

• 中枢神经影像学 •

基于 ADC 和增强 MRI 的影像组学模型预测低级别胶质瘤 TERT 启动子突变状态

卢俊, 李祥, 黎海亮

【摘要】 目的:探讨基于 ADC 和增强 MRI 的影像组学模型对低级别胶质瘤端粒酶逆转录酶基因 (TERT) 启动子突变状态的预测价值。**方法:**回顾性搜集 109 例经病理证实的低级别胶质瘤患者, 所有患者术前均行 MRI 检查, 在 ADC 和对比增强 T_1 WI(T_1 CE) 图像上选取病灶最大层面, 沿肿瘤边缘勾画 ROI, 提取影像组学特征。采用三联法 (Fisher, POE+ACC, MI) 和最小绝对收缩选择算子 (LASSO) 进行特征筛选, 然后行多因素 logistic 回归分析, 构建影像组学预测模型。采用 ROC 曲线评估预测模型的诊断效能。**结果:**在 ADC 和 T_1 CE 图像上分别提取 279 个影像组学特征, 最终筛选出 11 个影像组学特征, 分别建立 ADC 模型、 T_1 CE 模型和联合分析 (ADC+ T_1 CE) 模型共 3 个影像组学模型。联合分析模型的预测效能最佳, 训练集中曲线下面积 (AUC) 为 0.928 (95%CI: 0.859~0.996), 验证集中 AUC 为 0.878 (95%CI: 0.758~0.997)。**结论:**基于 ADC 和增强 MRI 的影像组学模型能有效预测低级别胶质瘤 TERT 启动子突变状态, 将不同序列的影像组学特征结合可提高预测效能。

【关键词】 胶质瘤; 影像组学; 磁共振成像; 端粒酶逆转录酶基因; TERT 启动子突变; 预测

【中图分类号】 R739.41; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)05-0538-05

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.05.001

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



Radiomics models based on ADC and contrast-enhanced MRI in predicting the TERT promoter mutation status of low-grade gliomas LU Jun, LI Xiang, LI Hai-liang, Department of Radiology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University (Henan Cancer Hospital), Zhengzhou 450008, China

【Abstract】 Objective: To explore the value of the radiomics models based on ADC and contrast-enhanced MRI in predicting the TERT promoter mutation status of low-grade gliomas (LGGs). **Methods:** A total of 109 LGG patients confirmed by pathology were retrospectively analyzed. All patients underwent MRI scan before surgery. On the ADC and contrast-enhanced T_1 -weighted (T_1 CE) images, ROIs were delineated in each tumor along its edge at the slice with the maximum area and radiomics features were extracted. The features were selected by triad method (Fisher, POE+ACC, MI) and least absolute shrinkage selection operator (LASSO) analysis. Then, multivariate logistic regression analysis was used to construct the radiomics prediction models. Receiver operating characteristic analysis was used to evaluate the performance of models. **Results:** From ADC and T_1 CE images, 279 radiomics features were extracted respectively and 11 radiomics features were selected to construct three radiomics models named ADC model, T_1 CE model and conjunct analysis (ADC+ T_1 CE) model. Among them, the conjunct analysis model showed the best prediction performance with AUC of 0.928 (95%CI: 0.859~0.996) in the training dataset and 0.878 (95%CI: 0.758~0.997) in validation dataset, respectively. **Conclusions:** The radiomics models based on ADC and contrast-enhanced MRI can effectively predict the TERT promoter mutation status in LGG patients, and the combination of the radiomics features from ADC and contrast-enhanced T_1 -weighted sequences may improve the prediction performance.

【Key words】 Glioma; Radiomics; Magnetic resonance imaging; Telomerase reverse transcriptase gene; TERT promoter mutation; Prediction

胶质瘤是颅内常见原发性肿瘤,2016 年世界卫生组织(WHO)将分子标志物纳入胶质瘤的诊断中,进一步阐明了分子特征在诊断、治疗和预后评估中的价值^[1,2]。如异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变型胶质瘤较野生型预后更好(突变型和野生型分别为 31 个月和 15 个月)^[3];端粒酶逆转录酶基因(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变是成人胶质瘤中最常见的单基因突变。有研究表明, TERT 突变对低级别胶质瘤和胶质母细胞瘤的预后影响不同, TERT 突变的低级别胶质瘤患者预后较好,而 TERT 突变的胶质母细胞瘤患者预后较差^[4]。最新癌症基因组图谱将 WHO II 级和 III 级胶质瘤归入弥漫性低级别胶质瘤^[5](low-grade gliomas, LGGs), TERT 突变多发生于 IDH 突变和 1p19q 共缺失的少突胶质瘤中, TERT 突变在星形细胞瘤中的发生率低于少突胶质瘤。在少突胶质瘤和星形细胞瘤患者中, TERT 突变均为患者预后较好的预测因子。TERT 突变在低级别胶质瘤患者的发展中发挥了关键作用,对预后评估具有重要价值。近年来,随着精准治疗的研究深入, TERT 启动子突变被证实参与下游细胞信号转导,其突变位点有望成为新的治疗靶点^[6]。

然而,由于目前 TERT 突变的检出主要在活检或手术切除取得肿瘤组织后进行;耗时长、肿瘤异质性高等都是现有检测技术的缺点,在术前诊断的应用中具有一定局限性。随着影像检查技术的快速发展,术前利用影像特征无创预测分子标志物是一个可行的办法。有研究探讨形态学特征与 TERT 突变状态之间的关系,结果表明预测效能有限^[7]。影像组学的发展,能够从常规 MRI 图像中高通量获取肿瘤特征并建立预测模型进行预测,既往在实体肿瘤分级分期中已经呈现出预测价值^[8,9],在胶质瘤 IDH、1p/19q 和 Ki-67 等分子标志物预测中也体现出术前预测价值^[10-12]。随着 TERT 的诊断、治疗和预后价值被发现,亟需探讨影像组学特征与 TERT 突变状态之间的关系。故本研究旨在探讨术前 MRI 图像影像组学特征预测 TERT 启动子突变状态的价值。

材料与方法

1. 病例资料

回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 3 月在本院就诊的 LGG 患者的临床和影像学资料。病例纳入标准:①术后病理证实为弥漫性低级别胶质瘤;②术前 2 周行 MRI 检查;③具有完整的 ADC 和对比增强 T₁WI(T₁CE)图像;④经 Sanger 测序获得 TERT 突变状态(包括 C228T 和 C250T 两个位点)。病例排除标准:①复发性肿瘤;②检查前接受过活检、放疗或化疗;

③图像伪影严重或病理结果不全。最终,109 例患者纳入本研究,按 7:3 的比例将其随机分为训练集(n=76)和验证集(n=33)。

2. MRI 检查方法

MRI 检查采用 3.0T MRI 扫描仪(Skyra, Siemens, Germany)和 8 通道相控阵线圈。检查时患者取仰卧位头先进扫描模式。常规 MRI 扫描序列及参数:①轴面 FSE T₁WI: TR 2200 ms, TE 13 ms, 矩阵 320×320, 层厚/层间距 6/0.6 mm, 激励次数 1;②轴面 FSE T₂WI: TR 4940 ms, TE 125 ms, 矩阵 384×384, 层厚/层间距 6/0.6 mm, 激励次数 2;③轴面磁化准备快速梯度回波对比增强 T₁WI: TR 1700 ms, TE 2.5 ms, 层厚/层间距 1/0 mm, 矩阵 288×288, 视野 256 mm×256 mm, 对比剂为钆喷酸葡胺, 剂量 0.1 mmol/kg, 流率 2.0~3.0 mL/s;④DWI 采用单次激发 SE-EPI 序列, b 值取 0、1000 s/mm², TR 2610 ms, TE 55 ms, 层厚/层间距 6/0.6 mm, 矩阵 160×160, 激励次数 1, ADC 图在工作站上由 DWI 自动生成。

3. 图像后处理和特征提取

将 ADC 和 T₁CE 图像以 DICOM 格式保存,将病灶最大且显示清晰的层面分别导入 MaZda 软件(4.6 版, <http://www.eletel.p.lodz.pl/mazda/>)。然后将图像进行灰阶度标准化,使图像灰度在 $[\mu - 3\sigma, \mu + 3\sigma]$ (μ 和 σ 分别为平均灰度值和标准差)范围内。然后由两位分别具有 5 年和 10 年 MRI 诊断经验的放射科医生参考其他常规 MRI 图像,共同商量确定 ROI 后,在 ADC 和 T₁CE 图像上选取病灶最大截面所在层面,沿肿瘤边缘手动勾画 ROI(图 1)。考虑到肿瘤异质性,应包含肿瘤全域,即包含囊变、坏死、钙化、出血等区域,但应避免正常的解剖结构。最终,每例患者提取到 558 个纹理特征,包括 18 个一阶特征:灰度直方图, 490 个二阶特征:灰度共生矩阵、游程矩阵、绝对梯度以及 50 个高阶特征:自回归模型、小波转换。

采用三联法(Fisher: Fisher 相关系数, POE + ACC; 分类错误概率联合平均相关系数, MI; 交互信息)对提取的特征进行降维,初步筛选具有预测价值的组学特征。

4. 模型建立和模型评估

应用两种特征选择方法,即三联法(Fisher, POE + ACC, MI)和最小绝对收缩选择算子(least absolute shrinkage selection operator, LASSO)进行特征筛选。首先,采用三联法消除冗余特征;然后,采用 LASSO 回归分析并通过 5 折交叉验证筛选 LASSO 回归模型得到最优超参数 λ 值,在最优 λ 值时将系数非零的特征纳入模型;最后,行多因素 logistic 回归分析,构建影像组学预测模型。

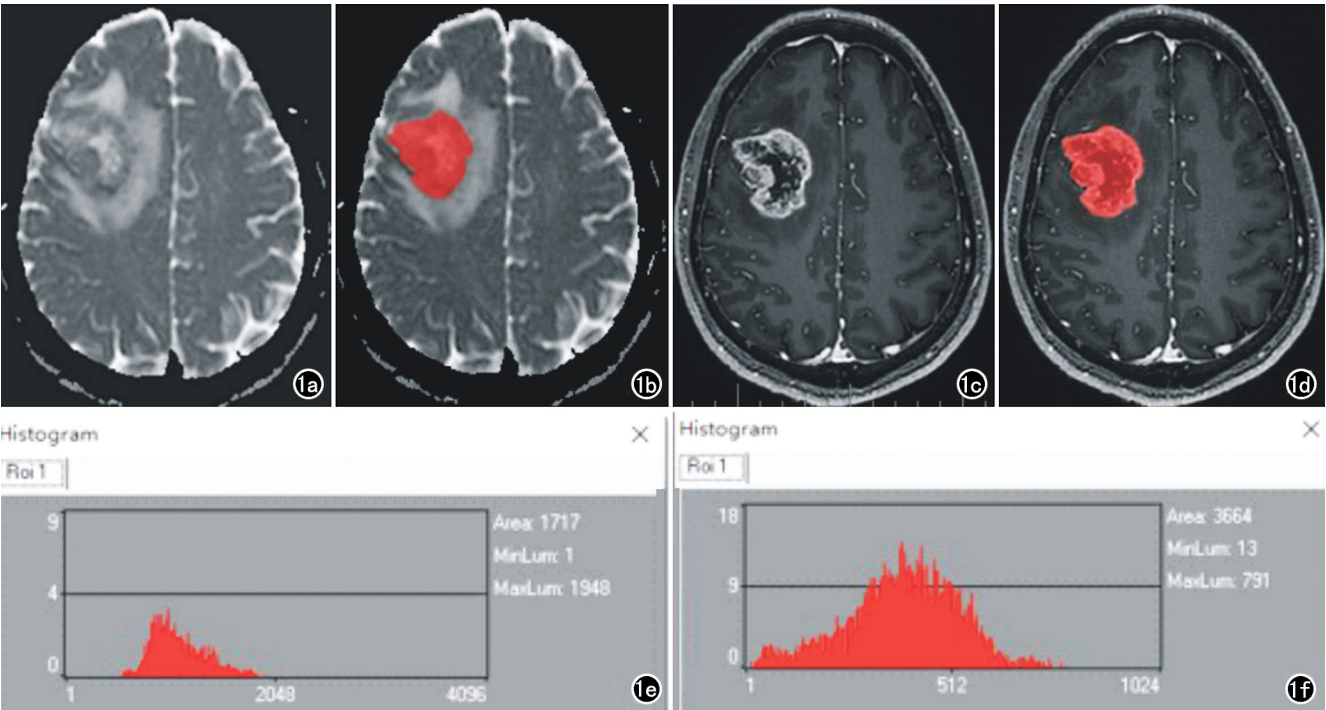


图 1 星形细胞瘤患者,男,48 岁,WHO Ⅲ级,TERT 野生型。a)ADC 图像中病灶最大径所在层面;b)红色区域为沿肿瘤边缘勾画的 ROI;c)T1CE 图像中病灶最大径所在层面;d)红色区域为沿肿瘤边缘勾画的 ROI;e)ADC 直方图;f)T1CE 直方图。

本研究分别基于 ADC、T₁CE、联合序列(ADC+T₁CE)的影像组学特征来建立 3 个影像组学预测模型,模型的预测能力采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线来评估。

5.统计学分析

使用 R 语言 (Version 4.1.0, www.R-project.org)、SPSS 22.0 和 MedCalc 19.6 软件进行统计分析。计数资料的组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。计量资料的组间比较根据正态性和方差齐性分析结果分别采用独立 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验。ROC 曲线用于评估模型的预测效能,应用 De-long 检验来比较 3 个预测模型之间的差异。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1.一般资料

训练组(*n* = 76)与验证组(*n* = 33)患者的一般资料见表 1,两组间性别、年龄、TERT 突变状态、IDH 突变状态、病理组织学类型差异均无统计学意义(*P* 值均 > 0.05)。

2.构建影像组学预测模型

从 ADC、T₁CE 和联合序列(ADC+T₁CE)中分别提取出 279、279 和 558 个影像组学特征。经三联法分别筛选出 30、25 和 55 个特征。应用 5 折交叉验证筛选 LASSO 回归模型得到最优超参数 λ 值,最终分

表 1 2 组低级别胶质瘤患者的临床病理特征比较 (n, %)

特征	训练组 (n=76)	验证组 (n=33)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别			0.227	0.634
男	40(52.6%)	19(57.6%)		
女	36(47.4%)	14(42.4%)		
年龄(岁)	41.7±13.7	37.6±14.8	1.424	0.157
TERT			0.205	0.650
突变型	45(59.2%)	18(54.5%)	0.041	0.839
IDH(+)	40(88.9%)	17(94.4%)		
IDH(-)	5(11.1%)	1(5.6%)		
野生型	31(40.8%)	15(45.5%)	0.004	0.949
IDH(+)	8(25.8%)	3(20.0%)		
IDH(-)	23(74.2%)	12(80.0%)		
星形细胞瘤	29(38.2%)	14(42.4%)	0.175	0.675
少突胶质瘤	47(61.8%)	19(57.6%)		

别选出 5、3 和 6 个影像组学特征建立 3 个影像组学预测模型(表 2)。

表 2 影像组学预测模型中的影像组学特征

编号	特征名称	序列	矩阵	类型
F1	Mean(平均值)	ADC	GLH	一阶
F2	S(3,0)SumAverg(平均和)	ADC	GLCM	二阶
F3	Perc.01%(第 1 百分位数)	ADC	GLH	一阶
F4	S(5,5)Contrast(对比度)	ADC	GLCM	二阶
F5	S(5,5)Correlat(自相关)	T ₁ CE	GLCM	二阶
F6	GrSkewness(梯度偏度)	T ₁ CE	绝对梯度	二阶
F7	S(4,0)SumAverg(平均和)	ADC	GLCM	二阶
F8	S(5,-5)AngScMom(角二阶矩)	ADC	GLCM	二阶
F9	Perc.90%(第 90 百分位数)	ADC	GLH	一阶
F10	S(0,1)Entropy(熵)	T ₁ CE	GLCM	二阶
F11	S(1,-1)Entropy(熵)	T ₁ CE	GLCM	二阶

注:GLH:灰度直方图;GLCM:灰度共生矩阵;ADC 模型包含 5 个特征:F2、F4、F7、F8、F9;T1CE 模型包含 3 个特征:F5、F10、F11;联合分析模型包含 6 个特征:F1—F6。

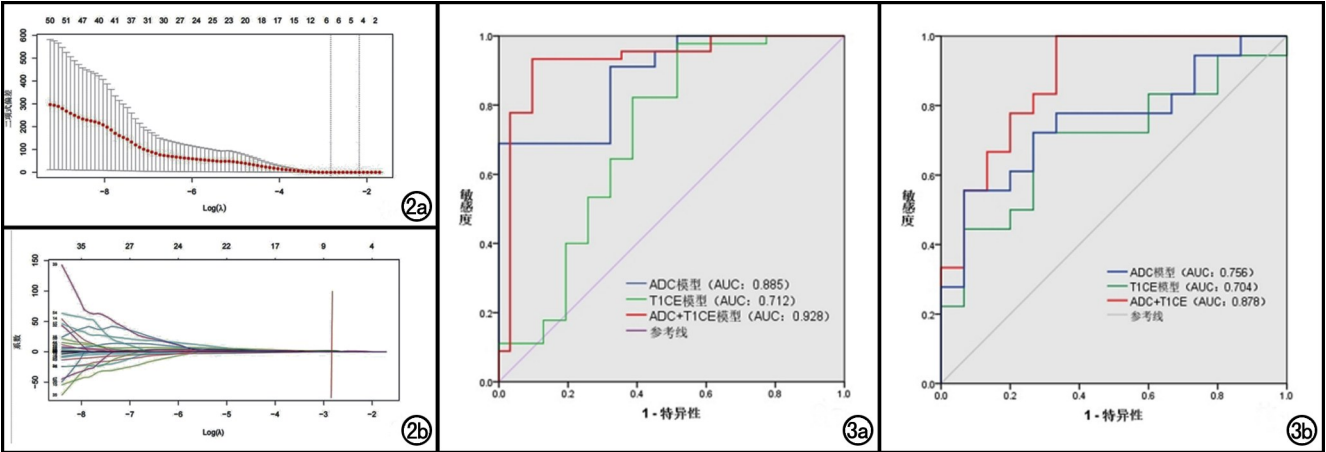


图 2 a) 联合分析模型:5 折交叉验证筛选 LASSO 回归模型得到最优超参数 λ 值,即第一个虚线所对应的位置(最小均方差);b) 通过图 2a 得到的 λ 值(红线所在位置)来寻找系数非零的特征,纵坐标为系数,下横坐标为 log(λ),上横坐标为模型中非零系数的个数。图 3 三个影像组学模型预测 TERT 突变状态的 ROC 曲线,联合分析(ADC+T1CE)模型预测效能最佳。a)训练集的 ROC 曲线;b)验证集的 ROC 曲线。

3.模型验证和比较

应用 ROC 曲线评估 3 个模型的预测效能,联合分析模型在训练集(0.928)和验证集(0.878)中的曲线下面积(area under curve, AUC)均最大,预测效能最高(表 3)。Delong 检验结果显示,基于 T₁CE 的预测模型与联合分析模型之间的 AUC 差异有统计学意义($P=0.007$),提示联合分析模型的预测效能明显优于 T₁CE 模型;而基于 ADC 图像的预测模型与联合分析模型之间的 AUC 差异无统计学意义($P=0.396$),但 ADC 模型的敏感度欠佳。所以,本研究中联合分析模型(ADC+T₁CE)的预测效能最佳(最优超参数 λ 见图 2,ROC 曲线见图 3)。

讨 论

为了术前无创预测 TERT 启动子突变状态,本研究建立了基于 ADC、T₁CE 和两者联合的影像组学模型并验证了其预测效能。本研究结果显示,3 个影像组学模型均能有效预测 TERT 突变状态,且多序列联合分析能够提高预测效能。

TERT 突变发生在转录起始点的上游,分别命名为 C228T 和 C250T。TERT 启动子突变会导致转录因子结合位点的揭开,调控端粒酶活性,与患者的预后密切相关,因此 TERT 突变位点有望成为新的治疗靶点^[6]。TERT 突变的低级别胶质瘤患者预后较好,所以,在低级别胶质瘤患者就诊初期,准确判断 TERT 启动子突变状态对患者具有重要的临床意义。

有研究尝试寻找与 TERT 突变相关的形态学特征,如肿瘤位置、增强容积、坏死容积以及坏死容积百分比等,结果表明大部分形态学特征在 TERT 突变与 TERT 野生两组间无显著差异^[7,13]。Tian 等^[14]证实了高级别胶质瘤影像组学特征预测 TERT 启动子突变的可行性。随后,有研究开始探索影像组学特征术前预测低级别胶质瘤 TERT 突变状态的可能性^[15]。本研究创新性地将 ADC 和 T1CE 图像的影像组学特征结合预测低级别胶质瘤患者的 TERT 启动子突变状态,结果显示多序列联合的分析模型展现出很好的预测效能,与杨易等^[16]的结论一致。联合分析模型的预测效能高于单一影像组学模型,其预测效能较

表 3 三个影像组学模型在训练集和验证集中预测 TERT 突变状态的效能

模型/分组	敏感度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	约登指数	P 值
ADC					
训练集	68.89	100.00	0.885(0.813~0.957)	0.6889	<0.001
验证集	55.56	93.33	0.756(0.589~0.923)	0.4889	0.003
T ₁ CE					
训练集	97.78	48.39	0.712(0.583~0.840)	0.4616	0.001
验证集	72.22	73.33	0.704(0.523~0.884)	0.4556	0.029
联合					
训练集	93.33	90.32	0.928(0.859~0.996)	0.8366	<0.001
验证集	100.00	66.67	0.878(0.758~0.997)	0.6667	<0.001

注:AUC:曲线下面积;95%CI:95%置信区间。

高可能得益于 ADC 图像和 T_1 CE 图像的结合。ADC 图像主要反映水分子受限程度,从而反映细胞增殖程度; T_1 CE 图像能够反映肿瘤血管生成情况。而且由于钆对比剂的引入、1 mm 层厚的选择,相较于之前研究中选用的 5.0 mm 层厚^[15],可以更准确地反映肿瘤血管生成情况。ADC 图像能给模型提供很多必要的信息,但是缺乏边界信息,刚好能与 T_1 CE 图像补充,与临床工作中的诊断经验一致。

Tian 等^[14]认为肿瘤坏死、坏死容积百分比与 TERT 突变状态有关。类似的,本研究将肿瘤囊变和坏死也纳入分析。预测效能最佳的联合分析模型(ADC+ T_1 CE)包含了 6 个影像组学特征,包括 2 个一阶直方图特征和 4 个二阶纹理特征(灰度共生矩阵和绝对梯度)。一阶特征(灰度直方图)能够在像素水平上量化肿瘤的局部异质性,定量提供更多肿瘤相关特征^[17]。灰度共生矩阵用灰度的空间分布表征纹理。由于粗纹理的灰度分布随距离的变化比细纹理缓慢得多,因此两者有完全不同的灰度共生矩阵。其中对比度、自相关、熵等纹理特征能够反映图像清晰度、相似程度和信息量的度量等纹理信息。胶质瘤由于基因突变状态差异而导致的肿瘤异质性,可以体现在纹理变化上,而这些肉眼无法观察的细节可以通过高通量提取影像组学特征来客观描述。因此,MRI 影像组学模型的客观性和可行性在本研究中得到体现。然而,本研究预测模型中缺乏高阶纹理特征,笔者初步推测是由于 ROI 采取二维分割所致,今后将采用三维分析提取肿瘤全域纹理特征来验证。

本研究存在以下局限性:①样本量相对较少,只说明了 IDH 在两组中构成比没有差异,没有进一步分组分析不同 IDH 突变状态下模型的预测效能,今后将进一步扩大样本量进行分组研究,确保预测模型的普适性;②本研究采取二维分割,今后将对病灶进行三维分析,获取更多有效特征。

综上所述,常规 MRI 影像组学特征能够有效预测低级别胶质瘤 TERT 启动子突变状态,多序列联合能够提高预测效能,为制定个体化治疗方案提供参考依据。

参考文献:

[1] 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]. Lan-

cet Oncol, 2017, 18(6): e315-e329.

[2] 苏昌亮, 李丽, 陈小伟, 等. 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类总结[J]. 放射学实践, 2016, 31(7): 570-579.

[3] Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(4): 764-772.

[4] Ichimura K. TERT promoter mutation as a diagnostic marker for diffuse gliomas[J]. Neuro Oncol, 2019, 21(4): 417-418.

[5] Ohba S, Kuwahara K, Yamada S, et al. Correlation between IDH, ATRX, and TERT promoter mutations in glioma[J]. Brain Tumor Pathol, 2020, 37(2): 33-40.

[6] Li X, Qian X, Wang B, et al. Programmable base editing of mutated TERT promoter inhibits brain tumour growth[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(3): 282-288.

[7] Ivanidze J, Lum M, Pisapia D, et al. MRI features associated with TERT promoter mutation status in glioblastoma[J]. J Neuroimaging, 2019, 29(3): 357-363.

[8] 宁培钢, 高飞, 海金金, 等. 基于增强 CT 放射组学预测肝细胞肝癌病理分级[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(7): 1051-1056.

[9] 聂悦, 舒健, 杨春梅, 等. 基于 CT 增强图像的影像组学模型评估乳腺癌腋窝淋巴结转移[J]. 放射学实践, 2021, 36(4): 489-493.

[10] 蓝文婷, 冯湛, 张艳, 等. 多模态 MRI 影像组学随机森林模型预测术前大脑胶质瘤 IDH1 基因表达类型效能的初步探讨[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(10): 864-870.

[11] 潘婷, 苏春秋, 张璇, 等. 常规 MRI 特征在预测弥漫性低级别胶质瘤 1p/19q 缺失状态的应用价值[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(6): 1189-1194.

[12] 董丽娜, 李梦双, 许倩, 等. 基于 MRI 的纹理分析预测胶质瘤患者 Ki-67 表达状态的应用价值[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(8): 1478-1481.

[13] Yamashita K, Hatae R, Hiwatashi A, et al. Predicting TERT promoter mutation using MR images in patients with wild-type IDH1 glioblastoma[J]. Diagn Interv Imaging, 2019, 100(7-8): 411-419.

[14] Tian H, Wu H, Wu G, et al. Noninvasive prediction of TERT promoter mutations in high-grade glioma by radiomics analysis based on multiparameter MRI[J]. Biomed Res Int, 2020, 15(5): 3872314.

[15] Fang S, Fan Z, Sun Z, et al. Radiomics features predict telomerase reverse transcriptase promoter mutations in World Health Organization grade II gliomas via a machine-learning approach[J]. Front Oncol, 2020, 10(2): 606741.

[16] 杨易, 冯峰, 傅爱燕, 等. 基于 T_2 WI 和增强 MRI 影像组学列线图预测宫颈鳞癌淋巴管间隙浸润[J]. 放射学实践, 2021, 36(4): 494-501.

[17] 张钰, 陈新元, 许宁, 等. 基于 MRI 纹理分析预测肾透明细胞癌核分级[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(1): 53-58.

(收稿日期: 2021-06-22 修回日期: 2022-01-07)