

· 国家自然科学基金专栏 ·

灌注成像在脑胶质瘤鉴别和分级诊断中的价值

陈世艳, 符芳雄, 陈旺生

【摘要】 胶质瘤(GM)是最常见的原发性脑肿瘤,据 2021 年 WHO 中枢神经系统分类第五版,GM 分为 1~4 级,预后最差的胶质母细胞瘤(GBM)中位生存期仅约 15 个月。因此,术前的鉴别和分级诊断对制定个性化治疗方案尤为重要。GM 病理生理学改变与异常血管化密切相关,灌注成像能够反映组织的微血管分布及血流灌注情况。本文概述 GM 微血管形成基础,对计算机断层灌注成像(CTP)、磁共振灌注成像(PWI)在 GM 的诊断与分级诊断中的意义和价值的研究进展予以综述。

【关键词】 胶质瘤;灌注成像;诊断,鉴别;肿瘤分级

【中图分类号】 R730.264;R817.4;R447;R730.4 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2023)10-1253-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.10.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



胶质瘤(glioma, GM)是最常见的原发性脑肿瘤,确切病因不明确。据 2021 年 WHO 中枢神经系统分类第五版,GM 分为 1~4 级^[1],预后最差的 GBM,中位生存期仅约 15 个月^[2]。GM 病理生理学改变与异常血管化密切相关,在一定程度上可反映肿瘤的生物行为,精准的鉴别和分级诊断是制定治疗方案和改善预后的基础。灌注成像能够反应组织的血流动力学状态,是脑 GM 鉴别和分级诊断的重要参考依据。本文就计算机断层灌注成像(computed tomography perfusion, CTP)、磁共振灌注成像(perfusion weighted imaging, PWI)在 GM 的鉴别与分级诊断中的意义和价值的相关研究进展予以综述。

胶质瘤血管微血管形成机制

GM 的血管形成是一个复杂的过程,涉及许多机制、通路和调节因子,目前所知的肿瘤血管生成(angiogenesis)的细胞机制主要包括:经典的出芽血管生成;血管的共同选择;血管内陷;血管生成拟态;骨髓来源的血管以及肿瘤干细胞来源的血管等。其中,经典的出芽血管生成是最重要的机制,GM 的新生血管在内皮细胞因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的驱动下,在既有肿瘤血管的基础上迁移和分化形成新的微血管^[3]。

VEGF 属于血小板衍生的生长因子超基因家族,是重要的促血管生成活性的生长因子,是 GM 血管生

成中关键的调节因子。VEGF 对内皮细胞具有促有丝分裂和抗凋亡作用,增加血管通透性,促进细胞迁移,VEGF 介导的信号传导也有助于肿瘤发生,在 GM 细胞中的阳性表达率远远高于正常脑细胞。GM 血管的生长受到双向调节因子的相互作用,血管生成诱导因子除了上述提到的 VEGF 之外,还有成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)能促进血管内皮细胞的分裂和趋化,参与 PI3K/AKT 信号通路,抑制内皮细胞的凋亡;组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of matrix metallo proteinases, TIMPs)能降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)促进内皮细胞移动与之重建;缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)被认为是 GM 血管生成最关键的因子,低氧环境是诱导肿瘤血管生成的驱动因素,肿瘤细胞在增殖初期尚能维持其微血管结构的营养支持。随着肿瘤组织的直径达到 1~2 mm 时表现出高而紊乱的代谢活性,部分瘤体开始处于缺氧状态使得 HIF-1 激活,在肿瘤低氧的初始期 HIF-1 刺激多种血管诱导因子促进血管内皮细胞的激活、增殖,基膜降解、出芽、细胞迁移、重塑形成管腔样结构^[4]。这些复杂的因素在一定程度上决定了 GM 血管异质性和侵袭性,是肿瘤进展的主要原因。基于肿瘤脉管系统形成差异,导致不同肿瘤之间和不同分级的 GM 之间的 BBB 通透性不尽相同,是灌注成像对胶质瘤进行鉴别和分级诊断的基础。

计算机断层灌注成像

1. 计算机断层灌注成像(computed tomography perfusion, CTP)原理

CTP 是在静脉注射对比剂后,对感兴趣层面进

作者单位:570311 海口,海南省人民医院放射科
作者简介:陈世艳(1997-),女,海南陵水人,硕士研究生,主要从事中枢神经及头颈部影像学研究工作。
通讯作者:陈旺生, E-mail: chenwangsheng163@163.com
基金项目:国家自然科学基金(82360342, 81960311, 81560282, 81360233);海南省重点研发项目(ZDYF2020115, ZDYF2022SHFZ022);海南省临床医学中心建设项目;海南省卫生健康科技创新联合项目(SQ2023WSJK0186)

行连续扫描,从而获得感兴趣区时间-密度曲线(time-density curve, TDC),利用数学模型(非去卷积法和去卷积法)计算相对脑血流量(relative cerebral blood flow, rCBF)、相对血脑容量(relative cerebral blood volume, rCBV)、平均运输时间(mean transit time, MTT)、对比剂峰值时间(time to peak, TTP)和渗透表面积乘积(permeability surface area product, PS)等参数,量化反映局部组织血流灌注状态以及血管化程度等微循环信息^[5]。

2. CTP 在胶质瘤鉴别诊断中的意义和价值

CTP 可反映微血管密度和毛细血管通透性状况,不同肿瘤之间、同一肿瘤不同级别之间的内部血管形态和分布各异,血流动力学表现不尽相同。因此,在使用灌注参数对 GM 与 PCNSL 等常规影像特征相似的颅脑肿瘤进行对比时,需要先将 GM 进行鉴别,再选择不同的对照方式,得出的结果更具有信服力。Schramm 等^[6]使用 Patlak 方法基于 CTP 图像对 GM 与 PCNSL 鉴别,并计算 CBF、CBV 和 Ktrans 平均值,结果显示与正常脑实质相比, LGG 的灌注参数并无统计学意义, HGG 的灌注参数值均明显升高, PCNSL 的 Ktrans 值明显增加;在 HGG 与 PCNSL 之间比较,仅有 CBV 值可作为区分二者的参数。Xyda 等^[7]在前者研究的基础上对脑肿瘤患者进行全脑容积 CTP (VCTP)灌注参数评估, LGG 与 PCNSL 相鉴别时,最准确的诊断标志物是 Ktrans; HGG 与 PCNSL 相鉴别时, CBF 和 CBV 均可区分二者,并且,在研究中所有 CBF 和 CBV 值高于临界点的肿瘤实体 (CBF = 83.3 mL/100 mL/min 和 CBV = 4.80 mL/100 mL),经组织病理学证实均为 HGG。

虽然 VCTP 可分析整个肿瘤血流动力学,但是 Patlak 模型基于的假设太多,有一定的缺陷,目前已被大部分临床研究所抛弃。因此,肿瘤鉴别时还是需要注意肿瘤感兴趣区域的选择。Onishi 等^[8]鉴别 GM、PCNSL、METS 时,选取了肿瘤(t)和瘤周(p)区域的 CTP 参数(CBV、CBF、MTT 和 PS),结果发现 rCBV_t 和 rCBF_t 可以区分 GBM 和其他肿瘤,并且 rCBV_t 的诊断性能最佳(曲线下面积 = 0.8636)。rCBV_t 和 rPS_t 的组合可以区分 GBM 与其它肿瘤(敏感度 81.8%和特异度 94.1%);METS 的 rMTT_p 在统计学上高于 GBM 和 PCNSL, rMTT_p 和 rCBF_p 联合应用也可区分 METS 与其它肿瘤(敏感度 90.9%和特异度 82.1%)。此外,肿瘤区域的选择的细化与参数的联合应用均有助于肿瘤的鉴别诊断。Lee 等^[9]也得到类似研究结果, PS 和 CBV 的联合分析不仅有助于鉴别 GBM 与 PCNSL,还有助于脑脓肿和 HGG 之间的鉴别。在以往部分研究中 PS 在 GM、METS 和 PCNSL

相互鉴别时效果甚微^[10]。但当 PS 与 CBV 相互联合却能发挥更好的鉴别效果。这种联合应用充分发挥了单一参数各自的价值。

GM 除了需要与脑肿瘤相互鉴别,有时和非肿瘤疾病的鉴别也相对困难,肿瘤样脱髓鞘病变(TDL)在常规 MR 成像上表现不典型,与 HGG 相似甚至在组织病理学上 TDL 也经常与 GM 混淆。TDL 生物学特征是固有正常或炎症血管,缺乏新生血管,基于此差异或许使用 CTP 能在一定程度上加以区分, Jian 等^[11]比较 5 名 TDL 与 24 名 HGG 患者的 CTP 参数显示了 TDL 的 CBF、CBV 和 PS 明显低于 HGG,虽然该研究样本量较小,而 HGG 并非均富血供,但是结果也具有一定的提示作用。

以往 CTP 研究通常侧重于 GM 在组织病理层面的鉴别,然而随着 GM 的基因靶点研究的深入, GM 的分子亚型被公认为与恶性程度更相关。Wang 等^[12]对 46 名 GM 患者行 CTP 扫描,结果表明 IDH 突变型的 rCBV 和 rPS 值低于 IDH 野生型, MGMT 甲基化的 rCBF 值低于 MGMT 非甲基化者, TERT 野生型组的 MVD 低于 TERT 突变组,上述差异均具有统计学意义。这几种常见的 GM 标志物(IDH、MGMT 和 TERT)均与 GM 的无进展生存期和总生存期独立或交互相关,利用 CTP 成像有助于其鉴别,对 GM 的治疗决策起到至关重要的作用。

3. CTP 在胶质瘤分级诊断中的意义和价值

微血管增殖程度是 GM 病理学分级的最重要依据之一^[13],不同级别 GM 微血管结构变化多样, CTP 参数也随着 GM 分级相应变化,在分级诊断中发挥重要作用。Jain 等^[14]对 GM 患者进行分级并比较 CTP 参数(PS、CBV 和 CBF),结果表明 LGG 的平均值低于 HGG,且 CBV 和 PS 在 GM 分级中比 CBF 和 MTT 有更高的可预测性,尤其在区分 3 级和 4 级 GM, PS 更为可靠。CTP 参数主要基于对微血管增殖和新血管生成的估计,仅凭这一成像基础可能会忽略其它与分级相关的因素而导致低估非增强肿瘤的分级。因此,有研究将 CTP 衍生的 CBV 和双能 CT 测量的电子密度(ED)相结合,发现 rCBV 加 rED 以及 CBV 加 ED 的组合比单独的参数更准确。GM 分级的最重要特征之一是微血管增殖程度,除此之外,还有核异型性、有丝分裂和坏死的特征。HGG 的另一个特点是肿瘤细胞密度高,核质比高。无需对比剂或辐射即可分析的 ED 可反映细胞密度和核质比,因此,他们认为 CBV 和 ED 可能是互补的参数,这样的技术联合,既能发挥 CTP 的优势,还能弥补 CTP 的部分局限性^[15]。

除了与其它技术的联合可以提升 GM 分级的准

确性,CTP 参数之间的关联性也是分级诊断的一种方式。Jain 等^[16]评估了 CTP 参数(rCBV 相对于 PS 变化率和 rCBV 与 PS 比率)与 GM 分级之间的关系,2 级 GM 的 rCBV 与 PS 的变化率和比率均最高,其次是 3 级,然后是 4 级(变化率分别为 1.64、0.91、0.27;比率分别为 3.26、2.46、1.41),rCBV 与 PS 的变化率和比率可以作为肿瘤微血管水平发生变化的影像学关联,rCBV 升高提示微血管密度增加,意味着非渗漏血管增加,PS 升高则提示渗漏血管较多,反映了由于肿瘤缺氧导致的促血管生成表达增加,有助于从肿瘤血管生成和血管表型变化的角度理解 GM 分级。

近年来,AI 在医学影像的应用愈加广泛,有研究基于 BN-U-net-W 网络模型的 128 排全脑 CTP 图像分割方法,得出 CBF、PMB、CVB 在 HGG 与 LGG 的鉴别中具有统计学意义($P < 0.05$),而两组 MTT 无显著性差异($P > 0.05$)^[17]。虽然 CTP 参数在 GM 分级中的研究结果大多是类似的,但是与人工智能结合借助智能算法规范图像感兴趣区域的选择,可以提高诊断的效率,降低误诊和漏诊的风险。

4. CTP 在胶质瘤鉴别分级诊断中优势与不足

从 1991 年 Miles^[18]提出至今,CTP 成像技术已经较为成熟,相对其它灌注技术扫描时间更短,多层面的 CTP 灌注也大大提高时间分辨率和空间分辨率,此外,CTP 不会受到由于肿瘤的出血性元素或矿物质沉积引发的易感伪影影响,因其广泛的可用性和低成本而非常适合研究脑肿瘤,能直观反映灌注参数,客观量化 GM 血管分布和血流动力学状态。血管增殖和血液供应与灌注加权图像的对比如度增强直接相关,CTP 衰减值和对比浓度的线性关系^[19],是脑 GM 的鉴别诊断和分级诊断基础。但 CTP 仍存在缺点,对病灶感兴趣区、输入动脉及输出静脉的选择,缺乏统一的灌注参数标准值等,此外,随着 CTP 检查覆盖范围的提高,辐射量也相应增加。随着功能成像技术的不断完善和发展,加上与人工智能的结合,或许能弥补一些由于客观因素所带来应用上的缺陷,CTP 将在 GM 的鉴别和分级诊断上将展现更大的价值。

磁共振灌注成像

磁共振灌注成像(perfusion weighted imaging, PWD)利用快速成像序列和图像后处理技术反映组织的微血管分布及血流灌注情况,具有无辐射、成像范围更广、病灶检出敏感性高等优点,可提供脑部血流动力学方面的信息,反映肿瘤内部的异质性更佳。MRI 良好的软组织分辨率,使其对周围水肿的显示也更清晰、准确,是 GM 的鉴别诊断与分级诊断主要检查方式^[20]。

1. PWI 原理

PWI 采用快速成像技术,通过注射内源性或外源性对比剂,测量血流动力学参数来反映组织的血流灌注及微血管渗透情况。PWI 参数可提供肿瘤血管生成和毛细血管通透性的可靠的替代标志物,二者是 GM 鉴别诊断、分级和预后评估的重要生物学指标。目前,PWI 成像主要包括基于 T_2 的动态磁敏感增强灌注成像(DSC)、基于 T_1 的动态增强灌注成像(DCE)和动脉自旋标记灌注成像(ASL)。

基于 T_2 的动态磁敏感增强灌注成像 DSC:基于 T_2 加权的 DSC 成像,外源性对比剂透过脑血管后使血管周围磁场发生改变,使 T_2 弛豫时间缩短, T_2 信号强度显著降低。利用示踪剂动力学模型和对比剂稀释理论可以由从信号强度-时间过程曲线(SI-TCC)和对比剂浓度-时间过程曲线(CC-TCC)获得相应动力学参数来评估血流动力学测量值。脑部常用的灌注参数为 CBV、CBF、MTT、TTP 等。

基于 T_1 的动态增强灌注成像 DCE:DCE 采用 T_1 加权进行成像,通过注射外源性对比剂后引起周围组织的 T_1 值缩短,从而导致信号强度改变。DCE 不仅能提供组织形态学信息,也可通过对应后处理技术获得更多的灌注信息,包括:(1)基于时间-信号强度曲线,对多种指标对组织强化特征进行分析,常用指标有起始强化时间、最大梯度、最大信号强度、TTP 和受试者操作特征曲线下面积(area under curve, AUC)等;(2)通过拟合药代动力学模型获得血管通透性信息,在细胞分子功能水平上反映病变组织内微血管灌注和渗透情况,常用的定量参数有容积转运常数(k_{trans})、速率常数(K_{ep})、细胞外间隙分数(V_e)、血浆分数(V_p)等^[21]。

动脉自旋标记灌注成像 ASL:ASL 是一种无创性灌注加权成像方法,利用动脉血中的水分子作为内源性示踪剂,定量测量 CBF^[22]。由于水在正常组织和肿瘤中的高渗性,ASL 不需要使用复杂的泄漏校正算法来获得定量的结果,而且信噪比、空间分辨率、可容忍的图像失真量可以与成像时间相互权衡,可重复性好,但是获取的参数较为单一。

2. PWI 在胶质瘤的鉴别诊断中的意义和价值

常规 MRI 上区分 GM 与其它常见的脑肿瘤性病变更相对困难,许多情况下 GM 与 PCNSL 表现相似,正确鉴别二者利于疾病的治疗及预后。DSC 是 PWI 中应用最广泛的。 Xu 等^[23]一项荟萃研究表明 DSC 可能是区分 HGG 和 PCNSL 的最佳技术($AUC = 0.9812$),灵敏度最高为 0.963(95%CI:0.924,0.986)。定量测定 DSC 获得的 rCBV 是 GM 与其它颅脑肿瘤鉴别最主要的参数,百分比信号恢复(PSR)是一种从

DSC 成像中获得的新灌注参数,被认为是比 rCBV 更好的用于鉴别脑肿瘤的定量参数。rCBV 反映病变新生血管,但不能反映毛细血管通透性信息,而 PSR 反映毛细血管密度和通透性两者的相互作用。Surendra 等^[24]在鉴别 LGG、HGG、PCNSL 和 METS 时,也得出 PSR 比 rCBV 的鉴别性能更佳。因为 rCBV 的计算可能会受到对比剂泄漏的影响,虽可通过一些校正方式弥补,但是增加一些计算量。而 PSR 的计算很简单,不需要复杂的后处理应用程序,可作为当前常用的 DSC 参数的补充。除了一些补充参数可提高 DSC 对 GM 的鉴别效果,使用动态纹理参数分析(DTPA),从 DSC 增强灌注图的第一次对比阶段提取特征,也发现了多发性硬化病变(MS)、GBM 和 PCNSL 三者存在显著差异,认为 DTPA 结合分类算法用于临床常规鉴别这 3 种疾病有很大潜力^[25]。

DSC 技术虽然广泛应用于区分 GM、METS 和 PCNSL,但 DSC 存在空间分辨率低以及对出血、钙化和金属外科植入物的易感伪影的敏感性高等缺陷。DCE 成像对易感性伪影不太敏感,可弥补 DSC 技术不足,对血管微环境进行无创分析从而鉴别 GM 与其它颅脑肿瘤。有报告表明 PCNSL 的平均 Ktrans 值与 Ve 值(0.50 ± 0.18 ; 0.83 ± 0.19)明显大于 HGG(0.25 ± 0.08 ; 0.68 ± 0.25)与 METS(0.29 ± 0.10 ; 0.47 ± 0.31),HGG 与 METS 在各渗透率参数上没有观测到明显差别^[26],作者解释 PCNSL 的 Ktrans 值之所以可以明显高于 HGG,原因是 PCNSL 血管壁的外缘被肿瘤细胞浸润并破坏,并使血管周围间隙变宽,导致大量对比剂渗漏。但 Lin 等^[27]一项研究却指出 Ktrans 在 HGG 和 PCNSL 之间没有差异,他们分析原因认为这两项研究结果的矛盾可能与使用不同计算参数模型相关。肿瘤的生长是异质的,PCNSL 在病理上也会表现为低灌注,因此根据单个 DCE 参数来判断肿瘤类型有可能带来矛盾的结果。DCE 基于传统的对伪彩色图像灌注程度对肿瘤的判断,不能用于细化对肿瘤的感知。然而,直方图分析对肿瘤异质性敏感,可以提取比肉眼看不到的更多信息。Zhang 等^[28]分析了 DCE 的 AUC 和直方图中 HGG 和 PCNSL 之间的差异,发现基于 AUC 图的直方图特征在 PCNSL 组总是明显高于 HGG 组($P < 0.001$),因此,DCE 与直方图相结合或能提高 GM 的鉴别诊断。HGG 与 METS 的鉴别在各渗透率参数上常常不能观测到明显差别,由此需要借助其它参数进行区分,DCE 的洗脱对数斜率和信号强度时间曲线的 AUC 被证明是区分富血供和乏血供肿瘤的最佳方法。Jung 等^[29]分析显示洗脱对数斜率在区分富血供肿瘤(GBM 和黑色素瘤)与乏血供 METS 的鉴别能力最佳(AUC=0.76),

信号强度时间曲线次之(AUC=0.70 和 0.74)。另有研究在 GBM 和 METS 周围的白质的药代动力学灌注差异中发现 GBM 瘤周白质区域的对比吸收曲线下的初始面积 iAUC 和 Ktrans 在统计学上明显升高,其中 iAUC 更适合评估 GBM,肿瘤周围白质 iAUC 增高一般提示 GBM,但是 iAUC 与 GBM 的发生并不是线性关系,这也意味着肿瘤周围白质 iAUC 的降低并不能排除 GBM^[30]。

ASL 利用动脉血中的水分子作为内源性示踪剂定量测量 CBF,相比于以上两种方式,它无需考虑 BBB 的渗漏效应,对肿瘤血流动力学评估更佳准确。CBF 作为 ASL 最常规的参数,对 GM 与 METS 之间的鉴别仍存在争议。Fu 等^[31]进行一项小样本量(346 名患者)的荟萃分析,证明了 ASL 来源的 rCBF 在区分 METS 和 GM 方面具有很高的敏感度[0.88(95% CI:0.65,0.96)]、特异度[0.85(95% CI:0.74,0.92)]和 AUC[0.92(95% CI: 0.89,0.94)]。除了 CBF,还有研究发现通过 ASL 与 CE+T₁WI 测量的肿瘤体积差和比值(ROC 曲线下的面积=0.865;0.852)也可能对鉴别 GBM 和 METS 有价值^[32]。CBF 可能因为 METS 的原发肿瘤而导致 GM 与 METS 的鉴别结果的不确定性因素较多,但是在 GM 与 PCNSL 的鉴别中 CBF 可以发挥有效的作用。证据表明可通过比较 ASL 绝对脑血流量(aCBF)和正常脑血流(nCBF)来确定在非典型 HGG 和 PCNSL 分化中的潜力,Di 等^[33]的研究结果显示 PCNSL 和非典型 HGG 组中的 aCBF、nCBF 和肿瘤微血管密度存在显著差异($P < 0.05$),并且,aCBF 值与肿瘤微血管密度之间有很强的正相关($\rho = 0.83$, $P = 0.0029$),意味着 ASL 衍生的 aCBF 值可能与肿瘤微血管密度直接相关。另一项研究使用 3D-PCASL 测量 GBM($n = 21$)和 PCNSL($n = 118$)血流参数,得出 ASL 在 PCNSL 和 GBM 的鉴别诊断中具有很高的敏感度(maxTBFmean = 86%, nTBF = 95%)和特异度(maxTBFmean = 77%, nTBF = 73%),这项研究优势在于患者样本量相比以往类似研究更大以及使用标准化值允许使用不同技术评估脑肿瘤血流,其结果更令人信服^[34]。

3. PWI 在胶质瘤分级诊断中的意义和价值

DSC 通过检测 rCBV 和 rCBF 来评估肿瘤新血管生成和对周围组织的侵袭,被认为是高度准确的肿瘤分级和预测指标^[35],尤其是 rCBV 作为反映肿瘤血流动力学特性的重要参数,大部分研究证明 rCBV 可以提高 GM 分级的准确性^[36]。Zhang 等^[37]在比较 LGG 和 HGG 多参数 ROC 分析时得出标准化平均 rCBV (最佳阈值、AUC、敏感度和特异度分别为 2.240 mL/100 g、0.844、87.8% 和 75.9%)。多数文献显示 HGG

最大 rCBV 明显大于 LGG。但有少数研究存在矛盾的结果, Sahin 等^[38]发现 LGG 与 HGG 在 rCBV 上无明显区别,产生结果差异可能与实验对象选取感兴趣区不同或者肿瘤亚型相关。Gaudino 等^[39]的研究指出 rCBV 在幕上肿瘤与幕下肿瘤分级中存在最佳阈值(幕上肿瘤 3.04,幕下肿瘤 1.77),与早期 Law 等^[40]提出的基准值 1.75 十分接近。但是, Abrigo 等^[41]使用 rCBV 阈值 <1.75 来区分 LGG 和非增强 HGG 时,认为 DSC 对非增强脑 GM 分级的诊断性能的证据有限。同样,其它 DSC 衍生参数在 GM 的分级中也存在矛盾的结果,例如, Zhang 等^[42]认为 MTT 与 GM 分级呈正相关,但是, Alkenhal 等^[43]认为 MTT 未显示非增强 2 级和 3 级 GM 之间存在显著差异。

众所周知, DSC 在 GM 的分级应用中表现出色,但无论哪种 DSC 衍生参数都会在类似研究中产生一些矛盾的结果(少数研究结果有所差异),这可能与 GM 本身的异质性、纳入研究的亚型、灌注图像感兴趣区选取的差异与灌注过程缺乏统一的标准有关。为了尽可能规避客观因素带来的误差,放射组学与机器学习相结合或能帮助 DSC 在 GM 分级中更有信服力。Sudre 等^[44]基于 GM 患者的 DSC 图像提取了放射组学特征,并采用 RF 模型预测等级,结果发现 2 级和 3 级分化主要由形状特征驱动,而纹理和强度特征可以更好区分 3 级和 4 级。另有一项荟萃研究分析利用机器学习算法(MLA)基于 GM 患者 DSC 图像对 HGG 和 LGG 的瘤体自动分割,也表现出良好的准确性^[45]。

BBB 完整时对比剂不能外渗, DCE 的定量参数 Ktrans、Ve、Kep 值近乎为 0, GM 微血管通透性升高, Ktrans、Ve、Kep 随之增加。有研究在分析幕上 2~4 级 GM 的多模态 MRI 诊断(T_1 WI、 T_2 WI、DWI、DTI、DCE、ASL)与病理学的一致性发现, DCE 表现最佳,其敏感度 0.92, 特异度 0.95^[46]。Okuchi 等^[47]的一项荟萃分析认为 DCE 定量参数可以很好区分 HGG 和 LGG, 敏感度、特异度和曲线下面积分别为 0.93、0.90 和 0.96。但是在 GM 的具体分级中, DCE 还存在缺陷,较多文献指出 Ktrans 和 Ve 难以区分 3 级和 4 级,原因为 3 级和 4 级之间新生血管基底膜均不完整,微血管通透性接近^[48]。为了更精准的对 GM 进行分级,有研究利用 DCE 图像的纹理特征进行分析 3 级和 4 级的差异。DCE 可以对表征肿瘤血管系统的灌注参数进行绝对量化,但测量 DCE 参数图的异质性仍然存在障碍,因为需要复杂的数学模型生成可量化的参数。相比之下,从动态时间-信号强度曲线导出的无模型参数不太容易受到数学模型的影响。因此, Xie 等^[49]在比较 DCE 无模式和基于模型参数的文本特征在胶质瘤分级中的效能时发现,在所有 4 个无模型和基于模

型的 DCE 参数(Max SI、Max Slope、基于 Extended Tofts 的 vp 和基于 Patlak 的 vp)中,熵和 IDM 这两个常用的纹理特征可以在多次测量中显著区分 3 级和 4 级并显示出良好的诊断效率。这也印证了 DCE 的纹理特征在区分不同级别的胶质瘤方面显示出良好的能力。尽管如此,无模型的参数在临床上的应用并不广泛,这与其生理基础不够明确相关,因此 DCE 参数图的异质性并不能简单解决。近年来,深度卷积神经网络(CNN)算法在医学影像方面应用日趋成熟, CNN 算法在进行图像分割时,自动提取原始图像特征,这或许可以避免人工提取的失误, Chen^[50]基于 CNN 对 GM 的 DCE 图像进行特征提取并进行分级,结果表明 CNN 在 DCE 图像分割中具有良好的性能。不同级别胶质瘤的 DCE 直方图显示 Ktrans、Kep、Ve、Vp 等指标存在显著差异。随着深度学习的发展, DCE 在 GM 分级中固有的缺陷或将攻克。

ASL 可提供绝对 CBF 量化值,可重复性强。研究表明 ASL 可以鉴别 HGG 和 LGG,但是脑肿瘤评估的最佳 ASL 技术尚未达成共识,这种缺乏共识和指南可能导致临床不愿在常规中采用 ASL 对 GM 进行分级。为了评估 ASL 区分肿瘤分级的诊断性能, Delgado 等^[51]对 505 名 GM 患者进行了系统回顾,结果显示 pCASL(AUC=0.88)和 PASL(AUC=0.90)计算的 CBF 在 GM 分级方面具有较好的性能。但这项出色的结果的前提是排除间变性少突星形细胞瘤对分级的影响。为了更进一步验证 ASL 对 GM 分级的效能, Alsaedi 等^[52]通过引入相对 TBF(rTBF)降低研究中年龄和血液动力学变化相关的风险,以减少了组内的数值散乱,发现绝对 TBF 可以区分 HGG 和 LGG,不能区分 2 级和 3 级以及 3 级和 4 级 GM,相比之下, rTBF 可有效分级,但是对于不同的 ASL 方法和采集参数,单项研究报告的定量测量结果应具体分析。目前多数分析 ASL 灌注参数研究采用传统方式将 GM 瘤体区域与镜像区进行对比,结果也证实对 GM 分级有统计学意义,但是传统的预测方式的效能和精度不如多参数联合人工智能分析效果更佳。刘等^[53]基于 DSC、3D-ASL 和多 b 值扩散加权成像(DWI)联合机器学习进行建模分析,以期构建一种效能最高的胶质瘤术前分级预测模型,通过使用 RFE 算法预测 8 个模型(rASL-CBF、DSC-CBV、DSC-CBF、ADCstand、Age、rf、AQP 值和 ADCslow-bi)效能和精度,结果显示 SVM 模型对 GM 分级预测效能和精度最高[AUC=0.969(95%CI:0.931~1.000)],而采用 GM 瘤体区与健侧区的相比等传统的方法建立的 DSC、DWI、3D-ASL 常规预测模型其预测效能和精确度都较低[AUC=0.836(95%CI:0.724~0.947)]。

4. PWI 3 种技术在胶质瘤鉴别和分级诊断中的比较

在对 GM 的鉴别和分级诊断中, DSC、DCE 和 ASL 技术有其各自特点。DSC 主要用于反映 GM 血管的新生情况, 具有时间分辨率高、测量血脑容量精准的优势, 在 GM 鉴别和分级诊断中的应用最广泛, 尤其在 GM、PCNSL 和 METS 之间具有较高诊断价值, DSC 衍生的 rCBV 被认为是反映肿瘤血流动力学最佳参数, 是 3 种技术中鉴别 HGG 和 LGG 效果最佳的。DSC 局限性在于不仅空间分辨率较低, 而且 T₂ 加权技术可能产生较强的易感伪影, 还由于 DSC 是基于理想的单室模型, 对比剂外渗可以导致 rCBV 产生误差。

DCE 通过测量通过 BBB 的对比剂泄漏来估计血管通透性, 最大的优势是可以减少磁敏感伪影, 但是仅凭借肿瘤的渗透性差异在 GM 的鉴别和分级方面仍不够精确。虽然 DCE 基于无模型的参数在区分 3 级和 4 级 GM 的也表现出良好的能力, 但是其生理基础仍不明确。不仅如此, 由于 GM 的 BBB 破坏及血管超渗透性等因素, DCE 成像部分钆对比剂容易渗漏到血管外细胞外间隙, 并且其参数获取的计算模型复杂, 可重复性差。

ASL 相较于 DSC 和 DCE 最大的优势在于无需外源性对比剂, 避免对比剂渗漏的问题, 不受 BBB 完整性的影响, 可以准确评估 GM 微循环信息, 反映肿瘤血管生成情况, 从而进行 GM 鉴别和分级, 作为肾功能不全、对比剂过敏等患者的首选。虽然 ASL 是重复无创监测的理想选择, 但是获取的参数较为单一。而过于单一参数则避免不了在应用上局限, 因此 ASL 引入 TBF 值或与联合其它技术衍生的参数等综合判断 GM 的鉴别和分级, 尽可能发挥 ASL 的应用价值。

简而言之, 这 3 种 MRI 灌注成像技术各有其优势与不足, 合理选择或联合应用对 GM 的鉴别和分级才能发挥至最大的价值。

总结与展望

基于血流灌注特点的对 GM 的鉴别和分级诊断, CTP 和 PWI 的参数与 GM 血管生成、血流动力学分布均存在相关性, 许多研究均显示良好的诊断效能。但是由于肿瘤生长的异质性和每种灌注技术固有的缺陷导致有些研究结果并不理想。因此, 在对 GM 进行鉴别和分级诊断时, 根据具体需求进行选择合适成像技术, 能够将 GM 与多种疾病予以鉴别并进行分级。虽然目前 AI 技术在 GM 的鉴别和分级诊断上还未形成系统的应用标准, 随着放射组学与深度学习算法相结合的 AI 技术的不断发展, 将进一步显示出更大的

潜力和价值, 可望更接近分子病理诊断结果, 成为放射科医师的重要辅助诊断手段。

参考文献:

- [1] 申楠茜, 张佳璇, 甘桐嘉. 2021 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类概述[J]. 放射学实践, 2021, 36(7): 818-831.
- [2] Jiang T, Nam DH, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. Cancer Letters, 2021, 499: 60-72.
- [3] 郭天瑶, 程婷婷, 詹显全. 神经胶质瘤血管生成的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(6): 954-960.
- [4] 王非一凡, 王苟思义, 曹航, 等. 脑胶质瘤血管生成研究进展[J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(7): 9-16.
- [5] 张敬. CT 灌注成像技术的临床应用[J]. 临床放射学杂志, 2001, 20(10): 803-806.
- [6] Schramm P, Xyda A, Klotz E, et al. Dynamic CT perfusion imaging of intra-axial brain tumours: differentiation of high-grade gliomas from primary CNS lymphomas[J]. Eur Radiology, 2010, 20(10): 2482-2490.
- [7] Xyda A, Haberland U, Klotz E, et al. Diagnostic performance of whole brain volume perfusion CT in intra-axial brain tumors: pre-operative classification accuracy and histopathologic correlation[J]. Eur J Radiology, 2012, 81(12): 4105-4111.
- [8] Onishi S, Kajiura Y, Takayasu T, et al. Perfusion computed tomography parameters are useful for differentiating glioblastoma, lymphoma, and metastasis[J]. World Neurosurgery, 2018, 119: e890-e897.
- [9] Lee YJ, Ahn KJ, Kim BS, et al. Role of perfusion CT in differentiating between various cerebral masses using normalized permeability surface area product and cerebral blood volume[J]. Clinical Imaging, 2012, 36(6): 680-687.
- [10] Fainardi E, Biase FD, Borrelli M, et al. Potential role of CT perfusion parameters in the identification of solitary intra-axial brain tumor grading[M]. Brain Edema XIV, 2010, 106: 283-287.
- [11] Jain R, Ellika S, Lehman NL, et al. Can permeability measurements add to blood volume measurements in differentiating tumefactive demyelinating lesions from high grade gliomas using perfusion CT? [J]. J Neuro-oncology, 2010, 97(3): 383-388.
- [12] Wang K, Li Y, Cheng H, et al. Perfusion CT detects alterations in local cerebral flow of glioma related to IDH, MGMT and TERT status[J]. BMC Neurology, 2021, 21(1): 1-10.
- [13] Dumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, et al. Grading of astrocytomas: a simple and reproducible method[J]. Cancer, 1988, 62(10): 2152-2165.
- [14] Jain R, Ellika SK, Scarpace L, et al. Quantitative estimation of permeability surface-area product in astroglial brain tumors using perfusion CT and correlation with histopathologic grade[J]. Am J Neuroradiology, 2008, 29(4): 694-700.
- [15] Kaichi Y, Tatsugami F, Nakamura Y, et al. Improved differentiation between high- and low-grade gliomas by combining dual-energy CT analysis and perfusion CT[J]. Medicine, 2018, 97(32): 1-8.
- [16] Jain R, Griffith B, Alotaibi F, et al. Glioma angiogenesis and perfusion imaging: understanding the relationship between tumor blood volume and leakiness with increasing glioma grade[J]. Am

- J Neuroradiology, 2015, 36(11): 2030-2035.
- [17] Yu Y, Du Z, Yuan C, et al. Exploration of CT images based on the BN-U-net-W Network segmentation algorithm in glioma surgery [J]. Contrast Media & Molecular Imaging, 2022, 2022: 1-10.
 - [18] Miles KA. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography [J]. Br J Radiology, 1991, 64(761): 409-412.
 - [19] Gillard JH, Antoun NM, Burnet NG, et al. Reproducibility of quantitative CT perfusion imaging [J]. Br J Radiology, 2001, 74(882): 552-555.
 - [20] 周良辅, 毛颖, 王任直. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南 (2015) [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(7): 485.
 - [21] Albano D, Bruno F, Agostini A, et al. Dynamic contrast-enhanced (DCE) imaging: state of the art and applications in whole-body imaging [J]. Japanese J Radiology, 2022, 40(4): 341-366.
 - [22] Williams DS, Detre JA, Leigh JS, et al. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1992, 89(1): 212-216.
 - [23] Xu W, Wang Q, Shao A, et al. The performance of MR perfusion-weighted imaging for the differentiation of high-grade glioma from primary central nervous system lymphoma: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173430.
 - [24] Surendra KL, Patwari S, Agrawal S, et al. Percentage signal intensity recovery: A step ahead of rCBV in DSC MR perfusion imaging for the differentiation of common neoplasms of brain [J]. Indian J Cancer, 2020, 57(1): 36.
 - [25] Verma RK, Wiest R, Locher C, et al. Differentiating enhancing multiple sclerosis lesions, glioblastoma, and lymphoma with dynamic texture parameters analysis (DTPA): a feasibility study [J]. Medical Physics, 2017, 44(8): 4000-4008.
 - [26] Xi Y, Kang X, Wang N, et al. Differentiation of primary central nervous system lymphoma from high-grade glioma and brain metastasis using arterial spin labeling and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. Eur J Radiology, 2019, 112: 59-64.
 - [27] Lin X, Lee M, Buck O, et al. Diagnostic accuracy of T₁-weighted dynamic contrast-enhanced-MRI and DWI-ADC for differentiation of glioblastoma and primary CNS lymphoma [J]. Am J Neuroradiology, 2017, 38(3): 485-491.
 - [28] Zhang HW, Lyu GW, He WJ, et al. Differential diagnosis of central lymphoma and high-grade glioma: dynamic contrast-enhanced histogram [J]. Acta Radiol, 2020, 61(9): 1221-1227.
 - [29] Jung BC, Arevalo-Perez J, Lyo JK, et al. Comparison of glioblastomas and brain metastases using dynamic contrast-enhanced perfusion MRI [J]. J Neuroimaging, 2016, 26(2): 240-246.
 - [30] Tupý R, Mírka H, Mraček J, et al. Tumor-related perfusion changes in white matter adjacent to brain tumors: pharmacodynamic analysis of dynamic 3T magnetic resonance imaging [J]. Anticancer Research, 2018, 38(7): 4149-4152.
 - [31] Fu M, Han F, Feng C, et al. Based on arterial spin labeling helps to differentiate high-grade gliomas from brain solitary metastasis: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2019, 98(19): e15580.
 - [32] Ganbold M, Harada M, Khashbat D, et al. Differences in high-intensity signal volume between arterial spin labeling and contrast-enhanced T₁-weighted imaging may be useful for differentiating glioblastoma from brain metastasis [J]. J Medical Investigation, 2017, 64(1,2): 58-63.
 - [33] Di N, Cheng W, Chen H, et al. Utility of arterial spin labelling MRI for discriminating atypical high-grade glioma from primary central nervous system lymphoma [J]. Clinical Radiology, 2019, 74(2): 165.e1-165.e9.
 - [34] Batalov AI, Afandiev RM, Zakharaeva NE, et al. 3D pseudo-continuous arterial spin labeling-MRI (3D PCASL-MRI) in the differential diagnosis between glioblastomas and primary central nervous system lymphomas [J]. Neuroradiology, 2022, 64(8): 1539-1545.
 - [35] Luan J, Wu M, Wang X, et al. The diagnostic value of quantitative analysis of ASL, DSC-MRI and DKI in the grading of cerebral gliomas: a meta-analysis [J]. Radiation Oncology, 2020, 15(1): 1-15.
 - [36] Santarosa C, Castellano A, Conte GM, et al. Dynamic contrast-enhanced and dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging for glioma grading: preliminary comparison of vessel compartment and permeability parameters using hotspot and histogram analysis [J]. Eur J Radiology, 2016, 85(6): 1147-1156.
 - [37] Zhang L, Yang L, Wen L, et al. Noninvasively evaluating the grading of glioma by multiparametric magnetic resonance imaging [J]. Academic Radiology, 2021, 28(5): e137-e146.
 - [38] Sahin N, Melhem ER, Wang S, et al. Advanced MR imaging techniques in the evaluation of nonenhancing gliomas: perfusion-weighted imaging compared with proton magnetic resonance spectroscopy and tumor grade [J]. Neuroradiology J, 2013, 26(5): 531-541.
 - [39] Gaudino S, Benenati M, Martucci M, et al. Investigating dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted magnetic resonance imaging in posterior fossa tumors: differences and similarities with supratentorial tumors [J]. La Radiologia Medica, 2020, 125(4): 416-422.
 - [40] Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging [J]. Am J Neuroradiology, 2003, 24(10): 1989-1998.
 - [41] Abrigo JM, Fountain DM, Provenzale JM, et al. Magnetic resonance perfusion for differentiating low-grade from high-grade gliomas at first presentation [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018, 24(1): 1-42.
 - [42] Zhang L, Yang L, Wen L, et al. Noninvasively evaluating the grading of glioma by multiparametric magnetic resonance imaging [J]. Academic Radiology, 2021, 28(5): e137-e146.
 - [43] Alkanhal H, Das K, Rath N, et al. Differentiating nonenhancing grade II gliomas from grade III gliomas using diffusion tensor imaging and dynamic susceptibility contrast MRI [J]. World Neurosurgery, 2021, 146: e555-e564.
 - [44] Sudre CH, Panovska-Griffiths J, Sanverdi E, et al. Machine learning assisted DSC-MRI radiomics as a tool for glioma classification by grade and mutation status [J]. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2020, 20(1): 1-14.
 - [45] van Kempen EJ, Post M, Mannil M, et al. Performance of machine learning algorithms for glioma segmentation of brain MRI;

- a systematic literature review and meta-analysis[J].Eur Radiology, 2021, 31(12):9638-9653.
- [46] 张格,陈旺生,陈峰,等.幕上Ⅱ~Ⅳ级胶质瘤多模态 MRI 的分级诊断与病理学结果的相关性研究[J].放射学实践, 2021, 36(7): 837-842.
- [47] Okuchi S, Rojas-Garcia A, Ulyte A, et al. Diagnostic accuracy of dynamic contrast-enhanced perfusion MRI in stratifying gliomas: A systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Medicine, 2019, 8(12):5564-5573.
- [48] Zhang S, Chiang GCY, Magge RS, et al. Texture analysis on conventional MRI images accurately predicts early malignant transformation of low-grade gliomas[J]. Eur Radiology, 2019, 29(6): 2751-2759.
- [49] Xie T, Chen X, Fang J, et al. Textural features of dynamic contrast-enhanced MRI derived model-free and model-based parameter maps in glioma grading[J]. J Magnetic Resonance Imaging, 2018, 47(4):1099-1111.
- [50] Chen Z, Li N, Liu C, et al. Deep convolutional neural Network-based brain magnetic resonance imaging applied in glioma diagnosis and tumor region identification[J]. Contrast Media & Molecular Imaging, 2022, 2022:1-10.
- [51] Falk Delgado A, De Luca F, Van Westen D, et al. Arterial spin labeling MR imaging for differentiation between high-and low-grade glioma—a meta-analysis [J]. Neuro-oncology, 2018, 20(11):1450-1461.
- [52] Alsaedi A, Doniselli F, Jäger HR, et al. The value of arterial spin labelling in adults glioma grading: systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2019, 10(16):1589.
- [53] 刘小华,赵华硕,何鹏,等.基于支持向量机的 MRI 灌注与扩散技术对脑胶质瘤术前分级预测模型研究[J].临床放射学杂志, 2022, 41(2):224-230.

(收稿日期:2022-10-09 修回日期:2023-01-13)

本刊网站及远程稿件处理系统投入使用

本刊网站与远程稿件处理系统已开发测试完毕,已于 2008 年 3 月 1 号正式开通投入使用。

作者进行网上投稿及查稿具体步骤如下:请登录《放射学实践》网站(<http://www.fsxsj.net>)点击进入首页→点击“作者投稿”→按提示注册(请务必按系统提示正确填写个人信息,同时记住用户名和密码,以便查询稿件处理进度)→用新注册的用户名和密码登录→点击“作者投稿”进入稿件管理页面→点击“我要投稿”→浏览文件→上传文件(浏览文件后请点击后面的“上传”按钮,只有系统提示“稿件上传成功”方可进行下一步录入操作,文章须以 WORD 格式上传,图表粘贴在文章中)→录入稿件标题、关键词等→最后点击“确定”即可完成投稿。投稿后请速寄审稿费(100 元/篇)以使稿件迅速进入审稿处理。

作者自投稿之日起可不定期登录本刊网站查看稿件处理进度,不必打电话或发邮件查询,具体步骤如下:用注册过的用户名和密码登录→点击“作者查稿”进入稿件管理页面→点击左侧导航栏“我的稿件库”→“稿件状态”显示稿件处理进度→点击“查看”→选择“当前信息”或“全部信息”查看稿件处理过程中的具体信息。稿件退修和催审稿费(版面费)的信息作者亦可在注册时填写的邮箱中看到,作者在邮箱看到相关信息后须进入本系统进行相应处理。

作者如从邮箱和邮局投稿(或网上投稿成功后又从邮箱或邮局再次投稿),本刊须花费大量精力将稿件录入系统中,部分稿件重复多次处理,这给我们的稿件统计及处理工作带来巨大困难。本刊作者需登录本刊网站投稿,如果通过邮箱或邮局投稿,本刊会通知您通过网上投稿。

由于准备时间仓促及经验不足,网站及远程稿件处理系统必然会存在一些缺点和不足之处,希望各位影像同仁不吝赐教,多提宝贵意见,予以指正。

如果您在投稿中遇到什么问题,或者对本系统及网站有好的意见和建议,请及时联系我们。

联系人:石鹤 明桥 联系电话:027-69378385 15926283035