

论 著

IDH1突变型胶质母细胞瘤磁共振纹理特征的研究*

王汝佳 孙静华 侯玉微
马梦华* 王海平 董博文
李秀君 朱启航

唐山市工人医院磁共振室(河北唐山 063000)

【摘要】目的 探讨异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)突变型胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)的磁共振纹理特征。方法 共纳入118例GBM患者。通过横断位T1WI增强图像,采用3D slicer软件选取的31种磁共振纹理特征进行分析。通过SPSS 26.0软件,研究IDH1突变型GBM与其磁共振纹理特征的联系,采用了 χ^2 检验、独立样本T检验以及Mann-Whitney U检验分析方法;生存分析采用的Kaplan-Meier单因素方法。结果 IDH1突变型GBM与IDH1野生型GBM相比,磁共振纹理特征共有18种有明显差异,包括运行百分比、表面:体积比、能量、熵、一致性、自相关、集群突出、聚类趋势、差值熵、能量:灰度共生矩阵、熵:灰度共生矩阵、同质性1、平均总和、熵和、方差和、方差、GLN、集群阴影。结论 3D slicer中有18种磁共振纹理特征可以IDH1突变型GBM关系密切。

【关键词】胶质母细胞瘤; IDH1状态; 磁共振纹理特征; 预后

【中图分类号】R445.2; R739.41

【文献标识码】A

【项目基金】2021年度河北省医学科学研究课题计划(20210447)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.01.008

Textural Features on Magnetic Resonance Imaging in IDH1 Mutant Glioblastoma*

WANG Ru-jia, SUN Jing-hua, HOU Yu-wei, MA Meng-hua*, WANG Hai-ping, DONG Bo-wen, LI Xiu-jun, ZHU Qi-hang.

Department of Radiology, Tangshan Gong Ren Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the texture on Magnetic Resonance Imaging and prognosis in isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutant glioblastoma. **Methods** A total of 118 GBM were included by the pathological diagnosis. 31 texture of MRI were extracted from 3D slicer. Using SPSS 22.0 analysis software, the χ^2 test, Student's t-test and Mann-Whitney U-test were conducted to analysis the relationship between the status of IDH1 and MRI textural features in GBM. **Results** The IDH1 mutant GBM was compared with IDH1 wild-type GBM, there were 18 of Magnetic resonance textural features which were significantly different, including Run Percentage (RP), Surface: Volume Ratio, Energy, Entropy, Uniformity, Auto-correlation, Cluster Prominence, Cluster Tendency, Difference Entropy, Energy: Gray Level Co Occurrence Matrix (GLCM), Entropy: Gray Level Co Occurrence Matrix (GLCM), Homogeneity 1, Sum Average, Sum Entropy, Sum Variance, Variance: Gray Level Co Occurrence Matrix (GLCM), GLN, Cluster Shade. **Conclusion** IDH1 mutant GBM were compared with IDH1 wild-type GBM, there were significantly different about 18 MRI textural features.

Keywords: Glioblastoma; The Status of IDH1; Textural Feature on Magnetic Resonance Imaging; Prognosis

胶质瘤是最常见的颅内原发肿瘤, 2016年世界卫生组织(world health organization, WHO)重新对胶质瘤进行了组织学分类^[1], 将分子基因表型与病理组织学分类联系起来, 2021年分类标准中进一步强调了分子诊断学在颅内原发性肿瘤分类中的重要性^[2]。胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是颅内常见的原发性恶性肿瘤, 预后极差^[3-5]。不同分子表型的GBM磁共振纹理特征及预后有很大差异, 其中以异柠檬酸脱氢(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)最值得大家所关注^[6]。IDH1状态是GBM分子标记物之一, IDH1突变导致了生物酶活性的丢失, 生物酶的变化改变了生物体的表观遗传学^[7]。随着近年来治疗手段及方法的改进, 虽然GBM患者的预后较以前有所改善, 但是因为GBM有较高的恶性程度以及侵袭性, 患者预后较差。相对于GBM患者而言, 对不同分子表型的GBM进行精准化的个体治疗, 是十分必要的。但是因为病理活检属于有创检查技术以及IDH1状态的昂贵检测费用, 很少有患者自愿进行基因检测。本研究主要是在GBM中利用3D slicer软件提取的磁共振纹理特征, 分析IDH1突变型GBM与其磁共振纹理特征的联系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准: 所有纳入病例均有详细的临床、病理及影像资料; 术前未进行辅助治疗, 比如放化疗等; 术后经病理确诊为GBM。排除标准: 患者同时患有其他系统的肿瘤; 相关的术后并发症, 如颅内形成血肿, 颅内感染等; 死于其他疾病的患者。

1.2 一般资料 共纳入118例GBM, 从2015年9月至2018年6月均通过病理确诊为GBM。GBM患者都进行了术前的MRI平扫及增强检查。

1.3 IDH1状态检测方法 收集符合纳入标准的蜡块, 然后采用PCR(nested methylation-specific, PCR)方法对GBM中IDH1状态进行检测。判断标准: 将IDH1原始序列与测序结果序列, 两者进行比较, 分析特定的碱基位置是否突变^[8]。其中, 45例IDH1突变型GBM, 73例IDH1野生型GBM。

1.4 检查方法 采用飞利浦3.0T磁共振扫描仪, 8通道SENSE头部线圈, 所有GBM患者均进行了术前MRI平扫及增强检查, 其中包含以下几种序列: 横轴位以及矢状位T1WI、横轴位T2WI、横轴位T2-FLAIR、T1WI增强序列。扫描参数: 横轴位T1WI: TR 2280ms, TE 20ms, FOV 196mm×196mm, 矩阵288×190, 激励次数2, 层厚6mm, 层间距1mm。横轴位以及矢状位T2WI: TR 2400ms, TE 90ms, FOV 230mm×230mm, 矩阵420×306, 激励次数2, 层厚6mm, 层间距1mm。横轴位T2-FLAIR: TR 7000ms, TE 120ms, FOV 230mm×230mm, 矩阵304×216, 激励次数2, 层厚6mm, 层间距1mm。以注射流率3ml/s, 剂量0.1ml/kg, 经静脉注入钆喷葡胺(gadopentetate dimeglumine, Gd-DTPA)进行MRI增强扫描检查, T1WI增强: TR 200ms, TE 2ms, FOV 230mm×230mm, 矩阵256×256, 激励次数2, 层厚6mm, 层间距1mm。

1.5 图像后处理 (1)图像选取: 通过PACS工作站导出所有患者的MRI图像, 并以DICOM格式进行保存, 然后利用3D slicer软件(version 4.4.0; available at: <http://slicer.org/>)进行分析。(2)磁共振纹理分析 利用3D slicer软件的editor模块, 通过从横轴位T1WI增强图像中提取的磁共振纹理特征, 由3名具有丰富经验的神经影像学专家进行分析, 手动勾画出肿块的感兴趣区(regions of interest, ROI), 准确地勾画出肿块的边界, 最后3

【第一作者】王汝佳, 女, 主治医师, 主要研究方向: 神经肿瘤影像学。E-mail: wangrujia666@163.com

【通讯作者】马梦华, 女, 主任医师, 主要研究方向: 神经肿瘤影像学。E-mail: 1514724639@qq.com

名神经影像学专家得出一致结论，构建出完整的肿块三维模型(图1)。通过Hetergeneity CAD扩展模块，从而来提取肿块的MRI纹理特征，只有保证3名神经影像学专家勾画的肿块的ROI组内相关

系数(intraclass correlation coefficient, ICC)>0.75, 才能进行下面的图像分析。最终得出以下四方面具体内容，包括：形态、形状；一阶统计量；灰度长度矩阵；灰度共生矩阵。

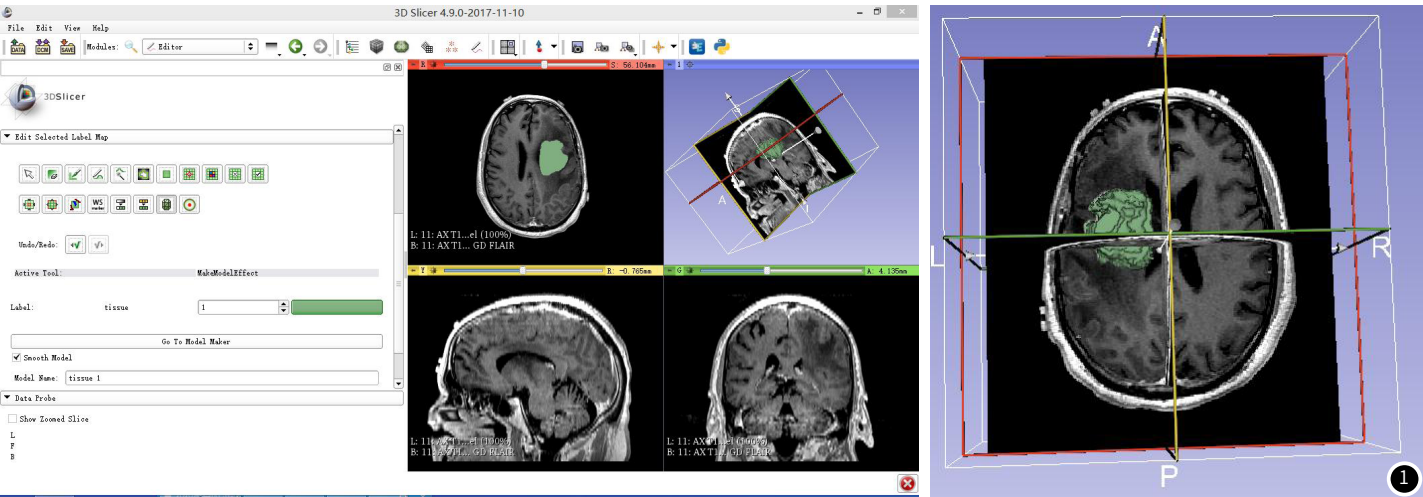


图1 3D slicer软件中感兴趣区测量示意图(胶质母细胞瘤)

1.6 统计分析 使用SPSS 26.0版本进行数据分析，凡是属于方差齐、正态分布的变量，均进行独立样本T检验；凡是属于方差不齐、非正态分布的变量，均进行Mann-Whitney检验，分析IDH1突变型GBM与其磁共振纹理特征、预后的联系，以P<0.05有统计学意义。

2 结果

2.1 GBM中IDH1状态与其磁共振纹理特征的联系 IDH1突变型GBM与IDH1野生型GBM相比较，在利用3D slicer提取的31种纹理特征中(表1-2)，其中有18种磁共振纹理特征差异显著，分别是运行百分比(run percentage, RP)、表面：体积比(surface: volume ratio)、能量(energy)、熵(entropy)、统一性(uniformity)、自相关(autocorrelation)、集群突出(cluster prominence)、聚类趋势(cluster tendency)、差值熵(difference entropy)、能量(energy)：灰度共生矩阵(gray level co occurrence matrix, GLCM)、熵(entropy):灰度共生矩阵(gray level co occurrence matrix, GLCM)、同质性1(homogeneity 1)、平均总和(sum average)、熵和(sum entropy)、方差和(sum variance)、方差(variance)：灰度共生矩阵(gray level co occurrence matrix, GLCM)、GLN、集群阴影(cluster Shade)。

表1 IDH1突变型与IDH1野生型GBM磁共振纹理特征的差异性(均值±标准差，独立样本T检验)

磁共振纹理特征	突变型(n=45)	野生型(n=73)	P
F1 sphericity	0.378±0.063	0.381±0.115	0.943
F2 SRE	0.214±0.087	0.283±0.099	0.066
F3 RP	0.11±0.028	0.171±0.050	0.001
F4 SRLGLE	0.214±0.087	0.283±0.099	0.066
F5 surface area mm ²	15528.118±7005.771	12962.068±8910.516	0.368
F6 surface:volume ratio	0.405±0.118	0.528±0.242	0.030
F7 compactness 1	37.155±13.515	29.384±15.583	0.650
F8 maximum 3D diameter	79.534±35.255	69.386±33.845	0.430

表2 IDH1突变型与ID1野生型GBM纹理特征的差异性(均值， Mann-Whitney U检验)

	磁共振纹理特征	突变型(n=45)	野生型(n=73)	P
F9	energy	56.25	32.24	0.0002
F10	entropy	56.22	32.25	0.0001
F11	uniformity	56.28	32.21	0.0005
F12	volume mm ³	44.89	33.80	0.138
F13	volume cc	44.88	33.70	0.139
F14	compactness 2	33.38	35.21	0.807
F15	spherical disproportion	24.13	36.43	0.103
F16	autocorrelation	56.67	32.19	0.002
F17	cluster prominence	56.35	32.58	0.001
F18	cluster tendency	56.78	32.47	0.005
F19	difference entropy	56.77	32.63	0.008
F20	energy (GLCM)	57.92	35.14	0.02
F21	entropy(GLCM)	56.45	32.85	0.003
F22	homogeneity 1	56.75	32.74	0.009
F23	sum average	56.85	32.65	0.004
F24	sum entropy	53.25	37.85	0.030
F25	sum variance	56.95	32.15	0.007
F26	variance (GLCM)	54.74	36.15	0.010
F27	LRE	49.27	33.19	0.330
F28	GLN	54.75	32.41	0.030
F29	RLN	48.25	33.26	0.470
F30	LRLGLE	49.25	33.13	0.330
F31	cluster shade	13.38	37.84	0.001

3 讨论

GBM是常见的恶性颅内肿瘤，5年生存率不超过5%，患者预后较差^[8-9]。磁共振纹理特征分析通过研究影像中的像素的分布和联系，能够打破人们肉眼区别GBM异质性的局限，属于一种特殊分析影像的算法^[10]；而且利用计算机技术从而定量地提取与肿块密切相关的信息参数，量化了纹理分析的结果^[11-15]。到目前为止，探讨GBM中磁共振纹理特征的研究稀少，所采用的计算机软件标准不一，比如一些常见的计算机软件，其中包括MaZda、OsiriX、3D slicer等计算机软件。3D slicer属于一个免费开源软件，主要是用来研究医学影像资料。同时，3D slicer可扩展很多插件，用于不同领域的研究。通过3D slicer不但能够完整地重建出肿块的体积，而且涵盖了肿块的全部细节信息。

(下转第70页)

够提高含碘组织的CT值，可降低所使用的碘对比剂剂量，能进一步强化血管与周围组织之间的对比度，提高对病情的诊断^[14]。因此使用低对比剂和低辐射剂量能够在图像不变的前提下，能够减少受检者碘对比剂摄入，降低发生CIN的可能性。也能够降低受检者所受到的有效辐射剂量，减少辐射危害。在本次实验中，使用双低剂量行CTPA扫描，在血管强化后图像CT值显著增加，肺动脉各级分支显示清晰，且所得图像均符合肺动脉栓塞的诊断标准。碘对比剂在肺动脉各级分支中充盈饱满，远端分支显示清晰，有利于诊断5-6级肺动脉栓塞。所以采用双低剂量CTPA成像对肺动脉栓塞检查可行性高。

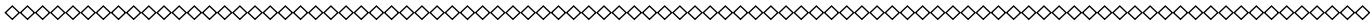
本次研究中采用GE Revolution GSI 64排CT对疑似肺动脉栓塞的受检者进行检查，分为低剂量组和常规剂量组，两组受检者分别注入15mL和30~40mL碘对比剂进行CT增强扫描，均有一定的诊断效果。本次实验结果显示本次检查低剂量组CT值、DLP、CTDIvol均优于常规剂量组，但由于低剂量组所采用100kv管电压，从而实现了降低受检者辐射剂量。但是使用低管电压导致了影像的背景噪声增大，从而所导致低剂量组SNR低于常规剂量组，但是背景噪声增大对血管成像的图像质量影响比较小，对周围软组织的影响比较大。两组实验检查方式的图像质量评分和肺动脉栓塞检出率没有差异，但是双低剂量所使用的碘对比剂相对于常规剂量CTPA来得更少因此能有效保护受检者降低对肾功能损害。所以进行肺动脉CTA时采用低碘对比剂剂量及低管电压能有效降低受检者所受到的碘对比剂和辐射剂量的危害，减少受检者并发症。

综上所述，64排螺旋CT施行双低剂量技术肺动脉血管CTPA中有利于降低碘对比剂药量降低肾功能损害、降低辐射剂量，且双低剂量CTPA成像对肺动脉栓塞检查可行性高值得临床应用及推广。

参考文献

[1] 付玉存, 贾慧娟, 秦雷. 64层螺旋CT肺动脉成像的临床研究[J]. 医学影像学杂志, 2009, 19(7): 832-834.
[2] 杨元芬. 双源CT Flash模式相关低参数肺动脉CTA研究[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(23): 4072-4075.
[3] 胡灯元, 杜文杰. 低碘对比剂剂量肺动脉CTA成像检查肺动脉栓塞的临床价值分析[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(11): 2007-2009.
[4] 杨晓静, 张春秋. CT肺动脉成像低剂量与低碘对比剂用量的临床应用研究[J]. 当代医学, 2018, 24(2): 44-46.
[5] 刘冰妹, 李秀宁, 梁霞. D-二聚体对急性肺血栓栓塞症诊断的研究进展[J]. 中国医药科学, 2023, 13(2): 30-34, 101.
[6] 李彭. 双源CT低剂量肺动脉CTA检查技术对肺动脉栓塞的诊断价值分析[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(21): 9-10.
[7] 张漫, 黄晓静. 老年心血管受检者应用水化治疗预防碘对比剂肾病的护理研究[J]. 心电图杂志(电子版), 2018, 7(3): 165-166.
[8] 尹晓霞, 张振明, 董险峰, 等. 小剂量造影剂联合不同电压对CT肺动脉造影图像质量的影响[J]. 中国医学物理学杂志, 2020, 37(11): 1389-1393.
[9] 岳艳, 刘春娇, 贺迪, 等. CT增强碘对比剂不良反应预防及护理研究进展[J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(20): 191-195.
[10] 付玉存, 贾慧娟, 秦雷. 64层螺旋CT肺动脉成像的临床研究[J]. 医学影像学杂志, 2009, 19(7): 832-834.
[11] Aidosari S, Sun Z. A systematic review of double low-dose CT pulmonary angiography in pulmonary embolism[J]. Curr Med Imaging Rev, 2019, 15(5): 453-460.
[12] 李磊, 赵飞, 蒲钰镁, 等. 低浓度对比剂结合双低剂量在CT肺动脉血管成像中的临床应用[J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49(2): 239-242.
[13] 刘峰, 汤林梦, 朱月香, 等. CT诊断肺栓塞研究进展[J]. 临床放射学杂志, 2023, 42(2): 353-356.
[14] 马欣. 双源CT低剂量注射联合低管电压在老年冠心病患者CTA诊断中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(9): 75-77.
[15] 周三元, 池翠萍, 魏锦萍, 等. 电离辐射与人体健康研究[J]. 中国高新技术, 2021(3): 126-129.

(收稿日期: 2023-06-01) (校对编辑: 姚丽娜)



(上接第24页)

在本研究中，通过3D slicer中的其中一个扩展模块，称之为Hetergeneity CAD，总共提取到了31种磁共振纹理特征，在IDH1突变型GBM与IDH1野生型GBM之间有18种磁共振纹理特征差异显著，包括运行百分比、表面:体积比、能量、熵、一致性、自相关、集群突出、聚类趋势、差值熵、能量：灰度共生矩阵、熵：灰度共生矩阵、同质性1、平均总和、熵和、方差和、方差、GLN、群集阴影，以上磁共振纹理特征能够为判断在GBM中IDH1的状态提供可靠的依据。

由于本研究是单中心研究，样本例数偏少，不可避免地出现选择偏倚，因此在以后的研究中需要纳入多中心数据来支持。在今后的研究中，会继续纳入更多的GBM病例，避免出现选择偏倚。

参考文献

[1] Louis DN, 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, Arie P, Pieter W, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Neuro-Oncology, 2021, 23(12): 1231-1251.
[3] 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.
[4] 张昌飞, 杜福川, 张昌凯. MRI影像组学在胶质瘤术前分级评估中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(5): 16-19.
[5] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012[J]. Neuro Oncol, 2015, 17(4): iv1-iv62.
[6] Grant R, Kolb L, Moliterno J. Molecular and genetic pathways in glioma: the future of personalized therapeutics[J]. CNS Oncol, 2014, 3(2): 123-136.

[7] Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas[J]. N Engl J Med, 2009, 360(8): 765-773.
[8] Yang W, Warrington NM, Taylor SJ, et al. Sex differences in GBM revealed by analysis of patient imaging, transcriptome, and survival data[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(473): 1-26.
[9] Pak E, Choi K S, Choi S H, et al. Prediction of prognosis in glioblastoma using radiomics features of dynamic contrast-enhanced MRI[J]. The Korean Society of Radiology, 2021, 22(9): 1514-1524.
[10] Hu H, Wang Z, Liu Y, et al. Genome-wide transcriptional analyses of Chinese patients reveal cell migration is attenuated in IDH1-mutant glioblastomas[J]. Cancer Lett, 2015, 357(2): 566-574.
[11] Priya S, Ward C, Locke T, et al. Glioblastoma and primary central nervous system lymphoma: differentiation using MRI derived first-order texture analysis—a machine learning study[J]. The Neuroradiology Journal, 2021, 34(4): 320-328.
[12] Xu Y, He X, Li Y, et al. The nomogram of MRI-based radiomics with complementary visual features by machine learning improves stratification of glioblastoma patients: a multicenter study[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2021, 54(2): 57-58.
[13] Goncalves F, Chawla S, Mohan S. Emerging MRI techniques to redefine treatment response in patients with glioblastoma[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2020, 52(4): 978-997.
[14] Anahita F, Spyridon B, Hamidreza S R, et al. Imaging signatures of glioblastoma molecular characteristics: a radiogenomics review[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 52(1): 54-69.
[15] Maurer C, Mader I, Joachimski F, et al. Do gliosarcomas have distinct imaging features on routine MRI[J]. The Neuroradiology Journal, 2021, 34(5): 501-508.

(收稿日期: 2023-03-19) (校对编辑: 谢诗婷)