·论 著·

表观扩散系数直方图鉴别弥漫性较低级别脑胶质瘤分子亚型的价值

刘 丹，徐婧梅，廖鸿帆，文 明

重庆医科大学附属第一医院放射科，重庆 400016

通信作者：文 明 电话：023-89011721，电子邮件：liuyucun65@163.com

摘要：目的 研究基于肿瘤全域的表观扩散系数（ADC）信号灰度直方图鉴别弥漫性较低级别胶质瘤分子亚型的价值。**方法** 回顾经手术及病理证实为 WHO Ⅱ、Ⅲ级胶质瘤，术前接受过头颅磁共振成像平扫、增强及扩散加权成像检查的 55 例患者的病理及影像学资料。先将其分为异柠檬酸脱氢酶（IDH）突变（IDH^{mut}）组和 IDH 野生（IDH^{wt}）组，再将 IDH^{mut} 组分为 IDH 突变伴 1p19q 联合缺失（$IDH^{mut}1p19q^{del}$）组和 IDH 突变不伴 1p19q 联合缺失（$IDH^{mut}1p19q^{int}$）组。其中 IDH^{wt} 组 14 例、$IDH^{mut}1p19q^{int}$ 组 19 例、$IDH^{mut}1p19q^{del}$ 组 22 例。记录不同分子亚型组的 ADC 直方图参数，包括平均值、最小值、ADC5%、ADC10%、ADC25%、ADC50%、ADC75%、ADC90%、ADC95%、最大值、众数、峰度、偏度、标准差、不均一性、极差、熵值，并采用独立样本 t 检验（正态分布）或 Mann-Whitney U 检验（偏态分布）比较。采用受试者工作特征曲线（ROC）评价 ADC 直方图参数鉴别诊断 WHO Ⅱ、Ⅲ级胶质瘤不同分子亚型的效能。**结果** IDH^{mut} 组的 ADC75%（$P=0.021$）、ADC90%（$P=0.015$）、ADC95%（$P=0.014$）、最大值（$P=0.035$）、标准差（$P=0.001$）、不均一性（$P=0.001$）和极差（$P=0.009$）均低于 IDH^{wt} 组，而最小值（$P=0.031$）和峰度（$P=0.020$）则高于 IDH^{wt} 组，差异有统计学意义。$IDH^{mut}1p19q^{del}$ 组的平均值（$P=0.010$）、ADC5%（$P=0.016$）、ADC10%（$P=0.012$）、ADC25%（$P=0.007$）、ADC50%（$P=0.005$）、ADC75%（$P=0.015$）及众数（$P=0.002$）均低于 $IDH^{mut}1p19q^{int}$ 组。不均一性鉴别 IDH^{wt} 组和 IDH^{mut} 组的效能优于其他参数，ROC 曲线下面积为 0.811，以 0.229 为截断值鉴别二者的敏感度和特异度分别为 85.7% 和 73.2%；众数鉴别 $IDH^{mut}1p19q^{del}$ 组和 $IDH^{mut}1p19q^{int}$ 组的效能高于其他参数，ROC 曲线下面积为 0.744，以 $1448.75\times10^{-6}mm^2/s$ 为截断值鉴别二者的灵敏度和特异度分别为 57.9% 和 90.9%。**结论** 基于肿瘤全域感兴趣区的 ADC 信号强度直方图可以为弥漫性较低级别胶质瘤分子亚型的鉴别提供更多信息。

关键词：胶质瘤；分子病理分型；扩散加权成像；直方图

中图分类号：R445.2；R739.41 **文献标志码：**A **文章编号：**1000-503X(2020)04-0444-08

DOI：10.3881/j.issn.1000-503X.11608

Apparent Diffusion Coefficient Histogram Analysis: Differentiation of Genetic Subtypes of Diffuse Lower-grade Gliomas

LIU Dan, XU Jingmei, LIAO Hongfan, WEN Ming

Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: WEN Ming Tel: 023-89011721, E-mail: liuyucun65@163.com

ABSTRACT: Objective To explore the utility of apparent diffusion coefficient (ADC) histogram analysis for differentiating genetic subtypes of diffuse lower-grade gliomas. **Methods** A total of 55 patients with WHO grade Ⅱ/Ⅲ diffuse lower-grade gliomas who underwent preoperative routine brain magnetic resonance imaging

基金项目：国家自然科学基金（81171366）Supported by the National Natural Sciences Foundation of China (81171366)

and diffusion weighted imaging in our center were retrospectively evaluated. Among whom there were 14 patients with isocitrate dehydrogenase (IDH) wild-type gliomas (IDH^{wt} group), 19 patients with IDH-mutant 1p19q intact gliomas (IDH^{mut} $1p19q^{int}$ group), and 22 patients with IDH-mutant 1p19q co-deleted gliomas (IDH^{mut} $1p19q^{del}$ group). The whole-lesion ADC values derived from histogram analysis (including ADC_{mean}, $ADC_{minimum}$, ADC5%, ADC10%, ADC25%, ADC50%, ADC75%, ADC90%, ADC95%, $ADC_{maximum}$, mode, range, skewness, kurtosis, standard deviation, inhomogeneity, and entrophy) were measured for each patient. All parameters between the different genetic subtypes were compared by using the Student's *t* test or Mann-Whitney *U* test. Receiver operating curve (ROC) analysis was used to assess the diagnostic performance of ADC histogram in distinguishing the different genetic subtypes. **Results** Compared with IDH^{wt} group, the ADC75% ($P = 0.021$), ADC90% ($P = 0.015$), ADC95% ($P = 0.014$), $ADC_{maximum}$ ($P = 0.035$), range ($P = 0.009$), standard deviation ($P = 0.001$) and inhomogeneity ($P = 0.001$) were significantly lower in IDH^{mut} group; in contrast, the $ADC_{minimum}$ ($P = 0.031$) and kurtosis ($P = 0.020$) of IDH^{mut} group were significantly higher than those in IDH^{wt} group. The ADC_{mean} ($P = 0.010$), ADC5% ($P = 0.016$), ADC10% ($P = 0.012$), ADC25% ($P = 0.007$), ADC50% ($P = 0.005$), ADC75% ($P = 0.015$), and mode ($P = 0.002$) were significantly higher in $IDH^{mut}1p19q^{int}$ group than in $IDH^{mut}1p19q^{del}$ group. Inhomogeneity achieved the highest area under ROC (AUC) (0.811) in differentiating IDH^{mut} gliomas and IDH^{wt} gliomas, with a cutoff value of 0.229; the sensitivity and specificity were 85.7% and 73.2%. The mode achieved the highest AUC (0.744) in differentiating $IDH^{mut}1p19q^{int}$ gliomas and $IDH^{mut}1p19q^{del}$ gliomas, with a cutoff value was 1448.75×10^{-6} mm^2/s; the sensitivity and specificity were 57.9% and 90.9%. **Conclusion** ADC histograms analysis may be helpful to differentiate genetic subtypes in lower-grade gliomas.

Key words: gliomas; molecular pathology typing; diffusion weighted imaging; histogram

Acta Acad Med Sin, 2020,42(4):444-451

胶质瘤是最常见的脑原发性恶性肿瘤，在全身肿瘤中5年病死率仅次于胰腺癌和肺癌[1-2]。依据其恶性程度，病理学将其分为Ⅰ~Ⅳ级。WHO Ⅱ级和Ⅲ级胶质瘤统称为弥漫性较低级别胶质瘤，不同于WHO Ⅳ级胶质瘤的高度侵袭性及较短的生存期（诊断后中位生存时间仅为12.2~18.2个月）[3]，这一组肿瘤的临床表现、放化疗敏感性及预后均具有高度可变性，近年来，随着胶质瘤分子病理取得重大进展，已发现一系列与这一组胶质瘤的临床特征和预后相关的分子标志物[4]。异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase，IDH）的基因突变是大多数成人Ⅱ、Ⅲ级胶质瘤的特征，并且与良好的预后相关。已有研究指出，IDH野生型Ⅱ、Ⅲ级胶质瘤相比于突变型具有更高的进展风险[5]。而Ⅱ、Ⅲ级胶质瘤若同时伴有IDH突变（即IDH1或IDH2突变）以及染色体臂1p和19q的缺失（即1p/19q联合缺失），则对放化疗有更好的反应，且与没有这些改变的弥漫性胶质瘤相比，生存时间更长[5-7]。由此可见，相较于病理学分级，准确的基因分型对于选择合适的治疗方案及更加准确地判断患者预后具有更大的临床意义。因此，癌症基因组图谱研究网络（The Cancer Genome Atlas Research Network）项目基于上述分子标志物，将WHO Ⅱ、Ⅲ级胶质瘤分为3个不同的亚组，即：IDH野生组、IDH突变伴1p19q联合缺失组及IDH突变不伴1p19q联合缺失组[5]。根据分子标志物得到的分组与组织学分类具有一定的重叠，如IDH突变伴1p19q联合缺失的肿瘤为少突胶质细胞瘤，而IDH突变不伴1p19q缺失一般为星形细胞瘤[6]。既往研究证实表观扩散系数（apparent diffusion coefficient，ADC）的测定可以帮助无创性地预测弥漫性胶质瘤的分子亚型[8-10]，而基于整个肿瘤体积的ADC直方图反映了ADC值整体分布特征，结果客观，可重复性强[11]。故本研究探讨基于肿瘤全域的ADC信号灰度直方图鉴别弥漫性较低级别胶质瘤分子亚型的价值。

资料和方法

一般资料 收集重庆医科大学附属第一医院2016年1月至2019年3月符合下述标准的患者纳入研究。纳入标准：（1）术后病理学证实为WHO Ⅱ和Ⅲ级胶质瘤（根据WHO 2016年中枢神经系统肿瘤分类标

准）；（2）术后标本同时进行了 IDH 基因突变检测和 1p19q 联合缺失检测；（3）术前行头颅常规磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）及扩散加权成像（diffusion weighted imaging，DWI）检查，参数完整；（4）MRI 检查前未进行过化疗、放疗、手术及其他治疗。排除标准：（1）病理描述病灶区域与 MRI 不符，不能准确勾画肿瘤边界；（2）图像序列不佳，不能用于定量分析。最终有 55 例患者纳入研究。按照癌症基因组图谱研究网络项目提出的分类方法[5]，先根据 IDH 突变状态分为 IDH 野生（IDH wild-type gliomas，IDH^{wt}）组和 IDH 突变（IDH mutant gliomas，IDH^{mut}）组，然后根据 1p19q 联合缺失状态，再将 IDH 突变组分为 IDH 突变伴 1p19q 联合缺失（IDH-mutant 1p19q co-deleted gliomas，$IDH^{mut}1p19q^{del}$）组及 IDH 突变不伴 1p19q 联合缺失（IDH-mutant 1p19q intact gliomas，$IDH^{mut}1p19q^{int}$）组。IDH^{wt}组有 14 例；IDH^{mut}组共有 41 例，其中 $IDH^{mut}1p19q^{int}$组有 19 例、$IDH^{mut}1p19q^{del}$组有 22 例。

MRI 检查方法 采用 GE 公司 Signa HDxt 3.0 T MRI 扫描仪，头部专用 8 通道相控阵线圈进行检查，所有患者均行常规 MRI 平扫和增强扫描，平扫序列及参数如下：横断位 T1-液体反转恢复序列（fluid-attenuated inversion recovery，FLAIR）［重复时间（repitition time，TR）=1650 ms，回波时间（echo time，TE）=23.7 ms、反转时间（inversion time，TI）=720.0 ms］、快速自旋回波（fast spin echo，FSE）T2 加权成像（T2 weighted imaging，T2WI）（TR=2860 ms、TE=118.9 ms）、T2-FLAIR（TR=6880 ms、TE=150 ms、TI=1850 ms）、DWI（b=1000 s/mm^2），层厚 5 mm，层间距 1.5 mm；T1 增强扫描参数为：横断位 TR=1650 ms、TE=27.3 ms、TI=720.0 ms，矢状位 TR=1967 ms、TE=24.0 ms、TI=720.0 ms，冠状位 TR=2405 ms、TE=21.9 ms、TI=750 ms，对比剂采用钆喷替酸葡甲胺（4 mmol/L），剂量为 0.2 mmol/kg，流率为 2~3 ml/s。

IDH 基因突变状态和染色体 1p36 和 19q13 区域缺失状态的检测 采用聚合酶链式反应森格尔测序法对研究对象的肿瘤标本进行 IDH 基因突变状态的检测，采用荧光原位杂交法检测样本染色体 1p36 和 19q13 区域的缺失状态。所有分子病理检测均在重庆医科大学附属第一医院重庆市临床分子医学检测中心完成。

图像生成与观察指标 将 DWI 图像传输至 ADW 4.6 工作站，用 Functool 软件生成 ADC 图像，将 ADC 图像、FSE T2WI、T2-FLAIR 及 T1 增强图像以 DICOM 格式拷贝入个人电脑，导入 Firevoxel 软件。由 2 名研究生分别在具有 15 年以上中枢神经系统疾病诊断经验的医师的指导下，对每一个病例参照同层面 FSE T2WI、T2-FLAIR 及 T1 增强图像，在 ADC 图像上沿肿瘤和瘤周水肿带边缘逐层勾画感兴趣区（region of interest，ROI），将肿瘤和瘤周水肿内的所有成分全部包含在 ROI 内；然后在 Firevoxel 软件上自动获得病灶在每一层面上的 ADC 直方图，并以 txt 文本的格式导出；最后将汇总每一层面 ADC 频数分布信息的文本导入 SPSS 22.0，得到肿瘤全域 ADC 信号灰度直方图，为了更加客观、全面地反映肿瘤异质性，参考并综合 Kang 等[1]和 Surov 等[12]的方法，记录 ADC 平均值、最小值、ADC5%、ADC10%、ADC25%、ADC50%、ADC75%、ADC90%、ADC95%、最大值、众数、峰度、偏度、标准差、不均一性、极差、熵值等数据（ADCn%：肿瘤全域 ADC 信号灰度直方图中位于第 n 个百分位的 ADC 值；众数：像素值最大的 ADC 值；峰度：描述数据分布曲线陡缓程度的参数；偏度：描述数据曲线分布对称性的参数；标准差：度量数据离散程度；不均一性：描述肿瘤内 ADC 信号值分布均匀程度的参数，值越大，代表信号分布越不均匀；熵值：反映肿瘤内 ADC 信号分布的复杂程度，值越大，代表信号分布越复杂），取两名医师的平均值作为最终结果进行后续分析。ADC 值计算方法：ADC = In（S_0/S）b（b 为扩散敏感系数，In 为自然对数，S_0为 b = 0 s/mm^2时的病变信号强度，S 为相应 b 值的病变信号强度，本研究 b 值为 1000 s/mm^2）。

统计学处理 采用 SPSS 22.0 和 MedClac Version1 5.6.1 对数据进行统计学分析。采用组内相关系数（intraclass correlation coefficient，ICC）评估 2 名医师测量结果的一致性。对分类资料（性别、WHO 分级）进行卡方检验或 Fisher's 确切检验比较各组的差异。对计量资料先进行正态分布检验及方差齐性检验，正态分布资料采用均数 ± 标准差表示，非正态分布资料采用 *M*（*Q1*，*Q3*）表示。若资料同时满足正态分布且方差齐，则采用独立样本 *t* 检验；任何一种条件不满足，则采用 Mann-Whitney *U* 检验进行检验。分别比较 IDH^{mut} 组和 IDH^{wt} 组及 $IDH^{mut}1p19q^{del}$ 组和 $IDH^{mut}1p19q^{int}$组的年龄和直方图参数的差异。对差异有统计学意义的 ADC 直方图参数，采用受试者工作曲线（receiver operating curve，ROC）分析其诊断效能，计算曲线下面积（area under the curve，AUC），以最大约登指数的临界点作为鉴别不同分子亚型的截断值，并记录敏

感性及特异性，采用 Z 检验比较曲线下面积。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

一般资料　IDH^{mut} 组共有 41 例（男性 19 例、女性 22 例），其中 WHO Ⅱ级 32 例、WHO Ⅲ级 9 例；年龄 23～66 岁，平均（40.7±10.6）岁。IDH^{wt} 组共有 14 例（男性 9 例、女性 5 例），包括 WHO Ⅱ级 5 例、WHO Ⅲ级 9 例；年龄 21～73 岁，平均（51.8±15.9）岁。$IDH^{mut}1p19q^{int}$ 组共有 19 例（男性 9 例、女性 10 例），其中 WHO Ⅱ级 15 例、WHO Ⅲ级 4 例；年龄 24～59 岁，平均（40.5±9.6）岁。$IDH^{mut}1p19q^{del}$ 组共有 22 例（男性 10 例、女性 12 例），其中 WHO Ⅱ级 17 例、WHO Ⅲ级 5 例；年龄 23～66 岁，平均（42.0±11.2）岁。IDH^{mut} 组和 IDH^{wt} 组患者的年龄差异有统计学意义（$t=2.306$，$P=0.034$）。IDH^{wt} 组内 WHO Ⅲ级的胶质瘤所占的比例（64.3%）更大，两组差异有统计学意义（Fisher 精确检验 $P=0.006$）。$IDH^{mut}1p19q^{del}$ 组和 $IDH^{mut}1p19q^{int}$ 组患者的年龄差异无统计学意义（$t=-0.447$，$P=0.657$）。两组内 WHO Ⅱ、Ⅲ级的胶质瘤所占比例差异无统计学意义（Fisher 精确检验 $P=0.600$）。

医师测量的一致性　2 名医师测量 IDH^{wt} 组、$IDH^{mut}1p19q^{del}$ 组和 $IDH^{mut}1p19q^{int}$ 组的平均值、最小值、ADC5%、ADC10%、ADC25%、ADC50%、ADC75%、ADC90%、ADC95%、最大值、众数、峰度、偏度、标准差、不均一性、极差、熵值的 ICC 分别在 0.980～0.990、0.868～0.999、0.809～0.999，一致性均较好。

IDH^{mut} 组和 IDH^{wt} 组的肿瘤全域 ADC 直方图定量参数统计结果　IDH^{mut} 组的 ADC75%（$Z=-2.309$，$P=0.021$）、ADC90%（$Z=-2.435$，$P=0.015$）、ADC95%（$Z=-2.464$，$P=0.014$）、最大值（$Z=-2.106$，$P=0.035$）、标准差（$Z=-3.362$，$P=0.001$）、不均一性（$Z=-3.449$，$P=0.001$）和极差（$Z=-2.608$，$P=0.009$）均低于 IDH^{wt} 组，而 IDH^{mut} 组的最小值（$Z=-2.367$，$P=0.031$）和峰度（$Z=-2.319$，$P=0.020$）则高于 IDH^{wt} 组，差异有统计学意义（表 1）。

表 1　IDH^{wt} 组和 IDH^{mut} 组患者的 ADC 直方图参数比较结果

Table 1　Comparison of ADC histogram parameters between IDH^{wt} group and IDH^{mut} group

分组 Group	平均值 Mean	最小值 Minimum	ADC5%	ADC10%	ADC25%
IDH^{wt} 组 IDH^{wt} group（$n=14$）	1631.68±400.31	541.93±232.93	975.36±222.67	1070.43±257.23	1282.29±325.67
IDH^{mut} 组 IDH^{mut} group（$n=41$）	1412.84 （1273.20，1562.50）	696.09±122.46	1008.00 （927.50，1091.75）	1069.00 （984.00，1161.25）	1196.00 （1096.75，1331.75）
Z/t	−1.700	−2.367	−0.580	−0.155	−0.676
P	0.089	0.031	0.562	0.877	0.499

分组 Group	ADC50%	ADC75%	ADC90%	ADC95%
IDH^{wt} 组 IDH^{wt} group（$n=14$）	1564.00±386.20	2005.96±579.47	2264.86±630.45	2409.00±618.79
IDH^{mut} 组 IDH^{mut} group（$n=41$）	1352.00 （1252.00，1555.50）	1580.00 （1410.50，1745.75）	1795.50 （1601.00，1944.75）	2008.00 （1732.00，2210.75）
Z/t	−1.526	−2.309	−2.435	−2.464
P	0.127	0.021	0.015	0.014

分组 Group	最大值 Maximum	众数 Mode	峰度 Kurtosis	偏度 Skewness
IDH^{wt} 组 IDH^{wt} group（$n=14$）	3617.46±1155.23	1567.79±532.24	−0.378 （−0.997，0.567）	0.408 （0.025，0.800）
IDH^{mut} 组 IDH^{mut} group（$n=41$）	2757.00 （2170.25，3387.00）	1268.00 （1136.00，1603.50）	0.938 （−0.386，2.299）	0.698±0.856
Z/t	−2.106	−1.198	−2.319	−1.198
P	0.035	0.231	0.020	0.231

分组 Group	标准差 Standard deviation	不均一性 Inhomogeneity	极差 Range	熵值 Entropy
IDH^{wt} 组 IDH^{wt} group（$n=14$）	469.276±168.245	0.283±0.063	3074.46±1103.95	3.979±0.230
IDH^{mut} 组 IDH^{mut} group（$n=41$）	283.981 （218.246，355.416）	0.191 （0.161，0.233）	2021.50 （1406.50，2760.75）	3.941±0.251
Z/t	−3.362	−3.449	−2.608	0.495
P	0.001	0.001	0.009	0.622

IDH：异柠檬酸脱氢酶；IDH^{wt}：IDH 野生型胶质瘤；IDH^{mut}：IDH 突变型胶质瘤；ADC：表观扩散系数

IDH：isocitrate dehydrogenase；IDH^{wt}：IDH wild-type gliomas；IDH^{mut}：IDH mutant gliomas；ADC：apparent diffusion coefficient

$IDH^{mut}1p19q^{del}$组和$IDH^{mut}1p19q^{int}$组的肿瘤全域ADC直方图定量参数统计结果 $IDH^{mut}1p19q^{del}$组的平均值（$t=2.800$，$P=0.010$）、ADC5%（$t=2.595$，$P=0.016$）、ADC10%（$t=2.717$，$P=0.012$）、ADC25%（$t=2.988$，$P=0.007$）、ADC50%（$t=3.099$，$P=0.005$）、ADC75%（$t=2.646$，$P=0.015$）及众数（$t=3.449$，$P=0.002$）均低于$IDH^{mut}1p19q^{int}$组（表2）。

差异有统计学意义的ADC直方图参数鉴别诊断不同分子亚型胶质瘤的效能 对差异有统计学意义的ADC直方图参数，采用ROC曲线分析其诊断效能，计算曲线下面积，以最大约登指数的临界点作为鉴别不同分子亚型的截断值。结果显示标准差和不均一性鉴别IDH^{wt}组和IDH^{mut}组的AUC大于其他参数，其中，不均一性的AUC为0.811，以0.229为截断值，灵敏度和特异度分别为85.7%和73.2%；标准差的AUC为0.803，以364.551为截断值，灵敏度和特异度分别为78.6%和78%。但二者的AUC之间的差异无统计学意义（$Z=0.140$，$P=0.889$）（表3）。众数和ADC25%鉴别$IDH^{mut}1p19q^{del}$组和$IDH^{mut}1p19q^{int}$组的AUC高于其他参数，AUC分别为0.744、0.725，以众数为$1448.75\times10^{-6}mm^2/s$为截断值鉴别二者的灵敏度和特异度分别为57.9%和90.9%；以ADC25%为$1246.75\times10^{-6}mm^2/s$为截断值鉴别二者的灵敏度和特异度分别为63.2%和86.4%。二者的AUC差异有统计学意义（$Z=2.908$，$P=0.004$）（表4）。

表2 $IDH^{mut}1p19q^{int}$组和$IDH^{mut}1p19q^{del}$组患者的ADC直方图参数比较结果

Table 2 Comparison of ADC histogram parameters between $IDH^{mut}1p19q^{int}$ group and $IDH^{mut}1p19q^{del}$ group

分组 Group	平均值 Mean	最小值 Minimum	ADC5%	ADC10%	ADC25%
$IDH^{mut}1p19q^{int}$组 $IDH^{mut}1p19q^{int}$ group（$n=19$）	1555.67±291.16	130.50±127.46	1074.60±157.60	1157.82±186.10	1330.76±242.92
$IDH^{mut}1p19q^{del}$组 $IDH^{mut}1p19q^{del}$ group（$n=22$）	1352.88±131.38	666.36±112.49	973.18± 69.50	1033.36± 77.77	1152.23±101.08
Z/t	2.800	1.712	2.595	2.717	2.988
P	0.010	0.095	0.016	0.012	0.007

分组 Group	ADC50%	ADC75%	ADC90%	ADC95%
$IDH^{mut}1p19q^{int}$组 $IDH^{mut}1p19q^{int}$ group（$n=19$）	1531.97±293.75	1176.92±432.37	1953.05±468.97	2078.42±477.06
$IDH^{mut}1p19q^{del}$组 $IDH^{mut}1p19q^{del}$ group（$n=22$）	1305.82±131.31	1499.39±159.78	1728.14±226.69	1925.39±344.11
Z/t	3.099	2.646	1.907	1.189
P	0.005	0.015	0.068	0.242

分组 Group	最大值 Maxmium	众数 Mode	峰度 Kurtosis	偏度 Skewness
$IDH^{mut}1p19q^{int}$组 $IDH^{mut}1p19q^{int}$ group（$n=19$）	2976.26±983.89	1542.89±360.62	0.718（0.409，2.812）	0.581（0.422，1.203）
$IDH^{mut}1p19q^{del}$组 $IDH^{mut}1p19q^{del}$ group（$n=22$）	2776.39±743.55	1231.39±170.04	1.191（0.366，2.289）	1.001±0.616
Z/t	0.740	3.449	−0.183	−1.360
P	0.464	0.002	0.855	0.174

分组 Group	标准差 Standard deviation	不均一性 Inhomogeneity	极差 Range	熵值 Entropy
$IDH^{mut}1p19q^{int}$组 $IDH^{mut}1p19q^{int}$ group（$n=19$）	293.997（215.918，360.093）	0.177（0.156，0.232）	2234.89±1045.19	3.952±0.284
$IDH^{mut}1p19q^{del}$组 $IDH^{mut}1p19q^{del}$ group（$n=22$）	293.734±97.342	0.197（0.166，0.251）	1939.25（1391.00，2733.13）	3.932±0.225
Z/t	−0.314	−0.915	−0.366	0.250
P	0.754	0.360	0.714	0.804

$IDH^{mut}1p19q^{int}$：IDH基因突变不伴有1p19q联合缺失；$IDH^{mut}1p19q^{del}$：IDH基因突变伴有1p19q联合缺失

$IDH^{mut}1p19q^{int}$：IDH-mutant 1p19q intact；$IDH^{mut}1p19q^{del}$：IDH-mutant 1p19q co-deleted

表 3 ADC 直方图参数对 IDH^{wt} 和 IDH^{mut} 胶质瘤的鉴别诊断效能

Table 3 The diagnostic value of the ADC histogram parameters in differentiating IDH^{wt} and IDH^{mut} gliomas

直方图参数 Histogram parameters	曲线下面积 Area under the curve	截断值 Cut-off value	敏感度 Sensitivity（%）	特异度 Specificity（%）
最小值 Minimum	0.706	560.000	87.8	57.1
ADC75%	0.708	1687.750	71.4	70.7
ADC90%	0.720	1962.000	71.4	78.0
ADC95%	0.722	2189.750	71.4	75.6
最大值 Maximum	0.690	2849.000	85.7	56.1
极差 Range	0.735	2207.000	85.7	61.0
峰度 Kurtosis	0.709	-0.486	87.8	50.0
标准差 Standard deviation	0.803	364.551	78.6	78.0
不均一性 Inhomogeneity	0.811	0.229	85.7	73.2

表 4 ADC 直方图参数对 $IDH^{mut}1p19q^{int}$ 及 $IDH^{mut}1p19q^{del}$ 的胶质瘤的鉴别诊断效能

Table 4 The diagnostic value of the ADC histogram parameters in differentiating $IDH^{mut}1p19q^{int}$ and $IDH^{mut}1p19q^{del}$ gliomas

直方图参数 Histogram parameters	曲线下面积 Area under the curve	截断值 Cut-off value	敏感度 Sensitivity（%）	特异度 Specificity（%）
平均值 Mean	0.687	1546.33	52.6	95.5
ADC5%	0.691	1108.00	47.4	100.0
ADC10%	0.702	1177.50	47.4	100.0
ADC25%	0.725	1246.75	63.2	86.4
ADC50%	0.722	1427.25	63.2	86.4
ADC75%	0.675	1448.75	52.6	90.9
众数 Mode	0.744	1448.75	57.9	90.9

讨　论

ADC 值是扫描区域内水分子的布朗运动受限程度的定量指标，受许多因素影响。在肿瘤内，影响水分子布朗运动的主要因素是其细胞密集程度，但是肿瘤内的坏死、囊变等成分也是不可忽视的因素[13]。ADC 值的直方图技术通过测量肿瘤所有体素的 ADC 值，从而间接反映瘤体内部不同的组织构成[1,12]，可以更加客观和定量地评估肿瘤的病理特征，现已经在全身多个系统的肿瘤的诊断及鉴别诊断、术前分级及预测治疗反应的研究中得到一定的应用[14-17]。近年来，也有研究证实 ADC 直方图可以帮助预测胶质瘤级别及分子亚型[1,8-10,18]，但这些研究多是在肿瘤的单一层面随机绘制感兴趣区 ROI 以获得肿瘤局部的 ADC 值。而胶质瘤作为一种实体肿瘤，容易因缺血、缺氧、水肿等原因造成肿瘤内部的病理和水分子扩散异质性，上述方法并不能反映肿瘤的异质性，且并不具有较高的可重复性，而肿瘤全域 ADC 值直方图技术通过测量整个肿瘤体积的所有体素的 ADC 值，可更加客观地反映肿瘤内部的异质性，可重复性更好[11]。目前国内报道利用 ADC 直方图预测 WHO Ⅱ、Ⅲ级胶质瘤分子分型的研究较少。

本研究显示 IDH 突变型Ⅱ、Ⅲ级胶质瘤的 ADC75%、ADC90%、ADC95%、最大值、标准差、不均一性和极差均低于 IDH 野生型，而 ADC 最小值和峰度则高于 IDH 野生型。Liu 等[19]的研究表明 IDH 突变型弥漫性胶质瘤的平均 ADC 值大于 IDH 野生型，与本研究结果不一致，推测可能由于 Liu 等[19]的 ROI 仅在单一层面勾画，且其内不包含坏死、囊变、钙化等成分，而 Leu 等[10]的 ROI 虽然包含整个肿瘤，但也排除了肉眼可见的坏死、囊变成分。但是本研究的 ROI 包含肿瘤全域内的所有成分，可以更加客观地反映肿瘤的异质性。由于大多数 IDH 野生型胶质瘤易出现囊变、坏死[20]，故其异质性更大，导致 IDH 野生型组 ADC 值离散程度更大，故标准差、不均一性和极差也更大；同时，

由于肿瘤内出现坏死、囊变，故其 ADC 直方图内包含更多较大 ADC 值的体素，可能会导致 ADC 值在高百分比时差异更明显，正如 Kang 等[1]的研究显示Ⅳ级胶质瘤的 ADC 直方图平均值大于较低级别胶质瘤；另一方面，由于 IDH 野生型胶质瘤实性成分细胞较密集，故其最小 ADC 值低于 IDH 突变组[8,20]。而二者之间峰度值的差异可能由于 IDH 野生型肿瘤内包含出血、囊变、坏死等复杂成分，故曲线呈平坦分布，峰值较 IDH 突变型肿瘤低。

另外，本研究显示 $IDH^{mut}1p19q^{del}$ 组的 ADC 平均值、ADC5%、ADC10%、ADC25%、ADC50%、ADC75% 及众数均低于 $IDH^{mut}1p19q^{int}$ 组。Leu 等[10]和 Latysheva 等[21]的研究结果表明在突变型Ⅱ、Ⅲ级胶质瘤中，有 1p19q 联合缺失的肿瘤 ADC 平均值低于无 Ip19q 联合缺失的肿瘤，造成这种差异的可能原因之一是 1p19q 联合缺失的肿瘤为少突胶质细胞瘤，而少突胶质细胞瘤钙化较常见，钙化成分可能会限制水分子的运动，从而导致 ADC 值的降低[21]。另一个原因可能是 1p19q 联合缺失的肿瘤细胞更密集，IDH 突变肿瘤内坏死、囊变更少见，导致 ADC 值更低，且 ADC 值差异在低值区更明显[22]。

本研究存在一定的局限性。首先，本研究纳入的样本量较少，为了获取更具代表性的数据，需要更多的病例投入分析；其次，只选择单 b 值 DWI，而基于双指数模型的多 b 值 DWI 可分离扩散与灌注，准确评估肿瘤的生物学特征，今后，可以扩大样本量，并进行这方面的研究；第三，ADC 图因空间分辨率较低，由观察者定义的病灶范围可存在主观差异或偏倚，该技术的可重复性需要进一步研究予以评价。

综上，本研究显示基于肿瘤全域感兴趣区的 ADC 信号强度直方图可以为弥漫性较低级别胶质瘤的分子亚型的鉴别提供更多信息。不均一性、标准差对于 IDH 突变状态的诊断效能最佳；而对于 1p19q 联合缺失状态的鉴别，众数的诊断效能优于其他参数，而其他 ADC 直方图参数诊断效能欠佳，在今后的研究中，可能需要结合其他的序列参数加以鉴别。

参 考 文 献

[1] Kang Y, Choi SH, Kim YJ, et al. Gliomas: histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps with standard-or high-b-value diffusion-weighted MR imaging-correlation with tumor grade [J]. Radiology, 2011, 261(3):882-890. DOI:10.1148/radiol.13122024.

[2] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018 年版) [J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3):217-239. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.03.001.

[3] Suzuki H, Aoki K, Chiba K, et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade Ⅱ and Ⅲ gliomas [J]. Nat Genet, 2015, 47(5):458-468. DOI:10.1038/ng.3273.

[4] Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, et al. NCCN guidelines insights: Central nervous system cancers, version 1. 2017 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(11):1331-1345. DOI:10.6004/jnccn.2017.0166.

[5] 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.

[6] Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, 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.

[7] Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase Ⅲ trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402 [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(3):337-343. DOI:10.1200/JCO.2012.43.2674.

[8] Wu CC, Jain R, Radmanesh A, et al. Predicting genotype and survival in glioma using standard clinical MR imaging apparent diffusion coefficient images: a pilot study from the cancer genome atlas [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2018, 39(10):1814-1820. DOI:10.3174/ajnr.A5794.

[9] Thust SC, Hassanein S, Bisdas S, et al. Apparent diffusion coefficient for molecular subtyping of non-gadolinium-enhancing WHO grade Ⅱ/Ⅲ glioma: volumetric segmentation versus two-dimensional region of interest analysis [J]. Eur Radiol, 2018, 28(9):3779-3788. DOI:10.3174/ajnr.A5794.

[10] Leu K, Ott GA, Lai A, et al. Perfusion and diffusion MRI signatures in histologic and genetic subtypes of WHO grade Ⅱ-Ⅲ diffuse gliomas [J]. J Neurooncol, 2017, 134(1):177-188. DOI:10.1007/s11060-017-2506-9.

[11] Surov A, Hamerla G, Meyer HJ, et al. Whole lesion histogram analysis of meningiomas derived from ADC values. Correlation with several cellularity parameters, proliferation index KI 67, nucleic content, and membrane permeability [J]. Magn Reson Imaging, 2018, 51:158-162. DOI:10.1016/j.mri.2018.05.009.

[12] Surov A, Ginat DT, Lim T, et al. Histogram analysis parameters apparent diffusion coefficient for distinguishing high and low-grade meningiomas: A multicenter study [J]. Transl Oncol, 2018,11(5):1074-1079. DOI:10.1016/j.tranon.2018.06.010.

[13] Iima M, Le BD. Clinical intravoxel incoherent motion and diffusion MR imaging: past, present, and future [J]. Radiology, 2016, 278(1):13-32. DOI:10.1148/radiol.2015150244.

[14] Umanodan T, Fukukura Y, Kumagae Y, et al. ADC histogram analysis for adrenal tumor histogram analysis of apparent diffusion coefficient in differentiating adrenal adenoma from pheochromocytoma [J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(4):1195-1203. DOI:10.1002/jmri.25452.

[15] Downey K, Riches SF, Morgan VA, et al. Relationship between imaging biomarkers of stage I cervical cancer and poor-prognosis histologic features: Quantitative histogram analysis of diffusion-weighted MR images [J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 200(2):314-320. DOI 10.2214/AJR.12.9545.

[16] Suo S, Zhang K, Cao M, et al. Characterization of breast masses as benign or malignant at 3.0T MRI with whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient [J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 43(4):894-902. DOI:10.1002/jmri.25043.

[17] Ma XH, Zhao XM, Ouyang H, et al. Quantified ADC histogram analysis: a new method for differentiating mass-forming focal pancreatitis from pancreatic cancer [J]. Acta Radiol, 2014, 55(7):785-792. DOI:10.1177/0284185113509264.

[18] 刘杨颖秋，尚劲，田诗云，等. 利用肿瘤全域表观扩散系数信号强度直方图鉴别Ⅱ级与Ⅲ级胶质瘤[J]. 磁共振成像，2017，8(4):276-282. DOI:10.12015/issn.1674-8034.2017.04.008.

[19] Liu TT, Cheng G, Kang XW, et al. Noninvasively evaluating the grading and IDH1 mutation status of diffuse gliomas by three-dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling and diffusion-weighted imaging [J]. Neuroradiology, 2018, 60(7):693-702. DOI:10.1007/s00234-018-2021-5.

[20] Villanueva-Meyer JE, Wood MD, Choi BS, et al. MRI features and IDH mutational status of grade Ⅱ diffuse gliomas: impact on diagnosis and prognosis [J]. AJR Am J Roentgenol, 2018, 210(3):621-628. DOI:10.2214/AJR.17.18457.

[21] Latysheva A, Emblem KE, Brandal P, et al. Dynamic susceptibility contrast and diffusion MR imaging identify oligodendroglioma as defined by the 2016 WHO classification for brain tumors: histogram analysis approach [J]. Neuroradiology, 2019, 61(5):545-555. DOI:10.1007/s00234-019-02173-5.

[22] Jenkinson MD, Smith TS, Brodbelt AR, et al. Apparent diffusion coefficients in oligodendroglial tumors characterized by genotype [J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 26(6):1405-1412. DOI:10.1002/jmri.21062.

收稿日期（2019-06-03）