

• 中枢神经影像学 •

IDH 突变与高级别胶质瘤治疗后 MRI 表现及预后的关系

冀晓莉, 全冠民, 张可心, 黄德尤, 袁涛

【摘要】 目的:探讨异柠檬酸脱氢酶(IDH)突变表型与高级别胶质瘤(HGG)治疗后 MRI 表现及患者生存预后的相关性。**方法:**回顾性分析经手术病理证实的 70 例 HGG 患者的临床及术后 MRI 资料。其中, IDH 突变型 26 例, IDH 野生型 44 例。临床资料主要包括年龄、性别、肿瘤的组织病理学分级和部位。MRI 扫描序列包括平扫 T_1 WI、 T_2 WI、 T_2 -FLAIR 和对比增强 T_1 WI, 检查时间点包括术后 72h 内、放疗前、放疗结束和术后 6 个月。分析术后 6 个月时的 MRI 资料, 主要包括 T_2 -FLAIR 序列上高信号范围、残腔壁强化类型、远处新增强化灶(nDE)、新增室管膜下强化灶(nSVZE)及有无扩散受限灶; 随后视有无新增强化灶和 T_2 -FLAIR 序列高信号灶而每隔 1~3 个月复查 1 次。70 例 HGG 患者的术后随访时间为 16~23 个月(中位数为 19 个月)。计算无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)来评估患者的预后情况。统计学方法包括单因素和多因素方差分析、受试者工作特征曲线(ROC)。**结果:** IDH 野生型组的无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)明显低于 IDH 突变型组(PFS 中位数: 10.0 vs. 17.0 个月; OS 中位数: 13.0 vs. 22.5 个月)。IDH 野生型组的 nDE 和 nSVZE 出现率均高于突变组(nDE: 43.2% vs. 23.1%; nSVZE: 52.3% vs. 26.9%), 差异均有统计学意义($P=0.010, 0.038$); 而两组间年龄、性别、病理级别、病变部位、残腔壁强化类型、 T_2 -FLAIR 序列上高信号灶及扩散受限灶出现率的差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。70 例中 34 例行 DWI 检查: IDH 野生型中表现为扩散受限者(16/23, 69.6%)多于突变型(5/11, 45.5%), 但差异无统计学意义($P=0.262$)。IDH 基因表型联合年龄、组织病理学分级、nDE、nSVZE 评估预后不良的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.922, 诊断效能优于其它单个因素及术后 MRI 形态学+临床因素的联合模型(ACU 为 0.583~0.885)。**结论:**相对于 IDH 突变型, IDH 野生型 HGG 在治疗后远处新增强化灶和新增室管膜下强化灶的出现率更高且预后不佳, 结合 IDH 突变状态可改善 MRI 征象对 HGG 治疗后生存情况的评估效能。

【关键词】 胶质瘤; 磁共振成像; 异柠檬酸脱氢酶; 基因突变; 病理分级; 预后

【中图分类号】 R445.2; R739.41 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)02-0169-07

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.02.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Relationship of IDH mutation with postoperative MRI findings and survival prognosis in high-grade glioma JI Xiao-li, QUAN Guan-min, ZHANG Ke-xin, et al. Department of Medical Imaging, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

【Abstract】 Objective: To explore the relationship of IDH mutation with postoperative MRI findings and the survival prognosis in high-grade glioma (HGG). **Methods:** The post-operational MRI and clinical data of 70 patients with pathologically proven HGG were retrospectively collected. There were 26 cases with IDH mutant and 44 cases with IDH wild type. The clinical variables included age, gender, histopathological grade and tumor location. MRI examination was performed at 72 hours after operation, before radiotherapy, after radiotherapy and 6 months after operation, the MRI findings at 6 months after operation were analyzed, including the hyperintensity lesions on T_2 -FLAIR images, enhancement pattern of residual cavity wall, new distal enhanced lesions (nDE), new enhanced lesions in subventricular zone (nSVZE) and restricted diffusion on DWI. And then every 1~3 months depending on whether there were new enhancement or hyper-intense lesions on T_2 -FLAIR. Scanning sequences

作者单位: 050000 石家庄, 河北医科大学第二医院影像科(冀晓莉, 全冠民, 张可心, 袁涛); 045000 阳泉, 山西省阳泉市第一人民医院(冀晓莉); 533000 广西, 右江民族医学院附属医院放射科(黄德尤)

作者简介: 冀晓莉(1993—), 女, 山西吕梁人, 硕士, 主治医师, 主要从事腹部及神经影像诊断工作。

通信作者: 袁涛, E-mail: 420490790@qq.com

基金项目: 河北省政府资助专科能力建设和专科带头人培养项目(361004); 河北省医学科学研究重点课题(20170620); 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z2016425)

included T_1 WI, T_2 WI, T_2 -FLAIR and post-contrast T_1 WI. The post-operational follow-up time for 70 cases with HGG was 16~23 months (median of 19 months). We calculated progression free survival (PFS) and overall survival (OS) for evaluating the prognosis. Univariate and multivariate logistic analyses, and receiver operating characteristic curve (ROC) were used for statistic analysis. **Results:** The PFS and OS of HGG patients with IDH wild type were significantly shorter than those of IDH mutant type (median PFS: 10.0 vs. 17.0 months; median OS: 13.0 vs. 22.5 months). The incidence of nDE and nSVZE in IDH wild type HGGs were higher than those of IDH mutant type HGGs (43.2% vs. 23.1% and 52.3% vs. 26.9%, respectively) with statistical difference ($P=0.010$; $P=0.038$). But there was no significant difference in age, gender, pathological grade, lesion location, hyperintensity on T_2 -FLAIR images, enhancement pattern of residual cavity wall and restricted diffusion between IDH wild type group and IDH mutant group ($P>0.05$). DWI data of 34 cases showed that the incidence of restricted diffusion in IDH wild type HGGs (16/23, 69.6%) were higher than that in mutant type HGGs (5/11, 45.5%) with no significant difference ($P=0.262$). The area under the ROC curve (AUC) of combined model, which including IDH gene phenotype, age, histopathological grade, nDE and nSVZE in poor prognosis prediction was 0.922, the diagnostic efficiency is better than other single factor or other postoperative conventional MRI features + clinical factor combined model (AUC = 0.583~0.885). **Conclusion:** Compared with IDH mutation, IDH wild-type HGG has higher incidence of nDE and nSVZE after treatment, and poorer prognosis. Adding the information of IDH phenotype can improve the efficacy of MRI features on survival assessment of post-treatment HGG.

【Key words】 Glioma; Magnetic resonance imaging; Isocitrate dehydrogenase; Gene mutation; Pathological grade; Prognosis

胶质瘤是一种高度异质性的中枢神经系统肿瘤,包括低级别和高级别胶质瘤(high grade glioma, HGG)。低级别胶质瘤因复发率较低,患者生存期较长;而 HGG 虽经积极治疗,包括手术、同步放化疗及替莫唑胺(temozolomide, TMZ)辅助化疗的标准化治疗^[1],预后仍较差^[2]。目前,关于胶质瘤预后的研究多针对术前影像学征象及相关临床因素,已确定了一些有意义的预后因素,如 ADC 值、肿瘤大小、病理分级和基因突变类型等^[3-4],但关于异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)表型与 HGG 治疗后影像学征象的关系及其在治疗后 HGG 预后评价中的价值的文献报道甚少。IDH 突变是胶质瘤最常见的基因改变之一^[5]。术前 MRI 研究已证实突变型和野生型 HGG 的 MRI 征象差异较明显, IDH 突变型多表现为肿瘤边缘清楚、信号较均匀、无明显强化^[6]。IDH 野生型者预后不良,如 Ohgaki 等^[7]的研究中 IDH 野生型 HGG 的中位总生存期(overall survival, OS)仅 15 个月,而 IDH 突变型 HGG 的中位 OS 可达 31 个月。目前仅有少数研究涉及不同 IDH 基因表型 HGG 治疗后影像表现及预后评估,如 Berberich 等^[8]观察到表现为斑点状强化(speckled contrast-enhancing, SCE)的 IDH 野生型 HGG 的 OS 较 IDH 突变型者长(风险比为 0.23, $P=0.01$)。因此, IDH 基因突变型对治疗后 HGG 患者的预后评估有一定影响。我们推测

不同 IDH 基因表型 HGG 的术后 MRI 特征存在差异,并由此有可能影响到对 HGG 患者生存预后的评估。本研究旨在探讨 IDH 突变型和野生型 HGG 患者术后 MRI 表现的差异及其与预后的关系。本研究未纳入低级别胶质瘤,包括 WHO I 级和 II 级胶质瘤,原因是其复发率低、预后通常较好,且强化率较低,临床重要性不及 HGG 明显。

材料与方法

1. 一般资料

回顾性分析 2016 年 10 月—2018 年 10 月本院连续收治的 HGG 患者的术后 MRI 和临床资料。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②组织病理学检查证实为 HGG 且具有 IDH 基因检测的资料;③按照美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南进行规范治疗,包括肿瘤肉眼全切、放疗和化疗以及 6 个周期的替莫唑胺辅助治疗^[1];④术后随访 12 个月以上,随访资料完整,包括预后信息以及 MRI 图像质量满足评估要求。排除标准:①年龄 < 18 岁;②仅行活检诊断;③研究期间失访或 MRI 随访的图像质量未达到评价要求。

研究期间共分析了 83 例 HGG 患者的病例资料,其中 13 例因下列原因排除:年龄 < 18 岁($n=2$),仅进行活检($n=2$),失访($n=6$),MR 随访图像质量未达到

评价要求($n=3$)。最终将符合要求的 70 例 HGG 患者纳入本研究,包括 IDH 突变型 26 例、IDH 野生型 44 例。本研究经河北医科大学第二医院伦理委员会批准,由于属回顾性研究,无需研究对象签署书面知情同意书。

70 例 HGG 患者的随访时间为 16~23 个月,中位数为 19 个月,MRI 复查方法:术后 72h 内、术后 2 个月放疗前、放疗结束后、术后 6 个月,随后视有无新增强化及 T₂-FLAIR 高信号每隔 1~3 月复查 1 次。无进展生存期(progression free survival,PFS)定义为自手术之日至发现疾病进展或最后一次随访之间的时间^[9]。OS 定义为自手术之日至最后一次随访或死亡之日之间的时间^[10]。OS> 22 个月为预后良好,OS< 22 个月为预后不良^[11]。按照神经肿瘤学反应评估(response assessment in neuro-oncology,RANO)标准判断肿瘤是否进展,其中“真性进展”定义为病人在放疗完成后至少 6 个月的随访期内出现新的强化病灶或强化病灶增大至少 25%;“假性进展”定义为与基线时最小肿瘤测量值相比,增强病灶增大 25%,或 T₂WI 或 T₂-FLAIR 图像上未增强病灶范围明显增大,但至少要经过 4 周 MRI 重复确认;“稳定”定义为:若患者不符合完全缓解、部分缓解或疾病进展,且满足以下全部条件时,则视为病情稳定:与治疗前基线相比,在同一剂量或更低剂量激素作用下,非增强病灶(T₂WI 或 T₂-FLAIR 图像)稳定,且临床症状稳定^[12-13]。

2. MRI 检查方法

使用 Philips Achieva 3.0T 磁共振扫描仪进行头颅 MRI 扫描。扫描序列包括平扫 T₁WI、T₂WI、T₂-FLAIR 和对比增强 T₁WI,各序列的扫描层厚 6.5 mm、层间距 1.3 mm,其它扫描参数如下。T₁WI: TR 2000 ms, TE 20 ms, TI 800 ms; T₂WI: TR 1518 ms, TE 80 ms; T₂-FLAIR 序列: TR 9000 ms, TE 140 ms, TI 2600 ms, 矩阵 232×181,视野 230 mm×220 mm; DWI: TR 2208 ms, TE 96 ms, 矩阵 168×105,视野 230 mm×220 mm。增强扫描使用对比剂 Gd-DTPA,以 3.0 mL/s 的流率静脉注射。

3. 图像分析

从 PACS 中导出所有患者的 DICOM 格式的 MR 图像。采用术后 6 个月时的 MRI 复查资料分析治疗后表现,对照历次 MRI 检查资料、特别是最末一次 MR 检查确定新增强化灶是否为真性进展。因为标准治疗后首次复查可能有治疗后改变,且主要探讨 IDH 与治疗 MRI 表现及生存预后的关系,并非早期诊断复发和进展,因此未分析标准治疗后首次 MRI 检查资料。与放疗结束时 MRI 检查资料比较,远处新增强化

病灶(new distal enhancement, nDE)定义:与残腔不相邻处(间距>1.5 cm)出现新的强化灶^[14]。新增室管膜下强化(new subventricular zone enhancement, nSVZE)即术前未累及室管膜下区,在标准化治疗后复查时显示室管膜下区新出现的强化病变。残腔壁的强化类型分为 4 型:1 型为无明显强化,2 型为细线样强化(残腔壁表现为局部或全壁强化,厚度<3 mm),3 型为粗线样强化(残腔壁局部或环周强化,厚度 3~5 mm),4 型为结节样强化(直径为 5~10 mm 的强化结节)^[15]。根据 RANO 标准判断 T₂-FLAIR 上高信号范围变化^[12-13]。在 DWI 上呈高信号、且在 ADC 图上呈低信号的区域为扩散受限区。所有观察征象分别由两位具有 5 年和 20 年影像诊断经验的医师共同阅片并达成一致意见。

4. IDH 基因突变的检测

采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增 IDH 基因突变引物,并使用 1% 琼脂糖凝胶进行电泳分析(目标片段 481bp),出现目标条带者为 IDH 突变型,否则为 IDH 野生型。所有检测结果分别由两位具有 5 年和 19 年神经病理学诊断经验的病理科医师进行判读,出现分歧时经协商达成一致意见。

5. 统计学分析

采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评价观察者间的一致性,ICC=0.8~1.0 认为一致性好。

定量资料中服从正态分布时以均值±标准差表示,非正态分布时以中位数±四分位数间距表示。对 IDH 突变型组和 IDH 野生型组的临床资料和 MRI 特征中的计数资料的比较,包括性别、病理级别、T₂-FLAIR 高信号改变、残腔壁强化类型、有无 nDE 与 nSVZE、有无扩散受限,采用卡方检验,当样本量<40 时采用 Fisher 确切概率法。年龄为连续变量,符合正态分布,采用 *t* 检验进行组间比较。

采用 Kaplan-Meier 生存曲线评估 PFS 和 OS, log-rank 检验评估不同 IDH 表型 HGG 组间 PFS 和 OS 出现率的差异。将影响 HGG 患者预后的因素以不同组合建立 4 种预测模型:IDH 基因表型的单独模型、年龄+nDE+nSVZE 模型、年龄+组织病理学分级+nDE+nSVZE 模型、以及包括所有影响因素的联合模型(IDH 基因表型+年龄+组织病理学分级+nDE+nSVZE),采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析评价上述 4 种预测模型评估 HGG 预后不良的诊断符合率、敏感度、特异度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料的比较

两组患者的主要临床资料和 MRI 征象的比较见表 1。IDH 野生型患者确诊时的年龄稍大于 IDH 突变型者,但差异无统计学意义($P>0.05$);两组之间性别无明显差异($P>0.05$)。HGG 病理级别的差异有统计学意义($P<0.05$),IDH 野生型中Ⅲ级肿瘤相对多见,IDH 突变型中Ⅳ级肿瘤更常见。两组肿瘤在额叶分布方面的差异无统计学差异($P>0.05$)。

2. 术后 MRI 征象

①T₂-FLAIR 上高信号范围增大者 29 例,其中 IDH 突变型 8 例、IDH 野生型 21 例,两型之间这种高信号范围变化无明显差异($P=0.164$)。②残腔壁强化类型:IDH 突变型和野生型之间残腔壁强化类型的差异无统计学意义($P>0.05$),IDH 野生型中残腔壁呈粗线及结节样强化者相对较多。③nDE 和 nSVZE:70 例中有 25 例出现 nDE,其中 IDH 突变型 6 例、野生型 19 例;30 例出现 nSVZE,其中 IDH 突变型 7 例、野生型 23 例;两组间 nDE 和 nSVZE 这两种征象出现率的差异均有统计学意义($P<0.05$)。④扩散受限:

34 例有 DWI 资料,其中 IDH 野生型 23 例,突变型 11 例,两组间扩散受限征象出现率的差异无统计学意义($P=0.262$)。两种 IDH 表型 HCC 的代表性 MRI 征象见图 1、2。⑤各种 MRI 征象出现的时间。FLAIR 未强化区增大:IDH 突变型组为(3.3 ± 1.0)个月,野生型组为(3.8 ± 2.7)个月。粗线及结节样强化:IDH 突变型组为(3.6 ± 2.0)个月,野生型组为(3.9 ± 1.7)个月。nED:IDH 突变型组为(3.6 ± 1.0)个月,野生型组为(4.3 ± 2.5)个月。nSVZE:IDH 突变型组为(4.1 ± 2.3)个月,野生型组为(4.6 ± 2.7)个月。扩散受限:IDH 突变型组为(3.5 ± 2.6)个月,野生型组为(3.4 ± 1.1)个月。两组病例上述征象出现时间的差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

3. 观察者间的一致性

两位影像学医师对 5 个影像学征象(T₂-FLAIR 高信号范围增大与否、残腔的强化类型、nDE、nSVZE 及 DWI 上扩散受限)的评估结果的 ICC 值分别为 0.903、0.906、0.951、0.954 和 0.900,一致性均较好。

4. 预后情况

70 例 HGG 患者的中位 PFS 为 12.0 个月,95% CI 为 11.4~15.2 个月;中位 OS 为 16.5 个月,95% CI

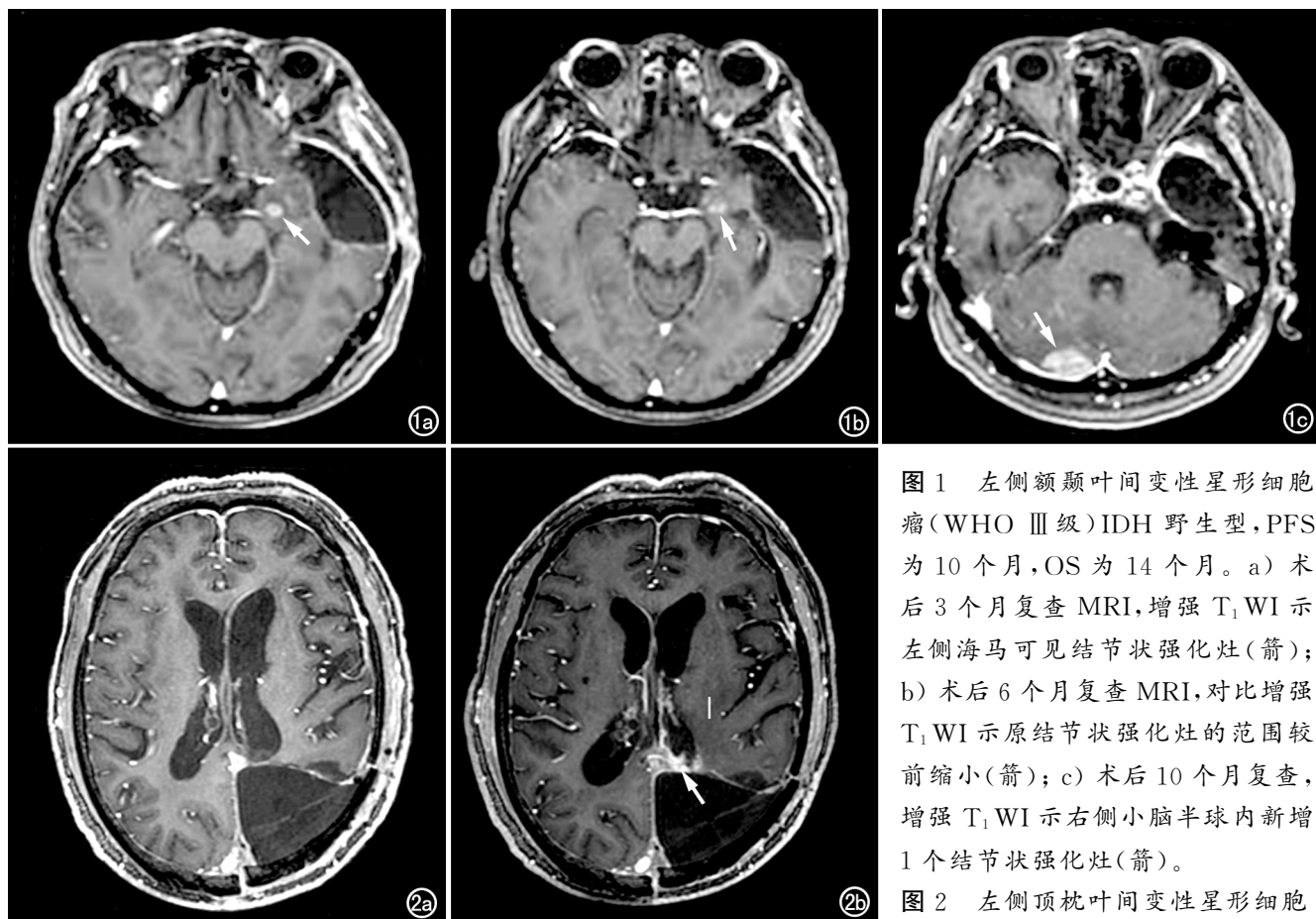


图 1 左侧额颞叶间变性星形细胞瘤(WHO Ⅲ级)IDH 野生型,PFS 为 10 个月,OS 为 14 个月。a) 术后 3 个月复查 MRI,增强 T₁WI 示左侧海马可见结节状强化灶(箭);b) 术后 6 个月复查 MRI,对比增强 T₁WI 示原结节状强化灶的范围较前缩小(箭);c) 术后 10 个月复查,增强 T₁WI 示右侧小脑半球内新增 1 个结节状强化灶(箭)。

图 2 左侧顶枕叶间变性星形细胞

瘤(WHO Ⅲ级)IDH 野生型,PFS 为 7 个月,OS 为 17 个月。a) 术后 3 个月增强 T₁WI 显示残腔位于左侧顶叶;b) 术后 6 个月复查 MRI,对比增强 T₁WI 显示左侧侧脑室后角室管膜下区可见线样强化(箭)。

表 1 两种表型 HGG 的临床和 MRI 征象的比较 (例)

指标/征象	IDH 突变型	IDH 野生型	t/χ ² 值	P 值
年龄(岁)	49±13	50±11	0.433	0.667
性别			0.184	0.668
女	12(46.2%)	18(40.9%)		
男	14(53.8%)	26(59.1%)		
病理级别			4.450	0.035
Ⅲ	8(30.8%)	25(56.8%)		
Ⅳ	18(69.2%)	19(43.2%)		
部位			0.388	0.533
额叶	15(57.7%)	22(50.0%)		
非额叶	11(42.3%)	22(50.0%)		
T ₂ -FLAIR 高信号范围(例)			1.937	0.164
不变或减小	18(69.2%)	23(52.3%)		
增大	8(30.8%)	21(47.7%)		
残腔壁强化类型(例)			3.440	0.064
1 型+2 型	16(61.5%)	17(38.6%)		
3 型+4 型	10(38.5%)	27(61.4%)		
nDE	6(23.1%)	19(43.2%)	6.689	0.010
nSVZE	7(26.9%)	23(52.3%)	4.288	0.038
扩散受限	5(45.5%)	16(69.6%)	— ^a	0.262

注:括号内为组内构成比。aIDH 突变型与野生型组(n=34<40) DWI 扩散受限征象的比较采用 Fisher 确切概率法,未提供相应统计量的值。

为 15.0~18.6 个月。在随访截止期之内 70 例中有 32 例(45.7%)死亡。70 例 HGG 患者的 PFS 和 OS 的 Kaplan-Meier 曲线分析结果见图 3~4。IDH 野生型 HGG 患者的 PFS 中位数(10 个月,95% CI 为 9.0~11.6 个月)明显低于 IDH 突变型者(17 个月,95% CI 为 14.5~22.4),差异有统计学意义($P<0.05$)。同样, IDH 野生型 HGG 患者的 OS 中位数(13 个月,95% CI 为 11.7~14.7 个月)明显低于 IDH 突变型者(22.5 个月,95% CI 为 20.1~25.8 个月),差异有统计学意义($P<0.05$)。IDH 突变型组中预后良好者 15 例,预后不良者 11 例;IDH 野生型组中预后良好者 2 例,预后不良者 42 例。

5. 诊断效能分析

采用 IDH 基因表型来预测 HGG 患者预后的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.583; 年龄联合 nDE、nSVZE 预测预后的 AUC 为 0.879;三者联合组织病理学分级时,预测预后的 AUC 为 0.885; 年龄、组织病理学分级、nDE、nSVZE 及 IDH 基因表

型联合诊断模型预测预后的 AUC 达 0.922(图 5)。

讨 论

本研究比较了不同 IDH 基因表型 HGG 患者术后 MRI 征象的差异,且这种差异与患者的术后生存情况之间有一定相关性;在年龄、nDE、nSVZE 的联合模型中加入 IDH 基因表型这个指标后,有助于改善对 HGG 患者不良预后的评估效能。上述结果提示,对治疗后 HGG 患者进行预后的评估时,不仅需要注意这种 MRI 征象的差异,还应结合 IDH 基因表型信息。

笔者观察了不同 IDH 基因表型 HGG 在治疗后 MRI 征象的差异。目前大多数研究讨论术前各种影像学征象及临床因素与 IDH 基因表型的相关性,本组术后研究显示了一些与术前不同的 MRI 征象差异。

①部位特点。既往有多项研究结果提示 IDH 突变型胶质瘤主要发生于额叶^[16-18]。本研究结果显示 IDH 突变型 HGG 发生于额叶的比例(15/26)要高于 IDH 野生型(22/44),但差异无统计学意义。笔者认为可能与本研究中纳入的病例数相对较少有关,尚需增加样本量进一步进行大宗病例的分析。②新增强化病灶的特点。肿瘤强化程度及部位在一定程度上反映了肿瘤的血供及生长情况。张劲松等^[19]认为 IDH 突变型 HGG 的强化程度明显低于 IDH 野生型,原因是后者血供丰富。Wen 等^[20]研究中提到术前 GBM 患者的室管膜下区(subventricle zone, SVZ)受累与 IDH 突变状态无显著相关性。而本研究结果显示野生型 HGG 组中更常出现此征象。既往的术前研究中未考虑各种治疗方式对胶质瘤 MRI 表现的影响,因此本研究中对治疗后 HGG 的影像征象进行分析可能有助于弥补这种局限性。本研究中纳入的病例在手术后均按 NCCN 指南进行标准治疗,包括剂量为(59.5±3.5)Gy 的放疗、化疗以及 6 个周期的替莫唑胺辅助治疗,虽然对进展期病例采取了不同的治疗方法(挽救性或二线治疗方案),包括再次手术、再次放疗以及增加抗血管

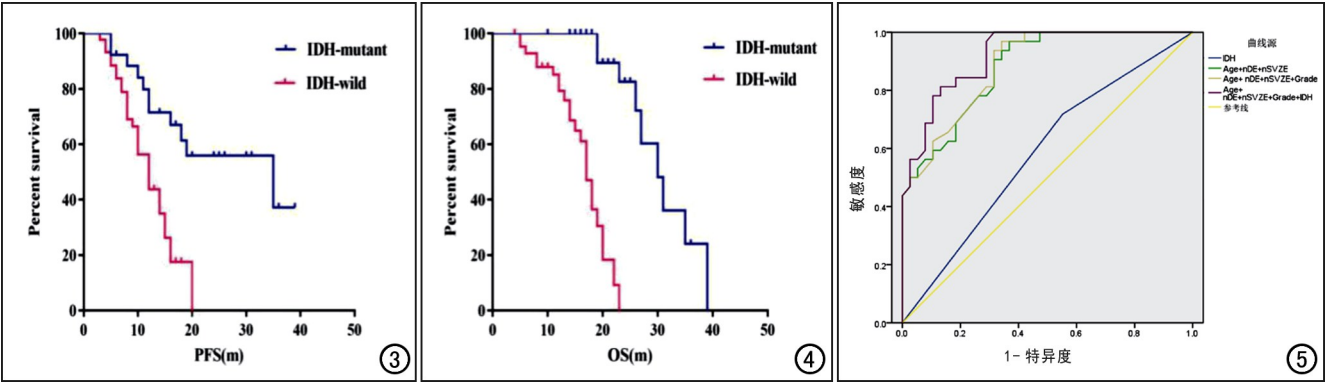


图 3 IDH 突变型和野生型 HGG 患者 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线。图 4 IDH 突变型和野生型 HGG 患者 OS 的 Kaplan-Meier 曲线。图 5 不同模型预测 HGG 患者不良生存预后的 ROC 曲线。

生成药物,但本研究中评估的是标准治疗后第 2 次即术后 6 个月复查的 MRI 资料,而对于进展期患者的上述后续治疗方法均是在采用标准治疗方案第 2 次 MRI 复查之后进行的,可能会影响患者最终的生存状态,但不会影响所分析时间点时病灶的 MRI 表现。查阅文献未检索到对 IDH 突变与野生型 HGG 治疗后影像学征象进行比较的相关报道。本研究中 IDH 野生型中 nDE 和 nSVZE 的出现率较高。出现 nDE 的原因可能是残留的少量肿瘤细胞复发,虽然经过手术全切,但由于残余肿瘤细胞处可能出现血管生成点,从而导致新生血管形成。肿瘤细胞从 SVZ 向远隔部位迁移也可引起肿瘤复发^[21],组织学上 SVZ 为干细胞池,nSVZE 病灶与神经元干细胞的迁移和聚集有关,这些细胞不受限制地增殖,IDH 突变可抑制缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factors-1 α , HIF-1 α) 的活性^[22],而 HIF-1 α 进一步激活干细胞和新生血管的形成,这可能是 IDH 野生型在治疗后易出现 nDE 和 nSVZE 的原因。③其它治疗后 MRI 征象。不同 IDH 基因表型的残腔壁强化类型虽然无明显差异,但 IDH 野生型术后残腔周围相对更易出现粗线样或结节样强化,提示该部位血管丰富,也可能与 IDH 基因对 HIF-1 α 活性的影响有关,增加样本量可能会有进一步的发现。IDH 突变型与野生型之间扩散受限表现的出现率无明显差异,原因可能是进行 DWI 检查的病例较少且未进行定量分析,而 ADC 值可能对预测 IDH 基因突变有一定价值^[23]。既往研究认为 T₂-FLAIR 高信号且不强化的区域难以评价^[24],其意义不明,原因是此处组织成分混杂,既包括水肿,也可能存在少量肿瘤细胞的浸润,本研究中两组间此征象出现率的差异无统计学意义。④本研究中还分析了 IDH 野生型与突变型两组之间 5 种 MRI 征象出现时间的差异,即 FLAIR 未强化区增大、强化类型、nED、nSVZE 和扩散受限,除扩散受限外,其它征象均以突变型组的出现时间较早,但组间差异并无统计学意义,可能是由于本研究中样本量较少、未能充分展示各征象的出现时间的规律。

Persons 等^[25]2008 年首次发现胶质瘤 IDH 基因突变,随后对 IDH 基因突变的作用进行大量研究,证明 IDH 基因突变不仅参与肿瘤细胞发生^[26],也可抑制胶质瘤细胞生长^[27]。一般认为,IDH 突变型胶质瘤预后较好^[28-29],如 IDH 突变型 HGG 的 PFS 和 OS 均长于 IDH 野生型 HGG(OS:27.4 vs. 14.0 个月, $P<0.01$;PFS:55.0 vs. 8.8 个月, $P<0.01$),本研究结果也证实了 IDH 野生型 HGG 患者的生存期较短。但 IDH 表型作为一个独立预后预测因子仍有待商榷^[28,30],因为 HGG 预后评估受到多种因素影响,如肿

瘤切除范围、放化疗和挽救性治疗方法等。正如本研究结果所显示的,将 IDH 基因表型单独用来评估 HGG 患者预后的 AUC 较低(0.583),单纯依靠 IDH 基因表型对治疗后 HGG 预后评估有很大局限性。目前对 HGG 患者采取标准化治疗,但不同患者的疗效存在个体差异,可能导致与 IDH 表型相关的不同术后影像学征象,本研究也证实治疗后 IDH 野生型 HGG 患者更易于出现 nDE 与 nSVZE,作者的前期研究也证实出现 nDE 与 nSVZE 这两种术后影像学征象者预后不良。IDH 基因突变联合这些影像学指标可改善对 HGG 预后评估的准确性,提示应将术后 MRI 征象、临床因素与 IDH 突变状态均纳入联合诊断模型。

本研究的局限性:第一,样本量较小。但本研究的目的是生成一个诊断标准,而是评估术后影像学特征与 IDH 基因表型的相关性,并初步建立一个联合指标来评估治疗后 HGG 患者生存预后的价值。将来随着病例积累和更长期随访,进一步大宗病例的研究结论将更具有可信性。第二,本研究中仅纳入 HGG (Ⅲ、Ⅳ级)病例,存在选择偏倚;虽然 HGG 患者的预后更令人关注,但 IDH 基因突变也发生于较低级别胶质瘤(如 WHO Ⅱ级),推测其与低级别 HGG 的术后 MRI 特点及预后也具有一定相关性,因此笔者已着手进行较低级别胶质瘤的相关研究。第三,本研究中未进行其它 MR 功能成像,如灌注加权成像和 MRS 等,这些功能成像指标对不同 IDH 表型 HGG 患者的生存状态的评估价值尚不清楚。第四,本研究中仅纳入 IDH 突变这一基因信息,其它 HGG 相关基因可能也与治疗后预后具有一定的相关性,如 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase,MGMT)启动子甲基化状态、1p19q 共缺失和端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase,TERT)启动子突变等,还有待在今后进一步联合多基因信息进行深入研究。

综上所述,本组资料表明不同 IDH 基因表型治疗后 HGG 的影像学征象及患者的生存预后有一定差异,IDH 基因突变信息可改善基于 MRI 征象评估治疗后 HGG 患者预后的能力。因此,术后 HGG 患者应常规进行 IDH 基因表型的检测,预后评估中关注不同 MRI 征象与预后的关系,并建议将 IDH 表型信息纳入 HGG 治疗后预后评估的综合诊断模型中。

参考文献:

- [1] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 27(9): 196-197.
- [2] 王宁,印弘,康晓伟,等. DCE-MRI 定量参数与脑胶质瘤 Ki-67 标记指数的相关性分析[J]. *放射学实践*, 2019, 34(4): 67-71.

- [3] Villanueva-Meyer JE, Wood MD, Choi BS, et al. MRI features and IDH mutational status of grade II diffuse gliomas; impact on diagnosis and prognosis[J]. *AJR*, 2018, 210(3): 621-628.
- [4] Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, et al. Clinical prognostic factors in patients with malignant glioma treated with combined modality approach[J]. *Am J Clin Oncol*, 2004, 27(2): 195-204.
- [5] Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme [J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1807-1812.
- [6] Qi ST, Yu L, Li HZ, et al. Isocitrate dehydrogenase mutation is associated with tumor location and magnetic resonance imaging characteristics in astrocytic neoplasms [J]. *Oncology Letters*, 2014, 7(6): 1895-1902.
- [7] Ohgaki H, Kleihues P. The Definition of primary and Secondary glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(4): 764-772.
- [8] Berberich A, Hielscher T, Kickingeder P, et al. Nonmeasurable speckled contrast-enhancing lesions appearing during course of disease are associated with IDH mutation in high-grade astrocytoma patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(5): 1472-1480.
- [9] Kim BR, Choi SH, Yun TJ, et al. MR imaging analysis of non-measurable enhancing lesions newly appearing after concomitant chemoradiotherapy in glioblastoma patients for prognosis prediction[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166096. DOI: 10.1371/journal.pone.0166096.
- [10] Eisele SC, Wen PY, Lee EQ. Assessment of brain tumor response: RANO and its offspring[J/OL]. *Curr Treat Opt Oncol*, 2016, 17(7): e35. DOI: 10.1007/s11864-016-0413-5.
- [11] Han K, Ren M, Wick W, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: a literature-based meta-analysis from 91 trials[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 16(5): 696-706.
- [12] Eisele SC, Wen PY, Lee EQ. Assessment of brain tumor response: RANO and its offspring[J/OL]. *Curr Tr Opt Oncol*, 2016, 17(7): e35. DOI: 10.1007/s11864-016-0413-5.
- [13] Chukwueke UN, Wen PY. Use of the response assessment in neuro-oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice[J/OL]. *CNS Oncology*, 2019, 8(4): e28. DOI: 10.2217/cns-2018-0007.
- [14] Majós C, Cos M, Castañer S, et al. Early post-operative magnetic resonance imaging in glioblastoma: correlation among radiological findings and overall survival in 60 patients[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(4): 1048-1055.
- [15] Wu G, Shi Z, Chen Y, et al. A sparse representation-based radiomics for outcome prediction of higher grade gliomas[J]. *Med Phys*, 2018, 46(1): 250-261.
- [16] Xiong J, Tan W, Wen J, et al. Combination of diffusion tensor imaging and conventional MRI correlates with isocitrate dehydrogenase 1/2 mutations but not 1p/19q genotyping in oligodendroglial tumours[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(6): 1705-1715.
- [17] Metellus P, Coulibaly B, Colin C, et al. Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(6): 719-729.
- [18] Xing Z, Zhang H, She DJ, et al. IDH genotypes differentiation in glioblastomas using DWI and DSC-PWI in the enhancing and peri-enhancing region[J]. *Acta radiologica*, 2019, 60(12): 1663-1672.
- [19] 张劲松, 邓佳敏, 尚磊, 等. 幕上 IDH 突变型与野生型胶质细胞瘤 MRI 强化特征分析[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2018, 17(6): 492-495.
- [20] Wen B, Fu F, Hu L, et al. Subventricular zone predicts high velocity of tumor expansion and poor clinical outcome in patients with low grade astrocytoma[J/OL]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, e12-e17. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.02.036.
- [21] Altmann C, Keller S, Schmidt MHH. The role of SVZ stem cells in glioblastoma[J]. *Cancers*, 2019, 11(4): 448-471.
- [22] Zhao S, Lin Y, Xu W, et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1[J]. *Science*, 2009, 324(5924): 261-265.
- [23] Kim M, Jung SY, Park JE, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI radiomics model may predict isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation and tumor aggressiveness in diffuse lower grade glioma[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(4): 2142-2151.
- [24] Yang D. Standardized MRI assessment of high-grade glioma response: A review of the essential elements and pitfalls of the RANO criteria[J]. *Neuro Oncol Pract*, 2015, 3(1): 59-67.
- [25] Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme[J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1807-1812.
- [26] Turcan S, Rohle D, Goenka A, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype[J]. *Nature*, 2012, 483(7390): 479-483.
- [27] Gilbert MR, Liu YX, Neltner J, et al. Autophagy and oxidative stress in gliomas with IDH1 mutations[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(2): 221-233.
- [28] Sanson M, Marie Y, Paris S, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(25): 4150-4154.
- [29] Polivka J, Polivka J, Rohan V, et al. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations as prognostic biomarker in glioblastoma multiforme patients in west bohemia[J/OL]. *Bio Med Res Intern*, 2014, e1-e5. DOI: 10.1155/2014/735659.
- [30] Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas[J]. *Neurooncol*, 2009, 11(4): 341-347.

(收稿日期: 2020-05-09 修回日期: 2020-07-03)