中枢神经影像学

MRI影像组学预测较低级别胶质瘤免疫亚型的临床研究

陈燕生,杨哲,沈卓,李文菲

【摘要】目的:探讨影像组学特征预测较低级别胶质瘤(LGG)与不同免疫亚型的相关性。方法: 对133例LGG患者的MRI影像特征和免疫相关基因数据进行影像基因组学分析。利用 3D-slicer 软件提取胶质瘤患者的影像组学特征,通过最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归进一步筛选与预后显著相关的特征构建影像组学评分。利用聚类算法确定最佳的免疫分型,为了探索不同影像分型预后差异的遗传背景,差异性分析不同免疫分型与影像组学评分的关系。结果:共纳入133例LGG患者,异柠檬酸脱氢酶(IDH)野生型 28例,IDH 突变型 105例,其中野生型 1p19q 共缺失 68例。最终由 11 个影像组学特征构建影像组学风险评分,影像组学风险评分中位值将患者分为高风险组(n=66)和低风险组(n=67),高评分组患者生存期预后明显较差。受试者操作特征(ROC)曲线表明影像组学预测LGG患者1年、5年生存风险的ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.79 和 0.86。聚类分析将LGG 患者分为免疫炎症型(n=13)和免疫沙漠型两种亚型(n=113)。免疫炎症型患者影像组学评分较高,提示肿瘤纯度较低,异质性较高,预后较差。结论:影像组学评分可以有效预测LGG 预后,影像组学评分与免疫分型存在一定平行关系,大部分LGG 患者属于免疫沙漠型。少部分免疫炎症型患者影像组学评分较高,异质性明显高于免疫沙漠型,免疫炎症型患者可能获益于免疫治疗。

【关键词】 胶质瘤;磁共振成像;影像组学;免疫亚型

【中图分类号】R445.2;R739.41 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2023)11-1374-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.11.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Clinical investigation of MRI radiomics predicting immune subtype of lower grade glioma CHEN Yansheng, YANG Zhe, SHEN Zhuo. Department of Imaging, First Hospital of Qinhuangdao, Hebei 066000, China

[Abstract] Objective: Explore the association between radiomics features and different immune subtypes in patients with lower-grade glioma (LGG). Methods: Performing radiogenomics analysis on the MRI imaging features and immune-related gene data of 133 LGG patients. The 3D-slicer software was used to extract MR imaging features. The Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LAS-SO) regression was employed to further screen features significantly associated with prognosis to construct radiomics scores. The optimal immune classification was determined using clustering algorithms. To explore the genetic background of the different prognosis among different radiomics scores, differential analysis was conducted to investigate the relationship between different immune classifications and radiomics scores. Results: A total of 133 cases of LGG patients were included in this study, including 28 cases with wild-type Isocitrate dehydrogenase (IDH) and 105 cases with mutated IDH, among which 68 cases had a combined loss of 1p19q in wild-type IDH. Eventually, radiomics risk scores was constructed using 11 radiomics features, and the median value of the radiomics risk score divided patients into high-risk (n=66) and low-risk (n=67) groups.Patients in the high-risk group had a significantly poorer prognosis. The ROC curve showed that the radiomics prediction accuracy of 1-year and 5-year survival rates for LGG patients was over 80%. Cluster analysis divided LGG patients into two subtypes: immune-inflammatory type (n = 13) and immune-desert type (n = 113). Patients with

作者单位:066000 河北,秦皇岛市第一医院影像科(陈燕生、李文菲);066000 河北,河北北方学院(杨哲);300070 天津,天 津医科大学研究生院(沈卓) **佐老**第20,陈茜告(1084-) 用 河北托宗县人 硕士 主治医师 主要从惠内枢神经系统影像沦断工作

作者简介:陈燕生(1984-),男,河北抚宁县人,硕士,主治医师,主要从事中枢神经系统影像诊断工作。

通讯作者:李文菲,E-mail:xjtulwfvip@126.com

基金项目:秦皇岛市科技计划项目(201805A078);河北省伦琴影像科研项目(HB-201906-018)

the immune-inflammatory subtype had a higher radiomics scores, indicating lower tumor purity, higher heterogeneity, and poorer prognosis. **Conclusion**: Radiomic risk scores can effectively predict the prognosis of LGG. There is a certain parallel relationship between radiomic scores and immune subtype, most LGG patients belong to immune-desert type. Few patients with immune-inflammatory type with higher imaging score, and the heterogeneity is significantly higher than that of immune desert type. Patients with immune inflammatory type may benefit from immunotherapy.

[Key words] Glioma; Magnetic resonance imaging; Radiomic; Immune subtype

低级别胶质瘤(lower grade glioma, LGG)是最常 见的原发性中枢神经系统肿瘤之一,尽管神经外科专 家努力改善 LGG 患者的生存时间,但部分 LGG 患者 由于肿瘤异质性导致预后差异显著[1]。有研究证实免 疫疗法显著改善了 LGG 的预后,精确地识别 LGG 的 肿瘤免疫表型对患者进行免疫治疗至关重要[2]。磁共 振成像(magnetic resonance imaging, MRI)由于其无 创性,被广泛用于 LGG 的术前检查,为临床诊断提供 重要信息。大量研究表明影像组学广泛用于 LGG 的 分子分型的诊断、预后预测及基因表达状态[3-7],然而 关于 LGG 不同影像表型的免疫特征研究并未报道。 最新研究报道了影像组学与头颈部肿瘤免疫亚型存在 平行关系,同时多中心大样本研究也证实影像组学可 以预测肿瘤的免疫表型进而为评估免疫检查点如程序 性死亡分子 1 (programmed cell death protein-1, PD-1)和程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)治疗的疗效提供了一种有效的方法^[8,9]。本研 究旨在通过 MRI 影像组学特征预测 LGG 的预后进而 分析不同 LGG 免疫亚型与影像特征的相关性。

材料与方法

1.研究队列

共纳入 199 例患者来自于 TCIA(www.cancerimagingarchive.net)中的 LGG 患者。纳入和排除患者 的依据由两名具有 5 年神经系统诊断经验的高年资放 射医师决定:①术前未经任何治疗,包括但不限于化学 治疗、放射治疗及保守治疗;②同时具有轴位 T_2 、 T_2 FLAIR和 T_1 增强图像,层厚 5 mm;③临床信息应同 时具有性别、年龄、术后治疗、随访等基线数据资料和 肿瘤分级、亚型、IDH和 1p/19q状态等分子病理资 料;④同时具有 TCGA(www.cancergenome.nih.gov) 数据库的 mRNA转录数据文件及 Immport(https:// immport.niaid.nih.gov)数据库的免疫基因信息。通过 对 TCIA影像数据患者与 TCGA 基因数据 ID 进行匹 配,最终本研究根据以上纳入和排除标准共纳入了 133 例同时具有影像和免疫相关基因数据的 LGG 患 者。

2.LGG 预后相关的 MRI 影像组学特征提取

由两名高年资神经组放射医师在 3D-slicer 软件 (4.8.1版本)对 LGG 的病灶进行识别并进行肿瘤分割 (图 1)。首先由低年资医师在横轴面增强 T₁序列中 找到病灶位置,逐层勾画感兴趣区,每个病例均在依据 T₂/FLAIR 等序列排除瘤周水肿,利用 General Registration 插件进行融合对比,进一步提高瘤体与瘤周 水肿的划分。多平面重组(multiplanar reconstruction,MPR)图像上手动描绘胶质瘤轮廓(图 1a),为了 保证三维图像(图 1b)的准确性,将横轴面 MPR 图像 和相应的轮廓重建为冠状面(图 1c)和矢状面(图 1d) 图像轮廓作为参考。然后由另一位具有 5 年工作经验 的放射专家检查胶质瘤三维轮廓,随时对 ROI 进行修 改和微调。基于 Pyradiomics 软件包总共提取 851 个 放射组学特征,包括形状特征(n=14)、一阶特征(n=



图1 胶质瘤三维感兴趣区分割示意图。a)横轴面图像勾画范围;b)三维体积示意图;c、d)冠状面和矢状面 图像保证肿瘤勾画的准确性。 162)、灰度共生矩阵特征(n=216)、灰度游程矩阵特 征(n=144)、灰度大小区域矩阵特征(n=144)、相邻 灰度差矩 阵特征 (n = 45)、灰度依赖矩 阵特征 (n =126)。基于 Pyradiomics 软件包提供的算法提取感兴 趣区域内影像组学特征。在进行后续分析前,为了提 高特征的稳定性,纳入符合图像生物标志物标准化倡 议中提出的特征^[10]。采用 Z-score 方法对特征进行归 一化处理,两位医师分别对 50 名随机选择的患者完成 了肿瘤分割和影像组学特征提取。然后医师在1个月 后重复勾画了先前患者。为了减少手动分割中的组间 差异影响,笔者采用 Spearman 相关筛选观察者内和 观察者之间稳定性较高的特征(intra correlation coefficient,ICC>0.85)。应用 10 倍交叉验证的最小绝对 收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)比例风险回归建立影像组学特 征模型。根据最优λ值构建影像组学评分,通过以下 算法计算每个患者的风险评分:影像组学评分(Radscore) = $(\beta 1 \times 特征 1 \ fac(\beta 2 \times 特征 2 \ fac(\beta 1 + \cdots + (\beta n + (\beta 2 \times fac(\beta 1 + \cdots + (\beta n + (\beta n + (\beta 1 + ($ × 特征 n 值)。根据临界值(中位风险评分)将所有患 者分为高危组和低危组。以上构建影像组学评分方 法,本研究团队在先前研究中详细描述[11-12]。绘制 Kaplan Meier 生存曲线,比较高低风险组 LGG 患者 生存期。

基于先前发表的相关研究^[13],使用单样本基因富 集分析(single-sample gene set enrichment analysis, ssGSEA)来量化 133 例 LGG 患者中免疫细胞、功能 或通路的活性或富集水平。根据 ssGSEA 的结果,利 用 RStudio 中的"hclust"将 LGG 患者分为高免疫组 (沙漠炎症型)和低免疫组(免疫沙漠型),分别计算两 组中每个患者的肿瘤纯度评分、免疫评分和基质评分。 最后分析放射组学评分与免疫亚型的相关性。

4.统计分析

采用 R 语言(版本 4.02)进行统计学分析和作图。 采用 LASSO 回归筛选最佳影像组学特征构建影像组 学评分。采用 Kruskal-Wallis 检验进行不同免疫分型 之间影像组学评分(Radscore)、ESTIMATE 评分、免 疫评分和基质评分、肿瘤纯度的差异性分析。Kaplan-Meier 生存分析采用 log-rank 检验。以 P<0.05 为差 异具有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 133 例 LGG 患者, 男 68 例, 女 65 例, 年龄 18~75 岁, 平均(42.0±14.1)岁。异柠檬酸 脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 野生型 28 例, 突变型 105 例, 其中野生型 1p19q 共缺失 68 例。 经过 LASSO 回归筛选最佳特征, 最终 11 个组学特征 用来构建影像组学评分预测 LGG 患者预后(表 1), 不



图 2 预后相关组学特征与临床病理变量复合型热图。共有 11 特征构建影像组学评分,红色越深代表评分越高,风险越高,紫色越深代表评分越低,风险越低。"代表不同临床病理 特征影像组学评分存在显著差异(*为P < 0.05,**为P < 0.01,***为P < 0.001)。 图 3 a)影像组学评分与 LGG 患者生存期关系,高风险患者(患者)中位生存期明显短于低风险组(紫色);b)影像组学评分预测 LGG 患者 1、3、5 年 ROC 曲线。

3.聚类分析对 LGG 免疫亚型分组



同组学特征与 LGG 患者临床病理相关性热图见图 2。 胶质瘤级别越高,影像评分越高。根据评分中位值分 为高、低风险组,高风险组患者预后明显差于低风险 组,风险比(hazard ratios,HR)为 3.3(95% CI: $1.90\sim$ 5.91, P < 0.001),见图 3a。影像组学评分模型在预测 LGG 患者 1 年、3 年、5 年生存风险的准确率分别为 79%、78%和 80%(图 3b)。

本研究根据 ssGSEA 来量化 133 例 LGG 患者中 免疫细胞、功能或通路的活性或富集水平,由于 7 例患 者免疫细胞信息缺失,共有 126 例患者进行聚类分析。 利用聚类分析将 LGG 患者分为两种亚型(免疫炎症 型 13 例和免疫沙漠型 113 例),见图 4a。本研究还发 现不同的免疫亚型在总生存期中具有不同预后意义, 免疫沙漠型 LGG 患者预后较好(图 4b)。每个患者肿 瘤纯度、免疫评分、基质评分和影像组学评分与免疫亚 型的相关性热图见图 5。本研究发现不同免疫亚型的 肿瘤纯度、免疫评分、基质评分及影像组学评分差异具 有统计学意义(图 6,P<0.05),发现免疫炎症型患者 影像组学评分较高,肿瘤纯度较低,异质性较高,预后 较差。

讨 论

本研究首次基于放射基因组学全面分析影像组学与LGG预后及不同免疫分型的相关性。基于11个组 学构建的组学特征有效将LGG分为高风险组和低风 险组,高风险患者预后明显差于低风险组。影像组学

表1 构建影像组学评分的详细特征

组学特征名称	意义	系数
firstorder_Kurtosis	峰度是图像 ROI 中值分布"峰度"的度量。分布的像素质量	-0.004
LLH-firstorder-Kurtosis	集中在平均值附近的峰值。	-0.025
ngtdm-Busyness	表示相邻灰度差值矩阵量化灰度值与其在距离 6 内的邻居	0.004
3D-ngtdm-Busyness	的平均灰度值之间的差异。	0.001
firstorder-Skewness	偏度衡量值分布关于平均值的不对称性。	0.14
LLH-glcm-Correlation	相关性是介于 0(不相关)和 1(完全相关)之间的值,表示灰	1.69
LHH-glcm-Correlation		1.42
HLH-glcm-Correlation	度级值与其在 GLCM 中各自体素的线性相关性。	1.09
HHH-glcm-Correlation		2.82
HLH-gldm-DependenceVariance	图像中灰度相关性依赖大小的方差。	0.04
LLL-glcm-MCC	最大相关系数是测量纹理和 MCC 复杂性的度量。	-1.33





图6 不同免疫亚型之间各指标差异分析(*为 P<0.05,**为 P< 0.01,***为 P<0.001)。a)影像组学评分;b)免疫评分;c)基质评分;d)肿瘤 纯度。

评分与 LGG 病理类型存在显著相关,肿瘤级别越高, 组学评分越高,IDH 突变型患者影像组学评分低于 IDH 野生型。为了探索预后差异的遗传背景,分析了 相关的转录组图谱。聚类分析将 LGG 患者分为两种 不同免疫亚型,LGG 主要表现为免疫沙漠型,预后明 显好于免疫炎症型。分析不同免疫分型与影像组学评 分的相关性,结果表明影像组学评分与免疫炎症型存 在一定平行关系,免疫炎症型患者影像组学评分较高, 异质性明显高于免疫沙漠型。

胶质瘤的时空异质性不能局限于术后病理获取, 由于少量的活检组织不能全面反映整个肿瘤的异质 性,因此无创性的 MRI 图像分析在 LGG 胶质瘤评估 中扮演着重要角色。先前大量研究证实 MRI 组学特 征在预测低级别胶质瘤 IDH 分型及预后均表现出较 高的准确性^[7,14],已经成为精准治疗的桥梁;本研究基 于 MRI 增强特征构建的影像组学评分可以有效将 LGG 分进行风险分层并且具有较高的预后预测能力, 与先前研究基本一致^[15];本研究同时发现不同病理分 型、分子分型之间影像组学评分存在显著差异,Li 等^[16]最新开发基于临床 MRI 扫描的放射组学特征可 有效鉴别不同级别的 LGG、不同 IDH 突变和 1p/19q 共缺失状态,准确率为 0.81~0.89,与本研究结果类 似。然而不同影像特征预后差异的生物学机制鲜见报 道。

放射基因组学是整合基因组 学、转录组学、表观基因组学及影 像组学等多组学数据全面分析肿 瘤遗传背景,已经逐渐成为研究关 注的热点^[17,18]。Sun 等^[17]研究团 队纳入 435 名胶质母细胞瘤患者, 研究发现基于13个影像组学特征 构建的影像组学评分与总生存期 相关(HR为3.68),聚类分析发 现四种不同影像表型与免疫、增殖 等不同生物学行为密切相关。Lai 等^[19]利用术前 CT 影像特征(肿 瘤直径及转移角)可以有效预测胃 癌染色体不稳定状态,ROC 曲线 下面积为 0.89。最新研究基于 TCGA-TICA 数据库利用 73 名乳 腺肿瘤患者乳腺动态对比增强磁 共振成像中提取的放射学特征来 预测10种细胞类型在乳腺癌病变 中的浸润,证实乳腺肿瘤患者影像 特征和遗传微环境的相关性[20]。 这一系列研究表明放射基因组学

具有预测肿瘤微环境的潜力,更多捕捉肿瘤内基因水 平的变化,影像特征与分子表型间存在一定的关联性。 本研究首次联合 TCGA-TICA 数据库进一步探索 133 例LGG患者影像特征与免疫基因表达谱之间的关联 性,表明不同影像特征表现为不同的免疫亚型,表明不 同的影像特征具有不同的生物学机制。本研究了发现 大多数免疫细胞在 LGG 中可以获得相对较低的 ssG-SEA 评分,表明大部分 LGG 可能是一种"免疫沙漠 型"肿瘤,少部分 LGG 患者属于"免疫炎症型"。还值 得注意的是,免疫沙漠型 LGG 由于免疫细胞浸润较 少,免疫疗法对大部分 LGG 患者的疗效较差[21,22],相 反,免疫炎症型 LGG 患者对免疫疗法相对有效。同 时本研究发现肿瘤纯度低、免疫评分高、基质评分高、 ESTIMATE 评分高为特征的 LGG 患者预后较差,上 述结果已经在相关研究证实[23]。最重要的是,研究结 果表明免疫沙漠型 LGG 患者影像组学评分较低,预 后较好,在一定程度上反映了免疫沙漠型患者异质性 较低,进一步说明影像特征对表征免疫亚型具有一定 的潜力。

本研究的局限性:①尽管由于样本量的限制,本研究的结论是初步的,但如果在更大的队列中得到验证, 这些发现对胶质瘤免疫治疗将具有重要的临床意义; ②本研究仅仅提取了 T₁ 增强序列的影像组学特征、 瘤周水肿和坏死区特征对低级别胶质瘤也具有重要意

义,另外感兴趣区的勾画存在一定的主观性,未来自动 分割技术将有助干解决该弊端:③低级别胶质瘤患者 免疫治疗方案缺乏,不能准确预测免疫治疗反应。

综上所述,本研究联合 LGG 的 MRI 影像组学与 基因转录组学特征,构建影像组学评分预测 LGG 预 后,采用聚类分析方法评估不同免疫分型与影像组学 评分的关联性进行尝试性分析,结果表明影像组学评 分与免疫炎症型存在一定平行关系,免疫炎症型患者 影像组学评分较高,异质性明显高于免疫沙漠型,预后 较差。放射基因组学分析通过影像组学特征无创性表 征不同免疫亚型信息,可为免疫靶向治疗开拓新的视 角。

参考文献:

- [1] Gittleman H, Sloan AE, Barnholtz-Sloan JS. An independently validated survival nomogram for lower-grade glioma[J]. Neuro Oncol,2020,22(5),665-674.
- [2] Haddad AF, Young JS, Oh JY, et al. The immunology of low-grade gliomas[J].Neurosurg Focus, 2022, 52(2); E2.
- [3] 高璐月,李元昊,李丽,等,多参数弥散磁共振成像评估胶质瘤 IDH1 基因型及肿瘤增殖活性[J].放射学实践,2023,38(1):39-46.
- [4] 胥豪,任静.IDH 突变和 1p/19q 联合缺失型脑胶质瘤的影像学研 究进展[J].放射学实践,2020,35(9):1199-1202.
- [5] Xiao Z, Yao S, Wang ZM, et al. Multiparametric MRI features predict the SYP gene expression in low-grade glioma patients: A machine learning-based radiomics analysis[J].Front Oncol,2021,11: 663451.
- [6] Casale R, Lavrova E, Sanduleanu S, et al. Development and external validation of a non-invasive molecular status predictor of chromosome 1p/19q co-deletion based on MRI radiomics analysis of low grade glioma patients[J].Eur J Radiol, 2021, 139:109678.
- [7] 樊建坤,程勇,王腾,等.T₂-FLAIR 影像组学预测弥漫性较低级别 胶质瘤 1p/19q 缺失状态的价值[J].中国医学影像学杂志,2021, 29(5):425-429.
- [8] Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study[J].Lancet Oncol, 2018, 19(9): 1180-1191.
- [9] 吴林永,唐业欢,李晴,等.放射基因组学分析头颈部鳞状细胞癌成 像特征与免疫亚型的关系[J].临床放射学杂志,2021,40(11): 2074-2078.
- [10] Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al. The image biomarker standardization initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping[J]. Radi-

ology, 2020, 295(2): 328-338.

- [11] Li W, Zhang H, Ren L, et al. Radiomics of dual-energy computed tomography for predicting progression-free survival in patients with early glottic cancer [J]. Future Oncol, 2022, 18(15): 1873-1884.
- [12] Li W, Fu M, Zhao K, et al. Development and validation of a novel metabolic signature for predicting prognosis in patients with laryngeal cancer [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021, 278 (4); 1129-1138.
- [13] Wen J, Wang Y, Luo L, et al. Identification and verification on prognostic index of lower-grade glioma immune-related LncR-NAs[J].Front Oncol,2020,10:578809.
- $\lceil 14 \rceil$ Zhou H, Vallières M, Bai HX, et al. MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas[J]. Neuro Oncol, 2017, 19(6): 862-870.
- [15] Ma C, Yao Z, Zhang Q, et al. Quantitative integration of radiomic and genomic data improves survival prediction of low-grade glioma patients[J].Math Biosci Eng, 2020, 18(1):727-744.
- [16] Li Y, Ammari S, Lawrance L, et al. Radiomics-based method for predicting the glioma subtype as defined by tumor grade, IDH mutation, and 1p/19q codeletion [J]. Cancers (Basel), 2022, 14 (7):1778.
- [17] Sun Q, Chen Y, Liang C, et al. Biologic pathways underlying prognostic radiomics phenotypes from paired MRI and RNA sequencing in glioblastoma[J].Radiology,2021,301(3):654-663.
- [18] Zanfardino M, Pane K, Mirabelli P, et al. TCGA-TCIA impact on radiogenomics cancer research: A systematic review[J].Int J Mol Sci,2019,20(23):6033.
- [19] Lai YC, Yeh TS, Wu RC, et al. Acute tumor transition angle on computed tomography predicts chromosomal instability status of primary gastric cancer; radiogenomics analysis from TCGA and independent validation[J].Cancers (Basel),2019,11(5):641.
- [20] Arefan D, Hausler RM, Sumkin JH, et al. Predicting cell invasion in breast tumor microenvironment from radiological imaging phenotypes[J].BMC Cancer, 2021, 21(1): 370.
- [21] Jackson CM, Choi J, Lim M. Mechanisms of immunotherapy resistance: lessons from glioblastoma[J]. Nat Immunol, 2019, 20 (9):1100-1109.
- [22] Persson ML, Douglas AM, Alvaro F, et al. The intrinsic and microenvironmental features of diffuse midline glioma; implications for the development of effective immunotherapeutic treatment strategies J]. Neuro Oncol, 2022, 24(9), 1408-1422.
- [23] Chen Z, Zhuo S, He G, et al. Prognosis and immunotherapy significances of a cancer-associated fibroblasts-related gene signature in gliomas[J].Front Cell Dev Biol, 2021, 9:721897.

(收稿日期:2022-12-21 修回日期:2023-03-27)