

- stitial planar seed brachytherapy for close or positive margins for thoracic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(4): 1114-1120.
- [7] Lee W, Daly BD, DiPetrillo TA, et al. Limited resection for non-small cell lung cancer: observed local control with implantation of I-125 brachytherapy seeds. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(1): 237-243.
- [8] 王锡明, 李振家, 武乐斌, 等. CT引导下组织间置入¹²⁵I粒子治疗肺癌的临床应用. *中华放射学杂志*, 2005, 39(5): 490-492.
- [9] 王俊杰, 袁慧书, 王皓, 等. CT引导下放射性¹²⁵I粒子组织间植入治疗肺癌. *中国微创外科杂志*, 2008, 8(2): 119-121.
- [10] Massard G, Lyons G, Wihlm JM, et al. Early and long-term results after completion pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59(1): 196-200.
- [11] 张灿斌, 曹凤云. 全肺切除治疗肺癌术后复发7例分析. *中国误诊学杂志*, 2004, 4(1): 132-133.
- [12] 赵辉, 赵福元, 卢喜科, 等. 余肺切除治疗肺癌术后支气管残端复发癌14例报告. *中国肿瘤临床*, 2000, 27(12): 944.
- [13] 杜开齐, 张锦贤, 胡瑞行, 等. 肺癌术后复发的再手术治疗18例报告. *武警医学*, 2000, 13(2): 93-94.
- [14] 何枝生, 匡裕康, 曾来铎, 等. 肺癌术后余肺切除15例临床分析. *实用癌症杂志*, 2007, 22(6): 662-663.
- [15] Bradley JD, Hope A, El Naqa I, et al. A nomogram to predict radiation pneumonitis, derived from a combined analysis of RTOG 9311 and institutional data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(4): 985-992.
- [16] 李拥军, 尹宜发, 熊刚, 等. 肺癌放疗致放射性肺炎的多因素分析. *实用肿瘤杂志*, 2006, 21(4): 302-305.
- [17] 罗晓东, 张新根, 习永生, 等. 放射性肺损伤103例分析. *江西医药*, 1998, 33(4): 205-207.
- [18] 邓涛, 周云峰, 戈伟. 肺癌放疗致放射性肺炎的临床分析. *中国肿瘤临床*, 2002, 29(12): 866-868.
- [19] 李而周, 夏丽天, 刘雅洁, 等. 引起放射性肺炎的相关因素及HRCT表现与预后的关系. *中国医学影像学杂志*, 2003, 11(5): 327-329.
- [20] 谢伟国, 江莲, 侯昕珩. 急性放射性肺炎30例临床分析. *临床肺科杂志*, 2009, 14(11): 1468-1469.
- [21] 张矛, 田琦. 106例放射性肺炎相关因素分析. *实用肿瘤学杂志*, 2005, 19(4): 290-291.
- [22] 王俊杰, 修典荣, 冉维强. 放射性粒子组织间近距离治疗肿瘤. 2版. 北京: 北京医科大学出版社, 2004: 66-97.
- [23] Johnson M, Colonias A, Parda D, et al. Dosimetric and technical aspects of intraoperative I-125 brachytherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Phys Med Biol*, 2007, 52(5): 1237-1245.

(收稿日期:2011-02-29)

MRI在颅内恶性胶质瘤放疗中的应用进展

刁焕荣 刘晓岚

【摘要】 随着放疗技术的发展, MRI在颅内恶性胶质瘤放射治疗中的应用越来越广泛, 尤其是在颅内恶性胶质瘤的预后判断、放疗定位与靶区勾画、肿瘤复发与坏死鉴别等方面。在放疗计划方面, 由于MRI具有优越的软组织分辨能力, 因此已广泛用于靶区勾画中, 目前多采用与CT融合进行靶区勾画, 而完全采用MRI进行定位及靶区勾画的研究方兴未艾。在肿瘤复发与坏死鉴别方面, 随着功能性成像的发展, MRI正发挥着越来越大的作用, 已成为必不可少的一种检查手段。

【关键词】 神经胶质瘤; 放射疗法; 磁共振成像

The use of MRI in radiotherapy of brain malignant gliomas DIAO Huan-rong, LIU Xiao-lan. Department of Radiation Oncology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, China

Corresponding author: DIAO Huan-rong, Email: diaohrong@163.com

【Abstract】 MRI was used in radiotherapy of brain tumor more and more comprehensively, especially in the prognosis, radiotherapy planning and differentiation between recurrence and necrosis of brain tumor. Due to the excellent ability in the differentiation of soft tissue, MRI extensively fusing with CT was used in drawing the outline of the tumor. Maybe in the future, it is possible to use MRI absolutely in radiotherapy

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.03.013

作者单位: 110032 辽宁沈阳, 中国医科大学附属第四医院放疗科

通信作者: 刁焕荣 (Email: diaohrong@163.com)

planning of brain tumor. With the development of the functional MRI, MRI will be a necessary method used widely in the differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury.

【Key words】 Gliomas; Radiotherapy; Magnetic resonance imaging

恶性胶质瘤是颅内最常见的一种原发性肿瘤,其恶性程度较高、浸润性较强、预后较差,治疗上以最大可能的手术切除为主,辅以术后放疗、化疗^[1]。由于恶性胶质瘤多呈浸润性生长,手术很难完全切除,且部分肿瘤由于位置的限制,无法行手术治疗,因此,放疗在恶性胶质瘤的治疗中具有重要的作用。随着放疗设备、计算机技术及影像学等各方面的进展,放疗的发展日新月异,三维适形及调强放疗技术的应用越来越多,并且在颅内恶性胶质瘤治疗中的应用也日趋广泛,这样便对放疗靶区的精确勾画提出了较高的要求。MRI作为一种影像学检查手段,具有较高的软组织分辨能力,能够提供三维成像,在肿瘤诊断尤其是颅内肿瘤的诊断中发挥着重要的作用,并且随着MRI技术的发展,如高场强MRI机、弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、灌注加权成像(perfusion-weighted imaging, PWI)及磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)等, MRI在颅内肿瘤放疗中的应用逐渐增多,如预后判断、放疗计划及肿瘤复发与坏死的鉴别等^[2-4]。本文就MRI在颅内恶性胶质瘤的放疗定位和靶区勾画、肿瘤复发与坏死鉴别方面的应用情况作一综述。

1 MRI在放疗定位和靶区勾画中的应用

CT由于具有较高的几何精度及空间分辨率,且能提供组织密度信息,因此目前仍是国内外大多数放疗单位进行颅内肿瘤定位的首选方法,但对于病灶部位结构复杂、毗邻关系难以辨明的原发灶和多发转移病灶,单以CT进行靶区勾画有一定的困难。而MRI具有优越的软组织分辨能力,可有效地克服CT在勾画靶区方面的缺点。Prabhakar等^[5]将CT与MRI进行比较,发现在勾画临床靶体积(clinical target volume, CTV)、肿瘤靶体积(gross target volume, GTV)时,用MRI勾画,CTV和GTV分别扩大106.7%和62.6%,鉴于MRI优越的软组织分辨能力,因此作者建议采用MRI勾画靶区。目前,国内外大多数放疗单位倾向采用CT定位,而以MRI图像与CT相融合的方法进行靶区的勾画。融合技术

是将定位CT图像(原始图像)和MRI图像(参考图像)按一定的方式进行融合,使两个图像完全按解剖位置重叠,从而把MRI图像映射到CT图像上。CT和MRI图像的融合可提供互补的信息,即CT提供密度信息, MRI提供肿瘤范围,避免了颅底骨性结构影响肿瘤显示和GTV勾画的误差,有助于医师准确地确定肿瘤边界,提高放疗的精确性,从而在不降低肿瘤剂量的同时,降低周围正常组织并发症的发生率。李丹明等^[6]报道, MRI与CT在三维空间的融合精度均小于1.5 mm,一致性指数在术前MRI与CT融合组、术后MRI与CT融合组和CT组分别为(68±9)%、(61±7)%和(41±12)%, 3组的公共部分体积百分比分别为(82±7)%、(78±5)%、(65±8)%。作者认为,采用术前MRI与CT图像融合的方法在勾画放疗CTV时的体积最大,稳定性最佳。

用MRI与CT进行融合时,仍存在着一些需要解决的问题。首先是融合参考点的选择及融合精度问题。在一项多中心研究中发现,采用不同的影像配准软件,靶区中心的配准误差平均为1.8 mm,研究者认为,对颅内病灶,在进行CT和MRI配准时,位置不确定性约为2.0 mm,即在做计划时应将该误差考虑进去^[7]。其次,恶性胶质瘤是一种恶性程度较高的肿瘤,其浸润性较强,因此对CTV的确定目前多以T2加权或液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列成像的水肿区作为参考边界,但T2加权和FLAIR序列成像二者孰优孰劣,目前尚无定论。Stall等^[11]以T2加权或以FLAIR序列成像为参考,结果发现二者在勾画CTV大小方面虽然存在着显著性差异,但从放疗并发症、肿瘤复发角度分析,二者之间无显著性差异,即未得出阳性结论,由于该研究病例数较少($n=40$),尚需进一步研究加以证实。第三,在将MRI与CT融合时,因激素应用、手术破坏等原因,术前和术后MRI水肿区域不尽相同,应采用术前还是术后(放疗前)MRI结果,目前存在的意见不一。Farace等^[8]报道,采用术前和术后MRI在靶区勾画方面存在显著性差异,并推荐采用术后

MRI 作为靶区勾画的参考。第四, 脑组织作为神经中枢, 具有较多的生理功能, 因此有部分研究者将功能性 MRI 与 CT 相融合, 以此限定重要功能区受照剂量, 并取得了一定成功。如在 Pantelis 等^[9]的研究中, 采用功能性 MRI 可有效降低视束、皮质运动区等重要功能区剂量。

虽然 CT 定位存在明显的优势, 但由于其本身存在的问题, 如融合精度、患者需接受电离辐射、患者需行 MRI 及 CT 检查, 加重经济负担等, 目前更多的研究集中于单纯采用 MRI 进行放疗计划。在直接将 MRI 用于放疗计划时, 由于以下原因限制了其应用: ①缺乏密度信息; ②由于磁场的非均匀性、梯度磁场的非线性及化学位移等原因, 存在影像几何失真的问题, 且由于高磁场的存在, 对定位框架的要求较高^[10]。因此, 目前直接采用 MRI 进行放疗定位的单位较少, 但鉴于 MRI 在确定肿瘤范围方面的优势, 亦有不少研究者对此进行了研究。Jonsson 等^[10]报道, 在身体不同部位经过密度校正, MRI 与 CT 的处方剂量计算精确度仅相差 1.6%, 认为将 MRI 用于放疗定位是可行的。Prabhakar 等^[11]发现, 采用头部定位框架将 MRI 用于放疗定位时, 影像偏移最大值为 1mm, 所以对颅内肿瘤而言, 可以采用 MRI 进行定位及靶区勾画。

2 MRI 在鉴别放疗后坏死与肿瘤复发中的作用

放射性脑损伤是颅内肿瘤行放射治疗后的严重并发症之一。随着放射治疗技术的发展及其在临床上的广泛应用, 恶性胶质瘤的治疗效果虽然有了一定的提高, 但脑部正常细胞和组织仍不可避免地受到放射性损伤, 而严重的损伤具有不可逆性。因此, 对放射性脑损伤的早期检测和诊断尤为重要。

放射性脑坏死主要表现为小血管的玻璃样变和纤维素性坏死, 同时伴管腔狭窄、内膜增生、血管周围水肿、血栓形成和点片状出血, 白质内往往有不同程度的钙化和囊变。晚期放射性脑坏死最具特征性的组织学改变是嗜酸性细胞和纤维素的渗出, 并沿灰白质交界处蔓延, 临床上主要表现为局部神经功能障碍, 且呈进行性加重, 具体表现为一侧肢体运动或感觉神经障碍、失语、癫痫、智力减退和精神异常等。局限性脑放射性坏死在 MRI 平扫 T1 加权像上多数病灶呈大片状低信号, 少数呈低、等混杂信号, 偶见囊状病灶, 周围水肿明显, 可伴

有出血、不同程度的占位效应。增强扫描病灶多数无强化, 部分呈珊瑚状、地图状和不规则环状强化, 这与肿瘤细胞的分化程度及血脑屏障破坏程度有关^[12]。由于局限性脑组织坏死也可出现强化, 因此, 常规平扫及增强 MRI 均难以将其与肿瘤复发进行鉴别^[13]。但随着功能性 MRI 技术的发展, MRI 在肿瘤复发与脑组织坏死的鉴别方面发挥着越来越重要的作用, 甚至有作者认为其鉴别作用要优于 PET-CT^[14]。

2.1 磁共振 PWI 的评价价值

PWI 能反映血管密度, 因此能有效鉴别放射性脑损伤和肿瘤复发, 可作为放疗后脑组织坏死与肿瘤复发的首选鉴别方法。PWI 评价胶质瘤术后复发的指标主要为局部脑血容量 (regional cerebral blood volume, rCBV), 但 rCBV 值的界定范围目前尚无定论, 如 Bobek-Billewicz 等^[15]认为, $rCBV_{max} > 1.7$ 且 $rCBV_{min} > 1.25$ 时高度怀疑脑肿瘤复发, $rCBV_{max} < 1.0$ 且 $rCBV_{min} < 0.5$ 时高度怀疑脑组织坏死。而 Mitsuya 等^[15]的研究认为, 如 $rCBV_{max} > 2.1$, 则高度怀疑肿瘤复发。一般来讲, $rCBV_{max} > 2$ 可以肯定复发, < 1 为未复发, 在 1~2 之间为可能复发。

2.2 MRS 的评价价值

MRS 通过定量检测脑内特定化合物水平来反映局部代谢状况和生化指标, 主要测定的代谢产物有 N-乙酰基天冬氨酸 (N-acetylaspartate, NAA)、肌酸、磷酸肌酸、胆碱、乳酸盐、脂质等。经放射治疗后瘤体发生坏死时, 其胆碱、肌酸和 NAA 谱峰均下降或消失, 或仅有乳酸盐、脂类峰; 瘤灶坏死彻底并液化时, NAA、胆碱、肌酸、乳酸盐和脂类的谱峰均消失, MRS 呈一较平坦的曲线。放射性坏死有两个特征性模式: 一是乳酸盐/肌酸值明显升高、胆碱/肌酸值下降; 另一个模式是 NAA 等其他代谢物的谱峰均降低或消失。胶质瘤复发时, 胆碱、肌酸浓度及峰值常呈中度升高, 其中以胆碱的升高水平最为重要。Zeng 等^[16]在研究中发现, 复发肿瘤的胆碱/NAA 值和胆碱/肌酸值显著高于放射性脑坏死, MRS 诊断肿瘤复发的灵敏度和特异度分别高达 94.1%、100%, 作者认为胆碱/肌酸值 > 1.71 和 (或) 胆碱/NAA 值 > 1.71 可作为肿瘤复发的诊断标准。虽然有不少研究认为 MRS 还可用于胶质瘤复发与脑组织放射性坏死的鉴别, 但亦有研究者认为其评价价值要低于 PWI, 在进行

鉴别时,需考虑二者复杂共存时对代谢产物检测准确性的影响^[13]。

2.3 磁共振 DWI 的评价价值

DWI 反映分子沿高浓度区域向低浓度区域的随机运动,即布朗运动,是唯一能在活体中评价水分子随机运动的无创性方法。DWI 在判断肿瘤恶性程度方面的价值较大,但在鉴别肿瘤放射性坏死与复发方面弱于 PWI 与 MRS。在脑肿瘤复发部位,当肿瘤组织细胞内水分子的扩散速度减慢时, DWI 表现为高信号,但随着细胞毒性水肿的消失,细胞内水分子的扩散速度逐渐恢复正常乃至增加时, DWI 信号缺乏特征。而且,脑肿瘤放射性坏死的早期也可出现细胞内水分子扩散速度的减慢,并且 DWI 出现高信号,与肿瘤复发难以鉴别。有的研究者认为肿瘤复发的表观扩散系数值要高于放射性坏死,但有的研究者却得出了相反的结论^[17]。

3 结语

MRI 作为一种影像学检查手段,在颅内恶性胶质瘤诊断中的作用无可替代。虽然目前在 MRI 用于放疗计划时尚存在着一定的问题,但随着 MRI、放疗技术的发展,其应用将会越来越广泛。随着研究的进一步深入,单纯采用 MRI 进行放疗计划的单位将会越来越多,但考虑到各个单位所采用的设备,如磁场强度、直线加速器型号等不尽相同,且软件方面也存在着差别,因此已有的研究结果只可作为参考,而不能照搬到自己单位,如拟采用 MRI 定位,建议在细致验证的基础上进行。功能性 MRI 用于靶区勾画的研究虽然较少,但随着生物靶区的兴起,其在颅内恶性胶质瘤的靶区勾画方面将会发挥更大的作用。在鉴别肿瘤复发与放射性坏死方面,对典型的放射性坏死的诊断, PWI、MRS 和 DWI 都有各自特征性的表现;但对于不典型的放射性坏死的诊断,单一的某种 MRI 技术还存在一定的困难,往往需要 2 种或 2 种以上技术的综合分析才能得出正确结论。

参 考 文 献

- [1] Stall B, Zach L, Ning H, et al. Comparison of T2 and FLAIR imaging for target delineation in high grade gliomas. *Radiat Oncol*, 2010, 5: 5.
- [2] Yamasaki F, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Glioblastoma treated with postoperative radio-chemotherapy: prognostic value of apparent diffusion coefficient at MR imaging. *Eur J Radiol*, 2010, 73(3): 532-537.
- [3] Saccon PA, Shaw EG, Chan MD, et al. Use of 3.0-T MRI for stereotactic radiosurgery planning for treatment of brain metastases: a single-institution retrospective review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(4):1142-1146.
- [4] Heiland S, Wick W, Bendszus M. Perfusion magnetic resonance imaging for parametric response maps in tumors: is it really that easy?. *J Clin Oncol*, 2010, 28(29): e591.
- [5] Prabhakar R, Hareesh KP, Ganesh T, et al. Comparison of computed tomography and magnetic resonance based target volume in brain tumors. *J Cancer Res Ther*, 2007, 3(2):121-123.
- [6] 李丹明, 朱锡旭, 武新虎. 不同 MRI 与 CT 图像融合对脑胶质瘤术后放疗靶区勾画的稳定性研究. *中国癌症杂志*, 2008, 18(1):46-50.
- [7] Ulin K, Urie MM, Cherlow JM. Results of a multi-institutional bench-mark test for cranial CT/MR image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(5): 1584-1589.
- [8] Farace P, Giri M, Meliaddò G, et al. Clinical target volume delineation in glioblastomas: pre-operative versus post-operative/pre-radiotherapy MRI. *Br J Radiol*, 2011, 84(999):271-278.
- [9] Pantelis E, Papadakis N, Verigos K, et al. Integration of functional MRI and white matter tractography in stereotactic radiosurgery clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(1): 257-267.
- [10] Jonsson JH, Karlsson MG, Karlsson M, et al. Treatment planning using MRI data: an analysis of the dose calculation accuracy for different treatment regions. *Radiat Oncol*, 2010, 5: 62.
- [11] Prabhakar R, Julka PK, Ganesh T, et al. Feasibility of using MRI alone for 3D radiation treatment planning in brain tumors. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37(6): 405-411.
- [12] 孟庆勇, 余永强. 放射性脑损伤的 MRI 研究进展. *国际医学放射学杂志*, 2008, 31(5):341-344.
- [13] Bobek-Billewicz B, Stasik-Pres G, Majchrzak H, et al. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using perfusion, diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *Folia Neuropathol*, 2010, 48(2): 81-92.
- [14] Pra t R, Galeano I, Lucas A, et al. Relative value of magnetic resonance spectroscopy, magnetic resonance perfusion, and 2-(¹⁸F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for detection of recurrence or grade increase in gliomas. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(1): 50-53.
- [15] Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*, 2010, 99(1): 81-88.
- [16] Zeng QS, Li CF, Zhang K, et al. Multivoxel 3D proton MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma from radiation injury. *J Neurooncol*, 2007, 84(1): 63-69.
- [17] Sundgren PC. MR spectroscopy in radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(8):1469-1476.