

· 论 著 ·

基于 MRI T₁增强影像的影像组学模型预测较低级别胶质瘤 IDH 基因型的价值

赵志勇 张 婧 曹云太 张国晋 孙建清 李昇霖 周俊林

【摘要】目的 探讨基于 MRI T₁增强影像的影像组学预测较低级别胶质瘤(LerGG;包括 WHO 分级 II 级弥漫性胶质瘤和间变型胶质瘤)异柠檬酸脱氢酶(IDH)基因型的价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2020 年 6 月手术切除并经术后病理证实的 170 例 LerGG 胶质瘤的临床资料和影像学资料,根据术前 MRI T₁增强影像,应用影像组学方法构建影像组学预测模型。**结果** 170 例中,WHO 分级 II 级例 60 例,III 级 110 例。从 MRI T₁增强影像的感兴趣区中共提取了 1 595 个影像组学特征,降维分析后筛选 5 个影像组学标签,并构建预测模型,验证集和训练集分析显示模型预测 IDH 突变的曲线下面积分别为 0.84、0.82,准确度分别为 79%、80%,敏感度分别为 81%、88%,特异度分别为 75%、66%。**结论** 基于 MRI T₁增强影像的影像组学模型对 WHO 分级 II ~ III 级胶质瘤的 IDH 型具有较好的预测能力。

【关键词】 脑胶质瘤;WHO 分级 II 级弥漫性胶质瘤;间变型胶质瘤;异柠檬酸脱氢酶;基因突变;影像组学;预测

【文章编号】 1009-153X(2023)03-0145-05 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

Prediction of radiomics model for IDH genotype in lower grade gliomas based on T₁-weighted contrast-enhanced MRI

ZHAO Zhi-yong¹, ZHANG Jing², CAO Yun-tai³, ZHANG Guo-jin⁴, SUN Jian-qing⁵, LI Sheng-lin⁶, ZHOU Jun-lin⁶. 1. Department of Neurosurgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; 2. Medical Imaging Center, The Fifth Affiliated (Zhuhai) Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai 276000, China; 3. Medical Imaging Center, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810001, China; 4. Medical Imaging Center, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610020, China; 5. United Imaging Medical Technology Co., Ltd., Shanghai 201800, China; 6. Department of Radiology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China

【Abstract】 Objective To investigate the value of radiomics model based on T₁-weighted contrast-enhanced MRI for predicting iso-citrate dehydrogenase (IDH) gene genotype in lower grade gliomas (LerGG; including WHO grade II diffuse gliomas and intermediate-grade gliomas). **Methods** The clinical and imaging data of 170 patients with LerGG who were surgically resected from January 2017 to June 2020 and confirmed by postoperative pathological examination were retrospectively analyzed. The prediction model was established using radiomics methods based on the preoperative T₁-weighted contrast-enhanced MRI. **Results** Of 170 patients with gliomas, 60 patients had grade II gliomas and 110 patients had grade III gliomas. A total of 1 595 radiomics features were extracted from the regions of interest of preoperative T₁-weighted contrast-enhanced MRI. After dimension reduction analysis, 5 radiomics tags were screened out, and the prediction model of IDH mutation was constructed. The verification and training sets analyses showed that the area under the curve of the model to predict IDH mutation was 0.84 and 0.82, respectively; the accuracy was 79% and 80%, respectively; the sensitivity was 81% and 88%, respectively; the specificity was 75% and 66%, respectively. **Conclusions** The radiomics model based on T₁-weighted contrast-enhanced MRI has a certain value to predict IDH genotype of patients with LerGG.

【Key words】 Glioma; Lower grade gliomas; Iso-citrate dehydrogenase; T₁-weighted contrast-enhanced MRI; Radiomics; Prediction

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.03.001

基金项目:甘肃省卫生健康行业科研计划项目(GSWSKY2021-006)

作者单位:730030 兰州,兰州大学第二医院神经外科(赵志勇),放射科(李昇霖、周俊林);276000 广东珠海,遵义医科大学第五附属(珠海)医院医学影像中心(张婧);810001 西宁,青海大学附属医院医学影像中心(曹云太);610020 成都,四川省医学科学院/四川省人民医院放射科(张国晋);201800 上海,上海联影中央研究院(孙建清)

通讯作者:周俊林,E-mail:ery_zhoujl@lzu.edu.cn

WHO 分级 II 级弥漫性胶质瘤和间变型胶质瘤具有高度可变的临床表现,很难根据组织学分类进行很好地预测其预后,有文献将其合称为较低级别胶质瘤(lower grade glioma, LerGG)^[1-2]。随着胶质瘤异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)基因分子的发现^[3],研究显示 LerGG 中 IDH 基因型比传统组织病理学分级包含更多的预后信息,能更客观地预测病人的预后^[4-6]。因此,术前确定 IDH 基因型有

助于LerGG病人个体化诊疗方案的制定及预后评估。目前,术后组织病理检测仍然是诊断LerGG的IDH基因状态的金标准,但这一方法受限于组织标本的肿瘤含量,同时具有滞后性及有创性等不足。有研究报道基于MRI多模态的影像组学方法可以预测胶质瘤IDH基因状态^[7],但这些研究所需的MRI序列较多;同时,这些研究大多关注胶质母细胞瘤。本文探讨基于MRI T₁增强影像的影像组学预测LerGG胶质瘤IDH基因型的价值。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 纳入标准:新确诊、未经治疗的LerGG;具有IDH基因检测结果。排除标准:复发性LerGG;术前应用激素或替莫唑胺治疗;有颅内手术史;合并有其它颅内肿瘤;年龄<18周岁;其它WHO分级Ⅱ~Ⅲ级胶质瘤,如多形性黄色星形细胞瘤、室管膜瘤或间变性室管膜瘤。

1.2 研究对象 回顾性收集2017年1月至2020年6月经手术病理证实为LerGG共170例,其中IDH野生型(IDH-wt)70例,IDH突变型(IDH-mut)100例。按2:1的比例分为训练集(n=113, IDH-mut=69, IDH-wt=44)和验证集(n=57, IDH-mut=31, IDH-wt=26),前者用来训练预测模型,后者用来验证预测模型。训练集男71例,女42例;平均年龄(43.32±11.94)岁;KPS评分60分3例,70分43例,80分45例,90分22例;WHO分级Ⅱ级37例、Ⅲ级76例;癫痫72例。验证集男27例,女30例;平均年龄(45.00±11.55)岁;KPS评分60分6例,70分16例,80分20例,90分15例;WHO分级Ⅱ级23例、Ⅲ级34例;癫痫34例。本研究通过兰州大学第二医院伦理委员会审核(伦理编号:2020A-70)。

1.3 IDH的检测 利用单克隆抗体H09(德国Dianova公司)对胶质瘤样本进行免疫组织化学分析,检测IDH1-R132H突变状态,如果有肿瘤细胞染色,则确定为IDH1-R132H免疫染色阳性。染色阴性病例通过焦磷酸测序法进一步验证IDH1/2的突变状态,并使用ABI3500Dx试剂盒5.4Kit(美国Applied Biosystems公司)进行序列数据分析。

1.4 MRI检测 使用西门子3.0T和Philips 1.5T扫描仪获得MRI T₁增强图像。静脉注射Gd-DTPA进行增强扫描,速度为3.0 ml/s。西门子3.0 T的扫描参数:TR=1 900ms, TE=2.9 ms, 矩阵286×256, 视野230×230, 层厚5.5 mm, 层间距1.65 mm, 层数20, 翻转角150, 采集时间1min8sec。Philips 1.5T扫描参

数:TR=450 ms, TE=15 ms, 矩阵256×256, 视野230×230, 层厚6.0 mm, 层间距1.17 mm, 层数18, 翻转角69, 采集时间1min2sec。

1.5 构建影像组学模型

1.5.1 图像处理及病灶分割 从PACS系统中获取轴位MRI T₁序列增强图像,以DICOM格式导入ITK-SNAP软件(www.itksnap.org; Version 3.6.0)进行病灶分割。由两名放射科医生A和B(分别具有6年和8年MRI神经系统肿瘤诊断经验)在不知分子分型和病理结果的情况下采取独立、盲法对图像上的肿瘤区域进行逐层手动分割,勾画包括肿瘤实体感兴趣区域(regions of interest, ROI)。通过融合每层图像的分割区域生成病灶感兴趣区体积(volume of interest, VOI)。随后医生C(具有15年丰富诊断经验的放射科医生)对这种分割进行验证。A医生分割所有训练集病例,B医生分割所有验证集病例;两位医生不确定时,由医生C确定分割图像。为了评估所提取的影像组学特征的可重复性和一致性,两个月后,随机选择训练集30例病人,通过医生A和医生B再次进行勾画,采用组内及组间相关系数(intra-/inter-class correlation coefficients, ICCs)对测量者之间及不同扫描仪之间进行一致性评价。

1.5.2 影像组学特征的筛选、影像组学模型的构建及验证 根据图像生物标志物标准化倡议指南,使用pyradiomic包从医学影像数据中提取标准化的影像组学特征。从每例病人的T₁增强图像的ROI中提取1 595个组学特征,其中包括14个形状特征,306个一阶特征(又称为直方图特征)以及1 275个纹理特征。所有特征均使用最小-最大缩放算法进行归一化处理。利用Spearman相关性分析和LASSO分析对特征进行筛选和降维分析,排除相关系数小于0.3或P>0.05的影像组学特征。利用5折交叉验证法选择准确度最佳的分类器,并将LASSO筛选出的与IDH基因型相关性最高的影像组学特征与筛选出的分类器相结合构建基于影像组学特征的预测模型。再利用ROC曲线分析模型的诊断效能。

1.6 统计学方法 使用Python 3.7.1(<https://www.python.org>)软件、R软件(<http://www.Rproject.org>; Version 3.4.1)和SPSS 22.0软件进行分析;正态分布计量变量采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,采用t检验;计数资料采用 χ^2 检验;P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一致性分析 两个放射科医生和不同扫描仪所

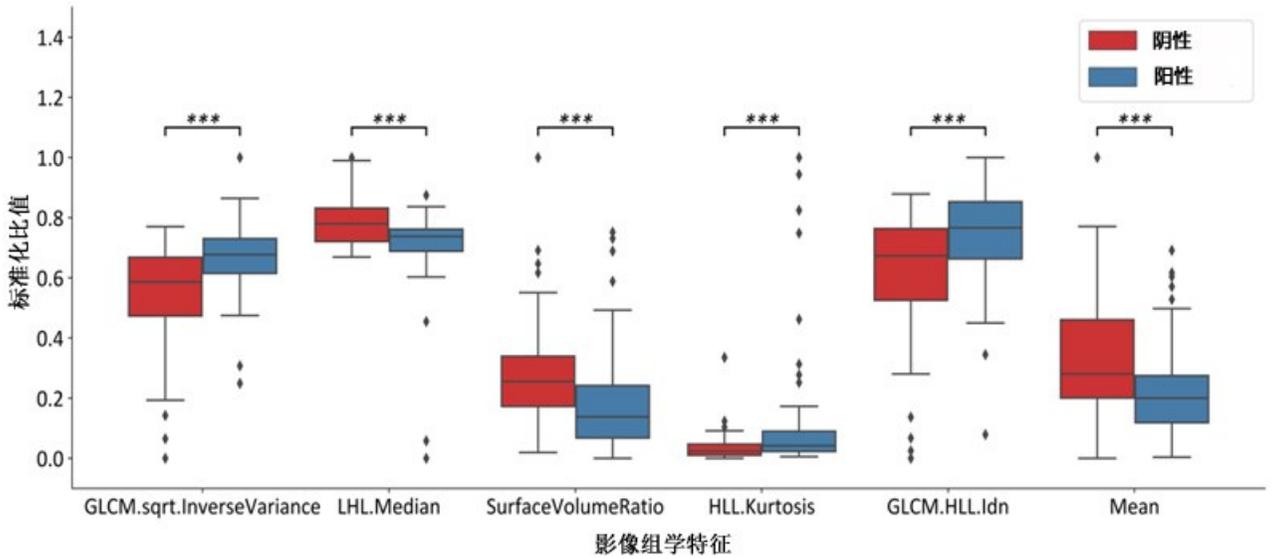


图1 利用LASSO降维后筛选出与较低级别胶质瘤IDH突变状态高度相关的、并用来构建预测模型的影像组学特征
 *** $P < 0.05$; Negative. IDH-mut; Positive. IDH-wt; IDH. 异柠檬酸脱氢酶

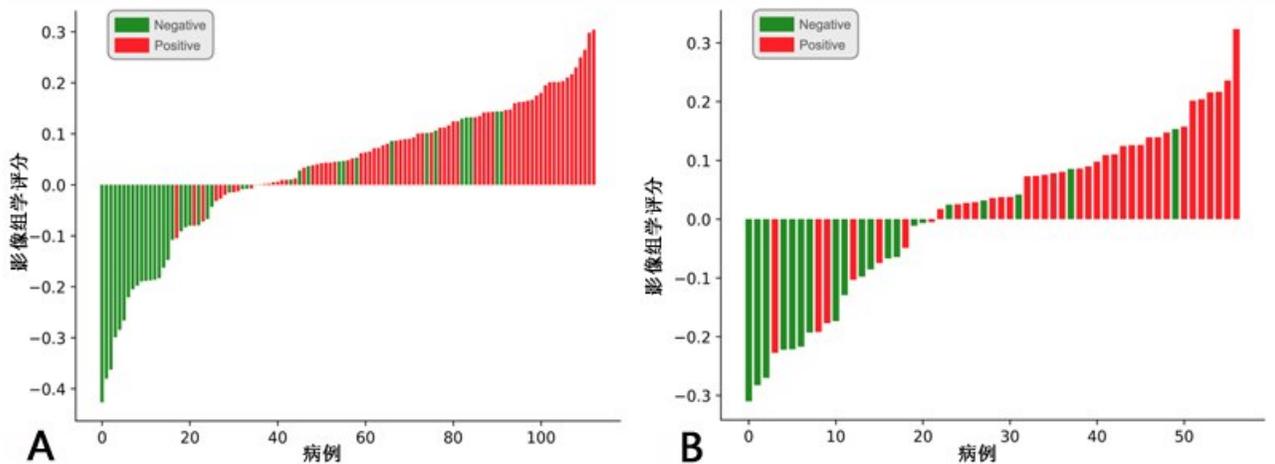


图2 影像组学预测模型在训练集(A)和验证集中(B)影像组学评分分布图
 红色代表IDH-mut(Positive)的病例,绿色代表IDH-wt(Negative)的病例

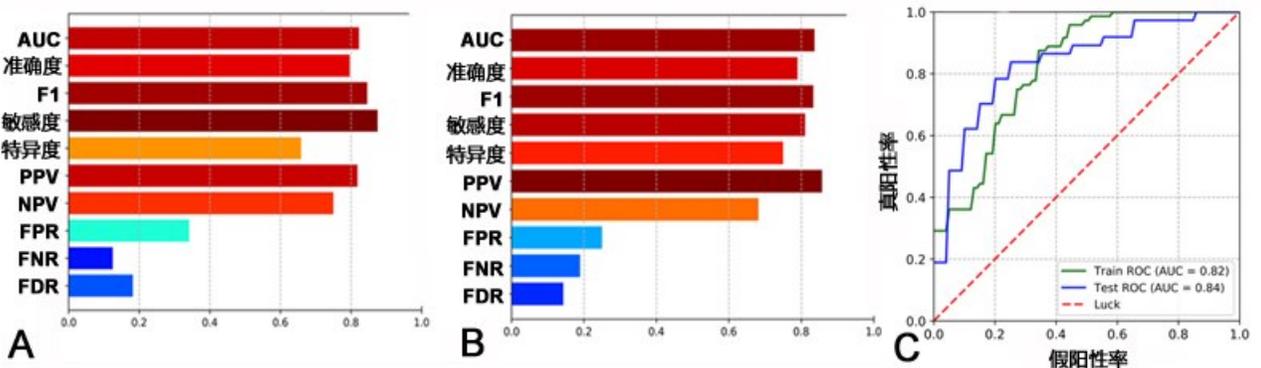


图3 预测模型在训练集和验证集中评估性能

A、B分别显示模型经5-折交叉验证后在训练集和验证集中的性能参数的分布;C. 预测模型在训练集和验证集中的AUC;AUC. 曲线下面积
 PPV. 阳性预测值;NPV. 阴性预测值;FDR. 错误发现率;FNR. 假阴性率;FPR. 假阳性率;TPR. 真阳性率

表1 训练集和验证集IDH-mut和IDH-wt组临床特征比较

临床参数	训练集		验证集	
	IDH-mut	IDH-wt	IDH-mut	IDH-wt
性别				
男	45(39.8%)	26(25.7%)	15(26.3%)	12(21.1%)
女	24(21.2%)	18(15.9%)	16(28.1%)	14(24.6%)
年龄(岁)	42.14±9.35	47.89±14.52*	40.65±7.31	50.19±13.53*
KPS评分				
60分	2(1.7%)	1(0.9%)	2(3.5%)	4(7.0%)
70分	22(19.5%)	21(18.6%)	7(12.3%)	9(15.8%)
80分	29(25.7%)	16(14.2%)	13(22.8%)	7(12.3%)
90分	19(16.8%)	3(2.7%)	9(15.8%)	6(10.5%)
WHO分级				
Ⅱ级	26(25.7%)	11(9.7%)	14(24.6%)	9(15.8%)
Ⅲ级	41(36.3%)	35(30.9%)	19(33.3%)	15(26.3%)
癫痫	48(42.5%)	24(21.2%)	20(35.1%)	14(24.6%)

注:与IDH-mut组相应值比,* P<0.05

提取的影像学特征的一致性良好, ICCs 值>0.75。

2.2 胶质瘤IDH基因型与病人临床特征的关系 在训练和验证集中, IDH基因型与性别和KPS评分、病理分级以及癫痫发作无明显关系(P>0.05), 但IDH-wt组年龄较IDH-mut组明显增大(P<0.05)。见表1。

2.3 影像组学特征处理与分析 经Spearman相关性分析、LASSO对特征进行降维筛选后, 得到5个影像组学特征及其系数, 分别为GLCM.sqrt.InverseVariance(1.723)、HLL.Kurtosis(0.872)、GLCM.HLL.Idn(1.060)、LHL.Median(-1.480)、SurfaceVolumeRatio(-1.166); 其中前三个影像组学特征在IDH-mut组中显著高于IDH-wt组(P<0.05;图1), 而后两个在IDH-mut组中显著低于IDH-wt组(P<0.05;图1)。

在训练集和验证集中, 根据影像组学构建的IDH-mut预测模型具有较好的诊断性能(图2)。通过5-折交叉验证选出的准确度最高的最佳分类器, 利用logistic回归模型分析构建基的影像组学模型预测IDH突变状态。ROC曲线分析显示预测模型在验证集和训练集的曲线下面积分别为0.84、0.82, 准确度分别为79%、80%, 敏感度分别为81%、88%, 特异度分别为75%、66%(图3)。

3 讨论

随着人工智能的兴起和胶质瘤基因分型的深入研究, 越来越多的学者试图应用机器学习的方法对脑胶质瘤进行分级、分型以及鉴别诊断^[8-11]。应用高级数学模型算法识别人类肉眼无法识别的医学影像

征象, 高通量提取肿瘤内部ROI的影像数据并将其转化为具有高分辨率的、可发掘的、定量的特征空间数据(即影像组学特征), 进一步分析这些特征与肿瘤异质性之间关联度, 应用机器学习算法构建分类模型, 从而实现对胶质瘤基因分型的精准评估。

IDH突变对胶质瘤病人的预后和疗效具有很强的预测价值。目前, 应用肉眼可见的影像学特征非侵入性地对IDH突变进行评估被广泛研究了多年^[12-14], 但这些影像特征的描述是基于临床医师的一种定性和半定量的评估, 研究结果的可重复性较低, 不利于类似研究间的对比交流。基于多模态MRI影像组学方法预测胶质瘤IDH的突变对检查设备的要求较高、费时耗力且花费较高。如果能以较低成本、快速精准地根据术前影像预测IDH状态则对胶质瘤的诊断、手术计划和靶向治疗具有重要意义。Yu等^[15]基于MRI T₂-FLAIR的影像组学特征构建WHO分级Ⅱ级胶质瘤IDH1突变状态的预测模型, 结果显示预测模型的准确度、敏感度、特异度以及曲线下面积分别为80%、83%、74%及0.86。Liu等^[16]基于MRI T₂影像组学特征构建低级别胶质瘤IDH的突变状态的预测模型, 结果显示, 模型预测IDH突变状态的曲线下面积为0.86, 随着影像特征的增加, 模型预测IDH突变状态的曲线下面积可达1.00。Kim等^[17]利用MRI灌注像影像组学成功预测低级别胶质瘤IDH突变状态, 曲线下面积为0.729。

我们根据MRI T₁增强影像提取影像组学特征, 构建LerGG中IDH突变状态的预测模型, 其性能在

验证集中准确度、敏感度、特异度及曲线下面积分别为79%, 81%, 75%和0.84。这提示该模型能够区分IDH在LerGG中表达差异,对其突变状态具有较好的预测性能。其优点:①根据肿瘤的强化边界分割肿瘤能更精确地提取肿瘤内部的全部信息,减少水肿区域对特征的干扰^[18],有利于提取到肿瘤内部更特异性的基因信息;②根据增强影像提取的肿瘤特征包含了肿瘤更多异质性信息,为胶质瘤基因分型的预测提供了更多的、有价值的参考,提高了模型的鉴别能力^[19];③MRI有无强化是鉴别大部分WHO分级II、III级胶质瘤的重要依据^[20],这也是影像组学反应特征差异的一个原因;④胶质瘤IDH基因突变可以激活缺氧诱导因子,促进肿瘤新生血管生成,而肿瘤血管可经影像强化程度表征。

总之,基于MRI T₁增强影像的影像组学模型对LerGG中IDH基因状态具有较好的预测能力,具有经济实用、便捷迅速实施的特点。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] 杜伟,陈义兵,魏新亭,等. 2016版《WHO中枢神经系统肿瘤分类》更新解读[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(11): 1095-1098.
- [3] Parsons DW, Jones S, Zhang X, *et al.* An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme [J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1807-1812.
- [4] Bush NA, Butowski N. The effect of molecular diagnostics on the treatment of glioma [J]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(4): 26.
- [5] Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, *et al.* IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II-III diffuse gliomas [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(4): 585-596.
- [6] Beiko J, Suki D, Hess KR, *et al.* IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(1): 81-91.
- [7] 赵焕,白岩,王梅云. 多模态磁共振成像技术在脑胶质瘤基因分型及预后评估中的研究进展[J]. *磁共振成像*, 2021, 12(9): 98-102.
- [8] Lu CF, Hsu FT, Hsieh KL, *et al.* Machine learning-based radiomics for molecular subtyping of gliomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(18): 4429-4436.
- [9] Dittmer A, Zhang B, Shujaat T, *et al.* Diagnostic accuracy of MRI texture analysis for grading gliomas [J]. *J Neurooncol*, 2018, 140(3): 583-589.
- [10] Qian Z, Li Y, Wang Y, *et al.* Differentiation of glioblastoma from solitary brain metastases using radiomic machine-learning classifiers [J]. *Cancer Lett*, 2019, 451: 128-135.
- [11] Mouraviev A, Detsky J, Sahgal A, *et al.* Use of radiomics for the prediction of local control of brain metastases after stereotactic radiosurgery [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(6): 797-805.
- [12] Hyare H, Rice L, Thust S, *et al.* Modelling MR and clinical features in grade II/III astrocytomas to predict IDH mutation status [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 114: 120-127.
- [13] Maynard J, Okuchi S, Wastling S, *et al.* World Health Organization grade II/III glioma molecular status: prediction by MRI morphologic features and apparent diffusion coefficient [J]. *Radiology*, 2020, 296(1): 111-121.
- [14] Compes P, Tabouret E, Etcheverry A, *et al.* Neuro-radiological characteristics of adult diffuse grade II and III insular gliomas classified according to WHO 2016 [J]. *Neuro-oncology*, 2019, 142(3): 511-520.
- [15] Yu J, Shi Z, Lian Y, *et al.* Noninvasive IDH1 mutation estimation based on a quantitative radiomics approach for grade II glioma [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(8): 3509-3522.
- [16] Liu X, Li Y, Li S, *et al.* Mutation-specific radiomic signature in lower-grade gliomas [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(2): 673-696.
- [17] Kim M, Jung SY, Park JE, *et al.* Diffusion- and perfusion-weighted MRI radiomics model may predict isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation and tumor aggressiveness in diffuse lower grade glioma [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(4): 2142-2151.
- [18] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, *et al.* Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749-762.
- [19] Gore S, Chougule T, Jagtap J, *et al.* A review of radiomics and deep predictive modeling in glioma characterization [J]. *Acad Radiol*, 2021, 28(11): 1599-1621.
- [20] 王天达,席海蛟,袁涛,等. 较低级别胶质瘤相关基因表型的形态与功能MR研究进展[J]. *临床放射学杂志*, 2021, 40(10): 2037-2041.