

典型与不典型原发中枢淋巴瘤的 MRI 及 ¹H-MRS 特征研究

鲁珊珊¹, Kim Sang Joon², 张玲¹, 施海彬¹, 洪汛宁¹

(¹南京医科大学第一附属医院放射科, 江苏 南京 210029; ²Department of Radiology, Research Institute of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea)

[摘要] 目的:探讨典型与不典型原发中枢淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)的 MRI 及 ¹H-MRS 特征。方法:回顾性分析 48 例经病理证实的 PCNSL 常规 MRI 及 ¹H-MRS 资料,定性分析典型与不典型 PCNSL 的常规 MRI 特征,定量分析胆碱(Cho)/肌酸(Cr)、Cho/N-乙酰天门冬氨酸(NAA)值及脂质-乳酸峰(lip-lac)等级,并将两者进行对比。结果:典型 PCNSL 27 例,呈等或稍低信号,增强后呈显著均匀结节样强化;不典型 PCNSL 21 例,信号混杂,出现坏死(9 例)、出血(6 例),增强后 7 例呈环形强化,11 例呈斑片样强化,2 例呈线样强化,1 例无强化。典型与不典型 PCNSL 的 ¹H-MRS 均可见 Cho 峰升高、NAA 峰降低、不同等级的 lip-lac 峰。但典型 PCNSL 的 Cho/Cr 值较不典型 PCNSL 高 ($P=0.02$); 高耸的 5 级 lip-lac 峰是 PCNSL 的特征性表现。结论:典型与不典型 PCNSL 的 MRI 及 ¹H-MRS 有一定特征,两者结合对 PCNSL 的诊断具有重要价值。

[关键词] 磁共振波谱;磁共振成像;中枢神经系统淋巴瘤

[中图分类号] R733.4

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)10-1229-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20161017

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)约占所有原发颅内肿瘤的 1%~6%^[1],近年来,其发病率呈上升趋势。与其他颅内原发性肿瘤不同,PCNSL 的治疗以化疗或放化疗结合为主,手术并不能改善预后^[2]。由于 PCNSL 临床表现、实验室检查无特异性,目前 MRI 为鉴别诊断的重要手段。但随着获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和接受免疫抑制治疗患者的增多,不典型 PCNSL 呈现增多趋势^[3]。本文收集经病理或穿刺活检证实的 48 例 PCNSL,对比分析典型及不典型 PCNSL 常规 MRI 及 ¹H-MRS 特点,旨在提高本病诊断的准确率,对临床治疗方案的选择提供更多帮助。

1 对象和方法

1.1 对象

收集南京医科大学第一附属医院及首尔峨山医院(Asan Medical Center)2008 年 6 月至 2015 年 3 月经病理证实的原发性中枢神经系统淋巴瘤 48 例。入组标准如下:①经手术或活检后病理证实的原发中枢淋巴瘤,排除身体其他部位的淋巴瘤;②MRI 检查前,患者未接受过放疗、化疗、激素及任何手术治疗;③常规 MRI 及 ¹H-MRS 图像完整,且图像质量佳。¹H-MRS 质量不满意(基线噪声大、感兴趣区的选取包含了过多正常脑组织)的 PCNSL 被排除。

1.2 方法

1.2.1 MRI 和 ¹H-MRS 检查

采用 3.0 T MRI(Achieva; Philips Healthcare, the Netherlands 及 Magnetom Trio, Siemens Medical Systems, 德国),8 通道头颅线圈。常规 MRI 采用快速自旋回波 T1WI、T2WI 平扫,FLAIR 及 T1WI 增强序列扫描。所有 PCNSL 患者均行单体素 ¹H-MRS 扫描。¹H-MRS 采用点分辨波谱(point-resolved spectroscopy, PRESS)序列,其中 Philips MR 检查参数如下:TR:2 000 ms;TE:144 ms;激励次数 128 次;Siemens MR 检查参数如下:TR:2 000 ms;TE:135 ms;激励次数 128 次。

感兴趣区(ROI)选取参考 T2WI、FLAIR 及增强 T1WI 上 PCNSL 病变区,避开脑室、脑池、出血及大血管,使用合适大小 ROI,避免包含较多的正常脑组织。ROI 的平均体积为 5 mm³(范围:3~8 mm³),通过 Philips 及 Siemens 的后处理工作站得到 ¹H-MRS 谱线。

1.2.2 常规 MRI 及 ¹H-MRS 的分析处理

常规 MRI 特点从如下几方面进行定性及定量分析:病灶位置、数目、T1WI 及 T2WI 信号特点、强化方式、是否有出血及坏死。依据强化方式,将 PCNSL 分为典型组及不典型组。典型 PCNSL 表现为均匀明显的结节状强化,将各种不均匀性强化(如斑

片样浸润型强化、线样强化、环形强化,甚至无强化)或合并出血坏死的 PCNSL 归为不典型 PCNSL 组。

分析的 ¹H-MRS 代谢物及其化学位移分别为:胆碱(Cho:3.22 ppm),肌酸(Cr:3.02 ppm),N-乙酰天门冬氨酸(NAA:2.02 ppm),脂质(lipid:0.8~1.3 ppm),乳酸(lactate:1.33 ppm)。在中等 TE 时间 ¹H-MRS 中,乳酸峰(lac 峰)可表现为倒置的双峰。但由于 J 偶联效应,lac 峰信号可丢失,且当脂峰(lip 峰)同时出现时,两者的峰会因为重叠而无法在单 TE 时间的 ¹H-MRS 中准确区分。因此在本研究中,lip 峰及 lac 峰不作区分,统一记录为 lip-lac 峰。

对 Cho、Cr 及 NAA 的定量研究采用 Cho/Cr 值、Cho/NAA 值。对 lip-lac 峰采用分级法进行半定量分析,通过 lip-lac 峰高度与同一波谱中 Cr 峰高度的比较,将 lip-lac 峰分为 5 级:①未见明确的 lip-lac 峰;②单向 lip-lac 峰(向上或向下),高度明显小于 Cr 峰;③双向 lip-lac 峰,高度均小于 Cr 峰;④任一方向 lip-lac 峰,高度为 Cr 峰的 1~3 倍;⑤任一方向 lip-lac 峰,高度>Cr 峰的 3 倍。对常规 MRI 的分析及 lip-lac 峰的分级由两位放射科医师分别进行,意见不统一时,通过与上级医生讨论取得一致结果。

1.3 统计学方法

采用 Kappa 检验评判两位医生对 lip-lac 峰分级结果的一致性。采用 *t* 检验分别比较典型与不典型 PCNSL 的 Cho/Cr 值及 Cho/NAA 值之间的差异;采用 Mann-Whitney *U* 检验对典型与不典型 PCNSL 的 lip-lac 峰等级进行比较。所有统计分析均采用 SPSS 软件,*P* ≤ 0.05 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现与病理

48 例 PCNSL 中,男 32 例,女 16 例,年龄 19~76 岁,平均年龄为(56.5 ± 10.5)岁。46 例(95.8%)最终病理诊断为弥漫大 B 细胞淋巴瘤,另外 2 例为伴有不典型大细胞的恶性淋巴瘤。患者临床表现主要为头痛、头晕、恶心呕吐、行走不稳、肢体乏力等。此外,48 例 PCNSL 中,确诊 AIDS 的患者 1 例,EB 病毒检测阳性的患者 6 例。

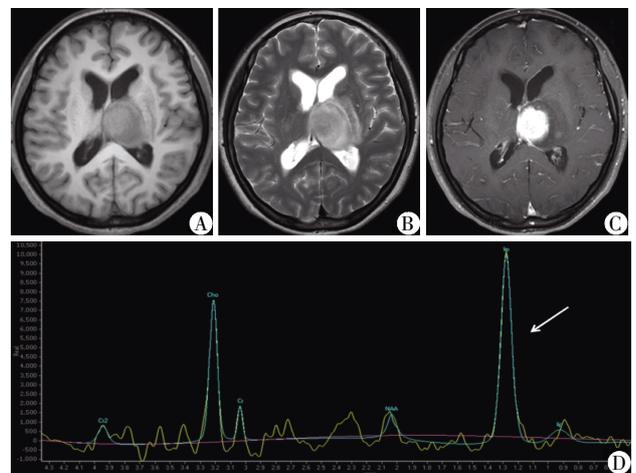
2.2 典型与不典型 PCNSL 的常规 MRI 特点

48 例 PCNSL 中呈均匀结节样强化的典型 PCNSL 为 27 例,其中单发 20 例,多发 7 例,位于幕上者 24 例(均位于深部脑实质内),幕下 3 例,均位于小脑半球。病变在 T1WI 及 T2WI 上呈等或稍低信号,边界清晰,周围伴有轻中度水肿(图 1A~C)。不

典型 PCNSL 21 例,单发病变 9 例,多发 12 例,幕上 15 例,幕下 6 例,T1WI 及 T2WI 信号混杂,伴有出血 6 例,坏死 9 例。增强后呈不均匀强化(图 2A~C),包括环形强化 7 例,斑片样浸润型强化 11 例,线样强化 2 例,无强化 1 例。6 例 EB 病毒阳性的 PCNSL 及 1 例 AIDS 病患者的 PCNSL 均表现出不同程度的坏死,呈环形强化。

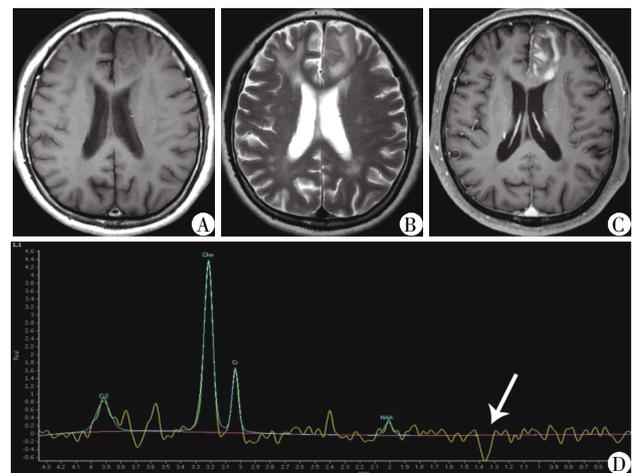
2.3 典型与不典型 PCNSL 的 ¹H-MRS 特点

典型与不典型 PCNSL 均可见 Cho 峰升高、Cr 峰降低,NAA 峰降低,Cho/Cr 值及 Cho/NAA 值升高(图 1D、2D),其中典型 PCNSL Cho/Cr 及 Cho/



42 岁男性,左侧基底节区典型淋巴瘤,T1WI 及 T2WI 均呈等信号(A、B),周围轻度水肿,增强后呈显著的均匀结节样强化(C)。¹H-MRS 示 Cho 峰显著升高,Cr 及 NAA 峰显著减低,Cho/Cr 比值为 6.47,Cho/NAA 比值 3.57,可见高耸的 5 级 lip-lac 峰(D,白箭)。

图 1 典型淋巴瘤的常规 MRI 及 ¹H-MRS 表现

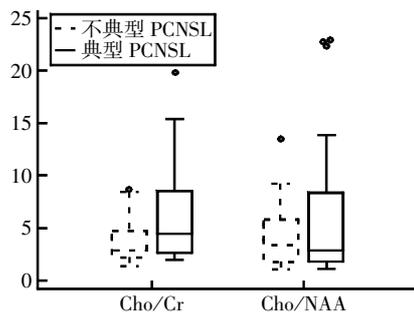


46 岁男性,左侧额叶不典型淋巴瘤。病变位置较表浅,T1WI 呈混杂等信号(A),T2WI 周缘呈等信号,内部高信号提示坏死,双侧额叶均可见水肿改变(B)。增强后病变呈不均匀斑片样强化,坏死区无强化(C)。¹H-MRS 示 Cho 峰升高,Cr 及 NAA 峰减低,Cho/Cr 比值为 4.35,Cho/NAA 比值 5.87,可见单向 2 级 lip-lac 峰(D,白箭)。

图 2 不典型淋巴瘤的常规 MRI 及 ¹H-MRS 表现

NAA 的均值分别为 6.39 ± 4.72 及 6.23 ± 6.82 , 不典型 PCNSL Cho/Cr 及 Cho/NAA 均值分别为 3.88 ± 2.27 及 4.33 ± 3.16 。典型 PCNSL 的 Cho/Cr 值高于不典型 PCNSL, 且差异有统计学意义 ($t=2.426, P=0.02$, 图 3)。

两位放射科医师对 lip-lac 峰等级评判的一致性较好 (Kappa 值 = 0.87)。lip-lac 峰在 25/27 例 (92.6%) 的典型 PCNSL 及 19/21 例 (90.5%) 的不典型 PCNSL 中出现。高耸的 5 级 lip-lac 峰 10 例



典型 PCNSL 的 Cho/Cr 值较不典型 PCNSL 明显增高 ($P=0.02$), 而两者间 Cho/NAA 值无明显统计学差异 (圆圈代表离散值, 极高的 Cho/Cr 值及 Cho/NAA 值多见于典型 PCNSL 中)。

图 3 典型与不典型原发中枢淋巴瘤 Cho/Cr 及 Cho/NAA 值 Box-plot 图

表 1 典型与不典型原发中枢淋巴瘤的 lip-lac 峰等级比较

[n(%)]

	lip-lac 峰等级				
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
典型 PCNSL (n=27)	2(7.4)	3(11.1)	7(25.9)	7(25.9)	8(29.6)
不典型 PCNSL (n=21)	2(9.5)	7(33.3)	4(19.0)	6(28.6)	2(9.5)

$Z=-1.791, P=0.073$ 。

管呈袖套样浸润型生长, 血管内皮细胞受损, 血脑屏障破坏显著, 进而造影剂漏出所致, 而 PCNSL 本身的肿瘤血管并不丰富^[3-5]。

本组不典型 PCNSL 主要表现为斑片样浸润型强化、环形强化、线样强化, 甚至 1 例无明显强化。据 Lee 等^[6]报道, EB 病毒阳性的 PCNSL 出现坏死及出血的比率很高, 分别为 90% 及 70%, 因此常常表现为不典型强化方式。本组病例中 EB 病毒阳性 PCNSL 及 AIDS 患者的 PCNSL 表现出不同程度的坏死、出血及不典型环形强化, 同既往报道一致。沿髓小静脉呈线样强化的 PCNSL 在既往报道中被称为血管中心型淋巴瘤, 此种强化方式罕见。有作者推测, 线样强化的病理基础可能是淋巴瘤样肉芽肿, 提示淋巴瘤细胞的血管周围浸润及髓小静脉壁受累^[7]。本组病例中出现 1 例完全无强化的 PCNSL。Sugie 等^[8]曾对强化不均匀的 PCNSL 进行尸检, 他们发现明显强化区淋巴瘤细胞富集, 而无强

(20.8%), 其中典型 PCNSL 中 8 例, 不典型 PCNSL 中 2 例。典型 PCNSL 出现 3 级以上 lip-lac 峰的比例较不典型 PCNSL 高, 但两者间差异无明显统计学意义 ($Z=-1.791, P=0.073$)。典型与不典型 PCNSL 不同等级 lip-lac 峰的比例见表 1。本组中 1 例无强化 PCNSL 的 ¹H-MRS 无特异性, 表现为 Cho 轻度升高, NAA 轻度下降, lip-lac 峰未见 (1 级)。

3 讨论

3.1 原发中枢淋巴瘤的 MRI 特点及病理基础

PCNSL 为较罕见的原发中枢神经系统恶性肿瘤, 多位于幕上深部脑实质内, 位于皮质或皮髓交界区的比较少见。随着免疫抑制剂的大量使用, AIDS 病发病率升高, 使免疫缺陷患者 PCNSL 有所增加, 且其 MRI 表现往往不典型, 给准确诊断带来很大困难。

典型的 PCNSL 多表现为略低信号或等信号, DWI 成像为高信号, 这与淋巴瘤细胞丰富、排列紧密, 细胞外间隙小, 细胞核浆比大相关。增强后典型的 PCNSL 表现为明显均匀的强化, 坏死出血罕见。这种明显的强化被认为是由于淋巴瘤细胞围绕血

化区淋巴瘤细胞疏松, 血脑屏障的通透性仅轻度增加, 出现血管源性水肿, 但并未造成严重的血脑屏障破坏, 因此强化不明显。

3.2 原发中枢淋巴瘤的 ¹H-MRS 特点及机制

¹H-MRS 可无创性检测脑内代谢物含量的变化。本组研究示典型与不典型 PCNSL 的 Cho 峰均出现升高, NAA 峰减低, 且伴有不同级别的 lip-lac 峰。Cho 主要分布在细胞膜磷脂中, 反映细胞膜合成降解情况以及细胞密度。PCNSL 中 Cho 峰升高反映细胞膜转换加速, 肿瘤细胞密度高以及活跃的核分裂^[9]。NAA 主要分布于成熟神经元细胞内, 其含量高低与神经元及轴突数量相关。NAA 的降低反映神经元破坏、密度减低, 轴突的损伤及早期退变等。典型 PCNSL 的 Cho/Cr 值较不典型 PCNSL 高, 这可能与典型淋巴瘤中肿瘤细胞更密实, 膜磷脂转换增加更显著相关。在既往 PCNSL 的 ¹H-MRS 研究中, 高耸的 lip 峰被认为是淋巴瘤较为特征性的改变^[1,10]。为方

便临床应用,本研究将 lip-lac 峰分为 5 级,我们发现 lip-lac 峰在 PCNSL 中出现比例很高 (92.6%),5 级 lip-lac 峰在典型与不典型 PCNSL 中均可出现,是 PCNSL 的特征性表现,这与既往的报道一致。lip 峰的来源尚不清晰,目前被认为与坏死或细胞膜降解相关。本组伴有坏死的不典型 PCNSL 多出现较高等级(>3 级) lip-lac 峰,然而一些出现 5 级 lip-lac 峰的典型 PCNSL 内并无坏死,有学者认为这种极高的 lip 峰可能是由于肿瘤细胞膜对脂质转运增加,以及肿瘤内大量巨噬细胞吞噬游离脂肪酸所致^[9]。lac 峰与无氧酵解相关,在坏死、炎症、脱髓鞘、线粒体功能障碍时均可出现,一般肿瘤细胞的氧需求量增加,常处于乏氧状态,因此可出现 lac 峰。lip 与 lac 峰的病理机制复杂,本组中典型与不典型 PCNSL 的 lip-lac 峰等级未见明显差异。

3.3 原发中枢淋巴瘤的鉴别诊断

PCNSL 常常需要与其他脑肿瘤进行鉴别,主要包括:①高级别胶质瘤:坏死及出血常见,增强后多呈不规则花环样强化,水肿明显。典型 PCNSL 无坏死出血、均匀强化,¹H-MRS 上高耸的 5 级 lip-lac 峰为典型特点,不难与高级别胶质瘤鉴别。然而不典型 PCNSL 有时鉴别诊断难度较大。既往报道中认为 Cho/Cr、NAA/Cr 值及 lip-lac 峰在 PCNSL 中高于高级别胶质瘤,可能作为鉴别点^[11]。多模态 MRI(¹H-MRS、弥散成像、灌注成像、磁敏感加权成像等)的综合应用,对提高不典型 PCNSL 诊断的准确性有更大帮助^[12]。②脑转移瘤:多位于灰白质交界处,与淋巴瘤相比,位置较为表浅,多发常见,病灶小但水肿可显著,增强多不均匀强化,结合临床病史可资鉴别。③肿瘤样脱髓鞘:肿瘤样脱髓鞘有时可出现类似 PCNSL 的均匀显著结节样或斑片状强化,然而 PCNSL 的 Cho/Cr 及 Cho/NAA 值较肿瘤样脱髓鞘更高,同时 lip-lac 峰也更高,可以帮助两者间的鉴别^[10]。

综上所述,典型 PCNSL 表现为脑实质深部均匀显著强化的结节,不典型 PCNSL 可出现斑片样、环形、线样强化甚至无强化,与免疫缺陷可能相关。典型与不典型 PCNSL 的 ¹H-MRS 均可表现为 Cho 峰升高、NAA 峰降低及不同等级的 lip-lac 峰,但典型 PCNSL 的 Cho/Cr 值较不典型 PCNSL 更高。高耸的 5 级 lip-lac 峰是 PCNSL 的特征性表现。

[参考文献]

[1] Küker W, Nägele T, Korfel A, et al. Primary central ner-

vous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients [J]. *J Neurooncol*, 2005, 72(2): 169-177

- [2] Erdag N, Bhorade RM, Alberico RA, et al. Primary lymphoma of the central nervous system: typical and atypical CT and MR imaging appearances [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 176(5): 1319-1326
- [3] Haldorsen IS, Kråkenes J, Krossnes BK, et al. CT and MR imaging features of primary central nervous system lymphoma in Norway, 1989-2003 [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(4): 744-751
- [4] Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(6): 984-992
- [5] Tang YZ, Booth TC, Bhogal P, et al. Imaging of primary central nervous system lymphoma [J]. *Clin Radiol*, 2011, 66(8): 768-777
- [6] Lee HY, Kim HS, Park JW, et al. Atypical imaging features of Epstein-Barr virus-positive primary central nervous system lymphomas in patients without AIDS [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(8): 1562-1567
- [7] Ichikawa Y, Maeda M, Ishida M, et al. Unusual MRI findings in primary central nervous system lymphoma presenting diffuse linear enhancements located in the perivascular space [J]. *J Neurol*, 2006, 253(8): 1094-1096
- [8] Sugie M, Ishihara K, Kato H, et al. Primary central nervous system lymphoma initially mimicking lymphomatosis cerebri: an autopsy case report [J]. *Neuropathology*, 2009, 29(6): 704-707
- [9] Raizer JJ, Koutcher JA, Abrey LE, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma [J]. *J Neurooncol*, 2005, 71(2): 173-180
- [10] Lu SS, Kim SJ, Kim HS, et al. Utility of proton MR spectroscopy for differentiating typical and atypical primary central nervous system lymphomas from tumefactive demyelinating lesions [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(2): 270-277
- [11] 黄日升, 曹代荣, 邢振, 等. ¹H-MRS 在原发性中枢神经系统淋巴瘤与高级别胶质瘤鉴别诊断中的价值 [J]. *临床放射学杂志*, 2015, 34(4): 527-531
- [12] 王敏, 王德杭, 洪讯宁, 等. MR 动脉自旋标记与动态磁敏感对比增强灌注技术在脑胶质瘤术前评估中的对照研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2011, 31(9): 1332-1336

[收稿日期] 2016-06-15