

# <sup>1</sup>H-MRS 对脑胶质瘤术后复发定性诊断的研究

张金平<sup>1</sup> 李兴保<sup>2</sup> 桂宏亮<sup>2</sup> 汤永祥<sup>1</sup> 钱 振<sup>1</sup> 高 萍<sup>1</sup> 吴小燕<sup>1</sup>

( 铜陵市人民医院 1.医学影像中心; 2.肿瘤科 安徽 铜陵 244000)

**【摘要】**目的: 探讨首次磁共振氢质子波谱(<sup>1</sup>H-MRS)对脑胶质瘤术后复发定性诊断的价值。方法: 37例胶质瘤术后常规MRI对可疑肿瘤残留复发区域进行首次多体素<sup>1</sup>H-MRS扫描,之后均接受1次以上的常规MRI复查。结果: 最终诊断肿瘤残留复发23例。以Cho/NAA≥1.5、Cho/Cr≥1.5、Cho/NAA≥2.0及联合常规MRI的MRS(cMRS)分别诊断肿瘤残留复发,相应的诊断灵敏度、特异度及准确性分别为(90.5%、81.3%及86.5%)、(90.5%、75.0%及83.3%)、(66.7%、93.8%及78.4%)和(91.3%、100.0%及94.6%)。相应的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.806、0.770、0.769及0.957。P值均<0.01;前3项中以Cho/NAA≥1.5最高,但3项AUC相互之间P值均>0.05; cMRS的AUC最大,且与前3项比较P值均<0.05,差异均有统计学意义。结论: 首次<sup>1</sup>H-MRS对预测胶质瘤术后肿瘤复发具有一定的诊断价值,cMRS可提高其诊断准确性。

**【关键词】**磁共振氢谱分析; 脑胶质瘤; 复发; 诊断

**【中图分类号】**R 739.41 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2017.05.022

## Qualitative diagnosis of recurrent brain glioma following surgery with proton magnetic resonance spectroscopy

ZHANG Jinping, LI Xingbao, GUI Hongliang, TANG Yongxiang, QIAN Zhen, GAO Ping, WU Xiaoyan

Medical Image Center, Tongling People's Hospital, Tongling 244000, China

**【Abstract】Objective:** To assess the value of qualitative diagnosis of recurrent brain glioma after resection with initial proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS). **Methods:** Conventional MRI and multi-voxel MRS were initially performed at the suspected recurrent tumor area in 37 patients with brain glioma after operation, followed by more than one re-examination with conventional MRI. **Results:** Twenty-three in the 37 patients were diagnosed as glioma residual or recurrent tumor. The sensitivity, specificity and accuracy by Cho/NAA≥1.5, Cho/Cr≥1.5, Cho/NAA≥2.0 and MRS combined with conventional MRI (cMRS) for diagnosis of glioma residual or recurrence were 90.5%, 81.3% and 86.5%; 90.5%, 75% and 83.3%; 66.7%, 93.8% and 78.4%; 91.3%, 100% and 94.6%; respectively. The area under ROC curves (AUC) of the four parameters of Cho/NAA≥1.5, Cho/Cr≥1.5, Cho/NAA≥2.0 and cMRS was 0.806, 0.770, 0.769 and 0.957, respectively (all P<0.01). The parameter Cho/NAA≥1.5 was maximal, yet the AUC differences among the top three indexes were not all significant (all P>0.05). Maximal AUC of cMRS was seen in the four parameters and different from the top three indexes (all P<0.05). **Conclusion:** Initial <sup>1</sup>H-MRS can be valuable in estimation of the recurrent brain glioma following resection, and cMRS may improve the diagnostic accuracy for this tumor.

**【Key words】** proton magnetic resonance spectroscopy; brain glioma; recurrence; diagnosis

基金项目: 铜陵市 2010 年度科技计划资助项目(2010NS29)

收稿日期: 2017-02-03

作者简介: 张金平(1963-),男,主任医师,(电话)13856231866,(电子信箱)zjpmri@163.com。

[4] ENDO K, SUZUKI H, NISHIMURA H, et al. Kinematic analysis of the cervical cord and cervical canal by dynamic neck motion [J]. Asian Spine J 2014, 8(6): 747-752.

[5] MIYAZAKI M, HONG SW, YOON SH, et al. Kinematic analysis of the relationship between the grade of disc degeneration and motion unit of the cervical spine [J]. Spine 2008, 33(2): 187-193.

[6] FEI ZQ, FAN CY, NGO S, et al. Dynamic evaluation of cervical disc herniation using kinetic MRI [J]. Journal of Clinical Neuroscience 2011, 18(2): 232-236.

[7] MORISHITA Y, NAITO M, HYMANSON H, et al. The relationship between the cervical spinal canal diameter and the pathological changes in the cervical spine [J]. Eur Spine J 2009, 18(6): 877-883.

[8] CHOKSHI FH, QUENCER RM, SMOKER WR. The "thickened" ligamentum flavum: is it buckling or enlargement [J]? AJNR American Journal of Neuroradiology 2010, 31(10): 1813-1816.

[9] AITINKAYA N, YILDIRIM T, DEMIR S, et al. Factors associated with the thickness of the ligamentum flavum: is ligamentum flavum thickening due to hypertrophy or buckling [J]. Spine, 2011, 36(16): 1093-1097.

常规 MRI 对脑胶质瘤术后和术后放化疗后肿瘤残留复发、放射性脑坏死及术后胶质增生的定性诊断,由于“异症同像”存在,故常在首次检查时存在鉴别难点<sup>[1-3]</sup>。磁共振氢质子波谱(<sup>1</sup>H-magnetic magnetic resonance spectroscopy,<sup>1</sup>H-MRS)成像现已逐渐用于脑胶质瘤术前诊断及术后残留复发和术后放疗后并发症的评价<sup>[4-6]</sup>。在常规 MRI 检查的同时施展首次<sup>1</sup>H-MRS(以下简称 MRS)对于其定性诊断的帮助究竟如何,文献鲜见报道。笔者对我院诊治的脑胶质瘤术后病例开展此方面的研究,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 资料来源 2010 年 1 月~2016 年 6 月期间我院诊治的脑胶质瘤术后 37 例患者作为研究对象,术前肿瘤均位于大脑与基底节区,位于右侧 17 例和左侧 20 例;男性 25 例,女性 12 例;年龄 25~72 岁。

### 1.2 研究方法

1.2.1 扫描方法 采用 SIEMENS Novus 1.5T 超导 MR 成像仪进行检查。本组脑胶质瘤术后病例多数于术后 3 个月以上接受首次 MRS 常规 MRI 检查,之后均接受 1 次以上的 MRI 随访,时间间隔多数小于 12 个月。常规平扫 MRI 和对比增强 MRI 扫描后,进行 MRS 检查。在轴位增强 T1WI 上或相应层面 T2WI 上进行化学位移波谱序列 CSI-135 扫描,感兴趣容积(volume of interest,VOI)包括病灶组织及对侧正常脑组织,范围不包括周边颅骨。采用点解析频谱 PRESS 技术,CSI-135 多体素采集。TR1500 ms,TE135 ms,FOV16 cm×16 cm,平均次数 4 次。VOI 定位区大小一般为 80 mm×80 mm×10 mm,其中层厚 10 mm,共 64(8×8)个体素组成,成像时间 7 min 12 s。用机器自带后处理软件进行 VOI 中的多体素 MRS 分析,包括病变区和正常对照侧的 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)与肌酸(Cr)比值、胆碱复合物(Cho)与 Cr 比值及 Cho/NAA 比值的获取。

1.2.2 选择体素标准 对可疑肿瘤复发病例 VOI 体素取在常规增强 T1WI 上明显实质强化区或不强化但信号呈均匀实性区(在 T2 FLAIR 上呈异常较高信号)。所有病例均同时以对侧大致对称位置的正常脑组织区做对比,正常脑组织评定标准为诸序列加权像上信号均正常。

1.2.3 代谢产物测定 分别记录每个病例感兴趣体素内 NAA/Cr、Cho/Cr、Cho/NAA 的比值。每例进行多个体素内受检代谢产物浓度数值测定,以所测得的肿瘤复发指标 Cho/Cr 和 Cho/NAA 的最大比值

作为最终统计值。以 Cho/Cr $\geq$ 1.5 或 Cho/NAA $\geq$ 2.0 或手术前后 MRI 对比有明确或可疑肿瘤残留视为综合影像考虑肿瘤残留复发,进行重点随访观察;反之,若代谢物比值低于上述指标且手术前后 MRI 比较未发现残留病灶的病例,则视为放射性脑损伤或反应性胶质增生,作为良性病变进行随访。

1.2.4 对比研究 胶质瘤术后肿瘤研究组的病变区与对侧大致对应位置的正常脑组织区做自身对比研究。胶质瘤术后残留复发的最终诊断确定标准为至少满足以下条件之一:①胶质瘤术后经再次手术病理证实;②短期内随访临床考虑与脑肿瘤复发相关的死亡,随访时间 2010 年 1 月~2016 年 6 月;③术前与术后 MRI 比较或多次 MRI 复查、手术记录等临床综合评价考虑为肿瘤残留复发。把 Cho/Cr $\geq$ 1.5、Cho/NAA $\geq$ 2.0、Cho/NAA $\geq$ 1.5 及联合常规 MRI 的 MRS(MRS combined with conventional MRI,cMRS)4 项技术参数诊断胶质瘤术后残留复发结果进行对比分析。

1.2.5 统计学方法 计算出胶质瘤术后肿瘤研究组的病变区与对侧大致对应位置的正常脑组织区 NAA/Cr 的比值,并做配对 *t* 检验。分别计算出 Cho/Cr $\geq$ 1.5、Cho/NAA $\geq$ 2.0、Cho/NAA $\geq$ 1.5 和 cMRS 4 项技术参数对残留复发诊断的灵敏度、特异度及准确性。采用 MedCalc 统计软件对 4 种参数的诊断结果绘制 ROC 曲线,根据其曲线下面积和最佳截断值相对应的评价参数,评价 4 项技术参数对残留复发诊断的灵敏度。

## 2 结果

2.1 常规 MRI 检查和临床资料 脑胶质瘤术后 37 例中有 21 例接受了放疗,MRI 共施展 228 次,每例平均(6.16±4.73)次。病灶位于术后残腔周边呈条索状或花瓣状 31 例,其中不同程度强化 23 例,不强化 8 例,测量最大厚度范围 0.6~1.8 cm,平均(1.16±0.38)cm;呈小结节状 4 例,其中 3 例中等度强化、大者 2.5 cm×1.8 cm×1.5 cm,另 1 例不强化、大小 2.0 cm×2.0 cm×2.0 cm;呈肿块状明显强化 2 例,大小分别为 3.1 cm×4.0 cm×4.5 cm 和 3.0 cm×3.5 cm×4.2 cm。首次 MRS 检查距第 1 次手术时间最短 15 d,最长 120 个月,除最长的 1 例外平均时间为(12.62±14.85)个月;最终诊断残留复发 23 例(WHO 分级:Ⅱ级 12 例、Ⅲ级 6 例及Ⅳ级 5 例),无残留复发 14 例,残留复发率 62.2%(23/37)。23 例胶质瘤残留复发最终诊断情况:4 例经再次手术病理证实(2 例死亡,2 例健在);12 例经随访临床上因胶质瘤残留

复发而死亡证实,其中Ⅲ~Ⅳ级高级别者占 66.7% ( 8/12); 余 7 例随访存活,且经多次影像复查和临床证实,包括 WHO 分级Ⅱ级 5 例、Ⅲ级 1 例及Ⅳ级 1 例。死亡 14 例,总生存期为 8~54 个月,平均( 24. 92±12.87) 个月,包括 WHO 分级Ⅱ级 5 例、Ⅲ级 5 例及Ⅳ级 4 例,其中Ⅲ~Ⅳ级高级别者占 64.29% ( 9/14)。

2.2 病侧病变区和对侧正常脑组织区 NAA 测值比较 病侧病变区 NAA/Cr 比值( 1.02±0.63) 低于对侧正常脑组织区( 1.55±1.00),两个区域 NAA/Cr 比值的差值为 0.52±1.20,配对  $t=2.65, P<0.05$ ,差异有统计学意义。

2.3 4 项技术参数对肿瘤残留复发诊断结果比较 以 Cho/NAA≥1.5、Cho/Cr≥1.5、Cho/NAA≥2.0 及

cMRS 4 项技术参数对胶质瘤术后 37 例残留复发诊断结果详见表 1,其 ROC 曲线图见图 1,曲线下面积( AUC) 比较见表 2。Cho/NAA≥1.5、Cho/Cr≥1.5、Cho/NAA≥2.0 及 cMRS 的 AUC 比较: 前 3 项均在 0.7~0.9 范围内且  $P$  值均 $<0.01$ ,3 项技术参数对预测胶质瘤术后残留复发均具有一定的诊断准确性,以 Cho/NAA≥1.5 最高( 图 2),以 Cho/NAA≥2.0 最低,但 3 项技术参数相互之间比较  $P$  值均 $>0.05$  ( Cho/NAA≥1.5 与 Cho/Cr≥1.5,  $P=0.614$ ; Cho/NAA≥2 与 Cho/Cr≥1.5,  $P=0.987$ ; Cho/NAA≥1.5 与 Cho/NAA≥2,  $P=0.569$ ),差异均无统计学意义; cMRS 的 AUC $>0.9$  且  $P<0.01$ ,对预测胶质瘤术后残留复发具有较高的诊断准确性,其 AUC 与前 3 项比较差异均有统计学意义(  $P$  均 $<0.05$ )。

表 1 4 项技术参数对胶质瘤术后 37 例残留复发的诊断结果

技术参数	诊断阳性 例数	真阳性 例数	假阳性 例数	诊断阴性 例数	真阴性 例数	假阴性 例数	灵敏度/%	特异度/%	准确性/%
Cho/Cr≥1.5	23	19	4	14	12	2	90.5	75.0	83.3
Cho/NAA≥2.0	15	14	1	22	15	7	66.7	93.8	78.4
Cho/NAA≥1.5	22	19	3	15	13	2	90.5	81.3	86.5
cMRS	21	21	0	16	14	2	91.3	100.0	94.6

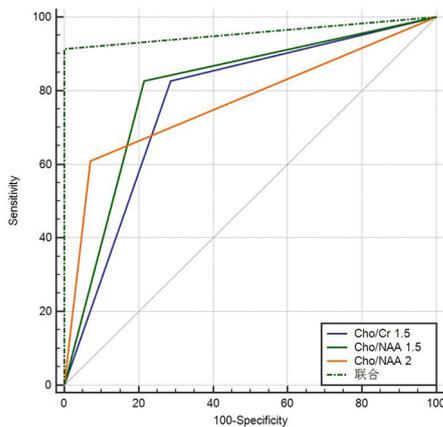


图 1 ROC 曲线

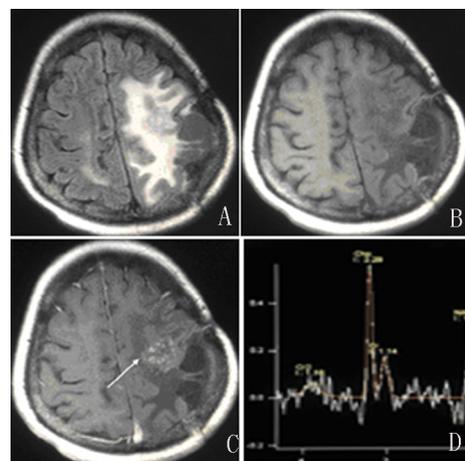
表 2 4 项技术参数的 ROC 曲线下面积比较(  $\bar{x}\pm s$ )

技术参数	曲线下面积	95%可信区间	$P$
Cho/Cr≥1.5	0.770±0.085	0.603~0.892	<0.01
Cho/NAA≥2.0	0.769±0.063	0.601~0.891	<0.01
Cho/NAA≥1.5	0.806±0.070	0.705~0.951	<0.01
cMRS	0.957±0.030	0.833~0.996	<0.01

3 讨论

对常规 MRI 检查中可疑脑胶质瘤术后残留复发者能做到再次手术或立体定向对靶组织行组织学

活检而获取病理结果对其临床治疗方案选择十分重要,但是此种诊断对大部分患者难以做到,本组仅有 4 例经二次手术病理证实。近年来,MRS 作为可反映受检组织内代谢物浓度较好的无创性检查手段,较广泛用于脑胶质瘤术前定性诊断与分级、术后复发和预后评价等方面<sup>[4-7]</sup>,尽管在技术应用上还存在一定的不足<sup>[7-8]</sup>。



患者,女,58 岁,经 2 次手术证实肿瘤复发,总生存期 54 个月。A、B 为术后放疗后 36 个月常规平扫结果,C 为对比增强 MRI 示左侧手术区额叶后部结节样长 T1 长 T2 区,伴散在点状明显强化( 箭头),D 为强化区取样获得首次 MRS,测得 Cho/Cr=2.02、Cho/NAA=1.75。图 2 左侧额顶叶胶质瘤Ⅲ级患者术后肿瘤复发的 MRI 图

Czernicki 等<sup>[3]</sup>报道Ⅲ~Ⅳ级高级别胶质瘤术后残留复发可以根据短期内随访因残留或再生瘤组织生长致死及其临床表现来确诊。本组 8 例确定脑胶质瘤术后残留复发依据即为此。研究表明,胶质瘤术后残留复发 MRS 的检测结果为 Cho/NAA 和 Cho/Cr 明显增高<sup>[9]</sup>,总体上放射性脑坏死与手术创伤区胶质增生的 Cho/NAA 和 Cho/Cr 要明显低于胶质瘤复发瘤组织<sup>[10]</sup>。本研究脑胶质瘤术后组病变侧病变区 NAA/Cr 比值较对侧相对正常脑区的测值均有下降( $P<0.05$ ),说明病变区的神经元有严重受损而减少。Amin 等<sup>[4]</sup>把 Cho/Cr $>1.5$  和 Cho/NAA $>1$ ,同时伴有 NAA 下降作为脑胶质瘤复发指标,取得了与肿瘤复发具有一致性的研究成果。近期王莉等<sup>[8]</sup>开展了中国磁共振波谱诊断胶质瘤术后复发与放射性脑损伤课题研究,认为 Cho/NAA 诊断阈值为 2.14 时诊断胶质瘤复发的灵敏度和特异度分别为 100.0%和 85.7%。本研究把 Cho/Cr $\geq 1.5$ 、Cho/NAA $\geq 2.0$  或 Cho/NAA $\geq 1.5$  作为判定肿瘤复发的指标,经过 ROC 分析认为此 3 种参数对胶质瘤术后残留复发均具有一定的诊断准确性,而以 Cho/NAA $\geq 1.5$  诊断准确性最高,但是 3 种参数相互之间诊断效能均无显著性差异;以 Cho/NAA $\geq 2.0$  诊断准确性最低,出现假阴性病例数较多。因此,我们认为把 Cho/Cr 或 Cho/NAA $\geq 1.5$  作为诊断胶质瘤残留复发即截断值均定为 1.5 较为合理。本研究出现肿瘤残留复发假阴性的原因,可能是 MRS 检查之时肿瘤就已经复发但被测体素内肿瘤细胞数较少、复发瘤细胞分化较好以至于增殖较慢、肿瘤内微量液化与坏死成分的干扰等,这些因素均有可能导致首次 MRS 测得的肿瘤指标 Cho 浓度和峰值正常或升高不明显。因此,强调动态定期 MRS 随访并结合常规与对比增强后 MRI 检查对于肿瘤复发的早发现是十分重要的。另外,实际诊断中代谢物的测值结合肿瘤术前与术后常规 MRI 瘤体的形态学、大体病理学及对比剂增强血供等表现,对于综合判定肿瘤的残留复发也是非常必要的,本组 cMRS 诊断准确性可高达 94.6%。

初步研究认为,首次<sup>1</sup>H-MRS 对预测胶质瘤术

后肿瘤残留复发具有一定的诊断准确性,cMRS 可有效提高其诊断准确性。

#### 【参考文献】

- [1] ZHANG Z, ZENG Q, LIU Y *et al.* Assessment of the intrinsic radiosensitivity of glioma cells and monitoring of metabolite ratio changes after irradiation by 14.7-T high-resolution <sup>1</sup>H MRS [J]. *NMR Biomed* 2014, 27( 5) : 547-552.
- [2] 张鑫,张冰,闫婧,等. 3.0T 磁共振氢质子波谱对脑胶质瘤放射性损伤与复发鉴别诊断分析 [J]. *实用放射学杂志*, 2012, 28( 12) : 1852-1856.
- [3] CZERNICKI T, SZESZKOWSKI W, MARCHEL A *et al.* Spectral changes in postoperative MRS in high-grade gliomas and their effect on patient prognosis [J]. *Folia Neuropathol* 2009, 47( 1) : 43-49.
- [4] AMIN A, MOUSTAFA H, AHMED E *et al.* Glioma residual or recurrence versus radiation necrosis: accuracy of pentavalent technetium-99m-dimercaptosuccinic acid [Tc-99m( V) DMSA] brain SPECT compared to proton magnetic resonance spectroscopy ( <sup>1</sup>H-MRS) : initial results [J]. *J Neurooncol* 2012, 106( 5) : 579-587.
- [5] FUDABA H, SHIMOMURA T, ABE T *et al.* Comparison of multiple parameters obtained on 3T pulsed arterial spin-labeling, diffusion tensor imaging and MRS and the Ki-67 labeling index in evaluating glioma grading [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35( 11) : 2091-2098.
- [6] SPAMPINATO MV, SMITH JK, KWOCK L *et al.* Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors [J]. *AJR Am J Roentgenol* 2007, 188( 1) : 204-212.
- [7] KOUNELAKIS MG, DIMOU IN, ZERVAKIS ME *et al.* Strengths and weaknesses of 1.5T and 3T MRS data in brain glioma classification [J]. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 2011, 15( 4) : 647-654.
- [8] 王莉,孙立新,于学文,等.中国磁共振波谱诊断胶质瘤术后复发与放射性脑损伤 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2014, 22( 7) : 535-539.
- [9] FULHAM MJ, BIZZI A, DIETZ MJ *et al.* Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance [J]. *Radiology*, 1992, 185( 3) : 675-686.
- [10] RUBEN JD, DALLY M, BAILEY M *et al.* Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65( 2) : 499-508.