DOI:10.16016/j.2097-0927.202404029

T2-FLAIR 信号抑制率对较低级别胶质瘤 1p/19q 分子特征的预测价值

王瀚苇[1],曾琳岚[1],赵咪咪[1],李 轩[1],冉启胜[1],田 静[1],孙 洁[1],陈立朝[2],王舒楠[1] 400042 重庆,陆军特色医学中心:放射科,重庆市影像医学与核医学临床研究中心[1],神经外科[2]

[**摘要**] **目的** 探讨 T2-液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery,FLAIR)信号抑制率对较低级别胶质瘤(lower-grade gliomas,LGG)患者 1 号染色体短臂和 19 号染色体长臂(1p/19q)分子特征的预测价值,基于磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)肿瘤影像特征以及 T2-FLAIR 信号抑制率建立预测模型并验证效能。**方法** 回顾性分析陆军特色医学中心 2017-2021 年术后病理证实为 WHO 2~3 级的幕上 LGG 患者临床以及影像资料。根据术后分子病理检测结果将患者分为 1p/19q 联合缺失(1p/19q-codeleted,1p/19q-Codel)组与 1p/19q 未联合缺失(1p/19q-noncodeleted,1p/19q-Noncodel)组。由 2 名神经影像医师分别在盲法情况下评价 MRI 肿瘤影像特征,并采用热点法在肿瘤区以及对侧正常半卵圆中心分别放置 5 个圆形感兴趣区域,计算 T2-FLAIR 信号抑制率。分析 2 组患者临床、MRI 肿瘤影像特征及 T2-FLAIR 信号抑制率的差异。利用单因素及多因素 Logistic 回归分析筛选独立预测因素,建立预测模型并绘制列线图,采用受试者操作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线、校准图以及 Hosmer-Lemeshow 检验评估模型效能,并通过 Bootstrap 法进行内部验证。**结果** 共纳入 146 例幕上 LGG 患者,其中 1p/19q-Codel 组 68 例,1p/19q-Noncodel 组 78 例。1p/19q-Noncodel 组 T2-FLAIR 信号抑制率为 0.43(0.28,0.62),高于 1p/19q-Codel 组[0.29(0.24,0.35),$P<0.001$]。多因素 Logistic 回归分析显示,T2-FLAIR 信号抑制率>0.374($P<0.001$)、皮质浸润($P=0.001$)、钙化($P=0.004$)为预测 1p/19q 状态的独立因素。其中,T2-FLAIR 信号抑制率 >0.374 预测 1p/19q-Noncodel 的 AUC 值为 0.720,敏感性为 60.26%,特异性为 83.82%。DeLong 检验结果表明,T2-FLAIR 信号抑制率 >0.374 在预测 1p/19q 分子分型的效能比 T2-FLAIR 错配征好,差异具有统计学意义($P<0.001$)。ROC 曲线分析显示,T2-FLAIR 信号抑制率>0.374 联合皮质浸润和钙化建立的预测模型效能良好,AUC 值为 0.808,经 Bootstrap 法进行内部验证的 AUC 值为 0.807。同时,该模型的校准度以及拟合度均良好。**结论** T2-FLAIR 信号抑制率能够作为术前预测 1p/19q-Noncodel 型 LGG 的定量影像标志物。T2-FLAIR 信号抑制率 >0.374 联合皮质浸润、钙化建立的预测模型可有效预测 1p/19q 分子特征。

[**关键词**] 磁共振成像;T2-FLAIR 错配征;较低级别胶质瘤;1p/19q;预测
[**中图法分类号**] R195.4; R445.2; R730.264 [**文献标志码**] A

Predictive value of T2-FLAIR signal suppression rate for 1p/19q molecular features in lower-grade gliomas

WANG Hanwei[1], ZENG Linlan[1], ZHAO Mimi[1], LI Xuan[1], RAN Qisheng[1], TIAN Jing[1], SUN Jie[1], CHEN Lizhao[2], WANG Shunan[1] [1]Department of Radiology, Chongqing Clinical Research Centre of Imaging and Nuclear Medicine, [2]Department of Neurosurgery, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the predictive value of T2-fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) signal suppression rate for the short arm of chromosome 1 and long arm of chromosome 19 (1p/19q)

[**基金项目**] 重庆市科卫联合医学科研项目(2023MSXM009);重庆市影像医学与核医学临床研究中心科技计划项目(CSTC2015YFPT-gcjsyjzx0175)
[**通信作者**] 王舒楠,E-mail:wangshunan@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

molecular features in lower-grade gliomas (LGG), and to construct and verify the predictive model based on magnetic resonance imaging (MRI) tumor features and T2-FLAIR signal suppression rate. **Methods** Clincal and imaging data of the patients with pathologically confirmed supratentorial LGG (WHO grade 2~3) in our medical center from 2017 to 2021 were collected and retrospectively analyzed. According to the results of postoperative molecular pathology, they were divided into 1p/19q-codeleted (1p/19q-Codel) and 1p/19q-noncodeleted (1p/19q-Noncodel) groups. MRI tumor features were blindly assessed by 2 neuroradiologists. Five circular regions of interest were respectively delineated in the tumor area and the normal-appearing white matter in contralateral semioval center using the hot-spot method in order to calculate the T2-FLAIR signal suppression rate. The differences of clinical features, MRI tumor features and T2-FLAIR signal suppression rate were analyzed between the 2 groups. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to screen independent predictors and constructa predictive model and nomogram. Receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve and Hosmer-Lemeshow test were applied to assess the model performance, and the model was internally validated by bootstrap method. **Results** A total of 146 supratentorial LGG patients were enrolled, including 68 being assigned into the 1p/19q-Codel group and 78 into the 1p/19q-Noncodel group. The T2-FLAIR signal suppression rate was 0.43 (0.28, 0.62) in the 1p/19q-Noncodel group, which was significantly higher than that in the 1p/19q-Codel group [0.29 (0.24, 0.35), $P<0.001$]. Multivariate logistic regression analysis showed that T2-FLAIR signal suppression rate >0.374 ($P<0.001$), cortex infiltration ($P=0.001$) and calcification ($P=0.004$) were independent predictors for 1p/19q status. The AUC value of T2-FLAIR signal suppression rate >0.374 in predicting 1p/19q-Noncodel was 0.720, the sensitivity was 60.26% and the specificity was 83.82%. DeLong test indicated that T2-FLAIR signal suppression rate >0.374 was more effective than T2-FLAIR mismatch sign in predicting 1p/19q molecular features ($P<0.001$). ROC curve analysis suggested that the predictive model established by T2-FLAIR signal suppression rate >0.374 combined with cortex infiltration and calcification had good performance, with an AUC value of 0.808, and the AUC value verified internally by bootstrap method was 0.807. At the same time, the calibration and goodness of fit of the model were good. **Conclusion** T2-FLAIR signal suppression rate can be used as a quantitative imaging marker to predict 1p/19q-Noncodel LGG. The predictive model with T2-FLAIR signal suppression rate >0.374 combined with cortex infiltration and calcification can effectively predict 1p/19q molecular features.

[**Key words**] magnetic resonance imaging; T2-FLAIR mismatch sign; lower-grade gliomas; 1p/19q; prediction

Supported by the Joint Medical Research Project of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2023MSXM009) and the Project of Science and Technology Plan of Chongqing Clinical Research Centre of Imaging and Nuclear Medicine (CSTC2015YFPT-gcjsyjzx0175).
Corresponding author: WANG Shunan, E-mail: wangshunan@tmmu.edu.cn

弥漫性胶质瘤是成人颅内最常见的原发性肿瘤。2021年WHO中枢神经系统肿瘤分类将成人弥漫性胶质瘤分为2~4级,其中WHO 2~3级弥漫性胶质瘤又被癌症基因图谱数据库定义为较低级别胶质瘤(lower-grade gliomas, LGG)[1]。目前,1号染色体短臂和19号染色体长臂(1p/19q)在LGG临床分子病理诊断中广泛应用,并作为指导治疗和预后评估的重要依据[2-3]。因此,早期明确胶质瘤1p/19q分子特征有益于患者治疗方案的制订以及预后评估。如何利用影像学手段准确预测胶质瘤的分子特征是近年来研究的热点。

既往研究报道术前磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)肿瘤影像特征有助于预测1p/19q分子特征[4-6]。其中,T2-液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列错配征作为一种新兴的影像学征象,被证明在预测异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变伴1p/19q未联合缺失型LGG中具有高度特异性[7]。T2-FLAIR错配征主要表现为胶质瘤组织存在T2WI高信号区域,该区域大部分信号能被FLAIR序列有效抑制。尽管该征象特异性较好,但其敏感性相对较低,且存在假阳性情况[8-11]。此外,T2-FLAIR错配征是一种视觉差异,缺乏定量分析手段进行评估,且肿瘤实质在FLAIR序列上信号抑制率达到多少时能够有效预测1p/19q分子特征尚不清楚。

本研究拟通过回顾性分析本中心幕上 LGG 患者的临床及影像数据,探讨 T2-FLAIR 信号抑制率预测 1p/19q 分子特征的价值,同时基于 MRI 肿瘤影像特征以及 T2-FLAIR 信号抑制率建立预测模型,为术前预测 LGG 患者 1p/19q 分子状态提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究遵守《赫尔辛基宣言》,经中国人民解放军陆军特色医学中心伦理委员会批准(批准号:2023 第 56 号),免除受试者书面知情同意书。本研究纳入陆军特色医学中心 2017-2021 年术后病理证实的幕上 LGG 患者,回顾性分析患者的临床以及影像资料。

纳入标准:①根据 2021 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准,术后病理学首次确诊为 WHO 2~3 级的幕上 LGG 患者;②术前及 MRI 检查前无化疗或放疗等治疗史;③在术前 1 周内行颅脑 MRI 扫描,扫描序列包括常规平扫、增强和磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI);④年龄>18 岁。排除标准:①肿瘤出血明显;②1p/19q 检测结果缺乏;③MRI 图像质量差影响评估的。

根据术后荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测结果将患者分为 2 组:1p/19q 联合缺失(1p/19q-codeleted, 1p/19q-Codel)组与 1p/19q 未联合缺失(1p/19q-noncodeleted, 1p/19q-Noncodel)组。

1.2 MRI 图像采集

患者均采用 Siemens Verio 3.0T 超导型磁共振扫描仪和 8 通道头颅线圈。MRI 扫描序列包括快速小角度激发 T1 加权(fast low angle shot T1-weighted, FLASH-T1WI)序列、快速自旋回波 T2 加权(turbo spin echo T2-weighted, TSE-T2WI)序列、FLAIR 序列、增强 T1 加权成像(contrast enhanced T1 weighted imaging, CE-T1WI)以及 SWI。CE-T1WI 使用对比剂钆喷替酸葡甲胺,经静脉滴注,剂量为 0.2 mL/kg,流速为 3 mL/s。各序列具体扫描参数见表 1。

1.3 1p/19q 分子状态检测

术后病理标本进行常规固定、脱水、透明、浸蜡以及包埋处理,1p/19q 分子状态采用 FISH 探针检测。荧光探针分别标记 1p36(红色)、19q13(红色)、1q25(绿色)、19p13(绿色),采用 Imstar 软件分析 100 个合格细胞内红色与绿色信号数。若红色信号数等于绿色为阴性细胞,即该细胞未发生 1p/19q 缺失;红色信号数少于绿色为阳性细胞,即该细胞发生 1p/19q 缺失;若缺失细胞占总细胞比例超过 30%则认为 1p36 缺失阳性或 19q13 缺失阳性。

1.4 MRI 肿瘤影像特征分析

原始图像导入 Siemens SyngoMMVVP(版本号 VE36A)工作站,由 2 名神经影像医师在盲法情况下独立进行 MRI 肿瘤影像特征分析,若 2 名医师独立判断 MRI 影像特征出现分歧时,由协商后达成一致。

MRI 肿瘤影像特征包括 T2-FLAIR 错配征、中线偏移、室管膜下区(subventricular zone, SVZ)受侵、皮质浸润、肿瘤边缘、钙化、囊变或坏死、瘤周水肿以及肿瘤强化表现。T2-FLAIR 错配征定义为胶质瘤组织存在特定的 T2WI 高信号区域(非囊变或坏死区),该区域大部分信号能被 FLAIR 序列有效抑制,周边存在或不存在高信号环。中线偏移即肿瘤占位性效应导致脑组织向对侧偏移,脑中线未居中。SVZ 受侵定义为肿瘤与侧脑室边缘接触。皮质浸润定义为肿瘤累及大脑皮质。肿瘤边缘以 T2WI 以及 FLAIR 上肿瘤边缘清楚与模糊区分。钙化由 SWI 序列确定,在 SWI 幅度图上呈低信号,相位图上信号与脑静脉信号相反。囊变或坏死表现为 T2WI 水样高信号和 T1WI 低信号,并且增强扫描无强化的区域。瘤周水肿为在 T2WI 及 FLAIR 上肿瘤周围的高信号,增强扫描无强化。肿瘤强化定义为注射对比剂后,肿瘤在 CE-T1WI 中相比 T1WI 平扫图像表现为高信号。

1.5 T2-FLAIR 信号抑制率定量分析

T2-FLAIR 信号抑制率采用热点法进行定量分析,首先,由 2 名神经影像医师双盲阅片,观察确定肿瘤最大层面,当存在异议时进行讨论达成一致。随后,73 例患者的影像资料由工作经验 5 年的神经影像医师 A 与工作经验 4 年的神经影像医师 B 分别在肿瘤最大层面以及邻近上下层面放置 5 个感兴趣区域(region of interest, ROI),ROI 大小为 15~20 mm^2,ROI 的放置需避免大血管、脑膜、明显的囊变、坏死及水肿

表 1 颅脑 MRI 扫描参数

扫描序列	重复时间/ms	回波时间/ms	反转时间/ ms	层厚/ mm	层间距/ mm	矩阵	视野/mm	翻转角
FLASH-T1WI	250	2.67	-	5	1	320×256	230×230	90°
TSE-T2WI	4 900	100	-	5	1	320×320	230×230	150°
FLAIR	8 000	94	2 370	5	1	256×256	230×230	150°
CE-T1WI	250	2.67	-	5	1	320×256	230×230	90°
SWI	27	20	-	1.5	0.3	256×243	230×230	15°

区域,获取 T2WI 与 FLAIR 序列中肿瘤区域 T2WI、FLAIR 信号值。同时在 T2WI、FLAIR 序列的半卵圆中心层面,放置 5 个大小为 15~20 mm^2 的 ROI 于肿瘤对侧正常的半卵圆中心,获取对侧正常半卵圆中心的 T2WI、FLAIR 信号值。不同医师对同一患者测得结果的平均值采用组间相关系数(intraclass correlation coefficients, ICC)评估观察者间一致性。2 周后,医师 A 再次对 73 例患者的影像资料重复上述测量过程,同一医师前后对同一患者测得结果的平均值采用 ICC 分析观察者自身可重复性。最后,由医师 A 测量剩下 73 例患者的影像资料。医师 A 第 1 次放置在每个序列及区域的 5 个 ROI 测量平均值作为最终结果值。常规序列(T2WI、FLAIR)肿瘤区域信号值与对侧正常半卵圆中心信号值的比值为相对信号值(ΔT2、ΔFLAIR)。采用公式计算 T2-FLAIR 信号抑制率。

$$\text{T2-FLAIR 信号抑制率}=\frac{\Delta T2-\Delta FLAIR}{\Delta T2}$$

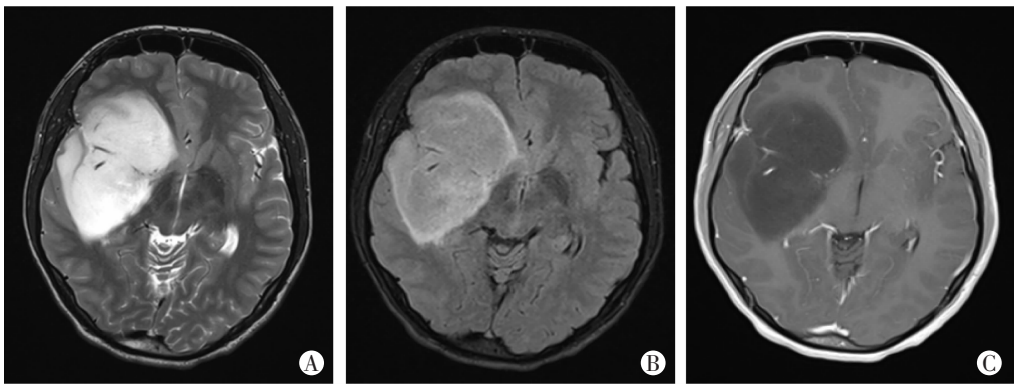
1.6 统计学分析

采用 SPSS 26.0 以及 R 语言 4.2.1 软件进行统计学分析。连续性变量首先采用正态检验以及方差齐性检验。符合正态分布及方差齐性的连续性变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;不符合正态分布及方差齐性的连续性变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以例数(%)表示,组间比较采用卡方检验。2 名医师对 MRI 肿瘤影像特征分析的一致性采用 Kappa 检验。Kappa 值在 0.75~1.00 之间表示一致性较高。不同医师与同一医师前后 2 次放置 ROI 测量结果的平均值采用 ICC 分别评估观察者间与观察者内一致性与可重复性,> 0.75 表示一致性较好。利用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,通过计算 Youden 指数最大值确定 T2-FLAIR 信号抑制率对 1p/19q-Noncodel 预测的最佳截断值,并将其转换为二分类变量。采用单因素 Logistic 回归分析与 1p/19q-Noncodel 型 LGG 相关的因素,随后将筛选的具有统计学意义的变量($P<0.05$)纳入多因素 Logistic 回归筛选预测 1p/19q-Noncodel 的独立因素,并记录各独立预测因素的比值比(odds ratio, OR)、95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI)和 P 值。DeLong 检验用于评估各因素及模型间 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)的差异。最后,建立最佳预测模型并绘制列线图,计算 AUC 值评估模型的效能。采用 Bootstrap 验证法有放回地对原始数据集内进行 1000 次重抽样进行内部验证,计算校正后的 AUC 值。绘制校准图评估模型校准度,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验对模型的拟合度进行评估。采用双侧检验,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

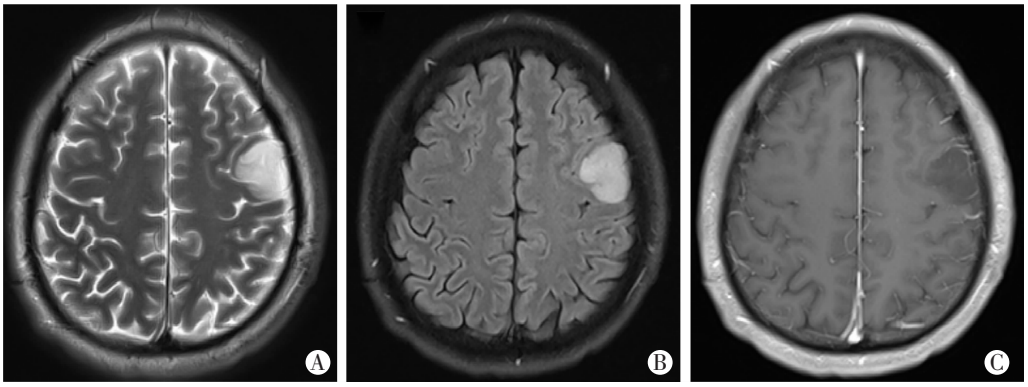
2.1 LGG 患者临床资料

本研究共纳入 146 例幕上 LGG 患者,男性 92 例,女性 54 例,年龄 19~81(46.49±14.19)岁,根据术后分子病理结果将 146 例患者分为 68 例 1p/19q-Codel 组与 78 例 1p/19q-Noncodel 组。2 例 1p/19q-Codel 型与 1p/19q-Noncodel 型 LGG 患者的 MRI 表现分别见图 1、2。1p/19q-Codel 组与 1p/19q-Noncodel 组之间患者的性别、年龄以及 WHO 分级之间均差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。



A~C:右侧颞叶 1p/19q-Noncodel 型 LGG 患者(男,23 岁,弥漫性星形细胞瘤,WHO 2 级,T2-FLAIR 错配征阳性)MRI 表现;A:轴位 T2WI 病变呈高信号,边界清晰,周围未见明显水肿;B:轴位 FLAIR 病变呈稍低信号,边缘可见高信号环;C:轴位 T1 增强 病变未见明显强化

图 1 1p/19q-Noncodel 型 LGG 患者 MRI 表现



A~C:左侧额叶 1p/19q-Codel 型 LGG 患者(男,27 岁,少突胶质细胞瘤,WHO 2 级,T2-FLAIR 错配征阴性)MRI 表现;A:轴位 T2WI 病变瘤体呈高信号,边界清楚,周围未见明显水肿;B:轴位 FLAIR 病变呈高信号;C:轴位 T1 增强 病变未见明显强化

图 2 1p/19q-Codel 型 LGG 患者 MRI 表现

表 2 2 组患者一般临床资料比较 [$\bar{x}\pm s$,例(%)]

临床资料	1p/19q-Codel (n=68)	1p/19q-Noncodel (n=78)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	48.57±13.13	44.68±14.89	1.665	0.098
性别			0.546	0.460
女	23(33.8)	31(39.7)		
男	45(66.2)	47(60.3)		
WHO 分级			0.008	0.931
2 级	37(54.4)	43(55.1)		
3 级	31(45.6)	35(44.9)		

2.2 2 组患者 MRI 肿瘤影像特征及定量参数比较

结果显示,1p/19q-Noncodel 组 T2-FLAIR 错配征发生率为 38.5%,高于 1p/19q-Codel 组(P=0.003)。1p/19q-Codel 组皮质浸润以及钙化的发生率(分别为 77.9%、38.2%)高于 1p/19q-Noncodel 组(P 均<0.05);其他 MRI 肿瘤影像征象在 2 组间差异均无统计学意义(P 均>0.05,表 3)。2 名医师对 MRI 肿瘤影像特征独立评估显示,所提取的影像特征具有较高的观察者间一致性,Kappa 值为 0.812~0.957(P<0.001)。同时,1p/19q-Noncodel 组 T2-FLAIR 信号抑制率为 0.43(0.28, 0.62),高于 1p/19q-Codel 组(P<0.001)。不同医师测量同一患者肿瘤区域与对侧正常半卵圆中心 T2WI、FLAIR 信号值的观察者间 ICC 值分别为 0.982、0.881、0.962、0.970,具有较好的一致性(P<0.001)。同一医师前后 2 次测量同一患者肿瘤区域与对侧正常的半卵圆中心 T2WI、FLAIR 信号值的观察者内 ICC 值分别为 0.996、0.963、0.973、0.959,具有较好的可重复性(P<0.001)。

表 3 2 组患者 MRI 肿瘤影像特征比较 [例(%),$M(P_{25}, P_{75})$]

MRI 肿瘤影像特征	1p/19q-Codel 组 (n=68)	1p/19q-Noncodel 组 (n=78)	χ^2/Z 值	P 值
T2-FLAIR 错配征			8.933	0.003
无	57(83.8)	48(61.5)		
有	11(16.2)	30(38.5)		
肿瘤位置			3.432	0.064
额叶	46(67.6)	41(52.6)		
非额叶	22(32.4)	37(47.4)		
中线偏移			0.928	0.335
否	41(60.3)	53(67.9)		
是	27(39.7)	25(32.1)		
SVZ 受侵			0.366	0.545
否	40(58.8)	42(53.8)		
是	28(41.2)	36(46.2)		
皮质浸润			6.750	0.009
否	15(22.1)	33(42.3)		
是	53(77.9)	45(57.7)		
肿瘤边缘			0.118	0.731
清楚	42(61.8)	46(59.0)		
模糊	26(38.2)	32(41.0)		
钙化			12.631	0.000
无	42(61.8)	68(87.2)		
有	26(38.2)	10(12.8)		
囊变或坏死			2.294	0.130
无	23(33.8)	36(46.2)		
有	45(66.2)	42(53.8)		
瘤周水肿			0.413	0.521
无	16(23.5)	22(28.2)		
有	52(76.5)	56(71.8)		
肿瘤强化			0.225	0.635
无	27(39.7)	34(43.6)		
有	41(60.3)	44(56.4)		
T2-FLAIR 信号抑制率	0.29 (0.24, 0.35)	0.43 (0.28, 0.62)	−4.763	<0.001

2.3 患者 1p/19q 分子特征预测模型建立及效能分析

利用 ROC 曲线,通过计算 Youden 指数最大值确定 T2-FLAIR 信号抑制率对 1p/19q-Noncodel 预测的最佳截断值,结果显示 T2-FLAIR 信号抑制率 Youden 指数最大值为 0.44 时,最佳截断值为 0.374。在单因素 Logistic 分析中,T2-FLAIR 错配征、皮质浸润、钙化以及 T2-FLAIR 信号抑制率 >0.374 与 1p/19q 分子特征相关。利用多因素 Logistic 回归分析分别建立模型 1(联合 T2-FLAIR 错配征、皮质浸润、钙化)以及模型 2(联合皮质浸润、钙化以及 T2-FLAIR 信号抑制率 >0.374)。结果显示,在模型 1 中 T2-FLAIR 错配征、皮质浸润、钙化为预测 1p/19q 分子特征的独立因素(表 4)。在模型 2 中皮质浸润、钙化以及 T2-FLAIR 信号抑制率 >0.374 为预测 1p/19q 分子特征的独立因素(表 4)。

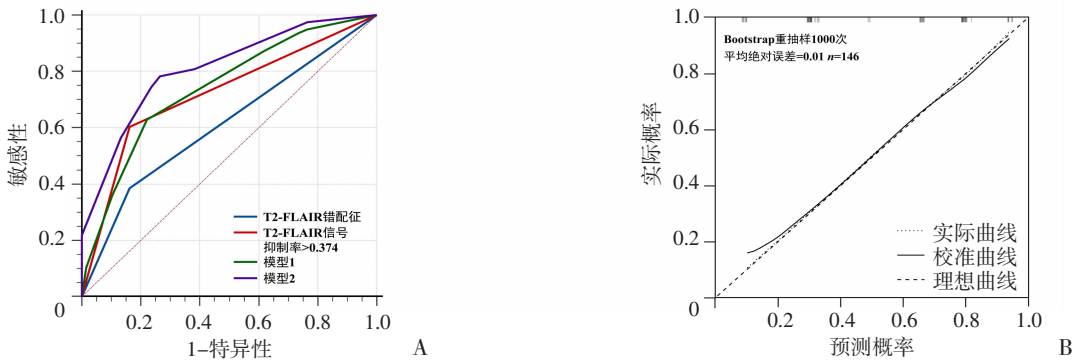
ROC 曲线分析显示(表 5 及图 3A),T2-FLAIR 信号抑制率 >0.374 诊断 1p/19q-Noncodel 的 AUC 值、敏感性、特异性分别为 0.720、60.26%、83.82%。DeLong 检验结果表明,T2-FLAIR 信号抑制率 >0.374 比 T2-FLAIR 错配征预测 1p/19q 分子分型的效能好,差异具有统计学意义(P<0.001)。此外,模型 2 在预测 1p/19q 分子分型中效能优于模型 1,差异具有统计学意义(P=0.039)。利用最佳预测模型 2 绘制列线图(图 4)。ROC 曲线分析显示,模型 2 预测 1p/19q-Noncodel 的 AUC 值为 0.808(95%*CI*:0.735,0.868),利用 Bootstrap 验证法进行内部验证得到的 AUC 值为 0.807(95%*CI*:0.805,0.809),模型的区分度良好。校准图(图 3B)显示模型校准度良好,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验表明模型具有良好的拟合度(P=0.682)。

表 4 多因素 Logistic 回归分析较低级别胶质瘤 1p/19q-Noncodel 相关因素

变量	模型 1			模型 2		
	OR	95%*CI*	*P* 值	*OR*	95%*CI*	*P* 值
T2-FLAIR 错配征	3.275	1.378~7.784	0.007			
皮质浸润	0.263	0.116~0.599	0.001	0.221	0.091~0.538	0.001
钙化	0.258	0.106~0.629	0.003	0.247	0.094~0.646	0.004
T2-FLAIR 信号抑制率 >0.374				9.058	3.796~21.617	<0.001
常量	2.887	-	0.005	1.994	-	0.079

表 5 各参数及模型对不同 1p/19q 分子特征的预测效能

参数/模型	AUC 值(95%*CI*)	准确率(%)	敏感性(%)	特异性(%)	阳性似然比	阴性似然比	PPV(%)	NPV(%)
T2-FLAIR 错配征	0.611(0.527~0.691)	59.59	38.46	83.82	2.38	0.73	73.17	54.29
T2-FLAIR 信号抑制率 >0.374	0.720(0.640~0.791)	71.23	60.26	83.82	3.73	0.47	81.03	64.77
模型 1	0.740(0.661~0.809)	69.86	62.82	77.94	2.85	0.48	76.56	64.63
模型 2	0.808(0.735~0.868)	76.03	78.21	73.53	2.95	0.30	77.22	74.63



A:各参数及模型预测 1p/19q-Noncodel 的 ROC 曲线;B:校准图

图 3 预测模型的效能评估

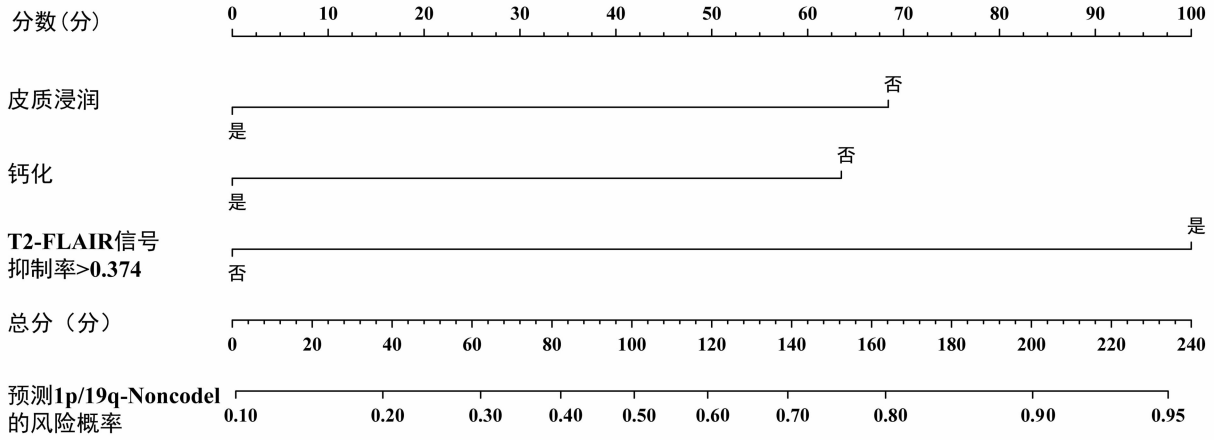


图 4 预测 1p/19q-Noncodel 分子状态的列线图

3 讨论

1p/19q 分子特征是指导 LGG 化疗方案制定以及预后评估的指标,因此术前无创性预测 1p/19q 分子特征具有重要的临床意义。本研究探讨定量参数 T2-FLAIR 信号抑制率在预测 LGG 患者 1p/19q 分子特征的价值,并基于 MRI 肿瘤影像特征及 T2-FLAIR 信号抑制率建立预测模型,评估模型效能。研究结果表明,T2-FLAIR 信号抑制率能够作为术前预测 1p/19q-Noncodel 型 LGG 的特异性影像学标志物,T2-FLAIR 信号抑制率 >0.374 联合皮质浸润、钙化建立的预测模型效能较好。

T2-FLAIR 错配征是近年来新定义的一种影像学征象,该征象在预测 LGG 分子分型中具有较高的特异性,但却存在敏感性较低的缺点[7-8,12-14]。同时,T2-FLAIR 错配征为视觉评估征象,容易受到观察者经验以及 FLAIR 序列扫描参数的影响导致错判[15]。与视觉评估相比,定量分析能够得到准确的参数值,同时对该征象的分析更加稳定。LEE 等[9]利用热点法定量分析了胶质瘤实质在 T2WI 与 FLAIR 序列上信号错配程度,结果表明 T2-FLAIR 错配程度能够区分不同亚型 LGG。该研究证实了 T2-FLAIR 错配征定量参数在区分 LGG 分子分型的可行性,但定量参数的最佳阈值以及诊断效能尚未明确。本研究对 T2-FLAIR 错配征进行了定量评估,分析了 T2-FLAIR 信号抑制率并明确了 T2-FLAIR 信号抑制率预测 1p/19q-Noncodel 的最佳阈值。研究结果表明 T2-FLAIR 信号抑制率能够作为预测 1p/19q 分子特征的定量影像参数,当 T2-FLAIR 信号抑制率大于 0.374 时预测 1p/19q-Noncodel 的效能最佳(AUC 值为 0.720),敏感性达到 60.26%、特异性为 83.82%。此外,T2-FLAIR 信号抑制率>0.374 预测 1p/19q 分子特征的效能及敏感性均优于 T2-FLAIR 错配征。

除 T2-FLAIR 错配征之外,MRI 肿瘤影像特征在评估胶质瘤分子分型方面具有临床应用价值[16-18]。NAEEM 等[19]对 73 例 LGG 患者的 MRI 图像进行回顾性分析发现,与 1p/19q-Noncodel 型 LGG 相比,1p/19q-Codel 型 LGG 肿瘤边界不清晰、轮廓不规则。YAMAUCHI 等[20]认为 1p/19q-Codel 型 LGG 比 1p/19q-Noncodel 型更倾向于表现为位于额叶、信号不均匀的肿瘤,并且可见钙化以及皮质浸润。本研究评估了 146 例 1p/19q-Codel 与 1p/19q-Noncodel 型 LGG 患者 MRI 肿瘤影像特征,发现不同 1p/19q 分子特征的 LGG 间 T2-FLAIR 错配征、皮质浸润、钙化以及 T2-FLAIR 信号抑制率存在差异。多因素 Logistic 回归分析结果显示,T2-FLAIR 错配征以及 T2-FLAIR 信号抑制率>0.374 为预测 1p/19q-Noncodel 的危险因素,而皮质浸润以及钙化为预测 1p/19q-Noncodel 的保护因素,这与既往报道[14, 20-22]一致。此外,不少研究通过联合多模态 MRI、影像组学特征以及 11C-蛋氨酸显像[23-27]提高了 T2-FLAIR 错配征的预测效能,但这些手段并非常规应用于临床一线诊疗工作中,并且影像组学分析流程繁杂难以快速明确诊断。因此,本研究利用定量分析的 T2-FLAIR 信号抑制率联合 MRI 肿瘤影像特征建立预测模型,ROC 曲线分析显示 T2-FLAIR 信号抑制率>0.374 联合皮质浸润、钙化预测 1p/19q-Noncodel 的效能良好(AUC 值为 0.808),同时采用 Bootstrap 验证法内部验证表明模型区分度良好(AUC 值为 0.807)。最后,DeLong 检验结果表明,T2-FLAIR 信号抑制率>0.374 联合皮质浸润、钙化建立的预测模

型效能优于 T2-FLAIR 错配征联合模型。

本研究也存在一定的不足。首先,本研究为单中心回顾性研究,对预测模型进行了内部验证,尚未进行外部验证。其次,对 T2-FLAIR 信号抑制率采用热点法评估,不可避免存在观察者间差异。在未来的研究中,有必要进行多中心、大样本研究,联合全体素 MRI 定量分析手段进一步提高 T2-FLAIR 信号抑制率预测 1p/19q 分子特征的效能。

综上所述,T2-FLAIR 信号抑制率能够作为术前预测 1p/19q-Noncodel 型 LGG 的定量影像学标志物,提高 T2-FLAIR 错配征的预测效能。利用 T2-FLAIR 信号抑制率 >0.374 联合皮质浸润、钙化建立的预测模型可有效预测 1p/19q 分子特征,为临床治疗方案的选择以及患者预后评估提供科学依据。

参考文献:

[1] Cancer Genome Atlas Research Network, BRAT D J, VERHAAK R G W, *et al*. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2481-2498. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121.

[2] HAN S E, LIU Y, CAI S J, *et al*. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets[J]. Br J Cancer, 2020, 122(11): 1580-1589. DOI: 10.1038/s41416-020-0814-x.

[3] BELL E H, ZHANG P X, FISHER B J, *et al*. Association of MGMT promoter methylation status with survival outcomes in patients with high-risk glioma treated with radiotherapy and temozolomide: an analysis from the NRG oncology/RTOG 0424 trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(10): 1405-1409. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1977.

[4] ZHAO K, SUN G C, WANG Q, *et al*. The diagnostic value of conventional MRI and CT features in the identification of the IDH1-mutant and 1p/19q co-deletion in WHO grade II gliomas[J]. Acad Radiol, 2021, 28(7): e189-e198. DOI: 10.1016/j.acra.2020.03.008.

[5] GARCIA-MORA J, PARKER R L, CECERE T, *et al*. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging biomarker for oligodendrogliomas in dogs[J]. J Vet Intern Med, 2023, 37(4): 1447-1454. DOI: 10.1111/jvim.16749.

[6] LI M X, WANG J C, CHEN X Z, *et al*. The sinuous, wave-like intratumoral-wall sign is a sensitive and specific radiological biomarker for oligodendrogliomas[J]. Eur Radiol, 2023, 33(6): 4440-4452. DOI: 10.1007/s00330-022-09314-0.

[7] PATEL S H, POISSON L M, BRAT D J, *et al*. T2-FLAIR mismatch, an imaging biomarker for IDH and 1p/19q status in lower-grade gliomas: a TCGA/TCIA project[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(20): 6078-6085. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0560.

[8] BROEN M P G, SMITS M, WIJNENGA M M J, *et al*. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(10): 1393-1399. DOI: 10.1093/neuonc/noy048.

[9] LEE M K, PARK J E, JO Y, *et al*. Advanced imaging parameters improve the prediction of diffuse lower-grade gliomas subtype, IDH mutant with no 1p19q codeletion: added value to the T2/FLAIR mismatch sign[J]. Eur Radiol, 2020, 30(2): 844-854. DOI: 10.1007/s00330-019-06395-2.

[10] ONISHI S, AMATYA V J, KOLAKSHYAPATI M, *et al*. T2-FLAIR mismatch sign in dysembryoplasticneuroepithelial tumor[J]. Eur J Radiol, 2020, 126: 108924. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108924.

[11] YAMASAKI F, NISHIBUCHI I, KARAKAWA S, *et al*. T2-FLAIR mismatch sign and response to radiotherapy in diffuse intrinsic pontine glioma[J]. Pediatr Neurosurg, 2021, 56(1): 1-9. DOI: 10.1159/000513360.

[12] CORELL A, FERREYRA VEGA S, HOEFLING N, *et al*. The clinical significance of the T2-FLAIR mismatch sign in grade II and III gliomas: a population-based study[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 450. DOI: 10.1186/s12885-020-06951-w.

[13] KAPSALAKI E Z, BROTIS A G, TSIKRIKA A, *et al*. The role of the T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker of IDH status in a mixed population of low- and high-grade gliomas[J]. Brain Sci, 2020, 10(11): 874. DOI: 10.3390/brainsci10110874.

[14] LASOCKI A, GAILLARD F, GORELIK A, *et al*. MRI features can predict 1p/19q status in intracranial gliomas[J]. Am J Neuroradiol, 2018, 39(4): 687-692. DOI: 10.3174/ajnr.A5572.

[15] KINOSHITA M, ARITA H, TAKAHASHI M, *et al*. Impact of inversion time for FLAIR acquisition on the T2-FLAIR mismatch detectability for *IDH*-mutant, non-CODEL astrocytomas[J]. Front Oncol, 2020, 10: 596448. DOI: 10.3389/fonc.2020.596448.

[16] DU N F, ZHOU X T, MAO R L, *et al*. Preoperative and noninvasive prediction of gliomas histopathological grades and IDH molecular types using multiple MRI characteristics[J]. Front Oncol, 2022, 12: 873839. DOI: 10.3389/fonc.2022.873839.

[17] YANG H Q, ZHU Z Y, LONG C, *et al*. Quantitative and qualitative parameters of DCE-MRI predict CDKN2A/B homozygous deletion in gliomas[J]. Acad Radiol, 2024: S1076-S6332(24)00087-4. DOI: 10.1016/j.acra.2024.

02.017.

[18] LI M X, REN X H, CHEN X Z, *et al*. Combining hyperintense FLAIR rim and radiological features in identifying IDH mutant 1p/19q non-codeleted lower-grade glioma[J]. Eur Radiol, 2022, 32(6): 3869-3879. DOI: 10.1007/s00330-021-08500-w.

[19] NAEEM A, AZIZ N, NASIR M, *et al*. Accuracy of MRI in detecting 1p/19q co-deletion status of gliomas: a single-center retrospective study[J]. Cureus, 2024, 16(1): e51863. DOI: 10.7759/cureus.51863.

[20] YAMAUCHI T, OHNO M, MATSUSHITA Y, *et al*. Radiological characteristics based on isocitrate dehydrogenase mutations and 1p/19q codeletion in grade II and III gliomas[J]. Brain Tumor Pathol, 2018, 35(3): 148-158. DOI: 10.1007/s10014-018-0321-4.

[21] LASOCKI A, BUCKLAND M E, DRUMMOND K J, *et al*. Conventional MRI features can predict the molecular subtype of adult grade 2-3 intracranial diffuse gliomas[J]. Neuroradiology, 2022, 64(12): 2295-2305. DOI: 10.1007/s00234-022-02975-0.

[22] ZHU Q H, JIANG H H, CUI Y, *et al*. Intratumoral calcification: not only a diagnostic but also a prognostic indicator in oligodendrogliomas[J]. Eur Radiol, 2023. [Online ahead of print]. DOI: 10.1007/s00330-023-10405-9.

[23] SUN C, FAN L Y, WANG W Q, *et al*. Radiomics and qualitative features from multiparametric MRI predict molecular subtypes in patients with lower-grade glioma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 756828. DOI: 10.3389/fonc.2021.756828.

[24] KIHIRA S, DERAKHSHANI A, LEUNG M, *et al*. Multiparametric radiomic model to predict 1p/19q co-deletion in patients with IDH-1 mutant glioma: added value to the T2-FLAIR mismatch sign[J]. Cancers, 2023, 15(4): 1037. DOI: 10.3390/cancers15041037.

[25] OHMURA K, KUMAGAI N, KUMAGAI M, *et al*. Combining methionine-PET and MRI fluid-attenuated inversion-recovery mismatch to determine glioma molecular subtype[J]. J Neuroimaging, 2023, 33(4): 652-660. DOI: 10.1111/jon.13114.

[26] TANG W T, SU C Q, LIN J, *et al*. T2-FLAIR mismatch sign and machine learning-based multiparametric MRI radiomics in predicting IDH mutant 1p/19q non-co-deleted diffuse lower-grade gliomas[J]. Clin Radiol, 2024, 79(5): e750-e758. DOI: 10.1016/j.crad.2024.01.021.

[27] SAWLANI V, JEN J P, PATEL M, *et al*. Multiparametric MRI and T2/FLAIR mismatch complements the World Health Organization 2021 classification for the diagnosis of IDH-mutant 1p/19q non-co-deleted/ATRX-mutant astrocytoma[J]. Clin Radiol, 2024, 79(3): 197-204. DOI: 10.1016/j.crad.2023.11.016.

(**收稿**:2024-04-09;**修回**:2024-05-27)

(编辑 汪勤俭)