

中枢神经系统肿瘤异质性影像学评价

徐凯 代岳

【摘要】 中枢神经系统不同肿瘤和同一肿瘤不同分级表现出不同的肿瘤异质性。肿瘤异质性不仅体现在抗原、组织病理学、免疫学,同时也体现在不同类型影像学图像中,CT的X线衰减系数、fMRI、PET的标准化摄取值等均可以从不同角度评价肿瘤异质性。深入研究及合理运用影像学图像评价肿瘤异质性有利于更加准确地进行术前诊断、个体化治疗和疗效评价。

【关键词】 中枢神经系统肿瘤; 磁共振成像; 综述

Imaging evaluation of central nervous system tumor heterogeneity

XU Kai, DAI Yue

Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu, China

Corresponding author: XU Kai (Email: xukaixz@163.com)

【Abstract】 Different tumors and different levels of the same tumor in central nervous system (CNS) show tumor heterogeneity accordingly. Tumor heterogeneity is not only reflected in antigen, histopathology and immunology, but also reflected in different types of imaging. CT X-ray attenuation coefficient, fMRI, standardized uptake value (SUV) of PET could analyze tumor heterogeneity from different angles. The in-depth study and rational use of imaging to evaluate the heterogeneity of tumors are beneficial to preoperative diagnosis, individualized treatment and evaluation of the curative effect.

【Key words】 Central nervous system neoplasms; Magnetic resonance imaging; Reivew

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771904).

肿瘤异质性主要指同一肿瘤内部由于肿瘤细胞系不同而造成的肿瘤细胞差异,同时其基因、蛋白、生理学、组织病理学和影像学表现等多方面亦存在差异^[1]。既往肿瘤异质性仅能在组织病理学检查中被发现,随着检测技术的进步,在抗原、免疫学、放射治疗和药物化疗的敏感性等多方面均有体现^[2]。在影像学方面,传统影像学仅关注肿瘤病灶形状、边缘、血供、密度或信号,难以分辨肿瘤内部异质性,近年来随着新技术的不断发展,医学影像学从结构性成像发展到功能成像乃至分子影像学的新阶段,使肿瘤异质性通过影像学进行实时评价成为可能,CT的X线衰减系数、fMRI、PET的标准化摄取值(SUV)等均可以从不同角度评价肿瘤异质

性。医学影像学对肿瘤的诊断与治疗具有两方面潜在优势^[3],一方面,针对某个病灶,影像学采集和分析的数据是整个病灶而非仅仅一个样本,其完整数据可以提示肿瘤异质性及潜在基因表达和突变可能,从而为进一步相关检测做准备;另一方面,疾病进展过程中影像学检查可以实时监测肿瘤发展过程和变化,从而为研究疾病发生与进展规律提供较为完整的影像学信息。近年来,随着肿瘤异质性的广泛研究,放射组学应运而生,放射组学采用大量自动化数据特征性算法将兴趣区(ROI)的影像学数据转化为具有高分辨力、可挖掘的特征性空间数据^[4-5],为疾病的明确诊断、个体化治疗和疗效评价提供依据。

一、肿瘤异质性的影像学基础

研究显示,放射组学可以提供肿瘤预测性信号,捕获肿瘤内部异质性,并与潜在基因表达类型相关^[6]。鉴于肿瘤异质性的复杂性,传统组织病理学检测难以准确定位,且存在主观取样误差;肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.04.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771904)

作者单位:221002 徐州医科大学附属医院影像科

通讯作者:徐凯(Email:xukaixz@163.com)

异质性亦可随时间而变化,从而限制基于某一时间的组织病理学检测方法。影像学在评价肿瘤异质性方面具有特殊优势,通过相关图像分析评价组织结构、血流、代谢等生物学特征,不仅可以提供空间信息,还可以重复检测。因此,采用影像学相关图像分析特定参数可以量化肿瘤异质性程度,为制定治疗方案和评价预后提供指导。

1. CT 图像 CT 图像由一定数目的由黑至白不同灰度的像素按照矩阵排列构成,这些像素反映相应体素的X线衰减系数。CT 图像具有两项主要优势,即较高的空间分辨力和较小的部分容积效应,可以通过图像灰度的空间分布反映肿瘤异质性,如果肿瘤发生囊性变、坏死或出血等,局部图像灰度存在差异,CT 图像尤其是CT 增强图像越来越多地应用于肿瘤异质性的评价。

2. MRI 图像 MRI 图像不仅可以显示出肿瘤组织结构特点,还可以采用不同序列和成像方法进行功能成像,常用量化异质性参数的成像方式有扩散加权成像(DWI)和动态对比增强MRI(DCE-MRI)。(1)DWI:利用组织内水分子扩散运动特性成像,肿瘤细胞密度、核质比例、细胞膜通透性、细胞外间隙和扩散介质黏滞性均可以影响肿瘤内水分子扩散运动,如肿瘤细胞密度较高,水分子扩散程度受限,表现扩散系数(ADC)值降低;如果肿瘤生长迅速,肿瘤中心常出现囊性变、坏死或出血等,肿瘤细胞密度减少,但肿瘤周围区域细胞密集、生长迅速,鉴于肿瘤内水分子扩散速度不同,ADC值的差异可以评价肿瘤异质性程度。(2)DCE-MRI:通过注射对比剂进行实时监测,可以检测血管通透性和脑血容量(CBV),并间接量化血管分布的多样性。肿瘤内血管分布呈多样性,且与肿瘤侵袭和转移密切相关,是由于肿瘤内促血管生成因子与抗血管生成因子表达失衡所致,肿瘤恶性程度越高,其产生促血管生成因子能力越强,故DCE-MRI可以定量分析肿瘤异质性。

3. PET 显像 PET 显像越来越受到关注,¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)是目前临床最常用的示踪剂,肿瘤细胞葡萄糖转运体和己糖激酶水平升高,可以使¹⁸F-FDG在肿瘤内聚集,这种现象不仅与肿瘤细胞葡萄糖代谢相关,同时也与组织成分、灌注、细胞增殖、坏死、微血管密度和缺氧等多种因素相关,肿瘤摄取¹⁸F-FDG的非均一性反映肿瘤异质性,可以进行定量描述和分析^[7]。

二、中枢神经系统肿瘤异质性影像学评价和相关临床应用

中枢神经系统肿瘤是中枢神经系统的常见疾病,近年来,随着诊断技术的完善,其发病率呈上升趋势。良性肿瘤生长缓慢,病程较长,预后相对较好;恶性肿瘤根据世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类分为低级别和高级别,其中高级别肿瘤生长迅速、病程较短、病死率较高。尽管CT、MRI、PET等相关功能成像对中枢神经系统肿瘤有较高的诊断价值,但其对恶性肿瘤分级和预后的预测仍存在一定局限性。随着放射组学和肿瘤异质性的提出,有学者尝试将传统影像学 and 医学图像辅助检测与诊断系统结合,常用分析方法包括纹理分析法、灰度-体积直方图法和数学建模法^[7],可以定量分析肿瘤异质性,从而实现对肿瘤分级和预后的预测。

1. 胶质瘤 胶质瘤是最常见的中枢神经系统原发性肿瘤,具有侵袭性强、生存期短和复发率高等特点,肿瘤异质性与肿瘤发生发展、诊断与治疗决策、预后判断密切相关,低级别胶质瘤患者的生存期为5~10年,有5%~50%患者可达10年以上;高级别胶质瘤患者的生存期仅约1年,且多于治疗后数月复发^[8],因此,明确诊断和准确分级至关重要。目前,胶质瘤分级的“金标准”仍是组织活检术,但该项技术为有创性检查,取材的准确性和局限性不能完全显示出肿瘤异质性。ADC图像可以反映肿瘤内微观水分子扩散能力,研究显示,胶质瘤级别越高、肿瘤异质性越明显、基于ADC图像的纹理分析参数熵值越大($P=0.006$),以熵值6.501作为分界值区分高级别与低级别胶质瘤的灵敏度为78.1%、特异度为87.5%、准确度为80%^[9]。此外,Ki-67抗原是反映肿瘤细胞增殖程度的相关抗原,分布于细胞核,是较理想的检测肿瘤细胞增殖活性的指标,与肿瘤发生、发展和预后高度相关^[10]。Ryu等^[9]探讨胶质瘤异质性与Ki-67抗原标记指数的相关性,结果显示,胶质瘤异质性熵值与Ki-67抗原标记指数呈正相关,即肿瘤异质性越明显、Ki-67抗原标记指数越高、胶质瘤级别越高。Pope等^[11]予59例胶质瘤患者服用贝伐单抗并进行为期42个月的随访,结果显示,治疗前ADC图像可以预测疾病无进展生存期(PFS),ADC值较低患者预后较差。DCE-MRI可以定量反映肿瘤血管分布情况,肿瘤新生血管不成熟,分化差,基底膜不完整,内皮细胞间隙增宽,从而导致微血管通透性增加,以此推断肿瘤内部

K^{trans} 值高于正常区域。一项关于胶质瘤 DCE-MRI 的研究显示, DCE-MRI 定量参数(K^{trans} 值)、血容量与肿瘤分级呈正相关($P=0.008$); 另一方面, K^{trans} 值是预测患者预后的独立危险因素, K^{trans} 值越大、生存期越短^[12]。Pyka 等^[13]的¹⁸F-FDG PET 研究显示, 肿瘤细胞葡萄糖代谢能力不仅可以进行术前肿瘤分级, 还可以预测预后和生存率。

2. 脑膜瘤 脑膜瘤是中枢神经系统最常见的发生于颅内脑组织外的原发性肿瘤, 约占成人中枢神经系统肿瘤的 30%^[14], 通常生长缓慢, WHO 中枢神经系统肿瘤分类将其按照生物学潜能分为 WHO I、II 和 III 级, WHO I 级包括脑膜内皮细胞型、纤维型、过渡型、砂粒体型、血管瘤型、微囊型、分泌型、富于淋巴浆细胞型和化生型脑膜瘤; WHO II 级包括非典型、透明细胞型、脊索样脑膜瘤; WHO III 级包括乳头状、间变型、横纹肌样型脑膜瘤, 且脑膜瘤分级标准对治疗具有指导意义^[15]。WHO I 级脑膜瘤仅需手术治疗, 而 WHO II 和 III 级脑膜瘤则需手术治疗辅助放射治疗。文献报道, WHO I、II 和 III 级脑膜瘤手术切除后复发率分别为 4.8%、38.7% 和 68.8%^[16]。因此, 术前对脑膜瘤明确诊断和准确分级至关重要。Zhao 等^[17]从基因纹理分析角度鉴别脑膜瘤类型, 分为软和硬两种类型, 二者的主要区别在于编码基因不同, 从而导致细胞外基质(ECM)成分差异, 为研究二者病理学机制和分子靶向治疗提供依据。Fatima 等^[18]采用新的病理纹理分析法鉴别 WHO I 级脑膜瘤的 4 种亚型(脑膜内皮细胞型、纤维型、过渡型、砂粒体型), 通过病理学检查观察细胞和胞核纹理和形态结构, 采用计算机辅助软件进行灰阶量化, 其鉴别诊断的准确度达 92.5%。近年也有学者尝试采用影像学图像中肿瘤位置、边界、内部信号和成分进行脑膜瘤分类^[19-20], 但难以实现定量检测, 故其准确性和客观性受到极大限制。目前, 国内外对脑膜瘤异质性的影像学研究较少, 然而以胶质瘤异质性研究作为参照, 在功能影像学方法和计算机辅助技术的帮助下, 相信很快可以实现脑膜瘤异质性的影像学评价, 甚至可以更好地扩展到其他中枢神经系统肿瘤, 为制定治疗策略和评价预后提供依据。

三、展望

从“放射组学”概念的提出到肿瘤异质性影像学评价的广泛应用, 临床医师逐渐认识到影像学方法与计算机辅助技术相结合对肿瘤明确诊断和预

后评价的重要性。2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类在组织病理学特征基础上增加分子分型^[21], 提出分子病理学时代的中枢神经系统肿瘤分类和诊断的新概念。尽管本文仅列举两种最常见的中枢神经系统肿瘤异质性的影像学评价, 但是肿瘤异质性是从基因层面证实的特征性生物学特性, 面对放射组学带来的新挑战和新机遇, 将肿瘤异质性与放射组学相结合, 不仅可以用于肿瘤的明确诊断和预后评价, 而且可以用于其他部位肿瘤的定量诊断和预后评价, 必将为临床治疗提供重要指导意义。

参 考 文 献

- [1] Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1805:105-117.
- [2] Heppner GH. Tumor heterogeneity[J]. *Cancer Res*, 1984, 44: 2259-2265.
- [3] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278:563-577.
- [4] Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, Forster K, Aerts HJ, Dekker A, Fenstermacher D, Goldfob DB, Hall LO, Lambin P, Balagurunathan Y, Gatenby RA, Gillies RJ. Radiomics: the process and the challenges [J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30:1234-1248.
- [5] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, Zegers CM, Gillies R, Boellard R. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48:441-446.
- [6] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, Cavalho S, Bussink J, Monshouwer R, Haibe-Kains B. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:4006.
- [7] Dong XZ, Xing LG, Yu JM. Medical imaging analysis and clinical application of tumor heterogeneity[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2013, 35:81-84. [董鑫哲, 邢立刚, 于金明. 肿瘤异质性的医学影像学分析及临床应用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35:81-84.]
- [8] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10:459-466.
- [9] Ryu YJ, Choi SH, Park SJ, Yun TJ, Kim JH, Sohn CH. Glioma: application of whole-tumor texture analysis of diffusion-weighted imaging for the evaluation of tumor heterogeneity [J]. *PLoS One*, 2014, 9:E108335.
- [10] Ao WQ, Wang PJ, Yang GZ, Mao GQ, Shi ZL, Cheng YG, Chen SK, Deng ST. Correlations of CT features, pathological findings and expression of Ki-67 in cystic-solid pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Shi Yong Fang She Xue Za Zhi*,

- 2016, 32:543-550.[敖炜群, 王培军, 杨光钊, 茅国群, 史自立, 程有根, 陈松宽, 邓水堂. 囊实性胰腺神经内分泌肿瘤CT和病理对照及与 Ki-67 表达的相关性[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32:543-550.]
- [11] Pope WB, Lai A, Mehta R, Kim HJ, Qiao J, Young JR, Xue X, Goldin J, Brown MS, Nghiemphu PL, Tran A, Cloughesy TF. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free survival in newly diagnosed bevacizumab-treated glioblastoma[J]? AJNR Am J Neuroradiol, 2011, 32:882-889.
- [12] Mills SJ, Patankar TA, Haroon HA, Balériaux D, Swindell R, Jackson A. Do cerebral blood volume and contrast transfer coefficient predict prognosis in human gliomas[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27:853-858.
- [13] Pyka T, Gempt J, Hiob D, Ringel F, Schlegel J, Bette S, Wester HJ, Meyer B, Förster S. Textural analysis of pre-therapeutic [¹⁸F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43: 133-141.
- [14] Deltour I, Johansen C, Auvinen A, Feychting M, Klaeboe L, Schüz J. Time trends in brain tumor incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974-2003[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101:1721-1724.
- [15] Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review[J]. Neurosurgery, 2005, 57: 538-550.
- [16] Zhang J, Fei C, Heng XY, Sun JL, Meng B, Zhu SG, Guo F. WHO classification and clinical features of meningiomas [J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2011, 27:1244-1246.[张健, 费昶, 衡雪源, 孙金龙, 孟斌, 朱树干, 郭锋. 脑膜瘤级别及其临床特点[J]. 中华神经外科杂志, 2011, 27:1244-1246.]
- [17] Zhao D, Zhao X, Liu T, Chen L, Gao W, Cui H, Wang Y, Jiang J, Bao Y. Genetic alterations in meningiomas of different texture [J]. Gene, 2016, 592:134-139.
- [18] Fatima K, Arooj A, Majeed H. A new texture and shape based technique for improving meningioma classification [J]. Microsc Res Tech, 2014, 77:862-873.
- [19] Shiroishi MS, Cen SY, Tamrazi BD, Amore F, Lerner A, King KS, Kim PE, Law M, Hwang DH, Boyko OB, Liu CS. Predicting meningioma consistency on preoperative neuroimaging studies [J]. Neurosurg Clin N Am, 2016, 27:145-154.
- [20] Zada G, Yashar P, Robison A, Winer J, Khalessi A, Mack WJ, Giannotta SL. A proposed grading system for standardizing tumor consistency of intracranial meningiomas [J]. Neurosurg Focus, 2013, 35:E1.
- [21] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. Acta Neuropathol, 2016, 131:803-820.

(收稿日期:2018-02-06)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- 白细胞计数 white blood cell(WBC)
- 半高全宽 full width half maximum(FWHM)
- 北美症状性颈动脉内膜切除术试验
North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)
- 背外侧额叶皮质 dorsolateral prefrontal cortex(DLPFC)
- 标准化摄取值 standardized uptake value(SUV)
- 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
- 表面形态学 surface-based morphometry(SuBM)
- 丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)
- 丙二醛 malondialdehyde(MDA)
- 丙型肝炎病毒 hepatitis C virus(HCV)
- Creutzfeldt-Jakob病 Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)
- Kuru病 Kuru disease(KD)
- EB病毒 Epstein-Barr virus(EBV)
- 补充运动区 supplementary motor area(SMA)
- 不明病因 stroke of undetermined etiology(SUD)
- 不宁腿综合征 restless legs syndrome(RLS)
- 部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
- 超敏C-反应蛋白
high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)
- FLAIR成像血管高信号
- FLAIR vascular hyperintensity(FVH)
- 齿状核红核苍白球路易体萎缩
dentatorubral-pallidolusian atrophy(DRPLA)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 出血性转化 hemorrhagic transformation(HT)
- 创伤后遗忘 post-traumatic amnesia(PTA)
- 创伤后应激障碍 post-traumatic stress disorder(PTSD)
- 磁共振波谱 magnetic resonance spectroscopy(MRS)
- 磁共振血管造影 magnetic resonance angiography(MRA)
- 磁敏感加权成像 susceptibility-weighted imaging(SWI)
- 雌二醇 estradiol(E₂)
- 雌三醇 estriol(E₃)
- 大动脉粥样硬化 large artery atherosclerosis(LAA)
- 大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)
- 单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)
- 单次激发平面回波成像
spin-echo echo-planar imaging(SE-EPI)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- 单核细胞趋化蛋白-1
monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)
- 胆碱 choline(Cho)
- 蛋白激酶B protein kinase B(PKB)
- 低密度脂蛋白 low density lipoprotein(LDL)