

# 复发胶质母细胞瘤患者术前 MRI 强化特征对术后复发时间的预测价值

宋昆 秦智勇 徐浩 邱天明 程爱兰 初曙光

**【摘要】** 目的 分析胶质母细胞瘤患者术前 MRI 强化特征与术后复发时间的关系,探讨影像学征象对术后复发时间的预测价值。方法 收集 2012 年 2 月至 2017 年 4 月经组织病理证实的 36 例胶质母细胞瘤患者手术前后 T<sub>1</sub>WI 平扫和增强扫描资料,手动测量增强 MRI 图像上病灶强化区和无强化坏死区体积,根据坏死区所占整个瘤体体积百分比进行结构测量(A 组坏死区所占比例 > 50%, B 组实性区所占比例 > 50%),分析两组患者术前 MRI 强化特征、术后首次复发时间、MRI 表现及总生存期的特点。结果 A 组患者术后复发时间短于 B 组患者[(6.00 ± 0.99) 个月对(9.00 ± 1.49) 个月,  $P = 0.049$ ],以坏死类型为主的胶质母细胞瘤患者术后复发时间更早。基于临床特征对 A 组和 B 组患者进行分层,在年龄 < 65 岁、接受放化疗分层中, A 组患者复发时间仍短于 B 组患者[6(3, 8) 个月对 9(6, 13) 个月、6(6, 10) 个月对 12(3, 24) 个月, 均  $P < 0.05$ ]。结论 术前增强 MRI 病灶类型和表现,对年龄 < 65 岁、接受放化疗的胶质母细胞瘤患者的术后复发时间具有预测价值。

**【关键词】** 胶质母细胞瘤; 复发; 磁共振成像

## Predictive value of preoperative MRI enhancement features on postoperative recurrent time in recurrent glioblastoma patients

SONG Kun<sup>1</sup>, QIN Zhi-yong<sup>1</sup>, XU Hao<sup>1</sup>, QIU Tian-ming<sup>1</sup>, CHENG Ai-lan<sup>2</sup>, CHU Shu-guang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

<sup>2</sup>Department of Radiology, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China

SONG Kun and QIN Zhi-yong contributed equally to the article

Corresponding author: CHU Shu-guang (Email: chushu1018@hotmail.com)

**【Abstract】** **Objective** To analyze the relationship between preoperative enhanced MRI manifestation and recurrent time of recurrent glioblastoma, and to explore the predictive value of imaging signs for recurrence time. **Methods** A total of 36 patients with pathologically confirmed glioblastoma were collected from February 2012 to April 2017. All patients underwent preoperative and postoperative T<sub>1</sub>WI and enhanced MRI scans, and enhanced cross-sections and sagittal or coronal scans were performed. Manually measure the volume of the lesion-enhanced and non-enhanced necrotic areas on the enhanced MRI image. The totality was divided into 2 groups according to the percentage of necrosis that accounts for the entire tumor volume. Necrosis in group A accounts for > 50% of the total tumor volume, and necrosis in group B accounts for < 50% of the total tumor volume. Analyze the enhanced MRI features before surgery, the time of first recurrence, MRI manifestations and overall survival (OS). **Results** The recurrence time in group A was significantly shorter than that in group B [(6.00 ± 0.99) months vs. (9.00 ± 1.49) months,  $P = 0.049$ ]. Necrotic-based glioblastomas recurred faster. When stratifying patients in group A and group B based on clinical characteristics, the recurrence time of patients in group A was still significantly shorter than that in group B in the group of age < 65 years old and receiving radiotherapy and chemotherapy [6 (3, 8) months vs. 9 (6, 13) months, 6 (6, 10) months vs. 12 (3, 24) months;  $P < 0.05$ , for all]. **Conclusions** Preoperative enhanced MRI findings have predictive value for postoperative recurrence in patients with

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.12.008

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院神经外科(宋昆,秦智勇,徐浩,邱天明);200120 上海,同济大学附属东方医院医学影像科(程爱兰,初曙光)

宋昆与秦智勇对本文有同等贡献

通讯作者:初曙光,Email:chushu1018@hotmail.com

glioblastoma who are younger than 65 years old and receive radiotherapy and chemotherapy.

**【Key words】** Glioblastoma; Recurrence; Magnetic resonance imaging

**Conflicts of interest:** none declared

胶质母细胞瘤是临床最为常见亦是最具侵袭性的原发性中枢神经系统恶性肿瘤,在 2016 年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版中,胶质母细胞瘤被列入弥漫性星形胶质细胞和少突胶质细胞起源肿瘤分类,属于恶性程度最高的胶质瘤<sup>[1]</sup>。目前对胶质母细胞瘤的标准治疗主要采取基于安全的前提下最大范围手术切除,然后辅助同步放射治疗和替莫唑胺化疗<sup>[2]</sup>;而新兴治疗如靶向治疗、免疫治疗及肿瘤治疗电场(TTF)等方法均尚在探索之中。尽管如此,胶质母细胞瘤患者的中位生存期仍仅 14.6 个月,5 年生存率 < 10%<sup>[3]</sup>。几乎所有的胶质母细胞瘤患者最终均将复发,而复发者常对化疗药物的敏感性降低,疗效明显低于原发性胶质母细胞瘤,且很多患者复发后肿瘤细胞均会侵袭脑功能区,使其失去再次手术切除的机会<sup>[4]</sup>。目前临床针对胶质母细胞瘤患者预后的判断指标,除年龄、KPS 评分等少数术前指标外,主要通过手术活检或术后组织病理学检查等方法获得的异柠檬酸脱氢酶(IDH)、O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)等分子生物学标志物<sup>[5]</sup>,但均为有创性操作。增强 MRI 是胶质母细胞瘤术前诊断与鉴别诊断的常规和有效诊断方法,其获得方式简便,并且相对无创,评价标准客观,但目前尚缺乏术前增强 MRI 对胶质母细胞瘤预后价值的研究,本文对 36 例经术后组织病理证实的胶质母细胞瘤患者的术前增强 MRI 进行回顾分析,旨在评价 MRI 强化特征对复发时间的预测价值。

## 资料与方法

### 一、临床资料

1. 纳入与排除标准 (1)胶质母细胞瘤的诊断标准符合 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版制定的标准。(2)术后经组织病理学确诊的胶质母细胞瘤且手术前后资料完整、随访至最终结局的病例。(3)胶质母细胞瘤复发病例。(4)排除以下情况患者:临床资料欠完整;伴有严重心肺疾病;再次术后病理表现为放射性坏死和假性进展。(5)本研究经复旦大学附属华山医院道德伦理委员会审核批准,所有检查项目患者及家属均知情同意

并签署知情同意书。

2. 一般资料 收集 2012 年 2 月至 2017 年 4 月在我院神经外科行手术切除并经组织病理证实的胶质母细胞瘤患者共 36 例,男性 23 例,女性 13 例;年龄为 20~74 岁,平均为(54.47±12.78)岁。首发症状主要包括头痛(17 例)、肌力减退(8 例)、言语障碍(5 例)、癫痫发作(4 例)和认知功能障碍(2 例);肿瘤灶分别位于枕叶(4 例)、颞叶(16 例)、额叶(11 例)和顶叶(5 例)。本组患者中,肉眼全切除者 35 例、次全切除者 1 例,术后均经组织病理证实为胶质母细胞瘤;其中 33 例术后辅助同步放射治疗和药物化疗;总生存期(OS)4~44 个月,平均(27.00±6.27)个月,复发时间为术后 2~4 个月,平均(8.00±1.50)个月。

### 二、观察方法

1. 影像学评价方法 (1)检查方法:所有患者手术前后均行 T<sub>1</sub>WI 平扫和增强扫描,扫描仪器包括美国 GE 公司、德国 Siemens 公司生产的 3.0T MRI 扫描仪,扫描方式为二维或三维模式,包括横断面以及部分矢状位或冠状位 MRI 增强扫描。T<sub>1</sub>WI 扫描视野(FOV)为 128 mm×128 mm,矩阵 256×224,三维平面分辨率 1 mm<sup>2</sup>×1 mm<sup>2</sup>,二维扫描层厚 6 mm、层间距 2 mm,范围覆盖颅底至颅顶全部脑组织;增强 T<sub>1</sub>WI 采用高压注射器经肘前静脉团注射 Gd-DTPA,剂量为 0.10 mmol/kg。(2)术前病灶强化区及无强化坏死区体积的 MRI 测量:由同一位临床经验丰富的影像学专家手动测量增强 MRI 图像上病灶强化区及无强化坏死区体积。强化区定义为注射对比剂后信号增高的区域,坏死区定义为强化范围内部无强化的低信号区。体积计算方法为:在每一层面上手动测量面积,以强化边缘为界限,分别测量全部瘤体面积、强化面积、坏死面积,然后乘以层厚作为体积,最后累及层面病灶分别相加,计算坏死区所占整个瘤体体积之百分比。(3)术后复发灶的 MRI 特征分析:术后对患者进行定期随访,以影像学检查结果作为参考,进行二次手术,并结合二次手术后的组织病理学结果,以最后一次影像学检查的随访时间确定复发时间和总生存期。按照最后一次影像学检查的病灶部位,进一步分为原位复发(术野周围)或远隔部位复发(病灶与术野不相连);强

化方式分为两种,疏松强化即病灶整体强化,表现为高低穿插,无明显斑片状坏死或囊性变,实性强化指以致密强化为主,同时伴或不伴少许坏死区。

2. 统计分析方法 采用 SPSS 20.0 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(%)表示,采用 Fisher 确切概率法评价术前影像学表现与复发影像学表现间的关系;Kaplan-Meier 法测定复发时间生存曲线,GraphPad Prism 6.0 版绘制曲线图;呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,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,Log Rank 检验分析患者预后。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

术前 MRI 检查显示,病灶均呈现不同程度强化,病灶内可见无强化坏死区,但无完全实性强化病灶,少数患者病灶呈边缘不规则线样强化,内部可见大片坏死,使肿瘤呈类囊状。

术前增强 MRI 仅提取强化区和无强化坏死区两项特征,并依据各自所占比例分为两组:A 组为无强化坏死区体积 > 实性强化区,即坏死区所占比例 > 50%,共 16 例患者;B 组为无强化坏死区 < 实性强化区,即实性强化区所占比例 > 50%,共 20 例。术后再次出现 MRI 强化灶时间为 2 ~ 34 个月,强化病灶出现于术野周围者 31 例(原位复发),占 86.11%(31/36);出现于术野远隔部位者 5 例(远隔部位复发),占 13.89%(5/36)。术后强化类型为疏松强化占 41.67%(15/36)、致密但不均匀强化占 58.33%(21/36)。术前强化方式(是否坏死为主)与术后复发强化方式(疏松或实性)MRI 表现比较,差异无统计学意义(Fisher 确切概率法: $P = 0.175$ )。

对术前影像学表现与复发时间的统计分析结果提示,A 组患者术后复发时间短于 B 组 $[(6.00 \pm 0.99)$  个月对  $(9.00 \pm 1.49)$  个月,  $P = 0.049$ ],即以坏死为主的胶质母细胞瘤患者术后复发更早(图 1)。当基于临床特征对 A 组与 B 组进行分层时,年龄 < 65 岁、接受放化疗分层中,A 组患者复发时间仍短于 B 组 $[6(3, 8)$  个月对  $9(6, 13)$  个月、 $6(6, 10)$  个月对  $12(3, 24)$  个月,均  $P < 0.05$ ],而在其他分层中则差异并无统计学意义(均  $P > 0.05$ ,表 1)。

### 讨 论

几乎所有的胶质母细胞瘤术后均复发,只是复

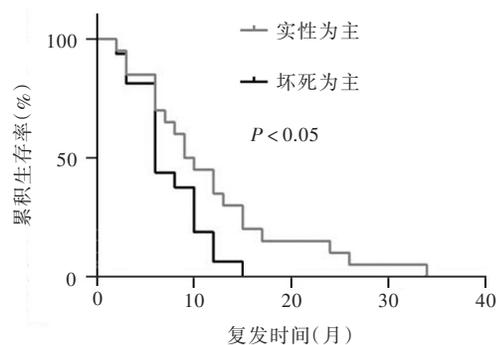


图 1 两组患者术前 MRI 强化特征与术后胶质母细胞瘤复发时间的关系

Figure 1 Relationship between different GBM cumulative survival probability and the recurrence time in 2 groups of enhancement features.

发早晚有所不同。本文经对患者术前 MRI 病灶增强类型的分析发现,以坏死为主的胶质母细胞瘤较以实性强化为主的患者术后复发更早、预后更差。值得注意的是,当基于临床特征对 A 组和 B 组患者进行分层时,在年龄 < 65 岁、接受放化疗的分层中,A 组患者复发时间仍短于 B 组患者,而在其他分层中则无统计学意义,推测可能与以坏死为主的胶质母细胞瘤对放化疗不敏感有关,但仍待进一步临床研究加以证实。同时发现,近半数复发灶其强化类型呈疏松强化型,此与文献报道的经典放射性坏死强化方式相似,单纯凭增强 MRI 难以鉴别诊断<sup>[6]</sup>。

胶质母细胞瘤是中枢神经系统原发且恶性程度最高的肿瘤,尽管目前有多种治疗方法,但仍极易复发,患者中位生存期仅 14.6 个月<sup>[3]</sup>。胶质母细胞瘤与大多数胶质瘤患者一样,具有十分明显的异质性,在 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版中整合了分子病理学信息,尤其是 *IDH1* 突变情况,与胶质母细胞瘤患者预后密切相关,而且已有研究利用多参数 MRI 建立了多区域特征的放射免疫学模型,检测胶质母细胞瘤患者术前的 *IDH1* 突变状态<sup>[7]</sup>。目前有关通过影像学特征评价胶质瘤术前分级和判断治疗后脑损伤的研究很多<sup>[8-10]</sup>,但至今鲜见采用术前 MRI 强化特征以预测术后胶质母细胞瘤复发时间的文献报道。

同时,与胶质瘤术前 MRI 呈多样化表现一样,术后复发的胶质母细胞瘤强化也各有不同,但本研究发现一有趣的现象,近半数复发胶质母细胞瘤病例,MRI 增强均呈现疏松强化方式,即病灶呈整体强化但强化程度不高,强化和非强化区近均匀穿插间

**表 1** 基于临床特征分层的术前 MRI 强化类型对两组患者复发时间的预测价值 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 月]

**Table 1.** Analysis of preoperative enhanced MRI findings predictive value for postoperative recurrence time based on clinical features stratification in 2 groups [ $M(P_{25}, P_{75})$ , month]

组别	性别				年龄				放化疗			
	例数	男性	例数	女性	例数	≥ 65 岁	例数	< 65 岁	例数	有	例数	无
A 组	9	6(3,10)	7	6(6,12)	4	10(6,10)	12	6(3, 8)	14	6(6,10)	2	10(10,12)
B 组	14	9(6,13)	6	12(6,17)	7	12(3,24)	13	9(6,13)	19	12(3,24)	1	6( 6, 6)
P 值		0.101		0.214		0.518		0.037		0.026		0.157

隔分布。笔者推测这可能与经多种方法治疗后,机体的免疫机制限制了肿瘤致密且连续生长有关。

对于胶质母细胞瘤患者治疗后一定时间出现的新的强化灶,鉴别的重点即肿瘤复发和治疗后脑损伤,目前准确的鉴别方法有限<sup>[11-13]</sup>。这主要是由于胶质瘤自身的异质性、治疗方法的多样性等因素所致。以往文献报道的“瑞士奶酪征”和“潮头征”对诊断放射性坏死特异性较高<sup>[14]</sup>,本研究观察结果显示,部分复发胶质瘤的强化方式与“瑞士奶酪征”极为相似,仅凭 MRI 增强检查很难鉴别。

本文存在一定局限性,首先样本量较小,统计学差异 P 值也接近临界点,后续需扩大样本量,并进行多因素分析加以验证;其次,强化灶和坏死灶的体积测量采用手动方法,准确性仍需改进,可能正是因为人工手动勾画强化和坏死边界而造成可重复性与评价者之间的差异。

术前 MRI 影像学表现对胶质母细胞瘤复发时间具有一定的预测价值,在年龄 < 65 岁、接受放疗的患者中,以坏死为主者较以实性强化为主者术后复发时间更早。经观察显示,约有半数的复发胶质母细胞瘤患者 MRI 强化灶呈疏松强化类型,与放射性坏死强化极为相似,鉴别诊断困难。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

[1] Malzkorn B, Reifenberger G. Integrated diagnostics of diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors[J]. Pathologe, 2019, 40:9-17.  
 [2] Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery[J]. J Clin Oncol, 2014, 32:774-782.  
 [3] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. N Engl J Med, 2005, 352:987-996.  
 [4] Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma: are we there yet[J]? Neuro Oncol, 2013, 15:4-27.  
 [5] Harrison RA, de Groot JF. Treatment of glioblastoma in the Elderly[J]. Drugs Aging, 2018, 35:707-718.  
 [6] Sui ZY, Li GW, Zhao B. Differential diagnosis of MRI between recurrent glioma and radiation brain injury[J]. Zhongguo Shi Yong Yi Kan, 2018, 45:27-29.[ 睢争妍, 李国文, 赵兵. 胶质瘤复发与放射性脑损伤的 MRI 鉴别诊断[J]. 中国实用医刊, 2018, 45:27-29.]  
 [7] Li ZC, Bai H, Sun Q, Zhao Y, Lv Y, Zhou J, Liang C, Chen Y, Liang D, Zheng H. Multiregional radiomics profiling from multiparametric MRI: identifying an imaging predictor of IDH1 mutation status in glioblastoma[J]. Cancer Med, 2018, 7:5999-6009.  
 [8] Park YW, Choi YS, Ahn SS, Chang JH, Kim SH, Lee SK. Radiomics MRI phenotyping with machine learning to predict the grade of lower - grade gliomas: a study focused on nonenhancing tumors[J]. Korean J Radiol, 2019, 20:1381-1389.  
 [9] Li X, Liao S, Hua J, Guo L, Wang D, Xiao X, Zhou J, Liu X, Tan Y, Lu L, Xu Y, Wu Y. Association of glioma grading with inflow - based vascular - space - occupancy MRI: a preliminary study at 3T[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 50:1817-1823.  
 [10] Wang YL, Chen S, Xiao HF, Li Y, Wang Y, Liu G, Lou X, Ma L. Differentiation between radiation - induced brain injury and glioma recurrence using 3D pCASL and dynamic susceptibility contrast - enhanced perfusion - weighted imaging[J]. Radiother Oncol, 2018, 129:68-74.  
 [11] Barajas RF Jr, Chang JS, Segal MR, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS, Cha S. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging[J]. Radiology, 2009, 253:486-496.  
 [12] Bisdas S, Naegel T, Ritz R, Dimostheni A, Pfannenber G, Reimold M, Koh TS, Ernemann U. Distinguishing recurrent high-grade gliomas from radiation injury: a pilot study using dynamic contrast-enhanced MR imaging[J]. Acad Radiol, 2011, 18:575-583.  
 [13] Xu JL, Li YL, Lian JM, Dou SW, Yan FS, Wu H, Shi DP. Distinction between postoperative recurrent glioma and radiation injury using MR diffusion tensor imaging [J]. Neuroradiology, 2010, 52:1193-1199.  
 [14] Rogers LR, Gutierrez J, Scarpace L, Schultz L, Ryu S, Lord B, Movsas B, Honsowetz J, Jain R. Morphologic magnetic resonance imaging features of therapy-induced cerebral necrosis [J]. J Neurooncol, 2011, 101:25-32.

(收稿日期:2019-12-19)