

ADC 值在髓母细胞瘤周浸润及复发评估中的价值

张勇, 程敬亮, 董安珂, 卜春晓, 李颜良, 李娅

【摘要】 目的:探讨 ADC 值在髓母细胞瘤(MB)瘤周浸润及复发评估中的价值。**方法:**将具有手术病理证实、术前常规 MRI 平扫、增强和 DWI 检查,且术后至少 2 次 MRI 随访的 29 例 MB 患者,根据术后随访结果分为复发组与未复发组,将两组患者的肿瘤实质区、瘤周区最小 ADC 值,瘤周相对 ADC 值(瘤周区与对侧正常脑组织区最小 ADC 值的比值,即 rADC)进行统计学分析,同时绘制 ROC 曲线,评估 ADC 值预测肿瘤浸润及复发的诊断效能。**结果:**29 例 MB 患者中,复发组 15 例,未复发组 14 例。复发组的瘤周区最小 ADC 值 $[(0.558 \pm 0.053) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$ 小于未复发组 $[(0.637 \pm 0.043) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$,两者差异具有统计学意义($Z=3.295, P<0.05$);复发组的 rADC 值 (0.853 ± 0.065) 小于未复发组 (0.933 ± 0.073) ,两者差异具有统计学意义($Z=2.581, P<0.05$);瘤周区最小 ADC 值取 $0.606 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时,预测 MB 瘤周细胞浸润的诊断敏感度为 78.6%,特异性为 73.3%。**结论:**ADC 值对预测 MB 瘤周浸润及复发有辅助诊断价值。

【关键词】 表观扩散系数; 髓母细胞瘤; 瘤周浸润; 术后复发; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R739.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)02-0151-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.02.009

The values of ADC in evaluation of medulloblastoma peritumoral infiltration and recurrence ZHANG Yong, CHENG Jing-liang, DONG An-ke, et al. Department of Magnetic Resonance, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

【Abstract】 Objective: To explore the values of ADC in evaluation of medulloblastoma (MB) peritumoral infiltration and recurrence. **Methods:** 29 MB patients confirmed by pathology underwent conventional MRI, contrast-enhanced MRI and DWI of the brain preoperatively, and MRI examination was performed at least twice after surgery in our hospital. According to postoperative follow-up MRI, they were divided into recurrent and non-recurrent group. The minimum ADC value of the tumor solid area and peritumoral area, the relative ADC value (the ratio of minimum ADC value between peritumoral area and the contralateral normal area, rADC) of peritumoral area between two groups were statistically compared. Receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed to determine the optimal thresholds for predicting the diagnostic efficacy of tumor invasion and recurrence. **Results:** 15 of 29 patients were in the recurrent group and 14 of 29 patients were in the non-recurrent group. The minimum ADC was $0.558 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in recurrent group, and $0.637 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in non-recurrent group, with significantly statistical difference ($Z=3.295, P<0.05$). The rADC value of recurrent and non-recurrent group was $0.853 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $0.933 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ respectively, and the difference was statistically significant ($Z=2.581, P<0.05$). The minimum ADC value of peritumoral area had 78.6% sensitivity and 73.3% specificity for predicting the peritumoral infiltration of MB at the cutoff value of $0.606 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. **Conclusion:** The ADC value is helpful in predicting the peritumoral infiltration and recurrence of MB.

【Key words】 Apparent diffusion coefficient; Medulloblastoma; Peritumoral infiltration; Postoperative recurrence; Magnetic resonance imaging

作者单位: 450052 郑州, 郑州大学第一附属医院磁共振

科
作者简介: 张勇(1977—), 男, 河南焦作人, 博士, 副主任医师, 主要从事中枢神经系统影像学诊断工作。

通讯作者: 程敬亮, E-mail: cjr_chjl@vip.163.com

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(201602030)

髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)为胚胎源性肿瘤, 是儿童最常见的颅内高度恶性肿瘤之一, 好发于小脑蚓部, 成人(≥ 16 岁)较少见。MB 术后易局部复

发或沿脑脊液播散种植,患者术后联合放化疗的 5 年生存期为 43%~81%^[1-3],因此术前有效预测肿瘤情况并采取针对性的治疗方案将直接影响患者总体生存期。表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)可在体内定量评估病变组织的扩散情况,能反映肿瘤的组织学特性,已广泛应用于肿瘤周围浸润的相关研究^[4,5]。然而,目前国内对 MB 瘤周浸润的文献研究相对较少,本文通过回顾性分析 MB 瘤周 ADC 值与复发的关系,旨在为 MB 治疗决策的制定和预后评估提供影像学依据。

材料与方法

1. 一般资料

收集 2009 年 8 月—2016 年 12 月经我院手术病理证实、具有术前 MRI 资料且术后 MRI 随访至少 2 次的 29 例 MB 患者,其中男 20 例,女 9 例,男女比例 2.2:1;年龄 4~43 岁,平均(13.2±10.3)岁,4~10 岁为发病高峰期(16/29,占 55.2%),16 岁前发病 22 例(22/29,占 75.9%)。根据 MB 术后有无复发分为复发组与未复发组。肿瘤复发的诊断标准:术前在我院行 MRI 平扫及增强检查,病灶切除后 1 个月行第 1 次 MRI 检查,颅内及瘤周未见明显异常强化病灶;术后至少 4 个月行第 2 次 MRI 检查,瘤周有新发或异常强化病灶;第 3 次或以后多次 MRI 检查均发现病灶持续增大或其他新发强化病灶。肿瘤未复发的诊断标准:病灶切除后 1 个月行第 1 次 MRI 检查,未见明显异常强化病灶;术后至少 4 个月行第 2 次 MRI 检查,未见新发或异常强化病灶;第 3 次或以后多次 MRI 检查均未发现新发异常病灶,患者临床表现稳定或逐渐好转。

2. 检查方法

采用德国 Siemens Verio 3.0T 扫描仪,标准头颅线圈进行图像采集。常规平扫:矢状面及横轴面 T₁WI、横轴面 T₂WI 及 DWI 扫描。增强扫描:横轴面、矢状面和冠状面 T₁WI 增强,对比剂采用 Gd-DTPA,剂量为 0.1 mmol/kg,注射流速 2.0 mL/s。DWI 扫描采用横轴面自旋回波平面回波(SE-EPI)序列,

TR 3700 ms,TE 102 ms,FOV 219 mm×219 mm,矩阵 152×153,b 值取 0、1000 s/mm²,可在 1 个层面上获得 1 帧 b=0 s/mm² 的 EPI 序列 T₂WI 图和 1 帧 b=1000 s/mm² 的 DWI 图(机器软件自动完成),并自动重建出 ADC 图。

3. 影像学分析

在肿瘤实质部分、瘤周区域(术前原始图像上距肿瘤 10 mm 以内、边界不清的边缘区)及相同层面对侧脑组织区域各自选取 3 个感兴趣区(ROI),避开肿瘤坏死、囊变及水肿成分,肿瘤实质区域与瘤周区域 ROI 面积分别选取 30~40 mm²、2~5 mm²,由对诊断结果不知情的观察者测量每个区域的最小 ADC 值(取 3 个 ROI 测量值的均值),并计算瘤周相对 ADC 值(瘤周区与对侧正常脑组织区最小 ADC 值的比值,即 rADC)。

4. 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析。采用 χ^2 检验对复发组和未复发组的性别、肿瘤位置(是否位于中线)、手术方式、术后治疗方案进行比较。年龄和最小 ADC 值采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,因数据呈非正态性分布,使用秩和检验(Mann-Whitney)对两组间的患者年龄、肿瘤实质区、瘤周区最小 ADC 值及 rADC 值进行差异性比较, $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估各参数预测肿瘤复发的诊断效能。

结 果

29 例 MB 患者中,复发组 15 例(图 1),未复发组 14 例(图 2)。复发组:术后 4~36 个月出现原发部位异常强化或范围扩大,其中 4 例还伴有小脑半球其他部位复发,7 例伴前颅底复发。未复发组:术后 5~50 个月复查 MRI,病灶区未见确切复发灶且临床情况稳定无恶化。两组间的患者年龄、性别、肿瘤位置、手术方式、术后治疗方案及肿瘤实质区最小 ADC 值差异均无统计学意义(P 均 >0.05);复发组的瘤周区最小 ADC 值、rADC 值均小于未复发组,且差异均具有统

表 1 两组的一般资料及 ADC 值比较结果

比较项目	复发组(n=15)	未复发组(n=14)	P 值
年龄(岁)	12.20±9.73	14.21±11.05	0.484
性别(男/女)	8/7	12/2	0.109
肿瘤位置(中线/非中线)	13/2	9/5	0.215
手术方式(全切/近全切)	9/4	8/5	1.000
术后治疗(放疗/化疗/放化疗结合)	3/4/8	2/8/4	0.170
肿瘤实质区最小 ADC 值($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	0.425±0.093	0.436±0.077	0.694
瘤周区最小 ADC 值($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	0.558±0.053	0.637±0.043	0.001
rADC 值	0.853±0.065	0.933±0.073	0.01

注:复发组和未复发组中共有 3 例手术方式不详,未纳入统计。

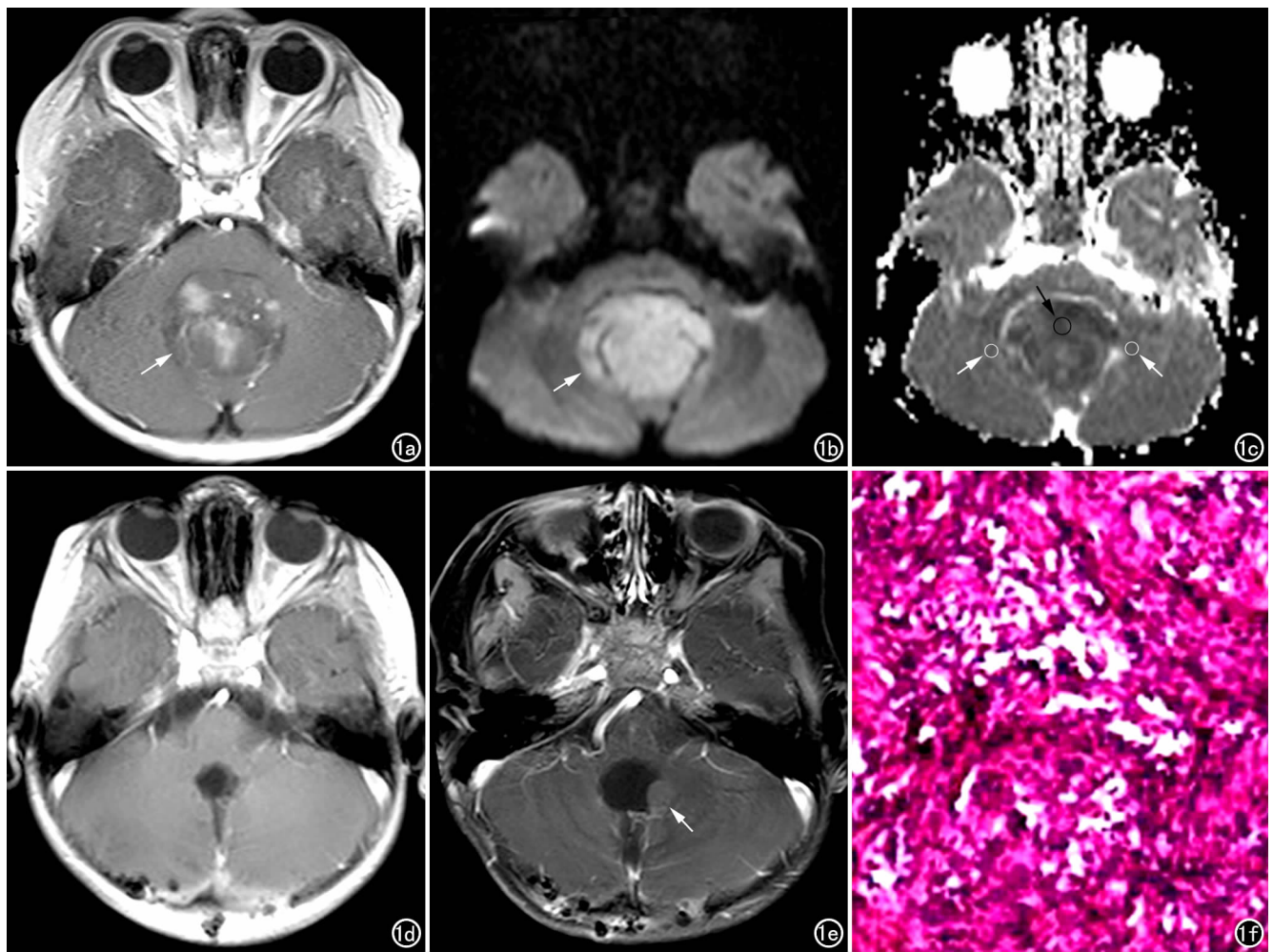


图 1 男, 4 岁, MB 患儿。a) T_1 WI 增强图像示肿瘤实质呈片状不均匀强化(箭); b) DWI 示肿瘤实质扩散受限, 呈高信号(箭); c) ADC 图示肿瘤实质明显低信号, 瘤周未见明显低信号; 描绘的 ADC 感兴趣区术前复发区 ADC 值为 $0.560 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (左侧小脑半球, 白箭), 对照侧 ADC 值为 $0.709 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (右侧小脑半球, 白箭), $r\text{ADC}$ 为 0.79, 肿瘤实质 ADC 值为 $0.441 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (黑箭); d) 肿瘤全切术后 2 个月 T_1 WI 增强图像示术区未见明显异常强化病灶; e) 肿瘤全切后 7 个月 T_1 WI 增强图像示第四脑室区左侧异常结节影, 可见新发病灶(箭), 考虑肿瘤复发; f) 术后镜下病理示瘤细胞密集排列, 圆形或椭圆形, 形态较一致, 胞质少, 核深染, 核分裂相易见, 肿瘤内血管少, 证实为髓母细胞瘤(HE, $\times 200$)。

计学意义 ($Z=3.295, Z=2.581, P$ 均 <0.05 , 表 1)。根据瘤周最小 ADC 值绘制 ROC 曲线(图 3), 结果显示: 曲线下面积为 0.86 (95% 可信区间为 0.728 ~ 0.991), 诊断效能较高; 以 $0.606 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 作为诊断阈值预测瘤周瘤细胞浸润时, 诊断敏感度为 78.6%, 特异度为 73.3%。

讨 论

MB 属于胚胎源性肿瘤, 分化程度差, 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类将 MB 组织学定义为 IV 级^[6]。本研究未复发组(14 例)中, 位于非中线区的肿瘤患者有 5 例(29 例入组病例共 7 例位于非中线区), 成人患者有 4 例(29 例入组病例共 7 例为成人), 据报

道, 随着年龄的增加, 成人 MB 的位置会偏离中线区, 而位于小脑半球的比例增加^[7,8]。成人 MB 的预后一般优于儿童, 有研究认为 MB 的预后与肿瘤分子病理变化、放化疗耐受性、部位及分型等有关, 本研究中未复发组中肿瘤位于非中线区及成人患者均较复发组高, 这与既往报道一致^[9]。MB 具有高度浸润生长的生物学特性, 临床进展快, 特别是术后, 易随脑脊液或沿软脑膜广泛播散, 故复发灶多发生在远隔部位, 多见于前颅底, 本研究中 15 例发生肿瘤周围的原位复发, 其中 7 例同时伴前颅底复发, 与文献报道一致^[10]。手术是目前 MB 的主要治疗手段, von 等^[11]学者认为手术的主要目的是尽量切除肿瘤的同时保全重要神经的功能, 并恢复正常的脑脊液循环, 而手术切除程度与预

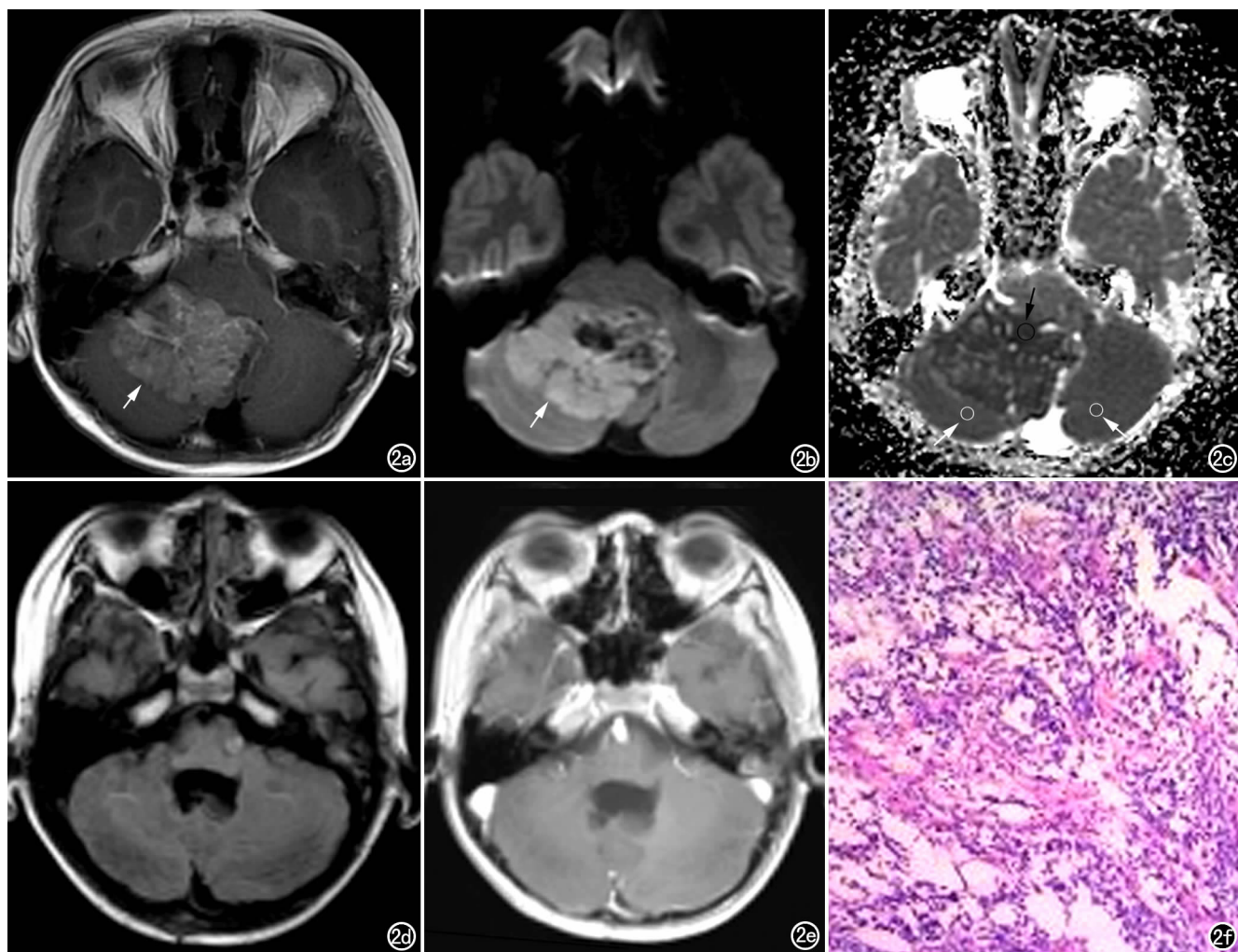


图2 男,11岁,MB患儿。a) T_1 WI增强图像示第四脑室区肿瘤实质呈中度不均匀强化; b) DWI示肿瘤实质部分扩散受限,呈部分高信号; c) ADC图示肿瘤实质呈稍低信号,肿瘤实质与右侧小脑半球分界欠清,描绘的ADC感兴趣区右侧小脑半球ADC值为 $0.667 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (白箭),左侧小脑半球对照侧ADC值为 $0.697 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (白箭), $rADC$ 值为0.97,肿瘤实质平均ADC值为 $0.472 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (黑箭); d) 肿瘤全切术后2个月 T_1 WI增强术区未见明显异常强化信号影; e) 肿瘤全切术后8个月 T_1 WI增强术区未见明显异常强化信号影,提示肿瘤未复发; f) 术后镜下病理示肿瘤细胞丰富,瘤细胞核呈卵圆形或圆形,大小较为一致,核内染色质丰富与染色较深,核分裂多见,核周的胞浆极少,可见瘤细胞排列为不典型的菊型团,证实为髓母细胞瘤(HE $\times 200$)。

后无明显相关性,因此如果肿瘤难以完全切除时,可仅部分切除,以免引起严重并发症。本研究中15例复发患者原位均有复发,与以往研究稍有差异,因此术后患者应及时行放化疗及其它辅助治疗措施。

扩散加权成像(DWI)是唯一能够检测人体组织内水分子扩散运动的无创性检查方法,其ADC的测量能够定量研究分子扩散运动的程度^[12]。生物组织中水分子的扩散程度与水分子的运动程度成正比。组织细胞膜越完整,细胞密度越高,细胞间隙相对狭窄,阻止水分子的自由运动,在DWI上信号就越强,ADC图则表现为低信号^[8]。MB的肿瘤细胞密度较高,故扩散受限较明显,ADC图上信号较低,这一特点可以与

幕下毛细胞星形细胞瘤、实质型血管母细胞瘤及室管膜瘤等相鉴别^[13]。

有学者通过瘤周区域的磁共振灌注、波谱研究等来鉴别恶性胶质瘤与单发脑转移瘤^[14,15],然而,目前有关MB瘤周区域扩散特性的研究尚不多见。有研究表明,瘤周组织中如有较多的肿瘤细胞浸润,其DWI信号会等或稍高于正常脑实质、而ADC值会等或稍低于正常脑实质^[4]。本研究将瘤周区域定义为术前原始图像距肿瘤10mm以内的边缘区^[16],比较术后复发和未复发的两组MB的瘤周区域最小ADC值、 $rADC$ 值差异发现,两组间瘤周区域最小ADC值、 $rADC$ 值均存在统计学差异,说明瘤周区ADC值、 $rADC$ 值可

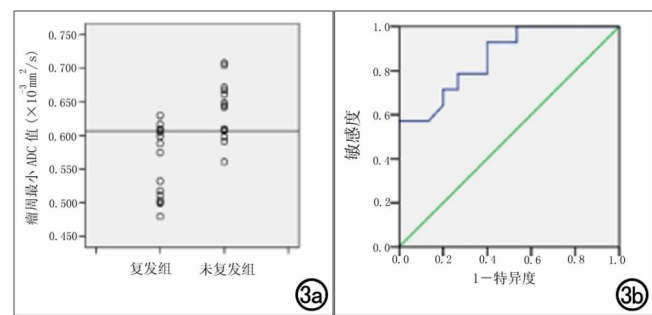


图3 a) 复发组、未复发组瘤周最小 ADC 值分布图。复发组瘤周最小 ADC 值小于未复发组 ($P < 0.05$); 复发组与未复发组间瘤周最小 ADC 值有部分重叠; b) 瘤周最小 ADC 值的 ROC 曲线, 其曲线下面积为 0.86, 具有较高的诊断效能。

在一定程度上反映肿瘤向周边脑组织的浸润, 而有瘤周浸润者其肿瘤侵袭性较强, 术后更容易复发。rADC 值为瘤周区与正常脑组织区的 ADC 值比值, 可在一定程度上消除个体差异, 本研究结果表明 rADC 值能在一定程度上反映肿瘤的浸润复发。本研究中复发组与未复发组的肿瘤实质区 ADC 值差异无统计学意义 ($P = 0.694 > 0.05$), 说明肿瘤实质区 ADC 值与复发的相关性较小; 另外, 相对于瘤周及正常脑组织区域, 肿瘤区的 ADC 值最低, 说明恶性细胞越密集, 阻止细胞水分子自由扩散的程度越明显^[17]。

MB 病理学进一步分型可分为经典型、多纤维性/结节增生、伴广泛小结节型、大细胞型/间变型, 不同亚型与其复发有一定的相关性^[18], 而本研究由于样本量因素未考虑不同亚型间 ADC 值的差异; 另外, 本研究病例数相对较少, 肿瘤分期、术后放化疗因素等可能对研究结果有部分干扰, 有待今后扩大样本量进一步证实。

参考文献:

- [1] 王圣文, 陈昆, 黄毓婵, 等. 儿童髓母细胞瘤患者临床因素与预后相关性分析[J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10(6): 570-573.
- [2] Riffaud L, Saikali S, Leray E, et al. Survival and prognostic factors in a series of adults with medulloblastomas[J]. J Neurosurg, 2009, 111(3): 478-487.
- [3] Kocakaya S, Beier CP, Beier D. Chemotherapy increases long-term survival in patients with adult medulloblastoma—a literature-based meta-analysis[J]. Neuro Oncol, 2016, 18(3): 408-416.

- [4] Lee EJ, terBrugge K, Mikulis D, et al. Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions[J]. AJR, 2011, 196(1): 71-76.
- [5] Zakaria R, Das K, Radon M, et al. Diffusion-weighted MRI characteristics of the cerebral metastasis to brain boundary predicts patient outcomes[J]. BMC Med Imaging, 2014, 14(1): 1-13.
- [6] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803-820.
- [7] Fruehwald-Pallamar J, Puchner SB, Rossi A, et al. Magnetic resonance imaging spectrum of medulloblastoma[J]. Neuroradiology, 2011, 53(6): 387-396.
- [8] Rodallec M, Colombat M, Krainik A, et al. Diffusion-weighted MR imaging and pathologic findings in adult cerebellar medulloblastoma[J]. J Neuroradiol, 2004, 31(3): 234-237.
- [9] 鲁润春, 贾旺, 刘畅, 等. 成人髓母细胞瘤的手术治疗与预后因素分析[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(2): 170-174.
- [10] 周振江, 孙胜军, 高培毅. 颅内髓母细胞瘤术后播散 MRI 表现[J]. 实用放射学杂志, 2012, 28(8): 1266-1269.
- [11] von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(7): 1209-1217.
- [12] 王永哲, 杨本涛, 鲜军舫, 等. MR 扩散加权成像表现扩散系数鉴别鼻腔鼻窦实质性肿块的价值[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(3): 207-210.
- [13] 卜春晓, 张勇, 程敬亮, 等. ADC 值在儿童常见小脑肿瘤鉴别诊断中的应用[J]. 实用放射学杂志, 2015, 31(6): 988-1001.
- [14] Halshok Neiman O, Sadetzki S, Chetrit A, et al. Perfusion-weighted imaging of peritumoral edema can aid in the differential diagnosis of glioblastoma multiforme versus brain metastasis[J]. Isr Med Assoc J, 2013, 15(2): 103-105.
- [15] Chiang IC, Kuo YT, Lu CY, et al. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imaging[J]. Neuroradiology, 2004, 46(8): 619-627.
- [16] 范光明, 沈金丹, 沈桂权, 等. 瘤周水肿区扩散加权成像在胶质瘤分级中的应用价值[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(1): 58-61.
- [17] 董安珂, 张勇, 程敬亮, 等. ADC 值在小脑半球原发性中枢神经系统淋巴瘤与单发转移瘤鉴别诊断中的价值[J]. 放射学实践, 2017, 32(4): 373-377.
- [18] 王保成, 马杰. 髓母细胞瘤分子分型和临床治疗的研究进展[J]. 中华神经外科科学杂志, 2015, 31(8): 857-860.

(收稿日期: 2017-08-04 修回日期: 2017-10-25)