

# MRI 影像组学模型预测脑胶质瘤 IDH-1 基因突变和 Ki-67 表达水平的价值

龙治豪 连海伟 邢变枝 刘仁忠

**【摘要】目的** 探讨 MRI 影像组学模型预测脑胶质瘤 IDH-1 基因突变和 Ki-67 表达水平的价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2021 年 6 月经术后病理证实的 77 例胶质瘤的临床资料,其中 72 例 IDH-1 基因检测结果完整(IDH-1 组),75 例 Ki-67 检测结果完整(Ki-67 组)。基于 MRI T<sub>2</sub>WI 序列选择感兴趣区域,运用 Python 提取影像组学特征,先用两独立样本 *t* 检验进行筛选,再用 LASSO 回归进一步筛选特征值。使用随机森林和参数优化后的支持向量机两种分类器建立影像组学模型,绘制受试者工作特征曲线,并计算曲线下面积判断模型预测 IDH-1 基因突变和 Ki-67 表达水平的灵敏度、特异度。**结果** IDH-1 组 *t* 检验筛选出 47 个特征,再通过 LASSO 回归筛选出 11 个特征。Ki-67 组 *t* 检验筛选出 17 个特征,再通过 LASSO 回归筛选出 10 个特征。支持向量机和随机森林两种方法建立的影像组学模型预测胶质瘤 IDH-1 基因突变和 Ki-67 表达水平均有较高的预测效能,预测准确率均超过 88.0%。**结论** MRI 影像组学模型对预测胶质瘤 IDH-1 基因突变和 Ki-67 表达水平具有较高的应用价值,为胶质瘤术前预测提供了新思路。

**【关键词】** 胶质瘤;影像组学;MRI;IDH-1;Ki-67

**【文章编号】** 1009-153X(2022)04-0255-05 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 455.2

**Clinical value of MRI T<sub>2</sub>WI-based radiomics model in prediction of IDH-1 genotype and Ki-67 expression level in gliomas**  
LONG Zhi-hao<sup>1</sup>, LIAN Hai-wei<sup>1</sup>, XING Bian-zhi<sup>2</sup>, LIU Ren-zhong<sup>1</sup>. 1. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Department of Radiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical value of MRI T<sub>2</sub>WI-based radiomics model in predicting IDH-1 genotype and Ki-67 expression level in gliomas. **Methods** The clinical data, preoperative MRI data, and postoperative pathological data of 77 patients with glioma who underwent microsurgery from January 2017 to June 2021 were retrospectively analyzed. Of these 77 patients, 72 patients had complete IDH-1 gene data (IDH-1 group), and 75 had complete Ki-67 data (Ki-67 group). Regions of interest were selected based on the MRI T<sub>2</sub>WI images, and Python was used to extract the radiomics features and the *t*-test and LASSO regression were used to screen out the feature values. Two radiomics models were established using random forest and parameter-optimized support vector machine algorithms, respectively. Receiver operating characteristic curve was used to calculate the area under curve to evaluate the predictive efficacy of the two models. **Results** Forty-seven imaging features were screened out by *t*-test and then 11 imaging features were screened out by LASSO regression in IDH-1 group. Seventeen imaging features were screened out and then 10 imaging features were screened out by LASSO regression in Ki-67 group. The radiomics models established by both the support vector machine and random forest methods had high efficacy in predicting the IDH-1 gene mutation and Ki-67 expression level in gliomas, and the prediction accuracy was more than 88.0%. **Conclusions** MRI radiomics model has high application value in predicting IDH-1 gene mutation and Ki-67 expression level in gliomas, which can provide a new idea for preoperative assessment of gliomas.

**【Key words】** Glioma; Radiomics; MRI; IDH-1; Ki-67

胶质瘤是最常见的颅内原发性恶性肿瘤。根据病理学特征,WHO 将胶质瘤分为 I~IV 级,描述肿瘤恶性程度,其中异柠檬酸脱氢酶 1 (isocitric dehydrogenase 1, IDH-1) 基因突变和 Ki-67 表达水平

为重要的诊断依据<sup>[1]</sup>。IDH-1 基因突变是评估胶质瘤病人预后的重要指标, IDH-1 野生型提示预后不良<sup>[2,3]</sup>。Ki-67 表达水平反应肿瘤增殖情况,对胶质瘤的诊断、治疗和预后评估有指导意义<sup>[4]</sup>。术前对胶质瘤 IDH-1 基因突变和 Ki-67 表达水平进行评估,可为胶质瘤病人提供无创的诊断<sup>[5]</sup>。近年来,研究表明,影像组学可通过大量病人影像学资料的机器深度学习,构建疾病诊断、预后预测模型,为优化疾病的诊断、预后预测提供有价值的信息<sup>[6]</sup>。本文探讨基

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.04.005  
作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(龙治豪、连海伟、刘仁忠),放射科(邢变枝)  
通讯作者:刘仁忠, E-mail: liurenzhong@whu.edu.cn

于 T<sub>2</sub>WI 序列影像组学模型预测胶质瘤 IDH-1 基因突变和 Ki-67 表达水平的价值。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①行肿瘤切除术或活检术;②术后病理诊断为脑胶质瘤,且包含完整的 IDH-1 或 Ki-67 检测结果;③具有完整清晰可用于分析的术前 MRI 影像资料。排除标准:① IDH-1 或 Ki-67 检测结果不明确;② MRI 序列不完整,所需序列不清晰或有明显伪影,或者未满足诊断标准;③二次或多次手术。

收集 2017 年 1 月至 2021 年 6 月经手术切除且病理诊断为脑胶质瘤的临床、病理和术前影像学资料。根据纳入排除标准最终筛选出 77 例,其中男 41 例,女 36 例;年龄 11~73 岁,平均(48.64±13.64)岁。72 例 IDH-1 基因检测结果完整(IDH-1 组),75 例 Ki-67 检测结果完整(Ki-67 组),两者检测结果均完整共 70 例。IDH-1 组男 40 例,女 32 例;野生型 47 例,突变型 25 例。Ki-67 组男 40 例,女 35 例;低表达 48 例,高表达 27 例。

1.2 影像学资料 选取颅脑轴位 T<sub>2</sub>WI 序列,均于武汉大学人民医院放射科采集。仪器设备:3.0 T 超导型磁共振扫描仪。扫描参数:TR/TE 为 3 000 ms/15ms,Flip 角为 90°,视野为 230×230,重建矩阵为 128×128,采样矩阵为 96×96,层距为 2.0 mm,层厚为 5.0 mm,激励次数为 1 次等。

### 1.3 影像组学分析

1.3.1 感兴趣区域(region of interest, ROI)的选择 使用 T<sub>2</sub>WI 轴位像选择 ROI(图 1A、2A)。将 MRI 资料上传至 ITK-SNAP (Version 3.8.0) 软件<sup>[7]</sup>,先手动沿肿瘤边缘逐层选择 ROI,再由神经外科、影像科高年资医师各一名进行审核,有争议时,由影像学科医师确定。肿瘤区域选择时,参考 T<sub>1</sub>WI 和 T<sub>1</sub>WI+C 序列,涵盖囊变或坏死区。

1.3.2 影像组学特征的提取和筛选 首先,进行图像预处理,包括图像归一化、偏置场矫正和重采样。然后,应用 Python 3.0 和 Pyradiomics (<https://pyradiomics.readthedocs.io/>) 处理影像数据和 ROI 数据,提取特征包括一阶特征、形态特征和纹理特征,其中纹理特征包括灰度共生矩阵参数、灰度行程矩阵参数、灰度尺寸区域矩阵、邻域灰度差矩阵参数、灰度相关矩阵参数、小波滤波特征和高斯-拉普拉斯滤波特征,共提取影像特征 1 037 个。

应用 Python 3.0,将 IDH-1 野生型病例添加标签

“0”,突变病例添加标签“1”。根据 Beesley<sup>[8]</sup>报道方法将 Ki-67 表达水平阳性率分为 4 级:0~4% 为 0 级,5%~24% 为 1 级,25%~49% 为 2 级,50% 以上为 3 级。本文将 Ki-67 表达水平分为低表达组(0~1 级)和高表达组(2~3 级),并分别添加标签“0”和“1”。然后,将影像组学特征值进行标准化、混序,先用两独立样本 *t* 检验进行筛选,排除组间无统计学差异的特征值,再用 LASSO 回归进一步筛选。

1.3.3 影像组学模型的建立及验证 使用 Python 3.0 和 scikit-learn 机器学习算法进行影像组学模型建立和验证。将数据按 7:3 的比例分为训练集和测试集,分别用于影像组学模型的建立和验证。使用随机森林和参数优化后的支持向量机两种分类器建立影像组学模型。最后,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线,并计算曲线下面积(area under curve, AUC) 判断模型预测 IDH-1 基因突变和 Ki-67 表达水平的灵敏度、特异度。

## 2 结果

2.1 影像组学特征筛选结果 IDH-1 组 *t* 检验筛选出 47 个特征,再通过 LASSO 回归筛选出 11 个特征(图 1B~D;表 1)。Ki-67 组 *t* 检验筛选出 17 个特征,再通过 LASSO 回归筛选出 10 个特征(图 2B~D;表 2)。

2.2 影像组学模型的预测效能 支持向量机和随机森林两种影像组学模型的敏感度、特异度与 AUC 见表 3,其 ROC 曲线见图 3。两种模型的对 IDH-1 基因突变和 Ki-67 表达水平均有较好的预测效能(AUC>0.850),两种模型的预测准确率均大于 0.880,其中随机森林比支持向量机的效果更好。

## 3 讨论

IDH-1 基因突变和 Ki-67 表达水平对胶质瘤病人的预后评估具有重要意义。IDH-1 突变型胶质瘤病人预后优于野生型病人<sup>[9]</sup>,IDH-1 突变型胶质瘤 DNA 甲基化增加、生物学侵袭行为减少、总生存期延长<sup>[10]</sup>。胶质瘤 Ki-67 表达水平明显高于正常脑组织<sup>[11]</sup>,Ki-67 表达水平越高,肿瘤恶性程度越高、预后越差<sup>[12]</sup>。IDH-1 基因突变和 Ki-67 表达水平的检测依赖肿瘤组织病理检查,是一种具有侵袭性的检查,而且还存在取样误差、有时临床难以获得满意的数据等局限性。

影像组学作为一个新兴的技术,近年来被广泛应用于肿瘤的诊断、治疗及预后的评价和预测,基于 T<sub>2</sub>WI、T<sub>1</sub>WI+C、ADC、PET-CT/MR 的影像组学分析、

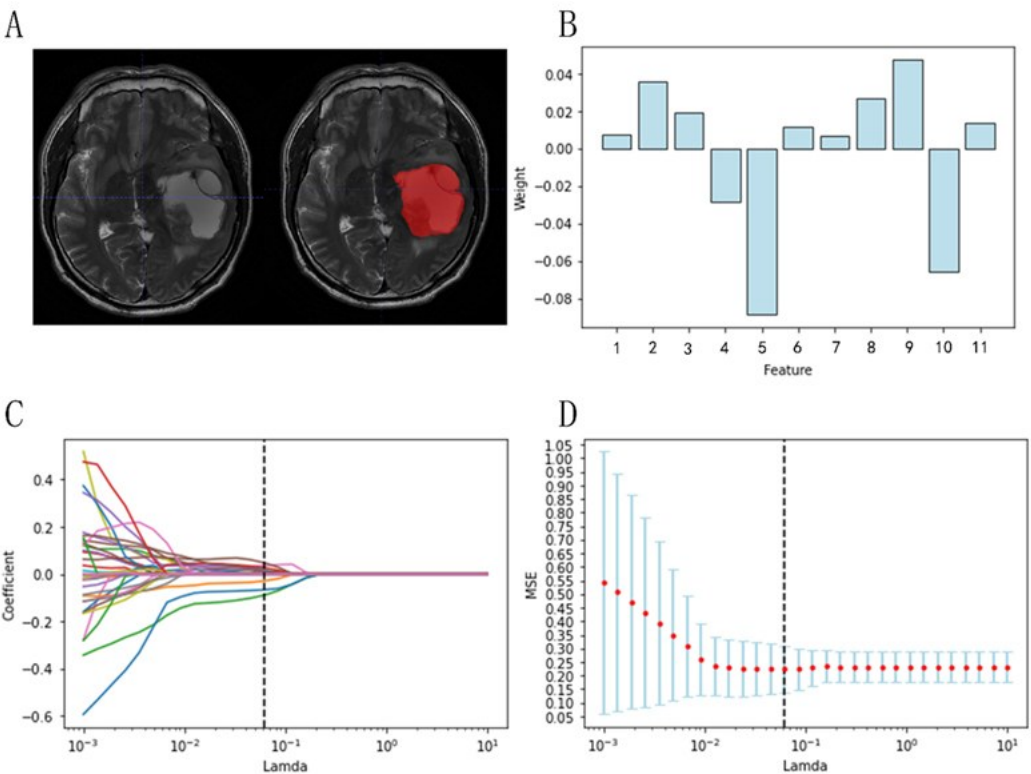


图1 基于MRI T<sub>2</sub>WI影像组学模型预测胶质瘤IDH-1突变特征筛选结果

A. T<sub>2</sub>WI原始图像及ITK-SNAP勾画ROI;B. Lasso 筛选出的不同特征的权重;C. Lasso 分析特征系数收敛图;D. Lasso 分析惩罚系数的筛选

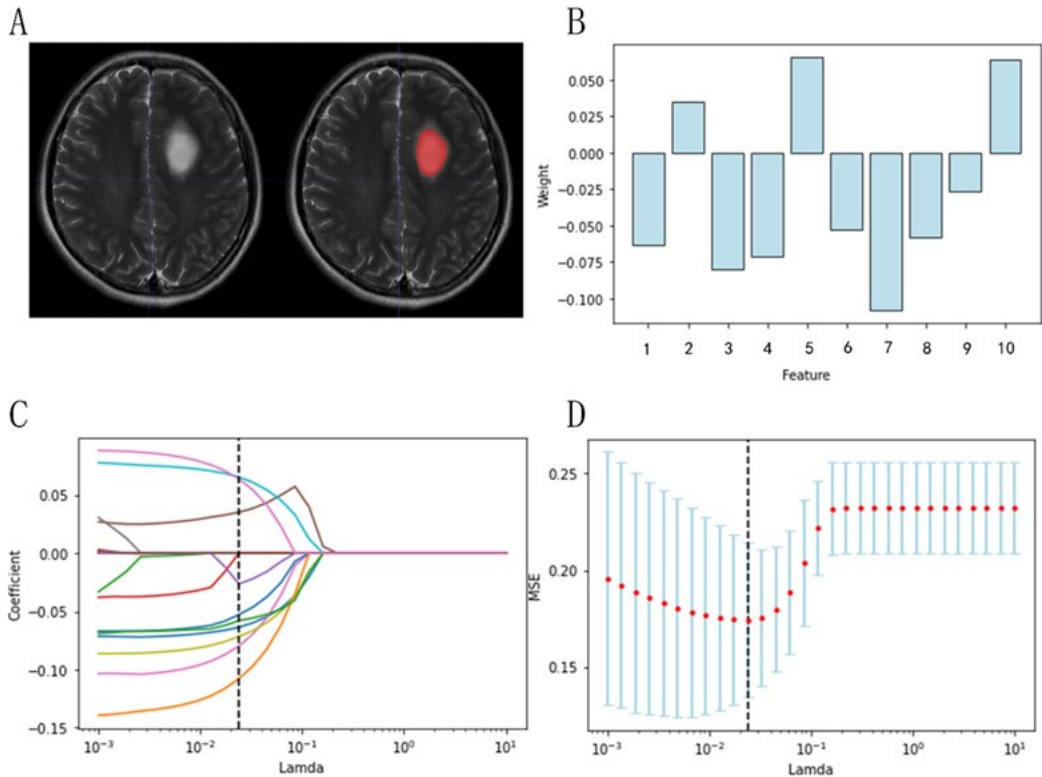


图2 基于MRI T<sub>2</sub>WI影像组学模型预测胶质瘤Ki-67表达水平特征筛选结果

A. T<sub>2</sub>WI原始图像及ITK-SNAP勾画ROI;B. Lasso 筛选出的不同特征的权重;C. Lasso 分析特征系数收敛图;D. Lasso 分析惩罚系数的筛选

表 1 IDH-1 组特征值及其权重

标号	影像特征	权重
1	原图像-灰度相关矩阵参数-大依赖高灰度增强	0.007381
2	小波滤波-低低高通--一阶特征-最大值	0.036031
3	小波滤波-低低高通--一阶特征-偏度	0.019575
4	小波滤波-低低高通-灰度共生矩阵参数-相关性	-0.028509
5	小波滤波-低高通--一阶特征-平均值	-0.088763
6	小波滤波-低高通--一阶特征-峰度	0.011423
7	小波滤波-低高通-灰度相关矩阵参数-大依赖高灰度增强	0.006555
8	小波滤波-高低高通-灰度行程矩阵参数-长游程高灰度增强	0.026892
9	小波滤波-高高低通-灰度共生矩阵参数-逆差归一化	0.047982
10	高斯-拉普拉斯滤波- $\Sigma$ -4-0-mm-3D--一阶特征-第 90 百分位数	-0.065879
11	高斯-拉普拉斯滤波- $\Sigma$ -4-0-mm-3D--一阶特征-偏度	0.01399

表 2 Ki-67 组特征值及其权重

标号	特征值	权重
1	原图像-形态特征-延伸率	-0.063733
2	小波滤波-低低高通-灰度共生矩阵参数-相关性	0.035057
3	小波滤波-低低高通-灰度共生矩阵参数-最大相关系数	-0.079788
4	小波滤波-低高通--一阶特征-中位数	-0.071642
5	小波滤波-低高通--一阶特征-偏度	0.065354
6	小波滤波-高低低通-灰度共生矩阵参数-逆差归一化	-0.052858
7	小波滤波-高低高通--一阶特征-偏度	-0.107868
8	小波滤波-高高低通--一阶特征-峰度	-0.057949
9	小波滤波-高高低通-灰度共生矩阵参数-逆差归一化	-0.026443
10	高斯-拉普拉斯滤波- $\Sigma$ -4-0-mm-3D--一阶特征-第 90 百分位数	0.063772

表 3 机器学习 ROC 曲线结果

指标	IDH-1 组	Ki-67 组		
	支持向量机(SVM)	随机森林(RF)	支持向量机(SVM)	随机森林(RF)
灵敏度	0.920	0.920	0.963	0.889
特异度	0.894	0.894	0.792	0.958
AUC	0.859	0.869	0.855	0.892

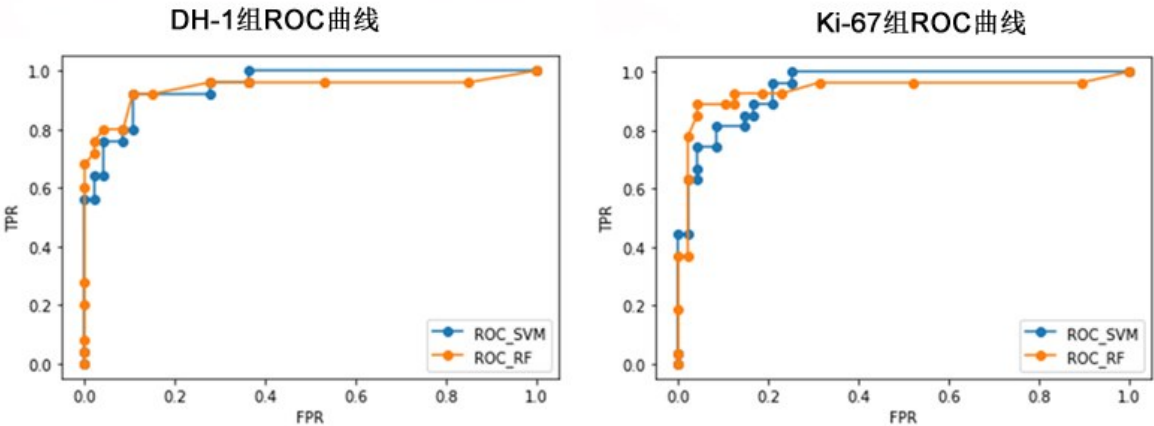


图 3 不同机器学习分类器的 ROC 曲线



深度学习神经网络等均表现出对胶质瘤基因型和肿瘤分级的良好预测能力,其中多序列和多临床参数的影像组学联合模型进一步提高了对肿瘤 IDH 等基因突变的预测能力<sup>[13]</sup>。MRI T<sub>2</sub>WI 序列影像学特征表现为胶质瘤诊断的依据之一<sup>[14]</sup>。本文提取 MRI T<sub>2</sub>WI 序列影像组学特征,构建支持向量机和随机森林两种机器学习分类器,预测胶质瘤 IDH-1 基因突变和 Ki-67 表达水平,预测准确率超过 88.0%。这提示 MRI T<sub>2</sub>WI 序列影像组学特征对胶质瘤病理结果具有较高的预测准确率,可为临床确定肿瘤手术方案、评估胶质瘤预后等提供依据。

值得注意的是,灰度相关矩阵参数中的大依赖高灰度增强特征表示具有较高灰度值的高相关性体素的联合分布情况,此特征在鉴别 IDH-1 基因突变中有特殊意义。此外, IDH-1 组特征值权重绝对值最大的特征为一阶特征平均值,这说明肿瘤组织 T<sub>2</sub>WI 序列平均灰度在鉴别 IDH-1 基因突变中可能具有较高的价值。这提示对 T<sub>2</sub>WI 序列信号分布均匀的胶质瘤,可以通过 T<sub>2</sub>WI 序列灰度预测 IDH-1 基因突变情况。但是对有钙化或者囊变的胶质瘤,这种评估就相对比较困难。

Ki-67 组特征值权重绝对值最大的特征为偏度特征,表明体素灰度平均值分布的不对称性;其次是逆差归一化特征,表示图像局部均匀程度。这两个特征分别从整体和局部描述灰度的不均匀程度。这提示 T<sub>2</sub>WI 灰度分布不均匀程度反映 Ki-67 表达水平的差异。

本文的局限性:①样本相对较少;②回顾性研究,存在选择性偏倚;③未根据胶质瘤级别进行亚组分析;④为单序列影像组学分析;⑤由于分类器原理,无法分析各特征值与基因型的具体关系;⑥未对预测结果进行交叉验证。

总之,本文基于 MRI T<sub>2</sub>WI 序列建立支持向量机和随机森林机器学习分类器预测胶质瘤 IDH-1 基因突变和 Ki-67 表达水平,准确率均超过 88.0%,具有良好的应用价值,为胶质瘤术前预测提供了新思路。

【参考文献】

[1] Weller M, Van Den Bent M, Preusser M, *et al.* EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(3): 170–186.

[2] 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): 2499–508.

[3] Komori T. Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System [J]. *Lab Invest*, 2022, 102(2): 126–133.

[4] Wesseling P, Capper D. WHO 2016 classification of gliomas [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(2): 139–150.

[5] Su C, Jiang J, Zhang S, *et al.* Radiomics based on multicontrast MRI can precisely differentiate among glioma subtypes and predict tumour-proliferative behaviour [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(4): 1986–1996.

[6] El Naqa I, Ten Haken RK. Can radiomics personalise immunotherapy [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1138–1139.

[7] Yushkevich P, Piven J, Hazlett H, *et al.* User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability [J]. *Neuroimage*, 2006, 31(3): 1116–1128.

[8] Beesley MF, McLaren KM. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules [J]. *Histopathology*, 2002, 41(3): 236–243.

[9] Luo Y, Hou W, Zeng L, *et al.* Progress in the study of markers related to glioma prognosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 4(14): 7690–7697.

[10] Thompson CB. Metabolic enzymes as oncogenes or tumor suppressors [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8): 813–815.

[11] Qu Dw, Xu Hs, Han Xj, *et al.* Expression of cyclinD1 and Ki-67 proteins in gliomas and its clinical significance [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(4): 516–519.

[12] Cai J, Yang P, Zhang C, *et al.* ATRX mRNA expression combined with IDH1/2 mutational status and Ki-67 expression refines the molecular classification of astrocytic tumors: evidence from the whole transcriptome sequencing of 169 samples [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(9): 2551–2561.

[13] Tan Y, Mu W, Wang XC, *et al.* Whole-tumor radiomics analysis of DKI and DTI may improve the prediction of genotypes for astrocytomas: a preliminary study [J]. *Eur J Radiol*, 2020, 124: 108785.

[14] Weller M, Van Den Bent M, Tonn JC, *et al.* European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): e315–e329.

(2022-02-25 收稿, 2022-04-01 修回)