

动态对比增强磁共振与扩散加权成像对脑胶质瘤分级诊断的比较研究

钱海峰 孙胜杰 吴晓 李凤琪 李章宇 胡春洪

【摘要】目的 比较动态对比增强磁共振(DCE-MRI)渗透性参数 K^{trans} 值、 v_e 值及扩散加权成像(DWI)的 ADC 值对脑胶质瘤分级的诊断价值。**方法** 回顾性分析经病理证实的 16 例高级别脑胶质瘤(HGG)和 12 例低级别脑胶质瘤(LGG)患者的磁共振资料,所用序列包括常规平扫、DWI 和动态对比增强扫描 LAVA 序列,分别测量肿瘤感兴趣区域(ROI)DCE-MRI 的渗透性参数 K^{trans} 值、 v_e 值和 DWI 的 tADC 值、rADC 值。 t 检验比较 HGG 和 LGG 两组间参数的统计学差异。采用 ROC 曲线分析 K^{trans} 值、 v_e 值、tADC 值、rADC 值的最佳阈值及其敏感度、特异度和 AUC。**结果** HGG K^{trans} 值、 v_e 值均高于 LGG,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);而 HGG tADC 值、rADC 值均明显低于 LGG,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。 v_e 值诊断 HGG 的 AUC 最大为 0.906,取 v_e 值最佳阈值 0.142,对诊断 HGG 的敏感度和特异度分别为 87.5%和 91.7%。**结论** DCE-MRI 渗透性参数及 DWI 的 ADC 值均有助于高级别和低级别脑胶质瘤的分级诊断,但 v_e 值的价值更高。

【关键词】 胶质瘤 动态对比增强磁共振 扩散加权成像 表观弥散系数

Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI(DCE-MRI) with diffusion weighted imaging(DWI) in diagnosis and grading of glioma
QIAN Haifeng, SUN Shengjie, WU Xiao, et al. Department of Radiology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, China

【Abstract】Objective To compare of dynamic contrast-enhanced MRI(DCE-MRI) with diffusion weighted imaging (DWI) in diagnosis and grading of glioma. **Methods** MRI examinations were performed in 16 patients with high grade gliomas (HGG) and 12 patients with low grade gliomas (LGG) confirmed by pathology. The values of volume transfer constant (K^{trans}), volume fraction of extravascular extracellular space (v_e) of the region of interest (ROI) were calculated on DCE-MRI by pharmacokinetic model, and the tumor apparent diffusion coefficient(tADC) and relative ADC (rADC) values were measured on DWI. The t test was used to calculate the statistical significance of K^{trans} value, v_e value, tADC value and rADC value between HGG and LGG. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was also performed for evaluation of the sensitivity, specificity and area under curve(AUC). **Results** HGG showed higher K^{trans} , v_e values and lower tADC, rADC values than LGG(all $P < 0.01$). ROC curve analysis showed the AUC of mean v_e value was the highest (AUC=0.906), and taking 0.142 as a cut-off value of v_e , the sensitivity and specificity to diagnose HGG were 87.5% and 91.7%, respectively. **Conclusion** Quantitative analysis parameters of DCE-MRI and ADC value on DWI are of value in the diagnosis and grading of glioma.

【Key words】 Glioma DCE-MRI DWI Apparent diffusion coefficient

脑胶质瘤是成人颅内最常见的原发性颅内肿瘤,发病率约为 4/10 万,且发病率有逐年上升的趋势^[1]。扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)可以量化水分子弥散受限程度,反映小分子物质在活体组织内进行的微观布朗运动,其表观弥散系数

(apparent diffusion coefficient, ADC)与肿瘤细胞密度、良恶性等具有相关性^[2]。定量动态对比增强磁共振(dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)则通过动态监测对比剂在体内的吸收、代谢等药代动力学过程获得定量的血流动力学参数,在细胞分子功能水平上反映组织血管分布、血流灌注等生理信息的作用^[3-4]。本研究旨在比较定量 DCE-MRI 渗透性参数及 DWI 的 ADC 值对脑胶质瘤术前分级的诊断价值。

基金项目:湖州市科技局项目(2014GY22)

作者单位:313000 湖州市中心医院放射科(钱海峰、孙胜杰、吴晓、李凤琪、李章宇);苏州大学附属第一医院影像中心(胡春洪)

通信作者:胡春洪, E-mail: hch5305@163.com

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2013 年 3 月至 2015 年 2 月在湖州市中心医院行术前 MRI 检查且病理诊断为脑胶质瘤的患者 28 例,其中男 15 例,女 13 例;年龄 14~73 岁,中位年龄 45.7 岁。所有患者均在行 MRI 检查后 2 周内手术,检查前均签署知情同意书。28 例患者按照 2007 年 WHO 标准病理诊断分为两组,高级别脑胶质瘤 (high grade glioma, HGG) 16 例 (Ⅲ级 7 例,Ⅳ级 9 例),低级别胶质瘤 (low grade glioma, LGG) 12 例 (Ⅰ级 2 例,Ⅱ级 10 例)。

1.2 检查方法 采用美国 GE 公司 Discovery MR 750 3.0T 超导型磁共振仪,以头部专用线圈为接收线圈。扫描方位及序列包括:(1)2D SE T₁WI 轴位:TR 500ms、TE 20ms,矩阵 256×256,采集次数 (NEX)=2。(2)2D FSE T₂WI 轴位:TR 3 500ms、TE 90ms,矩阵 256×256,NEX=2,回波链长度为 12。(3)EPI-DWI:TR 7 500ms、TE 60ms,矩阵 128×128,FOV=24cm,EPI 因子 4,b 值=0,1 000s/mm²,层厚 5.0mm,层间距 1.0mm,SPIR 压脂。(4)多翻转角的 T₁ Mapping 扫描:TR 2 472ms、TE 1 196ms,矩阵 160×128,层厚 5.0mm,层间距 2.5mm,翻转角为 3°、6°、9°、12°和 15°。(5)动态对比增强扫描 LAVA 序列:翻转角为 15°,其余参数同多翻转角的 T₁ Mapping 扫描。单次扫描时间 6s,共 40 期,动态增强扫描时间共 240s。动态对比增强扫描在第 2 个动态增强时相结束后,同步采用高压注射器静脉注射小分子量钆双胺对比剂 Gd-DTPA-BMA (欧乃影,Omniscan),注射速率 2ml/s,剂量 0.1mmol/kg,并以相同速率注射 0.9%氯化钠溶液 15ml 冲洗导管。

1.3 图像分析 多翻转角数据及动态对比增强扫描数据,均分别导入动态对比增强定量分析软件 (Omni Kinetics, GE Healthcare, Life Science),利用软件 Extended Tofts Linear Model 两室模型,将多翻转角数据进行 T₁ mapping 计算完成亮度信息到血流浓度信号的转换。以上矢状窦作为靶血管,勾画面积为 20~40mm² 的圆形感兴趣区域 (region of interest, ROI),提取个体化血管输入函数 (vascular input function, VIF),选择血管中心位置保证 VIF 的 ROI 不超出血管壁,以准确获得时间-浓度曲线。参考 T₁、T₂ 加权图像在动态对比增强图像上取病灶最大增强区域手动勾画面积为 20~60mm² 圆形 ROI,尽量避开囊变、坏死、出血及正常血管,同 ROI 均勾画在渗透性参数功能性彩图上,取 ROI 内定量参数平均值,同一病灶内重复手动勾画 ROI 5 次,取各参数 5 次测量结果的平均值,以降低因手动勾画 ROI 造成的病灶漏画和噪音误差。渗透性参数包括转运常数 (volume

transfer constant, K^{trans})、细胞外血管外间隙容量 (volume fraction of extravascular extracellular space, v_e)。采用 AW4.3 工作站 Functool 软件重建出 ADC 图,参照 T₁、T₂ 加权图像,在同层面横轴位 ADC 伪彩图上勾画相同 ROI,与上述测量渗透性参数的方法相同,得到肿瘤的 ADC 值 (tADC)。同时测量对侧相应部位正常脑白质的 ADC 值,以肿瘤 ADC 值与对侧正常脑白质 ADC 值的比值作为相对 ADC 值 (rADC)。各参数指标的阈值为 ROC 曲线上相应各点的参数值,最佳阈值为敏感度与特异度之和的最大值所对应的阈值。图像判读由 2 位放射科副主任以上医师按照单盲法分析,结果不一致时经协商取得一致意见。

1.4 统计学处理 采用 MedCalc 医学统计软件,测得脑胶质瘤的 DCE-MRI 渗透性参数 K^{trans} 值、v_e 值及 DWI 的 tADC 值、rADC 值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。采用 ROC 曲线分析不同指标的最佳阈值,并计算 K^{trans} 值、v_e 值、tADC 值及 rADC 值对 HGG 鉴别诊断的灵敏度、特异度和 AUC。

2 结果

2.1 两组 DCE-MRI 渗透性参数及 DWI 的 ADC 值比较 HGG K^{trans} 值、v_e 值均高于 LGG,差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.01);而 HGG tADC 值、rADC 值均明显低于 LGG,差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.01),见表 1 和图 1-2 (见插页)。

表 1 两组 DCE-MRI 渗透性参数及 DWI 的 ADC 值比较

组别	<i>n</i>	K ^{trans} (/min)	v _e	tADC (× 10 ⁻³ mm ² /s)	rADC
HGG	16	0.109 ± 0.034	0.305 ± 0.116	1.186 ± 0.243	1.284 ± 0.293
LGG	12	0.051 ± 0.025	0.103 ± 0.096	1.450 ± 0.287	1.613 ± 0.236
<i>t</i> 值		3.436	3.621	2.391	2.901
<i>P</i> 值		0.001	0.000	0.017	0.004

2.2 ROC 曲线分析结果 从 ROC 曲线分析结果可见,以 v_e 值的 AUC 最大为 0.906,但不同观察指标 AUC 值的组间两两比较差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。取 v_e 值最佳阈值 0.142 时,对诊断 HGG 的灵敏度和特异度分别为 87.5% 和 91.7%,见表 2 和图 3 (见插页)。

表 2 不同指标脑胶质瘤分级诊断的 ROC 曲线分析结果

参数	AUC	最佳阈值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
K ^{trans}	0.885	0.066	93.7	83.3
v _e	0.906	0.142	87.5	91.7
tADC	0.768	1.150	62.5	83.3
rADC	0.826	1.260	75.0	91.7

3 讨论

脑胶质瘤的准确分级对临床治疗方案的决定和预后的评估是非常重要的^[5-6]。目前,有关脑胶质瘤分级诊断的国内外报道较多的是动态磁敏感对比增强磁共振成像(DSC-MRI)、1H-磁共振波谱(1H-MRS)和DWI等^[7-10],而关于DCE-MRI与其他序列对脑胶质瘤分级的比较研究较少^[11]。本研究主要是DCE-MRI渗透性参数 K^{trans} 值、 v_e 值和DWI的tADC值、rADC值对脑胶质瘤恶性程度分级的比较研究,以提高脑胶质瘤术前分级诊断的准确性。

血管依赖性肿瘤的血管内皮生长因子分泌增加,促使不成熟的新生微血管生长,提高微血管密度,同时基底膜不完整,血管通透性增加,故脑胶质瘤的病理分级与微血管密度呈正相关^[12]。DCE-MRI渗透性参数是基于脑胶质瘤血管内皮通透性增加,血管内的对比剂会渗漏到周围组织间隙,就会产生对比剂的 T_1 短效应影响^[13]。从表1中可见,HGG渗透性参数 K^{trans} 值、 v_e 值明显高于LGG,这在参数彩图上也可以看到LGG的信号明显低于HGG,本研究结果提示 K^{trans} 值、 v_e 值越高,则表示微血管生成越多,血管通透性越高,脑胶质瘤的级别越高。Pike等^[14]通过活体内胶质瘤的老鼠模型也证实随着肿瘤血管生成增多,肿瘤级别增加, K^{trans} 值、 v_e 值相应的增加。

近期一些研究结果表明渗透性参数 K^{trans} 值、 v_e 值对鉴别肿瘤的良恶性具有较高的敏感度和特异度^[4,15-16],认为 K^{trans} 值、 v_e 值越高预示新生微血管越多,肿瘤进展越快,恶性可能性越大。Choi等^[11]报道以ROC曲线下面积评价 v_e 值中位值的AUC最大(0.857),但与 K^{trans} 值中位值的AUC(0.833)比较差异无统计学意义^[13]。本研究中,ROC曲线分析结果表明 v_e 值的AUC最大(0.906),tADC值最小(0.768),但组间两两比较差异均无统计学意义。取 v_e 值最佳阈值0.142时,对诊断HGG的灵敏度和特异度分别为87.5%和91.7%,相比之下tADC值和rADC值的灵敏度和特异度稍差,但仍高于Server等^[6]以脑血容量来判断脑胶质瘤分级的特异度(特异度为66.7%),这可能与DSC-MRI模型忽略恶性肿瘤对比剂渗漏有关。

本研究中,HGG的tADC值、rADC值明显低于LGG,在ADC彩图上HGG的信号更高,提示HGG肿瘤细胞密度高于LGG,血管外细胞外间隙减小,组织中水分子扩散运动受限。张雪峰等^[17]在80例脑胶质瘤的磁共振波谱成像和DWI研究中提示肿瘤的tADC值和

rADC值与肿瘤级别呈负相关($r=-0.756$ 和 -0.789 , $P<0.05$)。但Choi等^[11]以DCE-MRI和DWI研究33例脑胶质瘤分级,提示肿瘤的ADC值与DCE-MRI渗透性参数间不具有相关性,分析原因认为ADC值不但与细胞外血管外间隙有关,而且也与肿瘤细胞密度、毛细血管床灌注、新生血管渗透性有关。分析原因,可能是由于肿瘤的tADC值仅在一定水平能反映肿瘤的恶性程度,HGG与LGG的tADC值存在交叉重叠,故本研究中采用rADC值作了初步研究,结果表明HGG与LGG两者间的rADC值差异有统计学意义,但缺乏大样本病例证实。

本研究也存在一些局限性。首先,研究的样本量较小,对统计结果可能存在偏倚。其次,勾画ROI时,不可避免的存在偏差,而肿瘤的坏死、囊变及水肿等适应性变化^[7]与微血管通透性有一定关系。最后,病理结果取得与MRI检查时间不同步(最长相差14d),在这期间内病灶可能出现进展,同时病理结果与影像检查无法做到点对点对应,故存在研究样本的偏差。

综上所述,DCE-MRI渗透性参数及DWI的ADC值尤其是 v_e 值有助于高级别和低级别脑胶质瘤分级的诊断。

4 参考文献

- [1] Dolecek T A, Propp J M, Stroup N E, et al. CBTRUS Statistical report: primary brain tumors and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009[J]. *Neuro oncol*, 2013, 15(5): 646–647.
- [2] Chen S D, Hou P F, Lou L, et al. The correlation between MR diffusion-weighted imaging and pathological grades on glioma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18 (13): 1904–1909.
- [3] 何为,刘毅,刘剑羽,等. 3.0 T MR 动态增强扫描定量分析诊断前列腺癌的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2014, 48(3):215–218.
- [4] Sung H B, Gong Y J, Young M H, et al. Usefulness of Tissue Permeability Factor in Differentiating Benign and Malignant Pulmonary Lesions on Dynamic Contrast-Enhanced MRI[J]. *Korean J Radiol*, 2013, 69(1):57–65.
- [5] Bulnes S, Bilbao J, Lafuente J V, et al. Microvascular adaptive changes in experimental endogenous brain gliomas[J]. *Histol Histopathol*, 2009,24(6):693–706.
- [6] Server A, Graff B A, Orheim T E, et al. Measurements of diagnostic examination performance and correlation analysis using microvascular leakage, cerebral blood volume, and blood flow derived from 3T dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in glial tumor grading[J]. *Neuroradiology*, 2011, 53(6): 435–477.
- [7] Provenzale J M, Mukundan S, Barboriak D P. Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and

- assessment of treatment response[J]. *Radiology*, 2006, 239(3): 632–649.
- [8] 邹艳,陆正齐,杨钦泰,等. MRI 灌注和扩散加权成像对脑胶质瘤分级的比较研究[J]. *中山大学学报*, 2010, 31(3): 417–421.
- [9] 李茂,邓德茂,李荣富,等. 扩散系数在脑星形细胞瘤病理学分级中的应用[J]. *中华放射学杂志*, 2007, 41(10): 1057–1061.
- [10] Server A, Orheim T E, Graff B A, et al. Diagnostic examination performance by using microvascular leakage, cerebral blood volume, and blood flow derived from 3-T dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in the differentiation of glioblastoma multiforme and brain metastasis [J]. *Neuroradiology*, 2011, 53(5): 319–330.
- [11] Choi H S, Kim A H, Ahn S S, et al. Glioma grading capability: comparisons among parameters from dynamic contrast-enhanced MRI and ADC value on DWI[J]. *Korean J Radiol*, 2013, 14(3): 487–492.
- [12] Shin K E, Ahn K J, Choi H C, et al. DCE and DSC MR perfusion imaging in the differentiation of recurrent tumour from treatment-related changes in patients with glioma[J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(6): e264–272.
- [13] Jia Z Z, Geng D Y, Xie T W, et al. Quantitative analysis of neo-vascular permeability in glioma by dynamic contrast-enhanced MR imaging [J]. *Clin Neurosci*, 2012, 19(6): 820–823.
- [14] Pike M M, Stoops C N, Langford C P, et al. High-resolution longitudinal assessment of flow and permeability in mouse glioma vasculature: sequential small molecule and SPIO dynamic contrast agent MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2009, 61(3): 615–625.
- [15] Yao W W, Zhang H, Ding B, et al. Rectal cancer: 3D dynamic contrast-enhanced MRI; correlation with microvascular density and clinicopathological features[J]. *Radiol Med*, 2011, 116(3): 366–374.
- [16] 张薇,张龙江,黄伟. 动态对比增强 MRI 的基本原理及其在肝脏病变的应用[J]. *国际医学放射学杂志*, 2014, 37(1): 41–45, 62.
- [17] 张雪峰,高洁,王亮,等. MRS 及 DWI 在脑胶质瘤中的应用价值[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(24): 6–8.

(收稿日期: 2015-03-17)

(本文编辑: 陈丽)

(上接第 1556 页)

- of human CYP4A11 gene and cerebral infarction in Japanese subject[J]. *Endocrine*, 2008, 33(2): 215–222.
- [3] Fava C, Montagnana M, Almgren P, et al. The V433M variant of the CYP4F2 is associated with ischemic stroke in male Swedes beyond its effect on blood pressure[J]. *Hypertension*, 2008, 52(2): 373–380.
- [4] Ding H, Cui G, Zhang L, et al. Association of common variants of CYP4A11 and CYP4F2 with stroke in the Han Chinese population [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(3): 187–194.
- [5] Fu Z, Nakayama T, Sato N, et al. A haplotype of the CYP4F2 gene is associated with cerebral infarction in Japanese men[J]. *Am J Hypertens*, 2008, 21(11): 1216–1223.
- [6] Fava C, Montagnana M, Almgren P, et al. The common functional polymorphism -50G > T of the CYP2J2 gene is not associated with ischemic coronary and cerebrovascular events in an urban-based sample of Swedes[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(2): 294–299.
- [7] Marcianti K D, Totah R A, Heckbert S R, et al. Common variation in cytochrome P450 epoxide hydrolase genes and the risk of incident nonfatal myocardial infarction and ischemic stroke[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(6): 535–543.
- [8] Zhang L, Ding H, Yan J, et al. Genetic variation in cytochrome P450 2J2 and soluble epoxide hydrolase and risk of ischemic stroke in a Chinese population[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(1): 45–51.
- [9] Kaur-Knudsen D, Bojesen S E, Nordestgaard B G. Common polymorphisms in CYP2C9, subclinical atherosclerosis and risk of ischemic vascular disease in 52000 individuals[J]. *Pharmacogenomics J*, 2009, 9(5): 327–332.
- [10] Chi L F, Yi X Y, Shao M J, et al. Interaction between ALOX5AP and CYP3A5 gene variants significantly increases the risk for cerebral infarctions in Chinese[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(7): 452–457.
- [11] Wang S, Zhao H. Sample size needed to detect gene-gene interactions using association designs[J]. *Am J Epidemiol*, 2003 (158): 899–914.
- [12] Yi X, Liao D, Fu X, et al. Interaction among CYP2C8, EPHX2, and CYP4A11 Gene Variants Significantly Increases the Risk for Ischemic Stroke in Chinese Populations[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015(22): 1148–1157.
- [13] Yi X, Zhang B, Wang C, et al. Genetic polymorphisms of ALOX5AP and CYP3A5 increase susceptibility to ischemic stroke and are associated with atherothrombotic events in stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(3): 521–529.
- [14] Liao D, Yi X, Zhang B, et al. Interaction Between CYP4F2 rs2108622 and CYP4A11 rs9333025 Variants Is Significantly Correlated with Susceptibility to Ischemic Stroke and 20-Hydroxyeicosatetraenoic Acid Level[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20(5): 223–228.

(收稿日期: 2016-01-10)

(本文编辑: 陈丹)