

磁共振灌注加权成像在胶质瘤治疗 疗效评价中的应用进展

吕悦雷 马文斌 冯 逢

摘 要 对于胶质瘤综合治疗后出现的肿瘤复发与治疗引起的改变的鉴别诊断、抗血管生成药物治疗的疗效评价是临床工作中的难点。本文对动态磁敏感对比成像、动态对比增强磁共振成像和动脉自旋标记技术等 3 个磁共振灌注加权成像技术在胶质瘤复发与治疗引起的改变的鉴别诊断、抗血管生成药物的治疗疗效评价方面的应用进展分别展开综述。

关键词 磁共振 灌注加权成像 胶质瘤 疗效

中图分类号 R8 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.005

胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤。目前,胶质瘤治疗以最大范围切除肿瘤加术后放、化疗或抗血管生成药物治疗等综合治疗为主。尽管当前的治疗方案使胶质瘤患者生存时间和生活质量得到一定的改善。但是,对于综合治疗后出现的肿瘤复发与治疗引起的改变的鉴别诊断、抗血管生成药物治疗的疗效评价仍然是临床工作中的难点。

磁共振灌注加权成像技术,包括 3 项基本的技术: T_2 或 T_2^* 加权的动态磁敏感对比成像(dynamic susceptibility contrast, DSC - MRI)、 T_1 WI 的动态对比增强技术(dynamic contrast - enhanced, DCE - MRI)和动脉自旋标记技术(arterial spin labeling)。

一、动态磁敏感对比成像

DSC 利用外源性团注的对比剂通过脑血管进入脑组织的首过效应,通过 T_2 WI 或 T_2^* WI 的快速成像序列,在短时间内记录下来对比剂在通过脑组织过程中的动态过程。经过一系列计算可得出脑血流量(cerebral blood flow, CBF, 为剩余函数的最大值)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV, 为曲线下面积)、平均通过时间(mean transmit time, MTT = CBV/CBF)和达峰时间(time to peak of signal changes, TTP)等参数^[1]。其中, CBV 是胶质瘤中应用最多的参数。

DSC 要求快速成像, TR 时间要求尽量短,但在此情况下, T_1 纵向弛豫可能在下一个激励脉冲施加之前不能完全恢复,因此会影响采集的磁共振信号,在对比剂首过时,由于浓度较高, T_1 弛豫的影响会更加明显。通过降低翻转角,可将 T_1 弛豫的影响程度降低。或者是使用多回波技术,以第一个回波为参考,清除 T_1 效应的影响。此外, DSC 是基于血 - 脑脊液屏障完整的假设下提出来的,但在临床上的脑卒中、炎症和恶性肿瘤等疾病中,血 - 脑脊液屏障通常是被破坏的,因此血 - 脑脊液屏障破坏引起的对比剂渗漏会影响 DSC 对这些疾病的定量评价。通过预注射少量的对比剂,可部分降低对比剂渗漏引起的 T_1 效应。动脉输入函数的延迟与分散也会导致对 CBF 的低估^[1]。DSC 的对比剂有引起肾源性系统性纤维化的风险,因此限制了其在存在肾功能不全的患者中的应用。

1. 胶质瘤复发与治疗相关改变的鉴别诊断:接受放疗的患者在治疗后会出现假性进展和放射性坏死等表现。尽管两者在治疗后出现的时间不同,但病理表现类似,在图像上均可表现为新发或异常增大的强化病灶,这里统一称为治疗相关改变。目前,依靠普通的 CT 及 MRI 成像的肿瘤复发与治疗相关改变之间的鉴别面临巨大挑战。两者均可导致进行性的神经功能损害和颅内压增高的临床表现,但两者的临床处理完全不同,预后也明显不同。进展的肿瘤需要进一步的有效治疗,而治疗相关改变一般用激素保守治疗。

与放射性坏死相比,肿瘤的 rCBV、峰高度(peak height, PH)明显的升高,信号强度恢复百分比(percentage of signal intensity recovery, PSR)明显降低^[2]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81271544);国家自然科学基金主任基金资助项目(81141017);国家卫生公益性行业科研专项基金资助项目(201402008)

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院放射科(吕悦雷、冯逢),神经外科(马文斌)

通讯作者:冯逢,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:ejr.feng-feng@vip.163.com

但 rCBV 在两者之间有一定的重叠,两项研究认为相对 PH 是鉴别两者更为可靠的指标^[2, 3]。此外,PSR 在两组之间也表现出很大程度的重叠^[1]。并且,肿瘤的 rCBV 表现出高度异质性,有 rCBV 升高的区域,也有降低的区域^[2-4]。两者之间 rCBV 出现重叠及肿瘤的 rCBV 表现出异质性的可能原因包括,有活性的肿瘤血管结构与放疗导致的扩张的血管、纤维素样坏死共存而形成的肿瘤区域异质性,rCBV 可能本身不能区分残存肿瘤的微血管与放疗所致的增生并扩张的血管结构,在血-脑脊液屏障破坏之后的 rCBV 测量存在一定的问题。

关于 rCBV 在鉴别假性进展和肿瘤真性进展方面的能力的研究,有研究认为 rCBV 的价值依赖于 MGMT(O6-methylguanine-DNA methyltransferase)启动子的甲基化状态,在没有利用 MGMT 启动子的活化状态进行分层之前,rCBV 的均值在鉴别性进展与真性进展差异有统计学意义($P=0.003$),以 MGMT 启动子的甲基化状态进行分组之后,甲基化组的肿瘤 rCBV 高于假性进展($P=0.009$),而无甲基化组 rCBV 在肿瘤和假性进展之间差异无统计学意义($P=0.258$)^[5]。同放射性坏死一样,由于复发的强化肿瘤内 rCBV 分布的异质性,rCBV 在进展与假性进展之间存在一定的重叠,因此依靠单一的 rCBV 均值评价假性进展与肿瘤进展存在一定的限度。

2. 抗血管生成药物治疗疗效评价:以贝伐珠单抗(bevacizumab, BEV)为代表的抗血管生成药物治疗胶质瘤后,可以降低血-脑脊液屏障的通透性,从而导致肿瘤的强化程度明显降低,出现假性反应,神经肿瘤反应评价(Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria, RANO)标准更新加入了 FLAIR 来评价,但在 T₂ 加权或 FLAIR 图像上量化并区分肿瘤浸润和非肿瘤性信号改变(如治疗引起的效应,瘤周水肿区和脱髓鞘改变)面临一定的挑战,并且,有研究表明治疗后 8 周及 16 周时 T₂ 或 FLAIR 的体积并不能预测总生存期^[6]。

理论上,DSC 灌注成像技术有利于评估抗血管生成药物的治疗疗效。近期的 Meta 分析提示,经 BEV 治疗后,复发性恶性胶质瘤的 CBV 值后会降低^[7]。Sawhani 等^[8]研究 16 例经贝伐珠单抗治疗的复发 GBM 时发现第一次随访时 rCBV 的改变与无进展生存期有所关联。后续研究逐步证实了早期 rCBV 的改变能够鉴别抗血管生成药物治疗后出现的假性反应和真性治疗反应。Schmainda 等^[9]评价了 36 例高

级别胶质瘤在 BEV 治疗前 60 天和治疗后 20~60 天内的 CBV,认为治疗后“标准化”的 rCBV(无需勾画感兴趣的感兴趣区)超过 4400 时,无进展生存期及总生存期明显缩短。第一份来自多中心临床试验(ACRIN 6677/RTOG 0625)的 BEV 治疗复发 GBM 的 DSC-MRI 研究得出了类似的结果,与基线相比,BEV 治疗复发 GBM 后 2~16 周内 rCBV 升高的患者比 rCBV 降低的患者总生存期明显缩短^[10]。根据最新的一项 Meta 分析结果,rCBV 是最常应用的灌注参数,并且能够预测 BEV 治疗的复发恶性胶质瘤的进展和预后^[7]。此外,Kickingereder 等^[11]的研究证实基线的 rCBV 能够预测 80% BEV 治疗的复发 GBM 患者的半年无进展生存期和 1 年总生存期。

因此,rCBV,尤其是治疗前后的变化值有助于预测抗血管生成药物治疗后的早期疗效。

二、动态对比增强磁共振成像

DCE-MRI 基于在静脉团注对比剂之前,同时和之后采集一系列的 T₁WI 的图像。当血-脑脊液屏障遭到破坏或者高渗透性的肿瘤血管存在时,对比剂即可在浓度梯度的驱动下通过血管壁渗漏并积聚在血管外细胞外间隙。经过 DCE-MRI 数据药动力学模型可得到以下常用定量参数:血浆与血管外细胞外间隙转运常数(K^{trans}/min)、单位体积组织的血管外细胞外间隙容量分数(v_e)、单位体积组织血浆容量分数(v_p)、血管外细胞外间隙与血浆比率(K_{ep}/min)等。还有非基于模型的半定量指标,如增强曲线下初始面积(the initial area under the enhancement curve, IAUC),血管初期对比增强曲线最大斜率(maximum slope of enhancement in initial vascular phase, MSIVP)。

1. 胶质瘤复发与治疗相关改变的鉴别诊断:进展的胶质瘤表现为细胞增长旺盛,肿瘤血管生成增多、结构紊乱伴随血-脑脊液屏障破坏等综合因素造成血管通透性的明显增高,而假性进展与放射性坏死由于血管的炎性反应、纤维素样坏死及内皮细胞、少突胶质细胞损伤而导致 BBB 破坏,血-脑脊液屏障通透性轻度升高。因此,DCE 可能作为一种潜在的鉴别肿瘤复发和治疗引起的改变的工具。

从 DCE 得到的半定量参数可以起到鉴别肿瘤进展和放射性坏死的作用^[12]。但 MSIVP 仅仅反映了两者的血流量的差别,而不是通透性的差别。 K^{trans} 是对比剂从血管内渗漏到血管外细胞外间隙的转运系数,它受内皮细胞通透性、内皮细胞的表面积和血流

的影响,能够反映肿瘤新生血管的通透性。近年几项研究发现, K^{trans} 值在胶质瘤进展组高于治疗相关改变组, K^{trans} 能帮助区分两组病变^[13-15]。但是两组之间的 K^{trans} 表现出一定的重叠,可能是由于坏死组织内含有共同存在的活跃的肿瘤细胞浸润所致^[16,17]。关于 v_p 在鉴别肿瘤进展和治疗引起的改变方面的报道较少,据 Yun 等^[13] 的研究报道, v_p 在胶母细胞瘤进展组和假性进展组中未表现出统计学显著性。而 Thomas 等^[18] 在一项类似的研究中报道,胶母细胞瘤进展组 v_p 明显高于假性进展组。 K_{ep} 在以往研究中未见表现出鉴别诊断的作用^[15,16]。因此, K_{ep} 可能不是可靠的鉴别这两组病变的定量参数。 v_e 是细胞密度的指标,反映了肿瘤和坏死组织的异常结构^[17]。然而关于 v_e 在鉴别肿瘤进展和治疗相关改变两组之间的能力,以往研究结论并不一致。据 Yun 等^[13] 和白雪冬等^[16] 的两项研究, v_e 能将肿瘤进展和治疗相关改变鉴别开来,但在另外两项研究中,Bisdas 等^[15] 和 Seeger 等^[17] 认为, v_e 在两组之间未表现出统计学差异(P 值分别为 0.099、0.100)。因此,半定量参数及 K^{trans} 有助于胶质瘤复发和治疗引起的改变。

2. 对抗血管生成药物的疗效评价:应用抗血管生成药物之后,肿瘤血管的通透性明显降低,而 DCE 能够定量评价通透性的改变,近年,DCE 在评价抗血管生成药物的疗效方面逐渐受到关注。Sorensen 等^[19] 证实,使用 cediranib 这种抗 VEGF 的药物治疗复发性 GBM 之后 1 天内 K^{trans} 的改变可预测治疗的疗效。但是在最近 Kickingeder 等^[20] 的报道中,基于体素分析的治疗后 K^{trans} 的降低值与病变增强体积的变化值具有相关性,不能独立的预测生存期,基线的 K^{trans} 则可以将生存时间进行分层。Zhang 等的研究也有类似的结论,治疗前的 K^{trans} 能够预测 BEV 治疗的 GBM 患者的总生存期。

因此,DCE - MRI 获得的血流动力学参数,尤其 K^{trans} ,是一种潜在的判断高级别胶质瘤经抗血管生成药物治疗的预后的工具。

三、动脉自旋标记技术

动脉自旋标记技术(ASL)利用动脉血中的水分子作为内源性扩散标志物,通过预饱和脉冲或反转脉冲磁化标记成像层面内动脉血管上游的血液,标记的动脉血经过一段延迟时间进入成像层面,标记的质子与组织中的质子发生交换和相互作用,然后采集相互作用之后的图像,通过经过一定延迟时间之后获得的标记图像与未标记图像之间的减影获得信号的差异,

这一信号差即反映了组织灌注血流量(blood flow, BF)。经过计算得到的是血液流量的绝对值。ASL 不需要注射对比剂,是一种完全无创的灌注成像技术。ASL 按照标记方法分为连续性 ASL(CASL)、脉冲式 ASL(PASL)。近年研究中的热点是假连续性 ASL(pseudo - continuous ASL, pcASL),它是一种特殊的经过衍化的 CASL, pcASL 减弱了标记层面与成像层面之间的磁化传递效应,提高了信噪比和 CBF 测量的准确性^[21]。ASL 能够无创的绝对定量的评价 CBF,随着技术的进步和 3.0T MRI 的日渐普及,关于 ASL 临床的研究逐渐增多。

1. 胶质瘤复发与治疗相关改变的鉴别诊断:ASL 技术在此方面的鉴别诊断目前并不多。Ozunar 等^[22] 一项研究中,采用仅一层的脉冲式 ASL 序列,测量病变平均值,ASL 鉴别肿瘤复发与放射性坏死的敏感度较高(94%),但特异性较差,仅有 50%。可能的原因是一层只有 6mm 的成像层面可能遗漏部分病变。另外据 Seeger 等^[17] 和 Choi 等^[23] 报道的敏感度、特异性和准确度分别是 53.9%、84.6%、69.2% 和 72.6%、79.4% 和 64.3%。因此,ASL 获得的 CBF 可能是鉴别肿瘤进展与治疗相关改变的有价值的指标。

2. 预后的判断:目前在 ASL 技术获得的 CBF 和胶质瘤预后的关系方面有少数研究。Rau 等^[24] 将 ASL - rCBF、DSC - rCBF、DSC - rCBV 对胶质瘤患者无进展生存时间的预测价值做了对比,发现 DSC - rCBV 在预测无进展生存期方面有最好的敏感度和特异性。而 ASL - rCBF、DSC - rCBF 仅表现出中等的敏感度和特异性。而另一项研究则认为肿瘤最大血流量(mTBF)低的胶质瘤患者的无进展生存时间明显长于 mTBF 高的患者,而且 mTBF 是独立于肿瘤组织学分级的预测因素^[25]。因此,CBF 可能在判断患者预后方面有潜在的价值,需要后续研究证实。

四、展 望

综上所述,目前对于胶质瘤同步放、化疗后的假性进展、放射性坏死和应用抗血管生成药物治疗后的假性反应的正确评价及与肿瘤复发或进展的鉴别诊断仍是临床工作中的难点。灌注成像技术在胶质瘤综合治疗疗效的评价或预后的判断、复发与治疗相关改变之间的鉴别诊断方面表现出了不同的应用价值。但是,技术测量上的差异性和不稳定性使得对不同中心之间各项技术采集参数的标准化成为必要。此外,由于结合多种成像技术的多模态成像能更全面的评价胶质瘤的生长特性和治疗疗效,多模态影像学、分子病理与影

像学指标的关系可能会是未来研究的热点方向。

参考文献

- Barker PB, Golay X, Zaharchuk G. Clinical perfusion MRI: techniques and applications [M]. Cambridge University Press, 2013; 16-36
- Barajas RJ, Chang JS, Segal MR, *et al.* 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(2):486-496
- Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, *et al.* Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue [J]. *Am J Neuroradiol*, 2000, 21(5):901-909
- Hu LS, Eschbacher JM, Heiserman JE, *et al.* Reevaluating the imaging definition of tumor progression: perfusion MRI quantifies recurrent glioblastoma tumor fraction, pseudoprogression, and radiation necrosis to predict survival [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(7):919-930
- Kong DS, Kim ST, Kim EH, *et al.* Diagnostic dilemma of pseudoprogression in the treatment of newly diagnosed glioblastomas: the role of assessing relative cerebral blood flow volume and oxygen-6-methyl-guanine-DNA methyltransferase promoter methylation status [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(2):382-387
- Boxerman JL, Zhang Z, Safriel Y, *et al.* Early post-bevacizumab progression on contrast-enhanced MRI as a prognostic marker for overall survival in recurrent glioblastoma: results from the ACRIN 6677/RTOG 0625 Central Reader Study [J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(7):945-954
- Choi SH, Jung SC, Kim KW, *et al.* Perfusion MRI as the predictive/prognostic and pharmacodynamic biomarkers in recurrent malignant glioma treated with bevacizumab: a systematic review and a time-to-event Meta-analysis [J]. *J Neurooncol*, 2016, 128(2):185-194
- Sawani RN, Raizer J, Horowitz SW, *et al.* Glioblastoma: a method for predicting response to antiangiogenic chemotherapy by using MR perfusion imaging - pilot study [J]. *Radiology*, 2010, 255(2):622-628
- Schminda KM, Prah M, Connelly J, *et al.* Dynamic-susceptibility contrast agent MRI measures of relative cerebral blood volume predict response to bevacizumab in recurrent high-grade glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(6):880-888
- Schminda KM, Zhang Z, Prah M, *et al.* Dynamic susceptibility contrast MRI measures of relative cerebral blood volume as a prognostic marker for overall survival in recurrent glioblastoma: results from the ACRIN 6677/RTOG 0625 multicenter trial [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(8):1148-1156
- Kickingereder P, Wiestler B, Burth S, *et al.* Relative cerebral blood volume is a potential predictive imaging biomarker of bevacizumab efficacy in recurrent glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(8):1139-1147
- Narang J, Jain R, Arbab AS, *et al.* Differentiating treatment-induced necrosis from recurrent/progressive brain tumor using nonmodel-based semiquantitative indices derived from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR perfusion [J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(9):1037-1046
- Yun TJ, Park CK, Kim TM, *et al.* Glioblastoma treated with concurrent radiation therapy and temozolomide chemotherapy: differentiation of true progression from pseudoprogression with quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging [J]. *Radiology*, 2015, 274(3):830-840
- Shin KE, Ahn KJ, Choi HS, *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-e272
- Bisdas S, Naegele T, Ritz R, *et al.* Distinguishing recurrent high-grade gliomas from radiation injury [J]. *Acad Radiol*, 2011, 18(5):575-583
- 白雪冬, 孙夕林, 王丹, 等. 动态对比增强 MRI 在鉴别胶质瘤复发及放射性脑损伤中的应用 [J]. *磁共振成像*, 2014, 1:1-6
- 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]. *Acad Radiol*, 2013, 20(12):1557-1565
- Thomas A, Perez JA, Peck K, *et al.* NI-74Dynamic contrast-enhanced (DCE) T1 MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(suppl 5):v154-v155
- Sorensen AG, Batchelor TT, Zhang WT, *et al.* A "vascular normalization index" as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(13):5296-5300
- Kickingereder P, Wiestler B, Graf M, *et al.* Evaluation of dynamic contrast-enhanced MRI derived microvascular permeability in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab [J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(2):373-380
- Wong EC. New developments in arterial spin labeling pulse sequences [J]. *NMR in Biomedicine*, 2013, 26(8):887-891
- Ozsunar Y, Mullins ME, Kwong K, *et al.* Glioma recurrence versus radiation necrosis? A pilot comparison of arterial spin-labeled, dynamic susceptibility contrast enhanced MRI, and FDG-PET imaging [J]. *Acad Radiol*, 2010, 17(3):282-290
- Choi YJ, Kim HS, Jahng GH, *et al.* Pseudoprogression in patients with glioblastoma: added value of arterial spin labeling to dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging [J]. *Acta Radiol*, 2013, 54(4):448-454
- Rau MK, Braun C, Skardelly M, *et al.* Prognostic value of blood flow estimated by arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging in high-grade gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 120(3):557-566
- Furtner J, Bender B, Braun C, *et al.* Prognostic value of blood flow measurements using arterial spin labeling in gliomas [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e99616

(收稿日期:2015-05-24)

(修回日期:2016-05-30)