

◆ 中枢神经影像学

Multimodal MRI manifestations of diffuse midline glioma, H3 K27M mutant

GUO Wei¹, XING Zhen¹, LIN Yu¹, WANG Xingfu²,
CAI Shanshan³, CAO Dairong^{1*}

(1. Department of Radiology, 2. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China; 3. Department of Pathology, Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate multimodal MRI features of diffuse midline glioma, H3 K27M mutant. **Methods** Multimodal MRI features, including plain and enhanced MRI, DWI and dynamic susceptibility contrast (DSC)-PWI of 10 patients with pathologically proved diffuse midline glioma, H3 K27M mutant were retrospectively analyzed. The location, size, edema, signal characteristics, diffusion, enhancement characteristics, etc. of the tumors were observed. **Results** Among 10 patients, 8 lesions located at thalamus, 1 at medulla and cervical cord, 1 at hypothalamus. The mean maximum tumor diameter was (5.56 ± 0.42) cm, and the mean peritumoral edema distance was (1.33 ± 0.34) cm. The tumors appeared as low signal intensity on T1WI and high signal intensity on T2WI, with small patchy short T1 and short T2 signal within lesions. Cystic lesions were observed in 3 lesions, and necrosis and hemorrhage were found in both 7 lesions. Nine lesions demonstrated marked enhancement, with ringlike pattern in 5 lesions, nodular pattern in 3 lesions and patchy pattern in 1 lesion. There was no enhancement in 1 lesion. Hydrocephalus were found in 9 patients. DWI showed restricted diffusion in 8 patients, with mean relative ADC of 1.26 ± 0.12 and minimum relative ADC of 1.12 ± 0.12 . In 5 patients who underwent DSC-PWI, markedly high perfusion was demonstrated in 3 patients, moderate perfusion in 1 patient and low perfusion 1 patient demonstrated. The maximum relative cerebral blood volumewas 2.92 ± 0.49 . **Conclusion** Multimodal MRI manifestations of diffuse midline glioma, H3 K27M mutant are various, but similar to those of high-grade gliomas. Molecular pathology may be considered for deferential diagnosis.

[Keywords] diffuse midline glioma, H3 K27M mutant; diffusion magnetic resonance imaging; dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201807105

弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型 多模态 MRI 表现

郭 伟¹, 邢 振¹, 林 禹¹, 王行富², 蔡珊珊³, 曹代荣^{1*}

(1. 福建医科大学附属第一医院影像科, 2. 病理科, 福建 福州 350005;
3. 福建医科大学附属第二医院病理科, 福建 泉州 362002)

[摘 要] **目的** 探讨弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型的多模态 MRI 表现。 **方法** 回顾性分析经术后病理证实的

[基金项目] 福建省科学技术厅引导性项目(2016Y0042)。

[第一作者] 郭伟(1991—), 男, 福建莆田人, 硕士, 医师。研究方向: 中枢神经系统影像诊断。E-mail: 292057668@qq.com

[通信作者] 曹代荣, 福建医科大学附属第一医院影像科, 350005。E-mail: dairongcao@163.com

[收稿日期] 2018-07-13 **[修回日期]** 2018-10-31

10 例弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型患者的 MR 平扫+增强、DWI、动态磁敏感 PWI(DSC-PWI)表现, 观察肿瘤位置、大小、瘤周水肿、信号特点、扩散情况及强化特点等。**结果** 10 例中, 8 例病变位于丘脑, 1 例位于下丘脑, 1 例位于延髓及颈髓; 肿瘤最大径为 (5.56 ± 0.42) cm, 瘤周水肿范围为 (1.33 ± 0.34) cm。T1WI 病灶呈低信号, T2WI 呈高信号, 部分病灶内见散在小斑片状短 T1 短 T2 信号, 3 例肿瘤内见囊变, 7 例见坏死, 7 例见出血。增强后 9 例病变出现明显强化, 其中 5 例为环形强化, 3 例为结节样强化, 1 例为斑片状强化; 1 例未见强化。9 例可见不同程度脑积水。DWI 显示 8 例病变不同程度扩散受限, 相对平均 ADC 值为 1.26 ± 0.12 ; 相对最小 ADC 值为 1.12 ± 0.12 。5 例接受 DSC-PWI, 3 例病灶表现为高灌注, 1 例表现为等灌注, 1 例表现为低灌注; 相对最大脑血容量为 2.92 ± 0.49 。**结论** 弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型 MRI 表现多样, 但符合高级别胶质瘤 MRI 表现, 确诊需结合分子病理学结果。

【关键词】 弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变; 扩散磁共振成像; 动态磁敏感对比灌注加权成像; 磁共振成像

【中图分类号】 R739.41; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2019)02-0186-05

2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中, 将“弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型”划分为一类全新、独立的弥漫性星形细胞瘤亚型, 其定义为弥漫性浸润中线的高级别胶质瘤, 以星形胶质细胞分化和组蛋白 H3 基因 H3F3A 或 HIST1H3B/C K27M 突变为主要特征^[1]。研究^[2]表明 H3 K27M 是否存在突变是影响肿瘤预后的独立相关因素, 突变组患者较野生组总体生存期明显缩短。本研究回顾性分析 10 例弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型的多模态 MRI 表现, 旨在探讨其影像学特征, 为临床诊疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 11 月—2018 年 4 月于福建医科大学附属第一医院经手术后病理证实为弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型患者 10 例, 男 5 例, 女 5 例, 年龄 5~56 岁, 中位年龄 24.5 岁。9 例因头痛就诊, 其中 1 例伴性欲减退, 1 例伴呕吐, 2 例伴肢体无力; 1 例因上肢麻木、语言障碍就诊; 症状持续时间 20 天~1 年。10 例肿瘤均位于中枢神经系统中线结构, 包括丘脑、脑干、小脑、脊髓、下丘脑等区域; 组织学表现符合弥漫性高级别胶质瘤, 且经免疫组化染色或分子基因测序证实 H3 K27M 突变。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Verio 3.0T 或 Siemens Skyra 3.0T 超导型 MR 扫描仪, 头部线圈。常规序列包括: 轴位和矢状位 GRE-T1WI, TR 250 ms, TE 2.48 ms; 轴位 TSE-T2WI, TR 4 000 ms, TE 96 ms; FLAIR T2WI, TR 9 000 ms, TE 94 ms, TI 2 500 ms; GRE-SWI, TR 27 ms, TE 20 ms, 翻转角 15° ; FOV 220 mm×220 mm, 矩阵 256×256 , 层厚 5 mm, 层间距 1 mm。DWI 采用 SE-EPI 序列, TR 8 000 ms, TE 102 ms, NEX 2, 层厚 5 mm, 层间距 1 mm, FOV 220 mm×220 mm, 在 3 个垂直方向施加扩散梯度, $b = 0, 1\ 000\ \text{s/mm}^2$ 。动态磁敏感 PWI (dynamic susceptibility contrast-PWI, DSC-PWI) 采

用 GRE-EPI T2*WI, TR 1 000~1 250 ms, TE 54 ms, 翻转角 35° , NEX 1, 层厚 5 mm, 层间距 1 mm, FOV 220 mm×220 mm。对比剂采用钆贝葡胺注射液 (Gd-BOPTA), 0.1 mmol/kg 体质量, 注射流率为 3 ml/s, 注射对比剂后再以相同注射流率注射 20 ml 生理盐水。增强扫描采用 GRE-T1WI, TR 250 ms, TE 2.48 ms。

1.3 图像分析 由 2 名有 8 年及以上工作经验的神经影像学医师以盲法分析图像, 意见有分歧时经协商达成一致, 观察内容包括肿瘤位置、大小、瘤周水肿范围、有无囊变、坏死、出血及强化特点(强化信号均匀性、强化程度、强化边界、强化形态)以及是否存在脑积水。

对于 DWI 及 DSC-PWI, 先观察肿瘤水分子扩散受限情况及血流灌注情况, 再进行定量分析。采用 Siemens Syngo via 工作站的 Perfusion 软件对 DSC-PWI 原始图像进行处理, 获得脑血容量 (cerebral blood volume, CBV) 图。在肿瘤扩散受限且增强后有强化区域放置 5 个无重叠的 ROI, 大小 $0.20 \sim 0.25\ \text{cm}^2$, 尽量避开出血、坏死、囊变及血管区域, 以获得平均 ADC 值及最小 ADC 值、最大 CBV 值, 分别取平均值; 同时在病灶对侧丘脑正常区域放置 5 个 ROI, 获得上述指标, 并分别取平均值; 计算肿瘤强化区域与对侧丘脑正常区域各指标的比值, 获得相对平均 ADC 值 ($r\text{ADC}_{\text{mean}}$)、相对最小 ADC 值 ($r\text{ADC}_{\text{min}}$) 及相对最大 CBV 值 ($r\text{CBV}_{\text{max}}$)。

2 结果

2.1 常规 MRI 表现 10 例患者中, 8 例病变位于丘脑(偏左侧 6 例, 偏右侧 2 例), 1 例位于下丘脑, 1 例位于延髓及颈髓; 肿瘤最大直径 $3.33 \sim 7.49\ \text{cm}$, 平均 (5.56 ± 0.42) cm; 瘤周水肿范围 $0 \sim 3.83\ \text{cm}$, 平均 (1.33 ± 0.34) cm。T1WI 病灶主体呈低信号, T2WI 呈高信号, 部分病灶内见散在小斑片状短 T1 短 T2 信号;

3 例肿瘤内见囊变, 7 例见坏死, 7 例见出血征象; 增强扫描后 9 例可见明显强化, 其中 5 例为环形强化, 3 例为结节样强化, 1 例为斑片状强化; 3 例结节样强化病灶边界模糊, 5 例环形强化及 1 例斑片状强化病灶境界清晰; 1 例未见强化。9 例存在不同程度脑积水, 1 例病灶位于延髓及颈髓者无脑积水表现。见图 1、2。

2.2 DWI 表现 8 例病灶 DWI 呈现不同程度扩散受限, 与正常脑实质相比呈高信号, ADC 图呈低信号; 2 例 DWI 呈等信号, ADC 图未见明显低信号。1 例病灶无强化、1 例延髓及颈髓病灶强化区域过小无法测量, 故仅对 8 例病灶进行定量分析, 其 $rADC_{mean}$ 为 $0.89 \sim 1.88$, 平均 1.26 ± 0.12 ; $rADC_{min}$ 为 $0.77 \sim 1.76$, 平均 1.12 ± 0.12 。

2.3 DSC-PWI 表现 5 例术前接受 DSC-PWI。与正常脑实质相比, 3 例表现为高灌注, 1 例表现为等灌注, 1 例表现为低灌注; $rCBV_{max}$ 为 $1.42 \sim 4.01$, 平均 2.92 ± 0.49 。

2.4 病理及免疫组化 10 例均经病理证实为弥漫性高级别胶质瘤, 5 例经免疫组织化学染色、5 例经 H3F3A 及 HISTH3B/C K27M 基因测序证实 H3 K27M 突变。行 IDH1 免疫组化染色或分子基因测序 (3 例经免疫组化确认, 7 例经基因测序确认), 10 例患者 IDH1 均未见突变。

3 讨论

2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类首次将分子病理学诊断纳入弥漫性星形细胞瘤分类标准中。由于 H3 K27M 突变在弥漫性中线胶质瘤中独特表达及其与预后的显著相关性, “弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型” 在新版中

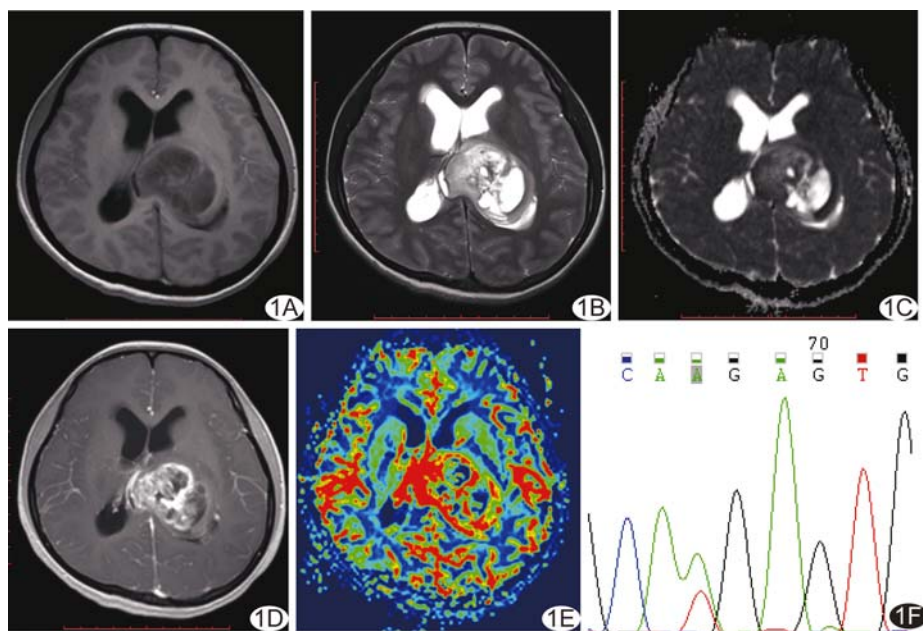


图 1 患者女, 23 岁, 弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型 A. T1WI 示左侧丘脑病灶呈低信号, 内见散在小片状等-稍高信号; B. T2WI 示病灶呈囊实性, 瘤周见轻度水肿, 侧脑室脑积水; C. ADC 图示病灶局部呈低信号, 扩散受限; D. 增强后病灶呈明显不均匀斑片状强化; E. CBV 图示病灶实质呈高灌注; F. 基因测序显示 H3 K27M 突变

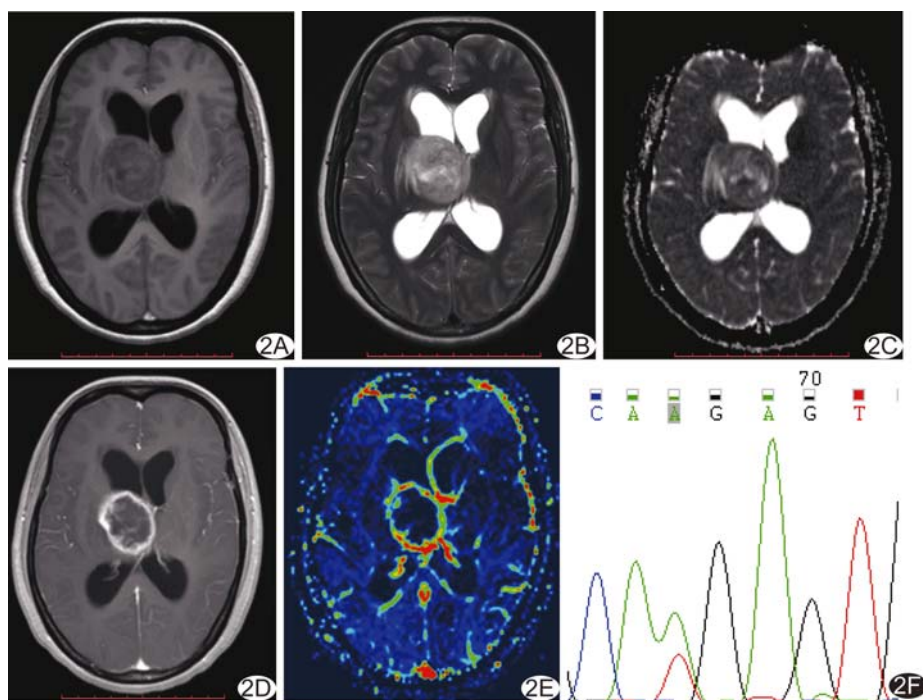


图 2 患者女, 30 岁, 弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型 A. T1WI 示右侧丘脑病灶呈低信号; B. T2WI 示病灶呈高信号, 瘤周见轻度水肿, 侧脑室脑积水; C. ADC 图示病灶局部呈低信号, 扩散受限; D. 增强后病灶明显环形强化; E. CBV 图示病灶实质呈高灌注; F. 基因测序显示 H3 K27M 突变

中枢神经系统肿瘤分类中被定义为一种全新的独立分型, 其 WHO 分级为 IV 级^[1]。此型肿瘤主要发病人群

为儿童及年轻人,少数见于更为年长者^[3-4],本组患者年龄 5~56 岁,中位年龄 24.5 岁,与之相符。

3.1 常规影像学表现 H3 K27M 组蛋白错义突变主要发生在中枢神经系统中线结构胶质瘤患者中,其中丘脑、脑桥、脊髓最为常见^[5]。本组 10 例中,8 例病变位于丘脑,符合上述特征表现。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,本组瘤周水肿范围平均为 (1.33 ± 0.34) cm,水肿程度较轻,推测其原因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。与其他中枢神经系统高级别胶质瘤类似,弥漫性中线胶质瘤,H3 K27M 突变型肿瘤整体信号也表现出明显不均匀性,易出现囊变、坏死、出血等改变,本组中 7 例出现坏死,7 例出现出血,3 例存在囊变表现,与既往研究^[6]相符,可能与肿瘤生长速度较快、内部缺血、缺氧等原因相关。研究^[6-8]报道,弥漫性中线胶质瘤,H3 K27M 突变型肿瘤增强扫描多出现明显强化,且可出现环形强化;本组 9 例出现明显强化,仅 1 例无强化,强化病灶中 5 例呈环形强化,强化部分境界清晰。由于弥漫性中线胶质瘤,H3 K27M 突变型多位于丘脑、脑干、小脑等部位,往往伴有明显占位效应,易对脑室系统造成压迫、阻塞,影响脑脊液正常流通,进而引起梗阻性脑积水^[9]。本组除 1 例病灶位于延髓及颈髓外,其余病例均出现不同程度脑积水。

3.2 DWI 表现 DWI 可无创性地从微观水平评价组织内部细胞结构;ADC 值能够较好地反映胶质瘤细胞密度、细胞肿胀程度等,与肿瘤级别及组织特征具有较高的一致性;相对 ADC 值作为术前肿瘤级别预测指标具有较高的敏感度和特异度^[10-12]。本组 8 例病灶出现不同程度扩散受限,平均 $rADC_{mean}$ 为 1.26 ± 0.12 、平均 $rADC_{min}$ 为 1.12 ± 0.12 ,表明肿瘤实质内部结构存在水分子扩散受限,反映肿瘤实质局部细胞密度较大,局部细胞增殖较快,符合高级别胶质瘤的组织学特征。

3.3 DSC-PWI 表现 肿瘤血供在肿瘤分级中至关重要,高级别肿瘤往往血供丰富,而 DSC-PWI 能够评价肿瘤组织的血供情况,rCBV 可较为直观地反映肿瘤不同部位的血供情况,高级别胶质瘤的 rCBV 较低级别更高^[10,12-13]。本研究对 5 例病灶的 CBV 图进行分析,结果显示 3 例肿瘤实质存在高灌注区域,提示肿瘤实质血供丰富,符合高级别胶质瘤血供特点,与既往研究^[7,9]结果相符。

3.4 病理及免疫组化表现 IDH1/2 与胶质瘤发生

及预后具有明显相关性,运用多模态 MRI、尤其是定量多模态 MRI 能够较好地预测其突变状态^[14]。IDH1/2 突变多发生在成人低级别胶质瘤或间变性星形细胞瘤,而 H3 K27M 突变多出现在儿童及较为年轻的成年人,且多发生于中线结构胶质瘤。IDH1 突变型患者比野生型患者预后相对好,而 H3 K27M 突变型患者比野生型患者预后更差^[4,7,15]。本组对全部患者行 IDH1 免疫组化染色及基因测序,结果均为 IDH1 野生型。

3.5 鉴别诊断 本病需与中线区域其他肿瘤相鉴别:①淋巴瘤,T1WI 信号与灰质类似,T2WI 呈等或稍高信号,强化明显,信号均匀,出血少见,DWI 扩散明显受限,CBV 图一般不出现高灌注表现;②毛细胞星形细胞瘤,小脑多见,增强后明显强化,DWI 较少出现扩散受限;③转移瘤,多有原发恶性肿瘤病史,以灰白质交界区多见,部分可出现在小脑,扩散及灌注表现多样。

本研究的局限性:①样本量较小,结果可能存在一定偏倚;②未与 H3 K27M 野生型中线结构胶质瘤进行对比,有待后续行前瞻性、大样本、多中心研究,进一步探讨肿瘤多模态 MRI 特征。

综上所述,弥漫性中线胶质瘤,H3 K27M 突变型多模态 MRI 表现多样,但仍具有一定特征性,与其他高级别胶质瘤有类似之处,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. *Acta Neuropathol*, 2016,131(6): 803-820.
- [2] Karremann M, Gielen GH, Hoffmann M, et al. Diffuse high-grade gliomas with H3 K27M mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location. *Neuro Oncol*, 2018, 20 (1): 123-131.
- [3] 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. *Brain Pathol*, 2016,26(5):569-580.
- [4] Wang L, Li Z, Zhang M, et al. H3 K27M mutant diffuse midline gliomas in different anatomical locations. *Hum Pathol*, 2018,78: 89-96.
- [5] Gao Y, Feng YY, Yu JH, et al. Diffuse midline gliomas with histone H3-K27M mutation: A rare case with PNET-like appearance and neuropil-like islands. *Neuropathology*, 2018, 38 (2):165-170.

- [6] Abolan MS, Solomon DA, Felton E, et al. Imaging characteristics of pediatric diffuse midline gliomas with histone H3 K27M mutation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38 (4): 795-800.
- [7] Meyronet D, Esteban-Mader M, Bonnet C, et al. Characteristics of H3 K27M-mutant gliomas in adults. *Neuro Oncol*, 2017, 19 (8):1127-1134.
- [8] Daoud EV, Rajram V, Cai C, et al. Adult brainstem gliomas with H3 K27M mutation: Radiology, pathology, and prognosis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77(4):302-311.
- [9] Picart T, Barritault M, Berthillier J, et al. Characteristics of cerebellar glioblastomas in adults. *J Neurooncol*, 2018, 136(3): 555-563.
- [10] Calli C, Kitis O, Yuntun N, et al. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol*, 2006, 58(3):394-403.
- [11] Xu J, Xu H, Zhang W, et al. Contribution of susceptibility- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for grading gliomas. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6):5113-5118.
- [12] Arvinda HR, Kesavadas C, Sarma PS, et al. Glioma grading: Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *J Neurooncol*, 2009, 94 (1): 87-96.
- [13] Knopp E, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasms: Dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology*, 1999, 211(3):791-798.
- [14] 梅东东, 龚静山, 刘永光, 等. 脑胶质瘤 IDH 基因突变与定量多模态 MRI 研究进展. *中国医学影像技术*, 2017, 33 (10): 1550-1553.
- [15] Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell*, 2012, 22(4):425-437.

《中国介入影像与治疗学》杂志 2019 年征订启事

《中国介入影像与治疗学》杂志创刊于 2004 年,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊,主编为邹英华教授。刊号:ISSN 1672-8475, CN 11-5213/R。曾获中国精品科技期刊,现为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、WHO《西太平洋区医学索引》(WPRIM)来源期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊。

《中国介入影像与治疗学》杂志以报道介入影像与治疗学、介入超声学、介入材料学、药物学与护理学等方面的临床研究、基础研究以及医、理、工结合的成果与新进展为主,是介入影像、介入治疗专业人员学习、交流的平台。

《中国介入影像与治疗学》为月刊,64 页,大 16 开本,彩色印刷。单价:20 元,全年定价 240 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号:80-220;亦可向编辑部直接订阅,免邮寄费(欢迎通过银行转账,附言栏请注明订阅杂志名称)。

联系电话:010-82547903 传真:010-82547903

E-mail: cjiit@mail.ioa.ac.cn 网址: www.cjiit.com

编辑部地址:北京市海淀区北四环西路 21 号大猷楼 502 室 邮编:100190

银行账户名:《中国医学影像技术》期刊社 账号:110907929010201

开户行:招商银行北京分行清华园支行 联系人:杜老师

