

MRI features of H3K27M mutant type and wild type astrocyte differentiated diffuse midline glioma in spinal cord

WANG Haikuo¹, ZHANG Jie¹, ZHANG Yaowu², ZHENG Guanghao², LI Junjie¹,
WANG Yongzhi², JIA Wenqing^{2*}
(1. Department of Radiology, 2. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital,
Capital Medical University, Beijing 100070, China)

[Abstract] **Objective** To observe MRI features of H3K27M mutant type and wild type astrocyte differentiated diffuse midline glioma (DMG) in spinal cord. **Methods** Totally 91 patients with astrocyte differentiation diffuse midline glioma (DMG) in spinal cord confirmed by pathology were retrospectively enrolled and divided into mutant group ($n=44$) and wild group ($n=47$) according to H3K27M status. Clinical and MRI manifestations were compared between groups, and logistic regression analysis was used to screen the impact factors of H3K27M mutation. **Results** The incidence of peritumoral edema and spinal cord cavity in mutant group were lower than those in wild group (both $P<0.05$), while no significant difference of other parameters was found between groups (all $P>0.05$). All clinical and MRI parameters were included in logistic regression analysis, and the result showed that they were not influencing factors of H3K27M mutation (all $P>0.05$). **Conclusion** The incidence of peritumoral edema and spinal cord cavity in spinal cord H3K27M mutant type astrocyte differentiated DMG were lower than those of wild type, yet not sufficient to be regarded as impact factors for predicting H3K27M mutation of DMG.

[Keywords] spinal cord; glioma; mutation; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.06.005

脊髓 H3K27M 突变型与野生型星形细胞分化弥漫性中线胶质瘤 MRI 特征

王海阔¹, 张 杰¹, 张耀武², 郑广浩², 李俊杰¹, 王永志², 贾文清^{2*}
(1. 首都医科大学附属北京天坛医院放射科, 2. 神经外科, 北京 100070)

[摘要] **目的** 观察脊髓 H3K27M 突变型与野生型星形细胞分化弥漫性中线胶质瘤 (DMG) MRI 特征。 **方法** 回顾性分析 91 例经病理确诊脊髓星形细胞分化 DMG 患者, 根据 H3K27M 状态分为突变组 ($n=44$) 和野生组 ($n=47$); 观察组间临床和 MRI 表现差异, 采用 logistic 回归分析筛选 H3K27M 突变的影响因素。 **结果** 突变组瘤周水肿和脊髓空洞发生率均小于野生组 (P 均 <0.05), 其余组间差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。将所有临床及 MRI 参数纳入 logistic 回归分析, 结果显示其均非 H3K27M 突变的影响因素 (P 均 >0.05)。 **结论** 脊髓 H3K27M 突变型星形细胞分化 DMG 瘤周水肿和脊髓空洞发生率均低于野生型, 但尚不足以作为预测 DMG 发生 H3K27M 突变的影响因素。

[关键词] 脊髓; 胶质瘤; 突变; 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(2024)06-0815-05

[第一作者] 王海阔 (1983—), 男, 北京人, 本科, 主管技师。研究方向: 神经影像新技术。E-mail: haikuocn@163.com

[通信作者] 贾文清, 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 100070。E-mail: coffeemd@vip.163.com

[收稿日期] 2024-03-21 **[修回日期]** 2024-05-13

WHO 2016 年中枢神经系统肿瘤分类将组蛋白 H3K27M 突变列为诊断胶质瘤的依据之一,并首次提出伴 H3K27M 突变的弥漫性中线胶质瘤(diffuse midline glioma, DMG)这一胶质瘤新亚型^[1],即浸润中线区域的高级别胶质瘤,多见于儿童,好发于脑干、丘脑和脊髓,偶发于第三脑室、下丘脑、松果体及小脑等中线结构区域,早期诊断困难,总体预后较差^[2-3]。脊髓胶质瘤仅占中枢神经系统胶质瘤的 4.2%,其中 20%~40%为星形细胞分化肿瘤^[4]。MRI 有助于诊断及评估胶质瘤^[5]。本研究观察脊髓 H3K27M 突变型与野生型星形细胞分化 DMG 的 MRI 表现,并分析 H3K27M 突变的影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2014 年 1 月—2019 年 1 月北京天坛医院经手术或活检病理确诊的 91 例脊髓星形细胞分化 DMG 患者,男 50 例、女 41 例,年龄 4~63 岁、平均(31.1±13.4)岁,包括 WHO II 级弥漫性星形细胞瘤 36 例、WHO III 级间变性星形细胞瘤 33 例及 WHO IV 级胶质母细胞瘤 22 例;临床表现为运动障碍 41 例、感觉异常 29 例、局限性疼痛 23 例、膀胱功能异常 17 例。根据病理显示 H3K27M 状态将患者分为突变组($n=44$)及野生组($n=47$);突变组男 21 例、女 23 例,年龄 6~61 岁(10 例年龄<18 岁)、平均(32.4±11.1)岁;野生组男 29 例、女 18 例,年龄 4~63 岁(17 例年龄<18 岁),平均(28.8±14.0)岁。纳入标准:①有明确的组织病理分级和 H3K27M 检测结果;②手术和/或活检前未接受相关治疗。排除标准:①影像学资料不全,图像质量不合格;②患有其他严重神经系统疾病或精神疾病。本研究经院伦理委员会批准(KY 2020-023-03),患者

或监护人签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 于手术和/或活检前采用 Siemens Prisma 3.0T、GE 750W 及 Philips Ingenia CX MR 仪进行 MR 检查。嘱患者仰卧,常规采集脊髓 T1WI 及 T2WI;之后经静脉注入钆喷酸葡胺(469 mg/ml) 0.1 mmol/kg 体质量,采集增强 T1WI。参数:矢状位 T1WI 及 T2WI,FOV 280 mm×160 mm,矩阵 385×220,层厚 3 mm,层间距 0.3 mm,T1WI TR 400 ms、TE 10ms,T2WI TR 2 000 ms、TE 110 ms;轴位 T1WI 及 T2WI,FOV 200 mm×200 mm,矩阵 512×512,层厚 4 mm,层间距 0.4 mm,T1WI TR 400 ms、TE 10 ms,T2WI TR 2 000 ms、TE 100 ms。

1.3 图像分析 由 2 名神经影像学医师采用双盲法独立阅片,观察病灶位置、测量病灶上下径(基于 T2WI 测量病灶矢状位方向最大径),评估 T2 信号均匀性,判断有无囊变/坏死、强化、瘤周水肿和脊髓空洞等,意见不一时经讨论决定。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计分析软件。以 $\bar{x}\pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,组间行独立样本 t 检验;采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验法比较计数资料。以 logistic 回归分析筛选 H3K27M 突变的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

突变组瘤周水肿和脊髓空洞发生率均低于野生组(P 均<0.05),其余组间差异均无统计学意义(P 均>0.05);见表 1 和图 1。将所有临床及 MRI 参数纳入 logistic 回归分析,结果显示其均非 H3K27M 突变的影响因素(P 均>0.05)。见表 2。

突变组患者中位生存期 21.3 个月,低于野生组的 40.7 个月($P<0.001$)。

表 1 脊髓 H3K27M 突变型与野生型星形细胞分化 DMG 患者资料及病灶 MRI 表现(例)

组别	性别(例)		年龄(岁)	脊髓病灶位置(例)		
	男	女		颈段	胸段	腰段
突变组($n=44$)	21	23	32.4±11.1	17	20	7
野生组($n=47$)	29	18	28.8±14.0	24	19	4
χ^2/t 值	1.793		0.948	1.942		
P 值	0.181		0.345	0.379		

组别	病灶上下径(cm)	T2 信号均匀(例)	囊变/坏死(例)	强化(例)	瘤周水肿(例)	脊髓空洞(例)
突变组($n=44$)	6.27±2.86	21	22	37	8	4
野生组($n=47$)	5.26±2.45	31	26	35	18	13
χ^2/t 值	1.855	3.084	0.258	1.274	4.506	—*
P 值	0.067	0.079	0.612	0.259	0.034	0.031*

注: * :Fisher 精确检验法

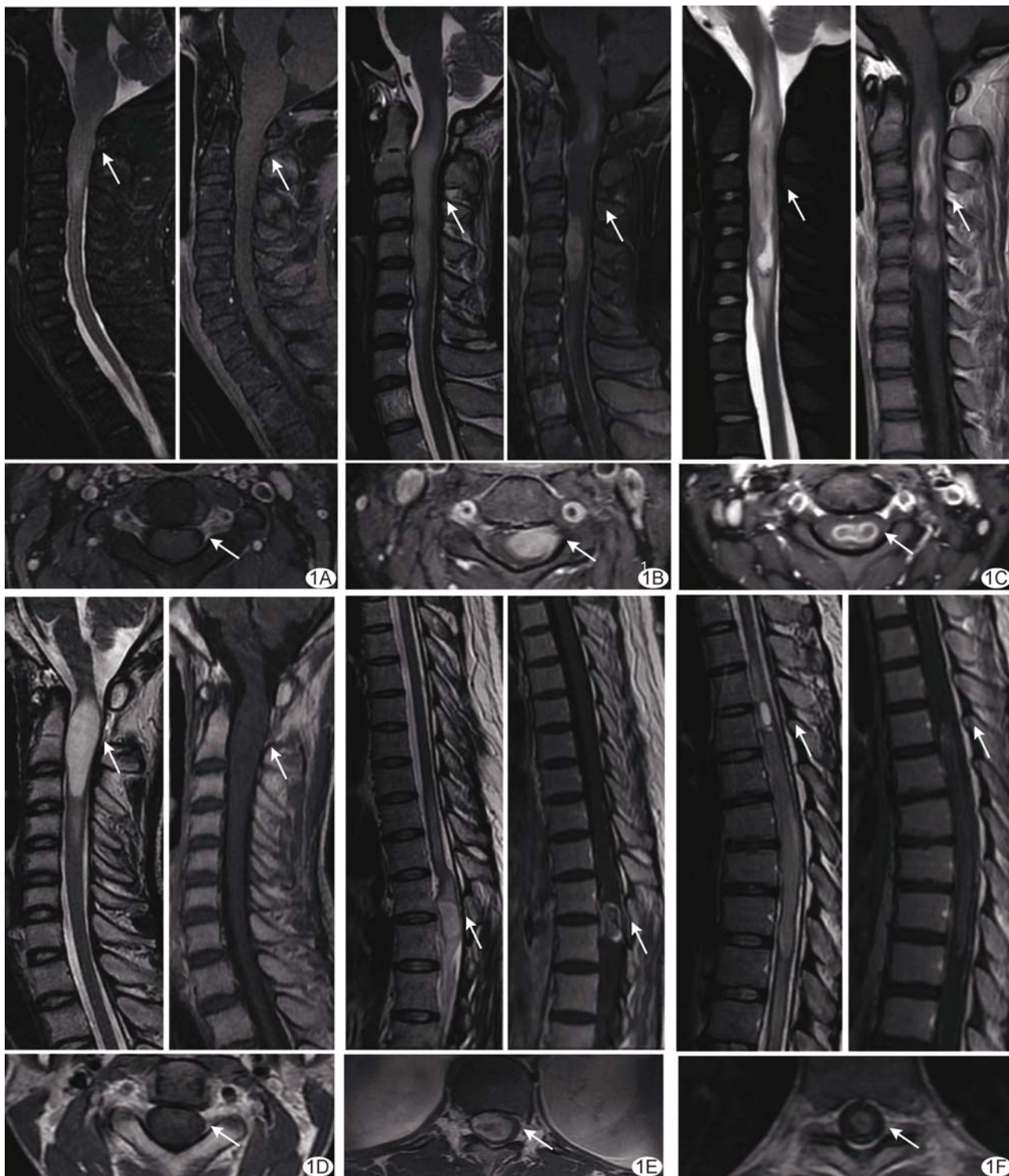


图 1 MRI 示脊髓星形细胞分化 DMG A. 患者男, 36 岁, H3K27M 突变型 DMG, 组织病理 WHO II 级; B. 患者女, 28 岁, H3K27M 突变型 DMG, 组织病理 WHO III 级; C. 女性患儿, 12 岁, H3K27M 突变型 DMG, 组织病理 WHO IV 级; D. 患儿男, 15 岁, H3K27M 野生型 DMG, 组织病理 WHO II 级; E. 患者女, 32 岁, H3K27M 野生型 DMG, 组织病理 WHO III 级; F. 患者女, 20 岁, H3K27M 野生型 DMG, 组织病理 WHO IV 级 (左上图为矢状位平扫 T2WI, 右上图为矢状位增强 T1WI, 下图为轴位增强 T1WI; 箭示病灶)

3 讨论

伴 H3K27M 突变的 DMG 组织病理谱宽泛, 以星形细胞分化为主, 可表现为从 WHO II 级弥漫性星形

细胞瘤至 WHO IV 级胶质母细胞瘤的任何形态。本研究入组病例组织病理类型均为星形细胞分化肿瘤, 包括 WHO II 级弥漫性星形细胞瘤、III 级间变性星形

表 2 脊髓星形细胞分化 DMG H3K27M 突变影响因素的 logistic 分析

参数	OR	95%CI	P 值
性别	0.670	0.241,1.860	0.442
年龄	1.007	0.970,1.046	0.708
病灶位置	1.063	0.370,3.052	0.910
病灶上下径	1.231	0.979,1.549	0.076
T2 信号均匀性	0.354	0.117,1.073	0.066
囊变/坏死	1.028	0.381,2.775	0.956
强化	1.967	0.489,7.909	0.341
瘤周水肿	0.426	0.120,1.513	0.187
脊髓空洞	0.275	0.066,1.142	0.076

细胞瘤及Ⅳ级胶质母细胞瘤；其中突变型多为Ⅲ级、野生型多为Ⅱ级，符合 2007 年 WHO 标准，且与既往研究^[6-7]报道的突变组以 WHO Ⅱ 或Ⅲ级胶质瘤为主相符。

JUNG 等^[6]观察 24 例脊髓 H3K27M 突变型 DMG 患者，其中位年龄为 35 岁，且与 17 例 H3K27M 野生型患者无显著差异。本研究突变组患者平均年龄 (32.4±11.1) 岁，其中 22.73% (10/44) 未成年，且年龄和性别均与野生组无明显差异；与上述报道相符。然而也有研究^[8]发现 H3K27M 突变型胶质瘤患者年龄小于野生型，可能与该研究纳入的野生型以高级别胶质瘤为主有关。

GESSI 等^[8]分析 63 例脊髓 DMG，发现颈段是 H3K27M 突变型的最常见部位，且与其他部位相比差异有统计学意义；但也有研究^[6-7]认为突变型与野生型 DMG 病灶位置无明显差异。本研究中，脊髓 H3K27M 突变型星形细胞分化 DMG 最常见于胸段 (20/44, 45.45%)、其次为颈段 (17/44, 38.64%)，野生型 DMG 则最常见于颈段 (24/47, 51.06%) 其次为胸段 (19/47, 40.43%)，其间病灶位置差异无统计学意义。上述研究结果不同可能与样本量有关，还需通过开展大样本研究进一步观察。

多项研究^[7,9-10]认为，H3K27M 突变型 DMG 具有高度组织学异质性，影像学表现多样且无典型征象。JUNG 等^[6]分析 41 例脊髓 DMG，发现 MRI 所见脊髓空洞及强化特征在 H3K27M 突变型与野生型之间存在较大不同，但机器学习分析显示组间差异均无统计学意义，可能与样本量较小有关。CHAUHAN 等^[11]和李浩雄等^[12]分别纳入 83 例和 123 例颅内 DMG 患者并分析其影像学表现，结果均显示相比 H3K27M 野生型，突变型瘤周水肿发生率更低、瘤内强化和坏死程度更轻。本研究结果显示，突变组瘤周水肿和脊髓空洞发生率均低

于野生组，可能与突变型病灶进展较快有关。

SCHRECK 等^[13-14]发现，相比脊髓 H3K27M 野生型 DMG，突变型患者中位生存期更短、预后更差。既往研究^[15-17]发现，不同年龄及发病部位 H3K27M 突变型 DMG 在细胞起源和预后等方面亦有所差异，脊髓 DMG 总体预后优于脑干 DMG；幕下病变中，与 H3K27M 野生型胶质瘤相比，突变型预后更差，而当病灶位于幕上时二者预后无明显差异。本研究中，突变组患者中位生存期低于野生组。

综上所述，脊髓 H3K27M 突变型星形细胞分化 DMG 瘤周水肿和脊髓空洞发生率均低于野生型，但尚不足以作为预测 H3K27M 突变的影响因素。本研究的主要局限性：①样本量有限，未对儿童与成人进行分组分析；②仅纳入常规序列 MR 参数，有待后续进一步探讨。

利益冲突：全体作者声明无利益冲突。

作者贡献：王海阔数据分析、撰写和修改文章；张杰、王永志和贾文清撰写和修改文章；张耀武、郑广浩和李俊杰数据分析。

[参考文献]

[1] LOUIS D N, 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] 高而远, 白洁, 程敬亮, 等. 成人椎管内 H3K27M 突变型弥漫性中线胶质瘤 1 例 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2022, 19(8):527.

[3] LOUIS D N, 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.

[4] OSTROM Q T, CIOFFI G, GITTLEMAN H, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016 [J]. Neuro Oncol, 2019, 21(Suppl 5):v1-v100.

[5] 薛克勤, 张小锐, 张明, 等. MRI 定量参数鉴别丘脑胶质瘤与转移瘤及评估胶质瘤级别 [J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(6):823-828.

[6] JUNG J S, CHOI Y S, AHN S S, et al. Differentiation between spinal cord diffuse midline glioma with histone H3 K27M mutation and wild type: Comparative magnetic resonance imaging [J]. Neuroradiology, 2019, 61(3):313-322.

[7] CHENG L, WANG L, YAO Q, et al. Clinicoradiological characteristics of primary spinal cord H3 K27M-mutant diffuse midline glioma [J]. J Neurosurg Spine, 2021, 24:1-12.

[8] GESSI M, GIELEN G H, DRESCHMANN V, et al. High frequency of H3F3A (K27M) mutations characterizes pediatric

- and adult high-grade gliomas of the spinal cord [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(3):435-437.
- [9] ABOIAN M S, SOLOMON D A, FELTON E, et al. Imaging characteristics of pediatric diffuse midline gliomas with histone H3 K27M mutation [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(4):795-780.
- [10] 郭伟, 邢振, 林禹, 等. 弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型多模式 MRI 表现 [J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(2):186-190.
- [11] CHAUHAN R S, KULANTHAIVELU K, KATHRANI N, et al. Prediction of H3K27M mutation status of diffuse midline gliomas using MRI features [J]. *J Neuroimaging*, 2021, 31(6):1201-1210.
- [12] 李浩雄, 朴思蓉, 胡斌, 等. 成人及青少年颅内弥漫性中线胶质瘤伴 H3K27M 突变的影像学特征研究 [J]. *中国临床神经科学*, 2023, 31(6):633-640.
- [13] SCHRECK K C, RANJAN S, SKORUPAN N, et al. Incidence and clinicopathologic features of H3K27M mutations in adults with radiographically-determined midline gliomas [J]. *J Neurooncol*, 2019, 143(1):87-93.
- [14] PARK C, KIM T M, BAE J M, et al. Clinical and genomic characteristics of adult diffuse midline glioma [J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(2):389-398.
- [15] CHAI R C, ZHANG Y W, LIU Y Q, et al. The molecular characteristics of spinal cord gliomas with or without H3 K27M mutation [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1):40.
- [16] SCHULTE J D, BUERKI R A, LAPOINTE S, et al. Clinical, radiologic, and genetic characteristics of histone H3 K27M-mutant diffuse midline gliomas in adults [J]. *Neurooncol Adv*, 2020, 2(1):vdaa142.
- [17] WANG L, LI Z, ZHANG M, et al. H3 K27M-mutant diffuse midline gliomas in different anatomical locations [J]. *Hum Pathol*, 2018, 78:89-96.

《中国医学影像技术》被数据库收录及获奖情况

《中国医学影像技术》杂志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, 被数据库收录及获奖情况如下:

百种中国杰出学术期刊(2011、2012 年)

中国精品科技期刊

CAJ-CD 规范获奖期刊

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(CSCD)核心期刊

《中文核心期刊要目总览》收录期刊

《中国学术期刊影响因子年报》统计源期刊

科技期刊世界影响力指数(WJCI)报告收录期刊

临床医学领域(医学影像学)高质量科技期刊分级目录收录期刊

Scopus 数据库收录期刊

荷兰《医学文摘》来源期刊

WHO《西太平洋地区医学索引》(WPRIM)来源期刊

《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊