

弥散张量成像在脑胶质瘤放疗中的应用价值

黄仁华, 胡斌, 沈加林, 唐剑敏, 叶明, 白永瑞

(上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200127)

摘要: [目的] 利用弥散张量成像探讨脑胶质瘤放疗后的早期变化。[方法] 31 例诊断明确的脑胶质瘤部分切除术后患者, 在放疗前后 1 周内分别行 MRI 平扫+增强+DTI 检查, 分析肿瘤瘤体区及剂量相关区域的 FA、ADC 值变化。[结果] 肿瘤瘤体区放疗后 FA 及 ADC 值均升高, 放疗前后差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。剂量 $> 60\text{Gy}$ 时正常白质 FA 值放疗后升高, $50\sim 60\text{Gy}$ 、 $30\sim 40\text{Gy}$ 、 $20\sim 30\text{Gy}$ 区域的正常白质放疗后 FA 值均下降, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 剂量 $> 60\text{Gy}$ 、 $50\sim 60\text{Gy}$ 、 $40\sim 50\text{Gy}$ 、 $30\sim 40\text{Gy}$ 、 $20\sim 30\text{Gy}$ 区域的 ADC 值升高, 但放疗前后的差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。[结论] 放疗前、后肿瘤瘤体区 FA、ADC 值变化能较早提供肿瘤对放疗反应评估。

关键词: 脑胶质瘤; 弥散张量成像; 放射治疗

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)08-0628-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2013.08.B009

The Value of Diffusion Tensor Imaging in the Radiotherapy for Brain Gliomas

HUANG Ren-hua, HU Bin, SHEN Jia-lin, et al.

(Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the value of diffusion-tensor imaging (DTI) in the radiotherapy for gliomas. [Methods] Thirty-one patients with gliomas pathologically proved after partial surgical resection underwent routine MRI contrast-enhanced scanning and DTI pre- and post-radiotherapy (pre-RT and post-RT). The regions of interest (ROI) were placed on the central tumor region and normal-appearing white matter (NAWM). The FA and ADC values were calculated automatically from both pre-RT and post-RT image sequences. [Results] Compared to pre-RT, FA and ADC values increased post-RT in tumor region with significant differences ($P < 0.05$). Compared to pre-RT about NAWM, FA values inclined for dose bins $> 60\text{Gy}$, inclined for dose bins of $50\sim 60\text{Gy}$, $30\sim 40\text{Gy}$, $20\sim 30\text{Gy}$ groups post-RT. Neither had significant differences ($P > 0.05$). For dose bins $> 60\text{Gy}$, $50\sim 60\text{Gy}$, $30\sim 40\text{Gy}$, $20\sim 30\text{Gy}$ groups, ADC values inclined post-RT, neither had significant differences ($P > 0.05$). [Conclusion] DTI can early provide important information about effect of radiotherapy.

Subject words: brain gliomas; diffusion-tensor imaging; radiotherapy

胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤, 病变侵袭性生长, 常规 CT、MR 检查只能对脑肿瘤位置、大小及形态作出初步判断, 如遇不典型者, 则定性诊断困难。磁共振弥散张量成像 (diffusion-tensor imaging, DTI) 是以磁共振加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 为基础发展起来的一种功能显像。它能探测脑实质生理或病理状态下的变化, 并进行定量分析; 能较好地显示神经纤维束的走行、方向、排列、髓鞘等信息。各向异性分数 (fractional

anisotropy, FA) 值和表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 是 DTI 中最常用的定量值, 分别显示水分子扩散的方向性和弥散速度、范围。我们以 DTI 定量分析为主, 并结合常规 MRI 图像, 研究脑胶质瘤放疗前、后 FA、ADC 值的早期变化。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2010 年 8 月至 2012 年 1 月在上海交通大学医学院附属仁济医院放疗科进行放疗的 31 例脑胶质瘤患者, 其中女性 14 例, 男性 17 例, 年龄 $26\sim 65$ 岁,

通讯作者: 白永瑞, 主任医师, 博士; 上海交通大学医学院附属仁济医院放疗科, 上海市浦东新区东方路 1630 号 (200127); E-mail: baiyongruiz@163.com

收稿日期: 2013-03-29; **修回日期:** 2013-06-26

平均(47.03±12.6)岁,所有患者均行肿瘤部分切除术,得到病理证实,术后1个月内接受放疗。按WHO标准病理分级,其中WHOⅡ级9例,Ⅲ级7例,Ⅳ级15例。

1.2 影像学检查

采用GE Signa 3.0T HDxT 超导型磁共振扫描仪。所有患者在放疗前及放疗后1周内行常规MRI平扫+增强+DTI检查。常规MRI扫描序列包括Ax-MPRGE;TE 2.0ms,TR 6.4ms;T2FSE;TE 116.9ms,TR 4 480.0ms;T2Flair;TE 153.3ms,TR 9 002.0ms,行轴位扫描,层厚5mm,间距2.0mm,FOV 26cm,矩阵312×512。Ax-MPRGE增强扫描使用马根维显,经前臂静脉注射。DTI采用单次激发回波平面(single-shot echo-planar,SS-EPI)成像序列,扩散敏感梯度场b值为0和1 000s/mm²,弥散方向为所有弥散方向,TR 10 825ms,TE 88ms,回波链长度为1,层厚3mm,层距1mm,反转角15°,DTI采集时间为184s。

1.3 放疗方法

患者均采用热塑面膜固定体位,激光灯摆位,CT连续增强扫描,层厚5mm,获得影像资料,传入计划系统,三维治疗计划系统采用pinnacle³ 7.8f。由两位医师勾画靶区,残存病灶为肿瘤靶区(GTV)、临床靶区(CTV)范围:GTV+周围2.5~3cm,PTV:CTV+0.5cm,照射给予3~5个共面或非共面野(三维适形放疗),若肿瘤距离眼球、脑干等重要器官较近则采用调强放疗,要求90%~93%等剂量曲线包括PTV范围,经CT扫描校位验证后实施。2Gy/(次·d),5次/周,40Gy后缩小至PTV,总剂量为D_T 60Gy。

1.4 资料分析与统计学处理

在GE工作站ADW4.4上对弥散张量数据进行处理,FA图、ADC图由核磁共振系统自动计算生成。在FA图测量肿瘤瘤体区域的FA值。在ADC图测量肿瘤瘤体区域的ADC值。在TPS计划系统上依据骨性标志将剂量曲线图与FA图、ADC图融合,分别测剂量>60Gy、50~60Gy、40~50Gy、30~40Gy、20~30Gy的FA值及ADC值。测量时每个部位取3个

ROI(10~15mm³),取其平均值。结果以均数±标准差表示。上述数据利用SPSS16.0统计学软件包分析,对所得数据均采用配对样本t检验,定义P<0.05为差异有统计学意义。

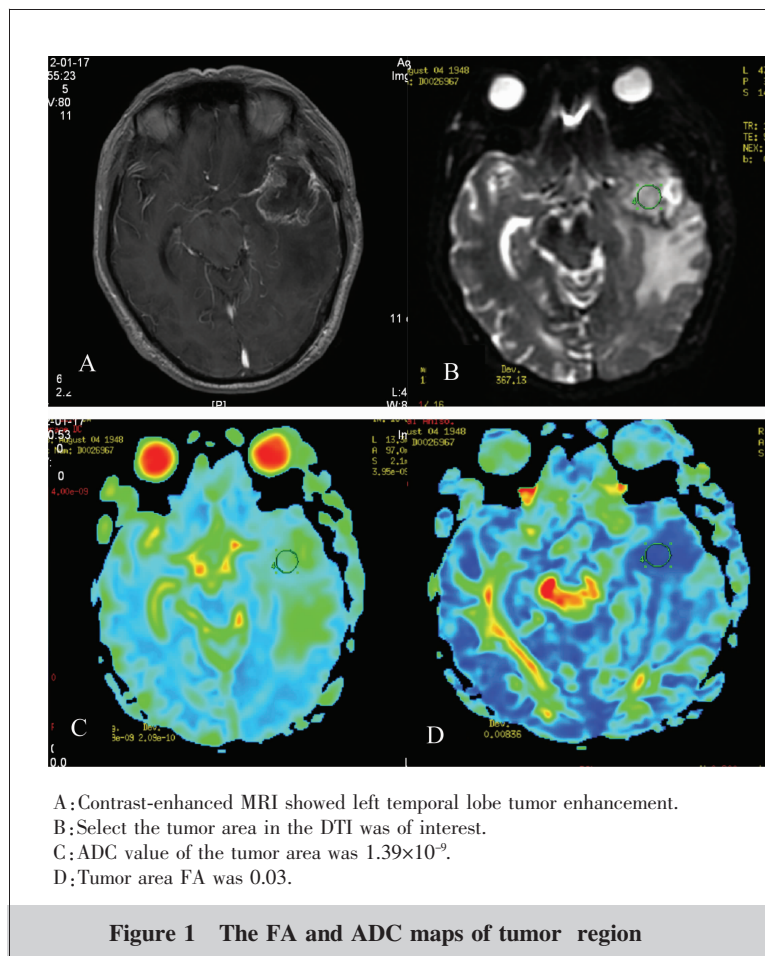
2 结 果

2.1 肿瘤瘤体区域FA值、ADC值变化

放疗前、后的FA值分别为0.15±0.07、0.17±0.09;ADC值(×10⁻⁹mm²/s)分别为1.28±0.22、1.42±0.40,两者均较放疗前上升,且差异有统计学意义(P<0.05)(Table 1, Figure 1)。

Table 1 Changes of FA value,ADC value in tumor region before and after radiotherapy ($\bar{x}\pm s$)

Groups	FA	ADC(×10 ⁻⁹ mm ² /s)
Pre-RT(n=31)	0.15±0.07	1.28±0.22
Post-RT(n=31)	0.17±0.09	1.42±0.40
t	-2.1	-2.3
P	0.04	0.02

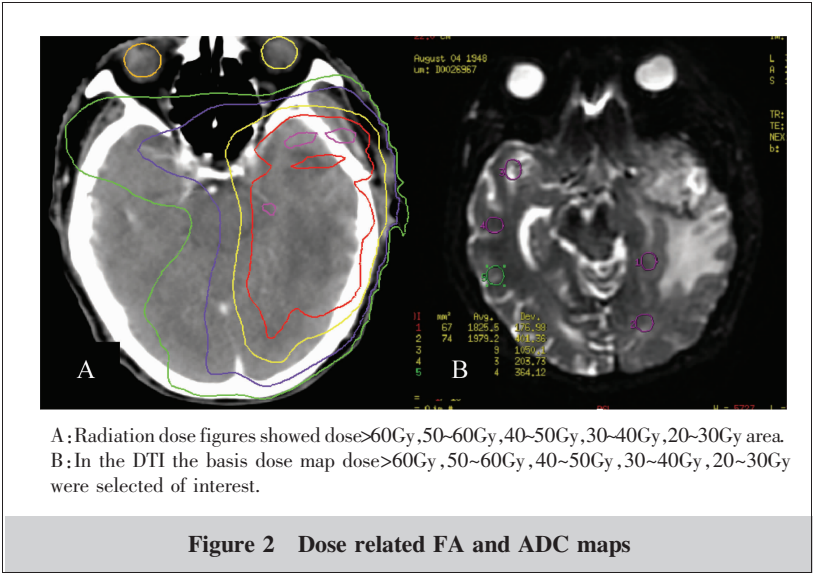


2.2 正常脑白质在不同剂量放疗后 FA、ADC 的变化

正常脑白质在不同剂量放疗前后 FA、ADC 值变化差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 2、3,Figure 2)。

Table 2 Dose related change of FA values($\bar{x}\pm s$)					
Groups	>60Gy	50~60Gy	40~50Gy	30~40Gy	20~30Gy
Pre-RT(n=31)	0.268±0.11	0.32±0.09	0.29±0.10	0.31±0.12	0.28±0.02
Post-RT(n=31)	0.279±0.09	0.28±0.10	0.26±0.11	0.28±0.11	0.25±0.14
t	-0.14	-1.07	-1.90	-0.37	-1.55
P	0.89	0.29	0.06	0.72	0.13

Table 3 Dose related change of ADC values ($\times 10^{-9}$ mm ² /s)($\bar{x}\pm s$)					
Groups	>60Gy	50~60Gy	40~50Gy	30~40Gy	20~30Gy
Pre-RT(n=31)	0.90±0.17	0.90±0.16	0.96±0.32	0.87±0.13	0.89±0.15
Post-RT(n=31)	0.91±0.14	0.95±0.20	1.08±0.43	0.88±0.13	0.95±0.24
t	-0.62	1.90	1.83	1.08	1.29
P	0.54	0.06	0.07	0.29	0.20



3 讨论

DTI 的成像基础是水分子的弥散运动。Basser 等人于 1994 年将 DTI 引入人体磁共振领域。常用的评价整体弥散效应的指标有:弥散系数(diffusivity)、ADC、弥散均数 (medium diffusion,MD) 等,以 ADC 和 MD 最为常用。反映体内弥散各向异性的指标有:FA、相对各向异性(relative anisotropy,RA)、容积比(volume ratio,VR)等,以 FA 和 RA 最常用。目前进行一次 DTI 扫描既可得 ADC 及 FA 图,使用图像分析软件,在目标部分定义兴趣区(regions of interesting,ROI),就可得到相应的数据资料,精确量

化该区域水分子弥散度及方向性的变化。

本研究中发现放疗前肿瘤瘤体区 FA 值为 0.15±0.07,放疗后肿瘤瘤体区 FA 值为 0.17±0.09。

与 Khayal 等^[1]研究相似,在肿瘤瘤体区域放疗后 FA 值升高。电离辐射杀死细胞的原发机制是损伤 DNA 双链,使细胞的基因组增殖的完整性丧失,从而导致微核形成、染色体畸变和细胞死亡。肿瘤细胞死亡后使水分子各向异性成分占整个扩散张量的比例增大,各向异性弥散程度降低,说明放疗有效,本研究中肿瘤瘤体区域 FA 值增高有统计学意义($P=0.04$)。

ADC 图是以 ADC 值为基础的重建图像,可直接测得 ADC 值,许多研究指出胶质瘤的细胞密度与 ADC 值具有良好的相关性^[2],并能指导分级,国内外研究报道 ADC 值的定量测定有助于对胶质瘤恶性级别的预测^[3,4]。洪汛宇等^[5]研究发现在肿瘤强化最明显的区域也是 ADC 值最低的区域,肿瘤的细胞密度与肿瘤实体部分 ADC 值呈负相关。随着肿瘤恶性程度的增高,瘤细胞数量增加,细胞核多形性明显,细胞外间隙缩小,导致水分子扩散受限加剧,故 ADC 值降低。ADC 值与胶质瘤实质部分的细胞密度相关,反映细胞质的构成和核浆比。本研究中

肿瘤瘤体区放疗前 ADC 为 1.28±0.22,放疗结束后 1 周复查该区域 ADC 值为 1.42±0.40,较前上升,有统计学差异。因为放疗打断肿瘤细胞的 DNA 双链,使肿瘤细胞启动死亡程序,核浆比缩小,细胞溶解凋亡,肿瘤细胞数量减少,使细胞外间隙变大,水分子扩散受限减轻,故瘤体区放疗后的 ADC 值升高,说明放疗能够有效地抑制肿瘤细胞增殖。Tomura 等^[6]报道 20 例脑肿瘤患者经立体定向放疗后 ADC 变化,治疗后肿瘤实质的 ADC 值明显升高,且 ADC 值能预测治疗效果。Khayal 等^[1]通过 DTI 研究 37 例脑胶质瘤患者同步行放疗及辅助化疗,肿瘤强化区域 ADC 升高。

放射线对脑组织的直接损伤多发生在放射野内,且以放射野最为严重。脑组织放疗后损伤应包括急性、亚急及迟发性损伤^[7,8],急性反应较少见,近年来很多研究利用DTI检查研究放疗后正常白质的损伤^[9,10]。本研究中放疗结束时剂量在20~60Gy白质区域FA值较放疗前下降,剂量高于60Gy白质区域FA值较放疗前上升,但均无统计学意义。剂量>60Gy、50~60Gy、40~50Gy、30~40Gy、20~30Gy区域的ADC值较放疗前稍有升高,与文献报道相似,但本研究中差异均无统计学意义。Haris等^[11]研究5例低级别脑胶质瘤患者正常白质在放疗后3个月、8个月及14个月DTI量化指标,发现MD值在剂量50~55Gy、>50Gy区域的脑白质在放疗后3个月为升高趋势,FA为下降趋势;而剂量在20~45Gy区域脑组织MD及FA值无明显变化。Nagesh等^[12]分析25例脑胶质瘤患者正常脑白质在常规放疗后反应,分别在放疗前、中及放疗后行DTI检查,结果为在胼胝体的膝部及压部FA值降低、MD值升高,并且其变化呈剂量依赖性,剂量越高、变化幅度越大,提示放疗后早期的正常脑白质脱髓鞘病变。

参考文献:

- [1] Khayal IS, Polley MY, Jalbert L, et al. Evaluation of diffusion parameters as early biomarkers of disease progression in glioblastoma multiforme[J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(9): 908-916.
- [2] Nakai T, Muraki S, Bagarinao E, et al. Application of independent component analysis to magnetic resonance imaging for enhancing the contrast of gray and white matter[J]. *Neuroimage*, 2004, 21(1): 251-260.
- [3] Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging [J]. *Radiology*, 2005, 235(3): 985-991.
- [4] Higano S, Yun X, Kumabe T, et al. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis[J]. *Radiology*, 2006, 241(3): 839-846.
- [5] Hong XY, Wang DH, Chen H, et al. Usefulness of diffusion weighted imaging in the evaluation of cellularity of brain tumors according to neuronavigation images[J]. *Chinese Computed Medical Imaging*, 2005, 11(3): 147-151. [洪汛宇, 王德杭, 陈宏, 等. 星形细胞肿瘤ADC与细胞密度导航引导下的对照研究[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2005, 11(3): 147-151.]
- [6] Tomura N, Narita K, Izumi J, et al. Diffusion changes in a tumor and peritumoral tissue after stereotactic irradiation for brain tumors: possible prediction of treatment response [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2006, 30(3): 496-500.
- [7] Valk PE, Dillon WP. Radiation injury of the brain[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1991, 12(1): 45-62.
- [8] Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, et al. Radiation response of the central nervous system[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1093-1112.
- [9] Kitahara S, Nakasu S, Murata K, et al. Evaluation of treatment-induced cerebral white matter injury by using diffusion-tensor MR imaging: initial experience[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26(9): 2200-2206.
- [10] Qiu D, Leung LH, Kwong DL, et al. Mapping radiation dose distribution on the fractional anisotropy map: applications in the assessment of treatment-induced white matter injury[J]. *Neuroimage*, 2006, 31(1): 109-115.
- [11] Haris M, Kumar S, Raj MK, et al. Serial diffusion tensor imaging to characterize radiation-induced changes in normal-appearing white matter following radiotherapy in patients with adult low-grade gliomas[J]. *Radiat Med*, 2008, 26(3): 140-150.
- [12] Nagesh V, Tsien CI, Chenevert TL, et al. Radiation-induced changes in normal appearing white matter in patients with cerebral tumors: a diffusion tensor imaging study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(4): 1002-1010.