

弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变的 MRI 表现

彭靖, 单艺, 齐志刚, 卢洁

【摘要】 目的:探讨弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变的 MRI 影像学特点。方法:回顾性分析经手术或活检病理证实的 37 例弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变患者的临床及影像资料。对肿瘤的部位、形态、囊变坏死、出血、瘤周水肿、扩散受限、强化程度及脑脊液播散等影像学特点进行分析。结果:15 例位于脑干,7 例位于丘脑,1 例位于第三脑室,6 例中线部位多发病灶并累及一个或多个脑叶,8 例位于脊髓。18 例形态较为规则,边界较清楚;19 例形态不规则,边界不清楚。18 例可见不同程度囊变或坏死,6 例内部可见出血。3 例可见轻度瘤周水肿。12 例行 DWI 检查,3 例无明显扩散受限,9 例轻度不均匀扩散受限。增强后强化方式不一,9 例无强化,15 例呈斑点、斑片状轻度强化,9 例呈花环状明显强化,4 例呈条片状明显强化。8 例髓内肿瘤,5 例存在脑脊液播散。结论:弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变的 MRI 表现具有一定共性特征,肿瘤多位于中线结构,囊变或坏死多见,瘤周水肿少见,增强后多无强化或点片状轻度强化,坏死可见环形强化。这些磁共振征象可为临床诊断提供参考。

【关键词】 胶质瘤; H3 K27M 突变型; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R739.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)11-1351-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.11.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



MRI characteristics of diffuse midline gliomas with H3 K27M mutation PENG Jing, SHAN Yi, QI Zhigang, et al. Department of Radiology and Nuclear Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Beijing 100053, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the MRI features of diffuse midline gliomas with H3 K27M mutation. **Methods:** The clinical information and MRI findings of 37 diffuse midline gliomas with H3 K27M mutation confirmed by pathology were analyzed retrospectively. We evaluated the imaging features of the tumors including location, shape, necrosis or cystic, hemorrhage, edema, diffusion restriction, enhancement feature and tumor dissemination through cerebrospinal fluid. **Results:** Fifteen cases were located in brainstem, 7 cases were located in thalamus, 1 case was located in third ventricle cerebellum, 6 cases had multiple midline lesions involving one or more brain lobes. Eighteen cases had regular shape and clear boundary, 19 cases had irregular shapes and unclear boundaries. Eighteen cases had necrosis or cystic degeneration in varying degree, 6 cases had hemorrhage. Three cases had mild peritumoral edema. Twelve cases underwent diffusion-weighted imaging, 3 cases showed no diffusion restriction and 9 cases showed mild diffusion restriction. Contrast enhancement patterns: 9 cases no enhanced, 15 cases patchy enhanced, 9 cases circularly enhanced and 4 cases pieced enhanced. In 8 cases of spinal tumors, 5 tumors dissemination through cerebrospinal fluid. **Conclusion:** The MRI findings of diffuse midline gliomas with H3 K27M mutation had certain characteristics, the tumor is mostly located in the midline structure, necrosis or cystic degeneration is common, peritumoral edema is rare, there is no enhancement or patchy mild enhancement after enhancement, and ring enhancement can be seen in the necrosis. The MRI features can provide certain reference value for clinical diagnosis.

【Key words】 Gliomas; H3 K27 mutant; Magnetic resonance imaging

2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中结合组织病理学特征及基因改变,将弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变单独作为一个新的类型,并定义为 WHO IV 级^[1-2]。该类肿瘤在组织学上不一定呈现为高级别胶质瘤的特征,但此类肿瘤均具有明显的弥漫性生长的特点,侵袭性高,可侵犯周围脑组织,甚至出现脑脊液播散。目前的传统治疗方式为手术切除肿瘤组织后予以放疗,但预后极差,2 年生存率不到 10%^[3]。近年来,针对其特定生物学标志物的靶向治疗受到越来越多的关注和研究,其基本原理是针对 H3 K27M 突变导致的整体甲基化水平改变,部分靶向治疗药物已被用于临床试验^[4]。目前国内外关于弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变的影像学研究较为少见,本研究回顾性分析首都医科大学宣武医院 2016 年 1 月—2020 年 12 月经手术或活检病理证实的 37 例弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变的 MRI 表现,旨在探讨其影像学特征,为临床诊断提供参考,评估预后。

材料与方法

1. 一般资料

纳入标准:①经手术或活检病理证实为弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变;②行 MRI 平扫及增强检查;图像无明显伪影,可进行影像学评估。排除标准:肿瘤未行 MRI 增强检查;图像伪影重,影响影像学评估。共纳入患者 37 例,其中男 18 例,女 19 例;成人 18 例,儿童 19 例;年龄 3~75 岁,中位年龄 15 岁。主要临床症状包括头痛 9 例,头晕 5 例,呕吐 3 例,视物不清或复视 6 例,言语不清 5 例,肢体麻木 4 例,肢体无力 12 例,走路不稳 10 例,饮水呛咳 3 例,腰痛 2 例。

2. MRI 检查方法

37 例患者均行 MRI 平扫及增强扫描。其中 29 例行头颅 MRI 扫描,采用 Siemens Trio 及 Verio 3.0T 超导型 MR 扫描仪,其中 12 例行 DWI。成像参数: T₁WI, TR 160 ms, TE 3.05 ms; T₂WI: TR 3800 ms, TE 93 ms。FOV 24 cm×24 cm, 矩阵 256×256, 扫描层厚 5.0 mm。DWI 采用 EPI 序列: TR 5500 ms, TE 90 ms, b 值为 0 和 1000 s/mm²。8 例行脊柱 MRI 扫描,序列包括矢状面 T₁WI、T₂WI、横轴面 T₁WI,注射对比剂后行矢状面、横轴面 T₁WI。对比剂采用 Gd-DTPA,剂量为 0.2 mL/kg,手动推注。

3. 图像分析

由 2 名具有 15 年以上工作经验的影像科医师以盲法分析图像,评估内容包括肿瘤的部位、形态、囊变坏死、出血、瘤周水肿、扩散受限、强化特点及脑脊液播散。结果由 2 名医师讨论后达成一致意见。

结果

1. 肿瘤部位

15 例位于脑干,其中延伸至桥臂、小脑半球 7 例;7 例位于丘脑,其中 4 例累及基底节区;1 例位于第三脑室(图 1);6 例中线部位多发病灶并累及一个或多个脑叶,其中 1 例多中心分布于右侧小脑半球、右侧内颞叶及双侧丘脑;8 例位于脊髓,其中颈髓 1 例,胸髓 1 例,脊髓圆锥 2 例,颈胸段脊髓 4 例,累及 2~18 个椎体节段不等。

2. MRI 表现

18 例形态较为规则,边界较清楚;19 例形态不规则,边界不清楚。18 例肿瘤内可见囊变或坏死,6 例存在出血。3 例可见轻度瘤周水肿。12 例行 DWI 检查,3 例无明显扩散受限(图 2),9 例轻度不均匀扩散受限。肿瘤实性部分在 T₁WI 上呈稍低信号, T₂WI 上呈高信号;囊性部分在 T₁WI 上呈明显低信号, T₂WI 上呈明显高信号。增强后强化方式不一,9 例无强化,15 例呈斑点、斑片状轻度强化,9 例呈花环状明显强化(图 3),4 例呈条片状明显强化。29 例脑内肿瘤未见脑脊液播散。8 例髓内肿瘤,5 例伴发脑脊液播散,可见软脊膜、软脑膜或室管膜增厚强化(表 1,图 4~5)。

表 1 弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变的部位及 MRI 表现

MRI 表现	病例数	占比
肿瘤部位		
脑干	15	40.5%
丘脑及基底节	7	18.9%
第三脑室	1	2.7%
中线部位多发病灶并累及一个或多个脑叶	6	16.2%
脊髓	8	21.6%
MRI 表现		
边界清	18	48.6%
边界不清	19	51.4%
囊变或坏死	18	48.6%
瘤内出血	6	16.2%
瘤周水肿	3	8.1%
扩散受限	9/12	75.0%
无强化	9	24.3%
不同程度强化	28	75.7%
脑脊液播散	5	13.5%

讨论

1. 概述

弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变是以星形细胞分化为主并伴 H3 K27M 突变的浸润中线的高级别胶质瘤。H3 K27M 突变破坏了组蛋白 H3 甲基化修饰位点,从而改变组蛋白甲基化状态,影响基因转录稳定性,引起或促进胶质瘤的发生与发展^[5]。主要见于儿童和年轻成人,老年人少见,无性别差异^[6]。本组患者年龄 3~75 岁,中位年龄 15 岁,只有 1 例患者年龄

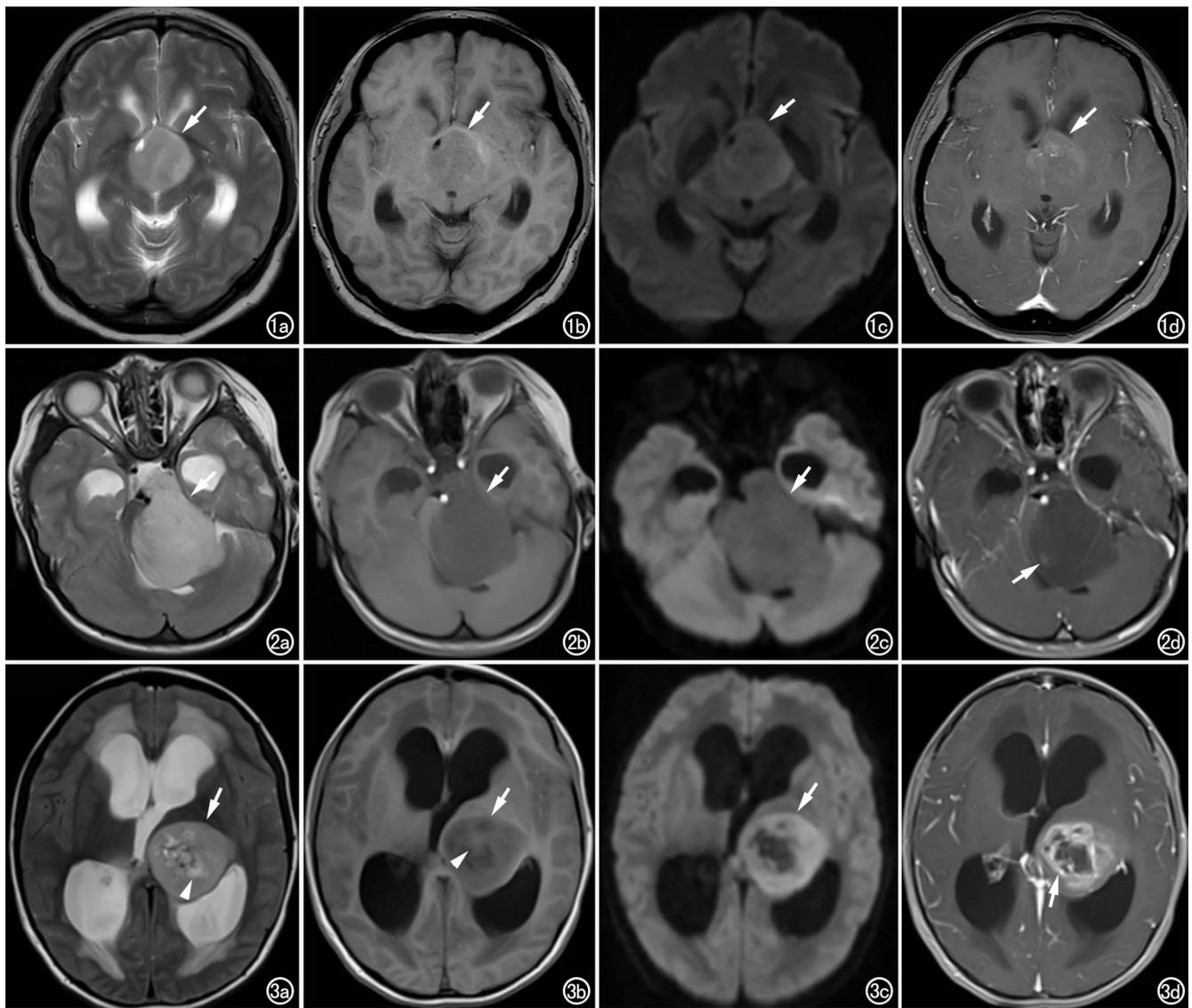


图1 女,59岁,第三脑室弥漫性中线胶质瘤伴K3 K27M突变。a) 横轴面 T_2 WI示第三脑室内实性占位病变,呈稍高信号(箭); b) T_1 WI呈稍低信号(箭); c) DWI扩散轻度受限(箭); d) 增强后可见斑点状轻度强化(箭)。图2 女,4岁,脑桥弥漫性中线胶质瘤伴K3 K27M突变。a) 横轴面 T_2 WI示脑桥实性占位病变,累及左侧桥臂及桥前池,呈高信号(箭),边界清楚; b) T_1 WI呈低信号(箭); c) DWI未见扩散受限(箭); d) 增强后可见斑点状轻度强化(箭)。图3 女,9岁,左侧丘脑弥漫性中线胶质瘤伴K3 K27M突变。a) 横轴位 T_2 WI示左侧丘脑(箭)囊实性占位病变,实性部分呈稍高信号,其内可见多发高信号囊变区(箭头); b) T_1 WI呈稍低/低信号(箭),其内间杂斑片状稍高信号影(箭头); c) DWI扩散受限(箭); d) 增强后可见花环样强化(箭)。

在60岁以上,男女比例为18:19,与文献报道相符。

弥漫性中线胶质瘤伴H3 K27M突变好发于脑干、丘脑及脊髓,其他罕见部位包括小脑、第三脑室、下丘脑、松果体等中线结构^[7]。本组研究中,15例位于脑干,7例位于丘脑,1例位于第三脑室例,8例位于脊髓,与文献报道的好发部位一致。一项对66例成人弥漫性中线胶质瘤伴H3 K27M突变的回顾性分析发现^[8],8例位于大脑半球及脑干和/或丘脑,2例位于非中线结构,其中颞叶1例,枕叶1例。López等^[9]报道

一例位于左侧岛叶的H3 K27M突变型弥漫性胶质瘤。本研究中6例累及中线结构以外的单个或多个脑叶,1例多中心分布于右侧小脑半球、右侧内颞叶及双侧丘脑,表明H3 K27M突变并不局限于传统意义的中线结构,这种不典型表现有待进一步研究。

2. MRI表现

位于中线结构的胶质瘤周水肿多不明显,甚至完全不伴有水肿。本组37例中,仅3例可见轻度瘤周水肿,2例瘤体较大累及半卵圆中心,1例位于颈髓,有



图 4 男,7岁,胸髓弥漫性中线胶质瘤伴 K3 K27M 突变。a) 矢状位 T_2 WI 示胸 3—5 椎体水平脊髓梭形膨胀,呈高信号(箭); b) 矢状位 T_1 WI 增强检查示肿瘤轻度强化,其内可见多发小囊变,软脊膜明显增厚强化(箭); c) T_1 WI 增强检查示软脑膜、软脊膜明显增厚强化(箭)。图 5 女,19岁,颈胸段脊髓弥漫性中线胶质瘤伴 K3 K27M 突变。a) 矢状面 T_2 WI 示颈 4 至胸 2 椎体水平脊髓弥漫性膨胀,呈稍高信号(箭),下端可见条形低信号及斑片状更高信号(箭头); b) 矢状面 T_1 WI 增强检查示肿瘤明显不均匀强化(箭),软脊膜明显增厚强化(箭头); c) 胸髓软脊膜弥漫性增厚强化,以背侧为著(箭); d) 腰髓及马尾终丝软脊膜强化(箭); e) 软脑膜弥漫性增厚强化,第四脑室室管膜下可见结节状强化(箭)。

学者认为可能与中线结构较为致密以及邻近内囊后肢等白质结构的限制有关^[10]。弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变瘤体内易出现囊变坏死,增强后强化方式不一,本组 9 例无强化,15 例呈斑点、斑片状轻度强

化,4 例呈条片状明显强化,9 例坏死区呈花环状明显强化。考虑与肿瘤弥漫浸润性生长方式有关,肿瘤浸润常沿已有或增生的血管束走行,而不伴血脑屏障破坏,肿瘤恶性程度高亦可无强化或仅轻度强化。在

2016 版 WHO 分类中提到弥漫性中线胶质瘤伴 H3K27M 突变组织学形态差异较大,从低级别星形细胞瘤到高级别胶质瘤均可见,可无血管内皮细胞增生、坏死以及核分裂像等组织学特征^[1],笔者认为强化方式多样与肿瘤病理组织学表现多样相关。

本组研究中 12 例行 DWI 检查,3 例无明显扩散受限,9 例轻度不均匀扩散受限,反映肿瘤实质细胞密度较大,局部细胞增殖较快,符合高级别胶质瘤的组织学特征。有研究报道^[11-12],结合最小 ADC 比值和瘤周 ADC 比值可无创检测脑弥漫性中线胶质瘤中 H3 K27M 突变状态,ADC 值越低,肿瘤的细胞密度和/或血管密度越高,最小 ADC 值可用于识别肿瘤分级和基因突变。与野生型弥漫性中线胶质瘤比较,H3 K27M 突变型肿瘤的 ADC 值显著降低。本组研究中仅 12 例行 DWI 检查,且未行定量分析,其诊断价值有待进一步研究。

目前国内对脊髓弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变的报道少见。本组研究 8 例位于脊髓,其中颈髓 1 例,胸髓 1 例,颈胸段脊髓 4 例,脊髓圆锥 2 例,累及 2~18 个椎体节段不等。脊髓呈梭形膨胀或弥漫性增粗,瘤周水肿少见。肿瘤偏心性生长,可有部分呈外生性生长。斑点、斑片状轻度强化,若肿瘤发生坏死可见花环样强化。5 例伴发脑脊液播散,可见软脊膜、软脑膜或室管膜增厚强化。肿瘤强化与是否发生脑脊液播散无关。本研究显示髓内弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变肿瘤形态及信号多样,易发生脑脊液播散是其特点,与文献报道一致^[7,13]。

3. 鉴别诊断

本病需与发生于中线结构的肿瘤或非肿瘤性病变鉴别,常见的有:①毛细胞星形细胞瘤,可为实性或囊实性,扩散不受限,增强后明显强化。②脑干脑炎,常有前驱症状,急性或亚急性起病,有自限性,激素治疗有效,增强后常无强化^[14]。③脱髓鞘疾病,短期内症状进展快,病变为单发或多发,主要累及白质,累及脑干时常呈非对称病变^[15]。

综上所述,弥漫性中线胶质瘤伴 H3K27M 突变的 MRI 影像表现有一定特征性。肿瘤多位于脑干、丘脑、脊髓等中线结构,囊变或坏死多见,瘤周水肿少见,增强后多无强化或点片状轻度强化,坏死可见环形强化,为临床诊断提供参考,确诊需结合分子病理学

结果。

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] 吴晨青,郑慧,郭昊婷,等. H3 K27M 突变型与野生型儿童弥漫性生型脑桥胶质瘤的 MRI 鉴别诊断[J]. *放射学实践*, 2020, 36(1): 47-52.
- [3] Jones C, Karajannis MA, Jones DTW, et al. Pediatric high-grade glioma: biologically and clinically in need of new thinking[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(2): 153-161.
- [4] 马东林,姚晶晶,尹洪芳. 弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27M 突变的研究进展[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(4): 314-317.
- [5] 牛小东,王天伟,毛庆. H3 K27M 突变在胶质瘤致病及诊疗中的作用[J]. *临床神经外科杂志*, 2017, 14(3): 238-240.
- [6] Wang L, Li Z, Zhang M, et al. H3 K27M-mutant diffuse midline gliomas in different anatomical locations[J]. *Hum Pathol*, 2018, 78(8): 89-96.
- [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[J]. *Brain Pathol*, 2016, 26(5): 569-580.
- [8] Qiu TM, Chanchotisatien A, Qin Z, et al. Imaging characteristics of adult H3 K27M-mutant gliomas [J]. *J Neurosurg*, 2019, 15(11): 1-9.
- [9] López G, Bushiselle NAO, Berger MS, et al. Diffuse non-midline glioma with H3F3A K27M mutation: a prognostic and treatment dilemma[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5(1): 38.
- [10] 郭伟,邢振,林禹,等. 弥漫性中线胶质瘤 H3 K27M 突变型多模态 MRI 表现[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(2): 186-190.
- [11] Chen H, Hu WM, He HQ, et al. Noninvasive assessment of H3 K27M mutational status in diffuse midline gliomas by using apparent diffusion coefficient measurements [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 114(5): 152-159.
- [12] 李安琪,丁爽. 多模态磁共振功能成像评估脑胶质瘤 IDH1 基因状态的研究进展[J]. *放射学实践*, 2020, 35(5): 678-681.
- [13] Aboian MS, Solomon DA, Felton E, et al. Imaging Characteristics of pediatric diffuse midline gliomas with histone H3 K27M mutation[J]. *AJNR*, 2017, 38(4): 795-800.
- [14] 邓达标,郭珺,梁倩雯,等. 弥漫性中线胶质瘤伴 H3K27M 突变的 MRI 表现[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(7): 545-548.
- [15] 陆苑婷,艾斌,刘鸿圣. 儿童 H3K27M 突变型弥漫性中线胶质瘤的 MRI 表现[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2021, 19(1): 75-77.

(收稿日期:2020-12-30 修回日期:2021-06-19)