

• 中枢神经影像学 •

全容积合成 MRI 联合 3D-ASL 直方图预测胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态的价值研究

党佩, 王立东, 葛鑫, 黄雪莹, 侯明丽, 李敏, 王晓东

【摘要】目的:探讨全容积合成 MRI 联合 3D-ASL 直方图术前无创预测胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态的临床价值。**方法:**回顾性将 2020 年 8 月至 2022 年 8 月在本院行颅脑合成 MRI 和 3D-ASL 序列扫描且术后病理证实的 50 例胶质瘤患者纳入研究。由 2 名放射科医师使用 3D-Slicer 软件勾画肿瘤全容积后分别提取合成 MRI 和 3D-ASL 的定量参数 T1、T2、PD 及 CBF 的直方图特征(10th 位数、90th 位数、均值、熵、峰度、偏度)。根据 MGMT 启动子甲基化表达状态将胶质瘤患者分为甲基化组与非甲基化组。比较 2 名观察者测量各参数值的一致性差异;采用独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney U 检验比较甲基化组与未甲基化组各定量参数的直方图特征差异;采用 ROC 和二分类 logistic 回归分析各参数及其联合的诊断效能,计算 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC),选择约登指数并确定最佳截断值及其鉴别诊断的灵敏度及特异度。采用 Spearman 相关分析研究各参数值与 MGMT 启动子甲基化的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果:**2 名观察者测量各参数值的一致性均较好($ICC > 0.80$)。MGMT 启动子甲基化组的 T1-10th 位数(613.36 ± 118.01)、T2-10th 位数(63.70 ± 5.88)及 CBF-熵值[$0.77(0.72, 0.90)$]均低于 MGMT 启动子非甲基化组[分别为 843.42 ± 87.67 、 68.92 ± 5.34 、 $1.21(1.02, 1.39)$]。差异具有统计学意义(分别为 $t = 7.77$ 、 $t = 3.27$ 、 $Z = 5.37$, P 均 < 0.05),多因素 logistic 回归分析显示 T1-10th 位数[$OR = 1.013, 95\% CI(1.002 \sim 1.025)$, $P = 0.02$]、T2-10th 位数[$OR = 1.081, 95\% CI(0.905 \sim 1.292)$, $P = 0.038$]、CBF-熵值[$OR = 1.007, 95\% CI(2.795 \sim 3.631)$, $P = 0.027$]值是预测胶质瘤 MGMT 甲基化的独立影响因素,且其与 MGMT 启动子甲基化表达状态均呈负相关(r 分别为 -0.724 、 -0.409 、 -0.767 , $P < 0.01$)。ROC 显示 T1-10th 位数、T2-10th 位数、CBF-熵值鉴别 MGMT 启动子甲基化组与 MGMT 启动子非甲基化组的曲线下面积(AUC)分别为 0.918、0.736、0.913。多参数分析中三者联合的诊断效能最高($AUC = 0.973$),灵敏度和特异度分别为 95.8% 和 92.3%。**结论:**全容积合成 MRI 联合 3D-ASL 直方图为术前无创预测胶质瘤 MGMT 启动子甲基化表达状态提供了一种有效的辅助诊断方法。联合诊断可提高诊断效能,优于部分单一参数。

【关键词】 胶质神经瘤;磁共振成像;自旋标记物

【中图分类号】 R730.264;R445.2;R916.4 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2024)06-0733-08

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.06.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Whole-tumor histogram analysis of synthetic MRI and 3D-ASL in predicting the expression of MGMT promoter methylation in glioma DANG Pei, WANG Li-dong, GE Xin, et al. Department of Radiology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

【Abstract】 Objective: To explore the clinical value of preoperative noninvasive prediction of MGMT promoter methylation status in glioma using whole-volume synthetic MRI combined with 3D-ASL histogram analysis. **Methods:** 50 postoperative pathological identified glioma patients were retrospective enrolled and underwent MRI scanning in our hospital from August 2020 to August 2022 and were confirmed by. Two radiologists used 3D-slicer software to delineate the entire tumor volume and extract

作者单位: 750004 银川,宁夏医科大学总医院放射科(党佩、黄雪莹、侯明丽、王晓东);750004 银川,宁夏银川市中医院放射科(王立东);730030 兰州,甘肃省兰州市兰州大学第二临床医学院(葛鑫);100176 北京,通用电气医疗(中国)磁共振部(李敏)

作者简介:党佩(1993—),女,宁夏隆德县人,硕士,住院医师,主要从事中枢神经系统磁共振诊断工作。

通迅作者:王晓东,E-mail:xdw80@yeah.net

基金项目: 宁夏回族自治区卫生健康系统科研课题(2023-NWKYP-046);宁夏回族自治区 2023 年自然科学基金(2023AAC03557)

histogram features of the quantitative parameters T1, T2, PD, and CBF from synthetic MRI and 3D-ASL, including the 10th, 90th percentile, mean, entropy, kurtosis, and skewness. All patients were divided into methylated and unmethylated groups based on MGMT promoter methylation status. The consistency of parameter values measured by the two observers was compared, and the histogram feature differences of each quantitative parameter in the methylated and unmethylated groups were analyzed using independent sample *t*-tests or Mann-Whitney *U* tests. ROC and dichotomous logistic regression analyses were used to evaluate the diagnostic performance of each parameter and their combination, calculate the area under the ROC curve (AUC), select the Jorden index, and determine the optimal cut-off value along with sensitivity and specificity for differential diagnosis. Spearman correlation analysis was performed to study the correlation between parameter values and MGMT promoter methylation status. A *P*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. **Results:** The consistency of the parameter values measured by the two observers was good (ICC>0.80). The T1-10th percentile (613.36±118.01), T2-10th percentile (63.70±5.88), and CBF-entropy [0.77 (0.72, 0.90)] of the MGMT promoter methylated group were lower than those of the non-methylated group [843.42±87.67, 68.92±5.34, 1.21 (1.02, 1.39), respectively], and the differences were statistically significant (*t*=7.77, *t*=3.27, *Z*=5.37, *P*<0.05). Multivariate logistic regression analysis showed that T1-10th percentile [OR=1.013, 95% CI (1.002~1.025), *P*=0.02], T2-10th percentile [OR=1.081, 95% CI (0.905~1.292), *P*=0.038], CBF-entropy[OR=1.007, 95% CI (2.795~3.631), *P*=0.027] value is an independent influencing factor in predicting glioma MGMT methylationand, and it was negatively correlated with the methylation expression status of MGMT promoter (*r*=-0.724, -0.409, -0.767, *P*<0.01). ROC showed that the area under the curve (AUC) of T1-10th percentile, T2-10th percentile, and CBF-entropy in distinguishing the MGMT promoter methylated group from the non-methylated group were 0.918, 0.736, and 0.913, respectively. In the multi-parameter analysis, the combined diagnosis had the highest diagnostic performance (AUC=0.973), with a sensitivity of 95.8% and a specificity of 92.3%. **Conclusion:** The study demonstrates that certain histogram features from synthetic MRI and 3D-ASL can be used to noninvasively predict the MGMT promoter methylation status in glioma patients, preoperatively. T1-10th, T2-10th percentile, and CBF-entropy showed significant differences between methylated and unmethylated groups, indicating their potential as predictive biomarkers.

【Key words】 Glioma; Magnetic resonance imaging; Spin labels

脑胶质瘤是颅内最常见的原发恶性肿瘤,在最大限度的切除、化疗和放疗后预后仍不良,5年病死率在全身肿瘤中仅次于胰腺癌和肺癌^[1]。分子标志物对脑胶质瘤的个体化治疗及临床预后判断具有重要意义。2016年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将DNA修复酶-O6-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子纳入胶质瘤基因分型中^[2]。研究表明胶质瘤MGMT启动子甲基化状态在术前指导临床治疗决策以及术后评估患者预后方面具有十分重要的价值^[3-6]。目前,确定MGMT启动子甲基化状态的金标准是基因检测,需通过手术切除或穿刺活检来获得组织,操作存在一定风险且检测费用昂贵、检测周期长以及存在取样误差等局限,活检还可导致神经功能缺损等风险。为了克服这些问题,国内外学者已运用表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)直方

图、动态敏感性对比增强灌注加权成像显示参数脑血容量(cerebral blood volume, CBV)等影像学方法来无创预测MGMT启动子甲基化状态^[7-8],但胶质瘤的高度异质性使得常规影像学检查方法依旧面临巨大挑战。

合成MRI是一种全新成像技术,一次扫描在提供多种对比度图像的同时,还能获得基于人体组织成分的定量化信息,如组织的纵向弛豫时间T1、横向弛豫时间T2以及质子密度(proton density, PD),目前已应用于术前预测胶质瘤病理分级以及显示肿瘤浸润范围等方面^[9-10]。三维动脉自旋标记(threedimension? arterial spin labeling, 3D-ASL)成像以标记的氢质子作为内源性示踪剂,不受血脑屏障的限制,能够准确地评估脑肿瘤血流灌注情况,其在鉴别胶质瘤和转移瘤以及指导放疗靶区方面具有重要的临床意义^[11-12]。基于像素分布的直方图分析方法不仅获得多个直方图参

数,还可更准确、更全面的分析肿瘤的异质性。本研究旨在探讨全容积合成 MRI 定量参数直方图联合 3D-ASL 直方图在分析预测脑胶质瘤 MGMT 启动子甲基化表达状态中的应用价值。

材料与方法

1. 临床资料

回顾性研究搜集 2020 年 8 月至 2022 年 8 月在本院接受颅脑合成 MRI 检查并病理确诊的胶质瘤患者。纳入标准:①经临床或 CT 等检查拟诊为颅内占位性病变的患者;②MR 检查前患者未接受任何治疗;③所有患者均获得分子病理学检查结果。排除标准:①经影像或病理证实为非弥漫性胶质瘤患者;②肿瘤复发患者;③病情较重不能配合检查或伪影较大影响数据测量者。本研究经本院医学伦理委员会批准(KYLL-2021-466),所有受试者检查前签署知情同意书。

2. 仪器与设备

扫描采用 GE Architect 3.0 T MR 超导扫描仪和 48 通道头颈联合科研线圈。所有患者术前接受合成 MRI 及 MR 增强扫描。增强扫描时使用高压注射器静脉团注钆双胺(GE 药业),剂量 0.1 mmol/kg,注射流率 4.0 mL/s,随后用 20 mL 生理盐水冲洗。

扫描序列及参数:①增强 MR T_1 WI, TR 2531 ms, TE 36.9 ms, 视野 24 cm×24 cm, 层数 20, 层厚 5 mm, 层间距 1 mm, 扫描时长 1 min 29 s;②3D-ASL:采集方式为 3D 螺旋快速自旋回波成像(fast spin echo, FSE), TR 4854 ms, TE 53.5 ms, 点数×螺旋臂 512×6, 视野 24 cm×24 cm, 带宽±62.5 kHz, 层数 36, 层厚 4 mm, 激励次数(number of excitation, NEX)3, 标记延迟时间(posted labeling delay, PLD)2025 ms, 扫描时长 3 min 22 s;③合成 MRI, 采用 2D 多延迟饱和多回波(multiple-delay multiple-echo, MDME)的 FSE 序列, TR 4214 ms, TE 21.6 ms, 矩阵 320×256, 视野 24 cm×24 cm, 带宽 22.73 kHz, 层数 20, 层厚 5 mm, 层间距 1 mm, NEX 1, 扫描时长 3 min 39 s。合成 MRI 扫描结束后, 系统自动生成 10 种对比度图像, 包括合成 T_1 WI、合成 T_2 WI、合成 T_2 液体衰减反转恢复(T_2 fluid attenuated inversion recovery, T_2 FLAIR)序列等。

3. 直方图特征提取及 MRI 影像特征分析

将原始图像传至 GE MR ADW4.7 工作站, 利用 READView 后处理软件得到 T_1 -map、 T_2 -map、PD-map 及脑血流(cerebral blood flow, CBF)伪彩图, 使用 MATLAB 软件将 3D- T_1 WI 增强图像与 T_1 -map、 T_2 -map、PD-map 及 CBF-map 进行配准。分别由 2 名高年资影像主治医师独立阅片, 使用 3D-Slicer 软件在

配准的 3D- T_1 WI 图像上手动逐层勾画感兴趣区(region of interest, ROI)得到 3D-ROI。勾画 ROI 时两位诊断医师对患者的临床、病理以及影像学检查结果均不知晓。最后应用 3D-Slicer 软件中 Radicomics 插件提取定量参数图 T_1 -map、 T_2 -map、PD-map 及 CBF 的直方图特征, 包括 10th 位数、90th 位数、均值、熵、峰度、偏度(图 1)。

4. 统计学分析

采用 SPSS 26.0、MedCalc 20.0.4 软件进行统计分析。采用组内相关系数(ICC)评价 2 名放射医师测量参数的一致性(ICC>0.6 为良好, 0.4~0.6 为一般, <0.4 为差)。对计数资料进行正态性和方差齐性检验, 符合者以 表示, 否则以 M(Q1, Q3) 表示。计量资料用例(%)表示。 χ^2 检验或 Fisher 精确检验用于比较分类资料组间的差异, Mann-Whitney U 检验比较计数资料。采用 ROC 和二分类 logistic 回归分析各参数及其联合的诊断效能, 计算 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC), 选择约登指数并确定最佳截断值及其鉴别诊断的灵敏度及特异度。采用 Spearman 相关分析研究各参数值与 MGMT 启动子甲基化的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入胶质瘤患者 50 例, 其中男 28 例、女 22 例, 年龄 8~73 岁。按照 2021 年 WHO 肿瘤分类^[13], 本组研究中星形细胞瘤 17 例, 少突胶质细胞瘤 7 例, 胶质母细胞瘤 26 例。

将所有患者分为低级别胶质瘤(low-grade glioma, LGG)组 18 例(Ⅱ级), 高级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG)组 32 例(Ⅲ级 6 例、Ⅳ级 26 例), MGMT 启动子甲基化 26 例(图 1), MGMT 启动子未甲基化者 24 例, MGMT 启动子甲基化患者中高级别胶质瘤 17 例, 低级别胶质瘤 7 例; MGMT 启动子未甲基化患者中, 高级别胶质瘤 13 例, 低级别胶质瘤 11 例。

2 名放射科医师测量 T_1 、 T_2 、PD、CBF 直方图特征参数的 ICC 分别为 0.966、0.968、0.935 和 0.943, 均具有良好的一致性。

1. MGMT 启动子甲基化、MGMT 启动子未甲基化组的临床资料单因素分析

两组患者间临床资料的单因素分析显示 MGMT 启动子甲基化与 MGMT 启动子未甲基化组间性别、年龄及 WHO 分级差异均不具有统计学意义($P>0.05$, 表 1)。

2. MGMT 启动子甲基化、MGMT 启动子未甲基化组间 MRI 相关定量参数单因素分析

两组胶质瘤 MRI 定量参数的单因素分析显示,

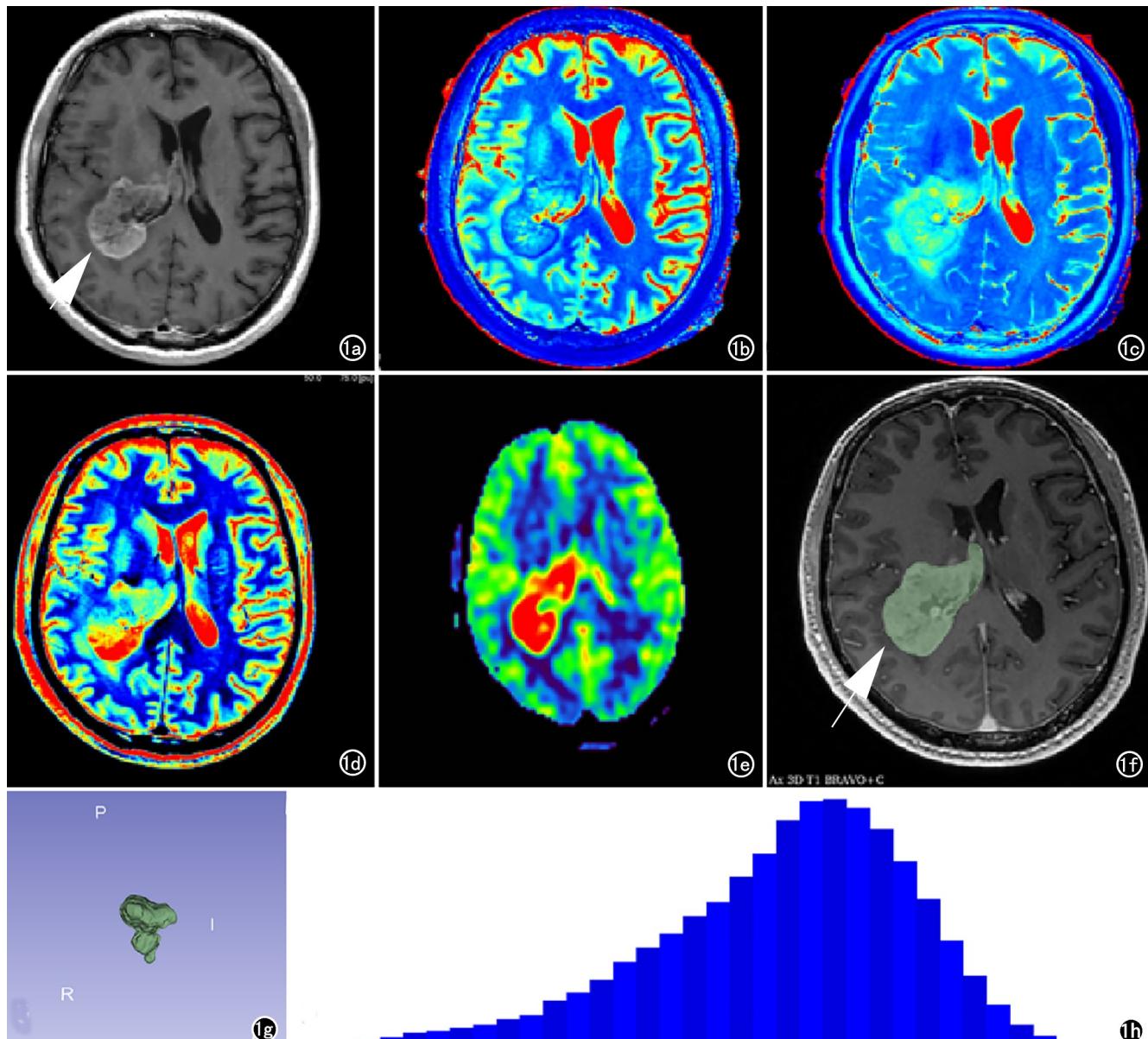


图 1 男,56岁,胶质母细胞瘤(WHO IV级),MGMT启动子甲基化。a) 增强图,箭所示为肿瘤病灶;b~d) 分别代表合成磁共振定量参数T₁-map、T₂-map、PD-map图;e) 代表3D-ASL定量参数CBF-map图;f) 在3D-T₁WI增强图像上逐层勾画感兴趣区(ROI,箭);g) 最终获得的3D-ROI;h) 直方图特征图。

表1 MGMT启动子甲基化和未甲基化组间临床特征比较

变量	MGMT 甲基化 (n=26)	MGMT 未甲基化 (n=24)	χ^2	P
性别			0.321	0.571
男	14	11		
女	12	13		
年龄			0.297	0.586
<60岁	11	12		
60岁	15	12		
WHO分级			0.654	0.419
LGG	9	11		
HGG	17	13		

WHO: World Health Organization; LGG: 低级别胶质瘤; HGG: 高级别胶质瘤。

T1-10th位数($P < 0.01$)、T2-10th位数($P < 0.01$)及

CBF-熵值($P < 0.01$)的差异具有统计学意义,其中MGMT未甲基化组的T1-10th位数、T2-10th位数及CBF-熵值均大于MGMT甲基化组,MGMT甲基化组与MGMT未甲基化组间,PD直方图特征的组间差异均不具有统计学意义(表2)。

3. 合成MRI及3D-ASL直方图特征值预测MGMT启动子甲基化状态多因素logistics回归分析

多因素logistic回归分析显示,T1-10th[OR=1.013,95%CI:1.002~1.025,P=0.020],CBF-熵值(OR=1.007,95%CI:2.795~3.631,P=0.027)值是预测胶质瘤MGMT甲基化的独立影响因素(表3)。

4. 合成MRI及3D-ASL直方图特征值预测MG-

表 2 两组患者间 MRI 相关定量参数特征比较

变量	MGMT 甲基化 (n=26)	MGMT 未甲基化 (n=24)	统计值	P
T1				
10th 位数	613.36±118.01	843.42±87.67	7.77 ^①	0.01
90th 位数	1527.00±152.04	1570.62±94.22	1.21 ^①	0.23
熵值	4.89±0.33	4.92±0.33	0.31 ^①	0.76
平均值	905.18(811.78,1020.89)	998.67(944.84,1078.84)	-1.88 ^②	0.06
峰度	4.43±1.09	4.81±1.11	1.21 ^①	0.23
偏度	0.68±0.27	0.73±0.27	0.61 ^①	0.54
T2				
10th 位数	63.70±5.88	68.92±5.34	3.27 ^①	0.01
90th 位数	105.00(98.42,107.45)	106.89(104.47,111.11)	-1.93 ^②	0.06
熵值	1.31±0.21	1.33±0.20	0.22 ^①	0.83
平均值	83.3±9.43	85.10±9.98	0.66 ^①	0.52
峰度	5.67±1.39	5.86±1.29	0.52 ^①	0.61
偏度	1.29±0.43	1.24±0.39	-0.46 ^①	0.65
PD				
10th 位数	59.98±4.51	60.93±4.42	0.75 ^①	0.46
90th 位数	91.97±5.62	93.01±4.82	0.70 ^①	0.49
熵值	0.94±0.31	0.98±0.31	0.39 ^①	0.70
平均值	75.4±3.59	75.32±3.61	-0.07 ^①	0.94
峰度	3.96(3.42,4.60)	3.96(3.52,4.57)	-0.29 ^②	0.77
偏度	0.19±0.32	0.08±0.36	-1.16 ^①	0.25
CBF				
10th 位数	33.45(23.75,36.05)	33.33(31.86,34.62)	-0.64 ^②	0.52
90th 位数	94.26±14.54	89.38±20.93	-0.96 ^①	0.34
熵值	0.77(0.72,0.90)	1.21(1.02,1.39)	-5.37 ^②	0.01
平均值	39.16(29.00,49.53)	34.83(30.67,39.92)	-0.96 ^②	0.33
峰度	3.88(3.39,4.02)	3.37(3.18,4.16)	-1.49 ^②	0.14
偏度	0.93±0.17	1.00±0.16	1.51 ^①	0.14

注:T1 纵向弛豫时间;T2 横向弛豫时间;PD 质子密度;CBF 脑血流量;10th 位数,第十百分位数;90th 位数,第九十百分位数;^① t 值;^② Z 值

表 3 MRI 相关定量参数特征多因素 logistics 回归分析

参数	B 值	OR 值	95%CI	P
T1-10th	0.013	1.013	1.002~1.025	0.020
T2-10th	0.078	1.081	0.905~1.292	0.388
CBF-熵值	0.092	1.007	2.795~3.631	0.027

注:B 为回归系数;OR 为优势比;CI 为置信区间。

表 4 合成 MRI 及 3D-ASL 直方图特征值单独及联合鉴别诊断效能

参数值	截断值	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)
T1-10th 位数	677.98	0.918	95.83	80.77
T2-10th 位数	63.89	0.736	87.50	53.85
CBF-熵值	0.91	0.943	91.67	80.77
T1-10th 位数 + T2-10th 位数	0.52	0.950	87.50	88.46
T1-10th 位数 + CBF-熵值	0.25	0.968	95.83	92.31
T2-10th 位数 + CBF-熵值	0.30	0.949	95.83	80.77
T1-10th 位数 + T2-10th 位数 + CBF-熵值	0.27	0.973	95.83	92.31

注:T1:纵向弛豫时间;T2:横向弛豫时间;PD:质子密度;CBF:脑血流量;10th 位数:第十百分位数;90th 位数:第九十百分位数;AUC:曲线下面积

MT 启动子甲基化状态的诊断效能

在预测 MGMT 启动子甲基化状态中,联合 T1-10th 位数 + T2-10th 位数 + CBF-熵值的诊断价值最高,曲线下面积最大(图 2),灵敏度和特异度分别为 95.83% 和 95.83%,与 T1-10th 位数、T2-10th 位数、CBF-熵值、T1-10th 位数 + T2-10th 位数、T1-10th 位数 + CBF-熵值、T2-10th 位数 + CBF-熵值相比,其 AUC 的差异有统计学意义(两两之间比较, $P < 0.05$,

表 4)。

5. 各参数值与 MGMT 甲基化表达状态的相关性

T1-10th 位数、T2-10th 位数、CBF-熵值与 MGMT 甲基化表达状态呈负相关($r = -0.724, -0.409, -0.767, P < 0.01$)。

讨 论

胶质瘤患者的 MGMT 启动子甲基化状态与临床治疗效果以及术后预后评估密切相关。直方图分析可以提供更多定量信息,显示出更多临床应用价值。目前已有较多的文献报道中运用弥散成像(diffusion imaging,DWI)、扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging,DKI)等直方图特征分析用于术前预测脑胶质瘤异柠檬酸脱氢酶(IDH)基因型、1p/19q 等基因表达^[13-14]。本研究结果表明合成 MRI 直方图特征 T1-10th 和 T2-10th 和 3D-ASL 直方图特征 CBF-熵值有助于术前无创预测胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态,合成 MRI 和 3D-ASL 技术的联合进一步提高了诊断性能。

1. 合成 MRI 定量参数直方图特征预测胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态的价值

合成 MRI 技术是 MRI 的一种定量方法,较传统

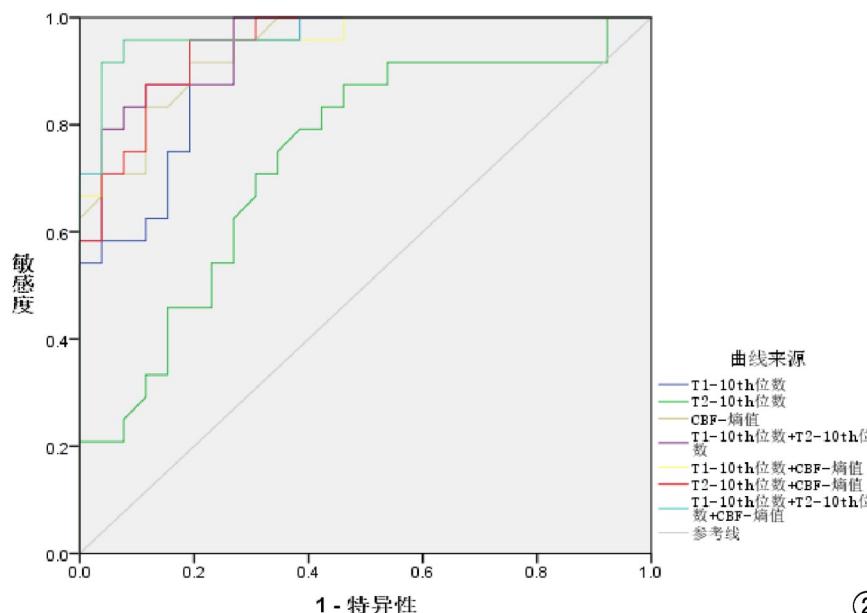


图 2 合成 MRI 定量参数直方图联合 3D-ASL 直方图的诊断模型预测胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态 ROC 曲线。ROC: 受试者工作特征。

MRI 扫描时间短且具有良好的准确性和可重复性, 可以定量组织的绝对物理性质如组织的纵向弛豫时间 T1、横向弛豫时间 T2 以及质子密度(PD)。国内外学者运用合成 MRI 直方图特征分析在预测乳腺癌 Ki-67 的表达状态、评估预测直肠癌壁外静脉侵犯中体现中重要价值^[15-16]。本组研究中 T1-10th 和 T2-10th 在预测 MGMT 启动子甲基化和非甲基化中具有较高的诊断效能, 猜测合成 MRI 可以揭示物质微观结构信息, 组织病理学的改变又是肿瘤影像学表现的基础, 因此合成 MRI 可以间接反映组织免疫组化相关指标的表达情况。T1 值是物质固有属性, 其大小取决于组织细胞密度、血管生成的程度及细胞外基质的数量、坏死的存在, MGMT 启动子非甲基化组 T1 的第 10th 位值较 MGMT 启动子甲基化组 T1 的第 10th 位值增加, 分析可能与 MGMT 启动子非甲基化组肿瘤异质性更高, 肿瘤细胞密度高、瘤内更易出血、坏死有关^[17]。T2 值具有一定的可靠性和可重复性, 其大小主要与自由水含量、蛋白多糖、胶原含量有关, 间接反映人体组织中自由水分子之间能量交换的能力。本组研究中胶质瘤 MGMT 启动子甲基化组 T2-10th 值低于启动子非甲基化组, 推测原因可能有 3 点: ① MGMT 启动子甲基化后可以沉默启动序列, 使其处于静止状态而无法正常转录翻译蛋白, 从而导致细胞中的 MGMT 蛋白合成减少^[18]; ② 研究表明胶质瘤 MGMT 启动子甲基化时 FA 值较启动子非甲基化减少, 提示 MGMT 启动子非甲基化时肿瘤组织细胞外间隙可能有更多相对自由的水^[19]; ③ Koyama 等^[20]研究认为胶质瘤恶性程

度越高, 侵袭性越强, 当侵犯邻近正常组织时会分泌透明质酸酶, 透明质酸酶具有延长横向弛豫时间的属性, 也是造成胶质瘤 MGMT 启动子非甲基化时 T2 值较 MGMT 启动子甲基化高的原因。

2. 3D-ASL 直方图特征预测胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态的价值

肿瘤的生长、浸润和转移都与其新生血管生成密切相关, 评估胶质瘤的微血管生成情况对胶质瘤恶性程度及预后的预测至关重要^[21]。Hu 等^[22]和陈等^[23]分别运用动态对比增强(dynamic contrast enhancement, DCE) 直方图分析在胶质瘤分级和动态磁敏感对比增强(dynamic susceptibility contrast enhanced, DSC) 联合常

规 MRI 特征在预测高级别胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态中均体现出显著的临床价值。但由于两种检查方式均需对比剂, 对肾脏造成的负担较大, 不适用于肾脏功能较低的人群。3D-ASL 灌注技术能无创地反映肿瘤的血流量, 无需注射对比剂, 重复性好, 不易受磁敏感伪影和血脑屏障破坏的干扰, 灌注结果与需要注射对比剂的 DSC-MRI 具有高度一致性。既往研究表明 3D-ASL 的定量参数 CBF 在脑肿瘤的鉴别和分级诊断方面具有一定优势^[24]。VEGF-A 是促进血管生成的主要介质之一, 研究发现 MGMT 启动子非甲基化胶质瘤细胞表达更多的血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)^[25], 推测 MGMT 启动子非甲基化肿瘤为促血管生成的表型, 从而导致肿瘤血流量和血容量增加。这与本组研究结果一致, 胶质瘤 MGMT 非甲基化组 CBF 熵值高于 MGMT 甲基化组, 表明 MGMT 非甲基化患者的肿瘤新生血管较 MGMT 甲基化患者更丰富, 侵袭性更高。同时更高熵值表示纹理的紊乱程度, 随机性较强, 熵值越大说明纹理越紊乱, 表明 MGMT 非甲基化患者的肿瘤微环境更复杂, 肿瘤恶性程度高, 患者预后差。

3. 多模态 MR 定量参数直方图特征联合预测 MGMT 甲基化状态的价值

鉴于 MGMT 甲基化和 MGMT 非甲基化中的灌注信息存在一定重叠, 因此单参数 3D-ASL 成像已不能满足胶质瘤异质性高、影像表现多样化的基因预测研究。Xing 等^[26]联合 DSC、DWI 和常规 MRI 成像技

术在预测 MGMT 甲基化状态的研究中 3 种技术联合应用的诊断效能(AUC=0.859)相比于单参数成像均有一定程度的提升。本研究中将 CBF-熵值联合 T1-10th 位数和 T2-10th 位数,其 AUC 值从 0.913 分别增加到 0.973,诊断效能最高。合成 MRI 可以揭示物质微观结构信息,补充了 ASL 反映肿瘤血流灌注单一信息的不足,从而全方位体现胶质瘤 MGMT 启动子甲基化与非甲基化间的生物学特性,提高诊断信心。

4. 本研究的局限性

本研究仍存在一定的局限性:①属于单中心研究,未进行外部验证,未来需要更多的纵向和多中心研究来验证结果;②ROI 的勾画未能与术中取材相对应,具有一定的误差,MGMT 启动子甲基化表达在不同的采样区域存在差异,未来应采用空间精确的验证方法来解决肿瘤内异质性的挑战;③3D-pCASL 采用单一 PLD 采集,今后可使用多个 PLD 纵向比对,进而选择更适合胶质瘤基因预测的 PLD。

综上所述,合成 MRI 联合 3D-ASL 为术前预测 MGMT 启动子甲基化的表达状态提供了一种新颖且可靠的新创性方法。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会医政医管局.脑胶质瘤诊疗规范(2018 版)[J].中华神经外科志,2019,35(3):217-239.DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.03.001.
- [2] 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. DOI:10.1007/s00401-016-1545-1.
- [3] Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents [published correction appears in N Engl J Med 2000 Dec 7;343(23):1740][J]. N Engl J Med, 2000, 343(19): 1350-1354.DOI:10.1056/NEJM200011093431901.
- [4] 张文学,孙健,曹永珍,等.采用不同边界适形调强放疗结合替莫唑胺化疗治疗恶性胶质瘤的近期疗效观察[J].中华医学杂志,2015,95(31):2522-2525.DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.31.010.
- [5] 杨晋生,古选民,方军超.胶质瘤 MGMT 启动子甲基化及其临床意义[J].临床肿瘤学杂志,2019,24(2):153-157.DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2019.02.012.
- [6] Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood [published correction appears in Nat Rev Clin Oncol. 2022 May; 19 (5):357-358][J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(3):170-186.DOI:10.1038/s41571-020-00447-z.
- [7] Choi YS, Ahn SS, Kim DW, et al. Incremental prognostic value of ADC histogram analysis over MGMT promoter methylation status in patients with glioblastoma[J]. Radiology, 2016; 281(1): 175-184.DOI:10.1148/radiol.2016151913.
- [8] Xing Z, Huang W, Su Y, et al. Non-invasive prediction of p53 and Ki-67 labelling indices and O6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status in adult patients with isocitrate dehydrogenase wild-type glioblastomas using diffusion-weighted imaging and dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging combined with conventional MRI[J]. Clin Radiol, 2022, 77(8): e576-e584.DOI:10.1016/j.crad.2022.03.015.
- [9] Lee SM, Choi YH, You SK, et al. Age-related changes in tissue value properties in children: simultaneous quantification of relaxation times and proton density using synthetic magnetic resonance imaging[J]. Invest Radiol, 2018, 53(4): 236-245.DOI: 10.1097/RLI.0000000000000435.
- [10] 王佳男,朱婧怡,张博,等.脑良恶性胶质瘤实质与瘤周 T1、T2 值差别的研究[J].磁共振成像,2020,11(6):416-421.DOI:10.12015/issn.1674-8034.2020.06.004.
- [11] 李双红,陈玲,张金环,等.3D-ASL 和 APT 成像鉴别高级别脑胶质瘤与脑转移瘤的临床应用[J].放射学实践,2023,38(8):959-963.DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.08.001.
- [12] 黄立敏,雷竹,张瑜,等.磁共振 3D-ASL 技术在高级别胶质瘤靶区勾画术后残留病灶识别中的应用[J].中国癌症杂志,2019,29(11):875-879.DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.11.006.
- [13] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8): 1231-1251.DOI:10.1093/neuonc/nocab106.
- [14] Gao A, Zhang H, Yan X, et al. Whole-tumor histogram analysis of multiple diffusion metrics for glioma genotyping [published correction appears in Radiology. 2022 Mar; 302(3): E16][J]. Radiology, 2022, 302(3): 652-661.DOI:10.1148/radiol.210820.
- [15] Li Q, Xiao Q, Yang M, et al. Histogram analysis of quantitative parameters from synthetic MRI: correlations with prognostic factors and molecular subtypes in invasive ductal breast cancer[J]. Eur J Radiol, 2021, 139(10): 96-97.DOI:10.1016/j.ejrad.2021.109697.
- [16] 秦媛,阚豫波,曹旭,等.动脉自旋标记衍生的脑血流量全域直方图预测弥漫性中线胶质瘤 H3K27M 突变状态的价值[J].中国医学影像学杂志,2022,30(8):764-769.DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2022.08.003.
- [17] Zhou J, Reddy MV, Wilson BKJ, et al. MR imaging characteristics associate with tumor-associated macrophages in glioblastoma and provide an improved signature for survival prognostication[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2018, 39(2): 252-259.DOI:10.3174/ajnr.A5441.
- [18] 王振,许在华,孙靖驰,等.IDH1 基因突变及 MGMT 基因启动子甲基化在胶质瘤中的临床意义[J].肿瘤学杂志,2018,24(11):1118-1121.DOI:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.11.B017.
- [19] Moon WJ, Choi JW, Roh HG, et al. Imaging parameters of high grade gliomas in relation to the MGMT promoter methylation status: the CT, diffusion tensor imaging, and perfusion MR imaging[J]. Neuroradiology, 2012, 54(6): 555-563.DOI:10.1007/s00234-011-0947-y.
- [20] Koyama H, Kobayashi N, Harada M, et al. Significance of tumor-associated stroma in promotion of intratumoral lymphangiogenesis: pivotal role of a hyaluronan-rich tumor microenvironment [J]. Am J Pathol, 2008, 172(1): 179-193.DOI:10.2353/ajpath.

- 2008.070360.
- [21] Kong LW, Chen J, Zhao H, et al. Intratumoral susceptibility signals reflect biomarker status in gliomas [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 17080. Published 2019 Nov 19. doi: 10.1038/s41598-019-53629-w.
- [22] Hu Y, Chen Y, Wang J, et al. Non-invasive estimation of glioma IDH1 mutation and VEGF expression by histogram analysis of dynamic contrast-enhanced MRI [J]. Front Oncol, 2020, 10(5): 93-102. DOI: 10.3389/fonc.2020.593102.
- [23] 陈小田, 苏春秋, 潘婷, 等. DSC-PWI 联合常规 MRI 特征在预测高级别胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态中的价值 [J]. 放射学实践, 2021, 36(5): 570-576. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.05.001.
- [24] 冯梦薇, 方明, 王国华. 3D-ASL 与 DCE-MRI 在鉴别诊断脑高级别胶质瘤与脑转移瘤中的应用价值 [J]. 中国临床医学影像杂志,
- [25] Olafson LR, Siddell AH, Field KM, et al. Whole genome and biomarker analysis of patients with recurrent glioblastoma on bevacizumab: A subset analysis of the CABARET trial [J]. J Clin Neurosci, 2019, 70(3): 157-163. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.08.044.
- [26] Xing Z, Huang W, Su Y, et al. Non-invasive prediction of p53 and Ki-67 labelling indices and O6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status in adult patients with isocitrate dehydrogenase wild-type glioblastomas using diffusion-weighted imaging and dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging combined with conventional MRI [J]. Clin Radiol, 2022, 77(8): e576-e584. DOI: 10.1016/j.crad.2022.03.015.

(收稿日期:2023-06-05 修回日期:2023-12-22)

《放射学实践》杂志微信公众平台开通啦!

遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,国内各大学会、协会、组织机构通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序,《放射学实践》杂志入选中国科协发布 10 大领域《我国高质量科技期刊分级目录》业内认可的较高水平期刊。《放射学实践》杂志入选 2020 年版北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。

《放射学实践》杂志微信公众平台立足于准确地传递医学影像领域的最新信息,致力于为关注医学影像领域的广大人士服务。欢迎大家通过微信平台,以文字、图片、音频和视频等形式与我们互动,分享交流最新的医学影像资讯。您还可以通过微信平台免费阅读及搜索本刊所有发表过的论文,投稿作者可以查询稿件状态等。

您可以通过以下方式关注《放射学实践》杂志微信公众平台:

1. 打开微信,通过“添加朋友”,在搜索栏里直接输入“放射学实践”进行搜索。
2. 在“查找微信公众号”栏里输入“放射学实践”即可找到微信公众号,点击“关注”,添加到通讯录。
3. 打开微信,点击“扫一扫”,手机镜头对准下面的二维码,扫出后点击关注即可。



关注有惊喜!