



· 论 著 ·

脑干胶质瘤病理学分级预测因素及与APT成像的关系研究

汤奕林, 林 砾, 黄 丽, 林惠卿

第九〇九医院(厦门大学附属东南医院)放射诊断科, 福建 漳州 363000

[摘要] 目的: 探讨脑干胶质瘤病理学分级的预测因素及与酰胺质子转移(amide proton transfer, APT)成像的关系, 旨在为高级别胶质瘤患者早期诊断识别及后续预测模型构建提供借鉴。方法: 回顾并纳入2019年1月—2023年1月于第九〇九医院行手术治疗并接受APT成像检查的脑干胶质瘤患者79例, 根据病理学分级标准分为高级别组(38例)和低级别组(41例); 采用单因素分析和多因素logistic回归分析评价脑干胶质瘤病理学分级的独立预测因素, 并分析脑干胶质瘤病理学分级预测因素的预测效能。结果: 单因素分析结果显示, 囊性病变、病灶最大径、APT成像信号强度平均值及最大值均可能与脑干胶质瘤病理学分级相关($P<0.05$); 多因素logistic分析结果显示, 囊性病变、病灶最大径 ≥ 2 cm、APT成像信号强度平均值及最大值均是脑干胶质瘤病理学分级的独立预测因素($P<0.05$)。利用囊性病变、病灶最大径 ≥ 2 cm、APT成像信号强度平均值、APT成像信号强度最大值及logistic模型预测概率对脑干胶质瘤病理学分级情况进行预测, 最佳截断值分别为0.50、0.50、2.95%、4.11%、37.85%, 约登指数分别为38.19%、44.42%、51.73%、42.17%、65.28%。结论: 囊性病变、病灶最大径与APT成像信号强度可作为脑干胶质瘤病理学分级的独立预测因素, 且APT成像信号强度平均值具有更佳的预测效能。

[关键词] 脑干; 胶质瘤; 病理学分级; 磁共振成像; 酰胺质子转移成像

中图分类号: R739.41; R445.2 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2024.02.008

Predictors of pathological grade in patients with brain stem glioma and its relationship with APT imaging

TANG Yilin, LIN Li, HUANG Li, LIN Huiqing (Department of Diagnosis Radiology, The 909th Hospital, Dongnan Hospital of Xiamen University, Zhangzhou 363000, Fujian Province, China)

Correspondence to: LIN Huiqing E-mail: 16002195@qq.com

[Abstract] **Objective:** To explore the predictive factors of pathological grade of brain stem glioma and its relationship with amide proton transfer (APT) imaging, in order to provide reference for early diagnosis and recognition of high-grade glioma patients and subsequent prediction model construction. **Methods:** A total of 79 brain stem glioma patients underwent surgical treatment and APT imaging were retrospectively chosen in the period from January 2019 to January 2023 in the 909th Hospital and grouped according to histopathological grading into high-grade group (38 cases) and low-grade group (41 cases). The independent predictors of pathological grade of brain stem glioma were evaluated by univariate factor and multivariate factor method. Predictive efficacies of prognostic factors for pathological grading of brainstem gliomas were analyzed. **Results:** The results of univariate analysis showed that cystic lesions, maximum lesion diameter, mean and maximum APT imaging signal intensity may be related to the pathological grade of brain stem glioma ($P<0.05$). The results of multi-factor analysis showed that cystic lesions, maximum lesion diameter ≥ 2 cm, average and maximum APT imaging signal intensity were independent predictors of the pathological grade of brain stem glioma ($P<0.05$). Cystic lesions, maximum lesion diameter ≥ 2 cm, mean value of APT imaging signal intensity, maximum value of APT imaging signal intensity and logistic model prediction probability were used to predict the pathological grade of brain stem glioma. The optimal cut-off values were 0.50, 0.50, 2.95%, 4.11% and 37.85%, respectively. The Yoden index was 38.19%, 44.42%, 51.73%, 42.17% and 65.28%, respectively. **Conclusion:** Cystic lesion, maximum lesion diameter and APT imaging signal intensity can be independent predictors of brain stem glioma pathological grade, and mean APT imaging signal intensity has better predictive efficacy.

[Key Words] Brain stem; Glioma; Pathological grade; Magnetic resonance; Amide proton transfer imaging

脑干胶质瘤是临床常见的原发性神经系统肿瘤之一，以儿童较为多见，占儿童颅内肿瘤的15%~25%；脑干胶质瘤根据病理组织学检查结果可分为高级别和低级别两类，而不同级别患者疾病侵袭性、临床预后及治疗方案均存在诸多差异^[1-2]。故早期准确预测脑干胶质瘤病理学分级对于指导临床方案制订及预后评估具有重要价值。脑干胶质瘤病理学分级金标准为组织活检或术后病理学检查，但因均具有创伤性，且难以重复进行，难以用于临床筛查^[3]。近年来磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）检查被大量用于胶质瘤诊断及分级，但常规扫描依赖于诊断医师主观评估，受限于医师的阅片经验^[4]。酰胺质子转移（amide proton transfer, APT）成像属于新型分子MRI技术，能够准确地反映细胞内代谢变化和病理学改变，既往已在多种恶性肿瘤诊断、幕上胶质瘤分级及复发等方面开展研究，但在脑干胶质瘤患者病理学分级辅助评估方面证据较少^[5-6]。有鉴于此，本研究回顾并分析脑干胶质瘤病理学分级预测因素及与APT成像的关系，旨在为高级别胶质瘤患者早期诊断识别及后续预测模型的构建提供借鉴。

1 资料和方法

1.1 一般资料

纳入2019年1月—2023年1月于第九〇九医院行手术治疗并接受磁共振APT成像检查的脑干胶质瘤患者79例，其中男性35例，女性44例，年龄4~52岁。纳入标准：①经病理学检查确诊为脑干胶质瘤；②于第九〇九医院完成手术切除；③术前完成MRI及APT成像检查；④检查前未接受任何抗肿瘤治疗。排除标准：①脑干胶质瘤复发患者；②存在穿刺或手术禁忌证；③图像质量差无法评估者；④临床资料不全者。本研究方案经医院伦理委员会审批通过。

1.2 分组

入选患者根据病理学分级分为高级别组（38例）和低级别组（41例），其中高级别指

Ⅲ~Ⅳ级，低级别指Ⅰ~Ⅱ级。

1.3 研究方法

1.3.1 资料收集

登录医院电子病历系统由专人统一收集患者的一般资料、病灶位置、MRI影像及APT成像检查资料等。

1.3.2 MRI检查

采用荷兰Philips公司的Ingenia 3.0 T MRI扫描仪，选择32通道头部线圈，依次行MRI平扫、APT成像及增强扫描。平扫序列：①三维T1加权成像（T1-weighted imaging, T1WI），参数设置为重复时间（repetition time, TR）=5.7 ms，回波时间（echo time, TE）=2.6 ms；②三维T2加权成像（T2-weighted imaging, T2WI），参数设置为TR=2 500 ms，TE=108 ms；③弥散加权成像（diffusion-weighted imaging, DWI），参数设置为TR=3 179 ms，TE=83 ms， $b=0$ 、 $1\ 000\ \text{s}/\text{mm}^2$ ；④增强扫描T1W快速场回波（fast field echo, FFE）脂肪抑制，经肘静脉注入钆喷酸葡胺，参数设置为TR=500 ms，TE=2.3 ms，层厚=4 mm，视野（field of view, FOV）=240 mm × 183 mm × 139 mm，矩阵=256 × 163，全脑扫描层数28层。增强扫描使用的对比剂为钆喷酸葡胺（剂量和速率分别为0.1 mmol/kg和2 mL/s）。记录MRI评估基底动脉包绕、囊性病变、病灶最大径、坏死及生长方式。增强扫描之前完成APT成像检查：①横断面扫描采用自旋回波成像，参数设置为TR=5 864 ms，TE=7.8 ms，翻转角=90°，层厚=5 mm，FOV=200 mm × 157 mm × 90 mm，矩阵=112 × 86，饱和功率为1.61 μT，采集18层，总扫描时间375 s。

1.3.3 图像后处理

原始图像经设备自带后处理工作站完成；参照物选择T1WI增强图像，采集病灶最大径实质区层面图像，三点法完成APT成像图像定位；再于横断面T1WI增强图像或平扫图像确定病灶最大径实质区层面，手动勾画感兴趣区（region of interest, ROI）1~3个，同步复制至APT成像图像相应位置，计算各ROI的APT成像信号强度最大值及平均值。

1.3.4 病理组织学检查

手术切除标本均由2名中级及以上职称病理科医师独立阅片诊断, 达成一致后由病理科主任复核。病理学分级参考手术切除病理组织学检查, 诊断及分级标准参世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 中枢神经系统肿瘤分类标准 (2021版) [7]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件处理数据。正态性评估采用Kolmogorov-Smirnov检验, 其中符合正态分布计量资料比较采用独立样本 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 n (%)表示;

使用logistic回归分析筛选独立影响因素, 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线的方法对预测价值进行计算。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑干胶质瘤病理学分级预测因素单因素分析

单因素分析结果显示, 囊性病变、病灶最大径 ≥ 2 cm及APT成像信号强度均可能与脑干胶质瘤病理学分级相关 ($P < 0.05$, 表1)。

表1 脑干胶质瘤病理学分级预测因素单因素分析

项目	高级别组 ($n=38$)	低级别组 ($n=41$)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	23.54 \pm 6.30	24.05 \pm 6.86	-0.343	0.732
男性: 女性	18 : 20	17 : 24	0.279	0.598
受教育水平			0.818	0.664
初中及以下	12 (54.55)	10 (45.45)		
高中或中专	14 (45.16)	17 (54.84)		
大专及以上	10 (41.67)	14 (58.33)		
病灶位置			0.519	0.771
中脑	13 (54.17)	11 (45.83)		
脑桥	17 (45.95)	20 (54.05)		
延髓	8 (44.44)	10 (55.56)		
MRI影像学特征				
基底动脉包绕	0 (0.00)	3 (7.32)	1.234*	0.267
囊性病变	21 (55.26)	7 (17.07)	12.571	<0.001
坏死	3 (7.89)	5 (12.20)	0.068*	0.795
病灶最大径 ≥ 2 cm	28 (73.68)	12 (29.27)	15.656	<0.001
生长方式			0.560	0.454
内生型	18 (47.37)	16 (39.02)		
外生型	20 (52.63)	25 (60.98)		
APT成像信号强度平均值/%	3.41 \pm 0.70	2.65 \pm 0.49	5.624	<0.001
APT成像信号强度最大值/%	5.06 \pm 1.37	3.81 \pm 0.96	4.724	<0.001

*: 连续校正 χ^2 检验。

2.2 脑干胶质瘤病理学分级预测因素多因素分析

以脑干胶质瘤病理学分级作为因变量 (0=低级别, 1=高级别), 以单因素分析中结果阳性的变量作为自变量, 进行多因素logistic分析。自变量的赋值如表2所示。多因素logistic分析结果显示, 囊性病变、病灶最大径 ≥ 2 cm、APT成像信

号强度平均值及最大值均是脑干胶质瘤病理学分级的独立预测因素 ($P < 0.05$, 表2、3)。

表2 Logistic分析中的自变量赋值方法

自变量名称	赋值方法
囊性病变	0=否; 1=是
病灶最大径 ≥ 2 cm	0=否; 1=是
APT成像信号强度平均值	实测值
APT成像信号强度最大值	实测值

表3 脑干胶质瘤病理学分级预测因素多因素logistic分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2 值	OR (95% CI)	P值
囊性病变	1.842	0.651	7.998	6.311 (1.760~22.627)	0.005
病灶最大径 ≥ 2 cm	1.433	0.596	5.780	4.193 (1.303~13.491)	0.016
APT成像信号强度平均值	1.635	0.509	10.317	5.131 (1.892~13.917)	0.001
APT成像信号强度最大值	1.042	0.282	13.647	2.834 (1.631~4.925)	<0.001
常量	-6.331	1.621	15.258	0.002	<0.001

2.3 脑干胶质瘤病理学分级预测因素预测效能分析

利用囊性病变、病灶最大径 ≥ 2 cm、APT成像信号强度平均值、APT成像信号强度最大值及

logistic模型预测概率对脑干胶质瘤病理学分级情况预测，最佳截断值分别为0.50、0.50、2.95%、4.11%、37.85%，约登指数分别为38.19%、44.42%、51.73%、42.17%、65.28%（表4，图1）。

表4 脑干胶质瘤病理学分级预测因素预测效能分析

项目	最佳截断值	曲线下面积	灵敏度/%	特异度/%	约登指数/%
囊性病变	0.50	0.691	55.26	82.93	38.19
病灶最大径 ≥ 2 cm	0.50	0.722	73.68	70.73	44.42
APT成像信号强度平均值	2.95%	0.810	73.68	78.05	51.73
APT成像信号强度最大值	4.11%	0.775	76.32	65.85	42.17
Logistic模型预测概率	37.85%	0.878	92.11	73.17	65.28

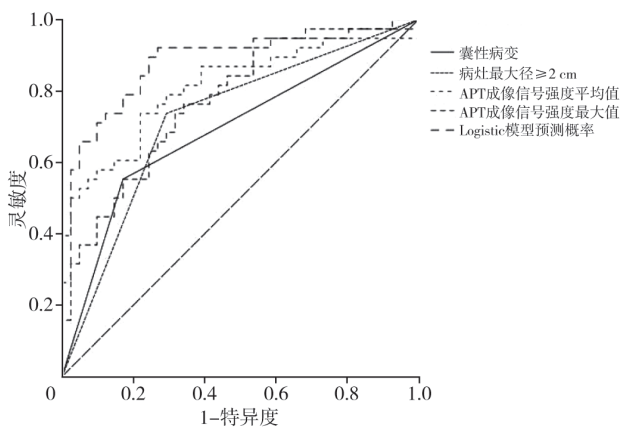


图1 脑干胶质瘤病理学分级预测因素预测ROC曲线

3 讨论

研究^[8-9]显示，脑胶质瘤预后与病理学分级密切相关，其中病理学分级I~II级脑胶质瘤生物学侵袭性相对较低，患者中位总生存时间可达5~10年；而III~IV级患者细胞分化程度更低，侵袭性更高，患者预后更差，中位总生存时间从6个月至3年不等；目前认为对于低级别脑胶质瘤通过手术切除可达到满意的治疗效果，而对于高级别脑胶质瘤特别是脑干胶质瘤则术后大部分患

者需接受放疗、化疗及其他靶向治疗。

以往研究^[10]采用常规MRI评估胶质瘤病灶大小、位置、边缘及增强前后信号变化情况等于胶质瘤病理学分级，受限于脑干及毗邻复杂结构，成像信号不均匀，导致成像质量欠佳；同时常规MRI评估主观性过强，不同诊断医师因阅片经验、知识结构等差异往往导致结果无法达成一致^[11]。有研究^[12]报道，肿瘤直径 > 2 cm、有无囊性病变及坏死情况与脑干胶质瘤病理学分级有关，而增强扫描信号改变情况与脑干胶质瘤病理学分级无关；此外基底动脉包绕和跨中线生长均提示患者病理学分级为高级别^[13]。本研究结果中，囊性病变和病灶最大径均是脑干胶质瘤病理学分级的独立预测因素，与上述报道部分一致。

高级别胶质瘤与低级别胶质瘤相比异质性更强，同时两者组织成分占比及细胞增殖活跃亦存在差异，导致APT交换率不同，从而对APT成像信号强度产生影响^[14]。故理论上对于恶性肿瘤实质区APT成像信号强度进行定量评估能够辅助脑干胶质瘤病理学分级诊断。本研究采用单因素和多因素分析证实，APT成像信号强度是脑

干胶质瘤病理学分级的独立预测因素, 进一步支持以上观点。研究^[15-16]报道提示, 不同病理学分级幕上胶质瘤组APT成像信号强度存在差异, 且APT成像信号强度用于学高、低级别幕上胶质瘤鉴别诊断中的灵敏度和特异度均在80%以上; 同时胶质瘤细胞增殖速度越快则APT成像信号越强。另有研究^[17]认为, APT成像信号强度还可用于胶质瘤疾病进展诊断, 其中假性进展信号强度往往更低, 而这可能与假性进展细胞密度较低有关。部分研究^[18-19]还提示APT成像信号强度平均值在预测胶质瘤病变严重程度及复发进展风险方面的效能优于信号强度最大值, 本研究结果亦支持这一观点。此外APT成像信号强度在恶性肿瘤与放射性坏死间鉴别诊断的价值亦被证实, 照射后3~6 d可见APT成像信号强度持续降低, 提示放射性坏死可能, 这可能与放射线照射后组织细胞失去活性, 导致游离蛋白交换率下降有关^[20-21]。

本研究利用所构建的logistic模型对各个指标的预测价值实施分析, 结果显示, 单项指标的预测均存在一定的错误, 如果将各指标进行联合预测, 则十分明显地提升了预测的效能。这也提示在工作中需要综合考虑多种因素, 对于提升预测的准确度具有重要的作用。

本研究局限性: ① 属于单中心小样本回顾性研究, 无法避免选择偏倚; ② APT成像信号强度对应区域并未进一步与病理组织学切片进行对应, 导致位置及结果可能存在误差。

综上所述, 囊性病变、病灶最大径与APT成像信号强度可作为脑干胶质瘤病理学分级的独立预测因素, 且APT成像信号强度平均值具有最佳的预测效能。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN K, JIANG X W, DENG L J, et al. Differentiation between glioma recurrence and treatment effects using amide proton transfer imaging: a mini-Bayesian bivariate meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 852076.
- [2] XU Z W, KE C, LIU J, et al. Diagnostic performance between MR amide proton transfer (APT) and diffusion kurtosis imaging (DKI) in glioma grading and IDH mutation status prediction at 3 T [J]. *Eur J Radiol*, 2021, 134: 109466.
- [3] 张瀚文, 雷 益, 林 帆. 氨基质子转移成像在胶质瘤术前分级及术后复发评估中的相关研究进展 [J]. *肿瘤影像学*, 2022, 31(3): 340-344.
- [4] SU C L, JIANG J J, LIU C X, et al. Comparison of amide proton transfer imaging and magnetization transfer imaging in revealing glioma grades and proliferative activities: a histogram analysis [J]. *Neuroradiology*, 2021, 63(5): 685-693.
- [5] GUO P F, UNBERATH M, HEO H Y, et al. Learning-based analysis of amide proton transfer-weighted MRI to identify true progression in glioma patients [J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 35: 103121.
- [6] CHEN Y Q, LI X B, SONG Y K, et al. The diagnostic efficacy of amide proton transfer imaging in grading gliomas and predicting tumor proliferation [J]. *Neuroreport*, 2019, 30(2): 139-144.
- [7] NAKAJO M, BOHARA M, KAMIMURA K, et al. Correlation between amide proton transfer-related signal intensity and diffusion and perfusion magnetic resonance imaging parameters in high-grade glioma [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11223.
- [8] 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会. 中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南(精简版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(16): 811-818.
- [9] 刘少卿, 郑宝敏, 肖绍文, 等. 影响脑干胶质瘤的预后因素分析 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2020, 40(8): 606-611.
- [10] JIANG S S, EBERHART C G, LIM M, et al. Identifying recurrent malignant glioma after treatment using amide proton transfer-weighted MR imaging: a validation study with image-guided stereotactic biopsy [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 552-561.
- [11] KOIKE H, MORIKAWA M, ISHIMARU H, et al. Amide proton transfer-chemical exchange saturation transfer imaging of intracranial brain tumors and tumor-like lesions: our experience and a review [J]. *Diagnostics*, 2023, 13(5): 914.
- [12] PAECH D, DREHER C, REGNER S, et al. Relaxation-compensated amide proton transfer (APT) MRI signal intensity is associated with survival and progression in high-grade glioma patients [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(9): 4957-4967.
- [13] SCHÖN S, CABELLO J, LIESCHE-STARNECKER F, et al. Imaging glioma biology: spatial comparison of amino acid PET, amide proton transfer, and perfusion-weighted MRI in newly diagnosed gliomas [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(6): 1468-1475.
- [14] KANG X W, XI Y B, LIU T T, et al. Grading of glioma: combined diagnostic value of amide proton transfer weighted, arterial spin labeling and diffusion weighted magnetic resonance imaging [J]. *BMC Med Imaging*, 2020, 20(1): 50.
- [15] KOIKE H, MORIKAWA M, ISHIMARU H, et al. Amide proton transfer MRI differentiates between progressive multifocal leukoencephalopathy and malignant brain tumors: a pilot study [J]. *BMC Med Imaging*, 2022, 22(1): 227.
- [16] HOU H M, CHEN W B, DIAO Y Z, et al. 3D amide proton transfer-weighted imaging for grading glioma and correlating IDH mutation status: added value to 3D pseudocontinuous

- arterial spin labelling perfusion [J]. *Mol Imaging Biol*, 2023, 25(2): 343–352.
- [17] KULANTHAIVELU K, JABEEN S, SAINI J, et al. Amide proton transfer imaging for differentiation of tuberculomas from high-grade gliomas: preliminary experience [J]. *Neuroradiol J*, 2021, 34(5): 440–448.
- [18] HE O H Y, XU X, JIANG S S, et al. Prospective acceleration of parallel RF transmission-based 3D chemical exchange saturation transfer imaging with compressed sensing [J]. *Magn Reson Med*, 2019, 82(5): 1812–1821.
- [19] FR II SMOSE A I, MARKOVIC L, NGUYEN N, et al. Amide proton transfer-weighted MRI in the clinical setting – correlation with dynamic susceptibility contrast perfusion in the post-treatment imaging of adult glioma patients at 3 T [J]. *Radiography*, 2022, 28(1): 95–101.
- [20] JOO B, HAN K, AHN S S, et al. Amide proton transfer imaging might predict survival and IDH mutation status in high-grade glioma [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(12): 6643–6652.
- [21] MILOT L. Amide proton transfer-weighted MRI: insight into cancer cell biology [J]. *Radiology*, 2022, 305(1): 135–136.
- (收稿日期: 2023-11-06 修回日期: 2024-02-12)

《中国癌症杂志》2024年征订启事

《中国癌症杂志》1991年创刊，是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤类学术期刊。名誉主编为汤钊猷、曹世龙教授，主编为沈镇宙教授。其宗旨是“服务读者，成就作者”。

《中国癌症杂志》为中文核心期刊（《中文核心期刊要目总览（2020年版）》收录）、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库（CSCD）来源期刊、“中国精品科技期刊顶尖学术论文（F5000）”项目来源期刊，并被国内其他多家大型数据库收录。国际上，《中国癌症杂志》目前被荷兰Scopus数据库、DOAJ数据库、波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》（CA）、日本科学技术振兴机构数据库（JST）以及WHO西太平洋地区医学索引（WPRIM）收录。

《中国癌症杂志》主要报道国内外肿瘤学领域前沿的研究内容，包括肿瘤的临床医学、基础医学、流行病学等。开设栏目包括专家述评与专题论著、论著、综述、论著选登、个案报道、指南与共识等。

《中国癌症杂志》为月刊，A4开本，80页，铜版纸（随文彩图），每月30日出版，单价30元，全年360元。国际标准连续出版物号（ISSN）1007-3639，国内统一连续出版物号（CN）31-1727/R，邮发代号4-575，读者可在当地邮政局订阅。

联系地址：上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮 编：200032

电 话：(021)64188274；(021)64175590转83574

网 址：www.china-oncology.com

电子邮箱：zgazzz@china-oncology.com

《中国癌症杂志》编辑部