

^{11}C -MET PET 显像对术前脑胶质瘤分级判断及对 IDH1 基因突变的预测价值

周维燕 华逢春 肖见飞 李明 朱毓华 华涛 管一暉

复旦大学附属华山医院 PET 中心, 上海 200235

通信作者: 华涛, Email: tao.hua@live.com

【摘要】 目的 探讨蛋氨酸(^{11}C -MET) PET 显像对术前胶质瘤的分级判断及其对异柠檬酸脱氢酶 1(IDH1) 基因突变的预测价值。方法 回顾性分析 2012 年 2 月至 2017 年 11 月间于华山医院 PET 中心行 ^{11}C -MET PET 显像的 118 例术前脑胶质瘤患者(男 70 例,女 48 例;中位年龄 45 岁,范围 10~71 岁;Ⅱ级 65 例、Ⅲ级 34 例、Ⅳ级 19 例),基于病灶对其 ^{11}C -MET 摄取值进行半定量分析,计算最大标准摄取值(SUV_{max})、标准摄取峰值(SUV_{peak})、病灶 SUV_{max} /正常对侧脑皮质平均标准摄取值(TBR)。应用两独立样本 t 检验及单因素方差分析评价 ^{11}C -MET 脑 PET 显像对不同级别胶质瘤间的鉴别效能;并结合 IDH1 免疫组织化学染色结果,应用受试者工作特征(ROC)曲线进一步分析 ^{11}C -MET PET 半定量参数对 IDH1 基因突变状态的预测效能。结果 低级别胶质瘤(LGG;Ⅱ级)与高级别胶质瘤(HGG;Ⅲ和Ⅳ级)组 SUV_{max} (2.458 ± 1.100 和 3.828 ± 1.540 ; $t = 5.624$, $P < 0.01$)、 SUV_{peak} (2.160 ± 0.991 和 3.261 ± 1.319 ; $t = 5.175$, $P < 0.01$)、TBR (2.283 ± 0.942 和 3.434 ± 1.395 ; $t = 5.328$, $P < 0.01$) 差异均有统计学意义;Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ级胶质瘤亚组的 SUV_{max} (2.458 ± 1.100 、 3.591 ± 1.611 和 4.251 ± 1.343 ; $F = 17.67$, $P < 0.01$)、 SUV_{peak} (2.160 ± 0.991 、 3.040 ± 1.335 和 3.656 ± 1.225 ; $F = 15.48$, $P < 0.01$) 和 TBR (2.283 ± 0.942 、 3.010 ± 1.242 和 4.192 ± 1.358 ; $F = 22.73$, $P < 0.01$) 间的差异均有统计学意义, SUV_{max} 、 SUV_{peak} 、TBR 分别在Ⅱ与Ⅲ级胶质瘤间、Ⅱ和Ⅳ级胶质瘤间,TBR 在Ⅲ和Ⅳ级胶质瘤间的差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。单参数分析中, SUV_{max} 预测 IDH1 突变效能最佳[曲线下面积(AUC) = 0.808, $z = 7.193$, $P < 0.01$];多参数分析中, $\text{SUV}_{\text{max}} + \text{SUV}_{\text{peak}}$ 预测效能最佳(AUC = 0.852, $z = 9.115$, $P < 0.01$)。Ⅱ级胶质瘤($n = 55$)中,IDH1 基因突变者($n = 41$)的 TBR 低于 IDH1 基因野生型者($n = 14$; 2.152 ± 0.759 与 2.793 ± 1.208 ; $t = 2.326$, $P = 0.02$),而含少突成分的胶质瘤患者($n = 26$)的 TBR 高于单纯 IDH1 突变者($n = 18$; 2.383 ± 0.825 与 1.854 ± 0.478 ; $t = 2.447$, $P = 0.02$)。结论 ^{11}C -MET 脑 PET 显像半定量参数(SUV_{max} 、 SUV_{peak} 、TBR)对术前脑胶质瘤有很好的分级判断效能。 SUV_{max} 作为单一参数对 IDH1 基因突变的预测效能最佳, $\text{SUV}_{\text{max}} + \text{SUV}_{\text{peak}}$ 的多参数预测效能最好。胶质瘤中含少突成分会使 ^{11}C -MET 摄取值增高,在一定程度上影响 ^{11}C -MET 对胶质瘤级别的判断效能。

【关键词】 神经胶质瘤;正电子发射断层显像术;甲硫氨酸;基因;突变;异柠檬酸脱氢酶

基金项目: 上海市科学技术委员会科研项目(18411952100, 17411953500, 16411968700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190729-00138

Preoperative ^{11}C -methionine PET imaging in glioma grading efficacy and its predictive value for IDH1 gene mutation status

Zhou Weiyang, Hua Fengchun, Xiao Jianfei, Li Ming, Zhu Yuhua, Hua Tao, Guan Yihui

PET Center of Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China

Corresponding author: Hua Tao, Email: tao.hua@live.com

【Abstract】 Objective To assess the preoperative ^{11}C -methionine (^{11}C -MET) PET imaging in glioma grading efficacy and its predictive value for isocitrate dehydrogenase enzyme 1 (IDH1) gene mutation status. **Methods** A total of 118 glioma cases (70 males, 48 females; median age 45 years, age range: 10–71 years; II grade 65 cases, III grade 34 cases, IV grade 19 cases) received ^{11}C -MET PET imaging in PET Center of Huashan Hospital from February 2012 to November 2017 were retrospectively analyzed. Lesion-based semi-quantitative analysis was conducted on the ^{11}C -MET imaging. Maximum standardized uptake value (SUV_{max}), peak standardized uptake value (SUV_{peak}), tumor-to-background ratio (TBR; SUV_{max} in lesion/mean standardized uptake value (SUV_{mean}) in normal contralateral cortex) were calculated. Independent-sample t test and one-way analysis of variance were applied to assess the differentiating efficacy of ^{11}C -MET PET imaging for different glioma groups. Based on IDH1 immunohistochemical staining results, predic-

tive efficacy of ^{11}C -MET PET diagnostic parameters on IDH1 mutation status in glioma patients was further analyzed with receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Low-grade glioma (LGG; grade II) group showed significant differences from high-grade glioma (HGG; grade III-IV) group in SUV_{max} (2.458 ± 1.100 vs 3.828 ± 1.540 ; $t = 5.624$, $P < 0.01$), SUV_{peak} (2.160 ± 0.991 vs 3.261 ± 1.319 ; $t = 5.175$, $P < 0.01$) and TBR (2.283 ± 0.942 vs 3.434 ± 1.395 ; $t = 5.328$, $P < 0.01$). SUV_{max} (2.458 ± 1.100 , 3.591 ± 1.611 and 4.251 ± 1.343 ; $F = 17.67$, $P < 0.01$), SUV_{peak} (2.160 ± 0.991 , 3.040 ± 1.335 and 3.656 ± 1.225 ; $F = 15.48$, $P < 0.01$) and TBR (2.283 ± 0.942 , 3.010 ± 1.242 and 4.192 ± 1.358 ; $F = 22.73$, $P < 0.01$) were different in grade II, III and IV glioma subgroups. SUV_{max} , SUV_{peak} and TBR all showed significant differences between grade II and grade III gliomas, grade II and grade IV gliomas, and there were also statistical differences between grade III and grade IV glioma with TBR (all $P < 0.01$). SUV_{max} indicated the best single-parameter prediction performance (area under curve (AUC) = 0.808, $z = 7.193$, $P < 0.01$), while the $\text{SUV}_{\text{max}} + \text{SUV}_{\text{peak}}$ showed the best performance (AUC = 0.852, $z = 9.115$, $P < 0.01$). In the subgroup of grade II ($n = 55$), TBR of patients with IDH1 gene mutation ($n = 41$) was lower than that of patients with IDH1 wild-types ($n = 14$; 2.152 ± 0.759 vs 2.793 ± 1.208 ; $t = 2.326$, $P = 0.02$), while TBR of those with oligodendrogenic components ($n = 26$) was higher than that of patients with IDH1 gene mutation only ($n = 18$; 2.383 ± 0.825 vs 1.854 ± 0.478 ; $t = 2.447$, $P = 0.02$). **Conclusions** Preoperative semi-quantitative parameters (SUV_{max} , SUV_{peak} , TBR) of ^{11}C -MET brain PET imaging have satisfactory grading discrimination performance for glioma patients. SUV_{max} is the best predictor for IDH1 mutation as a single parameter, while $\text{SUV}_{\text{max}} + \text{SUV}_{\text{peak}}$ showed the most optimized predictive ability. The oligodendrogenic components in glioma can increase the uptake of ^{11}C -MET, which may affect the effectiveness of ^{11}C -MET in determining glioma grade to some extent.

【Key words】 Glioma; Positron-emission tomography; Methionine; Genes; Mutation; Isocitrate Dehydrogenase

Fund program: Shanghai Municipal Science and Technology Committee Funds (18411952100, 17411953500, 16411968700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190729-00138

神经肿瘤疗效评价 (Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO) 工作组建议在常规 MRI 基础上将氨基酸 PET 显像用于胶质瘤诊断治疗的各个环节^[1]。 ^{11}C -蛋氨酸 (methionine, MET) 作为经典的氨基酸 PET 显像探针, 可以无创性地实现胶质瘤分级、鉴别诊断、肿瘤范围界定、确定脑活组织检查 (简称活检) 部位、放疗计划拟定、预后及疗效评价等^[2-5]。 ^{11}C -MET PET 显像对病灶的显示直观, 图像分析方便, 优于传统的 ^{18}F -脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 显像^[6-7]。

2016 年 WHO 更新了中枢神经系统肿瘤的分类标准, 整合了肿瘤的表型特征和基因型特征, 并根据肿瘤细胞生物学特性的同源性将胶质瘤进行分类^[8]。在最新的胶质瘤分类中, 异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase enzyme, IDH) 基因突变和 1p/19q 共缺失占据重要位置, 两者的不同状态直接影响治疗决策的制定^[9]。在某些类型的胶质瘤中, IDH 基因突变者预后好于 IDH 基因野生型者^[10]。目前, 针对胶质瘤氨基酸摄取特征与 IDH 基因突变状态及是否存在 1p/19q 共缺失间的关系研究较少, 不同的氨基酸显像剂研究结果间也并不一致^[11-16]。因此, 本研究探讨了 ^{11}C -MET PET 脑显像对不同级别胶质瘤的鉴别效能, 并分析了显像诊断参数对胶质瘤患者 IDH1 基因突变状态的预测效能。

资料与方法

1. 入组患者。回顾性分析 2012 年 2 月至 2017 年 11 月间于复旦大学附属华山医院 PET 中心因颅内占位行 ^{11}C -MET PET 显像的所有未经治疗患者, 将经病理证实为胶质瘤者纳入研究, 共计 118 例。

排除标准: (1) 未获得病理结果者; (2) 病理为脱髓鞘病变、炎性反应、其他非胶质肿瘤 (如淋巴瘤等); (3) ^{11}C -MET PET 显像阴性, 即病灶处 ^{11}C -MET 摄取最大值低于正常脑组织本底; (4) 接受过治疗措施 (如手术、放疗) 的胶质瘤复发患者。

其中, 男 70 例, 女 48 例; 中位年龄 45 岁, 范围 10~71 岁; II 级 65 例、III 级 34 例、IV 级 19 例。PET 显像与后续肿瘤切除术或活检手术的时间间隔: II 或 III 级不超过 100 d; IV 级不超过 30 d。

本研究通过复旦大学附属华山医院伦理委员会批准 [批件号: (2008) 临审第 (82) 号]。本研究内容及方法均符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2. ^{11}C -MET PET 显像。 ^{11}C -MET 经模块半自动化合成。 ^{11}C -MET 所需放射性原料为 ^{11}C - CO_2 (德国 Siemens 公司生产的 RDS III 回旋加速器), 前体为高半胱氨酸, 采用美国 GE-Tracerlab-Fxc 全自动 ^{11}C 标记合成模块合成; ^{11}C -MET 放化纯 $> 95\%$, 无菌热源检测合格。

所有患者显像前至少空腹 4 h。注射 370~550 MBq ^{11}C -MET 后 10~15 min 使用德国 Siemens Biograph 64HD PET/CT 仪行头部静态显像。CT 采集参数:电压 120 kV, 电流 160 mA, 层厚 3.0~5.0 mm, 扫描时间 18~30 s; 同一视野内采用三维模式进行 PET 采集, 采集时间 20 min。应用 CT 数据对 PET 图像进行衰减校正, 滤波反投影法重建后, 获得脑横断面、冠状面及矢状面 PET、CT 及 PET/CT 融合图像。

3. 图像分析。所有 PET/CT 图像均在 Siemens 后处理工作站 Syngo.via 由 2 名核医学科医师(1 名高级职称和 1 名中级职称) 经讨论一致后分析完成。在 Syngo.via 工作站对肿瘤进行手动勾画三维立体感兴趣体积, 获得半定量参数: 肿瘤最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{\max}) 及标准摄取峰值 (peak standardized uptake value, SUV_{peak}); 同时选定对侧半球与病灶对应部位的正常脑组织作为参考组织, 勾画直径 1 cm 的感兴趣区, 获得正常脑本底的平均标准摄取值 (mean standardized uptake value, SUV_{mean})。本研究纳入患者 MET 摄取均阳性 (即病灶摄取值高于正常脑本底摄取)。计算 ^{11}C -MET 摄取的肿瘤-本底比值 (tumor-to-background ratio, TBR): $\text{SUV}_{\max}/\text{正常对侧脑皮质 } \text{SUV}_{\text{mean}}$ 。

4. 神经病理学检查结果。所有入组患者均经手术或脑立体定向活检获取组织学标本, 常规行 HE 染色和免疫组织化学分析获取常规病理学诊断。对于有分子病理诊断的患者, 将其分子病理与常规病理相结合, 根据 2016 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准得到新分级标准下的病理诊断。IDH1 基因突变状态根据 IDH1 R132H 抗体免疫组织化学染色结果确定。

5. 统计学处理。采用 Graph Prism 8 及 MedCalc 15.2 软件处理数据。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的定量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示; 定性资料以例数 (百分比) 表示。2 组间的资料比较采用两独立样本 t 检验, 多组间的资料比较采用单因素方差分析及 Tukey 多重比较检验法。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (area under curve, AUC), 评估 ^{11}C -MET PET 图像获得的 SUV_{\max} 、 SUV_{peak} 、TBR 对胶质瘤分级及 IDH1 基因表达状态的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 胶质瘤患者肿瘤分级及基因表达 (表 1)。

118 例患者中, 103 例获得 IDH1 基因表达结果, 15 例无 IDH1 基因表达结果。II 级患者中, 含少突成分者 26 例 (2 例无 IDH1 基因结果, 1 例为 IDH1 基因野生型, 余 23 例为 IDH1 基因突变); III 级患者中, 含少突成分者 3 例 (均为 IDH1 基因突变)。

表 1 不同级别胶质瘤的 IDH1 基因表达情况

| 分级 | 例数 | 无 HDH1 表达结果 | IDH1 基因 | | |
|-------|-----|-------------|---------|-----|-----|
| | | | 野生型 | 突变型 | 合计 |
| II 级 | 65 | 10 | 14 | 41 | 55 |
| III 级 | 34 | 5 | 22 | 7 | 29 |
| IV 级 | 19 | 0 | 19 | 0 | 19 |
| 合计 | 118 | 15 | 55 | 48 | 103 |

注: IDH1 为异柠檬酸脱氢酶 1

2. 不同级别胶质瘤的 ^{11}C -MET 摄取情况。II、III、IV 级胶质瘤的 SUV_{\max} 分别为 2.458 ± 1.100 、 3.591 ± 1.611 和 4.251 ± 1.343 ($F = 17.67$, $P < 0.01$), SUV_{peak} 分别为 2.160 ± 0.991 、 3.040 ± 1.335 和 3.656 ± 1.225 ($F = 15.48$, $P < 0.01$), TBR 分别为 2.283 ± 0.942 、 3.010 ± 1.242 和 4.192 ± 1.358 ($F = 22.73$, $P < 0.01$)。 SUV_{\max} 、 SUV_{peak} 、TBR 在 II 与 III 级胶质瘤、II 和 IV 级胶质瘤间的差异有统计学意义, TBR 在 III 和 IV 级胶质瘤间的差异亦有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。将 III 及 IV 级胶质瘤合并为高级别胶质瘤 (high grade glioma, HGG) 组, II 级胶质瘤归为低级别胶质瘤 (low grade glioma, LGG) 组; 则 HGG 组的 SUV_{\max} 、 SUV_{peak} 、TBR 分别为 3.828 ± 1.540 、 3.261 ± 1.319 和 3.434 ± 1.395 。LGG 与 HGG 组 SUV_{\max} ($t = 5.624$, $P < 0.01$)、 SUV_{peak} ($t = 5.175$, $P < 0.01$) 和 TBR ($t = 5.328$, $P < 0.01$) 差异均有统计学意义。患者典型图像见图 1。

3. IDH1 基因突变状态的预测 (表 2)。由结果可知, SUV_{\max} 、 SUV_{peak} 、TBR 均可鉴别胶质瘤 IDH1 基因突变状况。单参数时, SUV_{\max} 预测 IDH1 基因突变的效能最佳 (AUC = 0.808, $z = 7.193$, $P < 0.01$); SUV_{\max} 界值为 2.91 时, 预测 IDH1 基因突变的准确性为 78.64% (81/103), 阳性预测值及阴性预测值分别为 70.69% (41/58) 和 84.44% (38/45)。多参数时, $\text{SUV}_{\max} + \text{SUV}_{\text{peak}}$ 的预测效能最佳 (AUC = 0.852, $z = 9.115$, $P < 0.01$), 准确性、阳性预测值和阴性预测值分别为 80.58% (83/103)、76.92% (40/52) 和 84.31% (43/51)。

4. II 级胶质瘤 IDH1 基因突变及少突成分对 ^{11}C -MET 显像的影响。在 55 例有 IDH1 基因表达结果的 II 级胶质瘤患者中, 41 例突变者的 TBR 低于 14 例野生型者 (2.152 ± 0.759 与 2.793 ± 1.208 ; $t =$

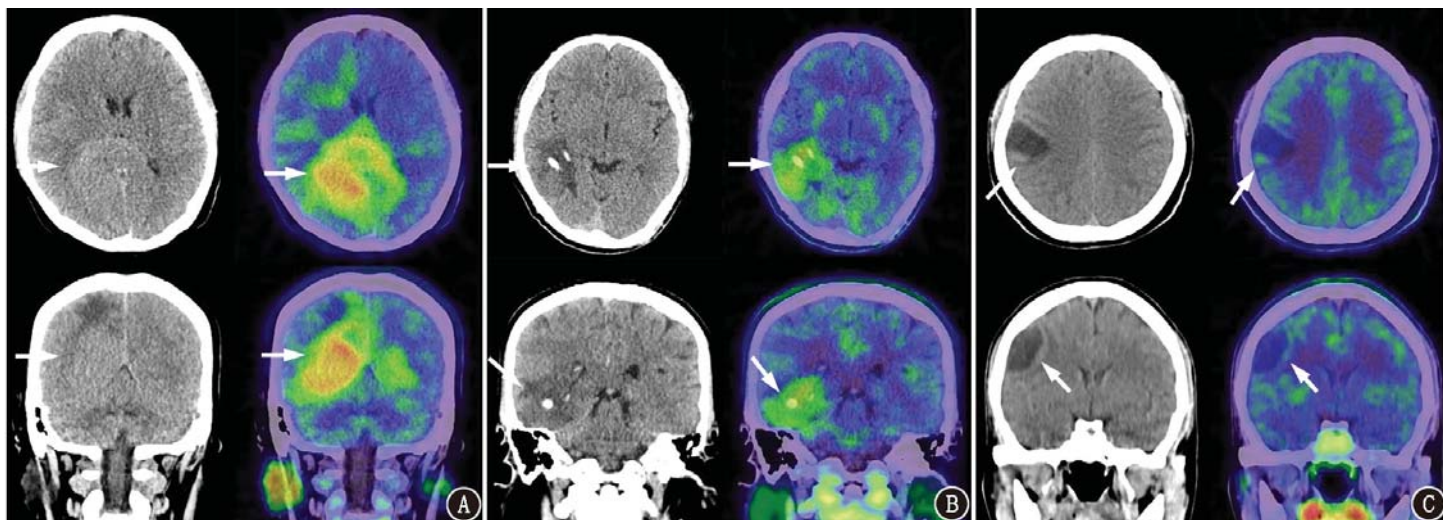


图 1 胶质瘤患者¹¹C-蛋氨酸(MET)PET/CT 显像图(箭头示病灶)。A.胶质母细胞瘤患者(男,30岁),WHO IV级,异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1)表达阴性;显像示颅内巨大占位(主体位于右侧大脑半球及胼胝体),MET 代谢异常增高,最大标准摄取值(SUV_{max})5.55,标准摄取峰值(SUV_{peak})4.92,病灶 SUV_{max}/正常对侧脑皮质平均标准摄取值(TBR)3.43;B.间变性少突胶质细胞瘤患者(男,51岁),WHO III级, IDH1 基因表达阳性;显像示右侧颞叶低密度影伴钙化灶,MET 代谢异常增高,SUV_{max} 2.83,SUV_{peak} 2.44,TBR 2.28;C.星形细胞瘤患者(女, 35岁),WHO II级,无 IDH1 免疫组织化学结果;显像示右侧额叶囊实性占位伴囊壁 MET 代谢轻度增高,SUV_{max} 1.32,SUV_{peak} 1.16,TBR 1.16

表 2 不同参数对 103 例胶质瘤患者 IDH1 基因突变状态的预测结果

| 参数 | AUC(95% CI) | 准确性 | 灵敏度 | 特异性 | 阳性预测值 | 阴性预测值 |
|--|--------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| SUV _{max} | 0.808(0.719~0.879) | 78.64%(81/103) | 85.42%(41/48) | 69.09%(38/55) | 70.69%(41/58) | 84.44%(38/45) |
| SUV _{peak} | 0.783(0.691~0.858) | 71.84%(74/103) | 89.58%(43/48) | 56.36%(31/55) | 64.18%(43/67) | 86.11%(31/36) |
| TBR | 0.740(0.644~0.821) | 73.79%(76/103) | 81.25%(39/48) | 67.27%(37/55) | 68.42%(39/57) | 80.43%(37/46) |
| SUV _{max} +SUV _{peak} | 0.852(0.768~0.914) | 80.58%(83/103) | 83.33%(40/48) | 78.18%(43/55) | 76.92%(40/52) | 84.31%(43/51) |
| SUV _{max} +TBR | 0.805(0.715~0.876) | 75.73%(78/103) | 75.00%(36/48) | 76.36%(42/55) | 73.47%(36/49) | 77.78%(42/54) |
| SUV _{max} +SUV _{peak} +TBR | 0.850(0.766~0.912) | 77.67%(80/103) | 83.33%(40/48) | 72.73%(40/55) | 72.73%(40/55) | 83.33%(40/48) |

注:AUC 为曲线下面积,IDH1 为异柠檬酸脱氢酶 1,SUV_{max} 为最大标准摄取值,SUV_{peak} 为标准摄取峰值,TBR 为病灶 SUV_{max}/正常对侧脑皮质平均标准摄取值

2.326, $P=0.02$)。26 例含少突成分者 MET 摄取的 TBR 高于 18 例单纯 IDH1 基因突变者 (2.383 ± 0.825 与 1.854 ± 0.478 ; $t=2.447$, $P=0.02$)。

讨 论

应用非侵入性神经功能显像对胶质瘤分级和 IDH1 基因突变状态进行预测非常重要。本研究针对¹¹C-MET PET 脑显像对不同级别胶质瘤的鉴别效能及 IDH1 基因突变状态的预测效能进行了探讨,结果显示,半定量参数 SUV_{max}、SUV_{peak} 和 TBR 均可用于鉴别 LGG 与 HGG;SUV_{max}、SUV_{peak} 和 TBR 可区分 II 和 III 级、II 和 IV 级胶质瘤,TBR 还可进一步区分 III 和 IV 级胶质瘤。SUV_{max}、SUV_{peak} 和 TBR 均可鉴别胶质瘤 IDH1 基因突变情况,单参数 SUV_{max} 预测 IDH1 基因突变效能最佳,多参数 SUV_{max}+SUV_{peak} 的预测效能最佳。

¹¹C-MET PET 显像对高低级别胶质瘤具有很好的鉴别作用,研究结果的不同点在于是否可以实现

亚组的进一步鉴别。赵晓斌等^[17]报道,¹¹C-MET PET/CT 参数与脑干胶质瘤级别有关,其诊断 HGG 的准确性为 80.5%,特异性为 91.7%;与传统 MRI 导航相比,结合 MET 显像的多模态导航能指导切除更多的高级别肿瘤组织(91.0%与 36.4%)。Kim 等^[15]的研究发现,TBR 无法进一步区分 III 和 IV 级胶质瘤,这与本研究结果并不一致。究其原因,可能是由于患者中 II、III、IV 级胶质瘤所占比例不同所致,本研究中上述级别胶质瘤病例的比例为 65:34:19,而 Kim 等^[15]的研究上述比例为 50:39:55。本研究纳入的胶质瘤患者大部分 MRI 无明显强化、波谱学表现不典型,传统 MRI 检验并非凭借第一印象即可影像诊断为胶质瘤,需与非肿瘤性病变进行鉴别。另外,III 和 IV 级胶质瘤患者中 IDH1 表达阳性者所占比重不同也可能会影响 MET PET 半定量参数对胶质瘤的分级效能。本研究 III 级胶质瘤患者中仅 7 例 IDH1 基因突变,IV 级则无 IDH1 基因突变,而 Kim 等^[15]的研究中 III 和 IV 胶质瘤中 IDH1 阳性者分别有 26

和 5 例。2016 版胶质瘤分类将具有相同分子病理背景的胶质瘤归为 1 组^[8],对胶质瘤的诊断、治疗和预后评估有积极意义。

IDH1 基因状态对胶质瘤分类及预后判断具有重要意义,因此有必要准确预测 IDH1 基因状态。氨基酸 PET 脑显像可对 IDH1 的基因状态进行非侵入性预测。本研究显示,单参数时, SUV_{max} 表现最优;多参数时, $SUV_{max} + SUV_{peak}$ 预测 IDH1 基因突变效能最好。TBR 单参数鉴别效果表现不如 SUV_{max} 及 SUV_{peak} ,而 $SUV_{max} + SUV_{peak} + TBR$ 对 IDH1 基因突变的预测能力并未在 $SUV_{max} + SUV_{peak}$ 的基础上有所提高。

本研究中, IDH1 基因突变者 MET 半定量摄取值 TBR 低于 IDH1 野生型患者,这与 Kim 等^[15]的结果一致。其他一些脑胶质瘤 PET 研究也证实,氨基酸摄取与 IDH1 基因状态相关, IDH1 突变型胶质瘤一般在 O-(2-¹⁸F-氟代乙基)-L-酪氨酸 [O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine, ¹⁸F-FET] PET 脑显像中表现为 TBR 低、峰值时间延长及 20~50 min 的缓升型时间活度曲线。Verger 等^[14] 纳入 16 例少突胶质神经细胞瘤 (IDH1 基因突变且存在 1p/19q 共缺失)、27 例星形细胞瘤 (仅 IDH1 基因突变) 及 47 例 IV 级胶质母细胞瘤 (IDH1 野生型) 患者行动态 ¹⁸F-FET 研究, PET 重建后获得的肿瘤最大摄取比值 (maximum TBR, TBR_{max})、肿瘤平均摄取比值 (mean TBR, TBR_{mean}) 以及动态曲线峰值时间 (time to peak, TTP)、斜率等均有助于鉴别胶质瘤的 IDH1 基因突变状态,但不能鉴别少突胶质神经细胞瘤与胶质母细胞瘤或星形细胞瘤。一项纳入 109 例新诊断胶质瘤患者的 ¹¹C-MET 显像研究提示, ¹¹C-MET 摄取值与 IDH1 基因突变状态间存在负相关,而 IDH1 野生型胶质母细胞瘤较 IDH1 突变胶质瘤 MET 摄取值明显增高^[12]。与之相反,另一项基于 ¹⁸F-L-6-氟-3,4-二羟基苯丙氨酸 (6-¹⁸F-fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine, ¹⁸F-FDOPA) 显像的研究分析了 43 例新诊断的 II 和 III 级胶质瘤患者,结果发现存在 IDH1 基因突变者的 ¹⁸F-FDOPA 摄取值更高^[11],这可能是由于不同氨基酸 PET 探针在胶质瘤中的摄取模式不一致所致^[16]。

本研究 II 级胶质瘤患者中,26 例病理含少突成分者的 MET TBR 高于 18 例单纯 IDH1 基因突变者,与 Kato 等^[18] 及 Manabe 等^[19] 研究结果一致,表明少突成分在一定程度上影响氨基酸代谢显像对胶质瘤级别的判断。据报道,胶质瘤 L 型氨基酸转运

体表达水平同 MET 的摄取值呈正比,而氨基酸转运体表达量同肿瘤的微血管密度呈正相关^[20]。有研究表明, IDH1 野生型胶质瘤中病灶局部血流量高于 IDH1 基因突变者^[21]。另外, Saito 等^[22] 证实少突胶质细胞瘤由于 L 型氨基酸转运体表达水平更高、细胞密度及病灶局部脑血流量更高,可用于解释 MET 的摄取值高于同级别不含少突成分星形胶质细胞瘤。

本研究存在一定局限性。第一,为回顾性研究,结论需各级胶质瘤入组数量更为均衡的前瞻性研究进行验证;第二,患者 IDH1 基因状态的判断来源于免疫组织化学分析,对于 IDH1 免疫组织化学结果阴性者,需行 IDH1 基因测序检测进行确认;第三,患者纳入的 MET PET 检查时间为 2012 年 2 月至 2017 年 11 月,大部分入组患者的病理诊断仍按照 2007 版 WHO 胶质瘤分类标准进行,未参照 2016 版胶质瘤分类标准。

综上, MET PET 半定量参数 (SUV_{max} 、 SUV_{peak} 和 TBR) 对 LGG 和 HGG 有良好的鉴别效能,对不同级别胶质瘤患者有良好的分级效能,对 IDH1 基因突变的预测效能较好,单一参数时 SUV_{max} 的预测效能最佳,联合参数时 $SUV_{max} + SUV_{peak}$ 的预测效能最佳。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas [J]. Neuro Oncol, 2016, 18 (9): 1199-1208. DOI: 10.1093/neuonc/now058.
- [2] Katsanos AH, Alexiou GA, Fotopoulos AD, et al. Performance of ¹⁸F-FDG, ¹¹C-methionine, and ¹⁸F-FET PET for glioma grading: a meta-analysis [J]. Clin Nucl Med, 2019, 44 (11): 864-869. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002654.
- [3] Glaudemans AW, Enting RH, Heesters MA, et al. Value of ¹¹C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40 (4): 615-635. DOI: 10.1007/s00259-012-2295-5.
- [4] 理东丽, 许乙凯, 王全师, 等. ¹¹C-MET 和 ¹⁸F-FDG PET/CT 诊断胶质瘤术后残余或复发的比较 [J]. 中华核医学杂志, 2011, 31 (4): 233-236. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2011.04.007. Li DL, Xu YK, Wang QS, et al. Comparison between ¹¹C-methionine and ¹⁸F-FDG PET/CT in diagnosing residual or recurrent glioma [J]. Chin J Nucl Med, 2011, 31 (4): 233-236. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2011.04.007.
- [5] 于雷, 王莹莹, 胡祥华, 等. ¹¹C-MET PET/CT 在高级别脑胶质瘤适形放疗方案制定中的价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35 (2): 102-107. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.02.006. Yu L, Wang YY, Hu XH, et al. Value of ¹¹C-MET PET/CT in determining conformal radiotherapeutic planning for high-grade

- gliomas[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 35(2): 102-107. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.02.006.
- [6] Herholz K, Hölzer T, Bauer B, et al. ¹¹C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas[J]. Neurology, 1998, 50(5): 1316-1322. DOI:10.1212/wnl.50.5.1316.
- [7] Lohmann P, Werner JM, Shah NJ, et al. Combined amino acid positron emission tomography and advanced magnetic resonance imaging in glioma patients[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(2): 153. DOI:10.3390/cancers11020153.
- [8] Louis DN, 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. DOI:10.1007/s00401-016-1545-1.
- [9] Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2499-2508. DOI:10.1056/NEJMoa1407279.
- [10] Akagi Y, Yoshimoto K, Hata N, et al. Reclassification of 400 consecutive glioma cases based on the revised 2016 WHO classification[J]. Brain Tumor Pathol, 2018, 35(2): 81-89. DOI:10.1007/s10014-018-0313-4.
- [11] Verger A, Metellus P, Sala Q, et al. IDH mutation is paradoxically associated with higher ¹⁸F-FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(8): 1306-1311. DOI:10.1007/s00259-017-3668-6.
- [12] Lopci E, Riva M, Olivari L, et al. Prognostic value of molecular and imaging biomarkers in patients with supratentorial glioma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(7): 1155-1164. DOI:10.1007/s00259-017-3618-3.
- [13] Bette S, Gempt J, Delbridge C, et al. Prognostic value of O-(2-[¹⁸F]-fluoroethyl)-L-tyrosine-positron emission tomography imaging for histopathologic characteristics and progression-free survival in patients with low-grade glioma[J]. World Neurosurg, 2016, 89: 230-239. DOI:10.1016/j.wneu.2016.01.085.
- [14] Verger A, Stoffels G, Bauer EK, et al. Static and dynamic ¹⁸F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(3): 443-451. DOI:10.1007/s00259-017-3846-6.
- [15] Kim D, Chun JH, Kim SH, et al. Re-evaluation of the diagnostic performance of ¹¹C-methionine PET/CT according to the 2016 WHO classification of cerebral gliomas[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(8): 1678-1684. DOI:10.1007/s00259-019-04337-0.
- [16] Verger A, Taieb D, Guedj E. Is the information provided by amino acid PET radiopharmaceuticals clinically equivalent in gliomas? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(8): 1408-1410. DOI:10.1007/s00259-017-3710-8.
- [17] 赵晓斌, 武玉亮, 李德岭, 等. ¹¹C-蛋氨酸 PET/CT 在脑干胶质瘤诊断及治疗中的价值[J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34(4): 338-343. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2018.04.004. Zhao XB, Wu YL, Li DL, et al. The value of ¹¹C-methionine PET/CT in diagnosis and treatment of brain stem glioma[J]. Chin J Neurosurg, 2018, 34(4): 338-343. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2018.04.004.
- [18] Kato T, Shinoda J, Nakayama N, et al. Metabolic assessment of gliomas using ¹¹C-methionine, [¹⁸F]fluorodeoxyglucose, and ¹¹C-choline positron-emission tomography[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29(6): 1176-1182. DOI:10.3174/ajnr.A1008.
- [19] Manabe O, Hattori N, Yamaguchi S, et al. Oligodendroglial component complicates the prediction of tumour grading with metabolic imaging[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(6): 896-904. DOI:10.1007/s00259-015-2996-7.
- [20] Okubo S, Zhen HN, Kawai N, et al. Correlation of L-methyl-¹¹C-methionine (MET) uptake with L-type amino acid transporter 1 in human gliomas[J]. J Neurooncol, 2010, 99(2): 217-225. DOI:10.1007/s11060-010-0117-9.
- [21] Kickingereeder P, Sahm F, Radbruch A, et al. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma[J]. Sci Rep, 2015, 5: 16238. DOI:10.1038/srep16238.
- [22] Saito T, Maruyama T, Muragaki Y, et al. ¹¹C-methionine uptake correlates with combined 1p and 19q loss of heterozygosity in oligodendroglial tumors[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(1): 85-91. DOI:10.3174/ajnr.A3173.

(收稿日期:2019-07-29)