

· 论 著 ·

脑胶质瘤与非胶质来源肿瘤脑浸润的量化比较*

晏 怡¹, 邓朝霞², 唐文渊¹, 谢 兵³, 吕发金⁴, 刘 斌⁵, 杨 刚¹

(重庆医科大学:1. 附属第一医院神经外科;4. 附属第一医院放射科;5. 病理教研室 400016;

第三军医大学西南医院:2. 急救部 ICU;3. 放射科, 重庆 400038)

摘要:目的 应用磁共振弥散张量成像量化比较不同颅内肿瘤脑浸润程度。方法 选择颅内肿瘤 62 例, 其中脑胶质瘤 30 例, 脑膜瘤 17 例, 脑转移瘤 15 例, 诊断均经病理检查证实; 建立不同颅内肿瘤的脑浸润病理标准, 确定肿瘤病理脑浸润程度; 利用 MRI 常规成像和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)比较, 测定肿瘤周水肿区的分量各向异性(fractional anisotropy, FA 值), 确定肿瘤影像脑浸润程度; 比较分析不同肿瘤间的脑浸润程度差异。结果 胶质瘤 30 例中, 按病理脑浸润程度分为重度 8 例, 中度 10 例, 轻度 8 例, 无脑浸润 4 例; 脑膜瘤 17 例中, 有病理脑浸润者 7 例, 无病理脑浸润者 10 例。平均影像脑浸润值(平均瘤周水肿区 FA 值): 胶质瘤 0.16 ± 0.09 , 脑膜瘤 0.39 ± 0.16 , 脑转移瘤 0.37 ± 0.08 ; 脑胶质瘤周水肿区的 FA 值显著低于脑膜瘤和脑转移瘤($P < 0.05$)。结论 从病理分析角度无法横向比较不同类型脑肿瘤的脑浸润程度; 从影像量化分析的角度比较, 脑胶质瘤的脑浸润程度明显超过颅内非胶质来源肿瘤。

关键词: 磁共振成像; 弥散张量成像; 脑肿瘤; 侵袭; 量化

中图分类号: R739.41; R44.52

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)01-0013-03

Quantitative comparison on invasion of gliomas and non-glioma tumors*

YAN Yi¹, DENG Zhao-xia², TANG Wen-yuan¹, et al.

(1. Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Department of Intensive Care Unit, Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China;

3. Department of Radiology, Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China;

4. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

5. Department of Pathology, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To quantitatively and comparatively study the invasive potentials in varying intracranial tumors by diffusion tensor imaging (DTI). **Methods** (1) Sixty-two patients with histologically confirmed intracranial tumors, including thirty gliomas with varying grades, seventeen meningiomas and fifteen metastases, were included in this study. (2) Pathological standard of brain invasion was established and level of brain invasion was record in each case. (3) All cases were preoperatively imaged using conventional MRI (T1 weight image plain and enhancement scan, T2 weight image) and DTI sequences. FA values were calculated in peritumoral regions to determine the level of brain invasion from imaging. (4) Statistical and comparative analysis on FA of DTI in different tumors was performed. **Results** (1) 30 gliomas included 8 cases with severe brain invasion, 10 cases with moderate brain invasion, 8 mild brain invasion and 4 no invasion according to pathological standard, while 17 meningiomas included 7 cases with brain invasion and 10 cases without invasion; (2) Mean FA value of peritumoral regions were 0.16 ± 0.09 in gliomas group, 0.39 ± 0.16 in meningiomas group and 0.37 ± 0.08 in metastases group; (3) FA values of gliomas in peritumoral edema area were significant less than those of meningiomas and metastatic tumors. **Conclusion** Gliomas, regardless of varying subgroups, were more aggressive and invasive than non-glioma tumors in terms of invasive potentials according to imaging analysis rather than pathological standard.

Key words: magnetic resonance; diffusion tensor imaging; brain neoplasms; invasion; quantitation

脑胶质瘤和颅内非胶质来源肿瘤在侵袭能力和侵袭方式上表现出巨大差异, 这在神经外科医生的临床实践中已得到证实。鉴于这种差异对患者的治疗反应和预后都产生了重要影响, 因此差异内在机制的研究有可能是抗肿瘤侵袭的重要研究方向。然而, 有关这种差异性的诸多细节, 比如两者的侵袭力差异性的定量评估, 两者侵袭方式差异导致的难可比性等, 使进一步的机制研究很难进行下去。本研究以此为切入点, 依据弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可以显示并量化脑白质受侵袭程度的原理^[1], 在课题前期工作基础上^[2], 量化比较了不同颅内肿瘤的脑浸润程度, 为进一步研究奠定基础。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组临床病例共 62 例, 男 37 例, 女 25 例; 年龄 19~81 岁, 平均 58.2 岁。其中脑胶质瘤 30 例, 脑膜瘤 17 例, 脑转移瘤 15 例。均行了手术治疗, 诊断经病理检查证实。术后病理诊断按 2007 年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类标准进行分类: 毛细胞型星形细胞瘤(I 级)3 例, 少枝胶质瘤和星形细胞瘤(II 级)8 例, 间变性星形细胞瘤和间变性室管膜瘤(III 级)10 例, 多形性胶质母细胞瘤(IV 级)9 例; 其中包括 10 例复发性胶质瘤。在脑膜瘤中, 良性脑膜瘤 11 例, 非典型脑膜瘤 6 例。脑转移瘤中, 肺癌脑转移 7 例, 低分化腺癌 4 例, 鼻咽癌颅内浸润 3 例, 乳头状腺癌 1 例。

* 基金项目: 重庆市卫生局科研基金资助项目(07-2-009)。

表 1 颅内肿瘤周水肿区的 FA 值($\bar{x} \pm s$)

项目	胶质瘤(病理脑浸润程度)			脑膜瘤(病理脑浸润程度)			转移瘤
	重度	中度	轻度	无	有浸润	无浸润	
<i>n</i>	8	10	8	4	7	10	15
FA	0.06±0.02	0.11±0.03	0.18±0.07	0.33±0.10	0.35±0.09	0.47±0.12	0.37±0.08

1.2 评估肿瘤病理脑浸润程度

1.2.1 胶质瘤的脑浸润程度 选择需作内减压的胶质瘤纳入本研究。将连续扫描的 MRI 图像资料作为神经导航系统的源数据,建立导航联络,与 DTI 扫描资料作仔细对比,术中分别在肿瘤区、瘤周水肿区取标本作病理检查。病理脑浸润标准:取瘤周水肿区组织标本,常规处理后 HE 染色,在高倍镜视野下随机选择 5 个视野进行肿瘤细胞计数,计算不同区域标本中肿瘤细胞占正常细胞的百分比。根据肿瘤细胞所占比例评价其脑浸润程度。(1)无浸润(-):无肿瘤细胞;(2)轻度浸润(+):肿瘤细胞小于 20%;(3)中度浸润(++):肿瘤细胞 20%~40%;(4)重度浸润(+++):肿瘤细胞大于 40%。

1.2.2 脑膜瘤的脑浸润程度 判定标准^[4]:(1)有肿瘤-脑界面的 HE 染色片发现肿瘤组织浸入脑组织。(2)受侵脑组织中有胶质细胞增生和神经元降解。(3)石蜡切片 GFAP(胶质纤维酸性蛋白)免疫组化染色显示阳性。以上任一标准阳性即认为肿瘤有脑浸润。

1.3 评估肿瘤影像脑浸润程度 采用 Siemens Sonata 1.5T 高清超导型磁共振成像系统。每例均行常规 MRI 扫描(T1WI、T2WI 及 T1 增强)和 DTI 扫描,并行 DTI 图像后处理,构建 FA 图,由经验丰富的神经外科医生和神经影像学医生共同比较常规 MRI 扫描图像和 DTI 图像,确定肿瘤实体范围和水肿范围,然后在 FA 图上测量肿瘤周水肿区的 FA 值,代表肿瘤脑浸润程度。

1.3.1 常规 MRI 扫描 包括 T1WI、T2WI 及增强后 T1WI 扫描。

1.3.2 DTI 扫描 采用弥散敏感单次激发回波平面成像序列。扫描参数:TR 10 000ms,TE 112ms,FOV 24cm×24cm,矩阵 128×128,b=1 000s/mm²,在 6 个方向上施加弥散敏感梯度,NEX 为 2,扫描时间 232s。与常规扫描采用相同层面,层厚 8mm,间隔 2mm。

1.3.3 图像后处理(图 1) 将采集到的原始数据传送至 PC 工作站,应用 DTI 专业处理软件 DTI-Studio Version 2.40 对 DTI 图像进行分析处理。梯度表(gradient table)参数为 0:0.000,0.000,0.000;1:0.707,0.000,0.707;2:-0.707,0.000,0.707;3:0.000,0.707,0.707;4:0.000,0.707,-0.707;5:0.707,0.707,0.000;6:-0.707,0.707,0.000。构建多种分析图像资料,其中重点分析 FA 图。

1.3.4 测量 FA 值 测量方法借鉴 Lu 等^[4]的方法,在 FA 图上的瘤周水肿区前后左右(或上下:因肿瘤出现在不止一个层面上)4 个方向上各选取一个测量小区,以尽量做到测量区选择的随机性;兴趣区应避开灰质区域,因为灰质与白质的各向异性特性有较大差别。然后计算均值代表该病例此区域的 FA 值。根据本课题组前期研究结果^[3,5],以此 FA 值代表肿瘤脑浸润程度,FA 值越低,脑浸润程度越高。

1.4 统计学方法 所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,统计软件使用 SAS 6.0 和 Excel 2003。显著性检验采用成组设计的两样本均数的比较(*t* 检验)无重复的两因素方差分析(F 检验)及 Kendall 等级相关分析。

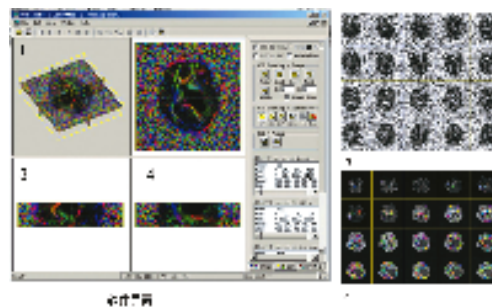
2 结果

2.1 肿瘤病理脑浸润程度构成比 胶质瘤 30 例中,按脑浸润程度分为重度 8 例,中度 10 例,轻度 8 例,无脑浸润 4 例;脑膜瘤 17 例,有脑浸润者 7 例,无脑浸润者 10 例。脑转移瘤暂无脑浸润标准。

2.2 肿瘤影像脑浸润程度 平均影像脑浸润值(瘤周水肿区 FA 值):胶质瘤 0.16±0.09,脑膜瘤 0.39±0.16,脑转移瘤 0.37±0.08。

2.3 各肿瘤组间和组内脑浸润程度比较 见表 1,不同肿瘤组间比较(*t* 检验),胶质瘤组显著低于脑膜瘤、脑转移瘤组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而转移瘤和脑膜瘤的 FA 值之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。在肿瘤组内进行比较分析(F 检验),不同脑浸润程度的胶质瘤的 FA 值之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 病理脑浸润和影像脑浸润的比较 在胶质瘤内,瘤周水肿区 FA 值与肿瘤的脑浸润程度密切相关(Kendall 等级相关分析, $r = -0.83, P < 0.01$);在脑膜瘤内,瘤周水肿区 FA 值在有脑浸润脑膜瘤和无脑浸润脑膜瘤间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。



1~4 图像区:1、三维重建;2、轴位图;3、矢状位图;4、冠状位图。5~6 数据处理区:5、处理按钮;6、获得数据。7~8 图像区:每一个常规 MRI 层面均可获得一个对应的 DTI 后处理图像。

图 1 DTI 图像后处理软件 DTI-Studio 2.40

3 讨论

在胶质瘤与颅内非胶质来源肿瘤的侵袭性比较研究中,本研究提出“脑浸润”(brain invasion)的概念。脑浸润并不是一个新概念,不同类型颅内肿瘤对脑组织的侵袭早已被人们所发现。而且无论肿瘤的病理分型如何,其生物学特性均表现出不同程度的脑组织浸润。但研究同时发现,因各类型肿瘤的侵袭方式不同,其侵袭能力的表现形式也有巨大差别,从临床上来看,胶质瘤的脑浸润能力显然是最强的,即使是病理分型上属良性的星型胶质细胞瘤(I 级),其生物学行为仍能表现出恶性肿瘤的特征,脑浸润能力不弱^[6],但只有少数病例会发生脑膜浸润;在颅内非胶质来源肿瘤中,脑膜瘤的侵袭性则多表现为脑膜浸润和颅骨浸润的能力,其脑浸润的程度相对较低;垂体瘤以侵犯鞍区结构为主,在较大的垂体肿瘤中才会有脑浸润的发生;而颅内转移性肿瘤有其独特的病理生理过程^[7]。因而各类型肿瘤侵袭方式的差异给研究造成了困难。为解决研究中不同颅内肿瘤侵袭性的难比较性问题,需选择一个共同的研究

目标。临床上肿瘤对脑组织的浸润造成的危害性大,治疗难度也最大,严重影响患者预后,故作者明确提出“脑浸润”的概念,将研究目标限定在肿瘤脑浸润特性上,使目标局限化和清晰化,可在各种肿瘤的侵袭性比较研究中不至于陷入解释混乱,本文中所有涉及侵袭性的字句均特指脑浸润。

“脑浸润”概念的提出已解决了本研究的第一步。但是,如何对不同肿瘤脑浸润进行量化比较分析呢?在离体肿瘤细胞实验中,细胞侵袭性的量化已有完美的解决方案。Wild-Bode 等^[8]运用细胞迁移性实验(migration assay)和细胞侵袭性实验(invasion assay)量化比较了 12 个不同的胶质瘤细胞系侵袭能力,同时检测这些细胞系的侵袭相关因子的表达,并将量化的结果用于筛选在肿瘤细胞侵袭和迁移中起决定作用的因子。借鉴此研究,设想如果能找到一个用于临床颅内肿瘤脑浸润程度的量化标准,它不但可以解决过去只知道不同肿瘤存在侵袭力差异却不知道差异究竟有多大的难题,还可用于在下一步进行肿瘤侵袭决定因子的筛选,而且这种因子的筛选将是位于临床应用层面的。

病理脑浸润程度标准的建立是本研究的重要步骤,本研究选择需作内减压的脑胶质瘤病例,仅获取距肿瘤边缘 1cm 以内的瘤周水肿区组织标本,也避免了伦理方面的问题。在本组资料中,瘤周水肿区肿瘤细胞密度由 0%~50% 均有发现,在病理科医生的协助下,确定了前述脑胶质瘤肿瘤细胞计数方法和判定病理脑浸润程度的标准,而脑膜瘤的脑浸润标准借鉴参考文献^[3]。这一标准的确立可用于比较肿瘤的脑浸润程度,然而,它的缺陷也是显而易见的,有创性和不可定量是其致命缺点,而且这一标准也无法在不同病理类型的肿瘤间进行横向比较脑浸润程度。因此,有必要寻找更完美的量化标准。

大量资料表明^[9-11],DTI 技术可以显示并定量分析脑白质受侵蚀的程度。作为一个可能的脑浸润标准,DTI 具有的优点包括:无创,它可以在术前就确定目标肿瘤的脑浸润程度;简便,获得 DTI 原始资料的方法与常规 MRI 扫描一样,扫描时间不超过 30min,其他的数据都在后处理时完成,并已有界面友好的应用软件;可量化,根据 DTI 成像的原理^[1],代表脑白质受侵犯的各向异性指标,常用的如 FA 值,可以通过相应的公式计算得出,而且从理论上讲,FA 值与脑白质纤维受损害显著程度呈负相关,脑浸润程度越高,FA 值越低,反之 FA 值则越高,对此已有较多文献报道证实^[12-13]。因此选择 DTI 作为颅内肿瘤影像脑浸润的量化工具具有很强的理论基础和可操作性。

DTI 瘤周水肿区的 FA 值(FAOPER)与胶质瘤和脑膜瘤的病理脑浸润程度均存在良好相关性,故可以确定 FAOPER 为颅内肿瘤影像脑浸润的临床量化指标,这在作者其他研究中已有详述^[2,5]。

在本组全部肿瘤中比较 FAOPER 的差异,结果发现,胶质瘤的 FAOPER 值明显低于脑膜瘤和脑转移瘤;脑膜瘤和脑转移瘤间 FAOPER 值差异无统计学意义;而且不同脑浸润程度的胶质瘤间 FAOPER 有差异,不同脑浸润程度的脑膜瘤间 FAOPER 亦存在差异。由此可以看出,从脑浸润量化层面来看,胶质瘤的脑浸润能力远远高于脑膜瘤和脑转移瘤,即使是低级别和低脑浸润力的胶质瘤,其 FAOPER 值也明显低于另外 2 种肿瘤,这和临床实际相符。更为有利的是,在 DTI 中测量到的 FAOPER 使本研究得到了直观的量化数据(表 1),中到重度脑浸润程度胶质瘤的 FAOPER 仅为非胶质来源肿瘤 1/7~1/10,而轻度脑浸润程度胶质瘤的 FAOPER 也仅为非胶

质来源肿瘤的约 1/2~1/3,这就意味着不同类型胶质瘤的脑浸润能力较非胶质来源肿瘤高 2~10 倍。有了这些量化数据,可在将来的研究中通过已建立的脑浸润量化标准和不同的侵袭因子作相关分析,搜寻脑浸润的分子决定因子,以揭开颅内肿瘤脑浸润机制的秘密。

参考文献:

- [1] 李德军,包尚联,马林. 弥散张量成像(DTI)在中枢神经系统(CNS)中的应用[J]. 国外医学生物医学工程分册, 2003,26(5):1.
- [2] 晏怡,唐文渊,邓朝霞,等. 弥散张量成像用于脑胶质瘤侵袭性的量化分析[J]. 中国组织工程与临床康复,2009,13(17):3289.
- [3] Mantle RE, Lach B, Delgado MR, et al. Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning[J]. J Neurosurg,1999,91(3):375.
- [4] Lu S, Ahn D, Johnson G, et al. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors[J]. AJNR Am J Neuroradiol,2003,24(5):937.
- [5] 晏怡,唐文渊,邓朝霞,等. 弥散张量成像(DTI)对肿瘤脑浸润的量化和应用[J]. 中国神经精神疾病杂志,2008,34(11):666.
- [6] Bellail AC, Hunter SB, Brat DJ, et al. Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion[J]. Int J Biochem Cell Biol,2004,36(6):1046.
- [7] Nathoo N, Chahlavi A, Barnett GH, et al. Pathobiology of brain metastases[J]. J Clin Pathol,2005,58(3):237.
- [8] Wild-Bode C, Weller M, Wick W. Molecular determinants of glioma cell migration and invasion[J]. J Neurosurg, 2001,94(6):978.
- [9] Morita K, Matsuzawa H, Fujii Y, et al. Diffusion tensor analysis of peritumoral edema using lambda chart analysis indicative of the heterogeneity of the microstructure within edema[J]. J Neurosurg,2005,102(2):336.
- [10] Lu S, Ahn D, Johnson G, et al. Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index[J]. Radiology,2004,232(1):221.
- [11] Pauleit D, Langen KJ, Floeth F, et al. Can the apparent diffusion coefficient be used as a noninvasive parameter to distinguish tumor tissue from peritumoral tissue in cerebral gliomas? [J]. J Magn Reson Imaging,2004,20(5):758.
- [12] Price SJ, Burnet NG, Donovan T, et al. Diffusion tensor imaging of brain tumours at 3T: a potential tool for assessing white matter tract invasion? [J]. Clin Radiol,2003,58(6):455.
- [13] Cruz JLC, Sorensen AG. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of brain tumors[J]. Neurosurg Clin N Am,2005,16(1):115.