

· 临床研究 ·

常规 MRI 特征在弥漫性星形细胞瘤 IDH 基因突变预测中的临床价值

唐文天¹, 张梓枫², 尹建新², 苏春秋¹, 鲁珊珊¹, 洪汛宁¹, 尤永平², 张军霞^{2*}¹南京医科大学第一附属医院放射科,²神经外科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:分析常规 MRI 特征在弥漫性星形细胞瘤异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)基因突变预测中的临床应用价值。方法:回顾性分析经手术病理证实的 85 例弥漫性星形细胞瘤患者(58 例 IDH 突变型, 27 例 IDH 野生型)的临床及术前常规 MRI 图像资料。由 2 名中枢神经影像医师独立依据伦勃朗视觉感受图像(visually accessible Rembrandt images, VASARI)特征集的标准进行影像学特征的定量分析。运用 Kappa 检验评价 2 名医师对影像学特征评分结果的一致性。应用 Mann-Whitney *U* 检验、卡方检验或 Fisher 精确检验评价 IDH 突变型组与野生型组影像学特征的统计学差异。运用 Logistic 回归分析及受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析评价影像学特征对于预测弥漫性星形细胞瘤 IDH 突变的诊断效能。结果:2 名中枢神经影像医师 VASARI 特征评分的一致性较好(Kappa 值:0.737~0.960)。年龄、肿瘤定位、脑室受累、深部脑白质受累、跨中线、T2/FLAIR 不匹配征对于弥漫性星形细胞瘤 IDH 基因突变的预测具有统计学意义($P < 0.05$)。其中年龄、肿瘤定位、T2/FLAIR 不匹配征为独立预测危险因素, ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.779、0.705 和 0.840;联合三者对预测弥漫性星形细胞瘤 IDH 基因突变的诊断效能最高, AUC 为 0.927。结论:术前常规 MRI 特征有助于非侵入性地预测弥漫性星形细胞瘤 IDH 基因突变。

[关键词] 弥漫性星形细胞瘤;异柠檬酸脱氢酶;磁共振成像;伦勃朗视觉感受图像**[中图分类号]** R445.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2022)03-376-06**doi:** 10.7655/NYDXBNS20220311

2016 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类在传统组织学分型基础上,引入分子学特征,如异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)基因突变情况和染色体 1p/19q 缺失状态,使得胶质瘤的诊治策略逐渐走向分子病理指导下的精准诊疗^[1]。弥漫性星形细胞瘤是 WHO II 级的低级别胶质瘤,其主要治疗方式为外科手术和术后辅以放射治疗和化学治疗,总体预后好于高级别胶质瘤^[2-3]。但近期研究表明, IDH 野生型的弥漫性星形细胞瘤与高级别胶质瘤有相似的生物学特性,与 IDH 突变型的弥漫性星形细胞瘤相比,预后更差,对术后放疗敏感性更低^[4-5]。因此,术前通过非侵入性方法来预测弥漫性星形细胞瘤的 IDH 基因突变,对临床制定治疗方案和评估预后具有重要的临床意义。

既往研究表明常规 MRI 特征有助于预测高级别胶质瘤 IDH 基因分型^[6]。目前对于 WHO II 级胶

质瘤 IDH 基因预测研究较少。伦勃朗视觉感受图像(visually accessible Rembrandt images, VASARI)特征集可以定量、半定量地用于评估肿瘤的影像学特征^[7-8],有助于避免既往研究中主观因素的误差。为此,本研究拟通过对患者的术前临床资料以及基于 VASARI 特征集的常规 MRI 特征进行相关分析,探讨其在预测弥漫性星形细胞瘤 IDH 基因突变中的应用价值。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析 2014 年 2 月—2020 年 9 月在南京医科大学第一附属医院神经外科手术且具有完整临床、病理及影像学资料的 85 例弥漫性星形细胞瘤患者信息。纳入标准:①所有患者均为初发首治,均未经过术前放疗、化疗以及其他治疗;②术前在本院进行头颅 MRI 检查,包括 T1WI、T2WI、液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)、扩散加权成像(diffusion weighted imaging,

[基金项目] 国家自然科学基金(81772682)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zjx2032@126.com

DWI)及T1WI增强序列扫描等;③根据WHO 2016年中枢神经系统肿瘤分类及分级标准,病理为弥漫性星形细胞瘤(WHO II级),且IDH突变情况经分子检测证实。

1.2 方法

1.2.1 MRI检查与分析

所有入组的患者均行常规头颅横断位平扫T1WI、T2WI、FLAIR以及DWI序列扫描,后予以静脉团注对比剂钆喷酸葡胺(Gd-DTPA)(0.1 mmol/kg体重,流率4 mL/s)进行T1WI轴位及矢状位增强扫描。扫描参数:T1WI,TR 400 ms,TE 2.48 ms,层厚5 mm,矩阵320×256,视野(FOV)230 mm×230 mm;T2WI,TR 5 090 ms,TE 91 ms,层厚5 mm,层间距1 mm,矩阵448×224,FOV 230 mm×230 mm;FLAIR,TR 8 000 ms,TE 97 ms,层厚5 mm,层间距1 mm,TI 2 300 ms,矩阵256×256,FOV 230 mm×230 mm。在静脉注射对比剂之前完成DWI图像采集,采用自旋回波平面回波成像(SE-EPI)序列轴位成像,扫描参数:TR 4 800 ms,TE 100 ms,层厚5 mm,层间距1 mm;FOV 230 mm×230 mm,b值分别选取0 s/mm²和1 000 s/mm²,在3个方向施加扩散梯度场以减轻各向异性对DWI信号造成的影响。表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)图由机器自动处理生成。

常规MRI特征从VASARI特征集中选出8个与弥漫性星形细胞瘤相关的VASARI特征,包括肿瘤定位(1=额叶、2=颞叶、3=岛叶、4=顶叶、5=枕叶、6=脑干)、肿瘤中心部位(1=右侧、2=中线/双侧、3=左侧)、囊变(1=无、2=有)、T1/FLAIR比率(1=T1及FLAIR图像上肿瘤范围大致相仿、2=T1图像上肿瘤范围略小于FLAIR图像上肿瘤范围、3=T1图像上肿瘤范围明显小于FLAIR图像上肿瘤范围)、脑室受累(1=无、2=有)、皮层受累(1=无、2=有)、深层脑白质受累(1=无、2=有)、跨中线(1=无、2=有)。此外,T2/FLAIR不匹配征评判标准为肿瘤在T2WI上表现为高信号而FLAIR上相对低信号(不包括环形高信号边缘)为阳性,不确定者为模棱两可,未见FLAIR信号抑制者为阴性。由2名不知道病理结果的中枢神经影像医师独立对常规MRI特征进行定量分析。为了避免评分时观察者之间的差异,由一位高年资的中枢神经影像诊断医师确保结果的准确性。

1.2.2 IDH基因突变检测

参照IDH1/IDH2基因突变检测试剂盒说明书

(上海源奇生物医药科技有限公司),提取肿瘤组织石蜡包埋样品中的基因组DNA,采用PCR扩增,进行Sanger测序,检测肿瘤组织标本IDH1/IDH2基因状态。

1.3 统计学方法

运用SPSS26.0软件将获得的数据结果进行医学统计学分析。运用Kappa检验或组内相关系数分析(ICC)评价2名医师对VASARI特征评分以及T2/FLAIR不匹配比例评分结果的一致性。采用Solmogorov Simirnov检验数据正态性。符合正态分布的连续变量表示为均数±标准差($\bar{x} \pm s$),两组间比较用独立样本 t 检验;不符合正态分布的连续变量表示为中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$],两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。分类变量表示为例数和百分比,两组间比较采用卡方检验或Fisher精确检验。应用Logistic回归筛选出独立预测危险因素,使用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析评估影像学特征对预测IDH突变的诊断价值。应用MedCalc19.2.0软件绘制ROC曲线,并计算曲线下面积(area under curve, AUC)、截断值、灵敏度、特异度、阳性预测值以及阴性预测值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本临床信息与IDH基因突变的关系

85例弥漫性星形细胞瘤患者中IDH野生型27例(男12例,女15例),年龄18~67岁,平均(51.5±11.7)岁,IDH突变型58例(男34例,女24例),年龄19~64岁,平均(40.0±11.0)岁。结果发现,弥漫性星形细胞瘤IDH基因野生型与IDH基因突变型患者之间年龄差异有统计学意义($P < 0.001$),而两者之间的性别差异无统计学意义($P = 0.222$)。

2.2 常规MRI特征与IDH基因突变的关系

针对基于VASARI特征集提取的8个常规MRI特征,2名中枢神经医师对影像学特征评分的一致性较好,Kappa值为0.737~0.960,ICC值为0.976。肿瘤定位、脑室受累、跨中线、深层脑白质受累及T2/FLAIR不匹配征这5个MRI特征对预测弥漫性星形细胞瘤IDH基因突变具有统计学意义($P < 0.05$,表1),典型病例见图1、2。

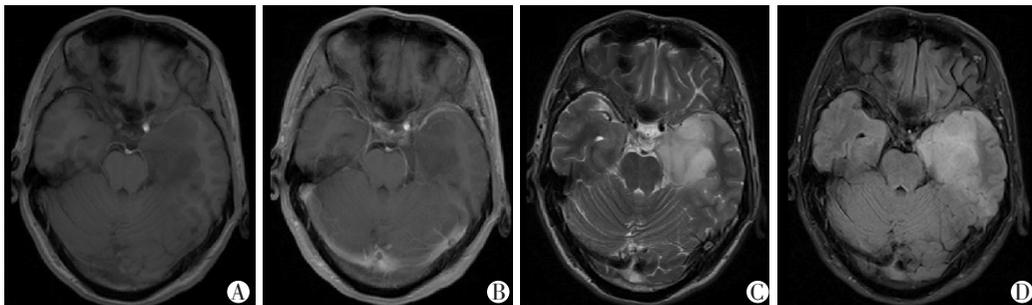
2.3 IDH基因突变的独立预测危险因素分析

将年龄、肿瘤定位、脑室受累、深层脑白质受累、跨中线、T2/FLAIR不匹配征6个因素纳入模型进行Logistic回归分析。结果显示,年龄、肿瘤定

表1 弥漫性星形细胞瘤IDH突变与常规MRI特征的关系

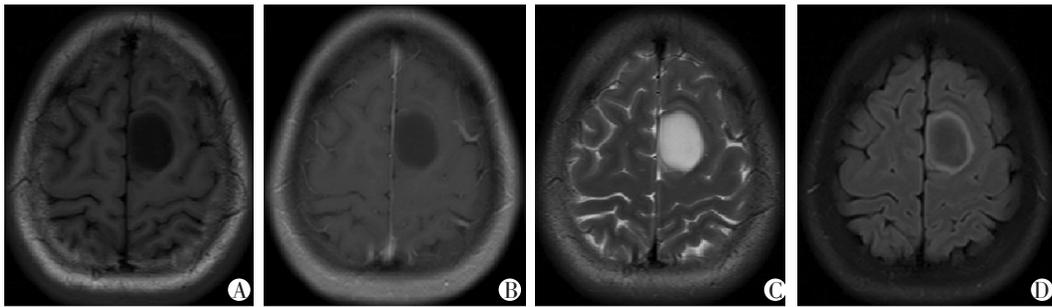
MRI特征	IDH突变型(n=58)	IDH野生型(n=27)	Kappa/ICC值	P值
肿瘤定位[n(%)]			0.911 ^a	0.005
额叶	32(55.2)	7(25.9)		
颞叶	19(32.8)	9(33.3)		
岛叶	3(5.2)	1(3.7)		
顶叶	4(6.9)	7(25.9)		
枕叶	0(0)	2(7.4)		
脑干	0(0)	1(3.7)		
肿瘤中心部位[n(%)]			0.960 ^a	0.709
右侧	27(46.6)	10(37.0)		
中线/双侧	6(10.3)	3(11.1)		
左侧	25(43.1)	14(51.9)		
囊变[n(%)]			0.841 ^a	0.896
无	40(69.0)	19(70.4)		
有	18(21.0)	8(29.6)		
T1/FLAIR比率[n(%)]			0.901 ^a	0.095
差不多	36(62.1)	11(40.7)		
略小于	15(25.9)	8(29.6)		
明显小于	7(12.1)	8(29.6)		
脑室受累[n(%)]			0.737 ^a	0.015
无	50(86.2)	17(63.0)		
有	8(13.8)	10(37.0)		
皮层受累[n(%)]			0.941 ^a	0.456
无	5(8.6)	4(14.8)		
有	53(91.4)	23(85.2)		
深层脑白质受累[n(%)]			0.929 ^a	0.013
无	34(58.6)	8(29.6)		
有	24(41.4)	19(70.4)		
跨中线[n(%)]			0.853 ^a	0.015
无	50(86.2)	17(63.0)		
有	8(13.8)	10(37.0)		
肿瘤最大直径(cm, $\bar{x} \pm s$)	6.24 ± 2.50	6.98 ± 2.66	0.976 ^b	0.199
T2/FLAIR不匹配征[n(%)]			0.897 ^a	< 0.001
阳性	47(81.0)	4(14.8)		
模棱两可	6(10.3)	10(37.0)		
阴性	5(8.6)	13(48.1)		

a:应用Kappa检验,b:应用组内相关系数分析。



男,53岁,左侧颞叶弥漫性星形细胞瘤,IDH野生型。A:T1WI示左侧颞叶边界欠清的低信号;B:T1WI增强扫描示病灶未见明显强化;C、D:T2WI示病灶呈尚均匀的高信号,FLAIR未见明显信号抑制,呈T2/FLAIR不匹配征阴性。

图1 IDH野生型颞叶弥漫性星形细胞瘤患者MRI特征



女,27岁,左侧额叶弥漫性星形细胞瘤,IDH突变型。A:T1WI示左侧额叶边界清楚、均匀的低信号;B:T1WI增强扫描示肿瘤未见明显强化;C、D:T2WI示肿块呈均匀高信号,FLAIR示肿块低信号伴边缘高信号环,呈T2/FLAIR不匹配征阳性。

图2 IDH突变型额叶弥漫性星形细胞瘤患者MRI特征

位和T2/FLAIR不匹配征是弥漫性星形细胞瘤IDH基因突变的独立预测危险因素。与IDH野生型弥漫性星形细胞瘤相比,IDH突变型弥漫性星形细胞瘤的患者年龄更小($OR=0.909, P=0.016$),发生在额叶的比例更高($OR=0.298, P=0.002$),T2/FLAIR不匹配征阳性比例更大($OR=0.099, P < 0.001$,

表2)。

2.4 ROC分析

ROC分析结果显示联合年龄、肿瘤定位、T2/FLAIR不匹配征预测的诊断效能最高,AUC值为0.927,灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值分别为84.5%、92.6%、96.1%、73.5%(表3,图3)。

表2 临床及常规MRI特征预测IDH突变的Logistic回归分析结果

特征	回归系数(B)	Wald	OR值(95%CI)	P值
年龄	-0.095	5.763	0.909(0.841~0.982)	0.016
肿瘤定位	-0.210	9.368	0.298(0.137~0.647)	0.002
T2/FLAIR不匹配征	-2.313	14.048	0.099(0.029~0.331)	< 0.001

表3 ROC分析结果

特征	AUC	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
年龄	0.779	≤47	79.3	70.4	85.2	61.3
肿瘤定位	0.705	≤3	93.1	37.0	76.1	71.4
T2/FLAIR不匹配征	0.840	≤1	81.3	85.1	92.2	67.6
年龄+肿瘤定位+T2/FLAIR不匹配征	0.927	> 0.65	84.5	92.6	96.1	73.5

截断值为诊断IDH基因突变型的弥漫性星形细胞瘤。

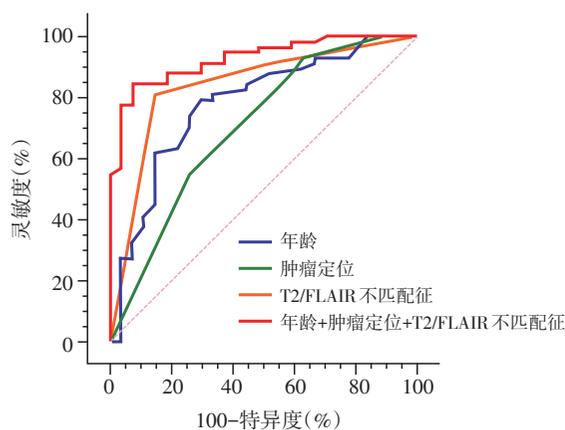


图3 ROC曲线分析结果

3 讨论

分子病理诊断在肿瘤临床诊断和治疗等过程中起着越来越重要的作用。2016年,WHO中枢神经系统肿瘤分类在传统组织学分型基础上,引入分子学特征(IDH基因突变情况和染色体1p/19q缺失状态等),使得神经系统肿瘤诊断模式由组织病理学诊断模式转向组织病理学联合分子遗传学的整合诊断模式。WHO II级的低级别胶质瘤可以分为弥漫性星形细胞瘤(IDH野生型)、弥漫性星形细胞瘤(IDH突变型,1p/19q非共缺失)、少突胶质细胞瘤(IDH突变型,1p/19q非共缺失)^[1]。中枢神经系

统肿瘤分类分子信息及实践方法联盟(the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy, cIMPAC)针对2016版WHO中枢神经系统肿瘤分类做了更新,在无IDH突变的弥漫性和间变性星形细胞瘤中,发现以下任何或所有分子指标:EGFR扩增;整个7号染色体扩增和整个10号染色体缺失;TERT启动子突变,建议使用术语为“弥漫性星形细胞瘤, IDH野生型, 具有胶质母细胞瘤的分子特征, WHO IV级”^[9]。以上信息充分说明IDH野生型的弥漫性星形细胞瘤可能有着与胶质母细胞瘤相似的生物学特性和临床特点。

目前众多研究已证明手术切除程度与胶质瘤的预后息息相关,切除程度越高,预后越好。江涛等^[10]基于1 828例成人初发大脑半球胶质瘤患者的预后影响因素分析发现,对于WHO各级别脑胶质瘤,肿瘤全切除能够显著延长患者的总生存期及无进展生存期教授团队。最近国内外学者越来越认同胶质母细胞瘤扩大切除的概念,即

T1增强相+T2/FLAIR相为手术切除范围。2016年, Li等^[11]分析1 229例胶质母细胞瘤的手术切除程度与预后的关系时,发现新诊断的胶质母细胞瘤患者在肿瘤T1增强相全切的基础上进一步切除53.21%的T2/FLAIR相,患者中位生存期显著延长,达23.0个月。本团队也证实类似的结果,在肿瘤T1增强相全切的基础上切除35%的T2/FLAIR相,胶质母细胞瘤患者生存期延长至19.7个月^[12]。近期胶质瘤分子亚型与手术切除程度相关研究,对如何在分子病理指导下开展胶质瘤手术提出更高的要求。国外学者发现弥漫性星形细胞瘤(IDH突变型)患者预后与切除程度显著相关,少突胶质细胞瘤(IDH突变型, 1p/19q共缺失型)则无关^[13]。结合上述信息,考虑到IDH野生型的弥漫性星形细胞瘤的恶性特征,我们认为不同分子亚型的WHO II级胶质瘤可以采取不同的手术策略(图4)。如对于弥漫性星形细胞瘤(IDH野生型),非功能区肿瘤应扩大切除,功能区肿瘤应做到影像学全切除。

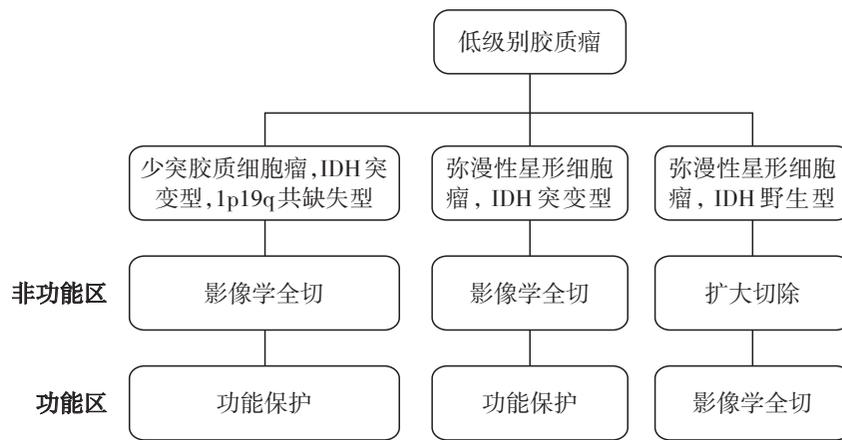


图4 WHO II级胶质瘤手术策略

在术前或术中识别胶质瘤IDH突变情况,将极大地推动胶质瘤手术策略实施。目前研究最多的是基于术前MRI影像特征来预测胶质瘤IDH突变。磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)作为能在活体组织无创性检测分子代谢改变的MRI技术,最早被用于检测突变型IDH产物2-羟基戊二酸(2-HG)来预测胶质瘤IDH基因突变的相关研究^[14]。但是常规MRS量化肿瘤组织2-HG时易受正常脑组织内其他代谢物如谷氨酸、谷氨酰胺等的干扰,造成较高的假阳性率。国内学者采用动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)来预测高级别胶

质瘤IDH基因突变,发现容积转运常数(Ktrans)、达峰时间(TTP)的AUC分别为0.782、0.842,联合Ktrans及TTP预测效能最大,AUC为0.865^[15]。

为了更精确定量、可重复评估肿瘤的MRI特征,VASARI特征集应运而生。VASARI特征集包含30个不同的影像学特征,涉及病变位置、病变实质形态、病变边缘形态、病变附近的改变和远处改变等。国外学者采用VASARI特征集分析94例胶质母细胞瘤临床信息,单变量Cox回归分析显示10个影像学特征和2个临床变量与患者生存率显著相关,进一步多变量Cox回归分析显示,肿瘤强化灶体

积和累及功能区是患者生存率的独立预后指标^[7]。我们通过VASARI特征集标准进行弥漫性星形细胞瘤影像学特征的定量分析预测IDH基因突变,发现年龄、肿瘤定位和T2/FLAIR不匹配征是弥漫性星形细胞瘤IDH基因突变的独立预测危险因素。IDH突变型弥漫性星形细胞瘤的患者年龄更小,发生在额叶的比例更高,T2/FLAIR不匹配征阳性比例更大。ROC分析结果显示T2/FLAIR不匹配征预测的诊断效能AUC值为0.840;联合年龄、肿瘤定位、T2/FLAIR不匹配征预测的诊断效能最高,AUC值为0.927。目前对IDH基因突变的预测暂无金标准。吴诗煜等^[16]研究表明,磁共振非高斯弥散成像有助于预测低级别胶质瘤IDH1突变状态(AUC值为0.778),预测效能差于本研究联合3个特征的预测效能。此外,非高斯弥散成像属于功能MRI检查,耗时相对较长,临床不常规开展。因此,我们采用术前常规MRI特征来预测IDH基因突变,具有较好的诊断效能,也便于临床推广应用。

本研究结果提示术前常规MRI特征能有效预测弥漫性星形细胞瘤IDH基因突变。因此,术前通过非侵入性方法来预测弥漫性星形细胞瘤的IDH基因突变,对临床制定治疗方案和评估预后,尤其是手术方案的选择,具有重要的临床意义。当然,本研究采用的是回顾性研究且样本量相对较少,今后需要进一步扩大样本量来验证。

[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] 国家卫生健康委员会医政医管局, 江涛. 脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(3): 217-239

[3] JIANG T, NAM D H, RAM Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. *Cancer Lett*, 2021, 499: 60-72

[4] ECKEL-PASSOW J E, LACHANCE D H, MOLINARO A M, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2499-2508

[5] REUSS D E, KRATZ A, SAHM F, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(3): 407-417

[6] SU C Q, LU S S, ZHOU M D, et al. Combined texture analysis of diffusion-weighted imaging with conventional MRI for non-invasive assessment of IDH1 mutation in anaplastic gliomas[J]. *Clin Radiol*, 2019, 74(2): 154-160

[7] WANGARYATTAWANICH P, HATAMI M, WANG J, et al. Multicenter imaging outcomes study of the cancer genome atlas glioblastoma patient cohort: imaging predictors of overall and progression-free survival[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(11): 1525-1537

[8] 贾颖, 杜学松, 陈君辉, 等. 基于常规MRI的定量影像学特征用于胶质瘤分级诊断[J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(8): 1137-1142

[9] 杨学军, 江涛. 脑胶质瘤的临床诊治摘要[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(12): 1189-1193

[10] 江涛, 晋强, 张忠, 等. 1 828例成人初发大脑半球胶质瘤患者的预后影响因素分析及术后长期随访研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2020, 36(7): 706-711

[11] LI Y M, SUKI D, HESS K, et al. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: can we do better than gross-total resection? [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(4): 977-988

[12] 陈立久, 颜伟, 李文涛, 等. 胶质母细胞瘤手术切除程度与患者生存预后的相关性分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46(2): 154-158

[13] WIJNENGA M M J, FRENCH P J, DUBBINK H J, et al. The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(1): 103-112

[14] BRANZOLI F, MARJAŃSKA M. Magnetic resonance spectroscopy of isocitrate dehydrogenase mutated gliomas: current knowledge on the neurochemical profile [J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(4): 413-421

[15] 卢海涛, 邢伟, 张艳文, 等. 动态对比增强磁共振成像预测高级别胶质瘤IDH基因突变的价值[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(39): 3105-3109

[16] 吴诗煜, 邱天明, 杨鸣, 等. 磁共振非高斯弥散加权成像预测低级别胶质瘤IDH1基因突变初步结果[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2018, 24(5): 410-416

[收稿日期] 2021-08-16

(本文编辑:蒋莉)