

# 基于非对比增强 MP2RAGE 技术对弥漫性胶质瘤分级及 IDH-1 基因状态的评估

李波<sup>1</sup>, 谢生辉<sup>1</sup>, 马雪英<sup>1</sup>, 赵鹤<sup>1</sup>, 王少或<sup>2</sup>, 张华鹏<sup>2</sup>, 高阳<sup>1\*</sup>

(1. 内蒙古医科大学附属医院 影像诊断科, 内蒙古 呼和浩特 010050;

2. 西门子医疗系统有限公司 磁共振事业部, 上海 200120)

**【摘要】**目的 探讨非对比增强 MP2RAGE 技术对弥漫性胶质瘤的分级、IDH-1 基因状态及肿瘤细胞增殖活性中的评估作用。方法 回顾性分析经病理证实弥漫性胶质瘤患者共 99 例, 其中 II 级 38 例, III 级 28 例, IV 级 33 例。并测得 IDH-1 突变状态共 86 例 (IDH-1 突变型 30 例, IDH-1 野生型 56 例)。所有患者均行常规 MRI 及 MP2RAGE 检查, MP2RAGE 技术在线生成 T1 mapping 伪彩图。在配准图像上手动勾画感兴趣区 (ROI), 测得并记录肿瘤实质区及对侧正常白质区 T1 值, 二者比值定义为标准化 rT1 值。比较不同级别弥漫性胶质瘤的 rT1 值差异; 比较弥漫性胶质瘤 IDH-1 突变型和 IDH-1 野生型间 rT1 值的差异, 并绘制 ROC 曲线分析 rT1 值对 IDH-1 基因状态的评估效能; 我们还分析了标准化 rT1 值与 Ki-67 标记指数的相关性。结果 标准化 rT1 值在 II 级和 IV 级胶质瘤之间和 III 级和 IV 级胶质瘤之间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而在 II 级和 III 级胶质瘤之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。IDH-1 突变型的 rT1 值较 IDH-1 野生型的 rT1 值低, ROC 分析显示 rT1 值曲线下面积为 0.675, 敏感性为 50%, 特异性为 86.7%。rT1 值与 Ki-67 具有明显正相关性 ( $r = 0.51, P < 0.01$ )。结论 非对比增强 MP2RAGE 技术对弥漫性胶质瘤的分级及 IDH-1 基因状态的评估具有一定参考价值。

**【关键词】**胶质瘤; MP2RAGE 技术; Ki-67 标记指数; IDH-1

中图分类号: R739.4

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2023)04-0418-04

弥漫性胶质瘤是成人常见的原发性脑肿瘤之一, 包括 WHO II 级和 III 级星形细胞瘤, II 级和 III 级少突胶质瘤, IV 级胶质母细胞瘤等, 且恶性程度较高, 患者生存率低<sup>[1]</sup>。2016 版 WHO 脑肿瘤诊疗指南将分子检测结果列为胶质瘤分类的重要诊断依据之一。近年的研究<sup>[2]</sup>也发现, 胶质瘤的预后与异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 基因状态密切相关, 一些基因型为 IDH-1 野生型的低级别胶质瘤 (WHO II 级) 患者预后非常差, 与胶质母细胞瘤的生物学行为类似。Ki-67 标记指数 (Ki-67 labeling index, Ki-67 LI) 是一种反映细胞增殖并用作胶质瘤分级的辅助标记物。其越高对应于肿瘤增殖速率越快, 恶性程度也越高, 预示着胶质瘤患者的生存时间越短<sup>[3]</sup>。所以 Ki-67 标记指数的评估及预测 IDH-1 基因状态对肿瘤患者的诊断、预后和治疗提供更显著的策略。而既往对于弥漫性胶质瘤生物分子标志物状态的评估, 需侵入性手术或组织活检获得。MP2RAGE (双磁化准备快速获得梯度

回波序列) 是西门子独有的一种 3D 高分辨率、双反转扫描的 T1 灰质成像序列, 1 次扫描可以同时实现 4 种对比。相较于传统三维 T1WI 成像, 该序列生成的 T1 灰质图像可以有效矫正 B1 射频场的不均匀性, 减少质子、T2 对比的污染, 因此可以获得更均匀的、无磁敏感伪影的 T1 对比, 并提供准确的 T1 值定量彩图, T1 弛豫时间即 T1 值由组织内的水含量决定, 所以, 不同 IDH-1 基因状态及不同增殖活性的胶质瘤, 所测得 T1 值存在一定的差异。本研究的目的是应用具有非侵入性、可重复性的 MP2RAGE 技术对弥漫性胶质瘤分级及 Ki-67 标记指数进行评估, 进一步预测 IDH-1 基因状态的诊断价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般材料

回顾性分析 2017 年 5 月至 2021 年 8 月于内蒙古医科大学附属医院影像诊断科行常规 MRI 及

收稿日期: 2023-04-21; 修回日期: 2023-07-31

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目 (2019GG047)

第一作者: 李波 (1989—), 男, 本科, 中级技师。研究方向: 磁共振技术。E-mail: 1191362881@qq.com

\*通信作者: 高阳, 女, 硕士, 主任医师。研究方向: 中枢神经系统。E-mail: 1390903990@qq.com

MP2GAGE序列检查并经手术病理证实弥漫性胶质瘤共99例,其中男性50例,女性49例;年龄17~75岁,平均年龄53.1岁;包括星形细胞瘤23例,少突胶质瘤细胞瘤15例(Ⅱ级38例),间变型星形细胞瘤18例,间变型少突胶质细胞瘤10例(Ⅲ级28例),胶质母细胞瘤33例(Ⅳ级33例)。术后免疫组化测定Ki-67标记指数99例和测定IDH-1基因状态86例,其中IDH-1突变型30例,IDH-1野生型56例。研究设计及方案已获得内蒙古医科大学附属医院伦理委员会批准[审批号:NO.WZ(2022019)]。受试者已知情同意。

### 1.2 仪器与方法

磁共振检查使用3.0 TMRI系统扫描仪(MAGNETOM Skyra, Siemens Medical System, Erlangen, Germany)及20通道头颈联合线圈。扫描序列包括常规头颅轴位T2WI、T1WI、T2 FLAIR(T2液体衰减反转恢复序列)、增强T1WI序列及MP2GAGE序列。T2WI参数:TR 5500 ms,TE 117 ms,层厚5.5 mm,层间距1.1 mm,FOV 230 mm × 230 mm;T1WI FLAIR参数:TR 1600 ms,TE 10 ms,层厚5.5 mm层,间距1.1 mm,FOV 230 mm × 230 mm;T2 FLAIR参数:TR 6000 ms,TE 81 ms,TI 2030 ms,层厚5.5 mm,层间距1.1 mm,FOV 230 mm × 230 mm;MP2GAGE参数:TR 5000 ms,TE 2.98 ms,TI1 700 ms,TI2 2500 ms,层厚1 mm,FOV 240 mm × 256 mm,MP2RAGE序列扫描完成后,自动在线生成T1 mapping定量参数图。

### 1.3 图像后处理

首先将所有图像(强化T1WI图像,T2-FLAIR图像和T1 mapping图像)导入第三方软件3D Slicer,自动配准。在配准图像上勾画感兴趣区(region of interest, ROI),避开坏死、出血、囊变和钙化等区域。在肿瘤实质区及对侧镜像部位的正常脑白质分别勾画ROI,其大小保持一致,保存ROI并提取T1值。将肿瘤实质区T1值与对侧正常白质区T1值的比值定义为标准化rT1值并记录。此部分工作均采用双盲法进行,由2名经验丰富的影像科副主任医师进行测定。

### 1.4 病理分级和免疫组织化学分析

将99例经手术切除的肿瘤标本行HE染色后进行病理学分级,Ki-67增殖指数在神经病理学专家的协助下,Ki-67 LI是通过计算热点区域中阳性染色核的百分比来获得的。IDH-1基因状态的检测:聚合酶链式反应扩增测序,阳性IDH1表达被定义为IDH突变组,阴性IDH1表达被定义为IDH野生

型组。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ , $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。计量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,经正态性检验后选择非参数检验,不同级别胶质瘤rT1值的组间比较采用非参数检验Kruskal-Wallis检验,并进行事后组间两两检验。IDH-1突变型与野生型rT1值组间比较选择Mann-Whitney U检验。采用Pearson相关分析评估rT1值与Ki-67增殖指数间的相关性。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估rT1值对弥漫性胶质瘤的IDH-1基因状态的评估效能。

## 2 结果

### 2.1 不同级别弥漫性胶质瘤rT1值差异

在Ⅱ级和Ⅳ级胶质瘤之间比较rT1值差异有统计学意义( $P<0.05$ ),同时在Ⅲ级和Ⅳ级胶质瘤之间比较rT1值差异有统计学意义( $P<0.05$ );而Ⅱ级和Ⅲ级胶质瘤之间比较rT1值差异无统计学意义( $P>0.05$ )(见表1、图2)。典型病理见图1。

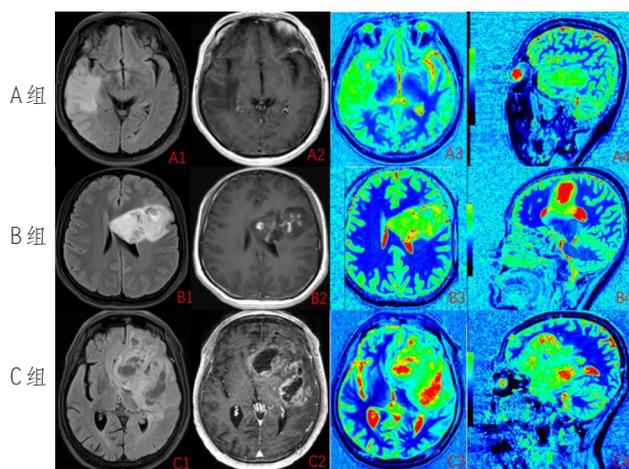


图1:A组1-4:54岁男性患者,右侧额叶肿瘤,病理结果为弥漫性胶质瘤(WHO Ⅱ级),A1为T2 FLAIR图像呈高信号,A2为T1WI增强图像,病变呈条状强化,A3-4为轴位及矢状位T1 Mapping图,可直接测得T1值。B组1-4:30岁女性患者,左额叶肿瘤,病理结果为间变型少突星形细胞瘤(WHO Ⅲ级),B1为T2 FLAIR图像呈不规则型混杂信号,B2为T1WI增强图像,病变呈明显强化,B3-4为轴位及矢状位T1 Mapping图,可直接测得T1值。C组1-4:70岁男性患者,左额叶肿瘤,病理结果为胶质母细胞瘤(WHO Ⅳ级),C1为T2 FLAIR图像病呈中等信号,C2为T1WI增强图像,病变呈结节状强化,C3-4为轴位及矢状位T1 Mapping图,可直接测得T1值。

表1 不同级别弥漫性胶质瘤rT1值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

参数	II	III	IV	IIvsIII(P)	IIvsIV(P)	IIIvsIV(P)
rT1	2.00 ± 0.74	2.01 ± 0.75	2.15 ± 0.94	0.376	0.010*	0.000**

注:\* $P < 0.05$ 差异有统计学意义,\*\* $P < 0.01$ 差异有显著统计学意义。

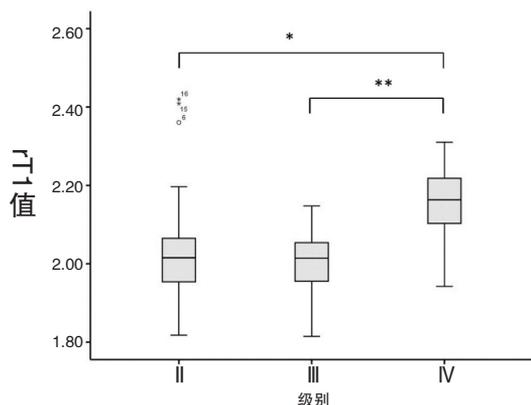


图2 成人弥漫性胶质瘤II、III和IV级间比较的箱图,\*为胶质瘤II级和IV级比较,\*\*胶质瘤III级和IV级比较。

### 2.2 rT1值与Ki-67 LI间的相关性

rT1值与Ki-67具有显著正相关性( $r = 0.51$ ,  $P < 0.01$ ),差异具有统计学意义(见图3a)。

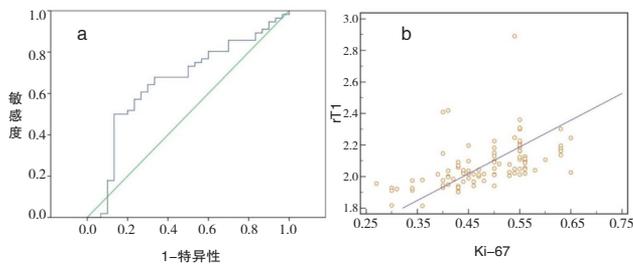


图3 a图为rT1值在IDH-1基因状态的ROC曲线,b图为rT1值与Ki-67的相关性。

### 2.3 不同IDH-1基因状态的rT1值比较及rT1值的诊断效能IDH-1突变型和野生型组间的rT1值比较和IDH-1基因状态的诊断效能

IDH-1突变型的rT1值低于野生型,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表2)。rT1值对区分IDH-1突变型、野生型的效能尚可,rT1值曲线下面积为0.675,敏感性为50%,特异性为86.7%(见表3、图3b)。

表2 IDH突变型与野生型rT1值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

	例数	rT1值	Z	P
IDH突变型	30	2.034 ± 0.136	-2.392	0.017*
IDH野生型	56	2.087 ± 0.115		

注:\* $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

表3 rT1值对IDH-1基因状态的诊断效能

参数	AUC	截断值	95% CI	敏感性	特异性
rT1	0.657	2.10	0.533 ~ 0.781	0.50	0.867

注:AUC:曲线下面积。

## 3 讨论

### 3.1 MP2RAGE技术的分析与优势

近年来,高空间分辨率T1值越来越受到关注。一项研究<sup>[4]</sup>表明,定量T1值比传统T1-加权成像在胶质瘤细胞浸润的检测中更为灵敏。MP2RAGE技术可在不同的反转时间(TI)生成两个不同的图像以进行神经系统成像,将图像进行组合即可获得具有最小的B1不均匀性的高空间分辨率3D T1 mapping。T1弛豫是组织固有特性,不同组织及病变内1H含量不同,因此利用定量T1 mapping非侵入性地测量组织内T1值,能够有效鉴别不同类型的病变<sup>[5]</sup>。同时考虑到个体差异性,因而对数据进行标准化处理。

### 3.2 定量T1值对弥漫性胶质瘤分级及瘤细胞增殖预测的价值

组织弛豫时间是基本的生物标记物之一,被广泛应用与中枢神经系统各种疾病的诊断和预后评估。在MRI中,T1弛豫时间是主要受间质含水量影响的一个基本物理量<sup>[6]</sup>。不同级别和组织类型肿瘤的组织成分和细胞增殖程度存在较大差异,其T1值也会存在差异。Peng等<sup>[7]</sup>研究发现,肝脏局灶性结节性增生、肝血管瘤及肝细胞癌三组病变的T1值存在显著差异。本研究也发现,不同级别胶质瘤T1值均存在差异。本研究中,II级、IV级之间比较rT1值差异具有统计学意义。Blaisak等<sup>[8]</sup>认为较低级别胶质瘤血管内膜较高的完整性相比,高级别胶质瘤由于迂曲的血管异常增多,通透性增加而导致水、细胞外液等在细胞间隙滞留,从而延长T1弛豫时间,T1值增加。由于侵袭性组织中未成熟细胞的含量要高于成熟或非侵袭性的,而未成熟细胞中自由水含量较高,因此未成熟细胞具有较高的T1值,与本研究结果显示一致,高级别胶质瘤的rT1值均高于低级别胶质瘤。本研究中,III级、IV级之间比较rT1值有统计学意义,且对胶质瘤IV级具有较高的诊断价值。由于高级别胶质瘤具有更高的绝对血流量和相对肿瘤血流量,加之肿瘤内易出现坏死,从而导致肿瘤组织内液增加,增加了肿瘤组织的T1值<sup>[9]</sup>。随着级别升高,具有较高的增殖活性及核异型,并且具有更高的微血管增殖和坏死发生,导致

组织内水含量增加,引起T1弛豫时间延长,T1值增加,提示胶质瘤的恶性程度更高,具有更复杂的生物学行为,预后更差<sup>[10]</sup>。在本研究中,T1值与Ki-67表达指数呈正相关,这与Li等<sup>[11]</sup>研究结果基本一致。Ki-67抗原是细胞核分裂增殖相关蛋白,是肿瘤细胞增殖活性评估的可靠标记。Ki-67指数作为预后的标记可能优于组织学分级,较高的Ki-67指数预示着肿瘤细胞增殖和新陈代谢活跃<sup>[12]</sup>。本研究也发现,随着胶质瘤级别的增加,肿瘤特性更为复杂、异质性更高,结果显示高级别肿瘤的T1值也越高,这与Lescher等<sup>[4]</sup>研究结果基本一致。这些因素可能导致肿瘤细胞微环境的变化,从而影响T1弛豫时间,使T1值增大。因此,定量T1值对预测弥漫性胶质瘤的侵袭性及分级具有一定的鉴别意义。

### 3.3 定量T1值对IDH-1基因状态的预测价值

2016 CNS WHO通过将分子参数纳入CNS肿瘤实体的分类中,打破了完全基于显微镜的百年诊断原则<sup>[1]</sup>,其中IDH-1基因家族仍然是成人弥漫性胶质瘤的重要分子标志物。IDH-1基因状态已成为胶质瘤的重要预后因素,尤其是低级别具有IDH-1突变的胶质瘤的预后明显优于IDH-1野生型患者<sup>[1,3]</sup>。有研究<sup>[13]</sup>表明IDH-1野生型胶质瘤生长更具侵袭性,新生血管明显增多,肿瘤细胞代谢更加旺盛,更易出现坏死区,且具有更强的异质性,生物学行为类似于胶质母细胞瘤,最终可能导致组织T1值的增大<sup>[14]</sup>。本研究结果与之相似,IDH-1野生型的rT1值高于突变型,并且差异有统计学意义。同时,受试者工作特异性曲线(ROC)也显示rT1值在鉴别IDH-1基因状态中具有较高得诊断效能及特异性,对于预测胶质瘤的进展及预后有重要意义<sup>[15]</sup>。

## 4 结论

MP2RAGE是一种3D高分辨率、双反转扫描的T1灰质成像序列,可以有效矫正B1射频场的不均匀性,减少质子、T2对比的污染,对组织T1值进行定量分析,并且不需要注射对比剂的一项安全无创检查。不同级别胶质瘤因其肿瘤细胞核分裂像及新生血管的不同,组织T1值存在差异,因而非对比增强MP2RAGE技术对弥漫性胶质瘤的分级、增殖活性及IDH-1状态的预测具有较好的临床应用前景。

### 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]Smits M, Bent MJ. Imaging correlates of adult glioma genotypes radiology[J]. *Radiology*, 2017, **284**(2):316-331
- [3]Jinquan C, Pei Y, Chuanbao Z, et al. ATRX mRNA expression combined with IDH1/2 mutational status and Ki-67 expression refines the molecular classification of astrocytic tumors: evidence from the whole transcriptome sequencing of 169 samples[J]. *Oncotarget*, 2014, **5**(9):2551-2561
- [4]Lescher S, Jurcoane A, Veit A, et al. Quantitative T1 and T2 mapping in recurrent glioblastomas under bevacizumab: earlier detection of tumor progression compared to conventional MRI[J]. *Neuroradiology*, 2015, **57**(1):11-20
- [5]张玉佩, 李小虎, 汪飞, 等. 非对比增强定量T1 mapping技术对肝血管瘤, 肝细胞癌及肝转移瘤的诊断价值[J]. *中国医学影像学杂志* 2021, **29**(12): 1216-1221
- [6]Hattingen E, Muller A, Jurcoane A, et al. Value of quantitative magnetic resonance imaging T1-relaxometry in predicting contrast-enhancement in glioblastoma patients[J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(32):53542-53551
- [7]Peng Z, Li C, Chan T, et al. Quantitative evaluation of Gd-EOB-DTPA uptake in focal liver lesions by using T1 mapping: differences between hepatocellular carcinoma, hepatic focal nodular hyperplasia and cavernous hemangioma[J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(39):65435-65444
- [8]Blasiak B, Barnes S, Foniok T, et al. Comparison of T2 and T2\*-weighted MR molecular imaging of a mouse model of glioma[J]. *BMC Med Imaging*, 2013, **13**:20
- [9]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
- [10]谢佳培, 张卫东, 朱婧怡, 等. 磁共振T1、T2值在脑胶质瘤分级及细胞增殖活性预测中的临床价值[J]. *磁共振成像*, 2021, **12**(1):15-20
- [11]Li G, Huang R, Zhu M, et al. Native T1-mapping and diffusion-weighted imaging (DWI) can be used to identify lung cancer pathological types and their correlation with Ki-67 expression[J]. *J Thorac Dis*, 2022, **14**(2):443-454
- [12]Sun Y, Tong T, Cai S, et al. Apparent Diffusion Coefficient (ADC) value: a potential imaging biomarker that reflects the biological features of rectal cancer[J]. *PLoS One*, 2014, **9**(10): e109371
- [13]Du N, Zhou X, Mao R, et al. Preoperative and Noninvasive Prediction of Gliomas Histopathological Grades and IDH Molecular Types Using Multiple MRI Characteristics[J]. *Front Oncol*, 2022, **12**:e873839
- [14]Manning AP, Mackay AL, Michal CA. Understanding aqueous and non-aqueous proton T(1) relaxation in brain[J]. *J Magn Reson*, 2021, **323**:e106909
- [15]Poetsch L, Bronnimann C, Loiseau H, et al. Characteristics of IDH-mutant gliomas with non-canonical IDH mutation[J]. *J Neurooncol*, 2021, **151**(2):279-286