

Amide proton transfer weighted imaging evaluation on isocitrate dehydrogenase mutation status in patients with high-grade gliomas

CHEN Yonglu¹, XIE Xinfeng¹, MEI Yingjie², YANG Yuelong¹,
WU Xiaoling¹, LIU Hongjun¹, HUANG Biao^{1*}

(1. Department of Radiology, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Science, Guangzhou 510080, China;
2. Philips Healthcare, Guangzhou 510080, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of amide proton transfer weighted (APT_w) imaging in predicting isocitrate dehydrogenase (IDH) wild type and IDH mutant of high-grade gliomas. **Methods** Twenty-five patients with pathologically confirmed high-grade gliomas were enrolled. All patients underwent preoperative MR scanning, including routine sequences, T1WI enhancement and APT_w scanning. According to the pathology, the patients were divided into IDH wild type group and IDH mutant group. ROIs were placed on FLAIR images of all tumor layers to select the solid components of the tumor, and APT values of each layer were obtained to get the mean value. Differences of APT values were analyzed between groups using independent sample *t* test, and ROC curve analysis was performed to evaluate the diagnostic efficacy of APT values in assessing the gene status of IDH. **Results** Among 25 patients of high-grade gliomas, 9 cases were IDH mutant and 16 cases were IDH wild type. APT value of IDH wild type group ($[3.21 \pm 0.82]\%$) was significantly higher than that of IDH mutant group ($[2.23 \pm 0.72]\%$; $t = 2.89$, $P < 0.05$), and the AUC was 0.84 ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of IDH wild type diagnosis was 93.8% and 66.7%, respectively. **Conclusion** APT_w imaging can be used to predict gene status of IDH in high-grade gliomas.

[Keywords] glioma; amide proton transfer weighted imaging; isocitrate dehydrogenase; mutation

DOI:10.13929/j.1003-3289.201810156

酰胺质子转移加权成像评估高级别胶质瘤 异柠檬酸脱氢酶基因状态

陈永露¹, 谢新风¹, 梅颖洁², 杨粤龙¹, 吴晓玲¹, 刘红军¹, 黄 彪^{1*}

(1. 广东省医学科学院 广东省人民医院放射科, 广东 广州 510080;
2. 飞利浦医疗保健事业部, 广东 广州 510080)

[摘要] **目的** 探讨酰胺质子转移加权(APT_w)成像预测高级别胶质瘤异柠檬酸脱氢酶(IDH)野生型和突变型的价值。**方法** 收集经病理证实的25例高级别胶质瘤患者,术前均行头颅MR平扫、T1WI增强及APT_w扫描。依据术后病理分为IDH野生型组和IDH突变型组,依据FLAIR图像选取肿瘤实性成分,逐层测量肿瘤APT值,取其平均值。采用独立样本*t*检验分析组间APT值的差异,ROC曲线评估APT值判断IDH基因状态的效能。**结果** 25例高级别胶质瘤中,IDH突变型9例,IDH野生型16例。IDH野生型组APT值 $[3.21 \pm 0.82]\%$ 明显高于IDH突变型组 $[2.23 \pm 0.72]\%$; $t = 2.89$, $P < 0.05$,其判断IDH基因状态的AUC为0.84($P < 0.05$),诊断IDH野生型的敏感度为93.8%,特异度为66.7%。**结论** APT_w成像可用于预测高级别胶质瘤中IDH基因状态。

[第一作者] 陈永露(1987—),女,云南丘北人,在读博士,医师。研究方向:神经影像学。E-mail: cyl1791@126.com

[通信作者] 黄彪,广东省医学科学院 广东省人民医院放射科,510080。E-mail: cjr.huangbiao@vip.163.com

[收稿日期] 2018-10-27 **[修回日期]** 2019-03-21

[关键词] 神经胶质瘤; 酰胺质子转移加权成像; 异柠檬酸脱氢酶; 突变

[中图分类号] R739.41; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2019)06-0823-05

胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤,其中约 50%以上为高级别胶质瘤,患者预后较差^[1]。2016 年版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准中,对于胶质瘤增加了一个分子学标志物——异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)^[2-3]。IDH 突变型高级别胶质瘤患者预后优于 IDH 野生型^[4]。研究^[1]发现 IDH 突变型和野生型间变性星形细胞瘤患者的生存期分别为 65 个月及 31 个月, IDH 突变型和野生型胶质母细胞瘤患者的生存期分别为 20 个月及 15 个月。无创预测 IDH 基因型对胶质瘤患者诊疗及预后具有重要意义。MR 酰胺质子转移加权(amide proton transfer weighted, APTw)成像属化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)成像的一种^[5],可无创探测组织中游离蛋白质及多肽链上酰胺质子与水氢离子交换速率,进而对疾病进行诊断^[6]。本研究探讨高级别胶质瘤 APTw 成像信号变化与肿瘤 IDH 基因型的关系,以期在术前提供 IDH 基因信息,为临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 5 月—2018 年 3 月本院因疑诊胶质瘤而接受头颅 MR 平扫、增强及 APTw 成像检查并经手术病理证实为高级别胶质瘤的 25 例患者,其中 IDH 野生型组 16 例, IDH 突变型组 9 例,其一般情况见表 1。所有患者 MR 检查前未接受任何治疗及干预;排除有金属物置入史、神志不清、幽闭恐惧症及因运动伪影而无法达到诊断要求者。

1.2 仪器与方法 采用 Philips Ingenia 3.0T MR 仪,15 通道头部线圈。扫描序列包括轴位 T1W、T2WI-FLAIR,增强 T1W 及 APTw。采用三维 TSE-Dixon 序列对全肿瘤层面行 APTw 成像,2 个射频发射源交替用于饱和脉冲。饱和脉冲强度 2 μT,持续时间 2 s。通过多次采集 TSE-Dixon 扫描获得 APTw 频率序列(±3.5、±3.42、±3.58、-1 540 ppm)。在 ±3.5 ppm 处采集 3 个不同 TE 获得用于校正磁场不均

匀性的 B0 图。成像参数:TR 5 775 ms,TE 6 ms,FOV 212 mm×182 mm×40 mm,体素 1.8 mm×1.8 mm×4.4 mm,扫描时间 6 min 15 s。

1.3 APTw 图像分析 采用 Philips 磁共振仪自带软件自动重建 B0 校正 ATPw 图像。在 APTw 图像 ±3.5 ppm 处计算偏置磁化转移率(asymmetric magnetization transfer ratio, MTRasym): $MTRasym(3.5\text{ ppm}) = Ssat(-3.5\text{ ppm}) / S0 - Ssat(+3.5\text{ ppm}) / S0$,其中 Ssat 及 S0 分别为有和无射频的成像信号强度。所得 MTRasym 值定义为 APT 值,APT 值越大,APT 信号越高。由 1 名有 20 年以上神经影像学诊断经验的医师在不知病理结果的情况下独立分析图像。于 T2WI-FLAIR 图像上逐层勾画肿瘤实质部分,在 APTw 图像上获得相应层面肿瘤实性部分为 ROI,避开常规序列中发现的血管、囊变、坏死区及易出现磁敏感伪影区,逐层测量 APT 值(图 1、2),计算各层均值。间隔 1 周后由同 1 名医师以同样方法再次测量 APT 值。

1.4 病理及分子检查 对胶质瘤手术标本进行标准化处理,依据 2016 年版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类进行定性和分级。将术后肿瘤组织固定、包埋、切片,切片厚度 10 μm。采用 ABI3500Dx 测序仪对 PCR 产物进行测序。IDH1 野生型:IDH1 基因 394 位碱基为 CC,395 位碱基为 GG,132 位密码子为 CGT,氨基酸为 R/R。IDH1 突变型:IDH1 基因 395 位碱基发生 G>A 突变,导致精氨酸被组氨酸取代。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)评价同一观察者不同时间测量参数的可重复性,ICC<0.40 表示可重复性低,0.40≤ICC≤0.75 表示可重复性中等,ICC>0.75 表示可重复性良好。采用独立样本 t 检验比较 2 组间 APT 值差异,P<0.05 为差异有统计学意义。采用 ROC 曲线评估 APT 值判断 IDH 基因状态的效能。

表 1 IDH 野生型和突变型患者一般资料

组别	男/女(例)	中位年龄(岁)	病灶累及脑叶(1/>1,例)	病理结果(例)		
				Ⅲ级间变性星形细胞瘤	Ⅳ级胶质母细胞瘤	Ⅳ级弥漫性中线胶质瘤
IDH 野生型组(n=16)	10/6	47	9/7	6	8	2
IDH 突变型组(n=9)	4/5	47	4/5	4	5	0

2 结果

IDH 突变型组 9 例中, 4 例肿瘤仅累及单一脑叶, 其中额叶 2 例, 颞叶 1 例, 岛叶 1 例; 另 5 例为跨脑叶生长。IDH 野生型组 16 例中, 9 例肿瘤累及单一脑叶, 其中顶叶 4 例, 额叶 3 例, 颞叶 1 例, 枕叶 1 例; 7 例肿瘤跨脑叶生长, 其中 2 例位于中线区。

IDH 突变型(图 1)肿瘤信号尚均匀, 其实性成分呈 T1WI 低信号, T2WI-FLAIR 高信号(较周围水肿稍低), 强化不均匀, 部分区域强化较弱, APT_w 图像呈高信号, 较瘤周水肿组织信号明显增高。IDH 野生组(图 2)肿瘤内信号混杂, 常规序列图像显示肿瘤内多发斑片状、类圆形长 T1 长 T2 信号, T2WI-FLAIR 呈稍高、等信号, 强化不均匀, APT_w 图像肿瘤实性成分表现为高信号, 较对侧正常脑白质明显增高。

IDH 野生型组及 IDH 突变型组 APT 值分别为 $(3.21 \pm 0.82)\%$ 和 $(2.23 \pm 0.72)\%$, 差异有统计学意义 ($t = 2.98, P < 0.05$); 观察者内测量可重复性高 (ICC = 0.919)。

鉴别 IDH 突变型和 IDH 野生型的 ROC 曲线见图 3, AUC 为 0.84 ($P < 0.05$), APT 值阈值为 2.12%, 诊断 IDH 野生型的敏感度为 93.8%, 特异度为 66.7%。

3 讨论

不同高级别胶质瘤对放射治疗的敏感性、耐药性、术后复发及患者总体生存时间差异很大, 肿瘤 IDH 突变状态对患者预后更有至关重要的影响。本研究观察高级别胶质瘤患者术前 APT_w 成像与 IDH 突变类型, 发现 IDH 野生型胶质瘤 APT 值明显高于 IDH 突变型, 提示 APT_w 成像可在术前无创预测高级别胶质瘤患者 IDH 突变状态。

APT_w 成像是一种新型 MR 分子功能成像方法, 在给予细胞内蛋白质和多肽的酰胺质子特定频率饱和

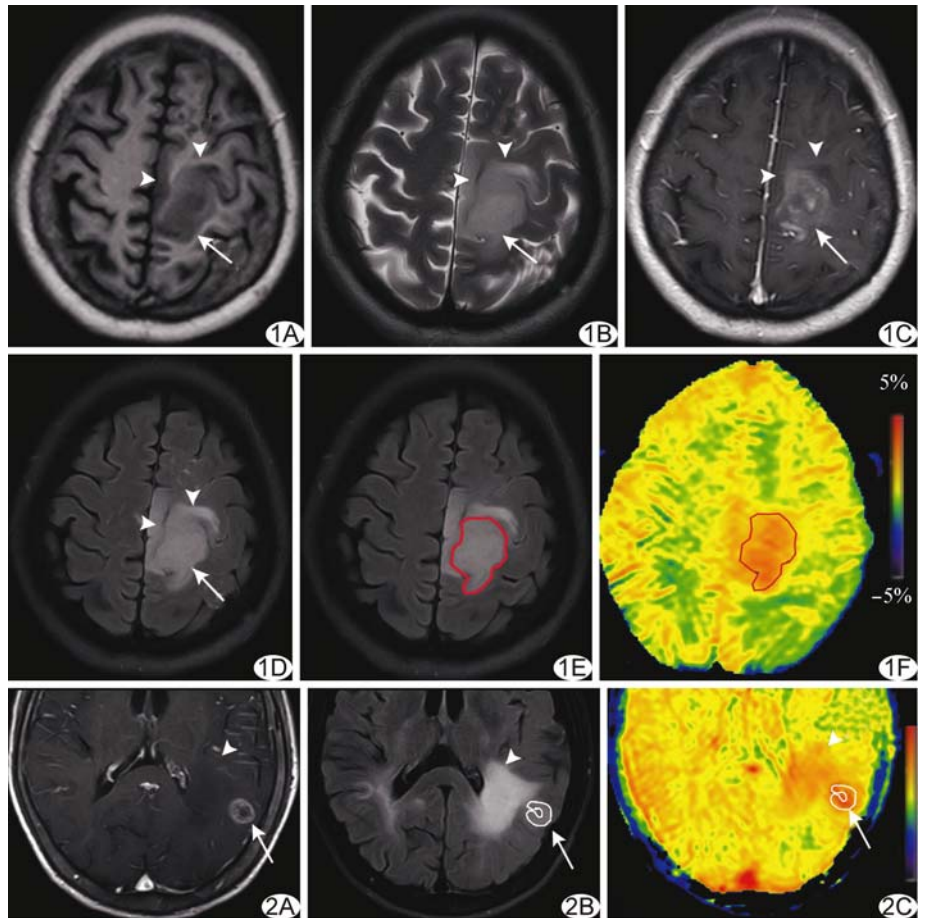


图 1 患者女, 47 岁, 胶质母细胞瘤 (IDH 突变型, WHO IV 级) A. 肿瘤主体位于左侧额顶叶, 肿瘤实性成分 T1WI 呈低信号; B. 肿瘤实性成分 T2WI 呈稍高信号; C. 增强扫描实性成分轻度不均匀强化, 周围水肿带未见强化; D. 肿瘤实性成分在 T2WI-FLAIR 呈稍高信号; E. 于 T2WI-FLAIR 图像中肿瘤实性成分绘制 ROI; F. APT_w 示肿瘤实性区域呈高信号, APT 值为 1.7% (箭示肿瘤实性成分; 箭头示肿瘤周围水肿带)

图 2 患者女, 59 岁, 间变性星形细胞瘤 (IDH 野生型, WHO III 级) A. 肿瘤主体位于左侧顶颞叶, 肿瘤实性成分增强扫描呈环形强化, 中央见坏死囊变区, 周围水肿带未见强化; B. 肿瘤实性成分在 T2WI-FLAIR 呈稍高信号, 中央囊变坏死呈低信号, 于 T2WI-FLAIR 勾画肿瘤实性成分为 ROI (蓝色区域), 避开囊变坏死区; C. APT_w 图像肿瘤实性区域呈高信号, APT 值 2.18% (箭示肿瘤实性成分; 箭头示肿瘤周围水肿带)

脉冲后与周边水质子进行化学交换, 将部分饱和质子的能量转移到水质子, 通过探测水质子信号改变来反映 APT_w 信号强弱^[5]。现阶段 APT_w 成像研究主要集中在脑部疾病^[6-7], 包括脑卒中、肿瘤和神经退行性疾病等。已有多项研究证实 APT_w 成像可为胶质瘤术前分级^[8-10]及治疗效果评价^[11]提供重要信息。由于胶质瘤肿瘤细胞排列致密及过度增殖的病理生理学行为导致其过度表达蛋白质和多肽^[12], 故肿瘤区域 APT_w 成像表现为高信号。

2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类首次引入分子参量, 促进了脑肿瘤的临床、实验室检查、影像学及流行病学研究^[1,3], 其中 IDH 在胶质瘤分类中尤为重

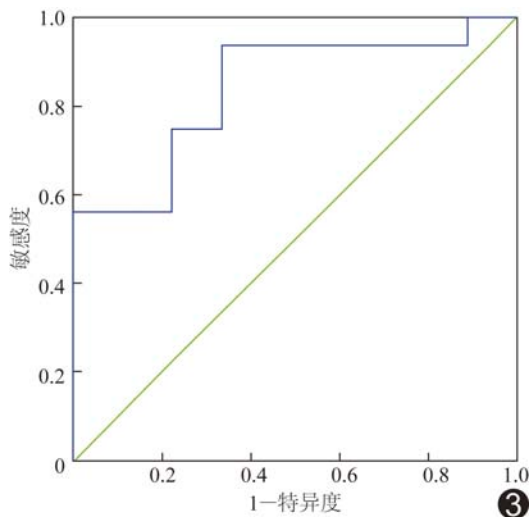


图 3 APT 值鉴别 IDH 突变型和 IDH 野生型的 ROC 曲线

要。Verhaak 等^[13]研究发现 IDH 与胶质瘤的预后密切相关, IDH 突变型胶质瘤患者较 IDH 野生型患者有较长无进展生存期, 对高级别胶质瘤患者的预后具有较高的预测价值。IDH1 表达于细胞质和过氧化物酶体, 是三羧酸循环中的一种关键限速酶, 2008 年有学者^[14]在癌症基因组测序计划中发现 IDH1 基因突变与胶质瘤关系密切。本研究中分子学检测主要根据 IDH1 基因相应碱基位点是否出现突变, 基因突变后, 三羧酸循环过程受阻, 肿瘤增殖细胞蛋白质和多肽表达减少^[14]。目前对胶质瘤患者 IDH 突变的检查方法多为手术或活检后的基因及 DNA 检测, 均属于有创检查。尽管有学者^[15]通过改良 2D-MRS 参数及波谱解析技术, 实现了因 IDH 基因突变积累的产物 2-羟基戊二酸的在体评估, 以了解其突变状态, 但 2-羟基戊二酸体浓度很低, 需制作专用体模及专用的 MRS 分析软件, 所得结果的可靠性尚需探索, 使得 MRS 评估 IDH 基因状态的临床应用受限。近年来, 随着影像组学的发展, Zhang 等^[16]从常规序列中提取 2 970 个影像特征与临床数据整合产生的模型在实验组和验证组中判断 IDH 基因状态准确率分别为 86% 和 89%; 但由于样本量及不同仪器影像特征一致性等问题, 还需进行更广泛的多中心研究。本研究发现高级别胶质瘤 IDH 野生型组 APTw 信号明显高于 IDH 突变型组, 与胶质瘤的分子学水平相关研究结果^[1,12]相符。Jiang 等^[17]对 27 例 WHO II 级胶质瘤患者进行 APTw 分子影像学研究, 发现基于多个 ROI, IDH 野生型组的最大和最小 APT 值以及平均 APT 值均明

显高于 IDH 突变型; Paech 等^[18]采用 7.0T MR 扫描仪对 31 例胶质瘤(低级别胶质瘤 6 例, 高级别胶质瘤 25 例)患者行 CEST 成像, 同样发现 IDH 野生型组 APT 值明显高于 IDH 突变型组。

高级别胶质瘤 MRI 表现多样, 增强扫描多呈不规则环形或花环样强化, 但有 1/3 高级别胶质瘤表现为不强化肿块^[19]。Togao 等^[9-10]在肿瘤强化区选取 ROI, 若无强化时选取 T2WI 高信号区, 因 ROI 选择标准不一致, 结果准确性受到影响。本研究以全肿瘤 T2WI-FLAIR 图像肿瘤稍高信号实性成分区域为标准, 于 APTw 图像中对应肿瘤实性成分 ROI 获得 APT 值, 包括肿瘤大部分实性区域及少许水肿, 囊括肿瘤所在每一个层面, 较既往研究的单层测量, 更能体现基因突变后蛋白质及多肽表达的整体情况, 发现以 APT 值=2.12% 为阈值, 诊断 IDH 野生型的敏感度达 93.8%。本研究结果提示, 在后续胶质瘤复查随访中, 采用常规序列及 APTw 成像可提供更多肿瘤治疗后改变的有效信息。但本研究所获结果的特异度仅为 66.7%, 可能与样本量偏小、且研究对象均为高级别胶质瘤、肿瘤表达蛋白较多有关, 后续将继续增加样本量并纳入低级别胶质瘤进一步观察。

总之, 作为一种有价值的生物标志物成像方法, APTw 成像具有无创、无辐射、无需对比剂且分辨率高等优点, 可在术前预测高级别胶质瘤患者 IDH 突变状态, 为临床提供有价值的信息。

[参考文献]

[1] 中国脑胶质瘤协作组. 中国脑胶质瘤分子诊疗指南. 中华神经外科杂志, 2014, 30(5):435-444.

[2] Hilario A, Sepulveda JM, Perez-Nuez A, et al. A prognostic model based on preoperative MRI predicts overall survival in patients with diffuse gliomas. AJNR Am J Neuroradiol, 2014, 35(6):1096-1102.

[3] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. Acta Neuropathol, 2016, 131(6):803-820.

[4] Zeng A, Hu Q, Liu Y, et al. IDH1/2 mutation status combined with Ki-67 labeling index defines distinct prognostic groups in glioma. Oncotarget, 2015, 6(30):30232-30238.

[5] 侯雨希, 孙洪赞. 酰胺质子转移成像在成人脑疾病中的研究进展. 中国医学影像学杂志, 2017, 25(2):148-150.

[6] Sakata A, Okada T, Yamamoto A, et al. Grading glial tumors with amide proton transfer MR imaging: Different analytical approaches. J Neurooncol, 2015, 122(2):339-348.

[7] Li C, Chen M, Zhao X, et al. Chemical exchange saturation

- transfer MRI signal loss of the substantia nigra as an imaging biomarker to evaluate the diagnosis and severity of Parkinson's disease. *Front Neurosci*, 2017, 11:489.
- [8] Sakata A, Fushimi Y, Okada T, et al. Diagnostic performance between contrast enhancement, proton MR spectroscopy, and amide proton transfer imaging in patients with brain tumors. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(3):732-739.
- [9] Togao O, Yoshiura T, Keupp J, et al. Amide proton transfer imaging of adult diffuse gliomas: Correlation with histopathological grades. *Neuro Oncol*, 2014, 16(3):441-448.
- [10] Bai Y, Lin Y, Zhang W, et al. Noninvasive amide proton transfer magnetic resonance imaging in evaluating the grading and cellularity of gliomas. *Oncotarget*, 2017, 8(4):5834-5842.
- [11] 苏昌亮, 张家旋, 张顺, 等. 磁共振酰胺质子转移成像是鉴别胶质瘤与治疗改变中的应用. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(6):337-341.
- [12] Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*, 2004, 432 (7015): 396-401.
- [13] Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*, 2010, 17(1):98-106.
- [14] Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*, 2008, 321 (5897):1807-1812.
- [15] Esmaili M, Vettukattil R, Bathen TF. 2-hydroxyglutarate as a magnetic resonance biomarker for glioma subtyping. *Transl Oncol*, 2013, 6(2):92-98.
- [16] Zhang X, Tian Q, Wang L, et al. Radiomics strategy for molecular subtype stratification of lower-grade glioma: Detecting IDH and TP53 mutations based on multimodal MRI. *Magn Reson Imaging*, 2018, 48(4):916-926.
- [17] Jiang S, Zou T, Eberhart CG, et al. Predicting IDH mutation status in grade II gliomas using amide proton transfer-weighted (APT_w) MRI. *Magn Reson Med*, 2017, 78(3):1100-1109.
- [18] Paech D, Windschuh J, Oberhollenzer J, et al. Assessing the predictability of IDH mutation and MGMT methylation status in glioma patients using relaxation-compensated multi-pool CEST MRI at 7.0 Tesla. *Neuro Oncol*, 2018, 10(5):967-980.
- [19] Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, et al. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*, 2002, 59(6):947-949.

《肿瘤 PET/CT 成像图谱:病例解析》已出版

由土耳其伊斯坦布尔 Okmeydani 培训和研究医院的塔梅尔·奥祖克教授、菲利兹·奥祖克医师主编,天津医科大学附属肿瘤医院核医学科陈薇医师主译,天津科技翻译出版有限公司出版的《肿瘤 PET/CT 成像图谱:病例解析》一书已于 2018 年 4 月出版,并在全国发行。PET/CT 扫描仪的出现,意味着功能代谢信息和解剖数据的融合,开创了医学领域的新纪元,特别是肿瘤学领域。自从 PET/CT 出现于研究中心,就成为肿瘤影像学中不可或缺的工具。《肿瘤 PET/CT 成像图谱:病例解析》涵盖了很多关于恶性肿瘤¹⁸F-FDG PET/CT 诊断和治疗的临床病例。全书共两部分内容,第 1 部分为 FDG PET/CT 基础知识,第 2 部分涵盖了大量临床肿瘤病例,包括常见和罕见表现。本书中的所有病例均经组织病理学证实,适合核医学、放射学、肿瘤学、肿瘤放射学和核医学技术专业的住院医师和执业医师阅读。

《肿瘤 PET/CT 成像图谱:病例解析》,国际 16 开,精装,铜版纸全四色印刷,384 页,定价 198 元。

邮购地址:天津市南开区白堤路 244 号科贸大厦 B 座 6 楼

联系人:姜晓婷

电话:022-87892596

也可关注公众号“科翻图书出版”购买!