

不同磁共振成像模式判断胶质母细胞瘤预后研究

陈红燕 陈绪珠 茹小娟 张月青 汪晓鹏 黄伟 任晓辉 林松 李洋 吴涛 刘亚欧

【摘要】 目的 探讨动态磁敏感增强灌注成像(DSC-MRI)、三维动脉自旋标记(3D-ASL)和体素内不相干运动成像(IVIM)这3种反映肿瘤组织灌注情况的影像学指标对胶质母细胞瘤预后的预测价值。**方法** 纳入2016年8月至2017年10月住院治疗的34例胶质母细胞瘤患者,根据总生存期分为<14个月组(17例)和≥14个月组(17例),术前行MRI常规扫描,以及DSC-MRI、3D-ASL、IVIM扫描,于肿瘤强化区域和强化肿瘤周区域勾画兴趣区,记录DSC-最大相对脑血容量(rCBV_{max})值和相对脑血流量(rCBF)值、ASL-脑血流量(CBF)值、IVIM-灌注分数(PF)值,绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价各项影像学指标对判断预后的参考价值。**结果** 在肿瘤强化区域,总生存期<14个月组与≥14个月组患者ASL-CBF值、IVIM-PF值、DSC-rCBF值、DSC-rCBV_{max}值差异无统计学意义(均 $P>0.05$);在强化肿瘤周区域,总生存期<14个月组患者IVIM-PF值低于($P=0.011$)、DSC-rCBF值($P=0.009$)和DSC-rCBV_{max}值($P=0.012$)高于≥14个月组。绘制强化肿瘤周区域ASL-CBF值、DSC-rCBF值和DSC-rCBV_{max}值的ROC曲线,曲线下面积分别为0.579(95%CI:0.372~0.787, $P=0.453$)、0.763(95%CI:0.588~0.937, $P=0.013$)和0.746(95%CI:0.565~0.926, $P=0.020$),提示DSC-rCBF值和DSC-rCBV_{max}值对预后判断的参考价值更佳。**结论** DSC-rCBF值和DSC-rCBV_{max}值对胶质母细胞瘤的预后判断的参考价值更佳,而ASL和IVIM序列未显示出较好的预后判断价值。

【关键词】 胶质母细胞瘤; 磁共振成像; 预后

The comparative study of multimodal MRI techniques in prognosis of glioblastoma

CHEN Hong-yan¹, CHEN Xu-zhu¹, RU Xiao-juan², ZHANG Yue-qing¹, WANG Xiao-peng¹, HUANG Wei³, REN Xiao-hui⁴, LIN Song⁴, LI Yang⁵, WU Tao⁶, LIU Ya-ou¹

¹Department of Radiology, ²Department of Neurosurgery, ³Information Centre, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

²Beijing Neurosurgical Institute, Capital Medical University, Beijing 100070, China

³Department of Neurosurgery, Beijing Puren Hospital, Beijing 100062, China

⁶GE Medical System Trade Development (Shanghai) Limited Company, Shanghai 100176, China

Corresponding author: CHEN Xu-zhu (Email: radiology888@aliyun.com)

【Abstract】 Objective To investigate the prognostic value of dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI (DSC-MRI), 3D-arterial spin labeling (3D-ASL) and intravoxel incoherent motion (IVIM) in glioblastoma. **Methods** From August 2016 to October 2017, a total of 34 patients with glioblastoma were enrolled. According to the overall survival (OS), they were divided into < 14 months group (17 cases) and ≥ 14 months group (17 cases). MRI conventional sequences, DSC-MRI, 3D-ASL, IVIM were acquired before operation. Multiple regions of interest (ROIs) were placed in the tumor-enhanced region and the peritumoral region, and recorded the values of DSC-maximum relative cerebral blood volume (DSC-rCBV_{max}) and relative cerebral blood flow (DSC-rCBF), ASL-cerebral blood flow (ASL-CBF), IVIM-perfusion fraction (PF). Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the prognostic value of the imaging indicators. **Results** There were no significant differences in ASL-CBF, IVIM-PF, DSC-rCBF and

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.008

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81772005);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771309);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81571632);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81401381)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院放射科(陈红燕、陈绪珠、张月青、汪晓鹏、刘亚欧),神经外科(任晓辉、林松),信息中心(李洋);100070 北京市神经外科研究所(茹小娟);100062 北京市普仁医院神经外科(黄伟);100176 通用电气医疗系统贸易发展(上海)有限公司(吴涛)

通讯作者:陈绪珠,Email:radiology888@aliyun.com

DSC-rCBV_{max} between the OS < 14 months group and the OS ≥ 14 months group in tumor-enhanced region ($P > 0.05$, for all). In the peritumoral region, the IVIM-PF of the patients in OS < 14 months was lower ($P = 0.011$) while DSC-rCBF ($P = 0.009$) and DSC-rCBV_{max} ($P = 0.012$) were higher than OS ≥ 14 months group. The area under the ROC curve was 0.579 (95% CI: 0.372–0.787, $P = 0.453$), 0.763 (95% CI: 0.588–0.937, $P = 0.013$) and 0.746 (95% CI: 0.565–0.926, $P = 0.020$) respectively, suggesting that DSC-rCBF and DSC-rCBV_{max} have better reference value for prognosis. **Conclusions** The imaging indicators of DSC-MRI have an effect on the OS of glioblastoma, while IVIM and ASL have not shown an effect on overall survival.

【Key words】 Glioblastoma; Magnetic resonance imaging; Prognosis

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81772005, 81771309, 81571632) and the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 81401381).

Conflicts of interest: none declared

多形性胶质母细胞瘤是最为常见的颅内原发性恶性肿瘤,约占颅内原发性恶性肿瘤的 46.1%^[1],参照 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版标准,属 WHO IV 级,预后极差,总生存期(OS)平均 14~16 个月,5 年生存率仅为 5.1%^[1,2]。新生血管形成是恶性胶质瘤的生物学标记,也是胶质母细胞瘤的常见病理学特征,与患者无进展生存期(PFS)和总生存期相关^[3,4]。

MRI 是目前临床用于预测胶质瘤患者预后的重要方法^[5-14],通过动态磁敏感对比增强灌注成像(DSC-MRI)、磁共振波谱(MRS)、三维动脉自旋标记(3D-ASL)、扩散张量成像(DTI)、扩散峰态成像(DKI)和酰胺质子转移(APT)等技术直接预测生存期,或联合多种 MRI 序列与异柠檬酸脱氢酶(IDH)等分子生物学标志物间接判断预后。其中,相对脑血容量(rCBV)与胶质瘤患者总生存期相关^[5-8];扩散加权成像(DWI)的表观扩散系数(ADC)和 ASL 的脑血流量(CBF)有助于区分星形细胞瘤 IDH 基因突变状态^[9];MRS 所见 2-羟基戊二酸(2-HG)代谢水平升高与胶质瘤 IDH 基因突变相关^[10];DSC-MRI 发现, IDH 野生型星形细胞瘤患者的 rCBV 值高于 IDH 突变型^[11];DTI 的最小 ADC 值有助于鉴别诊断不同 IDH 基因型星形细胞瘤^[12];DKI 结果显示, IDH 突变型星形细胞瘤患者的平均峰度(MK)低于 IDH 野生型^[13];APT 显示, IDH 突变型胶质瘤患者的信号强度低于 IDH 野生型^[14]。灌注成像(PWI)可反映中枢神经系统肿瘤微血管生成特性和血流灌注情况^[15-16],是术前诊断与鉴别诊断、肿瘤分级、制定治疗方案以及判断预后的重要方法。PWI 的传统检测方法 DSC-MRI 广泛应用于临床,扫描迅速,能够可靠评估肿瘤单位面积微血管密度^[17]。3D-ASL 以水分子

作为内源性对比剂,无创并可多次重复检查,且可获得脑血容量(CBV)测值^[18],是一种能够有效反映胶质瘤血流灌注情况的检查方法^[19-20]。体素内不相干运动成像(IVIM)采用双指数模型多个 b 值的扩散加权数据,通过处理高、低 b 值以分离扩散和灌注成分,无需对比剂即可同时获得组织灌注和扩散信息,理论上认为其可用于正常脑组织和肿瘤组织微循环灌注的评价^[21-23]。DSC-MRI、ASL 和 IVIM 等检查方法均可无创性检测肿瘤新生血管,间接反映肿瘤恶性程度。现有研究多分析其中 1 或 2 种检测方法与胶质瘤患者生存期之间的相关性^[5-8,24-26],本研究探讨 DSC-MRI、ASL 和 IVIM 与胶质母细胞瘤患者总生存期之间的关系,拟筛选能够更好地反映胶质母细胞瘤患者总生存期的影像学监测方法。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)术前 MRI 显示大脑半球占位性病变,手术切除后经组织病理学证实为胶质母细胞瘤(WHO IV 级)。(2)年龄 ≥ 18 岁。(3)无 MRI 检查禁忌证。(4)无对比剂过敏史或危险因素。(5)能够配合完成所有检查项目。(6)按照美国国立综合癌症网(NCCN)公布的最新中枢神经系统肿瘤指南^[27]中胶质母细胞瘤的标准治疗流程接受治疗。(7)本研究经首都医科大学附属北京天坛医院道德伦理委员会审核批准,患者及其家属对所有检查项目知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)术后组织病理学证实为非胶质母细胞瘤。(2)存在 MRI 检查禁忌证。(3)既往有对比剂过敏史或存在危险因素。(4)肿瘤以囊性成分为主,实性成分最厚处 < 5 mm。(5)因各种原因不

能配合完成检查或治疗。

3. 一般资料 选择 2016 年 8 月至 2017 年 10 月 在首都医科大学附属北京天坛医院神经外科住院治疗的胶质母细胞瘤患者共 34 例,男性 20 例,女性 14 例;年龄 33 ~ 75 岁,平均(55.18 ± 10.22) 岁。术前 MRI 显示肿瘤位于左侧大脑半球 12 例(35.29%), 右侧大脑半球 20 例(58.82%), 双侧大脑半球 2 例(5.88%); 肿瘤直径 22 ~ 120 mm, 平均(54.24 ± 17.88) mm。所有患者均经电话或门诊定期随访,由于胶质母细胞瘤患者中位总生存期为 14 个月^[1-2], 根据总生存期分为 < 14 个月组(17 例)和 ≥ 14 个月组(17 例)。两组患者性别、年龄、肿瘤灶部位和直径比较,差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 1), 资料均 衡可比。

二、研究方法

1. MRI 检查 所有患者均于术前行 MRI 检查, 采用美国 GE 公司生产的 Discovery MR750 3.0T MRI 扫描仪, 32 通道头部线圈, 梯度场强 50 mT/T; 患者仰卧位, 检查过程中保持头部静止, 头部下方垫海绵薄垫、两侧以海绵垫固定。扫描序列包括矢状位和横断面 T₁WI、横断面 T₂WI、T₂-FLAIR 成像、ASL、IVIM、DSC-MRI、3D-T₁WI 增强扫描和 T₂-FLAIR 增强扫描, 将横断面定位线平行于前后联合连线 (AC-PC), 矢状位定位线平行于正中矢状线, 扫描范围覆盖枕骨大孔至颅顶。(1) T₁WI: 重复时间 (TR) 2275 ms、回波时间 (TE) 24 ms, 扫描视野 (FOV) 为 240 mm × 240 mm, 矩阵 320 × 192, 激励次数 (NEX) 为 1 次, 层厚 5 mm、层间距为零, 扫描时间 52 s, 共 23 层。(2) T₂WI: 重复时间为 7385 ms、回波时间为 107 ms, 扫描视野 240 mm × 240 mm, 矩阵 384 × 384, 激励次数 1 次, 层厚 5 mm、层间距为零, 扫描时间为 52 s, 共 23 层。(3) T₂-FLAIR 成像: 重复时间 8000 ms、回波时间 145 ms、反转时间 2000 ms, 翻转角 (FA) 111°, 扫描视野 240 mm × 240 mm, 矩阵 256 × 224, 激励次数 1 次, 层厚 5 mm、层间距为零, 扫描时间 97 s, 共 23 层。(4) ASL 序列: 基于快速自旋回波序列 (FSE) 的 3D-Spiral 序列, 脉冲式与连续式相结合, 重复时间 5228 ms、回波时间 10.10 ms, 扫描视野为 240 mm × 240 mm, 矩阵为 512 × 512 × 30, 激励次数为 3 次, 层厚 5 mm、层间距为零, 标记后延迟时间 (PLD) 2525 ms, 扫描时间 303 s, 共 30 层。(5) IVIM 序列: 重复时间 3000 ms、回波时间 80.40 ms, 扫描视野 240 mm × 240 mm, 矩阵 128 × 128, b 值为 0、10、25、

表 1 总生存期 < 14 个月组与 ≥ 14 个月组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data between groups of OS < 14 months and OS ≥ 14 months

项目	OS < 14 个月组 (N=17)	OS ≥ 14 个月组 (N=17)	t 或 Z 值	P 值
性别 [例 (%)]			—	1.000
男性	10 (10/17)	10 (10/17)		
女性	7 (7/17)	7 (7/17)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.12 ± 10.12	55.24 ± 10.63	-0.033	0.974
肿瘤灶部位 [例 (%)]			—	0.339
左侧大脑半球	4 (4/17)	8 (8/17)		
右侧大脑半球	12 (12/17)	8 (8/17)		
双侧大脑半球	1 (1/17)	1 (1/17)		
肿瘤直径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	53.53 ± 21.06	54.94 ± 15.32	-0.224	0.789
OS [M(P ₂₅ , P ₇₅), 月]	9.00 (7.15, 10.50)	20.00 (18.00, 24.50)	-4.985	0.000

一, Fisher's exact probability, Fisher 确切概率法。Two-independent-sample t test for comparison of age and the diameter of tumor, and Mann-Whitney U test for comparison of OS, 年龄以及肿瘤直径的比较采用两独立样本的 t 检验, OS 的比较采用 Mann-Whitney U 检验。OS, overall survival, 总生存期

50、100、200、500、1000、1500、2000、3000 s/mm², 激励次数根据不同 b 值设定为 1 ~ 4, 层厚 5 mm、层间距为零, 扫描时间 276 s, 共 22 层, 扫描层面与 T₂WI 一致。(6) DSC-MRI: 重复时间 1500 ms、回波时间为 30 ms, 扫描视野 240 mm × 240 mm, 矩阵 128 × 128, 激励次数 1 次, 层厚 5 mm、层间距为零, 扫描时间为 75 s, 共 22 层, 扫描层面与 T₂WI 一致。

2. 数据采集与图像处理 (1) ASL 序列: 采用 GE AW4.6 工作站 (美国 GE 公司产品) Functool 9.4.05 的 ASL 软件包进行后处理, 获得 ASL-CBF 伪彩图。(2) IVIM 序列: 采用 GE AW4.6 工作站 Functool 9.4.05 的 MADC 软件包进行后处理, 获得 IVIM-灌注分数 (PF) 伪彩图。双指数模型计算公式为: $S(b) / S_0 = (1 - PF) \times \exp(-bD_{slow}) + PF \times \exp(-bD_{fast})$, 其中 S(b) 代表不同 b 值的信号强度, S₀ 代表 b 值为零的信号强度, D_{slow} 代表组织的慢扩散系数, D_{fast} 代表组织的快扩散系数; 以 b = 200 s/mm² 作为快扩散与慢扩散的分界值。(3) DSC-MRI: 采用 GE AW4.6 工作站 Functool 9.4.05 的 MRI AIF 软件包对数据进行后处理, 获得 DSC-rCBF 和 DSC-rCBV 伪彩图。

3. 兴趣区的定位 采用 GE AW4.6 工作站 Compare 软件勾画兴趣区 (ROI)。然后将 ASL-CBF、IVIM - PF、DSC - rCBF、DSC - rCBV 图像同时导入

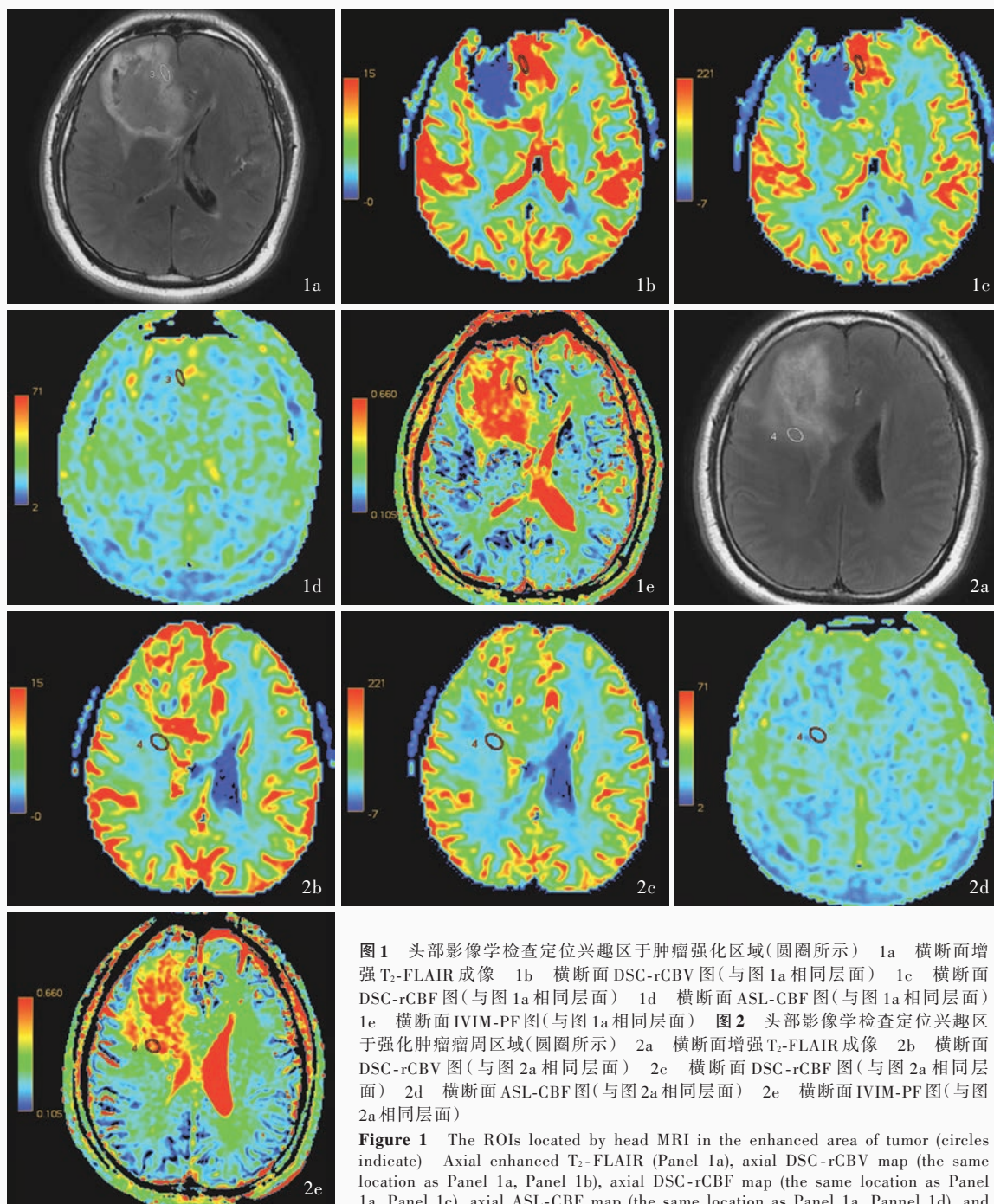


图 1 头部影像学检查定位兴趣区于肿瘤强化区域(圆圈所示) 1a 横断面增强 T₂-FLAIR 成像 1b 横断面 DSC-rCBV 图(与图 1a 相同层面) 1c 横断面 DSC-rCBF 图(与图 1a 相同层面) 1d 横断面 ASL-CBF 图(与图 1a 相同层面) 1e 横断面 IVIM-PF 图(与图 1a 相同层面) **图 2** 头部影像学检查定位兴趣区于强化肿瘤周围区域(圆圈所示) 2a 横断面增强 T₂-FLAIR 成像 2b 横断面 DSC-rCBV 图(与图 2a 相同层面) 2c 横断面 DSC-rCBF 图(与图 2a 相同层面) 2d 横断面 ASL-CBF 图(与图 2a 相同层面) 2e 横断面 IVIM-PF 图(与图 2a 相同层面)

Figure 1 The ROIs located by head MRI in the enhanced area of tumor (circles indicate) Axial enhanced T₂-FLAIR (Panel 1a), axial DSC-rCBV map (the same location as Panel 1a, Panel 1b), axial DSC-rCBF map (the same location as Panel 1a, Panel 1c), axial ASL-CBF map (the same location as Panel 1a, Panel 1d), and axial IVIM-PF map (the same location as Panel 1a, Panel 1e) showed the ROIs labeled in the tumor-enhanced area. **Figure 2** The ROIs located by head MRI in the peri-tumor area (circles indicate) Axial enhanced T₂-FLAIR (Panel 2a), axial DSC-rCBV map (the same location as Panel 2a, Panel 2b), axial DSC-rCBF map (the same location as Panel 2a, Panel 2c), axial ASL-CBF map (the same location as Panel 2a, Panel 2d), axial IVIM-PF map (the same location as Panel 2a, Panel 2e) showed the ROIs labeled in the peri-tumor area.

Compare 软件进行自动匹配,由两位高年资的神经放射科医师共同定位兴趣区。以 T₂WI、T₂-FLAIR 增强扫描和 3D-T₁WI 增强扫描作为参考图像,于肿瘤强化区域和强化肿瘤的瘤周区域(即肿瘤强化区域

周围 FLAIR 高信号区域)勾画兴趣区^[7],避开囊性变、出血和血管区域(图 1,2)。每个兴趣区大小为 30 ~ 50 mm²,勾画 3 ~ 5 次,取平均值,计算兴趣区 ASL-CBF 值、IVIM-PF 值、DSC-rCBF 值和 DSC-rCBV

表 2 总生存期 < 14 个月组与 ≥ 14 个月组患者肿瘤强化区域和瘤周区域影像学指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of imaging markers between OS < 14 months group and OS ≥ 14 months group in tumor-enhanced region and peritumoral region ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ASL-CBF [ml/(100 g·min)]	例数	IVIM-PF	例数	DSC-rCBF [ml/(100 g·min)]	例数	DSC-rCBV _{max} (ml/100 g)
肿瘤强化区域								
OS < 14 个月组	17	77.80 ± 38.63	9	0.39 ± 0.11	17	222.17 ± 56.90	17	37.26 ± 13.12
OS ≥ 14 个月组	17	81.39 ± 30.76	12	0.37 ± 0.12	17	204.97 ± 95.22	17	34.16 ± 15.87
<i>t</i> 值		-0.299		0.430		0.625		0.610
<i>P</i> 值		0.767		0.672		0.672		0.546
瘤周区域								
OS < 14 个月组	16	22.53 ± 11.03	9	0.57 ± 0.09	16	57.51 ± 27.27	16	7.02 ± 4.21
OS ≥ 14 个月组	16	19.27 ± 6.01	10	0.69 ± 0.09	16	35.33 ± 14.87	16	4.41 ± 1.91
<i>t</i> 值		1.017		-2.845		2.784		2.696
<i>P</i> 值		0.317		0.011		0.009		0.012

OS, overall survival, 总生存期; ASL-CBF, arterial spin labeling-cerebral blood flow, 动脉自旋标记-脑血流量; IVIM-PF, intravoxel incoherent motion-perfusion fraction, 体素内不相干运动成像-灌注分数; DSC-rCBF, dynamic susceptibility contrast-enhanced relative cerebral blood flow, 动态磁敏感对比增强-相对脑血流量; DSC-rCBV, dynamic susceptibility contrast-enhanced relative cerebral blood volume, 动态磁敏感对比增强-相对脑血容量

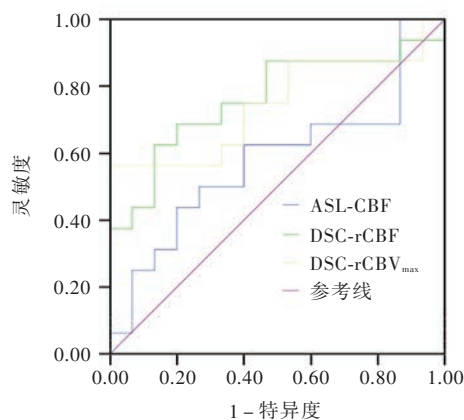
最大值(DSC-rCBV_{max}), 这是由于 rCBV_{max} 值较 rCBV 值更敏感, 故以 rCBV_{max} 值作为本研究检测指标。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%), 采用 Fisher 确切概率法。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 行两独立样本的 *t* 检验; 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 行 Mann-Whitney *U* 检验。绘制 ASL、IVIM 和 DCS-MRI 这 3 种成像指标的受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 获得曲线下面积(AUC)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

在肿瘤强化区域, 总生存期 < 14 个月组与 ≥ 14 个月组患者 ASL-CBF 值、IVIM-PF 值、DSC-rCBF 值、DSC-rCBV_{max} 值差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 在强化肿瘤瘤周区域, 总生存期 < 14 个月组患者 IVIM-PF 值低于 ($P = 0.011$)、DSC-rCBF 值 ($P = 0.009$) 和 DSC-rCBV_{max} 值 ($P = 0.012$) 高于 ≥ 14 个月组且差异有统计学意义(表 2)。

由于总生存期 < 14 个月组与 ≥ 14 个月组肿瘤强化区域 3 种成像的 4 项指标差异无统计学意义, 因此未将上述指标纳入 ROC 曲线; 获得瘤周区域 IVIM-PF 值的病例数较少, 亦未将该指标纳入 ROC 曲线。以灵敏度为纵坐标、1 - 特异度为横坐标, 绘制强化肿瘤瘤周区域 ASL-CBF 值、DSC-rCBF 值和



ASL-CBF, arterial spin labeling-cerebral blood flow, 动脉自旋标记-脑血流量; DSC-rCBF, dynamic susceptibility contrast-enhanced relative cerebral blood flow, 动态磁敏感对比增强-相对脑血流量; DSC-rCBV, dynamic susceptibility contrast-enhanced relative cerebral blood volume, 动态磁敏感对比增强-相对脑血容量

图 3 ROC 曲线显示, 强化肿瘤瘤周区域 ASL-CBF 值、DSC-rCBF 值和 DSC-rCBV_{max} 值的曲线下面积分别为 0.579 (95% CI: 0.372 ~ 0.787, $P = 0.453$)、0.763 (95% CI: 0.588 ~ 0.937, $P = 0.013$) 和 0.746 (95% CI: 0.565 ~ 0.926, $P = 0.020$)

Figure 3 ROC curve showed that the AUC of ASL-CBF, DSC-rCBV, and DSC-rCBV_{max} in peritumoral region were 0.579 (95% CI: 0.372-0.787, $P = 0.453$), 0.763 (95% CI: 0.588-0.937, $P = 0.013$) and 0.746 (95% CI: 0.565-0.926, $P = 0.020$), respectively.

DSC-rCBV_{max} 值的 ROC 曲线(图 3), 该曲线下面积所反映的范围即为预测预后的准确率, 越接近 1, 该项指标预测预后的准确率越高, 而灵敏度和特异度均

较高的临界点即可以定为预测预后的临界值。结果显示, ASL-CBF 值曲线下面积为 0.579 (95% CI: 0.372 ~ 0.787, $P = 0.453$), 其预测预后的灵敏度和特异度分别为 44% 和 80%, 该曲线下面积所对应的临界值为 23.32 ml/(100 g·min); DSC-rCBF 值曲线下面积为 0.763 (95% CI: 0.588 ~ 0.937, $P = 0.013$), 预测预后的灵敏度和特异度为 63% 和 87%, 曲线下面积所对应的临界值为 51.09 ml/(100 g·min); DSC-rCBV_{max} 值曲线下面积为 0.746 (95% CI: 0.565 ~ 0.926, $P = 0.020$), 预测预后的灵敏度和特异度为 56% 和 100%, 曲线下面积对应的临界值为 5.59 ml/100 g。表明强化肿瘤周区域 DSC-rCBF 值和 DSC-rCBV_{max} 值对预后判断的参考价值更佳。

讨 论

影响胶质母细胞瘤患者生存期的因素众多, 包括年龄、肿瘤切除程度、放射治疗、药物化疗、肿瘤远隔播散、免疫表型、分子生物学标志物等^[23, 28]。目前, 胶质母细胞瘤的治疗方式不断优化, 从单纯手术切除进展至包括手术切除、术后辅助放射治疗和药物化疗、靶向药物治疗的标准化治疗方案^[29], 使患者无进展生存期和总生存期有所延长^[30]。经此标准化方案治疗后, 部分患者取得较好疗效, 但仍有部分患者生存期较短, 因此, 我们希望探寻一种能够在术前预测胶质母细胞瘤患者总生存期的方法, 为制定个体化治疗方案提供更为详细的信息。

既往影像学研究主要关注 ASL、IVIM、DSC-MRI 等能够提供胶质母细胞瘤组织灌注信息的检查方法, 其中部分研究对术前影像学指标与预后间关系进行探讨^[5-7, 19]: Liu 等^[7]经对胶质母细胞瘤 rCBV_{max} 值与分子生物学标志物哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 和总生存期关系分析, 发现总生存期 < 14 个月组强化肿瘤周 T₂-FLAIR 成像高信号区域平均 rCBV 值高于 ≥ 14 个月组, 且年龄和 rCBV_{max} 值均为总生存期的预测因素, 但未在肿瘤强化区域发现上述关系, 与本研究结果相似。Jain 等^[5-6]亦认为, 瘤周非强化区域 (即强化肿瘤周 1 cm 内 FLAIR 成像上非强化区域) rCBV_{max} 值是胶质母细胞瘤预后的影响因素。在本研究中, 总生存期 < 14 个月组与 ≥ 14 个月组患者肿瘤强化区域 rCBV_{max} 值差异无统计学意义, 而强化肿瘤周区域 rCBV_{max} 值前者高于后者, 与 Jain 等^[6]和 Liu 等^[7]的研究结果相一致, 推测可能是由于瘤周 T₂-FLAIR 成像高信号区域

同时存在血管源性水肿和肿瘤浸润, 组织灌注增加提示肿瘤浸润致新生血管形成, 但是该区域不在手术切除范围内。这一影像学特点还被用于鉴别胶质瘤、中枢神经系统转移瘤和淋巴瘤^[30-33]。梁甜甜等^[8]采用对比增强方法评价胶质瘤患者的预后, 将兴趣区设为肿瘤强化区域 CBV 最大值处, 发现 rCBV_{max} 与预后相关, 究其原因是由于该项研究纳入的病例既包括高级别胶质瘤又有低级别胶质瘤, 且低级别胶质瘤强化区域少于、预后优于高级别胶质瘤。然而, Jain 等^[6]、Liu 等^[7]和本研究均仅纳入胶质母细胞瘤病例, 种类较单一, 肿瘤强化并非其重要区分因素, 这可能是肿瘤强化区域影像学指标与预后无关的原因。

ASL 序列和 IVIM 序列无需增强扫描, 因此对于对比剂过敏的患者具有重要意义。此外, 近年来对钆对比剂在人体的沉积有了更多的认识, 钆对比剂可以沉积于脑组织, 其对人体健康的影响及影响程度尚不明确, 但已引起临床医师和放射科医师的警惕^[33-35]。如果能够采用无需钆对比剂的灌注成像方法获得与 DSC-MRI 相同的观察结果, 则对于减少钆对比剂的应用具有积极意义。廖海波等^[36]的研究显示, 高级别胶质瘤周 1 cm 内 ASL-CBF 值高于瘤周 1 ~ 2 cm, 考虑与肿瘤浸润相关。该项研究为本研究结果提供了依据, 本研究总生存期 < 14 个月的胶质母细胞瘤患者瘤周区域 ASL-CBF 值高于 ≥ 14 个月患者, 有可能与肿瘤浸润相关, 但本研究未发现二者差异有统计学意义, 考虑可能与样本量较小有关。关于 IVIM 序列的研究大多集中于胶质瘤分级, 而关于瘤周浸润的研究较少。Federau 等^[26]采用 IVIM 序列研究高级别和低级别胶质瘤患者预后, 并与 ADC 最小值 (ADC_{min}) 和 DSC-rCBV_{max} 值相比较, 发现 IVIM-PF 最大值 (IVIM-PF_{max}) 与后两者类似, 可以预测胶质瘤患者的预后, 虽然该项研究未得出具有统计学差异的结果, 但仍认为 IVIM-PF_{max} 值与高级别胶质瘤预后的趋势相似。本研究仅对 21 例患者行 IVIM 序列检查, 样本量较小, 总生存期 < 14 个月组与 ≥ 14 个月组患者肿瘤强化区域 IVIM-PF 值差异无统计学意义, 但瘤周区域 IVIM-PF 值前者低于后者, 得到了与 Federau 等^[26]相似的趋势。我们正在继续增加病例数, 以期得到理想的结果。

本研究进一步对反映组织灌注信息的 ASL、IVIM 以及 DSC-MRI 这 3 种成像方法的影像学指标 (强化肿瘤的瘤周区域 ASL-CBF 值、DSC-rCBF 值和

DSC-rCBV_{max}值)绘制 ROC 曲线,发现 DSC-rCBF 值和 DSC-rCBV_{max}值曲线下面积接近 1,提示 DSC-MRI 对患者预后的判断价值较高。然而, Federau 等^[26]认为, ADC_{min}值判断胶质瘤患者预后的准确率最高,其次为 IVIM-PF 值,最后为 DSC-rCBV 值,但三者均未达到统计学意义,与本研究结果不同,推测可能与不同研究所纳入的胶质瘤级别、样本量不同有关。

本研究的不足之处为:(1)样本量较小,尤其因 IVIM 序列扫描时间长,部分患者在扫描过程中存在运动伪影而剔除数据等原因,行 IVIM 检查的患者更少,可能在一定程度上影响结果。(2)本研究采用的 ASL 序列是三维图像,而 DSC-MRI 和 IVIM 序列是二维图像,因此采用 Compare 软件进行匹配时可能存在一定误差。有待进一步扩大样本量、寻找更为适宜的 IVIM 参数,以期探寻到能够更准确判断胶质母细胞瘤预后的影像学指标。

综上所述, DSC-rCBF 值和 DSC-rCBV_{max}值对胶质母细胞瘤患者预后判断的参考价值更佳,而 ASL 和 IVIM 序列未显示出较好的预后判断价值。

志谢 感谢首都医科大学附属北京天坛医院神经外科崔勇教授协助收集病例的临床资料,放射科吕征医生协助收集病例的 MRI 数据和李少武教授在图像处理方面的指导

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz - Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2008-2012[J]. Neuro Oncol, 2015, 17 Suppl 4:iv1-62.
- [2] Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, Pekmezci M, Schwartzbaum JA, Turner MC, Walsh KM, Wrensch MR, Barnholtz-Sloan JS. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review[J]. Neuro Oncol, 2014, 16:896-913.
- [3] Sharma S, Sharma MC, Sarkar C. Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprognostic perspective and significance of neoangiogenesis [J]. Histopathology, 2005, 46:481-489.
- [4] Chen L, Lin ZX, Lin GS, Zhou CF, Chen YP, Wang XF, Zheng ZQ. Classification of microvascular patterns via cluster analysis reveals their prognostic significance in glioblastoma[J]. Hum Pathol, 2015, 46:120-128.
- [5] Jain R, Poisson L, Narang J, Gutman D, Scarpace L, Hwang SN, Holder C, Wintermark M, Colen RR, Kirby J, Freymann J, Brat DJ, Jaffe C, Mikkelsen T. Genomic mapping and survival prediction in glioblastoma: molecular subclassification strengthened by hemodynamic imaging biomarkers [J]. Radiology, 2013, 267:212-220.
- [6] Jain R, Poisson LM, Gutman D, Scarpace L, Hwang SN, Holder CA, Wintermark M, Rao A, Colen RR, Kirby J, Freymann J, Jaffe CC, Mikkelsen T, Flanders A. Outcome prediction in patients with glioblastoma by using imaging, clinical, and genomic biomarkers: focus on the nonenhancing component of the tumor[J]. Radiology, 2014, 272:484-493.
- [7] Liu X, Mangla R, Tian W, Qiu X, Li D, Walter KA, Ekholm S, Johnson MD. The preliminary radiogenomics association between MR perfusion imaging parameters and genomic biomarkers, and their predictive performance of overall survival in patients with glioblastoma[J]. J Neurooncol, 2017, 135:553-560.
- [8] Liang TT, Zhang H, Wang XC, Tan Y, Qin JB, Wang L, Zhang L. Prognostic value of preoperative dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging in patients with gliomas[J]. Ci Gong Zhen Cheng Xiang, 2018, 9:406-410.[梁甜甜, 张辉, 王效春, 谭艳, 秦江波, 王乐, 张磊. 术前动态磁敏感对比增强 MR 灌注加权成像在脑胶质瘤预后评估中的价值研究[J]. 磁共振成像, 2018, 9:406-410.]
- [9] Liu T, Cheng G, Kang X, Xi Y, Zhu Y, Wang K, Sun C, Ye J, Li P, Yin H. Noninvasively evaluating the grading and IDH1 mutation status of diffuse gliomas by three-dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling and diffusion-weighted imaging [J]. Neuroradiology, 2018, 60:693-702.
- [10] Pope WB, Prins RM, Albert Thomas M, Nagarajan R, Yen KE, Bittinger MA, Salamon N, Chou AP, Yong WH, Soto H, Wilson N, Driggers E, Jang HG, Su SM, Schenkein DP, Lai A, Cloughesy TF, Kornblum HI, Wu H, Fantin VR, Liau LM. Non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate and other metabolites in IDH1 mutant glioma patients using magnetic resonance spectroscopy[J]. J Neurooncol, 2012, 107:197-205.
- [11] Tan W, Xiong J, Huang W, Wu J, Zhang S, Geng D. Noninvasively detecting isocitrate dehydrogenase 1 gene status in astrocytoma by dynamic susceptibility contrast MRI [J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45:492-499.
- [12] Tan W, Huang WY, Yin B, Xiong J, Wu JS, Geng DY. Can diffusion tensor imaging noninvasively detect IDH1 gene mutations in astroglomas: a retrospective study of 112 cases [J]? AJNR Am J Neuroradiol, 2014, 35:920-927.
- [13] Hempel JM, Bisdas S, Schittenhelm J, Brendle C, Bender B, Wassmann H, Skardelly M, Tabatabai G, Vega SC, Ernemann U, Klose U. In vivo molecular profiling of human glioma using diffusion kurtosis imaging[J]. J Neurooncol, 2017, 131:93-101.
- [14] Jiang S, Zou T, Eberhart CG, Villalobos MA, Heo HY, Zhang Y, Wang Y, Wang X, Yu H, Du Y, van Zijl PC, Wen Z, Zhou J. Predicting IDH mutation status in grade II gliomas using amide proton transfer-weighted (APT_w) MRI [J]. Magn Reson Med, 2017, 78:1100-1109.
- [15] Xiao HF, Chen ZY, Lou X, Wang YL, Gui QP, Wang Y, Shi KN, Zhou ZY, Zheng DD, Wang DJ, Ma L. Astrocytic tumour grading: a comparative study of three - dimensional pseudocontinuous arterial spin labelling, dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging, and diffusion-weighted imaging[J]. Eur Radiol, 2015, 25:3423-3430.
- [16] Wen Y, Dai JP, Gao PY, Ai L, Chen HY. Comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility - weighted contrast-enhanced MR imaging in grading of brain gliomas[J]. Zhonghua Fang She Xue Za Zhi, 2007, 41:363-365.[温洋, 戴建平, 高培毅, 艾林, 陈红燕. MR 动脉质子自旋标记与动态磁敏感对比增强灌注技术在脑胶质瘤分级中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2007, 41:363-365.]
- [17] Yip S, Iafraite AJ, Louis DN. Molecular diagnostic testing in malignant gliomas: a practical update on predictive markers[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2008, 67:1-15.
- [18] Radiology Quality and Safety Group, Chinese Medical Association; Radiology MR Group, Chinese Medical

- Association. Recommended clinical application of arterial spin labeling MRI: an expert consensus[J]. Zhonghua Fang She Xue Za Zhi, 2016, 50:817-824.[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. 动脉自旋标记脑灌注 MRI 技术规范应用专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2016, 50:817-824.]
- [19] Cha S, Johnson G, Wadghiri YZ, Jin O, Babb J, Zagzag D, Turnbull DH. Dynamic, contrast-enhanced perfusion MRI in mouse gliomas: correlation with histopathology[J]. Magn Reson Med, 2003, 49:848-855.
- [20] Ningning D, Haopeng P, Xuefei D, Wenna C, Yan R, Jingsong W, Chengjun Y, Zhenwei Y, Xiaoyuan F. Perfusion imaging of brain gliomas using arterial spin labeling: correlation with histopathological vascular density in MRI-guided biopsies[J]. Neuroradiology, 2017, 59:51-59.
- [21] Federau C, Meuli R, O'Brien K, Maeder P, Hagmann P. Perfusion measurement in brain gliomas with intravoxel incoherent motion MRI[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2014, 35:256-262.
- [22] Federau C, Maeder P, O'Brien K, Browaeys P, Meuli R, Hagmann P. Quantitative measurement of brain perfusion with intravoxel incoherent motion MR imaging[J]. Radiology, 2012, 265:874-881.
- [23] Wang CC, Dong HB, Ding F, Li YD, Wang GY, Ding HX. Quantitative evaluation of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging and three-dimensional arterial spin labeling in Ki-67 labeling index and grading of brain gliomas[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2019, 99:338-342.[王超超, 董海波, 丁方, 李亚迪, 王高燕, 丁华新. 体素内不相干运动扩散加权成像和三维动脉自旋标记成像评估脑胶质瘤 Ki-67 标记指数和分级的价值[J]. 中华医学杂志, 2019, 99:338-342.]
- [24] Rau MK, Braun C, Skardelly M, Schittenhelm J, Paulsen F, Bender B, Ernemann U, Bisdas S. Prognostic value of blood flow estimated by arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging in high-grade gliomas[J]. J Neurooncol, 2014, 120:557-566.
- [25] Elson A, Bovi J, Siker M, Schultz C, Paulson E. Evaluation of absolute and normalized apparent diffusion coefficient (ADC) values within the post-operative T2/FLAIR volume as adverse prognostic indicators in glioblastoma[J]. J Neurooncol, 2015, 122:549-558.
- [26] Federau C, Cerny M, Roux M, Mosimann PJ, Maeder P, Meuli R, Wintermark M. IVIM perfusion fraction is prognostic for survival in brain glioma[J]. Clin Neuroradiol, 2017, 27:485-492.
- [27] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: central nervous system cancers [DB/OL]. 2016[2019-09-20]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
- [28] Jiang HH, Ren XH, Cui Yong, Li MX, Yang KY, Lei YF, Lin S. Clinical prognostic factors of adult supratentorial glioblastoma[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2019, 57:377-382.[蒋海辉, 任晓辉, 崔勇, 李铭孝, 杨凯元, 雷逸斐, 林松. 成人幕上脑胶质母细胞瘤患者临床预后因素研究[J]. 中华外科杂志, 2019, 57:377-382.]
- [29] Society for Neuro-Oncology of China, Neuro-Tumor Branch of Shanghai Anticancer Association. Expert consensus on Chinese central nervous system glioma immunization and targeted therapy[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2018, 98:324-331.[中国医师协会脑胶质瘤专业委员会, 上海市抗癌协会神经肿瘤分会. 中国中枢神经系统胶质瘤免疫和靶向治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98:324-331.]
- [30] Brandão LA, Shiroishi MS, Law M. Brain tumors: a multimodality approach with diffusion-weighted imaging, diffusion tensor imaging, magnetic resonance spectroscopy, dynamic susceptibility contrast and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2013, 21:199-239.
- [31] Mangla R, Kolar B, Zhu T, Zhong J, Almast J, Ekholm S. Percentage signal recovery derived from MR dynamic susceptibility contrast imaging is useful to differentiate common enhancing malignant lesions of the brain[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2011, 32:1004-1010.
- [32] Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging[J]. Radiology, 2002, 222:715-721.
- [33] Wang S, Kim S, Chawla S, Wolf RL, Knipp DE, Vossough A, O'Rourke DM, Judy KD, Poptani H, Melhem ER. Differentiation between glioblastomas, solitary brain metastases, and primary cerebral lymphomas using diffusion tensor and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2011, 32:507-514.
- [34] Zhao K, Wang XY. Viewpoint and interpretation of 2017 EMA's restrictions on the use of gadolinium contrast agents in MR contrast enhanced scanning[J]. Fang She Xue Shi Jian, 2018, 33:10-12.[赵凯, 王霄英. 2017 EMA 对 MR 增强扫描钆对比剂使用限制的观点及解读[J]. 放射学实践, 2018, 33:10-12.]
- [35] Tang M, Wu JL. Present status and progress of MRI study on gadolinium contrast agent deposition in the brain[J]. Zhonghua Fang She Xue Za Zhi, 2018, 52:971-973.[汤敏, 伍建林. 脑内钆对比剂沉积 MRI 研究现状[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52:971-973.]
- [36] Liao HB, Xiao XL, Dai ZQ, Liu ZH, Yu JH, Wang ZQ, Jin WJ, Wu L, Shen XL, Wang JH. A study of 3.0 TMR3D-PCASL in microperfusion of brain gliomas[J]. Shi Yong Fang She Xue Za Zhi, 2016, 32:441-444.[廖海波, 肖新兰, 戴中强, 刘征华, 于建华, 王志强, 金文晶, 吴雷, 沈晓黎, 汪建华. 3.0 TMR3D-PCASL 技术在脑胶质瘤微灌注研究[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32:441-444.]

(收稿日期:2019-11-14)

下期内容预告 本刊 2019 年第 12 期报道专题为脑胶质瘤, 重点内容包括: 神经外科参与脑科学研究的机遇与挑战; 谈胶质瘤整合诊断实践与热点问题; 导航经颅磁刺激在脑肿瘤术中精准定位脑功能区的应用进展; 肿瘤治疗电场在胶质母细胞瘤治疗中的应用: 从基础到临床; 肿瘤相关巨噬细胞分泌转化生长因子- β 诱导蛋白作用于胶质瘤干细胞影响其干细胞特性的体外研究; 脑胶质母细胞瘤术前 MRI 强化特征对术后复发时间的预测价值; 婴幼儿脑肿瘤临床及病理学特点: 单中心 100 例病例分析; 继发于低级别胶质瘤的继发性胶质肉瘤一例; 成人弥漫性中线胶质瘤一例精准治疗初探