

DCE-MRI 对原发性骨肉瘤恶性程度的评估价值

李莹, 任翠萍, 张岚, 程敬亮

【摘要】 目的:探讨动态增强曲线类型及动态增强参数对原发性骨肉瘤恶性程度评判的临床价值。方法:对 51 例经病理证实的骨肉瘤患者行动态增强 MR 扫描,采用 Mean Curve 分析软件得到时间-信号强度曲线(TIC)、早期动态增强的斜率值(Slope)和边缘-中心向心强化程度比值(Rim-center)。使用多个独立样本的非参数检验比较高、低度恶性骨肉瘤的 TIC 类型分布;采用两个独立样本秩和检验比较高、低度恶性骨肉瘤的动态增强参数;采用多个独立样本非参数检验比较不同曲线类型的骨肉瘤的动态增强参数。结果:高、低度恶性骨肉瘤的 TIC 类型的分布差异具有统计学意义($\chi^2=22.364, P=0.000$)。高度恶性骨肉瘤的 Slope 值和 Rim-center 值均高于低度恶性骨肉瘤,差异有统计学意义($Z=-5.159, P=0.000; Z=-5.284, P=0.000$)。I 型、II 型、III 型 TIC 曲线的 Slope 值和 Rim-center 值逐渐减小,差异有统计学意义($\chi^2=24.453, P=0.000; \chi^2=25.246, P=0.000$)。结论:TIC 类型、动态增强参数值可评价原发性骨肉瘤的恶性程度。

【关键词】 骨肉瘤; 磁共振成像; 诊断

【中图分类号】 R445.2; R738.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)11-1191-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.11.020

The value of dynamic contrast-enhanced MRI in evaluating the degree of malignancy of osteosarcoma LI Ying, REN Cui-ping, ZHANG Lan, et al. Department of MR, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to explore the clinical value of time-signal intensity curve (TIC) types and parameters of dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) in evaluating the degree of malignancy of osteosarcoma. **Methods:** 51 patients with osteosarcoma confirmed by pathology were examined by DCE-MRI scan. TIC type, slope and rim-center were obtained by mean curve software. TIC types was analyzed by rank sum test of a number of independent samples; two independent samples rank sum was used to analyze DCE-MRI parameters of low-grade and high-grade osteosarcoma; the DCE-MRI parameters of three different curve types were compared by use of rank sum test of a number of independent samples. The P value < 0.05 was considered significant. **Results:** The χ^2 value of TIC type between high-grade and low-grade osteosarcoma was 22.364, with $P=0.000$ ($P<0.05$), which was significantly different. Both slope and rim-center values of highly malignant osteosarcoma were higher than those of the low-grade ones. The Z and P value of slope and rim-center values between the high-grade and low-grade malignant osteosarcoma were $-5.159, -5.284$ and $0.000, 0.000$ ($P<0.05$), indicating a significant statistical difference. The slope and rim-center values of TIC type I, II, and III decreased, the χ^2 value and P value of slope and rim-center value of different TIC types were 24.453, 25.246 and $0.000, 0.000$ ($P<0.05$), which indicated significant statistical difference. **Conclusion:** TIC types and DCE-MRI parameters can evaluate the degree of malignancy of osteosarcoma.

【Key words】 Osteosarcoma; Magnetic resonance imaging; Diagnosis

骨肉瘤是儿童和青少年最常见的骨原发性恶性肿瘤,好发于四肢长骨,起病时多无典型的临床症状。不同病理类型的骨肉瘤恶性程度不同^[1],肿瘤对周围组织的侵犯及病变血供的丰富程度也不一样,直接决定了患者的治疗方案及预后^[2]。近年来应用动态增强(dynamic contrast-enhanced, DCE) MRI 鉴别良恶性骨肿瘤及软组织肿瘤的报道较多,结论也不尽相同,而且其在临床中的应用也逐渐被国内外放射科医师及骨

科医师所重视。本研究旨在探讨 DCE-MRI 的时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC)类型及动态增强参数对判定原发性骨肉瘤恶性程度的临床价值。

材料与方法

1. 临床资料

骨肉瘤患者 51 例,女 19 例,男 32 例,年龄 7~72 岁,中位年龄 18 岁。最常见首发症状是疼痛,43 例伴有不同程度的疼痛。所有病例行 DCE-MRI 检查前均未行放疗、化疗、手术或病理穿刺等可能造成影像干扰的诊疗措施,两周内经活检或手术病理证实。参照

作者单位:450052 郑州,郑州大学第一附属医院磁共振科(李莹、任翠萍、程敬亮);450000 郑州,河南中医药大学第一附属医院磁共振科(张岚)

作者简介:李莹(1985-),女,河南鹤壁人,硕士,主治医师,主要从事中枢神经系统和骨肌系统的磁共振诊断工作。

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2015ZY02014)

2013 年 WHO 骨肿瘤分类标准,将所有患者分为高度恶性组 36 例(骨肉母细胞型骨肉瘤 10 例、软骨母细胞型骨肉瘤 9 例、纤维母细胞型骨肉瘤 12 例、表面高度恶性骨肉瘤 1 例、小细胞恶性骨肉瘤 4 例)和低度恶性组 15 例(髓内高分化骨肉瘤 9 例、皮质旁骨肉瘤 5 例、骨膜骨肉瘤 1 例)。本研究经伦理委员会批准进行,患者本人或患儿家属均签署知情同意书。

2. 检查方法

采用 Siemens Magnetom Trio Tim 3.0T 超导 MR 扫描仪,扫描序列包括冠状面 T₁WI (TR 500 ms, TE 20 ms)、T₂WI (TR 4200 ms, TE 100 ms)、脂肪抑制 T₂WI 和横轴面脂肪抑制 T₂WI (TR 4200 ms, TE 100 ms),必要时加扫矢状面脂肪抑制 T₂WI (TR 4000 ms, TE 100 ms),视野 360 mm × 380 mm,层厚 4 mm,层数根据病变大小而定,以病变为中心。

DCE-MRI:采用横轴面 T₁WI 三维快速小角度激发梯度回波(FLASH-3D)加脂肪抑制(TR 3.9 ms, TE 1.3 ms, 翻转角 15°)序列,层厚、层数及 FOV 随病灶的大小而定。首先扫描 1 期蒙片,第 2 期扫描的同时注入对比剂,共计扫描 18 期。采用 Medrad 高压注射器注射对比剂,剂量 0.1 mmol/kg,注射流率 2.0 mL/s,而后注射 20 mL 生理盐水冲管。动态扫描时间 265~386 s。

3. 图像后处理

由 3 名具有 5 年以上工作经验的 MRI 诊断医师在不知道患者临床资料和病理结果的情况下独立对图像进行分析、测量,意见不一致时协商达成一致。

采用后处理工作站的 Mean Curve 软件绘制 TIC,ROI 选取增强早期病变强化最显著的实质区(红色线)、邻近正常组织如骨髓及软组织(绿色线和蓝色线)、同层面动脉血管(黄色线)作为参照,纵坐标为信号强度,横坐标为扫描时间,得到 TIC 的同时还可获得 Slope 序列和包含不同时间点的信号强度值的表格。根据齐滋华^[3]的 TIC 分型方法:I 型为快速上升下降型;II 型为快速上升平台型;III 型为缓慢上升型;IV 型为平坦型。选择 ROI 的原则:结合 MR 平扫及增强图像,选取病变均匀、增强早期强化最显著的实质区域,面积 30~40 mm²,避开钙化、出血、坏死囊变等区域。

早期动态增强的斜率值(Slope):在生成的 Slope 序列上选择 TIC 上升最陡直的区域,多个病灶层面分别进行多次测量获得平均值。

边缘-中心向心强化程度比值(Rrim-center)根据公式 $Rrim-center = (SIrim - SIcenter) / (SIrim + SIcenter)$ 计算,其中 SIrim 代表注入对比剂前后病灶边缘的信号强度差,SIcenter 代表对比剂注入前后病灶

中心的信号强度差。

4. 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,Slope 值和 Rrim-center 值不满足正态分布,采用四分位数间距表示。采用多个独立样本的非参数检验分析 TIC 类型分布;采用两个独立样本秩和检验分析不同恶性程度骨肉瘤的动态增强参数;采用多个独立样本非参数检验比较不同曲线类型的骨肉瘤的动态增强参数。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 高、低度恶性骨肉瘤的 TIC 类型分布

51 例患者中,高度恶性骨肉瘤 36 例,其中 I 型曲线(图 1)23 例、II 型曲线 13 例(图 2);低度恶性骨肉瘤 15 例,I 型、II 型(图 3)、III 型(图 4)曲线分别为 2 例、6 例、7 例,II 型曲线在高、低度恶性骨肉瘤有重叠,TIC 类型在高、低度恶性肿瘤中的分布差异有统计学意义($\chi^2 = 22.364, P = 0.000$)。TIC 取 I 型曲线为高度恶性诊断标准,诊断高度恶性骨肉瘤的敏感度为 63.9%,特异度为 86.7%,阳性预测值为 92%,阴性预测值为 50%。TIC 取 III 型曲线为低度恶性诊断标准,诊断低度恶性骨肉瘤的敏感度为 46.7%,特异度为 100%,阳性预测值为 100%,阴性预测值为 81.8%。

表 1 51 例不同恶性程度的骨肉瘤 TIC 类型分布

组别	TIC 类型			合计
	I 型	II 型	III 型	
高度恶性	23	13	0	36
低度恶性	2	6	7	15
合计	25	19	7	51

2. 高、低度恶性骨肉瘤的动态增强参数的比较

采用非参数检验的两个独立样本的秩和检验对高、低度恶性组的动态增强参数进行分析发现,高、低度恶性骨肉瘤的动态增强参数值 Slope 和 Rrim-center 差异均有统计学意义($Z = -5.159, P = 0.000; Z = -5.284, P = 0.000$)。

表 2 51 例骨肉瘤的动态增强参数的比较

参数	低度恶性	高度恶性	Z 值	P 值
Slope(‰/s) (P ₂₅ ~P ₇₅)	8.44, 21.00	28.85, 58.87	-5.159	0.000
Rrim-center (P ₂₅ ~P ₇₅)	0.287, 0.385	0.555, 0.809	-5.284	0.000

3. 不同 TIC 类型的骨肉瘤的动态增强参数的比较

采用多个独立样本的非参数检验对动态增强参数进行分析,可得不同曲线类型的 Slope 值的 χ^2 值 = 24.453, $P = 0.000 (P < 0.05)$; Rrim-center 的 χ^2 值 = 25.246, $P = 0.000 (P < 0.05)$,可知不同 TIC 类型的骨肉瘤的动态增强参数值之间的差异有统计学意义。

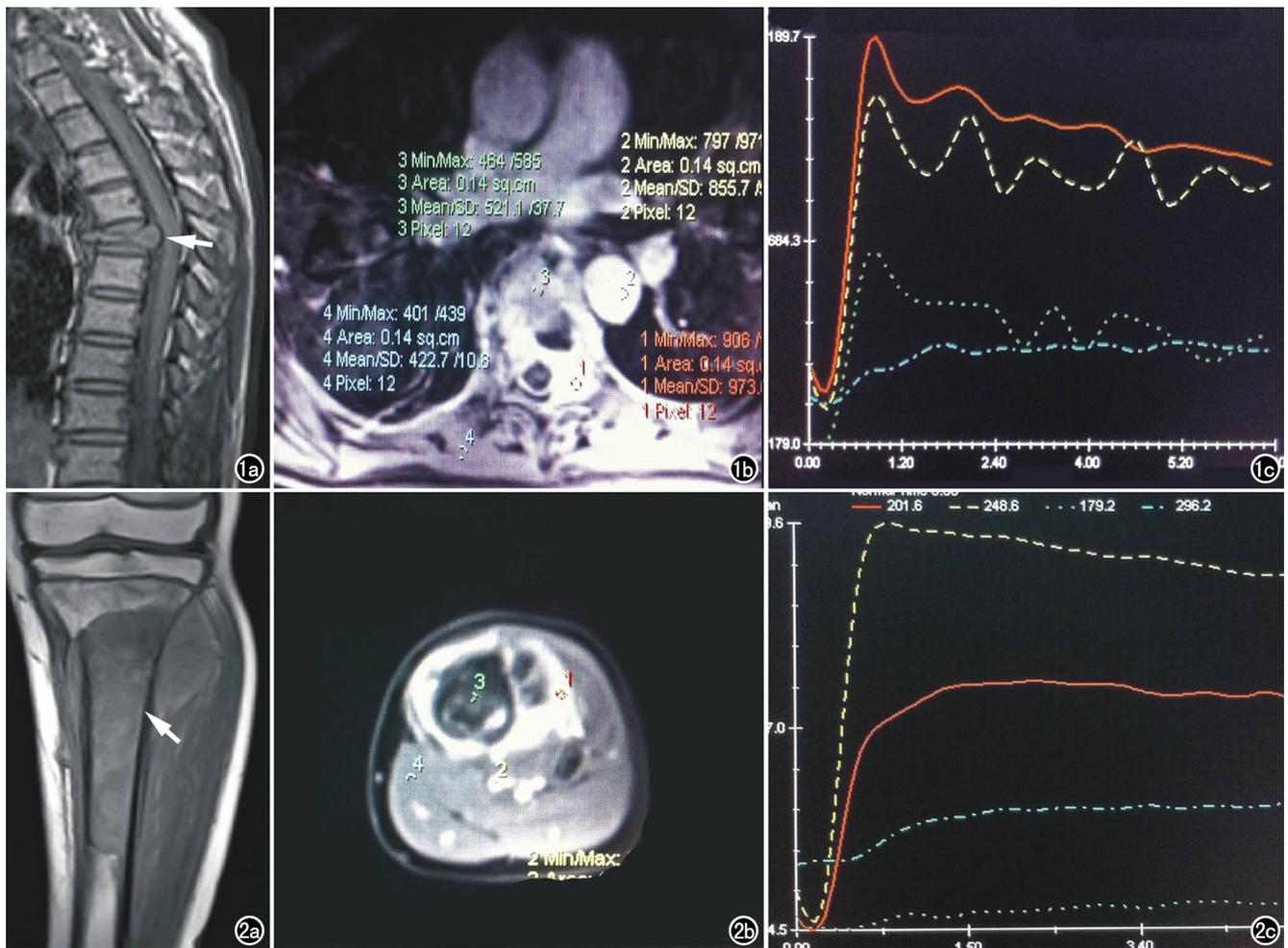


图 1 女, 31 岁, 纤维母细胞型骨肉瘤(高度恶性)。a) 矢状面 T_1 WI 见胸 6 椎体明显压缩变扁(箭), 前后径明显增宽, 且向后压迫硬膜囊; b) TIC 选点图, “1”点(红色)为病灶实性部分强化最明显的边缘区域; c) 病灶实性部分动态增强曲线呈快速上升下降型(TIC I 型)。图 2 男, 13 岁, 小细胞型骨肉瘤(高度恶性)。a) 冠状面 T_1 WI 示左侧胫骨中上段大片混杂低信号(箭), 周围见软组织肿块, 边界尚清; b) TIC 选点图, “1”点(红色)为软组织肿块强化最明显的边缘区域; c) 病灶实性部分动态增强曲线呈快速上升平台型(TIC II 型)。

表 3 51 例骨肉瘤不同 TIC 类型的动态增强参数的比较

参数	I 型	II 型	III 型	χ^2 值	P 值
Slope(%/s) ($P_{25} \sim P_{75}$)	28.90, 62.30	19.40, 34.40	5.92, 10.74	24.453	0.000
Rrim-center ($P_{25} \sim P_{75}$)	0.579, 0.851	0.377, 0.611	0.135, 0.385	25.246	0.000

讨论

MRI-DCE 成像技术反映的是肿瘤组织的血流动力学特点, 同时定量反映肿瘤的强化效果, 从而反映出肿瘤的血流灌注情况及血管化程度^[4]。肿瘤的恶性程度的高低与肿瘤组织内部异常增殖的血管网的形态和功能以及患骨本身的血液循环状况相关。恶性肿瘤生长迅速, 增生活跃的肿瘤内部可见丰富的血管结构, 而其形成的血管壁多较薄, 且缺乏平滑肌组织, 血管化程度高而血管成熟度低, 因此肿瘤恶性程度越高, 组织的血流量、血液灌注量和渗透性也越高。

1. TIC

TIC 是肿瘤内部的毛细血管密度、血管通透性、血流灌注量等多种因素的综合反映。动态增强过程中对比剂快速洗脱的病理生理学基础是血管内皮细胞间隙大、基底膜不完整造成血管渗透性的增加, 因此骨肉瘤恶性程度越高, 血管通透性越高且细胞间隙越大, 越容易形成 TIC I 型曲线。丁庆国等^[5]通过对 34 例肌骨病变的 DCE-MRI 研究, 认为 TIC 曲线类型对于肿块良恶性的鉴别诊断有重要价值。张晶等^[6]通过对 93 例肌骨系统肿瘤的 DCE-MRI 研究, 结果显示 TIC 类型在良恶性肿瘤中的分布差异具有统计学意义。李彩霞等^[7]对 61 例肌骨系统肿瘤及肿瘤样病变行 DCE-MRI 研究, 结果显示, I 型曲线只见于恶性病变, II 型与 III 型曲线在良、恶性病变之间有明显重叠, IV 型 TIC 曲线仅见于良性病变, 良、恶性骨肿瘤及肿瘤样病变的 TIC 类型分布有显著差异。郎宁等^[8]通过对 66 例脊柱良恶性病变行 DCE 研究, 结果显示 I 型、III 型、IV 型

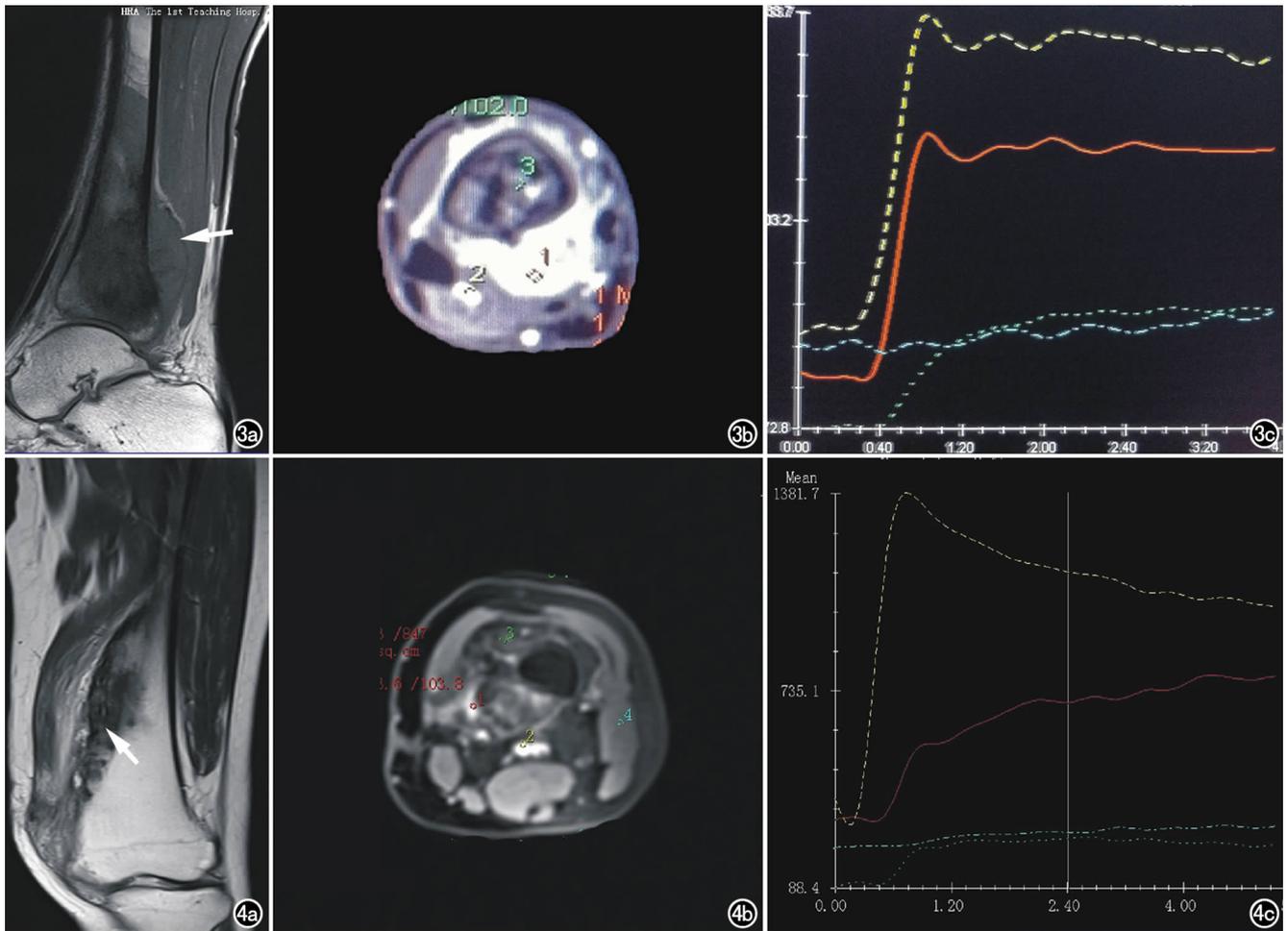


图 3 男, 20 岁, 低级别中心型骨肉瘤(低度恶性)。a) 矢状面 T_1 WI 示右侧胫骨下段骨质破坏, 病灶周围缘形成软组织肿块(箭); b) TIC 选点图, “1”点(红色)为病灶软组织肿块强化最明显的边缘区域; c) 病灶实性部分动态增强曲线呈快速上升平台型。图 4 女, 20 岁, 骨旁骨肉瘤(低度恶性)。a) 冠状面 T_1 WI 示左股骨远端内侧皮质旁见大片状、边界清晰的低信号, 内部信号不均匀(箭); b) TIC 选点图, “1”点(红色)为病灶实性部分强化最明显的边缘区域; c) 动态增强曲线呈缓慢上升型。

曲线对良恶性病变有较高鉴别价值; I 型曲线多为恶性病变, III 型、IV 型曲线多为良性病变, 而良恶性病变均可表现为 II 型曲线。既往的研究多为 DCE-MRI 鉴别肌骨系统肿瘤的良恶性, 而本组 51 例患者均为恶性骨肉瘤, 通过研究结果显示高、低度恶性骨肉瘤的 TIC 类型分布有显著差异, II 型曲线可见明显重叠。TIC I 型诊断高度恶性骨肉瘤的敏感度为 63.9%, 特异度为 86.7%, 阳性预测值为 92%, 阴性预测值为 50%。TIC III 型诊断低度恶性骨肉瘤的敏感度为 46.7%, 特异度为 100%, 阳性预测值为 100%, 阴性预测值为 81.8%。本组研究对象均为恶性骨肉瘤, 因此 TIC 类型中无 IV 型曲线; 骨肉瘤恶性程度越高, 病灶的血流灌注更易呈快进快出表现, 即 TIC 呈 I 型, 而一些恶性程度较低的骨肉瘤表现为 TIC III 型, 这与既往的研究结果都是一致的。

2. Slope 值

Slope 值是 TIC 早期最陡峭上升段的斜率, 是一个定量指标, 反映的是肿瘤的血管化程度和血流灌注

情况。动态增强早期肿瘤组织内对比剂的量决定了其在肿瘤内的浓度变化, 因而 TIC 的早期强化率反应的是肿瘤的血供情况及内部新生肿瘤血管的分布^[9]。动态增强早期对比剂在血管内外浓度差最大, 肿瘤血管进行性充盈, TIC 早期呈陡直上升, 可表现与病变同层面动脉血管的 TIC 曲线相仿; 且肿瘤组织血管化程度越高, 血流灌注越高, 则陡直上升的趋势越明显。本组病例中高度恶性骨肉瘤的 Slope 值明显高于低度恶性骨肉瘤, 且高低度恶性组之间差异具有统计学意义。李彩霞等^[7]通过对 61 例骨肌病变研究后认为良恶性病变的 Slope 值存在较大范围的重叠, 不能单独用于良恶性肿瘤的判断; 而本组病例中高低度恶性骨肉瘤的 Slope 值之间差异具有统计学意义, 可能与低度恶性骨肉瘤内成骨较多、血管化程度较低有关。朗宁等^[8]研究认为恶性肿瘤达峰时间明显比良性病变快, 最大上升线性斜率大, 对良恶性病变的鉴别有重要价值, 与本组研究结果一致。

3. Rim-center 值

Rrim-center 值是衡量肿瘤血流动力学情况的另一个定量分析指标。肿瘤边缘在血管内皮生长因子的作用下见新生血管生成,因此为肿瘤血管丰富、生长活跃的区域;由于肿瘤血管通透性高且缺乏平滑肌细胞,再加上缺乏有效的淋巴回流系统和血管外压较高,因而肿瘤内部流体静压和间质内压升高,可致肿瘤内部血流灌注较低^[10]。综上可知,骨肉瘤边缘和中心的新生血管的密度及灌注量分布差异明显。骨肉瘤恶性程度越高,肿瘤边缘的新生血管越丰富,而肿瘤中心更易出现囊变、坏死区,则肿瘤边缘与中心的血流灌注差越大,即 Rrim-center 值越大。本组骨肉瘤患者,高度恶性骨肉瘤的 Rrim-center 值高于低度恶性骨肉瘤,差异有统计学意义。丁庆国等^[5]认为肌骨肿块边缘、中央区的 TIC 类型不一致,即肿块边缘和中心的血管化程度、间质压力的不同及组织成分存在差异,与本组的研究结果在原理上是一致的。李彩霞等^[7]通过研究 61 例骨肌肿瘤结果显示恶性骨肿瘤 Rrim-center 值高于良性组,且良恶性骨肌病变之间动态增强参数差异有统计学意义,与本文研究结果一致。

本研究存在一定的局限性:①病例样本量不够大,而且低度恶性骨肉瘤的例数相对较少,因此在做统计学分析时可能存在一定的误差。②本组骨肉瘤病理类型较多且特点各不一样,也不能保证病理取材的部位与 DCE-MRI 观察的部位一致,因此无法将病理与影像一一对应。本研究结果显示,TIC I 型曲线支持高度恶性骨肉瘤,而 TIC III 型曲线提示低度恶性骨肉

瘤,Slope 值和 Rrim-center 值可用来评价骨肉瘤的恶性程度。

参考文献:

- [1] 周寨文,张延伟,韩伟强,等.不同病理类型骨肉瘤的影像学表现初探[J].放射学实践,2013,28(11):1160-1163.
- [2] 朱忠胜,张春林.骨肉瘤保肢与截肢[J].国际骨科学杂志,2012,33(2):124-125.
- [3] 齐滋华.3T 磁共振功能成像对肌骨肿瘤中的应用研究[D].山东:山东大学,2006.
- [4] Bajpai J, Gamnagatti S, Kumar R, et al. Role of MRI in osteosarcoma for evaluation and prediction of chemotherapy response: correlation with histological necrosis[J]. Pediatric Radiology, 2011, 41(4):441-450.
- [5] 丁庆国,胡春洪,郭亮,等.时间-信号强度曲线在肌骨系统肿块中的价值[J].放射学实践,2003,18(4):266-268.
- [6] 张晶,梁伟,李晓松,等.MR 动态增强扫描时间-信号强度曲线在骨骼肌肉系统肿瘤定性诊断中的价值[J].中华放射学杂志,2009,43(6):575-578.
- [7] 李彩霞,任仙,任翠萍,等.MR 动态增强鉴别良恶性骨肿瘤及肿瘤样病变的价值[J].临床放射学杂志,2011,24(11):1497-1500.
- [8] 朗宁,卢禹流,袁慧书.动态增强 MR 对脊柱良恶性病变的鉴别诊断价值[J].中国医学影像学杂志,2016,30(10):847-849, 851.
- [9] Zhang XM, Yu D, Zhang HL, et al. 3D dynamic contrast-enhanced MRI of rectal carcinoma at 3T: correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor markers of tumor angiogenesis[J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 27(6):1309-1316.
- [10] Perini R, Choe R, Yodh AG, et al. Non-invasive assessment of tumor neovasculature: techniques and clinical applications[J]. Cancer and Metastasis Rev, 2008, 27(4):615-630.

(收稿日期:2017-01-05)