

动态对比增强磁共振在鉴别脑胶质瘤真性进展和假性进展的研究

钱海峰¹, 孙胜杰¹, 吴晓¹, 李凤琪¹, 李章宇¹, 胡春洪²

1. 浙江大学湖州医院(湖州市中心医院)放射科, 浙江 湖州 313000;

2. 苏州大学附属第一医院影像中心, 江苏 苏州 215006

摘要:目的 探讨3.0 T动态对比增强磁共振(DCE-MRI)渗透性参数鉴别脑胶质瘤真性进展(TP)和假性进展(PP)的价值。方法 回顾性分析32例脑胶质瘤术后放疗后患者的DCE-MRI资料,并测量异常强化区渗透性参数的最大值,即转运常数(K^{trans})、细胞外血管外间隙的体积百分数(v_e)、回流常数(k_{ep})和血浆体积百分数(v_p)。采用分组Mann-Whitney U检验比较脑胶质瘤TP和PP组间各参数,采用ROC曲线分析各参数的阈值、敏感性、特异性和曲线下面积(AUC)。结果 32例患者中TP组($n=18$)的 K^{trans} 和 v_e 的中位值分别为 0.34 min^{-1} 和 0.53 ,明显高于PP组($n=14$)的 0.17 min^{-1} 和 0.39 ,2组间差异均有统计学意义($Z=3.02, P<0.01; Z=2.03, P<0.05$),而 k_{ep} 值、 v_p 值组间差异无统计学意义($P>0.05$)。ROC曲线分析显示 K^{trans} 值鉴别诊断脑胶质瘤真性进展的曲线下面积最大(0.815),敏感性和特异性分别为72.2%和85.7%。结论 磁共振动态对比增强渗透性参数有助于鉴别脑胶质瘤真性进展和假性进展的诊断,对临床进一步治疗有指导意义。

关键词:磁共振成像;渗透;脑胶质瘤;鉴别

中图分类号: R445.2 R730.264 文献标识码: A 文章编号:1674-4152(2016)03-0441-04

DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.03.035

Role of dynamic contrast-enhanced MRI in distinguishing pseudoprogression from true progression of glioma

QIAN Hai-feng, SUN Sheng-jie, WU Xiao, et al. Department of Radiology, Huzhou Hospital, Huzhou, Zhejiang 313000, China

Abstract: Objective To evaluate the value of 3-T dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) in distinguishing pseudoprogression (PP) from true progression (TP) of glioma. **Methods** DCE-MRI examination were performed in 32 cases of glioma to distinguish pseudoprogression from true progression. The values of volume transfer constant (K^{trans}), volume fraction of extravascular extracellular space (v_e), reflux constant (k_{ep}) and fractional plasma volume (v_p) were calculated in the newly developed abnormal enhancement by pharmacokinetic model. Mann-Whitney U test was used to calculate the statistical significance between TP group and PP group. Receiver operating characteristic (ROC) curve was performed for evaluation of the sensitivity, specificity and AUC. **Results** TP group ($n=18$) showed higher K^{trans} (0.34 min^{-1} vs. 0.17 min^{-1}) and higher v_e (0.53 vs. 0.39) when compared with the PP group ($n=14$), the differences were statistically significant ($Z=3.02, P<0.01; Z=2.03, P<0.05$). However, the differences in k_{ep} and v_p were not statistically significant ($P>0.05$). ROC curve showed the AUC value to diagnose TP and PP of K^{trans} was the highest (0.815), and the sensitivity and specificity were 72.2% and 85.7%. **Conclusion** The permeability parameters on DCE-MRI is useful in distinguishing pseudoprogression from glioma true progression, and to be a guidance for clinical treatment.

Key words: Magnetic resonance imaging; Permeability; Brain gliomas; Differential diagnosis

临床上高级别脑胶质瘤的标准治疗方案是手术切除肿瘤后再辅以放射治疗和同步替莫唑胺化疗、替莫唑胺口服化疗,然而这种治疗在加强治疗效果的同时也使放疗后假性进展(pseudo progression, PP)的发生率明显增加,时间也明显提前^[1-2]。脑胶质瘤真性进展(true progression, TP)与假性进展在常规增强MRI上均可表现为不均匀明显强化,已经成为困扰临床医生的难题^[3-4]。动态对比增强磁共振通过动态监测对比剂在体内的吸收、代谢等过程获得定量的血流动力学参数,包括即转运常数(volume transfer constant,

K^{trans})、细胞外血管外间隙的体积百分数(volume fraction of extravascular extracellular space, v_e)、回流常数(reflux constant, k_{ep})和血浆体积百分数(fractional plasma volume, v_p),从而在细胞分子功能水平上反映组织血管分布、血流灌注等生理信息的作用^[5-6]。

1 资料与方法

1.1 临床资料 搜集2013年3月—2015年4月在湖州市中心医院就诊的病理证实为脑胶质瘤术后患者32例,其中男性15例,女性17例,年龄44~61岁,平均年龄(52.2 ± 9.1)岁。纳入标准:①经病理证实的脑胶质瘤术后患者;②术后行放射治疗,放疗总剂量为54~60 Gy,辅以同步口服替莫唑胺化疗;③在放疗期间或结束后,首次MRI检查在术区边缘或其他脑叶出

基金项目:浙江省湖州市科技局项目(2014GY22);国家自然科学基金面上项目(81171393)

通信作者:胡春洪, E-mail: hch5305@163.com

现异常强化区;④随访时间大于6个月。排除标准:①其他恶性肿瘤导致的脑转移瘤;②非脑胶质瘤的原发性脑肿瘤;③随访期间病灶未出现明显变化。

1.2 TP及PP的诊断标准 首次MRI检查在术区边缘或其他脑实质出现新的强化灶,随访期间该强化灶缩小或强化程度减弱,则定义为假性进展。随访期间该强化灶继续增大、强化程度增加,或出现新的强化灶,则定义为真性进展。

1.3 检查方法 采用美国GE公司Discovery MR 750 3.0 T超导型磁共振仪,以头部专用线圈为接收线圈。扫描序列包括:①常规T1WI、T2WI及FLAIR;②DWI:TR/TE 7 500/60, b值1 000 s/mm²;③T1 Mapping:TR/TE 2.4/1.2, 翻转角:3°、6°、9°、12°、15°。④动态对比增强扫描:翻转角15°, 单次扫描时间6 s, 共40期, 对比剂:钆双胺 Gd-DTPA-BMA (欧乃影, Omniscan, GE Healthcare), 注射流率2 ml/s, 注射剂量0.1 mmol/kg。

1.4 图像分析 将数据导入分析软件,取病灶最大增强区勾画ROI, 尽量避开囊变、坏死、出血及正常血管, 利用Extended Tofts Linear模型测量渗透性参数, 重复10次, 取平均值(分别记录为K^{trans}、v_e、k_{ep}和v_p)。图像判读由2名高年资医师按照单盲法分析, 结果不一致时经协商取得一致意见。

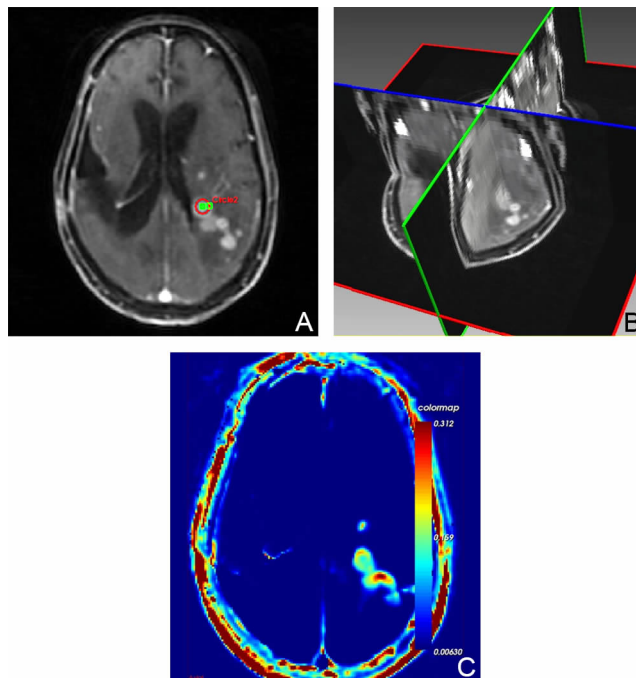
1.5 统计学方法 采用MedCalc医学统计软件, 因测得脑胶质瘤TP组和PP组的渗透性参数非正态分布, 以中位数(M)表示, 采用Mann-Whitney U检验。ROC曲线分析参数鉴别诊断TP和PP的敏感性、特异性和曲线下面积, 并计算渗透性参数与鉴别诊断结果的相关性, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DCE-MRI渗透性参数的结果 共32例患者进行了MRI检查, 以K^{trans}、v_e、k_{ep}、v_p四项指标进行分类评估研究, 根据二次手术和随访结果证实脑胶质瘤TP组18例和PP组14例(见图1、2)。TP组的K^{trans}值、v_e值中位数(95% CI)分别为0.34(0.20~0.43) min⁻¹和0.53(0.41~0.62), 明显高于PP组的0.17(0.14~0.21) min⁻¹和0.39(0.32~0.48), 组间差异均有统计学意义(Z=3.02, P<0.01; Z=2.03, P<0.05), 而k_{ep}值、v_p值组间差异无统计学意义(Z=1.39, P>0.05; Z=0.91, P>0.05), 见表1。

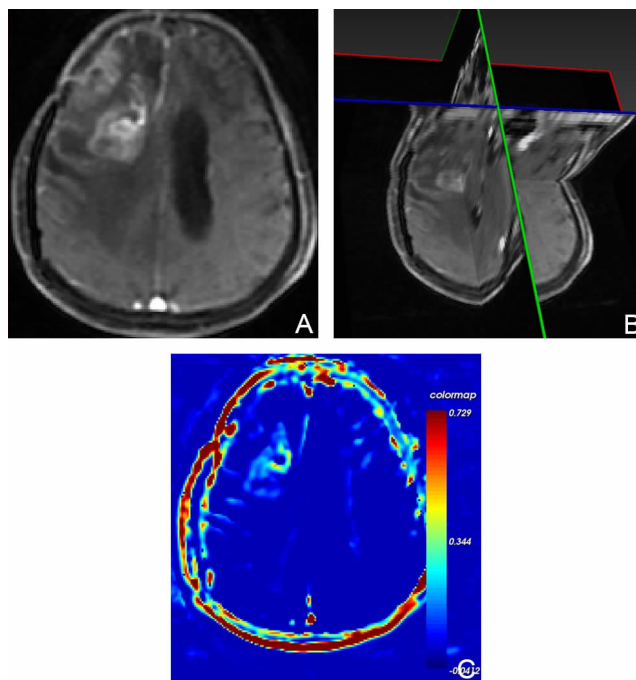
2.2 ROC曲线分析结果 ROC曲线(见图3)显示K^{trans}值的曲线下面积(AUC)为0.815, 高于v_e值(0.712), 但两者组间比较差异无统计学意义(Z=0.95, P=0.342)。取K^{trans}阈值为0.21 min⁻¹时, 鉴别诊断脑胶质瘤TP的敏感性和特异性分别为72.2%和85.7%。取v_e阈值为0.41时, 鉴别诊断TP的敏感性和特异性分别为72.2%和64.3%。多因素回归分析

显示K^{trans}值与鉴别诊断结果呈中等正相关(r=0.51, P=0.003), v_e值与鉴别诊断结果呈中等正相关(r=0.42, P=0.018), k_{ep}值与鉴别诊断结果呈弱正相关(r=0.24, P=0.181), 而v_p值与鉴别诊断结果无明显相关(r=-0.18, P=0.314)。以Spearman线性回归分析统计结果显示K^{trans}值与v_e值具有中等正相关性(r=0.40, P=0.026), 见图4。



注:患者,女,48岁,图1A为T1WI增强,左侧颞枕叶新发异常强化灶,二次手术证实胶质瘤复发。图1B为多角度观察最大强化层面,测量多点ROI渗透性参数。图1C为转运常数(K^{trans})彩图。

图1 同一高级别胶质瘤术后放疗后病例(WHO, IV级)



注:患者,男,52岁,图2A为T1WI增强,术区边缘新发异常强化灶,二次手术证实胶质瘤假性进展。图2B为多角度观察最大强化层面,测量多点ROI渗透性参数。图2C为转运常数(K^{trans})彩图。

图2 同一高级别胶质瘤术后放疗后病例(WHO, III级)

3 讨论

高级别脑胶质瘤术后患者在放化疗期间或结束后短期内,由于术区局部脑白质易被放射线损伤,周边血管反应性增生,在常规增强磁共振上出现异常强化灶,即为“假性进展”^[7]。而脑胶质瘤复发时,大量不成熟

的新生血管生成,具有大的细胞间隙,使得肿瘤新生血管具有更高的渗透性^[8]。因此,本研究利用 DCE-MRI 来探讨脑胶质瘤 TP 和 PP 在肿瘤新生血管异常增殖的数量和微血管渗透性方面的差异。

表1 脑胶质瘤术后 TP 组和 PP 组渗透性参数的比较[中位数(95% CI)]

组别	例数	K^{trans} (min^{-1})	v_e	k_{ep} (min^{-1})	v_p
TP 组	18	0.34(0.20~0.43)	0.53(0.41~0.62)	0.49(0.43~0.79)	0.36(0.16~0.48)
PP 组	14	0.17(0.14~0.21)	0.39(0.32~0.48)	0.45(0.29~0.59)	0.44(0.27~0.52)
Z 值		3.02	2.03	1.39	0.91
P 值		<0.01	<0.05	>0.05	>0.05

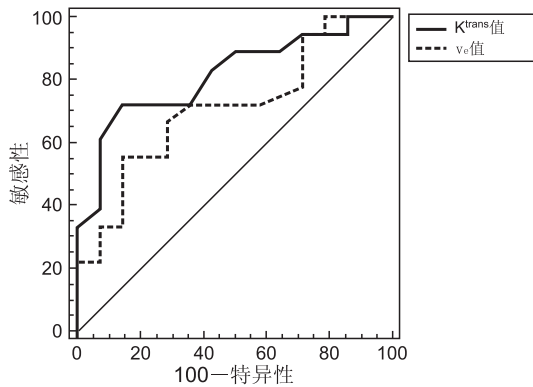


图3 K^{trans} 值与 v_e 值的 ROC 曲线

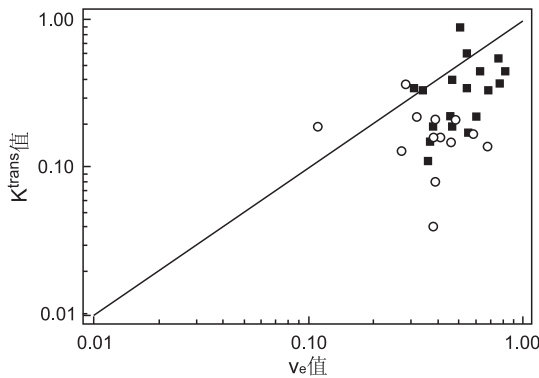


图4 K^{trans} 值与 v_e 值呈线性正相关

以往的研究已证实^[9-11],肿瘤新生血管越多,渗透性增大,则 K^{trans} 值、 v_e 值越大。本研究结果显示,真性进展组的 K^{trans} 值、 v_e 值中位值分别为 0.34min^{-1} 、 0.53 ,明显高于假性进展组,2组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示脑胶质瘤复发新生血管的渗透性明显大于假性进展组。白雪冬等^[12]以 30° 翻转角研究认为复发组的 K^{trans} 值、 v_e 值中位值高于放射性损伤组,Yun TJ 等^[13]以 10° 翻转角类似研究显示 TP 组的 K^{trans} 值、 v_e 值平均值(0.44 ± 0.25) min^{-1} 、 1.26 ± 0.78 ,高于 PP 组。另外,本研究 TP 组和 PP 组 K^{trans} 值、 v_e 值中位数的 95% CI 显示两者是有部分交叉重叠的,分析原因一方面是因为放射性脑损伤与局灶性的脑胶质瘤复发是可以同时存在的^[8];另一方面,肿瘤复发时,瘤体区不但有肿瘤细胞的浸润,也有脑组织神经胶质的改变,导致渗透性的增加,故肿瘤成分的异质性也是不

可忽略的因素^[14-15]。

本研究 ROC 曲线显示 K^{trans} 值和 v_e 值具有较高的诊断效能,并且相关性分析显示 K^{trans} 值、 v_e 值与鉴别诊断结果呈中等正相关($r = 0.51, 0.42, P < 0.05$),Spearman 线性回归分析显示 K^{trans} 值与 v_e 值呈中等正相关性($r = 0.40, P = 0.026$),进一步提示 K^{trans} 值和 v_e 值均可在一定程度上反映肿瘤血管的渗透性改变,对鉴别诊断脑胶质瘤 TP 和 PP 均有一定价值,但 K^{trans} 值价值更大。另外,本研究显示 TP 组和 PP 组 k_{ep} 值、 v_p 值中位数相差不是很大,95% CI 较大的交叉重叠,差异不具有统计学意义($Z = 1.39, 0.91, P > 0.05$);同时 k_{ep} 值、 v_p 值与鉴别诊断结果呈弱相关或无相关,说明 k_{ep} 值、 v_p 值对鉴别诊断脑胶质瘤 TP 和 PP 价值不大。

本研究也存在一些局限性。首先,研究的样本量不够大,对统计结果可能存在偏倚。部分病例为临床随访证实,缺乏二次手术或穿刺病理证实。其次,在勾画 ROI 时,不可避免的存在偏差,采取结合横断面、冠状面和矢状面多角度观察,取多点 ROI 测量最大值的平均值,来尽量减小误差,有报道^[13]采用软件半自动勾画三维体积感兴趣区 VOI 来降低测量的误差。

动态对比增强磁共振定量分析有助于鉴别诊断脑胶质瘤的真性和假性进展,客观反应肿瘤的微血管渗透性改变,可作为临床指标。

参考文献

- [1] Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS Statistical report: primary brain tumors and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2005—2009[J]. Neuro Oncol, 2012, 14(5): 21-49.
- [2] Choi YJ, Kim HS, Jahng GH, et al. Pseudoprogression in patients with glioblastoma; added value of arterial spin labeling to dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging[J]. Acta Radiol, 2013, 54(4): 448-454.
- [3] 孙彦辉, 张力伟, 李杰飞. 脑肿瘤放疗后假性进展的诊断及治疗(附 14 例报告)[J]. 中华神经外科杂志, 2010, 26(6): 523-526.
- [4] 庞晓琳, 吴少雄, 邓美玲. 脑高级别胶质瘤真性与假性进展的常规 MRI 征象差异[J]. 中国神经肿瘤杂志, 2012, 10(1): 24-29.
- [5] Sung HB, Gong YJ, Young MH, et al. Usefulness of tissue permeability factor in differentiating benign and malignant pulmonary lesions on dynamic contrast-enhanced MRI[J]. Korean J Radiol, 2013, 69(1): 57-65.

- [6] Kickingreder P, Sahn F, Wiestler B, et al. Evaluation of microvascular permeability with dynamic contrast-enhanced MRI for the differentiation of primary CNS lymphoma and glioblastoma: radiologic-pathologic correlation [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(8): 1503-1508.
- [7] Belden CJ, Valdes PA, Ran C, et al. Genetics of Glioblastoma: A window into its Imaging and histopathologic variability [J]. *Radiographics*, 2011, 31(6): 1717-1740.
- [8] 王玉林, 有慧, 张爱莲, 等. MR灌注成像在鉴别胶质瘤复发与放射性脑损伤中的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2011, 45(7): 618-622.
- [9] 何为, 刘毅, 刘剑羽, 等. 3.0 T MR动态增强扫描定量分析诊断前列腺癌的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2014, 48(3): 215-218.
- [10] Jia ZZ, Geng DY, Xie TW, et al. Quantitative analysis of neovascular permeability in glioma by dynamic contrast-enhanced MR imaging [J]. *Clin Neurosci*, 2012, 19(6): 820-823.
- [11] Yao WW, Zhang H, Ding B, et al. Rectal cancer: 3 T dynamic contrast-enhanced MRI; correlation with microvascular density and clinicopathological features [J]. *Radiol Med*, 2011, 116(3): 366-374.
- [12] 白雪冬, 孙夕林, 王丹, 等. 动态对比增强MRI在鉴别胶质瘤复发和放射性损伤中的应用[J]. *磁共振成像*, 2014, 5(1): 1-6.
- [13] Yun TJ, Park CK, Kim TM, et al. Glioblastoma treated with concurrent radiation therapy and temozolomide chemotherapy: differentiation of true progression from pseudoprogression with quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging [J]. *Radiol*, 2015, 274(3): 830-840.
- [14] Yang X, Knopp MV. Quantify tumor vascular heterogeneity with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a review [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011(1): 137-143.
- [15] Chu HH, Choi SH, Ryou I, et al. Differentiation of true progression from pseudoprogression in glioblastoma treated with radiation therapy and concomitant temozolomide: comparison study of standard and high-b-value diffusion-weighted imaging [J]. *Radiology*, 2013, 269(3): 831-840.

(本文编辑:陈子康)

收稿日期:2015-06-03

(上接第388页)

式输注给药系统(IDDS, 吗啡泵)等多种技术,但直接针对支配会阴区神经的镇痛治疗仍是最为有效的方法之一。文献报道数字减影引导下奇神经节射频热凝术治疗会阴部疼痛有较好的疗效^[5],也有报道CT引导下奇神经节脉冲射频术能有效治疗肛门会阴部疼痛^[6],但分析奇神经的来源可知,该神经属于内脏神经,其有效的镇痛范围主要是脏层腹膜以内的内脏部分,对于肿瘤浸及由脊神经支配的会阴软组织,镇痛效果可想而知会不尽如人意。肛尾神经是来源于蛛网膜下腔最底端的S5脊神经,出椎管后支配肛门会阴区感觉及运动。尽管阻滞肛尾神经可达到会阴区完全无痛,但同时会导致肛门、尿道扩约肌松弛而大、小便失禁。这就是肛尾神经极少用于会阴痛治疗的真正原因。

对于已做了Miles手术的直肠癌患者来说,尽管大便已改道至腹壁经由人工肛门,但小便仍由肛尾神经支配,如若出现会阴痛,仍不适合做肛尾神经毁损镇痛。但对于像本文所列举的3例患者,大、小便均已改道,肛尾神经的运动神经功能完全被旷置废弃,因而当该类患者术后出现顽固性会阴痛时,完全不必担心毁损肛尾神经引起大小便失禁,从而使这类患者成为肛尾神经毁损术治疗顽固性癌性会阴痛的最佳适应证。本治疗组早在8年前即实施了酚甘油选择性肛尾神经毁损治疗癌性会阴痛1例,取得了良好效果,但当时是在DSA引导下完成,不能提供所注药液的直观的三维重建照片。随着本治疗组在CT引导下治疗技术的不断开展^[7-11],发现CT引导下操作不但更精准,而且可对注药结果进行三维重建,更加直观形象地呈现在医患眼前,更能实时提供疗效预判和并发症防治。从本组3例患者的结果看,所注重比重药液完成沉集在腰5椎体下缘以下的蛛网膜下腔末端,通过保持6h以上的坐位,可使所注酚甘油仅仅对蛛网膜下腔末端的肛尾神经发生毁损作用,而不累及支配下肢的感觉和运

动神经,确保对会阴痛的有效治疗而不引起下肢的运动和感觉功能障碍。

与鞘内埋藏式注药系统(IDDS, 吗啡泵)相比,本技术操作简单,效果确切,而且费用低廉,无需繁杂的后续维护。而且,如果合并肿瘤的盆腔转移或上腹部转移引发癌性腹痛,还可将CT引导下肛尾神经毁损术与腹腔神经丛毁损联合应用。但本技术也有不足之处,即其适应证相对狭窄,对于没有大、小便改道的会阴痛,并不适用本技术。

参考文献

- [1] 王达建, 张雷, 刘晓, 等. CT引导下腹主动脉旁毁损腹腔神经丛治疗上腹部晚期癌痛的研究[J]. *实用疼痛学杂志*, 2011, 7(5): 327-332.
- [2] 张河, 贾和平, 金瑞林, 等. 改良肠系膜下神经丛毁损术治疗左下腹晚期癌痛的临床观察[J]. *医学综述*, 2011, 17(20): 3185-3186.
- [3] 夏娟, 姚娟, 俞良, 等. 鞘内吗啡输注系统治疗晚期癌痛的护理与镇痛效果观察[J]. *浙江临床医学*, 2014, 16(2): 2020-2021.
- [4] 韦阿琛, 聂浩雄. 阿霉素背根节毁损术对肝癌疼痛患者生活质量的影响[J]. *贵州医药*, 2011, 35(1): 44-45.
- [5] 纪文新, 杨金利, 李促廉. 数字减影引导下奇神经节射频热凝术治疗会阴部疼痛的疗效[J]. *实用疼痛学杂志*, 2013, 9(1): 18-21.
- [6] 高勇, 马念, 徐昕, 等. CT引导下奇神经节脉冲射频热凝术治疗肛门会阴部疼痛的临床观察[J]. *实用医学杂志*, 2011, 7(4): 246-248.
- [7] 黄冰, 过建国, 严敏, 等. CT定位穿刺引导器的临床应用效果[J]. *中华麻醉学杂志*, 2012, 32(9): 1094-1095.
- [8] 黄冰, 姚明, 曹浩强, 等. CT引导下经皮穿刺胸交感神经链化学切断治疗手汗症和雷诺综合征[J]. *中华麻醉学杂志*, 2011, 31(4): 506-508.
- [9] Huang B, YAO M, Feng ZY, et al. CT-guided percutaneous infrazygomatic radiofrequency neurolysis through foramen rotundum to treat V2 trigeminal neuralgia [J]. *Pain Medicine*, 2014, 15(8): 1418-1428.
- [10] Huang B, Sun K, Zhu Z, et al. Oximetry-derived perfusion index as an early indicator of CT-guided thoracic sympathetic blockade in palmar hyperhidrosis [J]. *Clinical Radiology*, 2013, 68(12): 1227-1232.
- [11] 黄冰, 过建国, 姚明, 等. CT引导下经皮颞弓下入路圆孔穿刺技术治疗三叉神经痛应用研究[J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47(11): 1032-1035.

(本文编辑:陈子康)

收稿日期:2015-05-28