



· 综述 ·

磁共振扩散成像技术在脑膜瘤病理学分级中的应用

李璇璇, 陆逸平, 尹波

复旦大学附属华山医院放射科, 上海 200040

[摘要] 脑膜瘤是颅内常见的肿瘤, 尽管多为良性, 但部分病理学分级为世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) II级和III级的病变具有侵袭性和不良的预后; 因此, 术前明确其病理学分级具有重要的临床意义。目前, 基于扩散原理的磁共振功能成像已成为脑膜瘤术前诊断的主要手段, 有较好的鉴别效果。本文就扩散加权成像 (diffusion-weighted imaging, DWI)、基于体素内不相干运动的扩散加权成像 (intra-voxel incoherent motion DWI, IVIM-DWI)、扩散峰度成像 (diffusion kurtosis imaging, DKI) 及扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 在脑膜瘤病理学分级中的应用进行综述。

[关键词] 脑膜瘤; 分级; 磁共振功能成像; 扩散加权成像

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2019.05.011

中图分类号: R739.45; R445.2 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2019)05-0344-05

Application of diffusion magnetic resonance imaging in pathological grading of meningioma LI Xuanxuan, LU Yiping, YIN Bo (Department of Radiology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040)

Correspondence to: YIN Bo E-mail: yinbo7@163.com

[Abstract] Meningioma is a common intracranial tumor. Although most of them are benign, some lesions graded as World Health Organization (WHO) II or III exhibit invasiveness and poor prognosis. Therefore, it is important to determine the grading before surgery. At present, functional magnetic resonance imaging based on the diffusion properties of the tissues has become the first choice for preoperative diagnosis of meningioma. This paper reviewed the applications of diffusion-weighted imaging (DWI), intra-voxel incoherent motion DWI (IVIM-DWI), diffusion kurtosis imaging (DKI), and diffusion tensor imaging (DTI) in the pathological grading of meningiomas.

[Key words] Meningioma; Grading; Functional magnetic resonance imaging; Diffusion-weighted imaging

脑膜瘤是成人颅内最常见的肿瘤, 据2016年美国脑肿瘤注册中心 (Central Brain Tumor Registry of the United States, CBTRUS) 统计, 脑膜瘤约占颅内肿瘤的36.6%^[1]。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 2016版中枢神经系统肿瘤分类的定义, 按照分子病理学、有无脑实质的侵犯等特点, 可将脑膜瘤分为WHO I级、WHO II级 (不典型)、WHO III级 (间变型)^[2]。既往研究^[3]表明, WHO I级的脑膜瘤占80%~90%, 为良性肿瘤, 其生

长缓慢, 术后不易复发, 预后好于WHO II级及III级。新版WHO中枢神经系统肿瘤分类将侵犯周围脑组织的脑膜瘤定义为WHO II级 (不典型), 故其占比有增高趋势, 约为10%~15%; 作为预后最差的WHO III级脑膜瘤 (约占1%~3%), 5年复发率高达90%, 10年总生存率几乎为零^[4-5]。

脑膜瘤目前主要依靠手术治疗, 但部分脑膜瘤患者为偶然发现, 并无症状; 而特殊部位, 尤其是位于颅底的脑膜瘤因周围解剖结构复杂,

基金项目: 上海市科学技术委员会自然科学基金 (18ZR1405700); 上海市科学技术委员会扬帆计划 (18YF1403000)。

通信作者: 尹波 E-mail: yinbo7@163.com

病灶与神经关系密切,使手术操作变得困难;另外,还有部分脑膜瘤患者年龄较大,手术获益与风险需要权衡。对于以上情况的脑膜瘤,如果术前能够判定肿瘤为良性,多可考虑保守的治疗策略。因此,术前影像学评估脑膜瘤的分级有着重要的临床价值。虽然有学者使用CT灌注研究脑膜瘤的分级^[6],但因辐射较大,较难在临床上开展。磁共振因其软组织分辨率高、无辐射等优点,特别是近些年来基于扩散原理的功能成像在临床上的广泛应用,已成为脑膜瘤术前诊断的重要技术。本研究将对磁共振扩散成像技术在脑膜瘤病理学分级诊断中的应用进行综述。

1 应用于脑膜瘤分级的主要扩散成像方法

目前应用在脑膜瘤分级诊断中的基于扩散原理的成像技术主要包括:扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、基于体素内不相干运动的扩散加权成像(intra-voxel incoherent motion DWI, IVIM-DWI)、扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)、扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)等^[7]。

2 主要磁共振扩散成像技术在脑膜瘤病理学分级诊断中的应用

2.1 DWI在脑膜瘤病理学分级中的应用

水分子的自由热运动,即“布朗运动”是DWI的物理学基础。水分子在细胞内、细胞外、跨细胞内外的运动,以及微循环灌注等构成了组织水分子扩散。其中细胞外间隙的水分子运动和循环微灌注是影响DWI图像信号高低的主要因素。为了量化水分子扩散能力的差异,临床上多使用表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)作为定量指标。

DWI最初被应用于脑血管疾病诊断中,随着技术的延伸,逐渐向脑肿瘤的诊断方面发展^[8]。因其能够反映肿瘤的细胞密度变化,在良恶性脑膜瘤的鉴别中能够发挥重要的作用。Yin等^[9]的研究表明, b 值等于1 000的情况下,良性脑膜瘤(WHO I级)的平均ADC值为 $(0.97 \pm 0.21) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,而恶性脑膜瘤(WHO II级、III级)的平均ADC值为 $(0.85 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($P=0.003$),

然而WHO I级和II级脑膜瘤的ADC值之间差异无统计学意义;虽然良性脑膜瘤周水肿区的平均ADC值 $[(1.59 \pm 0.33) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$ 低于恶性脑膜瘤周水肿区的平均ADC值 $[(1.69 \pm 0.26) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$,但两者之间差异无统计学意义($P=0.202$)。另外,在各型良性脑膜瘤中,血管瘤型与分泌型的ADC值明显高于其他类型。因此,ADC值在良恶性脑膜瘤的鉴别中可发挥辅助诊断的作用。

由于ADC值评估脑膜瘤的良恶性具有一定的价值,对其分子生物学水平的研究也逐渐展开。Surov等^[10-11]研究发现,恶性脑膜瘤(WHO II级、III级)的平均ADC值较良性脑膜瘤(WHO I级)低,同时,前者Ki-67标记指数高于后者;进一步的研究表明,Ki-67标记指数与平均ADC值呈显著负相关,且最小ADC值与细胞计数之间也呈负相关。该研究表明ADC值与脑膜瘤生物学行为之间具有相关性。

传统的ADC值多为使用单独的感兴趣区的方法获得,因此不能真正地反映肿瘤内部的总体情况。针对该问题,有些学者开始使用ADC直方图的模型进行脑膜瘤的病理学分析。Gihl等^[12]得出ADCmean、ADCp10、ADCp2、ADCp75、ADCp90、ADCmedian和熵在高、低级别脑膜瘤中差异有统计学意义($P<0.05$)。各类ADC值在高级别脑膜瘤中均低于低级别脑膜瘤($P<0.05$),而熵在高级别脑膜瘤中明显高于低级别脑膜瘤。孕激素受体阳性的脑膜瘤的偏度和Ki-67标记指数低于阴性者,而既往研究^[13]表明孕激素受体阳性的脑膜瘤有着更好的预后。

2.2 IVIM-DWI在脑膜瘤病理学分级中的应用

传统的ADC值受血流微灌注的影响,其值较真实的水分子扩散高,IVIM-DWI模型克服了部分传统ADC值存在的固有缺陷^[14]。IVIM可区分单纯水分子扩散运动和血流灌注^[14],并获得量化参数。主要的参数包括: f 值——“灌注分数”; D 值——代表纯水分子扩散运动的“纯扩散系数”; D^* 值——代表体素内微循环的不相干运动(即灌注相关的扩散运动)的“假扩散系数”。

由于IVIM-DWI可以反映组织的灌注, 目前已在临床及科研上广泛应用, 如诊断乳腺癌、胶质瘤等方面^[15-16]。常规ADC值包含水分子扩散和微血管灌注两个方面的因素, 因此不同学者在其鉴别脑膜瘤良恶性方面存在分歧。而目前IVIM-DWI可较好地分辨水分子扩散和微血管灌注, 在诊断脑膜瘤的病理学分级方面具有明显的优势。Lu等^[17]的研究表明, WHO I级脑膜瘤的 D 值平均为 $(0.524 \pm 0.03) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 而WHO II级脑膜瘤的 D 值平均为 $(0.459 \pm 0.07) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 两者之间差异有统计学意义($P=0.005$); D^* 值在WHO I级与II级脑膜瘤中分别为 $(3.77 \pm 1.77) \times 10^{-3}$ 、 $(5.17 \pm 2.57) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 两者之间差异有统计学意义($P=0.022$); 而传统的ADC值在两者之间差异无统计学意义。该研究表明, WHO I级脑膜瘤的细胞密度低于WHO II者, IVIM-DWI为鉴别诊断提供了新的辅助手段。

针对IVIM-DWI中的 f 值作为一种数学模型能否真实地反映血管灌注这个问题, Togao等^[18]对29例脑膜瘤患者进行IVIM-DWI检查, 同时对病灶组织进行CD31免疫染色(微血管密度), 结果提示脑膜瘤病灶的最大 f 值与脑膜瘤微血管密度相关, 而与脑膜瘤的病理学分级无关。该研究进一步证实了 f 值与脑内的血管密度有明显的相关性, 为将来无创研究脑肿瘤的灌注成像提供了新的方法。

2.3 DTI在脑膜瘤病理学分级中的应用

DTI是一种显示水分子扩散方向特征的磁共振扩散成像技术, 是基于DWI施以数个非线性方向的梯度场而获得的扩散张量图像。DTI通过相关参数量化水分子的扩散各向异性程度, 最常用的参数为各向异性分数(fractional anisotropy, FA)。DTI在显示脑白质纤维通道, 尤其是神经示踪方面具有重要的临床价值^[19]。随着该技术的广泛应用, 其在脑膜瘤的病理学分级方面也日趋重要。动物实验表明DTI能够鉴别动物的脑膜瘤与组织细胞肉瘤^[20]。Aslan等^[21]通过对32例低级别脑膜瘤和13例高级别脑膜瘤患者进行DTI扫描, 发现高级别脑膜瘤的

ADCmin、ADCmax、ADCmean、轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)、径向扩散系数(radial diffusivity, RD), 以及它们较对侧的相对值(rADCmin、rADCmax、rADCmean、rAD, rRD)均低于低级别脑膜瘤($P<0.05$), 但FA值高于低级别脑膜瘤($P<0.05$); 在DTI所有的参数中RD鉴别脑膜瘤良恶性的受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线的曲线下面积最大(0.778)。Lin等^[22]也认为FA值具有鉴别良恶性脑膜瘤的能力。

2.4 DKI在脑膜瘤病理学分级中的应用

DKI作为一种新的磁共振扩散成像技术, 它反映的是组织非高斯分布的水分子扩散运动。DKI构建于DTI之上, 但在反映组织微结构的复杂程度上较DTI更敏感。DKI的参数主要包括: 最具代表性的平均峰度(mean kurtosis, MK), 它是指峰度在所有方向的平均值, 反映的是组织复杂程度; 轴向峰度(axial kurtosis, AK), 指峰度在扩散本征矢量中最大的扩散本征值, 表示轴突方向的峰度值; 径向峰度(radial kurtosis, RK)则是垂直于扩散本征矢量的平均峰度值^[23]。由此可知, DKI更能够反映现实组织内水分子的运动。

近年来, DKI已被越来越多地用于包括颅脑肿瘤、帕金森综合征和脑血管疾病等在内的中枢神经系统疾病的诊断中。近些年来, DKI在胶质瘤的病理学分级方面的研究取得了明显进步, 特别是诊断胶质瘤分级有较高的特异度及灵敏度^[24]。

不同病理学级别的脑膜瘤内部的坏死、细胞密度等差别很大, 因此DKI有术前诊断脑膜瘤病理学分级的潜能。Xing等^[25]对35例脑膜瘤进行DKI检查, 发现良性脑膜瘤的MK值低于恶性别脑膜瘤 $[(0.812 \pm 0.107) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $(0.922 \pm 0.094) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$, 灵敏度与特异度分别为0.875、0.78, ROC曲线的曲线下面积为0.89。这主要是因为恶性脑膜瘤的坏死多见, 细胞较小, 核浆比例高, 细胞间间隙结构复杂所致^[26]。Xing等^[25]还研究发现, MK、RK与脑膜瘤的Ki-67指数相关(相关系数分别为0.56、

0.40)。Lin等^[22]的研究也证实了上述结果，其研究结果表明恶性脑膜瘤的MK、AK、RK值均高于低级别脑膜瘤，差异有统计学意义。另外该研究还发现，DKI的参数、FA、平均ADC值与Ki-67标记指数之间具有明显相关性。

高级别脑膜瘤中细胞的有丝分裂活跃、坏死加剧，并伴有无规则的细胞生长，导致水分子扩散受限，因此可使用ADC、FA值等扩散参数去量化这种变化。相反，低级别脑膜瘤由卵圆形或纺锤形的肿瘤细胞组成，形成螺旋、束状或结节状的结构，使水分子多以相对各向同性的方式运动，因而扩散受限不明显^[27]。

以上几种扩散成像方法有着各自的特点和优缺点。DWI目前在临床上使用广泛，扫描时间短，后处理简便，但被认为水分子的扩散各向同性。DTI可定性、定量地评价扩散的各向异性，是一种更为高级和准确的扩散成像；其缺点是后处理更为复杂，同时相比反映非高斯扩散的DKI，它不能全面地评价水分子的复杂扩散行为^[28-29]。DKI对组织微观结构的表现特异度更高，是DTI的延伸，Lin等^[22]的研究认为DKI的参数——MK，在脑膜瘤的分级中优于ADC或FA，但DKI扫描时间较长，限制了其临床应用。IVIM-DWI在相关报道中常被认为参数可变性较大，尤其是 D^* ，还受到心动周期的显著影响^[14-15]。尽管如此，利用不同成像的优势，在不同的条件下选择适合的检查，并采用多参数联合应用互补，方可在脑膜瘤病理分级上提高准确率。另外，改善硬件及算法来提高诊断效果也是今后的研究方向。

3 总 结

基于扩散原理的磁共振功能成像具有成像技术多样、定量参数稳定等特点，已经在脑膜瘤良恶性鉴别及肿瘤生物学行为判定方面提供有价值的信息。随着技术的进步，特别是高分辨率DWI的发展，磁共振功能成像必将在颅底脑膜瘤的诊断中呈现更广阔的前景。

[参 考 文 献]

[1] OSTROM Q T, GITTLEMAN H, XU J, et al. CBTRUS statistical

report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013 [J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(Suppl 5): v1–v75.

- [2] LOUIS D N, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803–820.
- [3] MAROSI C, HASSLER M, ROESSLER K, et al. Meningioma [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 67(2): 153–171.
- [4] KSHETTRY V R, OSTROM Q T, KRUCHKO C, et al. Descriptive epidemiology of World Health Organization grades II and III intracranial meningiomas in the United States [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(8): 1166–1173.
- [5] BUERKI R A, HORBINSKI C M, KRUSER T, et al. An overview of meningiomas [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(21): 2161–2177.
- [6] SERGIDES I, HUSSAIN Z, NAIK S, et al. Utilization of dynamic CT perfusion in the study of intracranial meningiomas and their surrounding tissue [J]. *Neurol Res*, 2009, 31(1): 84–89.
- [7] TAMRAZI B, SHIROISHI M S, LIU C S. Advanced imaging of intracranial meningiomas [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2016, 27(2): 137–143.
- [8] ELLINGSON B M, MALKIN M G, RAND S D, et al. Validation of functional diffusion maps (fDMs) as a biomarker for human glioma cellularity [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(3): 538–458.
- [9] YIN B, LIU L, ZHANG B Y, et al. Correlating apparent diffusion coefficients with histopathologic findings on meningiomas [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(12): 4050–4056.
- [10] SUROV A, GOTTSCHLING S, MAWRIN C, et al. Diffusion-weighted imaging in meningioma: prediction of tumor grade and association with histopathological parameters [J]. *Transl Oncol*, 2015, 8(6): 517–523.
- [11] SUROV A, GINAT D T, SANVERDI E, et al. Use of diffusion weighted imaging in differentiating between malignant and benign meningiomas. A multicenter analysis [J]. *World Neurosurg*, 2016, 88: 598–602.
- [12] GIHR G A, HORVATH-RIZEA D, GARNOV N, et al. Diffusion profiling via a histogram approach distinguishes low-grade from high-grade meningiomas, can reflect the respective proliferative potential and progesterone receptor status [J]. *Mol Imaging Biol*, 2018, 20(4): 632–640.
- [13] HSU D W, EFIRD J T, HEDLEY-WHYTE E T et al. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations [J]. *J Neurosurg*, 1997, 86(1): 113–120.
- [14] SHEN N, ZHAO L, JIANG J, et al. Intravoxel incoherent-motion diffusion-weighted imaging analysis of diffusion and microperfusion in grading gliomas and comparison with arterial spin labeling for evaluation of tumor perfusion [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(3): 620–632.
- [15] MA C, LIU L, LI Y J, et al. Intravoxel incoherent motion MRI of the healthy pancreas: monoexponential and biexponential

- apparent diffusion parameters of the normal head, body and tail [J] . *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(5): 1236–1241.
- [16] WEI Y, GAO F, WANG M, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging for assessment of histologic grade of hepatocellular carcinoma: comparison of three methods for positioning region of interest [J] . *Eur Radiol*, 2019, 29(2): 535–544.
- [17] LU Y P, SHEK K, WEN J B, et al. Evaluation parameters between intra-voxel incoherent motion and diffusion-weighted imaging in grading and differentiating histological subtypes of meningioma: a prospective pilot study [J] . *J Neurol Sci*, 2017, 372(1): 60–69.
- [18] TOGAO O, HIWATASHI A, YAMASHITA K, et al. Measurement of the perfusion fraction in brain tumors with intravoxel incoherent motion MR imaging: validation with histopathological vascular density in meningiomas [J] . *Br J Radiol*, 2018, 91(1085): 20170912.
- [19] AGARWAL V, MALCOLM J G, PRADILLA G, et al. Tractography for optic radiation preservation in transcortical approaches to intracerebral lesions [J] . *Cureus*, 2017, 9(9): e1722.
- [20] WADA M, HASEGAWA D, HAMAMOTO Y, et al. Comparisons among MRI signs, apparent diffusion coefficient, and fractional anisotropy in dogs with a solitary intracranial meningioma or histiocytic sarcoma [J] . *Vet Radiol Ultrasound*, 2017, 58(4): 422–432.
- [21] ASLAN K, GUNBEY H P, TOMAK L, et al. The diagnostic value of using combined MR diffusion tensor imaging parameters to differentiate between low- and high-grade meningioma [J] . *Br J Radiol*, 2018, 91(1088): 20180088.
- [22] LIN L, BHAWANA R, XUE Y, et al. Comparative analysis of diffusional kurtosis imaging, diffusion tensor imaging, and diffusion-weighted imaging in grading and assessing cellular proliferation of meningiomas [J] . *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(6): 1032–1038.
- [23] JENSEN J H, HELPERN J A, RAMANI A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging [J] . *Magn Reson Med*, 2005, 53(6): 1432–1440.
- [24] QI X X, SHI D F, REN S X, et al. Histogram analysis of diffusion kurtosis imaging derived maps may distinguish between low and high grade gliomas before surgery [J] . *Eur Radiol*, 2018, 28(4): 1748–1755.
- [25] XING F, TU N, KOH T S, et al. MR diffusion kurtosis imaging predicts malignant potential and the histological type of meningioma [J] . *Eur J Radiol*, 2017, 95: 286–292.
- [26] SANVERDI S E, OZGEN B, OGUZ K K, et al. Is diffusion-weighted imaging useful in grading and differentiating histopathological subtypes of meningiomas? [J] . *Eur J Radiol*, 2012, 81(9): 2389–2395.
- [27] SVOLOS P, KOUSI E, KAPSALAKI E, et al. The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives [J] . *Cancer Imaging*, 2014, 14: 20.
- [28] SHIROISHI M S, CEN S Y, TAMRAZI B, et al. Predicting meningioma consistency on preoperative neuroimaging studies [J] . *Neurosurg Clin N Am*, 2016, 27(2): 145–154.
- [29] DEBNAM J M, SCHELLINGERHOUT D. Diffusion MR imaging of the brain in patients with cancer [J] . *Int J Mol Imaging*. 2011: 714021.

(收稿日期: 2019-04-19 修回日期: 2019-06-06)