

论 著

多模态MRI功能成像在脑胶质瘤术后复发与治疗反应评估中的价值*

刘 畅¹ 计海霞² 董立军¹
田仰华² 音大为¹ 邓克学^{1,*}

1.中国科技大学附属第一医院影像中心
(安徽 合肥 230036)
2.安徽医科大学第一附属医院神经内科
(安徽 合肥 230032)

【摘要】目的 比较MR扩散加权成像(DWI)、三维动脉自旋标记成像(3D ASL)在鉴别脑胶质瘤术后复发与治疗反应方面的诊断价值,为临床精准治疗提供客观依据。方法 回顾分析我院2019年1月-2023年7月间行脑胶质瘤手术,术后放化疗1月以上,随访过程中首次出现异常强化病灶者47例,进行MRI平扫、DWI、3D ASL、增强扫描检查,分别测量DWI的表现扩散系数(ADC)值和相对ADC(rADC)值、3D ASL的血流动力学参数CBF值和相对CBF(rCBF)值。利用两样本t检验、受试者工作特征曲线(ROC)分析来评估研究参数在鉴别治疗后反应方面的诊断与胶质瘤术后复发效能。结果 47例患者中,30例为脑胶质瘤复发,17例为治疗后反应,1.脑胶质瘤复发强化区CBF值为(119.16±18.58)mL/100g/1min,治疗后反应区的CBF值为(72.06±22.77)mL/100g/1min,差异有统计学意义(P<0.05);脑胶质瘤复发强化区rCBF值为3.56±1.13,放射损伤区的rCBF值为1.18±0.39,差异有统计学意义(P<0.05);2.ADC在脑胶质瘤复发和治疗后反应之间没有明显差异(P=0.235);rADC(P<0.05)在脑胶质瘤复发和治疗后反应之间差异有统计学意义;3.3D ASL(rCBF)诊断脑胶质瘤复发曲线下面积约0.971,ADC诊断脑胶质瘤复发曲线下面积约为0.675。结论 与DWI序列相比,3D ASL成像技术在鉴别胶质瘤复发和治疗后反应方面显示出更好的诊断效能。

【关键词】胶质瘤;磁共振灌注成像;动脉自旋标记;扩散加权成像;治疗后反应;肿瘤复发;诊断;鉴别
【中图分类号】R44; R445.2
【文献标识码】A
【基金项目】国家自然科学基金(32071054)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.04.002

The Value of Multimodal MRI Functional Imaging in the Assessment of Postoperative Recurrence and Posttreatment Response in Gliomas of the Brain*

LIU Chang¹, JI Hai-xia², DONG Li-jun¹, TIAN Yang-hua², YING Da-wei¹, DENG Ke-xue^{1,*}.
1.Department of Radiology,The First Affiliated Hospital of USTC,Division of Life Sciences and Medicine,University of Science and Technology of China,Hefei 230036,Anhui Province,China
2.Department of Neurology,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University,Hefei 230032,Anhui Province,China

ABSTRACT
Objective To compare the diagnostic value of MR diffusion-weighted imaging (DWI) and three-dimensional arterial spin labeling imaging (3D ASL) in identifying postoperative recurrence of gliomas and post-treatment response, and to provide an objective basis for precise clinical treatment. **Methods** We retrospectively analyzed 47 cases who underwent glioma surgery, postoperative radiotherapy for more than 1 month, and the first appearance of abnormal enhancing lesions during follow-up during January 2019--July 2023 in our hospital, and the patients underwent conventional MRI plain and enhanced scans, DWI, and 3D ASL, and measured the apparent diffusion coefficient (ADC) value and relative ADC (rADC) value of DWI, and the hemodynamic parameter CBF of 3D ASL, respectively. ASL hemodynamic parameters CBF values and relative CBF (rCBF) values. The diagnostic efficacy of each parameter in discriminating postoperative recurrence from post-treatment response was analyzed using two-sample t-tests, and subject working characteristic curves (ROC). **Results** The 47 patients, 30 had glioma recurrence and 17 had post-treatment response. 1. The CBF value of the enhanced zone of glioma recurrence was (119.16±18.58) mL/100g/1min, and that of the post-treatment response zone was (72.06±22.77) mL/100g/1min, with a statistically significant difference (P<0.05); the cerebral The rCBF value in the enhanced area of glioma recurrence was 3.56±1.13, and the rCBF value in the area of radiation damage was 1.18±0.39, and the difference was statistically significant (P<0.05); 2. There was no significant difference in ADC between glioma recurrence and post-treatment response (P=0.235); the difference in rADC (P<0.05) between glioma recurrence and post-treatment response was statistically significant; 3. 3D ASL (rCBF) diagnosed glioma recurrence with an area under the curve of approximately 0.971 and ADC diagnosed glioma recurrence with an area under the curve of approximately 0.675. **Conclusion** 3D ASL imaging showed better diagnostic efficacy in identifying glioma recurrence and post-treatment response compared to DWI sequences.
Keywords: Glioma; Magnetic Resonance Perfusion Imaging; Diffusion-Weighted Imaging; Arterial Spin Labeling; Post-treatment Response; Tumor Recurrence; Diagnosis; Differentiation

脑胶质瘤是脑内最常见的一种恶性肿瘤,治疗后复发率较高。手术治疗后配合放疗或放化联合疗法可以显著改善患者的预后^[1]。但是,脑组织治疗后反应的发生率大大增加,是脑肿瘤放疗后的严重并发症之一。这些治疗后反应根据出现时间可以分为急性型、早迟发和晚迟发反应型^[2]。二者之间的治疗、预后各不相同,对于两者的判断,可能需要几个月的纵向MRI检查对比,甚至再次手术以确定病灶性质。因此,如何有效的鉴别脑胶质瘤复发与治疗反应成为临床最需要解决的难题。

近年来MR功能成像技术已经用于胶质瘤复发与治疗反应的鉴别,如氢质子波谱成像(MRS)、弥散加权成像(DWI)、动脉自旋标记(ASL)成像等^[3]。复发性肿瘤由于细胞数量的增加和细胞外空间的减少,ADC降低;ASL作为一种非侵入式的影像技术,在评估恶性肿瘤新生滋养血管形成方面具有广泛的应用。先前的研究已经证实了脑血流量在胶质瘤分级和预后中的重要性,为临床医生提供了重要的依据。通过对ASL中的脑血流量进行深入研究,我们可以更好地理解肿瘤的发展过程,提高对肿瘤患者的诊断和治疗水平,这些研究结果为未来的肿瘤治疗和预后评估提供了有益的参考^[4]。与常规MRI相比,磁共振功能成像具有更高的诊断准确性,本研究旨在系统地评估脑功能成像的诊断效能,找到术后胶质瘤复发的最佳诊断标志物,有助于临床治疗决策。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究得到中国科学技术大学附属第一医院伦理委员会批准,并遵守赫尔辛基宣言,批准号为2022-RE-353。研究对象:2019年1月至2023年7月在我院神经外科接受脑胶质瘤手术的患者,必须满足:术后病理证实为胶质瘤;手术切除后完成放疗或放化疗;多模态MRI检查:常规磁共振平扫、增强成像、ASL和(或)DWI;治疗后出现新的或扩大的强化病灶;多模态MRI检查后重复手术切除或至少6个月标准临床随访。

1.2 方法

1.2.1 检查顺序 GE 3.0T磁共振成像系统,16通道相阵线圈。常规MRI平扫、DWI、ASL

【第一作者】刘 畅,男,主治医师,主要研究方向:神经影像诊断。E-mail: wyky1986@sina.com
【通讯作者】邓克学,男,主任医师,主要研究方向:神经影像诊断。E-mail: dengkexue-anhui@163.com

检查后,进行MR增强扫描。对比剂使用钆双胺注射液。

1.2.2 MRI平扫 层厚为5mm,层间距为0.5mm,视野为24cm×24cm。所用序列包括横断位DWI(TR 4300ms,TE为最小值,b值分别为0和1000s/mm²)、T₁WI(TR 400ms,TE 15ms)、T₂WI(TR 4000ms,TE 92ms)。此外,还进行了3D ASL扫描,采用横断面成像,扫描时间为281s,参数为TR 4844ms,TE 10ms,矩阵64×64,层厚5mm,层间距0mm,视野为24cm×24cm,激励次数为3,标记后延迟时间为1525ms^[5]。

1.3 统计学数据处理 获得扫描数据后,使用Fuctools软件完成了ASL脑血流动力学伪彩图的处理,获得了ASL脑血流量参数(CBF)。同时,2名经验丰富的影像科副主任医师,共同评估了利用MRI增强图像勾画出感兴趣区域进行测量,并将病灶灌注值标准化,以减少个体差异的影响。通过对病灶平均相对灌注比值的rCBF进行测量和标准化,我们能够更准确地评估脑胶质瘤病人术后或治疗后出现的异常强化灶范围。这项研究为进一步研究脑胶质瘤治疗效果提供了重要的数据支持。

DWI图像处理:工作站自动生成ADC图后,我们选取T1增强图像上强化区相同的区域作为ROI,进行三次测定并取平均值来得出ADC值。接着,通过标准化病灶的灌注数值,我们得出了rADC值。这种方法可以有效地减少个体差异的影响,最终得出准确的病灶rADC值。

1.4 统计学分析 所有的统计分析均使用SPSS v20.0软件(芝加哥,IL),用两样本t检验分析增强异常区ADC值及rADC值与CBF值及rCBF值在肿瘤治疗后反应与肿瘤复发之间的差异, $P<0.05$ 代表具有显著统计学意义。通过绘制接收者操作特性曲线(ROC曲线)来分析患者的治疗反应与肿瘤复发之间的区别,并计算曲线下面积(AUC),采用Youden指数确定rCBF值的最佳临界值(cut-off值)并计算其鉴别胶质瘤治疗后反应和肿瘤复发的敏感性和特异性。

2 结果

2.1 常规MR表现 入组病人均可见病灶强化区,病灶强化方式没有明显差异,根据既往经验,胶质瘤复发病灶在传统的磁共振图像上呈实性、斑片状强化,而放射性坏死病灶则通常呈絮状强化(图1、3)。

2.2 DWI表现 本研究DWI扫描采用的b值为1000s/mm²,发现脑胶质瘤病人复发强化区的ADC值普遍小于治疗后反应脑损伤区,但是差异并无明显统计学意义($t=-1.204$, $P=0.235$)(表1)。

2.3 3D ASL灌注成像显示, HGG术后复发组的血流动力学参数ASL CBF及rCBF明显高于放射性脑坏死组。利用ASL rCBF=1.97作为临界值进行诊断,其对HGG术后复发的识别敏感度达到了93.6%,特异度为100.0%。ROC曲线的曲线下面积为0.971,显示ASL rCBF在诊断方面具有较高的准确性(表2,图2、4、5)。

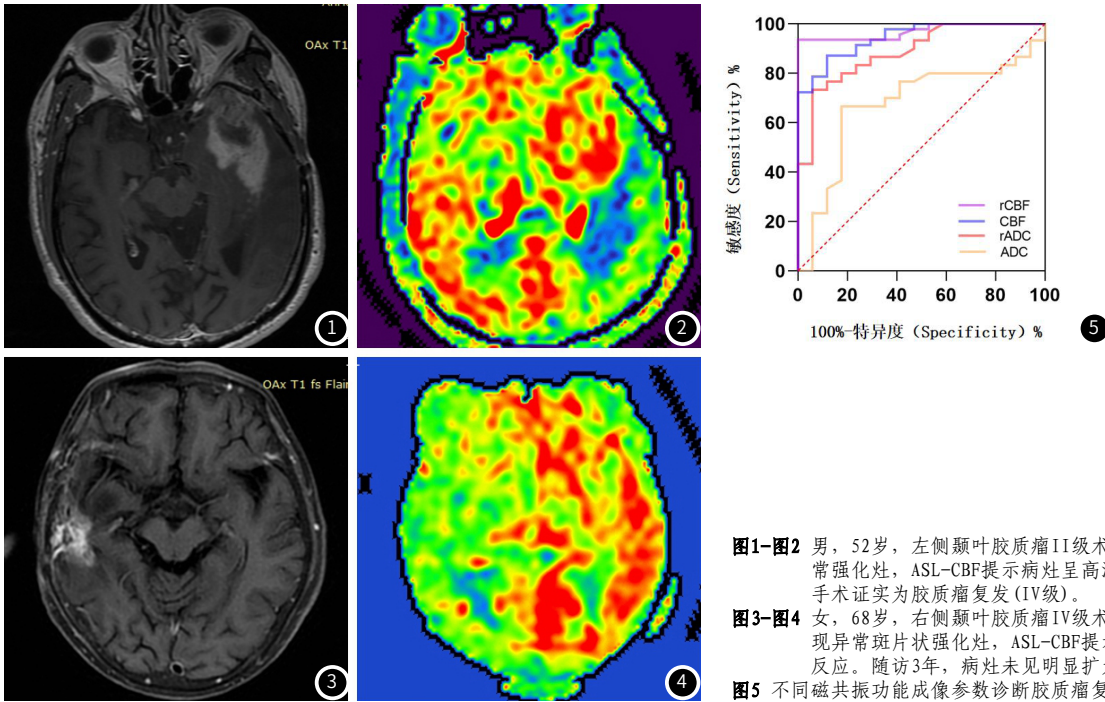


表1 2组患者磁共振功能成像参数比较

	ASL-CBF(mL/100g/1min)	ASL-rCBF	ADC(10 ⁻³ /mm ² /s)	rADC
复发组(n=30)	119.16±18.58	3.56±1.13	1.06±0.37	1.29±0.26
坏死组(n=17)	72.06±22.77	1.18±0.39	1.18±0.30	1.73±0.24
t值	8.428	8.486	-1.204	-5.618
P值	<0.001	<0.001	0.235	<0.001

表2 不同磁共振功能成像参数鉴别胶质瘤复发和治疗后反应的AUC、敏感性、特异性比较

	AUC	敏感性	特异性	CUT-OFF值	P值
ASL-CBF	0.9449	72.34	100.0	110.5	<0.0001
ASL-rCBF	0.9706	93.62	100.0	1.972	<0.0001
ADC	0.6745	76.67	58.82	1.177	0.0488
rADC	0.8882	73.33	94.12	1.459	<0.05

3 讨论

按照世界卫生组织的分类, I、II级被归为低级别胶质瘤,而III、IV级则被归为高级别胶质瘤^[6]。成人患有恶性胶质瘤时,其生存率相对较低,大约为30%的患者在1年后仍存活,而在5年后的生存率降至13%^[7]。胶质瘤的治疗方式包括手术切除以及放疗、化疗等综合治疗方法,综合治疗方式可能是有效的选择。鉴于此,胶质瘤患者需要尽快接受手术切除以缓解临床症状和明确肿瘤性质。

胶质瘤术后复发率较高,研究表明,绝大部分胶质瘤复发都发生在距离原发灶2cm的范围内^[8]。对于恶性胶质瘤患者,接受

术后放疗可以提高治疗效果。然而,一些患者在接受放疗后可能出现治疗后反应,如假性进展和放射性坏死^[9]。假性进展是指在随访过程中出现的磁共振增强一过性强化灶,病理学上没有新生肿瘤细胞。这可能与放疗引起的神经系统炎症、新生血管不成熟和水肿有关。放射性坏死则是由于放疗导致的慢性血脑屏障破坏、水肿和占位效应^[10]。肿瘤复发是由于肿瘤细胞生长和代谢需求增加导致血管增大和灌注增加。在肿瘤生长的过程中,细胞会不断分裂增殖,导致肿瘤负荷增加。为了维持活动所需的养分,肿瘤细胞需要更多的血液供应,因此会促使血管形成、扩张并增多。这种新生血管的形成对于肿瘤细胞提供了更多的营养,从而进一步推动了肿瘤的生长和复发。肿瘤复发与细胞生长、负荷增加、代谢需求增大和血管形成密切相关。放疗后的影像学改变复杂多样,由于血脑屏障的破坏,常规增强MR图像亦可表现为不均匀强化^[11],不能反映术后肿瘤复发与放疗后坏死的差别。两者的发生时间及与临床表现极其相似,鉴别常依赖组织病理学检查,但术后病人难以接受再次活体组织取样。

常规增强MRI在胶质瘤复发的识别能力上存在一定局限性^[12],但近年来磁共振多模态研究逐渐增多。这些研究涵盖了MRS中不同比值的诊断界值研究,通过磁共振多模态研究,我们有望提高对胶质瘤复发的识别能力。不同比值的研究应用可以帮助提升诊断的准确性,为胶质瘤复发的及早发现和治疗提供重要的支持。磁共振弥散加权成像的ADC值在识别肿瘤复发与治疗反应中一直备受关注,但存在各种不同的观点^[13-14]。有必要进一步研究如何找到简便有效的方式,在各种功能成像中进行常规应用和定量分析,以区分胶质瘤治疗后反应与术后复发。这个问题的解决将为临床医生提供更准确的诊断和治疗指导,有助于提高肿瘤患者的生存率和生活质量。

活体水分子扩散运动的量化分析可以通过DWI中的ADC进行。这是因为DWI信号受多种因素影响,其中b值反映了扩散敏感梯度的程度。因此,b值代表了DWI对水分子扩散运动的敏感性。通过对b值的调整,我们能够更准确地评估活体中水分子的扩散情况,为疾病诊断和治疗提供更可靠的依据。通常水分子在生物组织中的运动分为慢速扩散和快速扩散两种,前者水分子通常是被大分子束缚或局限于细胞膜中,后者通常发生于细胞外^[15]。高b值DWI能够更加敏感和真实的反映肿瘤细胞结构的变化^[16],本研究的b值=1000s/mm²。细胞构成在脑肿瘤分级中起着至关重要的作用,肿瘤的恶性程度与细胞密度、数量、体积和排列紧密度息息相关,其细胞外间隙也会受到影响,表现为ADC值的改变。在肿瘤复发的情况下,ADC值通常会下降,因为恶性肿瘤的特点在其中体现。不过,复发肿瘤也可能出现新生微血管,导致ADC值的增加^[17]。而治疗后反应可能导致不同程度的水肿、组织坏死,细胞密度减小,从而使ADC值上升。但是吞噬细胞浸润、病灶的坏死、胶质增生均可对ADC值^[18]造成影响。相对ADC值(即强化区域中ADC值与对侧半球相应区域中相同ADC值的比率)的应用可以减少DWI采集期间引起的差异^[19](例如磁场不均匀性)。

ADC在胶质瘤复发诊断中疗效存在分歧。一些研究发现^[20],在胶质瘤术后ADC值会小于放射性脑损伤。这可能是因为肿瘤复发时水分子的扩散受到限制,从而导致ADC值下降。ADC值的变化可能为医生提供了重要的诊断信息,但在不同的研究中,对其具体作用仍存在争议。更多的研究和临床实践需要进行,以进一步确认ADC在胶质瘤复发诊断中的疗效。在探讨胶质瘤复发诊断的过程中,ADC值的变化可能提供了重要参考信息。刘铁军^[21]等人的研究结果表明,肿瘤复发组织的ADC值明显低于放射性脑损伤组,这种差异在统计学上是显著的。另一方面,脑胶质瘤复发组和放射性脑损伤组的rADC值相近,它们之间的差异在统计学上并不具备显著性^[22]。因此,可以说肿瘤复发组织的ADC值相对较低,具有一定的统计学意义,然而在rADC值方面的差异并不明显。

ASL是一种非常有前景的MRI灌注图像技术,它可以通过标记动脉血中的水分子来实现。这种技术不需要注射对比剂,因此对患者更为安全。相比传统的对比剂MRI检查,ASL技术可以更加精确地反映组织的灌注能力,特别适用于观测脑部的灌注信息。通过对这些灌注信息的研究,我们可以更深入地了解脑部疾病的

发展和变化,为临床诊断和治疗提供更多有益的信息。ASL可以不仅反映灌注的结果,还可以反映灌注的过程。因此,ASL是一种简便无创的成像技术,为对脑部灌注情况进行准确监测提供了一种有效方法。本研究发现,在胶质瘤术后的动态监测中,ASL技术能够稳定测得数据,并且在血流灌注改变状态的检测上更加敏感。研究结果显示^[23-25],放射性脑坏死组和肿瘤复发组之间的ASL CBF值存在统计学上的显著差异。在少数病人中,放射性脑坏死区域的ASL CBF值明显高于对侧镜像区域,这可能与肿瘤复发和放射性坏死同时发生有关。因此,在进行ASL灌注方法时,当ASL rCBF为1.97时,其诊断效能最高。

本研究结果提示,通过使用3D ASL技术,可以有效区分胶质瘤术后复发和治疗后反应的情况。恶性肿瘤通常具有高度的血管增殖,为肿瘤的生长提供营养。相反,辐射损伤的特征是小动脉的透明化和纤维蛋白样坏死,导致管腔狭窄和内皮细胞增生。

本研究还存在着一定局限:(1)研究对象必须进一步扩大,需要更多的受试者扩大研究样本数;(2)只解析了肿瘤强化最明显的部分,而肿瘤周边水肿区域或许是肿瘤向周围侵犯的征象;(3)部分患者进行多次放疗后,肿瘤实性成分囊变,囊性成分与实性肿瘤有所重叠,参数值有低估的可能。

总的来说,3D ASL成像在诊断方面表现出色,可以作为一种有效的手段来区分胶质瘤的复发和治疗后的反应情况。

参考文献

- [1]Alexopoulos G,Zhang J,Karamelas I,et al.Long-term time series forecasting and updates on survival analysis of glioblastoma multiforme:a 1975—2018 population-based study[J].Neuroepidemiology,2022,56(2):75-89.
- [2]Narayanan S,Schmithorst V,Panigrahy A.Arterial spin labeling in pediatric neuroimaging[J].Semin Pediatr Neurol,2020,33:100799.
- [3]葛鑫,孙胜玉,刘文潇,等.合成MRI联合三维动脉自旋标记成像预测弥漫性胶质瘤分级及肿瘤细胞增殖活性的研究[J].中华放射学杂志,2022,56(5):524-529.
- [4]高振山.胶质瘤临床及病理学特点的回溯性分析[D].山东:山东大学,2013:1-38.
- [5]中华医学会放射学分会质量管理与安全管理学组中华医学会放射学分会磁共振学组.动脉自旋标记灌注MRI技术规范应用专家共识[J].中华放射学杂志,2016(第11期):817-824.
- [6]周倩,王倩倩,刘新疆.磁共振三维动脉自旋标记技术研究进展及临床应用[J].磁共振成像,2019,10(12):955-960.
- [7]Le H,Zeng W,Zhang H,et al.Mean apparent propagator MRI is better than conventional diffusion tensor imaging for the evaluation of Parkinson's disease:a prospective pilot study[J].Front Aging Neurosci,2020,12:563595.
- [8]Tae WS,Ham BJ,Pyun SB,et al.Current clinical applications of diffusion-tensor imaging in neurological disorders[J].J Clin Neurol,2018,14(2):129-140.
- [9]冯梦薇,方明,王国华.3D-ASL与DCE-MRI在鉴别诊断脑高级别胶质瘤与脑转移瘤中的应用价值[J].中国临床影像学杂志,2021,32(8):5.
- [10]赵倩倩,杨秋霞,许桂晓,等.全脑3D动脉自旋标记成像在颅脑肿瘤诊断中的应用价值[J].中华医学杂志,2017,97(23):1801-1804.
- [11]叶佳,吕晋浩,赵瑞峰.磁共振灌注成像在脑胶质瘤分级方面的研究进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2017,11(7):1227-1230.
- [12]申小明,张仙海,洪居陆,等.ASL和MRS技术对高级别胶质瘤术后复发和假性进展鉴别诊断的价值[J].现代医学影像学,2021,30(11):2014-2017.
- [13]王涛,徐隼,阳波,等.磁共振DWI联合MRS在诊断脑肿瘤中的临床价值[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(6):21-25.
- [14]程梦雨,杨哲,范嘉玮,等.基于瘤周1cm内ADC值构建的列线图模型预测胶质瘤术后进展的临床价值[J].磁共振成像,2023,14(1):136-142,150.
- [15]Stupp R,Mason WP,vanden Bent MJ,et al.Radiotherapy plusconcomitant and adjuvant temozolomide for 91 ioblastoma[J].N Engl J Med,2005,352(10):987-996.
- [16]张丽玲,丁爽.DWI视觉尺度评估及ADC值测量在未强化胶质瘤分级判定中的对比研究[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(6):15-17.
- [17]Seeger A,Braun C,Skardelly M,et al.Comparison of three different MR perfusion techniques and MR spectroscopy for multiparametric assessment in distinguishing recurrent high-grade gliomas from stable disease[J].Academic Radiology,2013,20(12):1557-1565.
- [18]Marra J S,Mendes G P,Yoshinari G J,et al.Survival after radiation therapy for high-grade glioma[J].Rep Pract Oncol Radiother,2019,24(1):35-40.
- [19]van Dijken B,van Laar P J,Smits M,et al.Perfusion MRI in treatment evaluation of glioblastomas:clinical relevance of current and future techniques[J].J Magn Reson Imaging,2019,49(1):11-22.
- [20]胡丽霞,朱进,唐娜,等.磁共振ASL技术在鉴别高级别脑胶质瘤治疗后假性进展中的应用[J].中国CT和MRI杂志,2019(8):4-7.
- [21]刘铁军,郑英杰.氢质子磁共振波谱联合弥散加权成像在鉴别脑胶质瘤术后复发及放射性损伤中的应用价值[J].广西医学,2016,38(5):711-714.
- [22]刘超,胡效坤,郑兰兰.磁共振功能成像在脑胶质瘤术后复发与放射性损伤中的应用分析[J].影像研究与医学应用,2019,3(3):159-160.
- [23]Park JE,Lee JY,Kim HS,et al.Amide proton transfer imaging seems to provide higher diagnostic performance in post-treatment high-grade gliomas than methionine positron emission tomography[J].Eur Radiol,2018,28:3285-3295.
- [24]冷冰,任岩,陈海清.磁共振ASL与DTI在脑神经胶质瘤诊断中的应用价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(4):16-18,35.
- [25]潘锋,诸一吕,姚丽娣,等.3D-ASL技术在高级别脑胶质瘤术后复发诊断与鉴别诊断中的应用[J].医学影像学杂志,2018,8:1234-1237.

(收稿日期:2023-07-24)

(校对编辑:姚丽娜)