

◆ 综述

Progresses in imaging study of MGMT promoter methylation in gliomas

SONG Shuangshuang^{1,2}, LU Jie^{1,2,3*}

(1. Department of Radiology, 3. Department of Nuclear Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Beijing 100053, China)

[Abstract] O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation is an important molecular biomarker which plays a key role in tumor development and determine the molecular subtypes and prognosis of gliomas. Radiomics and imaging examinations like MR and PET can obtain information of morphology, function, metabolism and molecular alterations of gliomas, which may help comprehensively and non-invasively predict MGMT promoter methylation status in gliomas. The relationships between imaging features and MGMT promoter methylation status of gliomas were reviewed in this article.

[Keywords] glioma; O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase; magnetic resonance imaging; radiomics

DOI:10.13929/j.1003-3289.201811009

脑胶质瘤 MGMT 启动子甲基化影像学研究进展

宋双双^{1,2}, 卢洁^{1,2,3*}

(1. 首都医科大学宣武医院放射科, 3. 核医学科, 北京 100053;
2. 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 北京 100053)

[摘要] O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)启动子甲基化是脑胶质瘤的重要分子生物学标志物,与脑胶质瘤的发生、诊断及预后关系密切。MRI、PET 等影像学检查及影像组学方法能够获得反映脑胶质瘤结构、功能、代谢甚至分子水平改变的重要信息,有望于术前无创、准确预测 MGMT 启动子甲基化状态。本文就脑胶质瘤影像学特征与 MGMT 启动子甲基化关系的研究进展进行综述。

[关键词] 神经胶质瘤; O⁶-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶; 磁共振成像; 影像组学

[中图分类号] R739.41; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)05-0782-04

脑胶质瘤是最常见的中枢神经系统肿瘤,发病率约占所有原发性脑恶性肿瘤的 70%,是病死率和致残率均较高的重大脑疾病之一^[1],恶性程度高的胶质母细胞瘤患者中位生存时间仅 12~14 个月^[2]。对于脑胶质瘤迄今尚无令人满意的治疗方法,患者对化疗药物耐药是治疗效果欠佳的重要原因之一。O⁶-甲基鸟

嘌呤-DNA 甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子甲基化状态与脑胶质瘤化疗耐药显著相关^[3]。MGMT 启动子甲基化既是评价脑胶质瘤患者对烷化剂是否敏感、从而制定个性化精准治疗方案的重要依据,也是评估预后、鉴别复发与假性进展的参考指标。目前检测 MGMT 启动

[基金项目] 北京市医院管理局“登峰”计划专项经费(DFL20180802)。

[第一作者] 宋双双(1992—),女,山东青岛人,在读博士。研究方向:中枢神经系统影像诊断。E-mail: song2222shuang@163.com

[通信作者] 卢洁,首都医科大学宣武医院放射科,100053;首都医科大学宣武医院核医学科,100053;磁共振成像脑信息学北京市重点实验室,100053。E-mail: imaginglu@hotmail.com

[收稿日期] 2018-11-02 **[修回日期]** 2019-03-18

子甲基化依赖于手术取材后进行基因分析^[4],存在成本高、有创、结果不准确等不足,使得术前通过无创影像学检查手段预测脑胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态成为近年来研究的热点。本文对脑胶质瘤影像学特征与 MGMT 启动子甲基化关系的研究进展进行综述。

1 MGMT 启动子甲基化与脑胶质瘤的关系

MGMT 是一种广泛存在于真核细胞的独特 DNA 修复酶,正常状态下主要分布于细胞质,当 DNA 损伤时转移至细胞核内,将 O⁶-甲基鸟嘌呤的甲基转移到自身半胱氨酸残基上,在有效修复 DNA 损伤的同时其自身不可逆性失活,以保护染色体不受烷化剂的致癌、致突变及细胞毒性作用的损伤,并在防止基因突变、细胞转化和肿瘤发生发展等方面发挥重要作用^[5]。正常组织内的 CpG 位点通常处于非甲基化状态,MGMT 基因启动子 CpG 岛甲基化将引起 MGMT 表达缺失,导致细胞内 MGMT 含量降低、DNA 修复受阻,是脑胶质瘤发生、发展的重要机制之一^[6]。胶质母细胞瘤中约 50% 发生 MGMT 启动子甲基化^[7],且在继发性胶质母细胞瘤中比例更高^[8],由此推测 MGMT 启动子甲基化可能是胶质母细胞瘤恶性进展的重要遗传因素。

2 MGMT 启动子甲基化检测的临床价值

MGMT 启动子甲基化是近年研究较多的脑胶质瘤分子标志物,对脑胶质瘤烷化剂化疗敏感性有较高预测价值,且其在指导临床精准治疗以延长患者生存期方面的价值也已获得肯定^[9]。检测 MGMT 启动子甲基化对诊断及鉴别诊断脑胶质瘤具有重要作用:正常神经胶质细胞及脱髓鞘假瘤等神经胶质细胞增生性病变均无 MGMT 启动子甲基化,而存在 MGMT 启动子甲基化的胶质母细胞瘤患者放疗后更易发生假性进展,且 MGMT 启动子甲基化状态与胶质母细胞瘤放化疗后复发时间及部位密切相关。

3 脑胶质瘤影像学特征与 MGMT 启动子甲基化的关系

3.1 脑胶质瘤位置与 MGMT 启动子甲基化的关系

研究^[10-12]表明,MGMT 启动子甲基化状态与脑胶质瘤病灶部位存在联系。Ellingson 等^[10]收集 358 例原发性胶质母细胞瘤患者的 MRI(T2WI、FLAIR 及增强前后 T1WI)资料,发现存在 MGMT 启动子甲基化的肿瘤主要位于左侧大脑半球,以颞叶多见,而非甲基化肿瘤多位于右侧大脑半球。Wang 等^[11]通过分析 218 例新发胶质母细胞瘤患者的 T2WI 后得出不同结

论,认为 MGMT 蛋白低表达的肿瘤更易发生在右侧颞顶叶,而 MGMT 蛋白高表达的肿瘤则多见于左侧额叶,但这种半球不对称性并不明显,60%(32/53)甲基化的肿瘤位于右侧半球,59%(59/100)未甲基化肿瘤位于左侧半球。亦有研究^[12]报道未发现脑胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态与肿瘤定位或分布相关。以上结果存在差异可能归因于脑胶质瘤病理类型和样本量不同,有待扩大样本量、多中心进一步研究。

3.2 脑胶质瘤 MRI 特征与 MGMT 启动子甲基化的关系

MRI 是临床最常用的脑胶质瘤术前诊断方法,已有国内外研究^[13-15]初步探讨了单序列 MR 参数对术前预测 MGMT 启动子甲基化状态的应用价值。DWI 可反映活体组织内水分子的微观运动状况。MGMT 启动子甲基化胶质母细胞瘤的 ADC 值高于非甲基化者,以最小 ADC=0.80 为截断值可区分 MGMT 启动子有无甲基化^[13]。DTI 可以反映脑胶质瘤细胞数量及其对邻近白质的浸润情况^[14]。MGMT 启动子甲基化脑胶质瘤的 ADC 值有高于非甲基化者的倾向,但差异无统计学意义($P=0.055$),而甲基化者相对表观扩散系数(relative ADC, rADC)值明显高于非甲基化者,其部分各向异性(fractional anisotropy, FA)、相对部分各向异性(relative FA, rFA)值则明显低于非甲基化者(P 均 <0.05),提示 rADC、FA、rFA 参数对脑胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态有预测价值^[15]。

增强 MR 扫描是诊断脑胶质瘤和评估预后的重要手段。增强 T1WI 上甲基化脑胶质瘤较非甲基化者肿瘤边界更加模糊^[15],内部易囊变坏死并伴边缘环形强化,而非甲基化脑胶质瘤强化更均匀。动态磁敏感对比增强磁共振成像(dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging, DSC-MRI)可评价肿瘤微血管生成情况。Ryoo 等^[16]发现,与 MGMT 启动子非甲基化脑胶质瘤($n=9$)相比,甲基化脑胶质瘤($n=16$)灌注程度更低,平均相对脑血容量(relative cerebral blood volume, rCBV)分别为 5.4、9.5,当 rCBV 临界值为 6.2 时,其对诊断 MGMT 启动子甲基化具有较高的敏感度(73%)和特异度(84%)。Kong 等^[17]对接受放化疗的胶质母细胞瘤患者行 DSC-PWI 检查,结果显示 MGMT 启动子非甲基化患者中肿瘤假性进展和真性进展亚组之间的平均 rCBV 差异有统计学意义($P=0.009$),而在甲基化脑胶质瘤患者中上述 2 亚组间平均 rCBV 差异无统计学意义($P=0.258$),提示 CBV 是 MGMT 启动子非甲基化脑胶质

瘤发生假性进展的预测因子。Ahn 等^[18]回顾性分析 43 例确诊胶质母细胞瘤患者的术前动态对比增强 MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI), 发现 MGMT 启动子甲基化肿瘤的 K^{trans} 值明显高于非甲基化者($P=0.018$), 而二者间 K_{ep} 、 V_e 差异无统计学意义($P=0.168, 0.858$), 预测 MGMT 启动子甲基化状态的 K^{trans} 临界值为 0.086 min^{-1} , 其 AUC 为 0.756, 敏感度为 56.3%, 特异度为 85.2%, 提示 K^{trans} 可以作为术前预测胶质母细胞瘤 MGMT 启动子甲基化状态的潜在影像学指标。

3.3 脑胶质瘤 PET 特征与 MGMT 启动子甲基化的关系 PET 作为一种分子成像技术, 通过多种核素标记的示踪剂反映肿瘤细胞生理、生化及物质代谢等信息, 在术前无创预测脑胶质瘤分子亚型方面有一定价值。Choi 等^[19]对 23 例高级别脑胶质瘤患者行 PET 扫描, 探讨 MGMT 甲基化状态对肿瘤代谢特征的影响, 发现存在 MGMT 启动子甲基化的肿瘤较无甲基化肿瘤的葡萄糖代谢率更高, 而二者间 ^{11}C -甲硫氨酸(methionine, MET)摄取无显著差异, 提示高级别脑胶质瘤 MGMT 启动子甲基化可影响肿瘤细胞葡萄糖代谢。一项对 21 例原发性胶质母细胞瘤患者术前分别行 MRI 和 ^{11}C -L-甲基色氨酸(alpha-methyl-tryptophan, AMT)示踪的 PET 研究^[20]结果显示, MGMT 启动子甲基化肿瘤的代谢率和肿瘤/皮质 AMT 单向摄取比率均低于非甲基化者; 而针对 20 例无明显强化的 II~III 级脑胶质瘤的研究^[21]发现, 存在 MGMT 启动子甲基化的肿瘤 ^{11}C -MET 摄取增加, 肿瘤组织与正常组织的 ^{11}C -MET 摄取比 ≥ 1.6 。以上研究均提示 PET 成像对预测脑胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态具有重要临床价值。

3.4 基于脑胶质瘤 MRI 的影像基因组学预测 MGMT 启动子甲基化 随着人工智能的兴起, 使用机器学习的方法进行脑胶质瘤分子标志物的研究成为热点, 旨在验证影像学特征结合分类算法预测脑胶质瘤生物标记物的有效性^[22]。Romano 等^[13]提取 59 例胶质母细胞瘤患者 T2WI 信号相关纹理特征, 通过空间频率法评估其预测 MGMT 启动子甲基化状态的准确率仅为 71%。Chang 等^[23]收集 259 例高级别或低级别脑胶质瘤增强前后 T1WI、T2WI 及 FLAIR 资料, 基于人工智能技术提取 64 个高度相关特征, 运用深度学习卷积神经网络进行 MGMT 启动子甲基化状态预测, 结果显示分类准确率为 83%, 其中预测 MGMT 启动子非甲基化的最相关特征包括伴中央坏

死的厚壁强化及向周围组织的指状浸润性水肿, 而预测 MGMT 启动子甲基化的最相关特征主要包括结节性、不均质性强化及 FLAIR 图像上团块样水肿。Kanas 等^[24]研究发现基于 MRI 的影像组学对胶质母细胞瘤 MGMT 启动子甲基化状态预测的准确率为 73.6%, 水肿/坏死体积比、肿瘤/坏死体积比、水肿体积、肿瘤位置和强化特征与胶质母细胞瘤中 MGMT 启动子甲基化状态密切相关; 基于 T1WI、T2WI 和增强 T1WI 的影像组学方法预测 MGMT 启动子甲基化状态的准确率分别为 67.54%、69.25% 和 82.01%, 而 3 个序列组合的预测准确率明显提高, 达 86.59%^[25]。有学者^[26]提取 105 例 II~IV 级星形细胞瘤患者的增强 T1WI、T2 FLAIR 和 ADC 影像组学特征用于预测 MGMT 启动子甲基化状态, 得到较高的 AUC (0.902)。上述研究结果提示, 多模态 MRI 影像学参数综合分析在预测脑胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态方面具有较高应用价值。

4 展望

随着影像学检查技术的飞速发展, 影像学数据分析在脑胶质瘤诊疗过程中的作用逐渐加强, 不仅能为脑胶质瘤形态学、结构特征提供全面视角, 且与肿瘤内部病理生理特性甚至分子水平的特征具有密切联系, 可为术前预测 MGMT 启动子甲基化状态提供无创、快捷、准确的技术手段, 并进一步为精准诊断脑胶质瘤、制定个体化精准治疗方案、评估预后及预测疗效提供依据。

[参考文献]

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Gittleman H, Lim D, Kattan MW, et al. An independently validated nomogram for individualized estimation of survival among patients with newly diagnosed glioblastoma: NRG Oncology RTOG 0525 and 0825. *Neuro Oncol*, 2017, 19(5):669-677.
- [3] von Deimling A, Korshunov A, Hartmann C. The next generation of glioma biomarkers: MGMT methylation, BRAF fusions and IDH1 mutations. *Brain Pathol*, 2011, 21(1):74-87.
- [4] Malley DS, Hamoudi RA, Kocialkowski S, et al. A distinct region of the MGMT CpG island critical for transcriptional regulation is preferentially methylated in glioblastoma cells and xenografts. *Acta Neuropathol*, 2011, 121(5):651-661.
- [5] Fan CH, Liu WL, Cao H, et al. O-6-methylguanine DNA methyltransferase as a promising target for the treatment of

- temozolomide-resistant gliomas. *Cell Death Dis*, 2013, 4(10):e876.
- [6] Pasini A, Paganelli G, Tesei A, et al. Specific biomarkers are associated with docetaxel-and gemcitabine-resistant NSCLC cell lines. *Transl Oncol*, 2012, 5(6):461-468.
- [7] Kishida Y, Natsume A, Toda H, et al. Correlation between quantified promoter methylation and enzymatic activity of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase in glioblastomas. *Tumour Biol*, 2012, 33(2SI):373-381.
- [8] Bello MJ, Alonso ME, Aminoso C, et al. Hypermethylation of the DNA repair gene MGMT: Association with TP53 G:C to A:T transitions in a series of 469 nervous system tumors. *Mutat Res*, 2004, 554(1-2):23-32.
- [9] Weller M, Tabatabai G, Kastner B, et al. MGMT promoter methylation is a strong prognostic biomarker for benefit from dose-intensified temozolomide rechallenging in progressive glioblastoma: The DIRECTOR trial. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(9):2057-2064.
- [10] Ellingson BM, Cloughesy TF, Pope WB, et al. Anatomic localization of O⁶-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylated and unmethylated tumors: A radiographic study in 358 de novo human glioblastomas. *Neuroimage*, 2012, 59(2):908-916.
- [11] Wang YY, Fan X, Zhang CB, et al. Anatomical specificity of O⁶-methylguanine DNA methyltransferase protein expression in glioblastomas. *J Neurooncol*, 2014, 120(2):331-337.
- [12] Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, et al. Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma. *Am J Neuroradiol*, 2012, 33(7):1349-1355.
- [13] Romano A, Calabria LF, Tavanti F, et al. Apparent diffusion coefficient obtained by magnetic resonance imaging as a prognostic marker in glioblastomas: Correlation with MGMT promoter methylation status. *Eur Radiol*, 2013, 23(2):513-520.
- [14] 张梅花, 余德洪, 赵建江, 等. DTI 观察难治性抑郁症患者不同脑区微观结构改变. *中国医学影像技术*, 2018, 34(9):1333-1336.
- [15] 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. *Neuroradiology*, 2012, 54(6):555-563.
- [16] Ryoo I, Choi SH, Kim JH, et al. Cerebral blood volume calculated by dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging: Preliminary correlation study with glioblastoma genetic profiles. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71704.
- [17] Kong DS, Kim ST, Kim EH, et al. Diagnostic dilemma of pseudoprogression in the treatment of newly diagnosed glioblastomas: The role of assessing relative cerebral blood flow volume and oxygen-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status. *Am J Neuroradiol*, 2011, 32(2):382-387.
- [18] Ahn SS, Shin NY, Chang JH, et al. Prediction of methylguanine methyltransferase promoter methylation in glioblastoma using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion tensor imaging clinical article. *J Neurosurg*, 2014, 121(2):367-373.
- [19] Choi H, Bang JI, Cheon GJ, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and ¹¹C-methionine positron emission tomography in relation to methyl-guanine methyltransferase promoter methylation in high-grade gliomas. *Nucl Med Commun*, 2015, 36(3):211-218.
- [20] Bosnyak E, Michelhaugh SK, Klinger NV, et al. Prognostic molecular and imaging biomarkers in primary glioblastoma. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(5):341-347.
- [21] Okita Y, Nonaka M, Shofuda T, et al. (11)C-methionine uptake correlates with MGMT promoter methylation in nonenhancing gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 125:212-216.
- [22] 李建军, 文令华, 陈峰. MRI 纹理分析在胶质瘤中的研究进展. *中国医学影像技术*, 2018, 34(6):945-948.
- [23] Chang P, Grinband J, Weinberg BD, et al. Deep-learning convolutional neural networks accurately classify genetic mutations in gliomas. *Am J Neuroradiol*, 2018, 39(7):1201-1207.
- [24] Kanas VG, Zacharaki EI, Thomas GA, et al. Learning MRI-based classification models for MGMT methylation status prediction in glioblastoma. *Comput Meth Prog Bio*, 2017, 140:249-257.
- [25] Xi YB, Guo F, Xu ZL, et al. Radiomics signature: A potential biomarker for the prediction of MGMT promoter methylation in glioblastoma. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 47(5):1380-1387.
- [26] Wei J, Yang G, Hao X, et al. A multi-sequence and habitat-based MRI radiomics signature for preoperative prediction of MGMT promoter methylation in astrocytomas with prognostic implication. *Eur Radiol*, 2019, 29(2):877-888.