



电子、语音版

·综述·

## 代谢导向靶点在脑肿瘤活检中的应用进展

苏一飞<sup>1,2</sup>, 成睿<sup>2,3</sup>, 王春红<sup>2,3</sup>, 吉宏明<sup>2,3</sup>

1. 山西医科大学第五临床医学院, 山西 太原 030001
2. 智能大数据数字化神经外科省级重点培育实验室, 山西 太原 030012
3. 山西医科大学第五医院/山西省人民医院, 山西 太原 030012

**摘要:** 脑肿瘤是一组从病理类型、生物学行为、治疗方法到预后均具有异质性的疾病, 其中以胶质瘤和转移瘤最为突出。在临床工作中, 获取病理诊断至关重要, 而活检作为应用最广泛的方法之一, 具有创伤小、恢复快等优点, 配合现有的导航设备, 可以实现特定部位的精准活检, 但由于人为因素、肿瘤异质性、标本量不足等影响, 即使是超高精度的立体定向活检有时也不能获得满意的病理信息。目前关于肿瘤代谢的成像技术较多, 已经有大量研究利用代谢相关影像技术选择活检靶点, 现就相关研究进行文献综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(3): 74-77.]

**关键词:** 脑肿瘤; 代谢导向靶点; 活检; 核医学; 磁共振分子代谢成像。

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.03.014

## Advances in the application of metabolism-guided targets in brain tumor biopsy

SU Yi-Fei<sup>1,2</sup>, CHENG Rui<sup>2,3</sup>, WANG Chun-Hong<sup>2,3</sup>, JI Hong-Ming<sup>2,3</sup>

1. The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China
2. Provincial Key Cultivation Laboratory of Intelligent Big Data Digital Neurosurgery of Shanxi Province, Taiyuan, Shanxi 030012, China
3. Fifth Hospital of Shanxi Medical University/Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Corresponding author: JI Hong-Ming, Email: hongmingj@sina.com

**Abstract:** Brain tumor is a group of diseases with heterogeneity in pathological type, biological behavior, treatment, and prognosis, among which glioma and metastasis are particularly prominent. Pathological diagnosis is crucial in clinical practice. As one of the most widely used methods, biopsy has the advantages of less trauma and quick recovery. With the existing navigation equipment, an accurate biopsy of specific parts can be achieved. However, ultra-high-precision stereotactic biopsy sometimes fails to obtain satisfactory pathological information due to human factors, tumor heterogeneity, sample insufficiency, and other influences. At present, there are many imaging techniques related to tumor metabolism, and there have been a lot of studies using metabolism-related imaging to select biopsy targets. A literature review of related studies is now conducted.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(3): 74-77.]

**Keywords:** brain tumor; metabolism-guided targets; biopsy; nuclear medicine; magnetic resonance molecular and metabolic imaging

脑肿瘤作为一类具有极大异质性的疾病, 从病理类型、生物学行为、治疗方法到预后均具有明显的差异, 其

中最常见的类型包括胶质瘤和转移瘤。活检病理是临床中应用最广泛的诊断方法之一, 目前已经有影像及导航

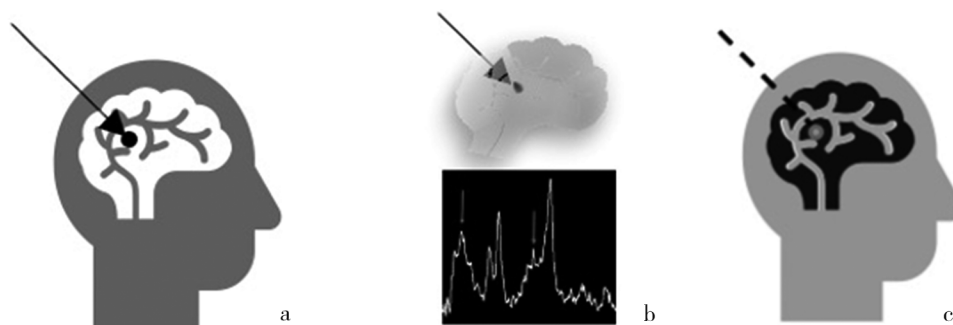
基金项目: 山西省人民医院2019年度省级专项配套经费科研项目(sj20019038)。

收稿日期: 2021-06-22; 修回日期: 2022-06-02

通信作者: 吉宏明, Email: hongmingj@sina.com。

辅助下的活检设备,如无框架立体定向手术机器人(robot of stereotactic assistant, ROSA)可以实现脑深部肿瘤的精准活检(图 1a)。尽管目前活检技术已经非常先进,但是仍有约 5% 的病例不能得到准确的诊断,其中很大一部分原因在于活检靶点选择不合适,影响因素包括:人为因素、肿瘤异质性、标本量不足等<sup>[2]</sup>。现在评价肿瘤代谢的

影像方法众多,有大量研究以代谢为导向,选择高代谢区域进行活检,能在一定程度上提高诊断效力,而代谢成像往往由于空间定位差需要结合结构像才能完成活检任务(图 1b, 1c)。尽管如此,活检靶点的选取仍具有极大的主观性,选取合适的穿刺靶点尤为重要。



a: 用结构像进行活检,具有良好的空间定位,但容易取得坏死、病理不典型等代表性差的样本。b: 用功能像进行活检,易取得代谢活跃区,但空间定位能力差,容易造成穿刺后血肿、重要功能区损伤等严重并发症。c: 融合结构像和功能像进行活检,可以在良好的空间定位下获得代谢活跃区组织样本从而利于诊断

图1 脑肿瘤活检示意图(圆点表示肿瘤,箭头表示活检路径)

## 1 基于核医学代谢成像的活检

常用核医学代谢成像方法为正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography, PET),随着越来越多放射性分子标志物的应用,我们对脑肿瘤的病理代谢认识也越来越深刻,相应的诊断及治疗手段也在革新。

### 1.1 PET 引导活检的理论支持

PET 现有的示踪剂多种多样,包括氟脱氧葡萄糖(Fluorodeoxyglucose, FDG)、氨基酸类似物等,在脑肿瘤诊断、鉴别方面均有相关应用<sup>[3]</sup>。FDG 在脑肿瘤诊断及鉴别方面应用广泛,但对胶质瘤来说,现有研究越来越支持用氟代氨基酸、氟代多巴胺等氨基酸类似物作为诊断工具<sup>[4]</sup>,因为这些氨基酸类似物能在胶质瘤过度表达的 L 型氨基酸转运蛋白协助下透过血脑屏障<sup>[5]</sup>。当然,对不同的示踪剂,胶质瘤的摄取部位及程度略有差异,现在还没有形成诊断共识。胶质瘤以空间异质性及浸润性生长为主要病理特点,临床研究表明保留功能前提下的最大切除有助于延长无进展生存期。然而在判断胶质瘤浸润边界上一直没有公认的标准,也就迫切需要可靠的判断肿瘤浸润边界的技术。

### 1.2 PET 引导活检的实践研究

关于 PET 引导活检协助判断边界的报道最早可以追溯到 1987 年, Mosskin 等<sup>[6]</sup>比较了 36 例疑似幕上胶质瘤患者的  $^{11}\text{C}$ -蛋氨酸( $^{11}\text{C}$ -methionine,  $^{11}\text{C}$ -MET)摄取情况,并以  $^{11}\text{C}$ -MET 摄取情况作为识别肿瘤边界的标准,活检后比较病理结果,发现在 22 例病例中, PET 比 CT 更准确地从组织学上确定肿瘤的边界。其后随着立体定向设备的

高精度化、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的临床普及,使得脑深部、脑干等重要结构部位肿瘤的活检成为可能。

Massager 等<sup>[7]</sup>对 30 例脑干肿瘤的患者采取了立体定向活检手术,证明 MRI 和 PET 引导下的立体定向活检是一种安全有效地处理脑干肿瘤的方法。MISCH 等<sup>[8]</sup>对 26 例脑肿瘤患者进行  $^{18}\text{F}$  氟代乙酰-左旋酪氨酸( $^{18}\text{F}$ -FET) PET 成像,并结合 MRI 进行神经导航或立体定向手术,发现肿瘤检测灵敏度为 20/24,其中 2 例病例结果为非感染性淋巴浸润,他们称该结果与前人的研究是一致的,可能与示踪剂的摄取不同有关,提示不同病变的代谢差异仍需要进一步研究。

2019 年 Todeschi 等<sup>[9]</sup>指出在他们利用  $^{18}\text{F}$  左旋苯丙氨酸( $^{18}\text{F}$ -DOPA) PET 成像引导不强化的胶质瘤活检研究中,在最大标准摄取值为 1.75 时,诊断高级别胶质瘤的敏感性为 81.2%,特异性为 50%,阳性预测值为 86.7%,阴性预测值为 40%,这表明  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET 具有良好的敏感性,但在鉴别高级别胶质瘤方面能力较差。随着研究的深入,越来越多的研究证明 CT、MR 等引导下以 PET 代谢成像选择活检靶点是安全可行的,并且能提高活检的效率<sup>[10]</sup>。

尽管 PET 在肿瘤代谢评估方面具有优势,但同样令人诟病的正是 PET 成像过程中的放射性药物及剂量 CT 带来的辐射,同时还有 PET 图像边界模糊、空间定位差的劣势。而随着磁共振的临床应用,这一问题也得到了解决。

## 2 基于磁共振分子代谢成像的活检

磁共振结构成像中应用最广泛的为钆剂增强 $T_1$ 加权成像( $Gd-T_1WI$ ),高级别胶质瘤、转移瘤等恶性程度较高的肿瘤常会表现为明显强化,典型者称为“花环样强化”,低级别胶质瘤常表现为不强化。其他MRI序列如: $T_2$ 加权成像( $T_2WI$ ),液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)、钆剂增强FLAIR等也有助于肿瘤性质的判断,尽管如此,仍有部分脑肿瘤与脑脓肿、淋巴瘤、脱髓鞘等疾病难以鉴别,此时需要借助于分子代谢成像。而磁共振分子代谢成像在临床工作中已有应用,同时在磁共振的高精度结构成像基础上,基于磁共振代谢成像的活检技术在临床中也有部分应用。

### 2.1 磁共振分子代谢成像引导活检的理论支持

目前已经应用于临床的磁共振分子代谢为磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS), $^1H$ -MRS能在分子水平反映脑肿瘤合成代谢异常情况,胆碱(Cho)、乙酰天门冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)是 $^1H$ -MRS常测量代谢物,在颅内肿瘤鉴别诊断方面具有一定意义。例如:在胶质瘤中常能发现Cho升高、NAA降低,Cho/NAA明显升高,并且与胶质瘤级别相关<sup>[11]</sup>,故而以MRS代谢靶点作为活检具有一定的临床意义,可能在胶质瘤低级别背景下发现高级别病灶,而相关研究也证明了这一猜想。

另外,尚处于研究阶段的化学交换饱和和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)可以对脑肿瘤中蛋白进行定量分析,其中酰胺质子转移(amide proton transfer, APT)技术在鉴别脑肿瘤中有独到的作用。已经有研究发现胶质瘤较周围水肿组织APT信号明显增高,且随着肿瘤分级提高,这种差别会更加明显<sup>[12]</sup>。相应地,有人将APT-CEST应用于胶质瘤分级及IDH突变、MGMT启动子甲基化预测等,均得出了有统计学意义的阳性结果<sup>[13-16]</sup>。相应地,基于磁共振代谢进行活检的假想也得到了越来越多的验证。

### 2.2 MRS引导活检的实践研究

张建中等<sup>[17]</sup>对50例脑肿瘤患者进行MRS靶向的活检,每一病例选取 $^1H$ -MRS代谢指标Cho/NAA较大值、同通道上Cho/NAA中间值及同通道上Cho/NAA较低值处作为靶点,最终50例病例获得病理诊断49例,阳性诊断率为98%,其中1例诊断不明为囊变导致靶点选择错误。他们提出今后应该结合PET选择多个靶点。

其实PET结合MRS引导活检的想法在2017年就被Grech-Sollars等<sup>[18]</sup>提出了,他们构想了一种新的导航系统,该导航系统将胆碱代谢PET(Cho-PET)与MRS进行融合以识别胆碱高代谢区域,他们将这个设想付诸实践,在1例非强化病变中,高Cho代谢区域病理显示明显的有丝分裂活性,提示转化性肿瘤(WHO II、III级),而这例患者低Cho代谢的背景病理结果为WHO II级星形细胞瘤。

同时他们指出这种活检方法对影像质量的要求高、存在影像识别后立体定向活检设备精度达不到的问题,这也就导致无法大范围开展相关工作。但随着高场强、超高场强磁体成像技术突破,图像质量得到极大提升<sup>[19]</sup>,并且随着相关设备投入临床,相信会有相关研究开展。

### 2.3 APT-CEST引导活检的实践研究

Jiang等<sup>[16]</sup>对24例新诊断胶质瘤患者进行APT-CEST引导下的活检手术,共取得标本70例,通过分析所有标本的细胞结构、坏死、增殖和WHO分级,并与相应的APT信号强度进行相关性分析后发现:来源于同一患者的高级别样本相较于低级别样本具有更高的APT信号强度,可见APT-CEST可以识别胶质瘤内的高级别区域。后来他们<sup>[20]</sup>又对21例放疗后怀疑复发的胶质瘤患者进行APT-CEST成像,并根据APT信号强度不同多处立体定向取样,通过比较64个活检样本的病理结果和APT信号发现APT信号强度与组织病理学、细胞密度和增殖指数有正相关,并且感兴趣区分析发现APT信号强度的1.79%截断值区分活动性和非活动性肿瘤具有良好的灵敏度和特异度。

另外有研究<sup>[21]</sup>表明,APT信号强度与Cho-PET现实的胆碱代谢有相关性,也进一步说明APT信号强度用于评价肿瘤增生活跃程度的可靠性,为APT信号成为评价肿瘤负担的生物标志物提供了理论支持。当然这需要进一步的病理结果证实。

尽管目前磁共振兼具结构及代谢评价的优势,但在脑肿瘤活检的研究中仍存在一定缺陷,如磁共振对骨质的辨识力不如CT,通过融合MRI和CT的神经导航系统能在脑肿瘤活检中获得更高的空间精度。另一方面,不同的代谢成像技术侧重评价的重点不同,也就决定了不同成像技术的不可取代性,结合不同成像技术的综合评价也许能成为今后研究的热点,当然这需要大型中心的充分合作。在大数据研究的时代背景下,不同成像技术相互融合、医工结合终将成为肿瘤病理研究的趋势。

## 3 展望

现在越来越多的证据表明基于代谢靶点的活检病理在诊断肿瘤方面具有明显优势,有望形成今后活检靶点选择的标准,但就现有研究来说,尚没有形成统一的意见,且目前国内研究仍处起步阶段,缺乏影像学扫描与诊断标准、不同设备之间的参数差异等都可能会导致最终结果不同。随着研究工作进展,不同成像技术之间的融合与相互验证可能会提高效率,基于大样本的人工智能分析也可能在选择代谢靶点中起到一定的作用。

## 参考文献

- [1] GUPTA M, CHAN TM, SANTIAGO-DIEPPA DR, et al. Robot-assisted stereotactic biopsy of pediatric brainstem and thalamic

- lesions[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2020, 27(3): 317-324.
- [2] JACKSON RJ, FULLER GN, ABI-SAID D, et al. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2001, 3(3): 193-200.
- [3] BORJA AJ, HANCIN EC, RAYNOR WY, et al. A critical review of PET tracers used for brain tumor imaging[J]. *PET Clin*, 2021, 16(2): 219-231.
- [4] 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.
- [5] NAWASHIRO H, OTANI N, UOZUMI Y, et al. High expression of L-type amino acid transporter 1 in infiltrating glioma cells[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2005, 22(2): 89-91.
- [6] MOSSKIN M, HOLST HVON, BERGSTRÖM M, et al. Positron emission tomography with <sup>11</sup>C-methionine and computed tomography of intracranial tumours compared with histopathologic examination of multiple biopsies[J]. *Acta Radiol*, 1987, 28(6): 673-681.
- [7] MASSAGER N, DAVID P, GOLDMAN S, et al. Combined magnetic resonance imaging- and positron emission tomography-guided stereotactic biopsy in brainstem mass lesions: diagnostic yield in a series of 30 patients[J]. *J Neurosurg*, 2000, 93(6): 951-957.
- [8] MISCH M, GUGGEMOS A, DRIEVER PH, et al. (18)F-FET-PET guided surgical biopsy and resection in children and adolescence with brain tumors[J]. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31(2): 261-267.
- [9] TODESCHI J, BUND C, CEBULA H, et al. Diagnostic value of fusion of metabolic and structural images for stereotactic biopsy of brain tumors without enhancement after contrast medium injection[J]. *Neurochirurgie*, 2019, 65(6): 357-364.
- [10] VILLENA MARTÍN M, PENA PARDO FJ, JIMÉNEZ ARAGÓN F, et al. Metabolic targeting can improve the efficiency of brain tumor biopsies[J]. *Semin Oncol*, 2020, 47(2-3): 148-154.
- [11] 管霞, 王丽华, 宋冬喜. 1H-MRS检查在颅内肿瘤中的应用价值[J]. 临床研究, 2021, 29(1): 142-143.
- [12] ZHOU JY, BLAKELEY JO, HUA J, et al. Practical data acquisition method for human brain tumor amide proton transfer (APT) imaging[J]. *Magn Reson Med*, 2008, 60(4): 842-849.
- [13] JIANG SS, RUI QH, WANG Y, et al. Discriminating MGMT promoter methylation status in patients with glioblastoma employing amide proton transfer-weighted MRI metrics[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(5): 2115-2123.
- [14] ZOU TY, YU H, JIANG CX, et al. Differentiating the histologic grades of gliomas preoperatively using amide proton transfer-weighted (APT<sub>W</sub>) and intravoxel incoherent motion MRI[J]. *NMR Biomed*, 2018, 31(1): e3850.
- [15] JIANG SS, ZOU TY, EBERHART CG, et al. Predicting IDH mutation status in grade II gliomas using amide proton transfer-weighted (APT<sub>W</sub>) MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2017, 78(3): 1100-1109.
- [16] JIANG SS, EBERHART CG, ZHA, G Y., et al. Amide proton transfer-weighted magnetic resonance image-guided stereotactic biopsy in patients with newly diagnosed gliomas[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 83: 9-18.
- [17] 张建中, 李成宇, 何锦华, 等. 基于Cho/NAA比值在指导脑肿瘤立体定向穿刺活检中的意义[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2020, 33(1): 52-54.
- [18] GRECH-SOLLARS M, VAQAS B, THOMPSON G, et al. An MRS- and PET-guided biopsy tool for intraoperative neuronavigational systems[J]. *J Neurosurg*, 2017, 127(4): 812-818.
- [19] WANG FX, DONG ZJ, TIAN QY, et al. *In vivo* human whole-brain connectome diffusion MRI dataset at 760  $\mu$ m isotropic resolution[J]. *Sci Data*, 2021, 8(1): 122.
- [20] JIANG SS, EBERHART CG, 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.
- [21] REGA M, TORREALDEA F, HEARLE J, et al. Correlation between APT-CEST and <sup>18</sup>F-Choline PET in glioma at 3T[C]//Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, 2018: 20(Suppl 2): i170-i171.

责任编辑:王荣兵