

论 著

小脑幕上下H3 K27M改变弥漫中线胶质瘤临床及影像分析*

梁寿衡 马宇卉 王敏阳

崔光彬*

空军军医大学唐都医院放射科

(陕西 西安 710038)

【摘要】目的 探讨小脑幕上下H3 K27M改变弥漫中线胶质瘤(A-DMG)临床及磁共振(MRI)征象差异。**方法** 回顾分析病理证实的45例A-DMG的术前MRI和临床资料。临床资料包括年龄、性别、临床症状和KPS评分。MRI资料包括常规MRI特征和弥散加权成像(DWI)。**结果** 年龄、肿瘤位置、T2-FLAIR错配征、囊变、出血、瘤周水肿、肿瘤边缘清晰度、室管膜侵犯、强化程度、强化占比、rADC、水肿最大径、坏死最大径在幕上和幕下组中存在统计学差异($P<0.05$)。性别、临床症状、KPS评分、有无坏死、坏死占比、强化模式、强化边缘清晰度在幕上和幕下组中无统计学差异。肿瘤位于幕下时, 内部信号均匀, 缺乏囊变、坏死和出血, T2-FLAIR错配征多见; 肿瘤边缘清晰, 无瘤周水肿或范围较小; 肿瘤强化程度较轻, 呈点线状、环状或混合强化模式, 强化区域范围小于肿瘤全部体积50%。**结论** 幕上与幕下A-DMG的年龄及MRI征象存在差异, 鉴别诊断时需要考虑肿瘤所在脑区位置。

【关键词】 H3 K27M改变; 弥漫中线胶质瘤; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2

【文献标志码】 A

【基金项目】 陕西省重点研发计划
(2019ZDLSF02-07)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.03.001

Clinical and Imaging Features of Diffuse Midline Glioma in Supratentorial and Infratentorial Regions*

LIANG Shou-heng, MA Yu-hui, WANG Min-yang, CUI Guang-bin*

Department of Radiology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the clinical data and magnetic resonance imaging (MRI) signs of diffuse midline glioma with H3 K27M alteration (A-DMG). **Methods** The preoperative MRI and clinical data of A-DMG confirmed by pathology were retrospectively analyzed. Clinical data included age, sex, clinical symptoms and KPS scores. The MRI features of the tumor were obtained by conventional MRI and diffusion weighted imaging (DWI). **Results** There were significant differences in age, tumor location, T2-FLAIR mismatch, cysts, hemorrhage, peritumoral edema, tumor edge, ependymal invasion, degree of enhancement, proportion of enhancement, rADC, maximum diameter of edema and necrosis between supratentorial and infratentorial groups ($P < 0.05$). There were no significant difference in gender, clinical symptoms, KPS score, necrosis, proportion of necrosis, enhancing model and enhanced edge between the two groups. When the tumor is located under the tentorium, the internal signal is uniform, lacking cystic degeneration, necrosis and hemorrhage, and T2-FLAIR mismatch is more common; The tumor margin is clear, without peritumoral edema or small scope; The enhancement degree of the tumor is mild, showing a dot line, ring or mixed enhancement pattern, and the enhancement area is less than 50% of the total volume of the tumor. **Conclusion** There are differences in age and MRI signs between supratentorial and infratentorial of A-DMG. When differentiating tumors, it is necessary to consider the location.

Keywords: H3 K27M Alter; Diffuse Midline Glioma; Magnetic Resonance Imaging

2016年第四版《中枢神经系统肿瘤分类》将H3 K27M突变弥漫中线胶质瘤归为独立亚型, 属于WHO 4级胶质瘤^[1]。根据cIMPACT-NOW第2版更新^[2]规定, 诊断须满足3个条件: (1)肿瘤弥漫浸润性生长; (2)中线位置(如丘脑、桥脑及脊髓); (3)分子病理学检测发现H3 K27M突变。2021年第五版《中枢神经系统肿瘤分类》^[3]中将“H3 K27M突变弥漫中线胶质瘤”修改为“H3 K27M改变弥漫中线胶质瘤(A-DMG)”。A-DMG恶性程度高, 中位生存期约为17.6个月^[4], 肿瘤位于幕下表现出更差的预后^[5,6]。肿瘤位于脑深部中线区, 手术切除及穿刺活检难度大, 术前准确诊断对于疾病的治疗方案制定及预后评价至关重要^[7]。既往研究^[8]表明A-DMG的发生在幕上和幕下时可能存在不同的影像学表现, 但缺乏相应研究进行进一步验证。故本研究旨在回顾性分析幕上和幕下A-DMG的临床资料及MRI征象差异, 为鉴别诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般材料 收集唐都医院2017年1月至2022年5月胶质瘤患者临床及以影像资料。

纳入标准为: 肿瘤位于中线区; 组织病理证实为浸润性胶质瘤; 基因分子检测H3 K27M突变阳性。排除标准为: MRI检查前进行药物或手术治疗; MRI等影像资料不全; MRI图像质量差。最后纳入A-DMG共45例, 幕上24例, 幕下21例。

1.2 检查方法 3.0T磁共振扫描仪(Discovery MR750, GE), 8通道头颅线圈。45例患者接受常规MRI检查, 包括T₁加权成像(T₁WI)、T₂加权成像(T₂WI)、液体反转恢复成像(FLAIR); 增强T₁加权成像(T₁CE), 静脉注射0.1 mmol/kg钆喷酸葡胺, 流速2mL/s, 获得轴矢冠位图像。43例患者行弥散加权成像(DWI)。

1.3 图像分析 两名放射科医生独立完成MRI图像分析, 对肿瘤的病理结果不知情。根据VASARI指南^[9]和既往文献提取MRI特征, 包括: 位置、T₂-FLAIR错配征^[10]、有无囊变坏死和出血、瘤周水肿、强化和非强化边缘清晰度、强化模式、强化程度、强化占比、坏死占比、室管膜侵犯。在GE ADW 4.6工作站进行表观扩散系数(ADC)测量, 在ADC图上手动勾画3个面积约为0.3-0.4cm²无重叠的感兴趣区(ROI), 取最小ADC值(ADCmin), 并测量健侧丘脑ADC值, 计算相对ADC值(rADC)。最后测量肿瘤最大径、瘤周水肿最大径和肿瘤坏死最大径。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0版统计软件进行分析。正态分布连续变量采用平均值±标准差表示, 采用独立样本T检验; 非正态分布连续变量采用中位数(四分位数)表示, 采用非参数检验(曼-惠特尼U检验)。分类变量采用例数(百分比)表示, 两组比较采用皮尔逊卡方检验或连续性校正卡方检验。以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料与临床症状分析 年龄在幕上和幕下组间存在统计学差异($P<0.001$)。16

【第一作者】 梁寿衡, 男, 主治医师, 主要研究方向: 中枢神经影像诊断。E-mail: 1123729116@qq.com

【通讯作者】 崔光彬, 男, 主任医师, 主要研究方向: 神经影像学及胸部疾病分子影像学诊断。E-mail: cuigbtd@163.com

例儿童患者中，14例位于幕下，2例位于幕上。肢体运动障碍和头晕头痛为最常见临床症状。结果见表1。

2.2 MRI影像特征

2.2.1 肿瘤位置 21例幕下A-DMG，18例位于桥脑，2例位于中脑被盖区，1例位于小脑半球；24例幕上A-DMG，18例位于丘脑，4例位于胼胝体，2例位于颞叶海马。发病部位在两组间存在统计学差异(P=0.014)。

2.2.2 常规MRI特征比较 T₂-FLAIR错配征、囊变、出血、瘤周水肿、肿瘤边缘清晰度、室管膜侵犯、强化程度、强化占比在两组间存在统计学差异(P<0.05)。肿瘤位于幕下时，内部信号均匀，缺乏囊变、坏死和出血，T₂-FLAIR错配征多见；肿瘤边缘清晰；肿瘤强化程度较轻，呈点线状、环状或混合强化模式，强化区域范围小于肿瘤全部体积50%。结果见表2。

2.2.3 ADC及测量值比较 17例幕上A-DMG弥散受限，7例幕下A-DMG弥散受限。rADC在两组间存在统计学差异(P<0.05)，幕上与幕下rADC分别为0.9±0.3和1.1±0.3。水肿最大径和坏死最大径在两组间存在统计学差异(P<0.05)，幕上肿瘤的内部坏死和瘤周水肿范围更大，结果见表3。幕上与幕下典型病例如图1A~图1F和图2A~图2F。

3 讨论

75%儿童弥漫内生型桥脑胶质瘤和58%成年中线区胶质瘤中存在H3 K27M基因突变^[5,11]。A-DMG好发于儿童及青年，本研究人群中位年龄28岁，与之前报道一致^[12]，在16例儿童患者中，14例位于幕下。男女比例无明显差异^[13]。幕上肿瘤多位于丘脑及其邻近脑区，幕下肿瘤多位于桥脑，中脑和小脑半球较少见^[14]。最常见首发症状为肢体运动障碍和头晕头痛，主要是因为肿瘤位于丘脑和桥脑，压迫或破坏内囊及脑干的白质纤维所致^[15]。

幕上和幕下A-DMG的多个MRI特征存在显著差异，其中包括T₂-FLAIR错配征、囊变、出血、瘤周水肿、肿瘤边缘清晰度、室管膜侵犯、强化程度、强化占比、rADC、水肿最大径和坏死最大径。先前研究^[10]表明在IDH突变且1p/19q完整的星形细胞瘤内观察到了T₂-FLAIR错配征，我们研究发现桥脑和丘脑区的A-DMG也容易见到该征象，与Kurokawa等人的研究一致^[16]，在桥脑或丘脑见到T₂-FLAIR错配征时需要谨慎诊断星形细胞瘤。幕上组中更容易出现囊变及信号不均匀征象，但Qiu等^[13]发现A-DMG内部多为实性且信号均匀，与既往研究结果^[17]和本研究结果不一致，可能跟研究的样本量及肿瘤分组有关。

肿瘤可仅累及丘脑或桥脑，也可向周围蔓延或局部膨胀性生长。幕上肿瘤易侵犯幕下，幕下肿瘤可以累及延髓，提示肿瘤沿白质纤维浸润生长^[13,18]。肿瘤生长迅速，能量代谢增加，导致瘤内血管异常增殖，当肿瘤呈膨胀性或外凸性生长时，易包裹周围血管^[19]。幕上组肿瘤边缘模糊更多见，可能是因为肿瘤可以生长及浸润范围较大，累及肿瘤周围的脑实质组织疏松，更易出现水肿，造成肿瘤边缘不清^[8]。

既往研究报道^[20,21]，A-DMG增强扫描强化方式多样，本组病例中以点线状、斑片状、环状和混合状强化为主，混合状强化模式包含了多种强化模式。肿瘤不同区域生长速度及侵袭力不同^[22]，造成相应区域血脑屏障破坏程度不同，形成不同的强化模式。A-DMG组织学镜下呈星形细胞瘤样、多形性黄色星形细胞瘤样和毛黏液型星形细胞瘤样等低级别胶质瘤形态改变^[23]，肿瘤内部的坏死范围相对较小，肿瘤细胞密度相对较低^[24]，肿瘤实性部分呈轻度弥散受限或不受限^[25]。

局限性分析：(1)本研究为单中心小样本队列研究，后续需要继续收集相关病例进行影像征象分析；(2)仅比较了A-DMG发生在幕上和幕下时差异，未与中线区其他高级别或低级别胶质瘤肿瘤进行鉴别，后续仍需进一步讨论中线区各类型胶质瘤影像征象差异。

综上所述，幕上和幕下A-DMG具有不同的临床和影像学表现，总结影像特征有利于全面认识该肿瘤，与其他肿瘤鉴别诊断时需要考虑肿瘤所在脑区位置。

表1 幕上与幕下A-DMG的临床资料比较[n(%)]

	幕上(n=24)	幕下(n=21)	检验值(t/χ ²)	P值
年龄(岁)*	40.9±16.9	19.1±15.4	4.514	<0.001
性别				
男	11(45.8)	11(52.4)	0.192	0.661
女	13(54.2)	10(47.6)		
症状				
肢体运动障碍	13(54.2)	15(71.4)	1.420	0.233
头晕头痛	12(50.0)	11(52.4)	0.025	0.873
眼球运动及视力障碍	8(33.3)	3(14.3)	2.200	0.138
精神异常	4(16.7)	2(9.5)	0.070	0.792
KPS评分	90(80,90)	80(75,90)	1.332	0.183

注：*表示组间存在统计学差异。

表2 幕上与幕下A-DMG的MRI特征比较分析[n(%)]

		幕上(n=24)	幕下(n=21)	检验值(χ ²)	P值
位置*	左侧	8(33.3)	4(19.1)	8.535	0.014
	右侧	9(37.5)	2(9.5)		
	双侧	7(29.2)	15(71.4)		
T2-FLAIR错配征*	有	7(29.2)	13(61.9)	4.862	0.027
	无	17(70.8)	8(38.1)		
囊变*	有	11(45.8)	3(14.3)	5.201	0.023
	无	13(54.2)	18(85.7)		
坏死	有	13(54.2)	7(33.3)	1.969	0.231
	无	11(45.8)	14(66.7)		
出血*	有	8(33.3)	1(4.8)	4.068	0.044
	无	16(66.7)	20(95.2)		
瘤周水肿*	有	21(87.5)	12(57.1)	5.278	0.022
	无	3(12.5)	9(42.9)		
肿瘤边缘清晰度*	清晰	14(58.3)	21(100.0)	8.968	0.003
	不清晰	10(41.7)	0(0.0)		
室管膜侵犯*	有	8(33.3)	0(0.0)	6.386	0.012
	无	16(66.7)	21(100.0)		
强化程度*	轻度	11(45.8)	19(90.5)	10.045	0.002
	显著	13(54.2)	2(9.5)		
强化模式	点线状	2(8.3)	8(38.1)	3.676	0.069
	斑片状	7(29.2)	5(23.8)		
	环状	3(12.5)	1(4.8)		
	混合模式	12(50.0)	7(33.3)		
强化占比*	<50%	13(54.2)	20(95.2)	9.661	0.002
	≥50%	11(45.8)	1(4.8)		
坏死占比	<50%	24(100.0)	20(95.2)	0.005	0.946
	≥50%	0(0.0)	1(4.8)		
强化边缘清晰度	清晰	8(33.3)	12(57.1)	2.571	0.109
	不清晰	16(66.7)	9(42.9)		

注：*表示幕上和幕下组间存在统计学差异。

表3 幕上与幕下A-DMG的ADC及肿瘤测量值比较分析[n(%)]

	幕上(n=24)	幕下(n=19)	检验值	P值
ADCmin(×10 ⁻⁴ mm ² /s)	7.4(6.9, 8.7)	9.1(6.28, 10.6)	1.468	0.142
rADC(平均值±SD)*	0.9±0.3	1.1±0.3	2.058	0.046
肿瘤最大径(cm)	4.1(3.8, 4.9)	4.3(3.3, 5.1)	0.376	0.714
水肿最大径(cm)*	1.1(0.6, 1.5)	0.5(0, 0.8)	3.360	0.001
坏死最大径(cm)*	0.9(0, 1.8)	0(0, 0.7)	2.621	0.009

注：*表示组间存在统计学差异；括号中为四分位数；表观扩散系数(ADC)；相对表观扩散系数(rADC)。

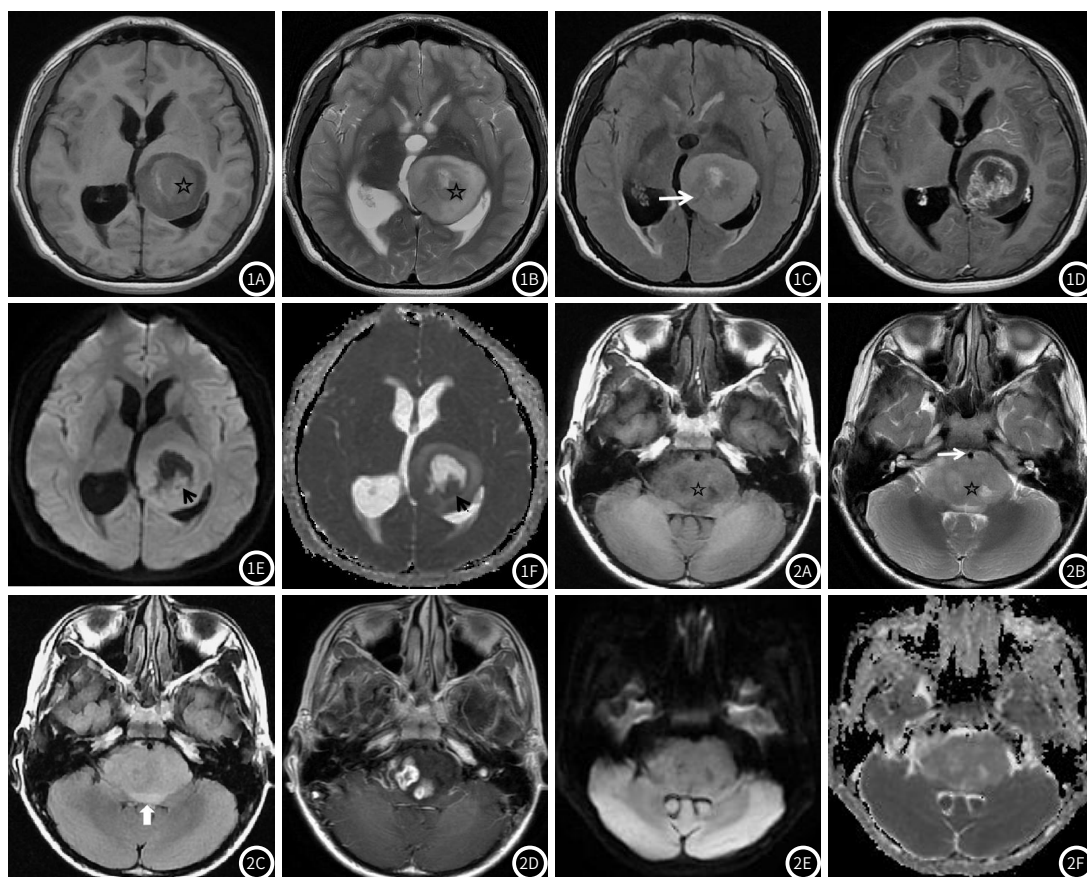


图1A~图1F 17岁男性，幕上A-DMG，右侧肢体无力14天；肿瘤位于左侧丘脑。A-C)肿瘤呈T₁低，T₂高，FLAIR高信号，内见环状T₁等，T₂等信号(星形)；瘤周无水肿；C-D)肿瘤内部见异常增殖血管(白箭头)及不规则环状显著强化区；E-F)DWI示肿瘤内局部弥散受限(黑箭头)，ADC=7.25×10⁻⁴mm²/s。**图2A~图2F** 9岁女性，幕下A-DMG，右眼外展受限视物重影25天；肿瘤位于幕下桥脑。A-B)肿瘤呈T₁低，T₂高，FLAIR高信号，内见片状T₁等，T₂等信号(星形)；肿瘤内部见囊变；桥脑弥漫肿大，肿瘤包裹基底动脉(细白箭头)；C)肿瘤边缘清晰，肿瘤背侧轻度周围水肿(粗白箭头)；D)瘤内可见片状及环状显著强化；E-F)DWI示肿瘤无扩散受限，ADC=9.43×10⁻⁴mm²/s。

参考文献

- [1] 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.
- [2] LOUIS D N, GIANNINI C, CAPPER D, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(4): 639-642.
- [3] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [4] YAO J, WANG L, GE H, et al. Diffuse midline glioma with H3 K27M mutation of the spinal cord: A series of 33 cases[J]. *Neuropathology*, 2021, 41(3): 183-190.
- [5] FENG J, HAO S, PAN C, et al. The H3.3 K27M mutation results in a poorer prognosis in brainstem gliomas than thalamic gliomas in adults. [J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(11): 1626-1632.
- [6] WANG L, LI Z, ZHANG M, et al. H3 K27M-mutant diffuse midline gliomas in different anatomical locations[J]. *Hum Pathol*, 2018, 78: 89-96.
- [7] SULMAN E P, EISENSTADT D D. World cancer day 2021 - perspectives in pediatric and adult neuro-oncology[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 659800.
- [8] ABOIAN M S, SOLOMON D A, FELTON E, et al. Imaging characteristics of pediatric diffuse midline gliomas with histone H3 K27M mutation[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(4): 795-800.
- [9] MAZUROWSKI M A, DESJARDINS A, MALOF J M. Imaging descriptors improve the predictive power of survival models for[J]. *Neuro-Oncology*, 2013, 15(10): 1389-1394.
- [10] JAIN R, JOHNSON D R, PATEL S H, et al. "Real world" use of a highly reliable imaging sign: "T2-FLAIR mismatch" for[J]. *Neuro-Oncology*, 2020, 22(7): 936-943.
- [11] ZHOU C, ZHAO H, YANG F, et al. Clinical and genetic features of brainstem glioma in adults: a report of 50 cases in a single center[J]. *J Clin Neurol*, 2021, 17(2): 220-228.
- [12] LI Q, DONG F, JIANG B, et al. Exploring MRI characteristics of brain diffuse midline gliomas with the H3 K27M mutation using radiomics[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 646267.
- [13] QIU T, CHANCHOTISATIEN A, QIN Z, et al. Imaging characteristics of adult H3 K27M-mutant gliomas[J]. *J Neurosurg*, 2019: 1-9.
- [14] SEONG M, KIM S T, NOH J H, et al. Radiologic findings and the molecular expression profile of diffuse midline glioma H3 K27M mutant[J]. *Acta Radiol*, 2020: 19894128.
- [15] DONO A, TAKAYASU T, BALLESTER L Y, et al. Adult diffuse midline gliomas: Clinical, radiological, and genetic characteristics[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 82 (Pt A): 1-8.
- [16] KUROKAWA R, KUROKAWA M, BABA A, et al. Dynamic susceptibility contrast-MRI parameters, ADC values, and the T2-FLAIR mismatch sign are useful to differentiate between H3-mutant and H3-wild-type high-grade midline glioma[J]. *Eur Radiol*, 2022.
- [17] LEACH J L, ROEBKER J, SCHAFER A, et al. MR imaging features of diffuse intrinsic pontine glioma and relationship to overall survival: report from the International DIPG Registry[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(11): 1647-1657.
- [18] MEYRONET D, ESTEBAN-MADER M, BONNET C, et al. Characteristics of H3 K27M-mutant gliomas in adults[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(8): 1127-1134.
- [19] ZHOU X, NIU X, MAO Q, et al. High prevalence of developmental venous anomaly in adult patients with midline thalamic diffuse gliomas[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 87: 59-65.
- [20] 王克, 包志军. 脑干胶质瘤MRI征象与临床病理分级的相关性研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2021, 19(9): 10-12.
- [21] CHEN H, HU W, HE H, et al. Noninvasive assessment of H3 K27M mutational status in diffuse midline gliomas by using apparent diffusion coefficient measurements[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 114: 152-159.
- [22] SOLOMON D A, WOOD M D, TIHAN T, et al. Diffuse midline gliomas with histone H3-K27M mutation: A series of 47 cases assessing the spectrum of morphologic variation and associated genetic alterations[J]. *Brain Pathol*, 2016, 26(5): 569-580.
- [23] MEREDITH D M. Advances in diagnostic immunohistochemistry for primary tumors of the central nervous system[J]. *Adv Anat Pathol*, 2020, 27(3): 206-219.
- [24] LI H N, SHAN C G, FAN C Z, et al. [Clinicopathological characteristics and prognosis of diffuse midline gliomas with histone H3K27M mutation: an analysis of 30 cases][J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2019, 48(3): 192-198.
- [25] 张格, 陈旺生, 陈峰, 等. 磁共振多模态影像在脑胶质瘤诊断及分级中的应用效果分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2020, 18(2): 44-47.

(收稿日期: 2022-09-18)

(校对编辑: 谢诗婷)