

磁共振成像判断胶质母细胞瘤 IDH 基因突变的意义

王首超, 徐聃, 周杰, 李波, 李欢, 徐海波

【摘要】 胶质母细胞瘤是成年人常见的神经系统恶性肿瘤。异柠檬酸脱氢酶(IDH)基因突变与胶质母细胞瘤的产生和发展有着密切关系。IDH 的不同基因型对胶质母细胞瘤患者的个体化治疗以及临床预后具有重要参考价值。作者主要对近年来 IDH 的基因突变与胶质母细胞瘤的磁共振成像(MRI)关系进行综述,旨在对 MRI 辅助判断胶质母细胞瘤的 IDH 基因突变状态有所帮助。

【关键词】 异柠檬酸脱氢酶; 基因突变; 胶质母细胞瘤; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R739.41 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)02-0267-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.02.023

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



在所有原发性脑及其他中枢神经系统肿瘤中,胶质瘤约占 26%,占恶性肿瘤的 81%。在所有脑和其他中枢神经系统恶性肿瘤中,最常见的是胶质母细胞瘤(47.7%)^[1]。胶质母细胞瘤的组织学特征包括细胞增生、核多态性、有丝分裂活性高、微血管增生明显和/或坏死。磁共振成像(MRI)是诊断胶质母细胞瘤的主要非侵入性技术^[2]。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)基因突变与胶质母细胞瘤的产生和发展有着密切关系。根据 2016 年世界卫生组织中枢神经肿瘤的分类,将胶质母细胞瘤分为:IDH 野生型(约 90%患者),IDH 突变型(约 10%患者),NOS(not otherwise specified, 未进行全面 IDH 评估时的诊断)^[3-4]。大量研究表明, IDH1 (isocitrate dehydrogenase-1, IDH-1)的突变状态与胶质瘤的预后有着非常密切的关系^[5]。本文就近年来 MRI 技术判断胶质母细胞瘤 IDH 基因突变状态的相关研究进行综述。

IDH 突变及临床意义

IDH 为三羧酸循环的关键酶,催化异柠檬酸氧化脱羧生成 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)和二氧化碳。IDH1 基因突变使 IDH 与底物结合能力下降,突变型 IDH1 与野生型竞争底物形成二聚体,造成 α -KG 含量下降,细胞缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)稳定性增加, HIF 信号通路激活,最终导致肿瘤的发生^[6]。2008 年 Parsons 等^[7]首先利用全基因组测序,提示 IDH1 基因突变可能是肿瘤发生的重要驱动因素,这种突变主要发生在很大一部分年轻患

者和大多数继发性胶质母细胞瘤患者中,并且与总生存期增加有关。IDH1 突变患者的预后明显改善,中位总生存期为 3.8 年,而野生型 IDH1 患者为 1.1 年。后续许多研究表明, IDH 基因突变在肿瘤的早期发生,鉴定是否具有 IDH1 突变可在临床上用作预后标记^[8]。与野生型 IDH1 相比, IDH1 突变是胶质母细胞瘤患者更长的总生存期和无进展生存期的独立因素。IDH1 突变对胶质母细胞瘤预后的意义为治疗开辟了新途径^[9]。通过术前磁共振判断胶质母细胞瘤 IDH 基因突变的状态,可以更好地进行治疗方案的选择、药物的临床应用以及完善对患者预后的判断。组织活检对胶质母细胞瘤患者的创伤较大,因此通过磁共振进行无创辅助判断具有很大价值。

IDH 突变相关的胶质母细胞瘤 MRI 特征

1. 常规 MRI

有文献报道常规 MRI 对 IDH 野生型和突变型胶质母细胞瘤不同生长特点的研究。Carrillo 等^[10]对 202 例胶质母细胞瘤患者的 MRI 影像进行了回顾性评估,探究不同 IDH 基因型在肿瘤的大小、强化、肿瘤非强化区(non-contrast enhancing tumor, nCET)、坏死、水肿、囊变、多灶性、与脑室或皮层的关系以及位置在内的特征差异,结果显示突变型胶质母细胞瘤肿瘤体积更大、非强化区百分比更高以及更容易出现多灶性和囊变。Wang 等^[11]研究发现 IDH 野生型的患者平均年龄更大、病灶更容易强化,但突变型的患者病灶更容易出现多灶性。Yamashita 等^[2]结果显示野生型最大坏死区域面积和强化病灶内坏死面积百分比显著高于突变型。同样,张巧莹等^[12]报道患者年龄、瘤脑界面、强化程度、囊变最大径可以辅助判断胶质母细胞瘤 IDH 基因的状态。由此可见,年龄以及病灶的基础 MRI 特征如强化等对鉴别肿瘤的基因型具有一定价

作者单位: 430071 武汉,武汉大学中南医院医学影像中心

作者简介: 王首超(1995—),女,河南安阳人,硕士研究生,主要从事中枢神经影像学研究。

通讯作者: 徐海波, E-mail: xuhaibo1120@hotmail.com

基金项目: 武汉市脑复苏与功能影像临床医学研究中心(临床医学研究中心)(2016060605100525);国家自然科学基金青年科学基金项目(81801667)

值。

2. 表观扩散系数

关于 IDH1 野生型和突变型的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值报道结果不一。Yamashita 等^[2]报道 IDH 基因的状态与 ADC 值没有相关性。但同时 Hong 等^[13]的研究结果显示 IDH 突变型的胶质母细胞瘤的平均 ADC 值更高。Xing 等^[14]报道了突变型肿瘤具有更高的增强区的相对最小 ADC 值。张巧莹等^[12]研究分析了 IDH 野生型和突变型的平均、最大、最小 ADC 值,发现 IDH1 野生型均高于突变型,且最大 ADC 值对评估 IDH1 基因状态更有预测价值。

3. 动脉自旋标记和动态磁敏感对比增强 MRI

Yamashita 等^[2]除了基础序列外,还采用了动脉自旋标记(arterial spin-labeling, ASL)序列,结果表明野生型患者的平均肿瘤血流量、相对肿瘤血流量显著高于突变型,且有可能提供其他预后信息。Tan 等^[15]回顾性分析 91 例经病理证实的星形细胞瘤的术前动态磁敏感对比增强(dynamic susceptibility contrast, DSC)MRI 数据,发现各个等级的星形细胞瘤的 IDH1 基因突变型和野生型的 rCBV(relative cerebral blood volume, 相对脑血容量)比值存在差异, IDH 野生型的 rCBV 值均高于同级别 IDH 突变型。在胶质母细胞瘤中,受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.94, rCBV 比值的截止值为 5.63。Xing 等^[14]报道增强区域相对最大脑血容量值(relative maximum CBV values in the enhancing region, rCBVmax-t)或增强周围区域相对最大脑血容量值(relative maximum CBV values in the peri-enhancing region, rCBVmax-p)可作为评估胶质母细胞瘤 IDH 状态的优选的影像指标。Hempel 等^[16]结合直方图说明在独立的分子特征时,包括胶质母细胞瘤在内的所有 IDH1/2 突变组肿瘤 rCBV 的所有直方图参数均显著低于野生型 IDH1/2 突变组。

4. 磁共振波谱成像

脑胶质瘤 IDH 突变型会导致胶质瘤细胞中 2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutarate, 2-HG)增多,磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)可无创检测病变内相关分子代谢水平的改变,可应用于胶质瘤 IDH 基因型突变状态的研究。Pope 等^[17]通过对患者术前 MRS 图像以及术后 IDH 基因检测和液相色谱分析得出,包括胶质母细胞瘤在内, IDH 突变型的肿瘤与野生型神经胶质瘤相比,其 MRS 显示出明显的额外峰,其共振频率约为 2.25 ppm,其胶质瘤中 2-HG 升高($P=0.003$)。并且使用 MRS 在患者体内测

得的 2-HG 水平与使用液相色谱-质谱法离体切除的肿瘤组织样品中测得的 2-HG 水平之间差异具有显著相关性。Nagashima 等^[18]研究报道 IDH1 突变型神经胶质瘤中 2HG 的水平升高($P<0.001$), IDH1 突变型神经胶质瘤中的谷氨酸、谷氨酰胺和谷胱甘肽水平低于 IDH1 野生型神经胶质瘤,对 2-HG 和谷氨酸的组合测量对 IDH1 突变具有较高的诊断符合率,敏感度为 88%, 特异度为 100%, AUC 为 0.98。

5. 扩散峰度成像

Hempel 等^[19]探究扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)判断 IDH 基因型突变状态的价值,发现在所有星形胶质细胞瘤(弥漫性星形细胞瘤 II 级,间变性星形细胞瘤 III 级和 IV 级神经胶质瘤)患者的亚组分析中, IDH1/2 突变组的平均峰度值显著低于 IDH1/2 野生型组(0.39 ± 0.11 与 0.57 ± 0.10 , $P<0.001$),而 IDH1/2 突变组的平均扩散率更高($P=0.002$)。

6. 扩散张量成像

Price 等^[20]探讨了扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)定义的 IDH 突变型和 IDH 野生型胶质母细胞瘤的侵袭性表型。研究表明,与 IDH1 野生型胶质母细胞瘤相比,在 IDH1 突变的胶质母细胞瘤中, DTI 显示出侵袭性较小的肿瘤特征。所有 IDH1 突变的胶质母细胞瘤均表现出在 DTI 中定义的微创表型,而该表型先前显示与良好的预后相关。由于大多数胶质母细胞瘤患者会因局部肿瘤进展而死亡,有限的局部浸润可能有助于在 IDH 突变的胶质母细胞瘤中观察到更好的预后。然而 Tan 等^[21]报道了在 II 级和 III 级星形胶质瘤中, IDH1 突变型和野生型的最大分数各向异性 and 最大分数各向异性比值差异具有统计学意义,但在胶质母细胞瘤患者中差异没有统计学意义。

7. 计算机辅助诊断

近年来计算机算法已经应用于神经胶质瘤的成像研究,基于从常规 MRI 提取的成像特征预测胶质瘤患者的基因型和生存结果。Zhang 等^[22]的回顾性研究中,对 120 例原发性 III 级($n=35$)和 IV 级($n=85$)神经胶质瘤患者进行了术前 MRI 检查。对于每个神经胶质瘤病例,提取 5 类特征(解剖位置、形状、纹理、多峰体素参数和直方图),以最大程度地表征肿瘤。放射学研究人员按区域(额、颞、顶叶、枕叶和深脑)和侧面(左、右)定义了解剖特征,剩余的形状、纹理、多峰参数特征和 ADC 特征由 MRI 计算得出。结果显示结合 MRI 和临床特征的模型可以预测 III 级和 IV 级肿瘤的 IDH 基因型,具有最高预测值的功能包括患者年龄、参数强度、纹理和形状特征。同样 Li 等^[23-24]也报道可通过计算机分析 MRI 图像中的特征对胶质母细胞瘤

IDH 基因突变的状态进行预测。

8. 深度学习与人工智能

将成像特征与神经胶质瘤的遗传改变相关联的现有经典机器学习方法通常依赖于人类对其特征的提取,尽管这提高了分类的可重复性和准确性,但是手动选择特征仍然是一个固有的限制因素,因为这取决于专家的意见和对相关特征的假设^[25]。于是,最近出现了一种使用卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)的端到端机器学习的模式转变。CNN 方法通过应用前馈人工神经网络来模拟动物视觉皮层,以模拟在一个视野内重叠区域的多层神经元组织,每一层都将原始输入图像转化为更复杂、层次化和抽象的表现形式^[26]。这些模型能够在复杂的成像数据集中自动识别模式,从而将特征选择和分类结合到一个算法中,并且消除了训练过程中直接人工交互的需要。通过深度学习方法,大程度降低了流行的计算机视觉基准的分类错误率,并且在同一任务上的表现已经超过了人类^[27-29]。Chang 等^[30]使用 34 层残差卷积神经网络来预测 II~IV 级神经胶质瘤的 IDH 基因型,结合 MRI 影像资料和患者年龄,符合率高达 89%。同样 Chang 等^[31]的研究结果也表明,深度学习 CNN 方法可以对低级别和高级别神经胶质瘤的单个基因突变进行准确分类。他们的算法准确预测了 IDH1 基因的突变(平均值为 94%;交叉验证的值为 90%~96%)。

小结与展望

通过磁共振成像技术预测胶质母细胞瘤 IDH 基因突变状态以及预后具有较高的临床应用价值,虽然目前仍然存在局限性,但未来结合胶质瘤分子遗传学特性与多种影像技术共同对胶质母细胞瘤进行分子诊断与治疗是必然趋势。联合应用多种 MRI 技术,进行计算机辅助诊断以及利用深度学习与人工智能,进行优势互补,多方位了解分析肿瘤的特征,有望进一步提高胶质瘤 IDH 基因型的无创术前诊断效能,可为精准医疗和靶向药物的研发提供帮助。

参考文献:

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2011–2015[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(suppl 4):iv1-iv86.
- [2] Yamashita K, Hiwatashi A, Togao O, et al. MR imaging-based analysis of glioblastoma multiforme: estimation of IDH1 mutation status[J]. *AJNR*, 2016, 37(1):58-65.
- [3] 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.
- [4] 苏昌亮, 李丽, 陈小伟, 等. 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类

- 总结[J]. *放射学实践*, 2016, 31(7):570-579.
- [5] Horbinski C. What do we know about IDH1/2 mutations so far, and how do we use it? [J]. *Acta Neuropathologica*, 2013, 125(5):621-636.
- [6] 王佳, 胡粟, 胡春洪. 脑胶质瘤 MRI 影像基因组学研究进展[J]. *磁共振成像*, 2018, 9(10):725-730.
- [7] Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme [J]. *Science*, 2008, 321(5897):1807-1812.
- [8] Alexander BM, Mehta MP. Role of isocitrate dehydrogenase in glioma[J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(10):1399-1409.
- [9] Khan I, Waqas M, Shamim MS. Prognostic significance of IDH1 mutation in patients with glioblastoma multiforme[J]. *J Pak Med Assoc*, 2017, 67(5):816-817.
- [10] Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, et al. Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma[J]. *AJNR*, 2012, 33(7):1349-1355.
- [11] Wang K, Wang Y, Fan X, et al. Radiological features combined with IDH1 status for predicting the survival outcome of glioblastoma patients[J]. *Neuro-oncology*, 2016, 18(4):589-597.
- [12] 张巧莹, 柯晓艾, 张文娟, 等. 胶质母细胞瘤 IDH1 突变型与野生型的 MRI 特征[J]. *中国医学影像杂志*, 2019, 27(6):425-429.
- [13] Hong EK, Choi SH, Shin DJ, et al. Radiogenomics correlation between MR imaging features and major genetic profiles in glioblastoma[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(10):4350-4361.
- [14] Xing Z, Zhang H, She D, et al. IDH genotypes differentiation in glioblastomas using DWI and DSC-PWI in the enhancing and peri-enhancing region[J]. *Acta Radiol*, 2019, 60(12):1663-1672.
- [15] Tan W, Xiong J, Huang W, et al. Noninvasively detecting Isocitrate dehydrogenase 1 gene status in astrocytoma by dynamic susceptibility contrast MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45(2):492-499.
- [16] Hempel JM, Schittenhelm J, Klose U, et al. In vivo molecular profiling of human glioma: cross-sectional observational study using dynamic susceptibility contrast magnetic resonance perfusion imaging[J]. *Clin Neuroradiol*, 2019, 29(3):479-491.
- [17] Pope WB, Prins RM, Albert Thomas M, et al. Non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate and other metabolites in IDH1 mutant glioma patients using magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Neurooncol*, 2012, 107(1):197-205.
- [18] Nagashima H, Tanaka K, Sasayama T, et al. Diagnostic value of glutamate with 2-hydroxyglutarate in magnetic resonance spectroscopy for IDH1 mutant glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(11):1559-1568.
- [19] Hempel JM, Bisdas S, Schittenhelm J, et al. In vivo molecular profiling of human glioma using diffusion kurtosis imaging[J]. *J Neurooncol*, 2017, 131(1):93-101.
- [20] Price SJ, Allinson K, Liu H, et al. Less invasive phenotype found in isocitrate dehydrogenase-mutated glioblastomas than in isocitrate dehydrogenase wild-type glioblastomas: A diffusion-tensor imaging study[J]. *Radiology*, 2017, 283(1):215-221.
- [21] Tan WL, Huang WY, Yin B, et al. Can diffusion tensor imaging noninvasively detect IDH1 gene mutations in astroglomas? A retrospective study of 112 cases[J]. *AJNR*, 2014, 35(5):920-

- 927.
- [22] Zhang B, Chang K, Ramkissoon S, et al. Multimodal MRI features predict isocitrate dehydrogenase genotype in high-grade gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(1): 109-117.
- [23] Li ZC, Bai H, Sun Q, et al. Multiregional radiomics profiling from multiparametric MRI: Identifying an imaging predictor of IDH1 mutation status in glioblastoma [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(12): 5999-6009.
- [24] Hsieh KL, Chen CY, Lo CM. Radiomic model for predicting mutations in the isocitrate dehydrogenase gene in glioblastomas [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45888-45897.
- [25] Kassner A, Thornhill RE. Texture analysis: a review of neurologic MR imaging applications [J]. *AJNR*, 2010, 31(5): 809-816.
- [26] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning [J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 436-444.
- [27] He K, Zhang X, Ren S, et al. Delving deep into rectifiers: surpassing human-level performance on ImageNet classification [EB/OL]. 2015 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV), Santiago, 2015: 1026-1034 (2016-02-18). DOI: 10.1109/ICCV.2015.123. <https://ieeexplore.ieee.org/document/7410480>.
- [28] He K, Zhang X, Ren S, et al. Deep residual learning for image recognition [EB/OL]. (2015-12-10). DOI: 10.1109/CVPR.2016.90. <https://arxiv.org/abs/1512.03385>.
- [29] Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton G. ImageNet classification with deep convolutional neural networks [EB/OL]. (2012-01-01). DOI: 10.1145/3065386. https://www.researchgate.net/publication/267960550_ImageNet_Classification_with_Deep_Convolutional_Neural_Networks.
- [30] Chang K, Bai HX, Zhou H, et al. Residual convolutional neural network for the determination of IDH status in low- and high-grade gliomas from MR imaging [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(5): 1073-1081.
- [31] Chang P, Grinband J, Weinberg BD, et al. Deep-learning convolutional neural Networks accurately classify genetic mutations in gliomas [J]. *AJNR*, 2018, 39(7): 1201-1207.

(收稿日期: 2019-12-01 修回日期: 2020-05-19)

• 综述 •

多模态影像学对肝细胞肝癌微血管侵犯诊断的研究进展

陈璨 综述 易文中 审校

【摘要】 肝细胞肝癌居高不下的发病率及致死率引起广泛关注,而微血管侵犯是导致其术后复发转移、预后不良的危险因素。随着影像学技术的发展,术前应用影像学方法诊断肝细胞肝癌微血管侵犯成为现代放射医学亟待解决的问题。本文就多模态影像学对肝细胞肝癌微血管侵犯的诊断研究进展进行综述。

【关键词】 肝细胞肝癌;微血管侵犯;多模态影像学;扩散加权成像;体素内不相干运动;扩散峰度成像;影像组学

【中图分类号】 R735.7; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)02-0270-05
DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.02.024 **【开放科学(资源服务)标识码(OSID):**



肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国第四常见的恶性肿瘤,具有发病率高、致死率高的特点^[1]。HCC早期发病隐匿,患者确诊时多已进展至局部晚期或发生转移。目前肝切除术及肝移植是治疗HCC的有效方法,其术后5年复发率分别高达70%、25%^[2,3],患者总体生存率不高。近年来,微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)对肝癌的影响受到关注,是判断肝癌生物学行为、侵袭性和预后等方面的研究热点, MVI肝癌患者的术后生存率显著低于无

MVI肝癌患者^[4],因此MVI的早期诊断对提高患者生存率尤为重要。寻找一种有效、无创性的方法以协助或代替程序性的病理活检来诊断MVI,帮助临床医生制定更合适的决策,筛选出适合肝移植的患者,具有重要意义。本文对近年来影像学在MVI诊断方面的研究进展情况进行综述。

MVI 诊断标准

血管侵犯(vascular invasion, VI)包括大血管侵犯和微血管侵犯,均是影响肝癌预后的因素。大血管侵犯指的是在影像学图像或术后病理检查中肉眼辨识的血管受侵^[5],微血管侵犯为肉眼无法观察到的小血管内癌栓,仅在显微镜下内皮细胞衬覆的脉管腔内发现成团的癌细胞,多见于癌周组织内门静脉的小分支,

作者单位: 418000 湖南,南华大学附属怀化医院,怀化市第一人民医院影像中心

作者简介: 陈璨(1994—),女,湖南岳阳人,硕士研究生,住院医师,主要从事腹部MRI诊断工作。

通信作者: 易文中, E-mail: yiwenzhong96@163.com