

论 著

DSC-MR预测WHO II级胶质瘤IDH1基因型的价值研究

孙林林 黄 敏 汪秀玲*

徐州医科大学附属医院影像科
(江苏 徐州 221000)

【摘要】目的 探讨术前动态磁敏感对比增强磁共振成像(DSC-MR)预测WHO II级胶质瘤IDH1的基因状态。**方法** 收集经病理证实的25例II级胶质瘤患者的临床、影像资料,所有患者术前均行常规MRI平扫、增强及DSC-MRI检查,测量并计算肿瘤实质区的 $rCBV_{max}$ 与 $rCBF_{max}$ 。按照分子病理结果分为IDH1突变组(14例)和IDH1野生组(11例)。采用独立样本t检验分析两组参数是否存在统计学差异,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各参数的诊断价值。**结果** IDH1野生组肿瘤实质区 $rCBV_{max}$ 、 $rCBF_{max}$ 均高于IDH1突变组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。根据ROC曲线分析,肿瘤实质区 $rCBV_{max}$ 、 $rCBF_{max}$ 值曲线下面积分别为0.886、0.756。当 $rCBV_{max}$ 阈值取2.690时,灵敏度为92.9%、特异度为72.7%;当 $rCBF_{max}$ 阈值取2.416时,灵敏度为85.7%、特异度为72.7%。**结论** DSC-MRI检查有助于术前无创性预测II级胶质瘤IDH1基因突变状态,且 $rCBV_{max}$ 值的敏感度较高。

【关键词】 神经胶质瘤; IDH1基因状态;
动态磁敏感增强; 基因型

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.04.004

The Value of DSC-MR in Predicting IDH1 Gene Status of WHO Grade II Gliomas

SUN Lin-lin, HUANG Min, WANG Xiu-ling*

Department of Imaging, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of presurgical dynamic susceptibility contrast-enhanced MR (DSC-MR) in predicting IDH1 gene status of WHO grade II gliomas. **Methods** Clinical and imaging data of twenty-five individuals with pathologically confirmed WHO grade II gliomas were collected. All individuals underwent routine MRI, enhanced MRI and DSC-MRI before surgery, calculating parameters: maximum relative cerebral blood volume($rCBV_{max}$) and maximum relative cerebral blood flow($rCBF_{max}$). According to the results of molecular pathology, the patients were divided into two groups, IDH1 mutation group (14 cases) and IDH1 wild group (11 cases). The independent sample t-test was used to compare the differences between the two groups. The ROC curve was used to analyse the diagnostic value of each parameter. **Results** The $rCBV_{max}$ and $rCBF_{max}$ were significantly higher in IDH1 wild-typed grade II gliomas than in IDH1 mutation group ($P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of $rCBV_{max}$ and $rCBF_{max}$ in predicting IDH1 gene mutation was 0.886 and 0.756, respectively. The threshold value of 2.690 for $rCBV_{max}$ in the prediction of IDH1 mutation provided a sensitivity, specificity of 92.9%, 72.7%. The threshold value of 2.416 for $rCBF_{max}$ in the prediction of IDH1 mutation provided a sensitivity, specificity of 85.7%, 72.7%. **Conclusion** Presurgical DSC-MRI provides a new imaging method for the noninvasive evaluation of the IDH1 status in WHO grade II gliomas, and the sensitivity of the $rCBV_{max}$ was higher.

Keywords: Gliomas; IDH1 Mutation Status; Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced; Genotype

脑胶质瘤起源于神经上皮组织,是最常见的原发性中枢神经系统肿瘤。2007年版WHO中枢神经系统肿瘤分类将其分为I~IV级^[1],其中I~II级为低级别,III~IV级为高级别。然而,临床上组织病理类型相同的胶质瘤患者的预后也不尽相同。2016年版WHO中枢神经系统肿瘤分类^[2]又纳入了一些与治疗 and 预后相关的基因表型,如IDH基因突变、染色体1p/19q缺失等。既往研究表明,IDH1突变型胶质瘤预后要好于同级别野生型胶质瘤^[3-4]。因此术前无创性地预测IDH1基因型具有重要的临床意义。

动态磁敏感对比增强磁共振成像(dynamic susceptibility contrast-enhanced MR, DSC-MR)是目前临床上应用最广泛的磁共振灌注加权技术,通过测量并计算出感兴趣区的相对脑血容量(relative cerebral blood volume, rCBV)、相对脑血流量(relative cerebral blood flow, rCBF)等参数,无创性地评价肿瘤内的血流灌注及新生血管生成情况,间接反映肿瘤的恶性程度^[5]。本文主要通过回顾性研究WHO II级胶质瘤IDH1突变型与IDH1野生型肿瘤实质部分 $rCBV_{max}$ 、 $rCBF_{max}$ 值的差异,以期术前评估胶质瘤提供更客观的影像学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析我院2018年1月至2020年5月经手术病理证实的25例WHO II级脑胶质瘤。依据分子病理结果分为IDH1突变组和IDH1野生组。IDH1突变组:14例中男7例,女7例,年龄37~63岁,中位年龄为45岁。IDH1野生组:11例中男7例,女4例,年龄37~68岁,中位年龄为49岁。

纳入标准:患者于我院行脑肿瘤切除术,术后病理证实为原发性II级胶质瘤,均采用免疫组化方法检测IDH1基因突变状态;具备完整的影像学资料,所有患者术前均行常规MRI平扫、增强及DSC-MRI检查;所有患者术前、检查前未接受任何药物、放疗、化疗等干预措施。

【第一作者】孙林林,女,住院医师,主要研究方向:中枢神经系统影像诊断和研究工作。E-mail: 937873735@qq.com

【通讯作者】汪秀玲,女,主任医师、副教授,主要研究方向:影像诊断的临床教学与科研。E-mail: xuzhouwangxl@hotmail.com

1.2 检查设备及方法 采用Discovery 750W, GE Healthcare 3.0T磁共振成像系统,使用十六通道头部线圈。MRI造影剂:钆喷替酸葡甲胺注射液(Gd-DPTA)。常规MRI扫描序列包括轴位T₁WI、T₂WI、T₂-FLAIR、DWI及矢状位T₁WI。增强序列包括T₁WI轴位、矢状位、冠状位。(1)常规MR扫描参数:T₁WI(TR 2952ms, TE 24ms, 层厚6mm), T₂WI(TR 4733ms, TE 100ms, 层厚6mm), FLAIR(TR 9000ms, TE 95ms, 层厚6mm), DWI(TR 4880ms, 层厚6mm)。(2)DSC-MRI序列:采用梯度回波-平面回波成像序列(GRE-EPI),共扫描20层,每层面40个时相,TR 1800ms, TE 30ms, 层厚5mm, FOV 240×240mm, 矩阵128×128, 应用造影剂Gd-DPTA, 速率3mL/s, 剂量 0.2mmol/kg。(3)DSC-MRI结束后,采用GRE序列行增强扫描,参数同平扫序列。

1.3 图像后处理及分析 将DSC原始图像传送至GE ADW 4.6后处理工作站。使用 Functool软件对灌注原始图像进行后处理,完成T₁WI增强与灌注图像之间的自动融合,获得相应CBV图及CBF图。

根据彩色CBV图上颜色的差异判断肿瘤实质部分CBV值最大区域,然后在CBV值最大区域用手绘法放置感兴趣区(region of interest, ROI), ROI设置为20~35mm²,在不同层面测量3次,取最大值,测出肿瘤实质区最大CBV值,注意测量时避开坏死、囊变、出血、钙化等区域;将ROI置于对侧同层面正常脑白质区,测量3次,取平均值;肿瘤实质区最大CBV值/对侧相应脑白质区CBV的平均值即获得肿瘤实质区的rCBV最大值(rCBV_{max})。

通过与CBV图相比,将CBV图所选取的ROI复制至CBF图,类比于CBV图方式来获得肿瘤实质区的rCBF最大值(rCBF_{max})。

1.4 免疫组化检查 所有患者肿瘤切除术后,病变组织标本立即送至我院病理科制作病理切片,常规病理诊断确诊为脑胶质瘤后对IDH1基因突变状态进行检测。通过细胞核与细胞质的染色程度判断阳性细胞,细胞不染色为IDH1野生型, IDH1若

发生突变则以细胞质染色呈黄褐色为主,明显高于背景色的即IDH1突变型。

1.5 统计学方法 运用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。计量资料的结果用($\bar{x} \pm s$)表示。首先用单样本K-S检验判断数据是否符合正态性,若符合则采用独立样本t检验分析两组参数的差异是否有统计学意义,不符合则采用Mann-Whitney U检验。对于有统计学意义的参数绘制ROC曲线判断其效能。其中P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料比较 IDH1野生组患者平均年龄(50.64±9.31)岁, IDH1突变组患者平均年龄(46.21±8.26)岁,两组年龄差异无统计学意义(P=0.183)。

2.2 DSC-MRI参数的比较 IDH1野生组肿瘤实质区rCBV_{max}、rCBF_{max}均高于IDH1突变组,两组之间差异均具有统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 WHO II级胶质瘤IDH1突变组与IDH1野生组DSC-MRI参数比较

参数	IDH1突变组	IDH1野生组	t	P
rCBV _{max}	1.91±0.67	3.07±0.62	-4.438	<0.001
rCBF _{max}	1.95±0.89	2.74±0.64	-2.474	0.021

在ROC曲线中:肿瘤实质区rCBV_{max}值ROC曲线下面积0.886,当阈值取2.690时,灵敏度为92.9%、特异度为72.7%;肿瘤实质区rCBF_{max}值ROC曲线下面积0.756,当阈值取2.416时,灵敏度为85.7%、特异度为72.7%(图1、表2)。

表2 DSC-MRI参数预测II级胶质瘤IDH1基因突变的效能

参数	AUC	阈值	敏感度(%)	特异度(%)
rCBV _{max}	0.886	2.690	92.9	72.7
rCBF _{max}	0.756	2.416	85.7	72.7

2.3 影像学表现 两组患者影像学表现见图2~图3。

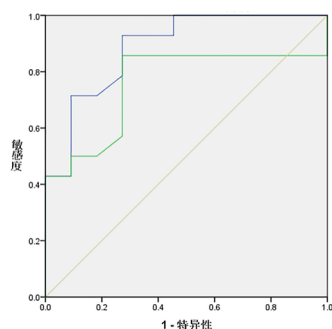
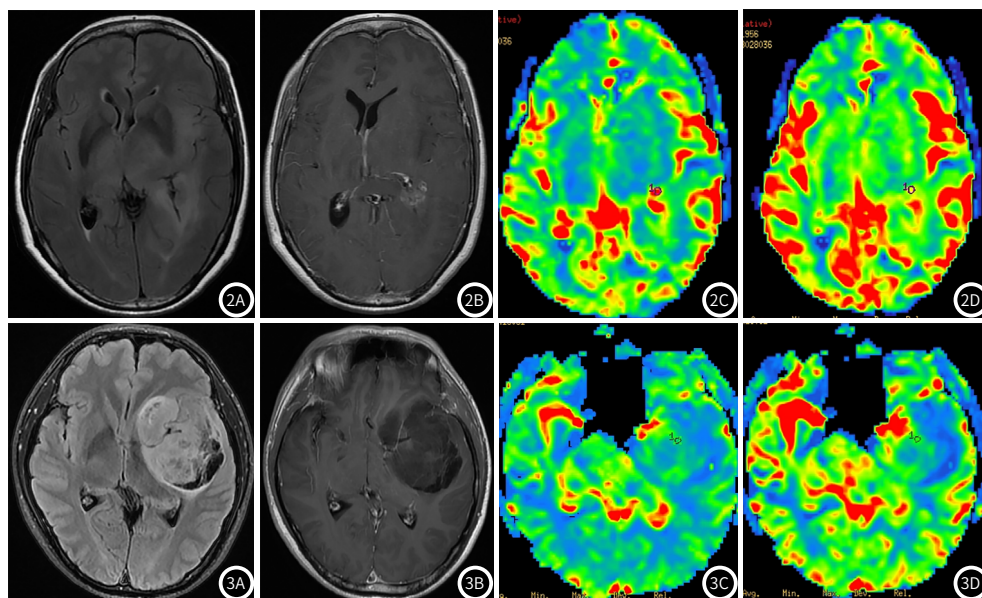


图1 示DSC-MRI参数预测II级胶质瘤IDH1突变状态ROC曲线。图2 女, 63岁, 左侧侧脑室后角旁胶质瘤, WHO II级, IDH1(-)。图2A为轴位T₂WI-FLAIR示左侧侧脑室后角旁斑片状高信号影; 图2B为轴位T₂WI增强示病灶内可见明显强化; 图2C为CBV伪彩图中ROI测量示意图; 图2D为CBF伪彩图中ROI测量示意图。图3 男, 36岁, 左侧岛叶胶质瘤, WHO II级, IDH1(+)。图3A为轴位T₂WI-FLAIR示左侧岛叶片状高信号影; 图3B为轴位T₂WI增强示病灶内可见线状强化; 图3C为CBV伪彩图中ROI测量示意图; 图3D为CBF伪彩图中ROI测量示意图。



3 讨论

本研究中Ⅱ级胶质瘤IDH1基因突变率为56%，与Wang等^[6]报道的Ⅱ级胶质瘤突变率54.6%基本相符，证实IDH1基因突变在WHOⅡ级胶质瘤中较为普遍。既往研究发现IDH1突变的平均年龄较野生型小，但本研究中两组间年龄差异无统计学意义，考虑是由于所选样本量较少。

胶质瘤的IDH1基因分型是影响患者预后的重要因素^[7-9]。目前关于胶质瘤IDH1分型的检测主要依靠获取组织标本，属于有创性的检查，近年来随着功能磁共振的发展，越来越多学者倾向于通过MRI新技术无创性的检测活体组织IDH1突变状态。DSC-MRI是一种反映活体组织微血管分布和血流灌注情况的功能成像，可以量化肿瘤的血管化程度。虽然国内外很多研究表明常规增强MRI特征与IDH1基因型相关^[10-11]，但是对于常规增强MRI特征的诊断易受观察者经验、主观性等的影 响，量化比较困难，且增强图像主要反映的是血脑屏障受破坏的区域，并不是血管生成的区域。而DSC-MRI的参数所反映的是肿瘤内血管生成的区域和其内血流动力学的变化，目前常用的灌注参数有rCBV、rCBF，这些参数排除了个体的差异和性别等的影响，可以更客观地反映局部组织血流动力学变化，所以本研究中主要选择了参数rCBV_{max}、rCBF_{max}值进行探究。

本研究结果显示，WHOⅡ级胶质瘤IDH1野生组的rCBV_{max}明显高于IDH1突变组，分析原因可能是由于IDH1突变导致HIF-1 α 信号通路异常，HIF-1 α 及其下游调控因子如血管内皮生长因子A、血小板衍生生长因子A等含量降低，导致胶质瘤的血管生成或血管增生的速度相对较慢，表现为灌注的减低。Xing等^[12]对42例Ⅱ~Ⅲ级星形细胞瘤研究发现IDH1突变型rCBV_{max}明显低于IDH1野生型，这与本研究结果基本相符。Tan等^[13]对91例星形细胞瘤患者的研究显示，当rCBV阈值分别取2.20、3.14、5.63时，WHOⅡ级、Ⅲ级、Ⅳ级星形细胞瘤IDH1突变型和IDH1野生型的差异均有统计学意义，且进一步发现在不同级别的胶质瘤中，IDH1野生型组都显示出更高的rCBV值。

本研究发现rCBF_{max}值在Ⅱ级胶质瘤IDH1野生型和突变型的差异也具有统计学意义($P<0.05$)。关于rCBF_{max}在判断IDH1基因型的价值研究相对较少，推测其原因可能是由于DSC-MRI成像技术本身对于rCBF_{max}计算存在一定缺陷。本研究还发现相较于rCBF_{max}，rCBV_{max}具有较大的ROC曲线下面积，因此本研究认为rCBV_{max}是DSC-MRI判断Ⅱ级胶质瘤IDH1基因表型较好的指标，这与既往研究结果基本相符^[14]。rCBV_{max}是目前DSC-MRI众多参数中被报道最多的，除了本研究中所提到的预测胶质瘤分子标记物，其在判断胶质瘤术前分级^[15]、指导个体化治疗^[16]和评估患者预后^[17]等都有大量的相关研究。

本研究尚存在一些不足之处：本研究属于回顾性研究，病例的选择存在一定的偏倚；收集的病例数较少，且只纳入了WHOⅡ级胶质瘤，并未将其他级别胶质瘤纳入研究中，缺乏整体的认识；本研究采用手绘法勾画感兴趣区存在一定的误差。之后笔者将继续收集病例，并进一步研究胶质瘤的其他功能成像参数与IDH1基因型的关系。

综上所述，DSC-MRI参数rCBV_{max}、rCBF_{max}有助于判断Ⅱ级胶质瘤IDH1基因突变状态，且方法相对简便。通过功能MRI的影像学特征探究胶质瘤的分子标记物已成为影像基因组学新的研究热点，为指导临床制定个体化治疗方案及判断预后提供了一种无创可行的技术手段。

参考文献

- [1] Louis D N, Ohgaki H, Wiestler O D, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. Acta Neuropathol, 2007, 114(2): 97-109.
- [2] 王凯, 张殊, 施露, 等. 2016年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类概述[J]. 磁共振成像, 2016, 7(12): 881-896.
- [3] Smits M, van den Bent M J. Imaging correlates of adult glioma genotypes[J]. Radiology, 2017, 284(2): 316-331.
- [4] Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: Implications for classification of gliomas[J]. Acta Neuropathol, 2010, 120(6): 707-718.
- [5] Ma H, Wang Z, Xu K, et al. Three-dimensional arterial spin labeling imaging and dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging value in diagnosing glioma grade prior to surgery[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(6): 2691-2698.
- [6] 王川, 高峰, 董军, 等. 不同病理类型及分级胶质瘤细胞IDH1基因突变临床探究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(74): 14483-14484, 14486.
- [7] 李佳润, 杨柳, 郭庚. 胶质瘤异柠檬酸脱氢酶1突变的生物学机制和临床意义[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(11): 838-840.
- [8] 季玉陈, 湛允波, 刘献志, 等. IDH、TERT及1p/19q对间变性少突胶质瘤患者预后的影响[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(25): 1959-1962.
- [9] Zou P, Xu H, Chen P, et al. IDH1/IDH2 mutations define the prognosis and molecular profiles of patients with gliomas: A meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68782.
- [10] 梅东东, 罗燕, 彭全洲, 等. 脑胶质瘤MRI特征与IDH基因表型的相关性[J]. 中国医学影像学杂志, 2019, 27(9): 641-645, 648.
- [11] Waitkus M S, Diplas B H, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas[J]. Neuro Oncol, 2016, 18(1): 16-26.
- [12] Xing Z, Yang X, She D, et al. Noninvasive assessment of IDH mutational status in world health organization grade II and III astrocytomas using DWI and DSC-PWI combined with conventional MR imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2017, 38(6): 1138-1144.
- [13] Tan W, Xiong J, Huang W, et al. Noninvasively detecting isocitrate dehydrogenase 1 gene status in astrocytoma by dynamic susceptibility contrast MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(2): 492-499.
- [14] Sabha N, Konbblle C B, Maganti M, et al. Analysis of IDH mutation, 1p/19q deletion, and PNET loss delineates prognosis in clinical low-grade diffuse gliomas[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(7): 914-923.
- [15] Daboudi M, Papadaki E, Vakis A, et al. Brain SPECT and perfusion MRI: Do they provide complementary information about the tumour lesion and its grading[J]. Clin Radiol, 2019, 74(8): 652.
- [16] Kim H R, Kim S H, Lee J I, et al. Outcome of radiosurgery for recurrent malignant gliomas: Assessment of treatment response using relative cerebral blood volume[J]. J Neurooncol, 2015, 121(2): 311-318.
- [17] Çoban G, Mohan S, Kural F, et al. Prognostic value of dynamic susceptibility contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging in patients with glioblastomas[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2015, 36(7): 1247-1252.

(收稿日期: 2020-09-25)