

• 中枢神经影像学 •

H3K27M 突变型与野生型儿童弥漫内生型脑桥胶质瘤的 MRI 鉴别诊断

吴晨青，郑慧，邬昊婷，李玉华，汪登斌

【摘要】目的：探讨 MRI 在儿童弥漫内生型脑桥胶质瘤(DIPG) H3K27M 突变型与野生型鉴别诊断中的价值。**方法：**回顾性分析经病理证实的 54 例突变型和 9 例野生型 DIPG 的临床资料和 MRI 影像学特征, 分析比较两组病例的临床及影像学特征, 对存在统计学差异的特征进一步采用受试者工作特征(ROC)曲线确定其最佳诊断点、灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值。**结果：**DIPG H3K27M 突变型与野生型肿瘤在有无跨越小脑中脚、头尾长径(CCD)和最大横断面最小 ADC(minADC)值上差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 肿瘤 CCD 的曲线下面积(AUC)为 0.722 (95% CI: 0.567~0.878), 取界值为 4.16 cm 时, 诊断灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 50.0%、88.9%、96.4% 和 22.9%; 最大横断面 minADC 值的 AUC 为 0.691 (95% CI: 0.512~0.871), 取界值 $0.717 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ 时, 诊断灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 77.5%、94.4%、87.9% 和 21.4%。多因素 logistics 回归分析结果显示, 肿瘤 CCD 和最大横断面 minADC 值联合诊断的 AUC 为 0.842 (95% CI: 0.718~0.965)。**结论：**DIPG 的 MRI 表现有助于鉴别 H3K27M 突变型与野生型, 当肿瘤跨越小脑中脚、 $\text{CCD} > 4.16 \text{ cm}$ 、最大横断面 minADC 值 $< 0.717 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ 时, 更倾向于诊断为 H3K27M 突变型。

【关键词】 脑桥胶质瘤；H3K27M；突变型；野生型；磁共振成像；诊断，鉴别；预后评估

【中图分类号】 R739.41; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)01-0047-06

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.01.010

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Differentiation between H3K27M mutation and wild-type diffuse intrinsic pontine glioma in children on MRI WU Chen-qing, ZHEN Hui, WU Hao-ting, et al. Department of Radiology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

【Abstract】 Objective: To assess the value of MRI in differential diagnosis between H3K27M mutation and wild-type diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) in children. **Methods:** The clinical and MRI data of 54 patients with DIPG H3K27M-mutant and 9 patients with DIPG wild-type confirmed by pathology were retrospectively analyzed and compared. The optimal diagnostic threshold, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were determined using the receiver operating Characteristic (ROC) curve. **Results:** There were statistically significant differences between the two groups in terms of middle cerebellar peduncle extension, craniocaudal dimension (CCD) and minimal apparent diffusion coefficient (minADC) of the largest cross-section ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed the area under curve (AUC) of CCD was 0.722 (95% CI: 0.567~0.878). With 4.16cm as cut-off value, the sensitivity, specificity, PPV and NPV were 50.0%, 88.9%, 96.4% and 22.9%, respectively. The AUC of minADC of the largest cross-section was 0.691 (95% CI: 0.512~0.871). With $0.717 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ as cut-off value, the sensitivity, specificity, PPV and NPV were 77.5%, 94.4%, 87.9% and 21.4%, respectively. Results of multi-factor logistics regression analysis showed the AUC of combined diagnosis of tumor CCD and minADC of the largest cross-section was 0.842 (95% CI: 0.718~0.965). **Conclusion:** MRI can be a potential method in distinguishing H3K27M mutant-type from wild-type DIPG. It is higher possibility of H3K27M-mutant diagnosis if

作者单位：200092 上海, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科

作者简介：吴晨青(1995—),女,浙江杭州人,硕士研究生,主要从事中枢神经影像诊断工作。

通信作者：汪登斌,E-mail:wangdengbin@xinhua-med.com.cn

基金项目：国家重点研发计划(子课题)(2017YFC0109003)

tumor with middle cerebellar peduncles extension, CCD $>4.16\text{cm}$ and minADC of the largest cross-section $<0.717\times10^{-3}\text{s/mm}^2$.

【Key words】 Pontine glioma; H3K27M; Mutant; Wild type; Magnetic resonance imaging; Diagnosis, differentiation; Prognostic assessment

2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤新增 H3K27M 突变的弥漫性中线胶质瘤 (diffuse midline glioma, DMG) 病理分型, 确诊需满足以下条件: ① 肿瘤位于中枢神经系统中线部位; ② 肿瘤呈弥漫性生长; ③ 肿瘤伴有 H3K27M 突变, 无论其组织学形态是否符合高级别特征均诊断为 WHO IV 级^[1]。组蛋白 H3 主要通过表观调节控制基因表达, 参与细胞增殖、分化、分裂等多种生物学活动, H3K27M 突变指组蛋白 H3 于 27 位点的赖氨酸突变为甲硫氨酸, 降低基因转录的稳定性^[2-3]。发生于脑桥的 DMG 称为弥漫内生型脑桥胶质瘤 (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG), 好发于 5~10 岁儿童且预后差, 中位生存期仅 6 个月~2 年, 5 年生存率不足 1%^[4-5]。约 85% 的 DIPG 伴 H3K27M 突变, 突变型较野生型预后更差, 中位生存期更短^[6-9]。DIPG 以脑桥为中心生长, 病理活检难度大, 有观点认为典型临床症状及影像特征足以支持诊断^[4,5,10]。MRI 作为无创性检查, 有助于 DIPG 的诊断分型及预后评估。本文回顾性分析 54 例突变型和 9 例野生型 DIPG 的临床及 MRI 影像特征, 旨在提高对该病的认识, 为临床诊断提供参考。

材料与方法

1. 病例资料

搜集我院 2016 年 7 月—2020 年 2 月经病理证实的脑干胶质瘤患儿, 病例入组标准: ① 影像特征符合 DIPG, 即肿瘤起源于脑桥, 累及脑桥 2/3 以上, 脑桥呈弥漫性肿胀^[11,12]; ② 经病理证实为 DMG, 并进行 H3K27M 免疫组化测定; ③ 均在治疗前行头颅 MRI 检查, 图像无明显伪影, 可进行影像学评估。最终共 63 例 DIPG 患儿纳入本研究, 包括 54 例 H3K27M 突变型和 9 例野生型。54 例突变型患儿的平均年龄为 (6.15 ± 2.33) 岁, 其中男 30 例 (55.5%)。9 例野生型患儿的平均年龄为 (6.56 ± 1.74) 岁, 其中男 3 例 (33.3%)。患儿的主要临床症状包括行走不稳 (29/63)、肢体乏力 (15/63)、眼球斜视 (11/63), 少见的症状包括饮水呛咳、意志障碍、头晕头痛。入院时对患儿行 Karnofsky 功能状态评分 (Karnofsky Performance Status, KPS), 63 例患儿均行脑干病变立体定向活检手术。病理科采用多克隆抗体 (中杉公司) 检测 H3K27M 有无突变。

2. 检查方法

所有患者均行 MRI 平扫及增强检查, 采用 GE Signa HDxt 3.0T 以及 Philip Ingenia 3.0T MRI 扫描仪, 8 通道头颅线圈, 平扫序列包括 T₁ FLAIR (TR 1800 ms, TE 20 ms, 层厚 5 mm, 层间隔 6 mm)、T₂ FLAIR (TR 7000 ms, TE 120 ms, 层厚 5 mm, 层间隔 6 mm)、DWI ($b=1000\text{s/mm}^2$)。增强扫描对比剂采用 Gd-DTPA, 剂量 0.1 mmol/kg, 行横轴面、矢状面及冠状面增强扫描。对于不能配合检查的患儿, 给予 5% 水合氯醛溶液 (0.5 mg/kg) 镇静后进行扫描。

3. 图像分析

由两位具有丰富儿童神经影像诊断经验的放射科医师在不知 H3K27M 免疫组化结果时进行图像分析, 意见不一致时经讨论达成一致意见。MRI 图像分析内容包括: ① 肿瘤大小。根据 T₂ WI FLAIR 图像排除高信号的瘤周水肿区域后, 在 T₁ WI 增强横轴面图像上测量肿瘤最大横断面面积、T₁ WI 增强矢状面沿脑干纵轴测量肿瘤头尾长径 (craniocaudal dimension, CCD); ② 肿瘤与周围结构关系。a. 是否包绕基底动脉 (完全环周包绕基底动脉定义为有包绕); b. 是否累及丘脑基底节区; c. 是否跨越小脑中脚; ③ 肿瘤内有无急性出血。T₁ WI 平扫及 DWI 图像上均呈高信号定义为急性出血; ④ 肿瘤有无囊变。T₂ WI 呈结节状明显高信号定义为囊变; ⑤ 有无瘤周水肿。肿瘤周围边界不清的 T₁ WI 等低、T₂ WI FLAIR 高信号、增强后无强化区定义为瘤周水肿; ⑥ 有无扩散受限。DWI 呈高信号且对应区域表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 下降定义为扩散受限; ⑦ 测量肿瘤最大横轴面 ADC 值。避开囊变和出血区, 对肿瘤最大横轴面全瘤勾画感兴趣区 (region of interest, ROI), 测量得到平均 ADC 值 (mean apparent diffusion coefficient, meanADC) 及最小 ADC 值 (minADC), 重复勾画 3 次分别计算得出平均值。⑧ 肿瘤强化方式。包括无强化、斑片样强化、环形强化、小结节样强化、同时出现环形强化及小结节样强化等 5 种方式。

4. 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。分类变量的组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法, 连续变量的组间比较采用独立样本 t 检验。通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析有统计学差异的特征对 H3K27M 突变型与野生型的鉴别诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

H3K27M 突变型与野生型 DIPG 两组患儿的性别、年龄、病程和 Karnofsky 评分差异均无统计学意义 (P 值均 <0.05 , 表 1)。

表 1 H3K27M 突变型与野生型患儿的临床特征比较

临床特征	H3K27M 突变型	H3K27M 野生型	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别(例)			0.000	0.289
男	30	3		
女	24	6		
年龄(岁)	6.15±2.33	6.56±1.74	0.500	0.619
病程(天)	23.93±27.23	21.78±16.59	0.229	0.820
KPS 评分	56.3±17.1	56.67±13.69	0.062	0.951

54 例 H3K27M 突变型患儿中肿瘤包绕基底动脉 34 例(图 1)、累及丘脑基底节 5 例(图 2)、跨越小脑中脚 35 例(图 1~3)。9 例野生型患儿中肿瘤包绕基底动脉 5 例(图 4)、跨越小脑中脚 2 例, 均未累及丘脑基底节, 均无明显扩散受限(图 4、5)。突变型肿瘤较野

生型跨越小脑中脚的比例更高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 表 2)。无论突变型或野生型, 肿瘤伴急性出血、扩散受限及瘤周水肿均较少见。

H3K27M 突变型与野生型肿瘤的最大横断面面积、最大横断面 meanADC 值差异无统计学意义 ($P>0.05$) ; H3K27M 突变型与野生型肿瘤的 CCD、最大横断面 minADC 值差异有统计学意义 ($P<0.05$, 表 3)。突变型患儿的肿瘤 CCD 更高, 最大横断面 minADC 值更低。ROC 曲线分析结果显示, 当肿瘤 CCD ≥ 4.16 cm 时, ROC 曲线下面积、诊断灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 0.722、50.0%、88.9%、96.4% 和 22.9%; 当最大横断面 minADC 值 $<0.717 \times 10^{-3}$ s/mm² 时, ROC 曲线下面积、诊断灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 0.691、77.5%、94.4%、87.9% 和 21.4%。通过多因素 logistics 回归分析, 两者联合诊断的 ROC 曲线下面积为 0.842 (95%CI: 0.718~0.965)。

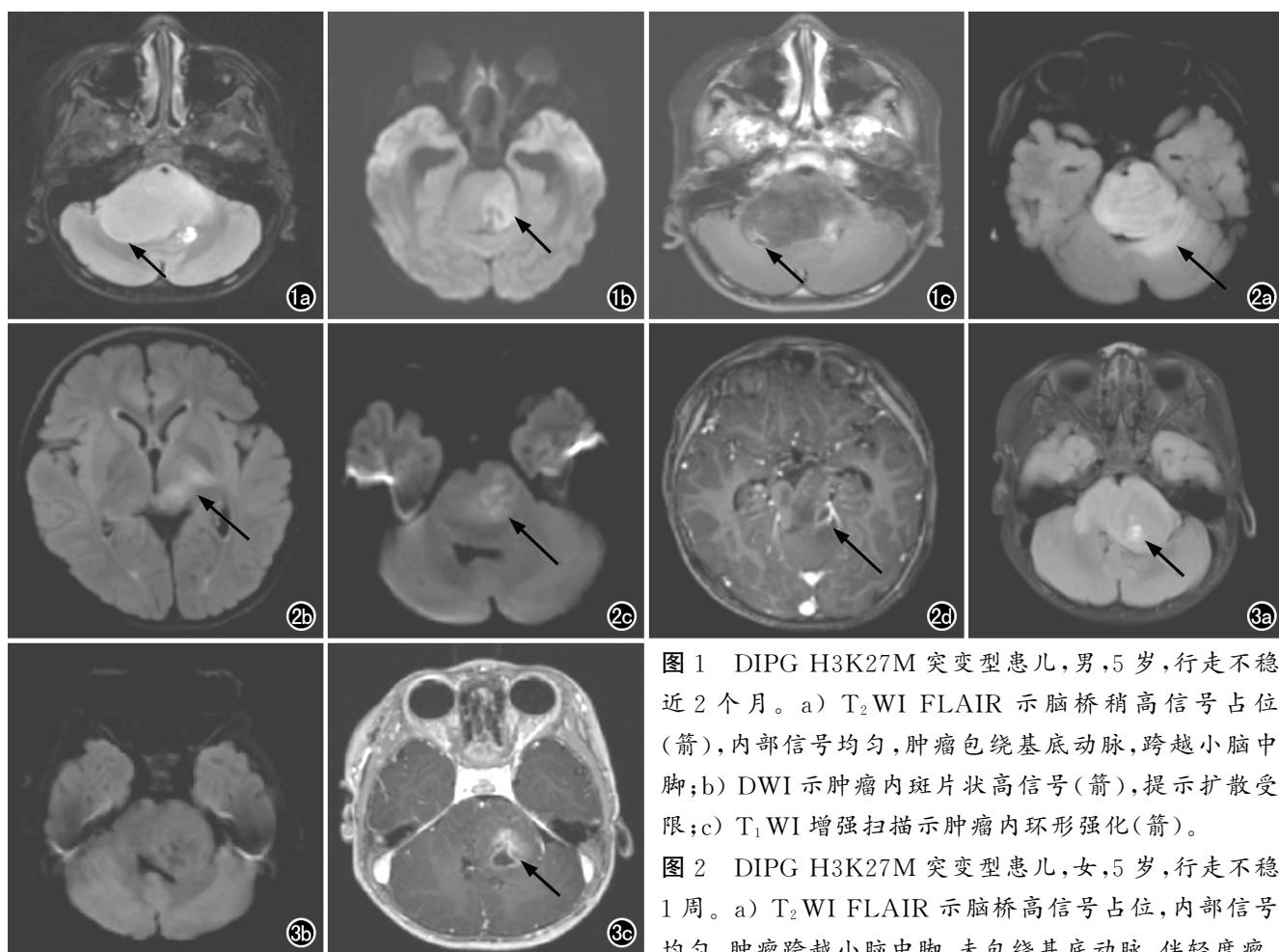


图 1 DIPG H3K27M 突变型患儿, 男, 5 岁, 行走不稳近 2 个月。a) T₂WI FLAIR 示脑桥稍高信号占位(箭), 内部信号均匀, 肿瘤包绕基底动脉, 跨越小脑中脚; b) DWI 示肿瘤内斑片状高信号(箭), 提示扩散受限; c) T₁WI 增强扫显示肿瘤内环形强化(箭)。

图 2 DIPG H3K27M 突变型患儿, 女, 5 岁, 行走不稳 1 周。a) T₂WI FLAIR 示脑桥高信号占位, 内部信号均匀, 肿瘤跨越小脑中脚, 未包绕基底动脉, 伴轻度瘤周水肿(箭); b) DWI 示肿瘤内无明显扩散受限; c) T₁WI 增强扫显示肿瘤内环形强化(箭)。

周水肿(箭); b) T₂WI FLAIR 示肿瘤累及左侧丘脑基底节(箭); c) DWI 示肿瘤内斑片状高信号(箭), 提示扩散受限; d) T₁WI 增强扫显示肿瘤内环形强化(箭)。图 3 DIPG H3K27M 突变型患儿, 女, 3 岁, 行走不稳近 2 周。a) T₂WI FLAIR 示脑桥高信号占位, 内部信号不均匀, 伴结节状囊变(箭), 肿瘤跨越小脑中脚, 未包绕基底动脉; b) DWI 示肿瘤内无明显扩散受限; c) T₁WI 增强扫显示肿瘤内环形强化(箭)。

表2 突变型与野生型患儿的MRI表现(分类变量)比较 (n, %)

MRI表现	H3K27M突变型 (n=54)	H3K27M野生型 (n=9)	χ^2 值	P值
包绕基底动脉			0.003	0.958
有	34 (62.96%)	5 (55.56%)		
无	20 (37.04%)	4 (44.44%)		
累及丘脑基底节			0.000	1.000
有	5 (9.26%)	0 (0.00%)		
无	49 (90.74%)	9 (100%)		
跨越小脑中脚			4.150	0.042*
有	35 (64.81%)	2 (22.22%)		
无	19 (35.19%)	7 (77.78%)		
急性出血			0.000	1.000
有	2 (3.70%)	0 (0.00%)		
无	52 (96.30%)	9 (100%)		
囊变			0.474	0.491
有	22 (40.74%)	2 (22.22%)		
无	32 (59.26%)	7 (77.78%)		
瘤周水肿			0.000	1.000
有	9 (16.67%)	1 (11.11%)		
无	45 (83.33%)	8 (88.89%)		
扩散受限			3.017	0.082
有	19 (35.19%)	0 (0.00%)		
无	35 (64.81%)	9 (100%)		
强化方式			1.839	0.766
无强化	16 (29.63%)	4 (44.44%)		
斑片状强化	5 (9.26%)	1 (11.11%)		
环形强化	17 (31.48%)	2 (22.22%)		
小结节状强化	10 (18.52%)	2 (22.22%)		
环形+小结节状强化	6 (11.11%)	0 (0.00%)		

表3 H3K27M突变型与野生型患儿的MRI连续变量比较

MR连续变量	H3K27M突变型	H3K27M野生型	t值	P值
CCD(cm)	4.10±0.47	3.75±0.35	2.113	0.039*
最大横断面面积 (mm ²)	1240.89±218.25	1140.33±208.51	1.287	0.203
最大横断面 meanADC 值 ($\times 10^{-3}$ s/mm ²)	1.36±0.22	1.40±0.18	0.479	0.634
最大横断面 minADC 值 ($\times 10^{-3}$ s/mm ²)	0.58±0.13	0.68±0.12	2.045	0.045*

讨 论

DIPG是儿童脑干肿瘤中最常见的类型,约占80%,无法手术完整切除,预后差,中位生存期短^[4,13]。根据2016年WHO中枢神经系统肿瘤病理分型,对于DIPG H3K27M突变型,无论其组织学形态是否符合高级别特征均诊断为WHOⅣ级肿瘤,并且突变型较野生型预后更差,约85%的患者在确诊后2年内死亡,因此鉴别H3K27M突变型与野生型对肿瘤分级、预后评估极为重要^[6,9,14,15]。MRI作为一种无创性检查方法,能多方位清晰显示肿瘤大小、位置、形态及内部结构,亦可显示肿瘤与周围结构关系,有很高的临床应用价值。目前关于DIPG的MRI研究较少,尚无关

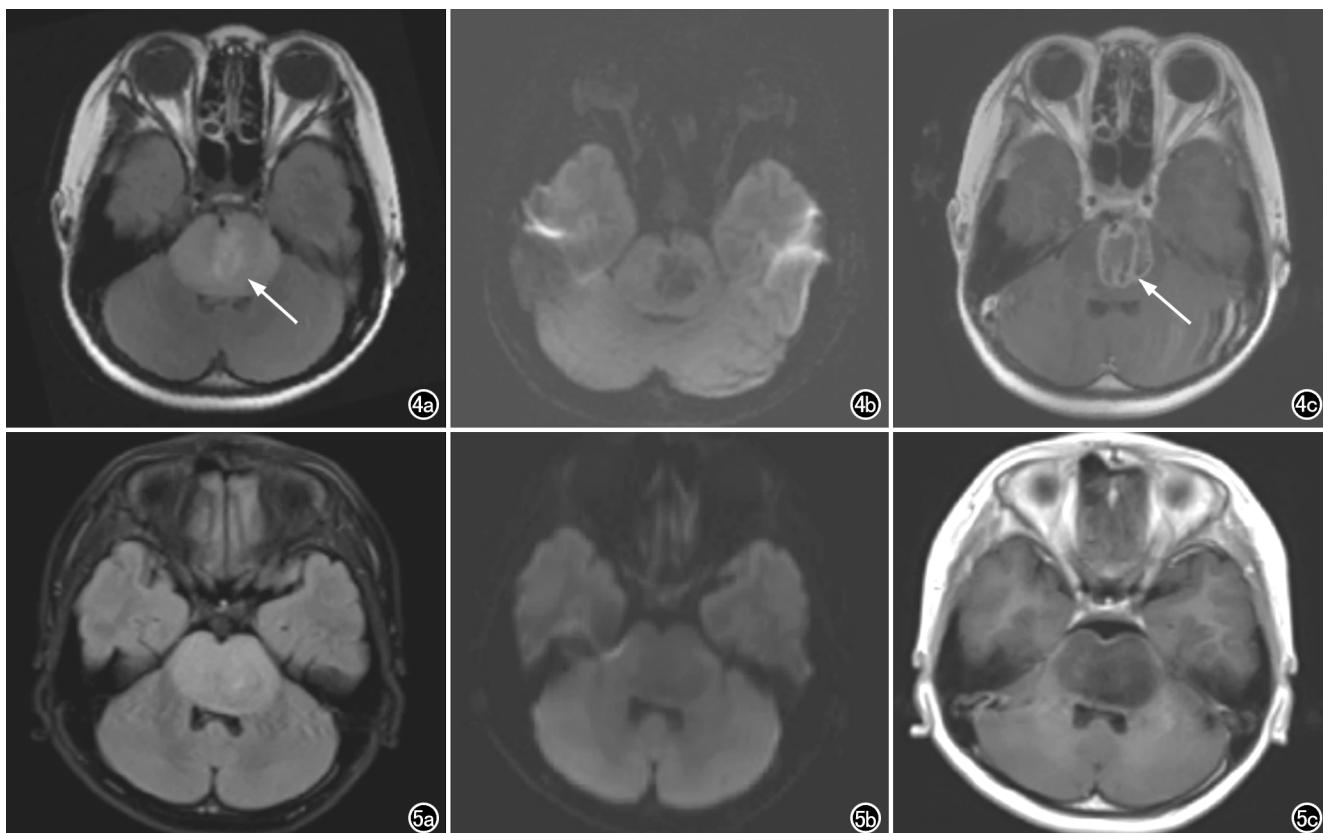


图4 DIPG H3K27M野生型患儿,女,10岁,行走不稳10天。a) T₂WI FLAIR示脑桥弥漫性肿大,可见稍高信号占位,内部信号不均匀(箭),肿瘤包绕基底动脉,未跨越小脑中脚,无明显瘤周水肿;b) DWI示肿瘤内无明显扩散受限;c) T₁WI增强扫描示肿瘤内环形强化(箭)。

图5 DIPG H3K27M野生型患儿,男,8岁,头痛1周。a) T₂WI FLAIR示脑桥弥漫性肿大,可见一边界清楚的稍高信号占位,内部信号较均匀,肿瘤未包绕基底动脉,未跨越小脑中脚,无明显瘤周水肿;b) DWI示肿瘤内无明显扩散受限;c) T₁WI增强扫描示肿瘤无明显强化。

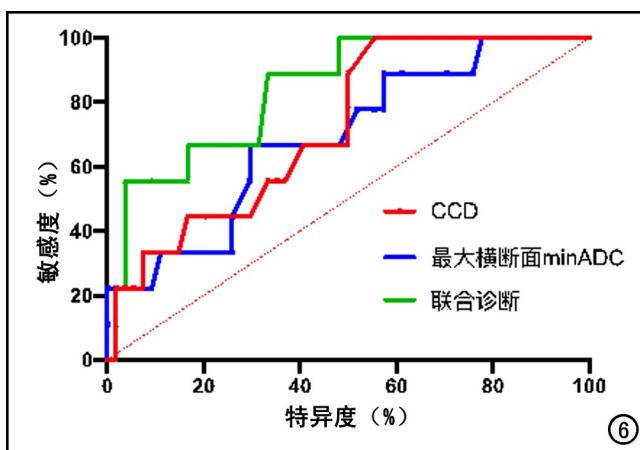


图 6 肿瘤 CCD(红色实线)、最大横断面 minADC 值(蓝色实线)以及两者联合(绿色实线)鉴别诊断 DIPG 伴 H3K27M 突变型与野生型的 ROC 曲线。

于 H3K27M 突变型与野生型的 MRI 鉴别诊断的报道。

分子生物学研究发现 H3K27M 突变将激活下游多种肿瘤基因, 包括 EZH2 基因过度激活, 这一过程与多种恶性肿瘤局部侵袭和远处转移密切相关^[16-17]。H3K27M 突变同时激活缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、下调抑癌基因表达, 进一步促进肿瘤细胞增殖、局部浸润^[18], MRI 能够多参数反映肿瘤形态、内部特征及生物学行为^[19-20]。本研究通过分析比较 DIPG H3K27M 突变型与野生型肿瘤的多参数 MRI 表现, 发现突变型与野生型肿瘤在有无跨越小脑中脚、头尾长径(CCD)和最大横断面的最小 ADC 值(minADC)上差异有统计学意义($P < 0.05$)。

小脑中脚又称脑桥臂, 由脑桥基底部对侧的脑桥核发出的白质纤维束横向交叉后形成, 是小脑最主要的传入纤维, 参与控制随意运动, 小脑中脚损伤可导致运动功能障碍, 可能与患儿行走不稳、肢体乏力等症状有关^[21-22]。国外相关研究认为肿瘤是否浸润小脑中脚与预后相关: Makepeace 等^[23]发现伴小脑中脚浸润的 DIPG 患者生存时间短、预后差; Hoffman 等^[24]的多中心研究报道短生存期 DIPG 患儿(<2 年)肿瘤多向脑桥外生长, 累及小脑中脚、基底节区。本研究进一步比较了 H3K27M 突变型与野生型肿瘤的小脑中脚浸润发生率, 结果显示两组的发生率差异有统计学意义(分别为 64.81% 和 22.22%, $P = 0.042$), 提示小脑中脚浸润可能是导致 H3K27M 突变型肿瘤预后较差的原因之一。

本研究通过测量肿瘤沿脑干纵轴 CCD 值, 结果显示突变型较野生型肿瘤的 CCD 值更高[分别为 $(4.10 \pm 0.47) \text{ cm}$ 和 $(3.75 \pm 0.35) \text{ cm}$], 差异有统计学意义($P = 0.039$), 提示 H3K27M 突变型 DIPG 较野生

型的体积更大, 对脑干皮质脊髓束正常结构的影响更明显。本研究结果显示, 突变型肿瘤最大横断面的 meanADC 和 minADC 值均较野生型小, 且 minADC 值在两组中差异有统计学意义。突变型肿瘤组织中多核巨细胞更多见, 而野生型肿瘤组织中大小相似的小圆形细胞更多见, 推测突变型肿瘤的内部水分子扩散受限更显著从而造成 ADC 值更低^[15]。ROC 曲线分析结果显示, 联合肿瘤 CCD 值和最大横断面 minADC 值能较好地鉴别 H3K27M 突变型与野生型, AUC 为 0.842 (95% CI: 0.718 ~ 0.965)。国外相关研究显示 DIPG 肿瘤的 CCD 值、ADC 值与预后相关: Hoffman 等^[24]报道短生存期患儿(<2 年)较长生存期患儿(>2 年)肿瘤沿脑干头尾长径更长; Lober 等^[25]和 Poussaint 等^[26]分别报道了肿瘤平均 ADC 值与患儿中位生存期、无进展生存期(progression-free survival, PFS)存在相关性, 低 ADC 值可能提示预后不良。结合本研究结果, 笔者认为 H3K27M 突变型 DIPG 预后不良可能与其细胞增殖快、侵袭能力强有关。

此外, 本研究发现突变型肿瘤伴囊变(40.74%, 22/54)的比例较野生型(22.22%, 2/9)更高, 伴囊变的 DIPG 增强扫描多表现为环形强化或同时出现环形强化与小结节样强化(79.17%, 19/24)。相关组织病理学研究报道 DIPG H3K27M 突变型肿瘤的组织学分型大多属于高级别胶质瘤, 以胶质母细胞瘤(WHO IV 级)最常见, 细胞分化程度低、增殖速度快^[3, 6, 9]。突变型肿瘤内组织异质性明显, 缺血坏死常见, 与本研究突变型肿瘤伴囊变比例更高的结论相一致^[15, 27]。有无囊变及强化方式亦与 DIPG 预后相关: Hoffman 等^[24]对短生存期(<2 年)与长生存期(>2 年)患儿进行比较, 发现肿瘤伴有囊变与无囊变差异有统计学意义, 短生存期组囊变较多见; Jansen 等^[28]和 van Zanten 等^[29]研究发现 DIPG 伴环形强化提示预后不良。

本研究存在以下局限性: ①本研究为回顾性分析, H3K27M 野生型样本量较少, 仅为突变型的 1/6, 相关统计学差异有待进一步证实; ②手动测量肿瘤大小及勾画 ROI 测量 ADC 值可能存在误差, 接下来需进一步通过自动分割对肿瘤进行勾画和测量; ③本研究仅探讨了常规 MRI 扫描序列对突变型与野生型的鉴别诊断价值, 扩散张量成像、磁共振波谱、磁共振灌注成像等技术可能有助于进一步解释突变型与野生型的组织病理及生物学行为差异。

综上所述, MRI 检查对于 DIPG H3K27M 突变型与野生型的鉴别诊断具有重要价值。当 DIPG 跨越小脑中脚、CCD > 4.16 cm、最大横断面的 minADC 值 < $0.717 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ 时, 倾向于诊断为 H3K27M 突变型。

参考文献:

- [1] Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, et al. Molecular pathology of tumors of the central nervous system[J]. Ann Oncol, 2019, 30(8): 1265-1278.
- [2] Uppar AM, Sugur H, Prabhuraj AR, et al. H3K27M, IDH1, and ATRX expression in pediatric GBM and their clinical and prognostic significance[J]. Childs Nerv Syst, 2019, 35(9): 1537-1545.
- [3] Filbin MG, Tirosh I, Hovestadt V, et al. Developmental and oncogenic programs in H3K27M gliomas dissected by single-cell RNA-seq[J]. Science, 2018, 360(6386): 331-335.
- [4] Cohen KJ, Jabado N, Grill J. Diffuse intrinsic pontine gliomas-current management and new biologic insights. Is there a glimmer of hope? [J]. Neuro-Oncol, 2017, 19(8): 1025-1034.
- [5] Rashed WM, Maher E, Adel M, et al. Pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: where do we stand? [J]. Cancer Metastasis Rev, 2019, 38(4): 759-770.
- [6] Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P, et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas[J]. Acta Neuropathol (Berl), 2012, 124(3): 439-447.
- [7] Solomon DA, Wood MD, 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: diffuse midline gliomas with histone H3-K27M mutation[J]. Brain Pathol, 2016, 26(5): 569-580.
- [8] Karremann M, Gielen GH, Hoffmann M, et al. Diffuse high-grade gliomas with H3 K27M mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(1): 123-131.
- [9] Buczkowicz P, Bartels U, Bouffet E, et al. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications[J]. Acta Neuropathol (Berl), 2014, 128(4): 573-581.
- [10] Giagnacovo M, Antonelli M, Biassoni V, et al. Retrospective analysis on the consistency of MRI features with histological and molecular markers in diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG)[J]. Childs Nerv Syst, 2020, 36(4): 697-704.
- [11] Barkovich AJ, Krischer J, Kun LE, et al. Brain stem gliomas: a classification system based on magnetic resonance imaging[J]. Pediatr Neurosurg, 1990, 16(2): 73-83.
- [12] 金彪,高煜,冯贊,等.儿童脑干胶质瘤的MRI诊断[J].放射学实践,2000,15(3):193-194.
- [13] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [14] AlRayahi J, Zapotocky M, Ramaswamy V, et al. Pediatric brain tumor genetics: what radiologists need to know[J]. Radiographics, 2018, 38(7): 2102-2122.
- [15] Bozkurt SU, Dagecinar A, Tanrikulu B, et al. Significance of H3K27M mutation with specific histomorphological features and associated molecular alterations in pediatric high-grade glial tumors[J]. Childs Nerv Syst, 2018, 34(1): 107-116.
- [16] Lulla RR, Saratsis AM, Hashizume R. Mutations in chromatin machinery and pediatric high-grade glioma[J]. Sci Adv, 2016, 2(3): e1501354.
- [17] Karsy M, Guan J, Cohen AL, et al. New molecular considerations for glioma: IDH, ATRX, BRAF, TERT, H3 K27M[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17(2): 19.
- [18] Castel D, Philippe C, Calmon R, et al. Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes [J]. Acta Neuropathol (Berl), 2015, 130(6): 815-827.
- [19] Tisnado J, Young R, Peck KK, et al. Conventional and advanced imaging of diffuse intrinsic pontine glioma[J]. J Child Neurol, 2016, 31(12): 1386-1393.
- [20] Abd-Ellah MK, Awad AI, Khalaf AAM, et al. A review on brain tumor diagnosis from MRI images: Practical implications, key achievements, and lessons learned[J]. Magn Reson Imaging, 2019, 61(9): 300-318.
- [21] Wang S, Fan GG, Xu K, et al. Altered microstructural connectivity of the superior and middle cerebellar peduncles are related to motor dysfunction in children with diffuse periventricular leukomalacia born preterm: A DTI tractography study[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(6): 997-1004.
- [22] Bruckert L, Shpanskaya K, McKenna ES, et al. Age-dependent white matter characteristics of the cerebellar peduncles from infancy through adolescence[J]. The Cerebellum, 2019, 18(3): 372-387.
- [23] Makepeace L, Scoggins M, Mitrea B, et al. MRI patterns of extrapontine lesion extension in diffuse intrinsic pontine gliomas [J]. Am J Neuroradiol, 2020, 41(2): 323-330.
- [24] Hoffman LM, Veldhuijzen van Zanten SEM, Colditz N, et al. Clinical, radiologic, pathologic, and molecular characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a collaborative report from the international and European society for pediatric oncology DIPG registries[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19): 1963-1972.
- [25] Lober RM, Cho YJ, Tang Y, et al. Diffusion-weighted MRI derived apparent diffusion coefficient identifies prognostically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine glioma[J]. J Neurooncol, 2014, 117(1): 175-182.
- [26] Poussaint TY, Vajapeyam S, Ricci KI, et al. Apparent diffusion coefficient histogram metrics correlate with survival in diffuse intrinsic pontine glioma: a report from the Pediatric Brain tumor consortium[J]. Neuro Oncol, 2016, 18(5): 725-734.
- [27] Harward S, Harrison FS, Malinzak M, et al. T₂-weighted images are superior to other MR image types for the determination of diffuse intrinsic pontine glioma intratumoral heterogeneity[J]. Childs Nerv Syst, 2018, 34(3): 449-455.
- [28] Jansen MH, van Zanten SE, Aliaga ES, et al. Survival prediction model of children with diffuse intrinsic pontine glioma based on clinical and radiological criteria[J]. Neuro Oncol, 2015, 17(1): 160-166.
- [29] van Zanten SEM, Lane A, Heymans MW, et al. External validation of the diffuse intrinsic pontine glioma survival prediction model: a collaborative report from the International DIPG Registry and the SIOPe DIPG Registry[J]. J Neurooncol, 2017, 134(1): 231-240.

(收稿日期:2020-04-28 修回日期:2020-06-24)