

论 著

扩散加权成像评估低级别胶质瘤异柠檬酸脱氢酶-1基因表型的应用价值

王卫中² 周铭辉¹ 张芳芳^{2,*}

1.保定市儿童医院放射科(河北保定 071000)

2.保定市第一中心医院(河北保定 071000)

【摘要】目的 探讨扩散加权成像(DWI)的表现扩散系数评估低级别胶质瘤异柠檬酸脱氢酶-1(IDH-1)基因表型的价值。**方法** 本研究回顾性分析42例胶质瘤患者,所有病例均具有术前磁共振DWI图像和手术病理结果,通过IDH-1基因 R132H点突变的单克隆抗体结合实验检测胶质瘤IDH-1基因突变状态;采用Mann-Whitney U检验比较IDH-1基因野生型及突变型胶质瘤间表现扩散系数(ADC)的差异并进行受试者操作曲线(ROC)分析。**结果** 42例胶质瘤患者中IDH-1基因突变型30例(71.4%),野生型12例(28.6%)。肿瘤实性部分IDH-1基因突变型ADC值较野生型的ADC值高(1.133 ± 0.074 vs 1.040 ± 0.096 , 单位 $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, $P < 0.05$),以 $1.077 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 为截断值,曲线下面积为0.794,敏感性70%,特异性67%。而瘤周水肿IDH-1基因野生型的ADC值稍高于突变型的ADC值(1.194 ± 0.060 vs 1.146 ± 0.074 , 单位 $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, $P = 0.607$)。**结论** 扩散加权成像ADC值与低级别胶质瘤IDH-1基因表型有关,可作为术前评估低级别胶质瘤IDH-1基因表型的方法。

【关键词】 胶质瘤; 扩散加权成像; 表现扩散系数; 异柠檬酸脱氢酶

【中图分类号】 R651.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.12.066

Clinical Value of Diffusion Weighted Imaging in Evaluating IDH-1 Genotype in Low-grade Gliomas

WANG Wei-zhong², ZHOU Ming-hui¹, ZHANG Fang-fang^{2,*}.

Department of radiology, Baoding children's hospital, Baoding 71000, Hebei Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of diffusion-weighted imaging (DWI) in evaluating the isocitrate dehydrogenase-1 (IDH-1) genotype in low-grade gliomas. **Methods** Forty-two patients with low-grade gliomas were included in this retrospective study. DWI was scanned preoperatively and histopathological results were obtained by surgical resection. IDH-1 genotypes were evaluated by monoclonal antibody binding assay with R132H point mutation. Mann-Whitney U test was used to compare the differences of apparent diffusion coefficient (ADC) in low-grade gliomas with different IDH-1 genotypes. A receiver operator curve (ROC) analysis assessed the predictive potential of ADC for IDH-1 genotypes. **Results** Among the gliomas patients, there were 30 (71.4%) IDH-1 gene mutation and the rest 12 (28.6%) were IDH-1 gene wild type. For the solid part of tumor, the ADC value of IDH-1 mutation gliomas was higher than that of IDH-1 wild-type (1.133 ± 0.074 vs 1.040 ± 0.096 , unit $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, $P < 0.05$). When the cutoff value was $1.077 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, the area under the curve was 0.794, with a sensitivity of 70% and specificity of 67%. For the peritumoral edema, the ADC value of IDH-1 wild-type gliomas was slightly higher than that of IDH-1 mutation (1.194 ± 0.060 vs 1.146 ± 0.074 , unit $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, $P = 0.607$). **Conclusion** DWI, which mainly refers to ADC value, is associated with the IDH-1 genotype of low-grade gliomas, and can be used as a preoperative method to evaluate it.

Keywords: Glioma; Diffusion-weighted Imaging; Apparent Diffusion Coefficient; Isocitrate Dehydrogenase

脑胶质瘤是成人最常见的原发性神经系统肿瘤,根据WHO组织病理学分级 I ~ IV 级,级别越高,肿瘤的预后越差^[1]。然而近年来有学者发现部分低级别胶质瘤的预后非常差,并认为这与异柠檬酸脱氢酶-1(Isocitrate dehydrogenase-1, IDH-1)基因突变状态有关,缺少IDH-1基因突变的胶质瘤即使在组织病理学上被评为低级别(WHO I ~ II 级),其生物学行为却与胶质母细胞瘤相近^[2]。研究表明IDH-1基因与细胞的耐氧能力、新陈代谢、增殖、血管生成有关,发生突变时产生抑制肿瘤生长的效果^[3]。磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)能在体检测水分子的布朗运动,从而反映细胞密度、肿瘤新生血管等微观结构的差异,在肿瘤良恶性鉴别、放化疗效果监测有广泛的应用^[4-5]。目前, DWI在脑胶质瘤的应用研究集中在组织病理学分级预测^[6-7],而对 IDH-1 基因表型的研究甚少,本研究通过分析不同IDH-1基因表型胶质瘤之间表现扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)的差异及其截断值,为临床术前评估胶质瘤 IDH-1 基因表型提供无创性的方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本项回顾性研究经医院伦理委员会批准后进行。本研究收集自2015年1月至2019年12月期间诊治并行外科手术切除肿瘤取得病理结果的患者共48例。

研究组的病例符合以下纳入标准:根据WHO 2016 中枢神经系统肿瘤分级标准[8]确诊为组织病理学 I ~ II 级神经胶质瘤,免疫组化经IDH-1基因R132H位点单克隆抗体结合实验检测IDH-1表达,术前磁共振检查(含DWI)。有6例胶质瘤患者因以下情况而排除标准:伴有其他神经系统疾病如多发性硬化、原发性中枢神经系统血管炎等;磁共振检查前经过免疫或肿瘤特异性治疗;磁共振图像、组织病理学或免疫组化结果不齐全。最终共纳入42例胶质瘤患者,其中男19例,女23例;年龄28~64岁。

1.2 组织病理学诊断和IDH-1基因表型分型 在本院进行胶质瘤切除术并制作常规病理切片及HE染色,按照 2016版WHO 中枢神经系统肿瘤分级标准,低级别胶质瘤组(WHO I ~ II 级)将纳入研究。IDH-1基因分型则通过检测脑胶质瘤中IDH-1基因 R132H点突变的单克隆抗体结合实验及高分辨率溶解曲线技术将IDH-1表达阳性定为IDH-1基因突变型, IDH-1表达阴性定为IDH-1基因野生型。

1.3 磁共振图像采集及评估 本研究所有病例的磁共振图像采集均在西门子扫描仪(Siemens, Avanto, 1.5 T)上通过16通道相控阵头颅线圈完成,常规序列包括:非增强轴向T₁加权自旋回波成像、轴向T₂加权快速自旋回波成像和T₂液体反转恢复成像;经静脉以4mL/s的速率注射剂量为0.1mmol/kg的钆对比剂马根维显(Magnevist, Bayer Healthcare)后行增强轴向T₁加权成像、冠状面和矢状面重建的3D扰相稳态梯度回波成像。DWI在注射对比剂前采集, TR 4s~10s, TE 80ms~110ms, 扩散系数b分别为5s/mm²、1000s/mm², 层厚5mm, 层间距1mm, 矩阵128×128, FOV 25cm×25cm。所有数据导入后处理工作站,通过双b值的DWI图像计算出ADC图。参照常规序列的磁

【第一作者】王卫中,男,副主任技师,主要研究方向:影像。E-mail: syber-shot@163.com

【通讯作者】张芳芳,女,主治医师,主要研究方向:核磁共振CT。E-mail: syber-shot@163.com

共振图像在ADC图上肿瘤实性部分及瘤周水肿勾画感兴趣区(ROI)测量ADC值,重复测量三次,取其平均值记录。上述肿瘤实性部分及瘤周水肿的区分及测量ADC值由2名经验丰富的主治医师采用双盲法独立进行判断,意见不一致时协商解决。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0进行统计学分析,连续变量采用均数±标准差表示。采用卡方检验分析 IDH-1基因突变型和 IDH-1基因野生型脑胶质瘤的性别差异;采用Mann-Whitney U检验分析年龄、ADC值与IDH-1基因表型的关系。绘制ADC值判断IDH-1基因表型的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curves, ROC 曲线),获得曲线下面积、截断值、敏感性、特异性指标。检验标准为 $P<0.05$ 代表差异有统计学意义。

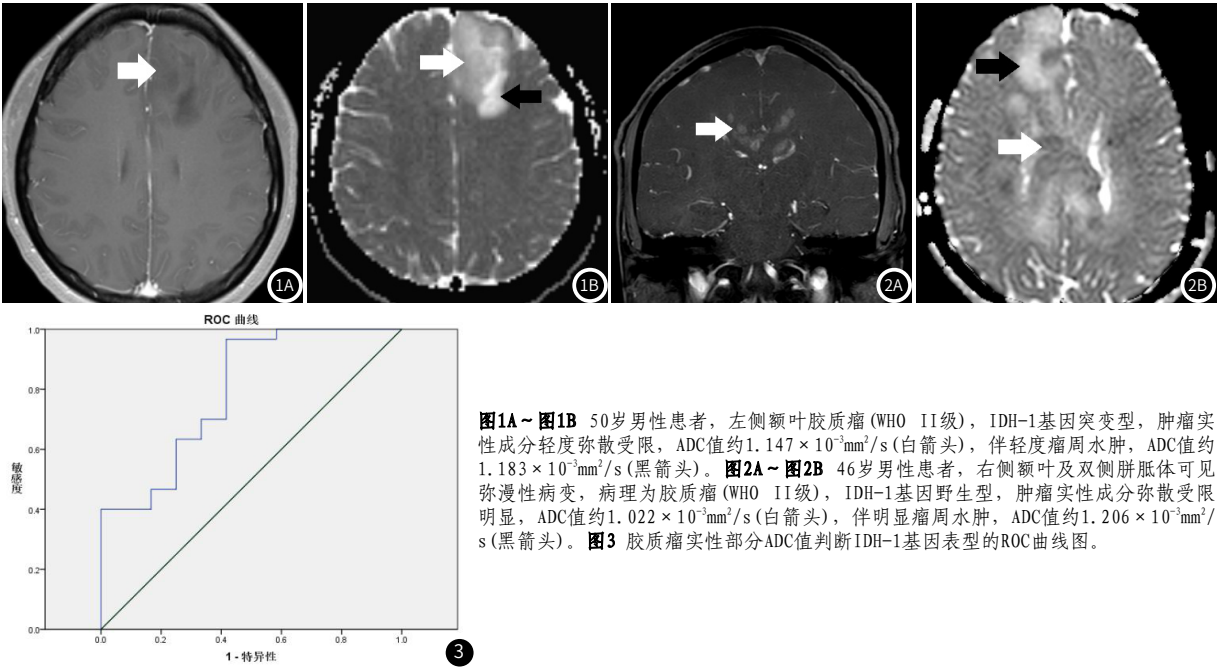
2 结果

本研究纳入42例低级别胶质瘤患者,其临床资料特点见表1。IDH-1基因突变型胶质瘤患者(见图1)年龄稍高于IDH-1野生型(见图2),未见明显性别差异。胶质瘤实性部分IDH-1基因突变型的ADC值比野生型的ADC值高,而瘤周水肿IDH-1基因突变型的ADC值比野生型的ADC值低,9例IDH-1基因突变型患者未见瘤周水肿,瘤周水肿的例数IDH-1基因突变型(21/30)与野生型(12/12)的差异具有统计学意义($P=0.041$)。ROC分析表明,胶质瘤实性部分ADC值判断IDH-1基因表型的曲线下的面积是0.794(95%可信区间0.638~0.951, $P=0.003$),以 $ADC=1.077\times10^{-3}mm^2/s$ 为截断值,敏感性70%,特异性67%(见图3)。

表1 42例胶质瘤临床资料和肿瘤ADC值与 IDH-1基因表型的关系

	年龄(岁)	性别(男/女, 例)	实性部分ADC值($\times10^{-3}mm^2/s$)	瘤周水肿ADC值($\times10^{-3}mm^2/s$)
IDH-1基因突变型	50±10.1	14/16	1.133±0.074	1.146±0.074
IDH-1基因野生型	43.2±9.4	5/7	1.040±0.096	1.194±0.060
F值	0.012	0.086	1.126	0.607
P值	0.046	0.521	0.002	0.063

注: 检验标准 $P<0.05$ 即表明差异具有统计学意义。



3 讨论

磁共振成像是胶质瘤日常诊疗中最常用的影像学检查手段,具有无创、安全的优点,为胶质瘤的诊断、预后以及最终的个体化治疗提供重要信息。朱等^[6]研究认为联合扩散加权成像和波谱成像可以术前预测胶质瘤组织病理学分级,张等^[7]联合动态增强和扩散张量成像进行分析也得出同样结论,但是仅靠胶质瘤组织病理学分级仍不能很好地判断胶质瘤的预后,近年来研究发现即使在相同的组织学分级中,IDH-1基因突变的胶质瘤的预后优于其野生型^[9-10]。目前评估IDH-1基因表型常采取活检或手术切除后的免疫组化分析,存在有创以及延迟的风险,本研究通过DWI成像计算出不同IDH-1基因表型的胶质瘤之间ADC值的差别,发现以 $ADC=1.077\times10^{-3}mm^2/s$ 为截断值术前评估IDH-1基因表型准确率0.794,敏感性和特异度分别为70%、67%,可以术前无创地提供IDH-1基因表型的评估信息,从而有助于手术计划的制定。

Thota等^[11]报道伴有IDH-1基因突变的胶质瘤患者比其野生型的患者年轻,而性别构成均无统计学差异。本研究显示在低级别胶质瘤中,IDH-1基因突变型的患者发病年龄相对年轻且没有性别差异,与之相符。一项meta分析^[12]发现胶质母细胞瘤患者

IDH-1基因突变比例为3.3%~20.9%,而其他研究包括II级、III级或IV级胶质瘤患者,IDH-1基因突变率在30.8%~88.3%之间,因此本文推测高级别胶质瘤患者往往年纪偏大且预后差可能与IDH-1基因突变型比例较低有关,这仍待进一步析因分析。

研究认为细胞密度增高,细胞外间隙减小,则ADC值减低;低级别胶质瘤通常比高级别胶质瘤具有更高的ADC值^[13],但也有学者^[14]报道WHO II级和WHO III级脑胶质瘤的ADC值没有显著差异。本研究中低级别胶质瘤IDH-1基因野生型的肿瘤实性部分ADC值低于突变型,而瘤周水肿区域ADC值高于突变型,提示分子分型在分析胶质瘤ADC值时应纳入考虑。IDH-1基因野生型胶质瘤的2-HG水平仅相当于突变型胶质瘤的1/10~1/100,胞内高水平的2-HG能抑制 α -KG依赖性双加氧酶的活性从而抑制细胞增殖、血管生成^[3],因此IDH-1基因野生型肿瘤细胞密度高,此外新生血管和血脑屏障的破坏导致瘤周水肿,细胞间质疏松,与本研究结果相符。

本研究存在以下局限性:本项单中心研究的样本量较小并且仅回顾性分析了不同IDH-1基因表型的低级别胶质瘤ADC值的差别,尽管常规磁共振图像能术前评估胶质瘤组织病理学,

(下转第183页)

3 未来展望

肺癌的诊断金标准仍然是病理活检，但影像学的辅助诊断也不可或缺，CT、MRI、PET/CT的优势与缺点正在被不断探索。传统CT已经成为肺癌高危人群筛查及初步诊断不可或缺的一项影像学检查，增强CT更是对病变的良恶性鉴别及初步的治疗方式有了进一步指导；目前，CT结合影像组学对肺癌的诊断及评估已经广泛应用，同样能谱CT对肺癌的鉴别也逐渐取得了一些新的进展，而能谱CT结合影像组学特征在未来有着很大的发展空间。MRI对肺部病变的应用仍在初级阶段，但其结合影像组学特征有一定的潜在价值。¹⁸F-FDG PET显像以功能代谢、分子影像为特点，为PET/CT影像组学研究与应用提供更丰富的特征数据；尽管¹⁸F-FDG PET影像组学在肺癌研究中取得了一些进展，与其他影像组学研究相比，PET-CT影像组学研究也处于起步阶段，面临着更大的挑战。影像组学的主要缺点是缺乏高质量的大数据集、方法学的标准化、深度学习的黑箱性和重现性。在临床应用影像组学的前提是这些限制被解决。未来的发展方向是用更安全、更高效的模型训练模式，融合多模态图像，结合多学科或多组学形成更全面的预测模型。此外，将多模态功能成像与结构成像相结合应用于肺癌影像组学是未来的研究方向。

参考文献

- [1]马书梅,刘瑞娟,张影影.肺癌的流行病学[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(26):77-78+80.
- [2]Skřičková J,Kadlec B,Venciříček O,et al.Lung cancer[J].Karcinom plic. Cas Lek Cesk,2018,157(5):226-236.
- [3]Collins L G,Haines C,Perkel R,et al.Lung cancer:diagnosis and management[J].Am Fam Physician,2007,75(1):56-63.
- [4]Ostrowski M,Marjański T,Rzyman W.Low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality[J].Adv Med Sci,2018,63(2):230-236.
- [5]De Wever W,Verschakelen J,Coolen J.Role of imaging in diagnosis,staging and follow-up of lung cancer[J].Curr Opin Pulm Med,2014,20(4):385-392.
- [6]Lambin P,Rios-Velazquez E,Leijenaar R,et al.Radiomics:extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J].Eur J Cancer,2012,48(4):441-446.
- [7]Fink J R,Muzi M,Peck M,et al.Multimodality brain tumor imaging:MR imaging,PET, and PET/MR Imaging[J].J Nucl Med,2015,56(10):1554-1561.
- [8]王大鹏,杨晓光,赵磊,等.基于CT的影像组学分析在鉴别肺鳞癌与肺腺癌中的应用[J].临床放射学杂志,2019,38(11):2055-2058.
- [9]E L,Lu L,Li L,et al.Radiomics for classifying histological subtypes of lung cancer based on multiphasic contrast-enhanced computed tomography [J].J Comput Assist Tomogr,2019,43(2):300-306.
- [10]Chen N,Li R,Jiang M,et al.Progression-free survival prediction in small cell lung cancer based on radiomics analysis of contrast-enhanced CT [J].Front Med (Lausanne),2022,9:833283.

- [11]陆亮,徐圆.影像组学联合CT特征对周围型肺腺癌及鳞癌的鉴别价值研究[J].医疗卫生装备,2021,42(10):48-52+63.
- [12]王泽华,赵世思,梁燕.宝石能谱CT在诊断肺部肿瘤中的应用价值[J].影像技术,2022,34(3):32-37.
- [13]Liang G,Yu W,Liu S Q,et al.The value of radiomics based on dual-energy CT for differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules.BMC Med Imaging,et al,2022 May,21,22(1):95.
- [14]徐鹤,王小雷,杨昭,等.能谱CT成像及其影像组学在鉴别肺部良恶性病变中的应用研究[J].临床放射学杂志,2021,40(8):1510-1515.
- [15]陈艾,余飞,商亚军,等.能谱CT碘基团在肺癌患者放化疗疗效评估中的应用价值[J].癌症进展,2021,19(10):1007-1010.
- [16]Wang Y W,Chen C J,Huang H C,et al.Dual energy CT image prediction on primary tumor of lung cancer for nodal metastasis using deep learning [J].Comput Med Imaging Graph,2021,91:101935.
- [17]Biederer J,Ohno Y,Hatabu H,et al.Screening for lung cancer:Does MRI have a role? [J].Eur J Radiol,2017,86:353-360.
- [18]徐新胜.磁共振扩散加权成像对肺癌病理类型及临床分期的诊断价值[J].河南医学研究,2021,30(24):4549-4552.
- [19]张刚.磁共振扩散加权成像及动态增强成像在肺癌病理类型鉴别诊断方面的应用分析[J].当代医学,2017,23(35):155-156.
- [20]Tang X,Xu H,Han Z,et al.Elaboration of a multimodal MRI-based radiomics signature for the preoperative prediction of the histological subtype in patients with non-small-cell lung cancer[J].Biomed Eng Online,2020,19(1):5.
- [21]Zhu X,Dong D,Chen Z,et al.Radiomic signature as a diagnostic factor for histologic subtype classification of non-small cell lung cancer [J].Eur Radiol,2018;28(7):2772-2778.
- [22]Fonti R,Conson M,Del Vecchio S.PET/CT in radiation oncology [J].Semin Oncol,2019 Jun,46(3):202-209.
- [23]Cheng N M,Fang Y H,Yen T C.The promise and limits of PET texture analysis[J].Ann Nucl Med,2013,27(9):867-869.
- [24]Hyun S H,Ahn M S,Koh Y W,et al.A machine-learning approach using PET-based radiomics to predict the histological subtypes of lung cancer[J].Clin Nucl Med,2019,44(12):956-960.
- [25]Tau N,Stundzia A,Yasufuku K,et al.Convolutional neural networks in predicting nodal and distant metastatic potential of newly diagnosed non-small cell lung cancer on FDG PET images[J].AJR Am J Roentgenol, 2020,215(1):192-197.
- [26]Arshad M A,Thornton A,Lu H,et al.Discovery of pre-therapy 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-glucose positron emission tomography-based radiomics classifiers of survival outcome in non-small-cell lung cancer patients [J].Eur J Nucl Med Mol Imaging,2019,46(2):455-466.
- [27]Valentinuzzi D,Vrankar M,Boc N,et al.[18F]FDG PET immunotherapy radiomics signature (iRADIOICS) predicts response of non-small cell lung cancer patients treated with pembrolizumab[J].Radiol Oncol,2020,54(3):285-294.
- [28]Amini M,Nazari M,Shiri I,et al.Multi-level multi-modality(PET and CT) fusion radiomics: prognostic modeling for non-small cell lung carcinoma [J].Phys Med Biol,2021,66(20):10.1088/1361-6560/ac287d.
- [29]Han Y,Ma Y,Wu Z,et al.Histologic subtype classification of non-small cell lung cancer using PET/CT images[J].Eur J Nucl Med Mol Imaging,2021,48(2):350-360.
- [30]Zhao H,Su Y,Wang M,et al.The machine learning model for distinguishing pathological subtypes of non-small cell lung cancer.Front Oncol, 2022,12:875761, Published 2022 May 26.

(收稿日期: 2022-09-15)

(校对编辑: 姚丽娜)

(上接第 180 页)

但其准确率仍待提高,因此需用前瞻性队列的方式去进一步研究。此外本研究采用单指标分析,联合磁共振多模态成像或可进一步提高术前评估IDH-1基因表型的准确率。

综上所述,低级别胶质瘤IDH-1基因野生型的肿瘤实性部分ADC值低于突变型,而瘤周水肿区域ADC值高于突变型,因此扩散加权成像的ADC值可以术前无创地评估胶质瘤IDH-1基因表型,对临床决策具有一定指导意义。

参考文献

- [1]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(9):641-645.
- [2]Smits M,Bent M J V D.Imaging Correlates of Adult Glioma Genotypes[J].RADIOLOGY,2017,284(2):316-331.
- [3]Xu W,Yang H,Liu Y,et al.Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases[J].CANCER CELL,2011,19(1):17-30.
- [4]彭令荣,孔庆聪,江婷,等.脑胶质瘤的表现扩散系数值与其病理分级的相关性研究[J].中华神经医学杂志,2017,16(10):1041-1045.
- [5]任龙飞,张辉,王效春,等.磁共振动态对比增强联合扩散加权成像鉴别脑高级别胶质瘤复发和治疗后反应的初步研究[J].磁共振成像,2019,10(9):655-660.
- [6]朱震方,李健,邵勇,等.磁共振DWI联合MRS对胶质瘤分级及鉴别高级别胶质瘤与单发脑转移瘤的诊断价值[J].中国CT和MRI杂志,2019,17(7):1-4.
- [7]张治业,徐文中,王占伟.动态增强磁共振成像与扩散张量成像在胶质瘤分级中的临床价值[J].中国CT和MRI杂志,2019(4):1-3.

- [8]苏昌亮,朱文珍.2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类总结[J].放射学实践,2016,31(7):570-579.
- [9]Yu J,Shi Z,Lian Y,et al.Noninvasive IDH-1 mutation estimation based on a quantitative radiomics approach for grade II glioma[J].EUR RADIOLOGY,2017,27(8):3509-3522.
- [10]Zhang B,Chang K,Ramkissoon S,et al.Multimodal MRI features predict isocitrate dehydrogenase genotype in high-grade gliomas[J].NEURO-ONCOLOGY,2016,19(1):109-117.
- [11]Thota B,Shukla S K,Srividya M R,et al.IDH-1 mutations in diffusely infiltrating astrocytomas:Grade specificity,association with protein expression, and clinical relevance[J].AM J CLIN PATHOL,2012,138(2):177-184.
- [12]Hyun S C,Sung K H,Chai J S,et al.Imaging prediction of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation in patients with glioma:A systemic review and meta-analysis[J].EUR RADIOLOGY,2018,29(2):745-758.
- [13]Zou Q G,Xu H B,Liu F,et al.In the assessment of supratentorial glioma grade:The combined role of multivoxel proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging[J].CLIN RADIOLOGY,2011,66(10):953-960.
- [14]Liu X,Tian W,Kolar B,et al.MR diffusion tensor and perfusion-weighted imaging in preoperative grading of supratentorial non-enhancing gliomas[J].neuro-oncology, 2011.13(4):447-455.

(收稿日期: 2020-06-15)

(校对编辑: 姚丽娜)