等。

您可以通过以下方式关注《放射学实践》杂志微信公众平台:

1. 打开微信,通过“添加朋友”,在搜索栏里直接输入“放射学实践”进行搜索。
2. 或者在“查找微信公众号”栏里,输入“放射学实践”,即可找到微信公众号,点击“关注”,添加到通讯录。
3. 打开微信,点击“扫一扫”,将手机镜头对准下面的二维码,扫出后点击关注即可。



期待您的加入!