

论 著

DCE-MRI和DSC-MRI参数对非增强T₂高信号病变胶质母细胞瘤患者早期进展的评估价值*

唐丹丹* 胡 玮 李 雪
永州市中心医院零陵院区放射科
(湖南 永州 425000)

【摘要】目的 探讨动态增强磁共振成像(DCE-MRI)和动态磁敏感增强灌注成像(DSC-MRI)参数对非增强T₂高信号病变胶质母细胞瘤(GBM)患者早期进展的评估价值。**方法** 回顾性分析2018年01月-2021年12月本院收治的76例GBM患者临床资料,术前均行DCE-MRI、DSC-MRI检查并接受标准化治疗。术后第6个月根据神经肿瘤学反应评估标准将患者分为早期进展组(37例)与非早期进展组(39例),比较两组间术前非增强T₂高信号病变的DCE-MRI、DSC-MRI参数差异。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)分析DCE-MRI、DSC-MRI参数对非增强T₂高信号病变GBM患者早期进展的评估价值。采用多因素Cox比例风险回归分析具有评估价值指标是否为其独立预后因素。**结果** 早期进展组的K^{trans}、K_{ep}、V_e以及rCBV显著高于非早期进展组(P<0.05),通过绘制ROC曲线并计算AUC发现,K^{trans}、K_{ep}、V_e以及rCBV均对非增强T₂高信号病变GBM患者早期进展有一定的评估价值,将以上具有评估价值指标采用多因素Cox比例风险回归分析发现,K^{trans}、K_{ep}、V_e以及rCBV均是非增强T₂高信号病变GBM患者的独立预后因素(P<0.05)。**结论** DCE-MRI参数(K^{trans}、K_{ep}、V_e)、DSC-MRI参数(rCBV)是非增强T₂高信号病变GBM患者的独立预后因素,对其早期发展具有一定的评估价值。

【关键词】 胶质母细胞瘤; DCE-MRI; DSC-MRI; 非增强T₂高信号; 早期进展; 评估价值

【中图分类号】 R445.2; R739.41

【文献标识码】 A

【基金项目】 湖南省卫生健康委科研立项课题(20201412)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.10.006

The Value of DCE-MRI and DSC-MRI Parameters in Evaluating the Early Progression of Glioblastoma Patients with Non Enhanced T₂ High Signal Lesions*

TANG Dan-dan*, HU Wei, LI Xue.

Department of Radiology, Lingling Hospital, Yongzhou Central Hospital, Yongzhou 425000, Hunan Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of dynamic enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) and dynamic magnetic sensitivity enhanced perfusion imaging (DSC-MRI) parameters in evaluating the early progression of glioblastoma (GBM) patients with non enhanced T₂ high signal lesions. **Methods** Retrospective analysis was made on the clinical data of 76 GBM patients admitted to our hospital from January 2018 to December 2021. All patients underwent DCE-MRI and DSC-MRI before operation and received standardized treatment. At the 6th month after operation, the patients were divided into early progression group (37 cases) and non early progression group (39 cases) according to the evaluation criteria of neurooncology response. The differences of DCE-MRI and DSC-MRI parameters of non enhanced T₂ hyperintense lesions before operation were compared between the two groups. By drawing the ROC curve and calculating the area under the curve (AUC), the evaluation value of DCE-MRI and DSC-MRI parameters on the early progress of GBM patients with non enhanced T₂ hyperintense lesions was analyzed. Multivariate Cox proportional hazard regression analysis was used to evaluate whether the valuable indicator was an independent prognostic factor. **Results** The K^{trans}, K_{ep}, V_e and rCBV of non enhanced T₂ hyperintense lesions in the early stage progression group were significantly higher than those in the non early stage progression group (P<0.05). By drawing ROC curve and calculating AUC, it was found that K^{trans}, K_{ep}, V_e and rCBV all had a certain evaluation value for the early stage progression of GBM patients with non enhanced T₂ hyperintense lesions. Using multivariate Cox proportional risk regression analysis of the above indicators with evaluation value, it was found that K^{trans}, K_{ep}, V_e and rCBV were independent prognostic factors in GBM patients with non enhanced T₂ hyperintense lesions (P<0.05). **Conclusion** DCE-MRI parameters (K^{trans}, K_{ep}, V_e) and DSC-MRI parameters (rCBV) are independent prognostic factors of GBM patients with non enhanced T₂ high signal lesions, and have certain evaluation value for their early development.

Keywords: Glioblastoma; DCE-MRI; DSC-MRI; Non Enhanced T₂ High Signal; Early Progression; Evaluation Value

胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)是中枢神经系统中最常见和最具侵袭性的恶性肿瘤^[1]。目前,临床的标准治疗包括最大安全的手术切除、放疗和化疗,但大多受到治疗效率低和预后差的限制^[2-4]。手术切除主要针对动态增强(dynamic enhancement, DCE)磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)中T₁加权图像(T₁ weighted imaging, T₁WI)强化区域^[5],然而既往研究表明,非增强区域也含有大量高密度的侵袭性肿瘤细胞^[6],这些肿瘤细胞在T₂加权图像(T₂ weighted imaging, T₂WI)或液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)图像中混杂着反应性水肿,即使完全切除肿瘤组织后,仍会出现手术边缘局部迅速复发的情况^[7]。有学者认为这与肿瘤细胞密度异常增加、组织内未成熟新生血管增多、血脑屏障破坏、通透性增加、新生血管迂曲、粗细不均、血流缓慢有关^[8-9]。因此,准确识别浸润性肿瘤细胞仍然具有挑战性。目前,动态增强磁共振成像(DCE-MRI)是一种能够定量分析血管生成和微血管通透性的方法^[10],而动态磁敏感增强灌注成像(Dynamic susceptibility contrast, DSC-MRI)也是一种定量分析局部脑组织血流动力学改变的方法,其间接反映组织内部微血管分布特点^[11]。因此,本研究主要探讨DCE-MRI和DSC-MRI参数对非增强T₂高信号病变GBM患者早期进展的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年01月至2021年12月本院收治的76例GBM患者临床资料,所有患者术前均行DCE-MRI、DSC-MRI检查并接受标准化治疗^[12]。

纳入标准为:符合“2021年第五版世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类”中GBM的诊断标准^[13];年龄大于18岁。排除标准:缺乏术前DCE-MRI或DSC-MRI检查之一;未接受标准化治疗;合并其他恶性肿瘤病史;存在凝血功能障碍或伴有精神异常。本研究经本院伦理委员会同意,经纳入排除后,最终纳入52例GBM患者作为研究对象。所有患者治疗后在门诊进行随访,在第6个月的时间点,根据神经肿瘤学反应评估标准^[14]对患者进行评估,将患者分为早期进展组(37例)与非早期进展组(39例),两组之间患者年龄、性别、体重指数(Body mass index, BMI)及肿瘤大小方面差异均无统计学意义(P>0.05),如表1所示。

1.2 仪器与方法 选择西门子Verio 3.0T磁共振扫描仪及其配套8通道头颅正交线圈。基线为前后联合连线,扫描范围为枕骨大孔至颅顶。常规扫描序列及参数如下: T₁WI:

【第一作者】唐丹丹,女,主治医师,主要研究方向:放射学。E-mail: kaguo2022@163.com

【通讯作者】唐丹丹

TR/TE(220ms/3.15ms); T₂WI: TR/TE(4200ms/108ms); FOV: 260mm×260mm; FLAIR: TR/TE(8400ms/126ms); 层厚5mm, 层间距1.5mm; 激励次数1~2; 矩阵: 256×256。DSC-MRI扫描参数如下: T₂WI: TR/TE(220ms/3.15ms), 层厚4mm, 层间距1.5mm, 激励次数1; 矩阵: 128×128; 采用高压注射器经右肘前静脉团注二乙三胺五乙酸钆络合物(Gd-DTPA)注射液(购于上海赛可锐生物科技有限公司, 0.1mmol/kg, 流速3.5mL/s), 而后以同样速率注入生理盐水20mL。DCE-MRI扫描参数如下: TR/TE(3.5ms/1.5ms), FOV: 220mm×220mm, 矩阵256×230, 激励次数1, 层厚5mm, 层间距1.5mm; 首个时相为9.6s, 其余每个时相3.8s, 首个时相后立即注射对比剂, 扫描100个时相, 共时间为6min32s, 而后以同样速率注入生理盐水20mL。扫描结束后将数据传输至后处理工作站。

1.3 图像分析 由两名具有10年以上头颅MRI诊断经验的医师共同进行图像分析, 意见不一致时, 协商一致。参照常规MRI扫描, 在DCE、DSC后期图像中选取肿瘤主体层面手动勾画非增强T₂高信号病变的感兴趣区(region of interest, ROI), 利用血流动力学两室模型(Kinetic Modeling), 通过软件自动获得容量转移常数(K^{trans})、回流速率常数(K_{ep})、血管外细胞外间隙容积分数(V_e)和脑血容量(Cerebral blood volume, CBV), 并计算相对CBV(rCBV)

值, 计算公式为: rCBV=非增强T₂高信号病变CBV/对侧正常白质区CBV。所有数据测量3次后取平均值为最终结果。

1.4 统计分析 使用SPSS 22.0统计学软件进行统计分析, 计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本t检验; 计数资料采用n(%)表示, 两组间采用卡方检验或确切概率法(单格期望值小于5)比较; 通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 比较DCE-MRI、DSC-MRI参数对非增强T₂高信号病变GBM患者早期进展评估的评估价值。当AUC为0.5-1.0时为具有评估价值, 计算具有评估价值指标的最佳截断阈值、敏感度和特异度。采用多因素Cox比例风险回归分析具有评估价值指标是否为其独立预后因素。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早期进展组与非早期进展组非增强T₂高信号病变GBM患者DCE-MRI、DSC-MRI参数比较 早期进展组非增强T₂高信号病变GBM患者的K^{trans}、K_{ep}、V_e以及rCBV显著高于非早期进展组, 且差异具有统计学意义(P<0.05), 如表2所示。典型病例影像学资料见图1, 图2。

表1 早期进展组与非进展组之间临床资料比较

组别	n	年龄(岁)	性别		BMI(kg/m ²)	肿瘤大小(mm)
			男	女		
早期进展组	37	51.49±10.52	15	22	22.81±2.27	13.36±2.49
非早期进展组	39	52.31±11.27	13	26	23.06±2.37	12.97±2.16
χ^2	-	-0.327	1.829	-0.469	0.730	
P	-	0.745	0.176	0.640	0.468	

表2 早期进展组与非早期进展组非增强T₂高信号病变GBM患者DCE-MRI、DSC-MRI参数比较

组别	DCE-MRI参数			DSC-MRI参数
	K ^{trans} (×10 ⁻¹ min ⁻¹)	K _{ep} (×10 ⁻¹ min ⁻¹)	V _e (×10 ⁻¹)	rCBV
早期进展组	1.05±0.33	5.26±0.97	1.21±0.39	0.41±0.15
非早期进展组	0.71±0.25	3.95±0.52	0.85±0.31	0.13±0.05
t	5.129	7.433	4.513	11.059
P	0.000	0.000	0.000	0.000

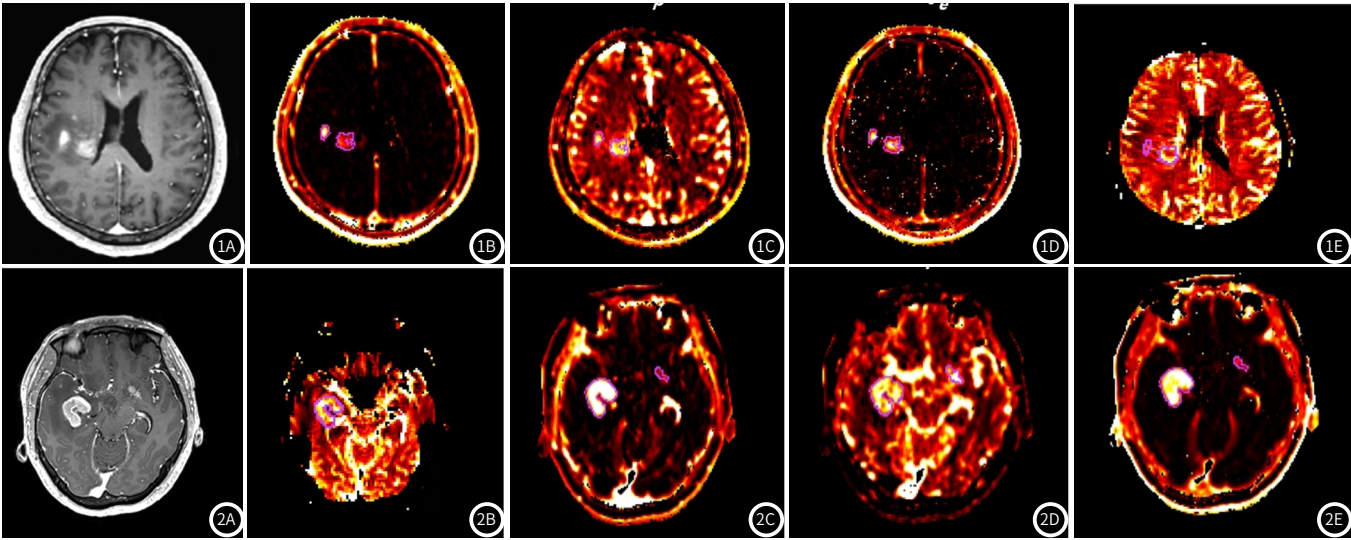


图1A-图1E 早期进展组GBM患者术前影像学资料 患者男, 53岁, 病理证实为GBM, 图1A为常规T₂WI图像; 图1B-图1D为DCE-MRI图像, 其中图1B为K^{trans}伪彩图, 图1C为K_{ep}伪彩图, 图1D为V_e伪彩图; 图1E为DSC-MRI图像, rCBV伪彩图。
图2A-图2E 非早期进展组GBM患者术前影像学资料 患者男, 54岁, 病理证实为GBM, 图2A为常规T₂WI图像; 图2B-图2D为DCE-MRI图像, 其中图2B为K^{trans}伪彩图, 图2C为K_{ep}伪彩图, 图2D为V_e伪彩图; 图2E为DSC-MRI图像, rCBV伪彩图。

2.2 DCE-MRI、DSC-MRI参数对非增强T₂高信号病变GBM患者早期进展的评估价值分析 通过绘制ROC曲线并计算AUC发现, K^{trans}、K_{ep}、V_e以及rCBV均对非增强T₂高信号病变GBM患者早期进展有一定的评估价值, 且差异具有统计学意义(P<0.05), 见表3, 图3。将以上具有评估价值指标采用多因素Cox比例风险回归分析发现, K^{trans}、K_{ep}、V_e以及rCBV均是非增强T₂高信号病变GBM患者的独立预后因素, 见表4。

表3 DCE-MRI、DSC-MRI参数对非增强T₂高信号病变GBM患者早期进展的评估价值分析

相关参数	AUC	最佳截断阈值	约登指数	准确度(%)	敏感度(%)	特异度(%)
K ^{trans}	0.801	0.089min ⁻¹	0.669	79.60	78.70	88.20
K _{ep}	0.769	0.401min ⁻¹	0.538	77.30	73.20	80.60
V _e	0.793	0.102	0.617	78.50	76.70	85.30
rCBV	0.746	0.27	0.555	75.00	72.80	82.70

表4 非增强T₂高信号病变GBM患者独立预后因素的多因素分析

自变量	偏回归系数	标准误	Wald值	RR值	P值	95%CI下限	95%CI上限
K ^{trans}	0.436	0.301	5.931	1.217	0.000	1.042	1.307
K _{ep}	0.257	1.619	3.472	0.041	0.002	0.021	0.053
V _e	0.072	8.974	0.357	1.122	0.009	0.879	1.095
rCBV	0.435	0.376	0.004	0.308	0.005	0.059	0.981

3 讨论

胶质母细胞瘤(GBM)是脑肿瘤中最致命的类型,诊断后的中位寿命为12-15个月,复发率为100%^[15]。有研究表明^[16-17]T₂ FLAIR序列所显示的非强化高信号,主要包括瘤周水肿成分、脱髓鞘改变以及未增强的镜下浸润性胶质母细胞瘤细胞等,均是被肿瘤浸润的表现,因此准确识别浸润性肿瘤组织是非常重要的。DCE-MRI通过跟踪对比剂对脑血流动力学和血脑屏障完整性进行准确客观评估,其中定量参数用来分析肿瘤血管通透性等特性。定量分析测量参数值主要包括有K^{trans}、K_{ep}及V_e,三者均可反映肿瘤血管的通透性,数值越高表示血管的通透性越强^[18]。DSC-MRI是一种快速有效的MR灌注技术,能提供组织微循环及血流动力学信息,目前rCBV已广泛应用并反映肿瘤内新生血管情况^[19]。

本研究显示,在GBM患者进行标准化治疗后,早期进展组术前非增强T₂高信号病变的K^{trans}、K_{ep}、V_e以及rCBV显著高于非早期进展组(P<0.05),说明早期进展组GBM患者术前非增强T₂高信号病变的血管通透性增高,血脑屏障破坏程度明显增大;分析其主要原因是GBM是一种微血管增生明显的恶性肿瘤,肿瘤细胞常常沿神经纤维束或血管间隙穿透血脑屏障并侵入白质束^[20],从而向周围组织浸润性生长,瘤周非增强T₂高信号病变的微循环发生异常改变,因此在GBM引起的毛细血管通透性增加的情况下,发生血浆和蛋白质外渗,导致血管源性水肿和间质液压力升高^[21-22],进一步提示瘤周非增强T₂高信号病变存在肿瘤浸润并导致新生血管形成^[23]。由于在高级别的胶质瘤中,其血管内皮生长因子的表达明显增高,导致肿瘤血管在组织学上的增加,其血液灌注增加^[24];如果血脑屏障完整,则无对比剂渗漏;如果血脑屏障被破坏或发育不完善,对比剂于首过期便快速漏出血管外间隙,引起CBV值的增加^[25]。本研究通过绘制ROC曲线并计算AUC发现,非增强T₂高信号病变的K^{trans}、K_{ep}、V_e以及rCBV均对预测GBM患者早期进展具有一定的评估价值。将以上具有评估价值指标采用多因素Cox比例风险回归分析发现,K^{trans}、K_{ep}、V_e以及rCBV均是非增强T₂高信号病变GBM患者的独立预后因素,进一步表明GBM患者术前K^{trans}、K_{ep}、V_e以及rCBV可作为预测早期进展的影像学标志,有助于对非增强T₂高信号病变GBM患者的早期进展进行评估。

综上所述,DCE-MRI、DSC-MRI参数能很好反映GBM患者术前非增强T₂高信号病变的血流动力学特点和评价微血管生成、分布情况,K^{trans}、K_{ep}、V_e以及rCBV均是非增强T₂高信号病变GBM患者的独立预后因素,对非增强T₂高信号病变GBM患者早期进展具有一定的评估价值。本研究除了任何回顾性研究的固有局限性外,还应考虑其他几个局限性。首先,由于人工确定ROI,可能存在与主观性和低可重复性相关的问题;其次,在本研究样本量较小,在统计分析中可能存在偏倚,因此在今后的有研究中将进一步增大样本量继续研究。

参考文献

[1] McKinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, et al. Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management [J]. BMJ, 2021, 374: n1560.

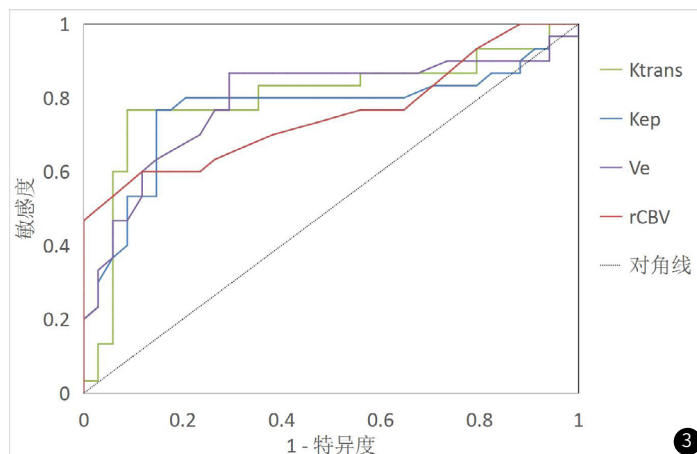


图3 DCE-MRI、DSC-MRI参数单独及联合应用对非增强T₂高信号病变GBM患者早期进展评估的ROC曲线分析

- [2] Luo C, Song K, Wu S, et al. The prognosis of glioblastoma: a large, multifactorial study [J]. Br J Neurosurg, 2021, 35 (5): 555-561.
- [3] Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions [J]. Neuro Oncol, 2020, 22 (8): 1073-1113.
- [4] Huang B, Li X, Li Y, et al. Current immunotherapies for glioblastoma multiforme [J]. Front Immunol, 2021, 11: 603911.
- [5] 陈立久, 顾伟, 李文涛, 等. 胶质母细胞瘤手术切除程度与患者生存预后的相关性分析 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46 (2): 154-158.
- [6] Cluceru J, Nelson SJ, Wen Q, et al. Recurrent tumor and treatment-induced effects have different MR signatures in contrast enhancing and non-enhancing lesions of high-grade gliomas [J]. Neuro Oncol, 2020, 22 (10): 1516-1526.
- [7] Haddad AF, Young JS, Morshed RA, et al. FLAIRectomy: resecting beyond the contrast margin for glioblastoma [J]. Brain Sci, 2022, 12 (5): 544.
- [8] 李欣, 王冬女, 谢继承, 等. MR多模态成像诊断皮下层下胶质母细胞瘤与单发脑转移瘤的价值分析 [J]. 浙江临床医学, 2022, 24 (4): 490-492.
- [9] 冯全志, 韩彤. 胶质母细胞瘤复发与假性进展功能磁共振成像研究进展 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22 (4): 319-325.
- [10] 周永钢, 薛鹏, 张莹坤. DWI联合MRI动态增强扫描在诊断子宫内腺癌中的价值分析 [J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28 (5): 72-74.
- [11] 孙林林, 黄敏, 汪秀玲. DSC-MR预测WHO II级胶质瘤IDH1基因型的价值研究 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (4): 10-12.
- [12] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南 (2022版) [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38 (8): 757-777.
- [13] D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling, 等. 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.
- [14] Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (11): 1963-72.
- [15] Chatterjee K, Atay N, Abler D, et al. Utilizing dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) to analyze interstitial fluid flow and transport in glioblastoma and the surrounding parenchyma in human patients [J]. Pharmaceutics, 2021, 13 (2): 212.
- [16] 黄晓星, 汪泽燕, 肖学红, 等. 术前MRI强化特征预测胶质母细胞瘤患者术后复发风险的价值 [J]. 临床放射学杂志, 2022, 41 (2): 217-223.
- [17] 邢亚洲, 梁庆华, 王新军. 初发胶质母细胞瘤扩大切除与患者预后的关系研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19 (6): 541-545.
- [18] 沈丹丹, 耿其楠, 贾中正, 等. DCE-MRI鉴别单发IDH1野生型胶质母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤及转移瘤的临床价值 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2019, 28 (6): 411-416.
- [19] 王威, 李红, 冀鹏, 等. 磁共振灌注加权成像对脑胶质瘤及脑单发转移瘤的诊断价值分析 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18 (8): 19-21.
- [20] Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27 (3): 475-487.
- [21] Upadhyayula PS, Spinazzi EF, Argenziano MG, et al. Convection enhanced delivery of topotecan for gliomas: a single-center experience [J]. Pharmaceutics, 2020, 13 (1): 39.
- [22] Esquenazi Y, Lo VP, Lee K. Critical care management of cerebral edema in brain tumors [J]. J Intensive Care Med, 2017, 32 (1): 15-24.
- [23] 陈红燕, 陈绪珠, 茹小娟, 等. 不同磁共振成像模式判断胶质母细胞瘤预后研究 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19 (11): 850-857.
- [24] Keil VC, Gielen GH, Pintea B, et al. DCE-MRI in glioma, infiltration zone and healthy brain to assess angiogenesis: a biopsy study [J]. Clin Neuroradiol, 2021, 31 (4): 1049-1058.
- [25] 李丹, 崔萌萌, 贾艳芳. 中枢神经系统血管外皮细胞瘤与脑膜瘤鉴别诊断中CT、MRI的应用 [J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30 (8): 8-10.

(收稿日期: 2022-12-22)

(校对编辑: 孙晓晴)