・中枢神经影像学・ 基于多序列 MRI 影像组学预测脑胶质瘤 Ki-67 表达水平

饶定才,鲁芳,周丽雯,岳文军

【摘要】 目的:探讨基于多序列 MR 图像所构建的影像组学模型在预测脑胶质瘤 Ki-67 表达水平 中的价值。方法:回顾性分析 2017 年 1 月-2023 年 5 月经病理检查证实的 114 例胶质瘤患者的 MRI 图像和临床特征。根据肿瘤标本检测获得的 Ki-67 表达水平,将患者分为高表达组(n=54)和低表达组 (n=60)。将所有患者按 7:3 的比例随机分为训练集 79 例(高表达组 37 例,低表达组 42 例)和测试集 35 例(高表达组17 例,低表达组18 例)。使用 ITK-SNAP 软件,在 CE-T₁ WI 图像上沿胶质瘤边缘逐层 勾画 ROI,获取肿瘤全域容积 ROI(VOI)。然后使用"Pyradiomics"软件包,分别自 T₁WI、CE-T₁WI、 T₂WI和T₂-FLAIR图像上提取肿瘤VOI的影像组学特征。采用t检验和递归特征消除法进行特征筛 选,利用随机森林方法建立预测 Ki-67 表达水平的临床-影像模型、影像组学模型及联合模型。采用 ROC 曲线下面积(AUC)和 DeLong 检验来评估和比较上述模型的效能。使用校准曲线和 Hosmer-Lemeshow 检验分析模型的拟合优度,并通过决策曲线分析(DCA)评估各个模型的临床应用价值。 结果:临床-影像模型、影像组学模型和联合模型在训练集和测试集中的 AUC 分别为 0.791(95%CI: 0.685~0.874)和 0.716(95% CI:0.538~0.855), 0.907(95% CI:0.820~0.961)和 0.866(95% CI: 0.708~0.957)、0.964(95% CI:0.896~0.993)和 0.908(95% CI:0.760~0.979),以联合模型的的 AUC 最大。Delong 检验结果显示,联合模型的预测效能优于临床影像模型(训练集 P < 0.001;测试集P=0.018),但与影像组学模型之间的差异无统计学意义(P>0.05)。Hosmer-Lemeshow 检验结果显 示联合模型校准曲线的拟合度良好(P>0.05)。DCA 结果显示,当风险阈值为 0.11~0.89 时,联合模 型的临床净效益高于影像组学模型。结论:基于临床、影像特征及多序列 MRI 影像组学特征构建的联 合模型对术前预测胶质瘤 Ki-67 表达水平具有一定价值。

【关键词】 胶质瘤;磁共振成像;影像组学;Ki-67

【中图分类号】R445.2;R739.41 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2024)08-1014-07 DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.08.005 开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Prediction of Ki-67 **expression level in gliomas based on multi-sequence MRI radiomics** RAO Ding-cai, LU Fang, ZHOU Li-wen, et al. Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan 637000, China

(Abstract) Objective: The purpose of this study was to explore the value of radiomics model based on multi-sequence MRI images in predicting Ki-67 expression level in gliomas. Methods: MRI images and cliniccal features of 114 glioma patients confirmed by pathology from January 2017 to May 2023 were analyzed retrospectively. According to the Ki-67 expression level obtained from tumor specimen detection, patients were divided into high expression group (n=54) and low expression group (n=60). All patients were randomly divided into training set of 79 cases (37 patients in the high expression group and 42 patients in the low expression group) and test set of 35 cases (17 patients in the high expression group and 18 patients in the low expression group) at a ratio of 7:3. ITK-SNAP software was used to delineate the regions of interest (ROI) along the edge of glioma on CE-T₁ WI image to obtain the volume ROI (VOI) of the tumor, and radiomics features were extracted from tumor VOI on T₁ WI, CE-T₁ WI, T₂ WI, and T₂-FLAIR images respectively with the "Pyradiomics" software package. Feature selection was completed by *t*-test and recursive feature elimination. Clinic-radiological model, radiomics model and combined model were established by random forest method to predict Ki-

作者单位:637000 四川南充,川北医学院附属医院放射科

作者简介:饶定才(1998-),男,四川成都人,硕士研究生,主要从事中枢神经系统磁共振成像技术研究工作。

67 expression level. The performance of the above models were evaluated and compared using the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) and DeLong test. The goodness of fit of the models was analyzed using calibration curves and the Hosmer-Lemeshow test, and the clinical application value of each model was assessed by decision curve analysis (DCA). Results: The AUC values of clinic-radiological model, radiomics model, and combined model in the training set and test set were 0.791 (95% CI:0.685 \sim 0.874) and 0.716 (95% CI:0.538 \sim 0.855), 0.907 (95% CI:0.820 \sim 0.961) and 0.866 (95% CI: 0.708 \sim 0.957), 0.964 (95% CI: 0.896 \sim 0.993) and 0.908 (95% CI: $0.760 \sim 0.979$), respectively; the AUC of the combined model was of the highest. Delong test showed that the prediction performance of the combined model was better than the clinic-radiological model (training set: P < 0.001; test set: P = 0.018), but there was no statistically significant difference in AUC between the combined model and the radiomics model (P > 0.05). The results of the Hosmer-Lemeshow test demonstrated that the calibration curve of combined models had a satisfactory degree of fit (P > 0.05). The DCA results indicated that the clinical net benefit of the combined model was higher than those of the radiomics model when the risk threshold was 0.11 to 0.89. Conclusion: The combined model based on clinic-radiological features and multi-sequence MRI radiomics features has certain value in predicting the Ki-67 expression level in gliomas before surgery.

[Key words] Gliomas; Magnetic resonance imaging; Radiomics; Ki-67

胶质瘤是颅内原发性肿瘤中最常见的组织学类 型,年发病率约为 6/10 万,在所有恶性脑肿瘤中发病 率最高[1]。根据肿瘤的病理特征,胶质瘤可分为 [~ Ⅳ级,级别越高,恶性程度越大,预后也越差^[2]。近年 来,一些肿瘤生物标志物已被用于评估胶质瘤的恶性 程度,而 Ki-67 作为一种在细胞增殖过程中表达的核 抗原,能较敏感地反映细胞增殖活性,其表达水平与肿 瘤生长和侵袭程度密切相关^[3],因此 Ki-67 指数是临 床上评估肿瘤恶性潜能和患者预后的常用定量指 标^[4]。研究表明 Ki-67 表达水平和病理分级是影响胶 质瘤术后复发时间的关键因素,高表达 Ki-67 患者的 总生存期和无进展生存期往往比低表达患者更短,预 后更差[5-6]。因此,准确预测 Ki-67 表达水平对个体化 治疗方案的制订和预后评估具有重要意义。目前对 Ki-67 表达水平的检测主要采用穿刺活检或手术后进 行免疫组化检查,然而这种侵入性方法的费用高、风险 大,且部分患者无法耐受手术或穿刺活检,在临床实际 操作中具有一定难度。

大量研究结果表明,影像组学可从医学图像中提 取肉眼无法识别的定量影像特征并通过模型进行客观 分析,在胶质瘤的术前分级、基因诊断和预后预测中具 有较高的应用价值^[7-9]。但目前关于影像组学预测脑 胶质瘤 Ki-67 表达水平的研究仍然较少。因此,本研 究尝试利用多种 MRI 序列来建立影像组学模型并将 其与临床影像特征相结合以构建综合模型,旨在探讨 临床影像组学综合模型在预测胶质瘤 Ki-67 表达水平 中的临床应用价值。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性分析 2017 年 1 月-2023 年 5 月在本院经 术后病理证实的 114 例胶质瘤患者的病例资料。根据 Ki-67 表达水平,将患者分为高表达组(染色阳性细胞 数占比>25%)和低表达组(染色阳性细胞数占比≪ 25%)^[10-11]。

纳入标准:①经病理检查证实为胶质瘤;②手术后 病理标本行免疫组化 Ki-67 检测;③术前行头颅 MRI 检查,扫描序列包括 T₁WI、T₂WI、T₂-FLAIR 和对比 增强(contrast-enhanced, CE) T₁WI。排除标准:① MRI 检查前接受过抗肿瘤相关治疗;②既往有脑部手 术史;③MRI 检查序列不完整和/或图像质量差;④合 并其它恶性肿瘤。

本研究获得本院伦理委员会批准(2023ER351-1),系回顾性研究故免除患者知情同意。

2. MRI 检查方法

使用 GE Signa Excite 1.5T 和中国联影公司 uMR790 3.0T 磁共振扫描仪。扫描序列包括 T₁WI、 T₂WI、T₂-FLAIR 和 CE-T₁WI,各序列扫描参数见表 1。增强扫描使用对比剂钆贝葡胺注射液,注射流率 2.0 mL/s,剂量 0.1 mmol/kg。

3. 临床资料及影像学特征

搜集胶质瘤患者的基本临床资料,包括年龄和性别。由两位放射科医师(工作年限分别为4和5年)在 不知晓病理结果的情况下分别对所有患者的 MRI 图 像独立进行评估,意见不同时经协商达成一致。本研

扫描序列	TR/ms	TE/ms	层厚/mm	间距/mm	视野/mm ²	矩阵
Signa Excite 1.5T						
$T_1 WI$	210	4	7	1	240×240	256×256
$CE-T_1WI$	210	4	7	1	240×240	256×256
$T_2 WI$	3600	84	7	1	240×240	256×192
T ₂ -FLAIR	8502	105	7	1	240×240	256×192
uMR790 3.0T						
$T_1 WI$	1800	7.6	5	1	240×240	256×256
$CE-T_1WI$	1800	7.6	5	1	240×240	256×256
$T_2 WI$	8000	120	5	1	240×240	256×256
T ₂ -FLAIR	6082	142	5	1	240×240	256×256

表1 两台 MR 机上各 MRI 检查序列的扫描参数

究中观察分析的肿瘤 MRI 征像包括肿瘤大小(在横轴 面图像上肿瘤的最大径)、位置(左/右)、是否跨越中 线、囊变、坏死、出血、强化程度(无、轻度、明显)及水肿 程度(无、轻度、重度)。肿瘤强化程度根据增强后肿瘤 组织信号强度变化进行归类,与 T₁WI 图像相比,增强 后信号强度无变化为无,增强后信号稍高为轻度,增强 后明显高信号为明显。水肿程度定义为在 T₂WI 图像 上,无水肿定义为无,水肿最外缘至肿瘤实质边界之间 的距离≪1 cm 为轻度,距离≥1 cm 为重度。

4. 图像后处理和影像组学特征的提取

自本院的影像存档与通讯系统中获取原始图像并 将其转换成 NIfTI 格式。为最大限度消除不同 MRI 机型和序列参数对提取特征的影响,对所有患者的 MRI 图像进行归一化处理,主要步骤包括偏置场校 正、重采样和强度归一化。在图像分割前,对所有序列 的图像进行刚性配准,以利于准确勾画 ROI。由一位 具有3年工作经验的放射科医师使用 ITK-SNAP 开 源软件在 CE-T₁WI 图像上沿胶质瘤边缘手动逐层勾 画 ROI, ROI 内包含肿瘤实质和囊变坏死区,注意避 开瘤周水肿,融合生成肿瘤全域容积 ROI(volume of ROI, VOI); 然后将勾画的 ROI 复制到其它序列的图 像上。使用"PyRadiomics"程序包,自每个序列的图像 上提取7类共1409个影像组学特征,包括一阶(first order)特征 270 个、形状(shape)特征 14 个、灰度共生 矩阵(gray level co-occurrence matrix, GLCM)特征 360 个、灰度游程长度矩阵(gray level run-length matrix,GLRLM)240 个、灰度大小区域矩阵(gray level size zone matrix, GLSZM) 240 个、邻域灰度差矩阵 (neighboring gray tone difference matrix, NGTDM) 75 个及灰度依赖矩阵(gray level dependence matrix, GLDM)210个。除了形状特征由原始图像直接计算 得到外,其余特征都经过滤波处理得到。

5. 影像组学特征的筛选

为保证所选特征具有较好的一致性和可重复性, 由另一位具有5年头颅 MRI 诊断经验的放射科医师 随机抽取总样本量 1/3 患者的图像,进行 ROI 的勾画 和特征的提取。计算组间相关系数(interclass correlation coefficient, ICC)来评估不同观察者之间所提取的影像组学特征的一致性, ICC>0.75认为一致性较好。采用 Min-Max 归一化方法对所有特征进行标准化处理, 消除不同特征间的尺度差异。为剔除不相干和冗余的特征, 避免过拟合, 先采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验进行初始筛选, 保留 P < 0.05的特征; 然后采用递归特征消除(recursive feature elimination, RFE)结合十折交叉验证进一步筛选特征。

6. 模型的建立和评价

将全部样本的数据集按 7:3 的比例分为训练集 (高表达组 37 例,低表达组 42 例)和测试集(高表达组 17 例,低表达组 18 例)。采用随机森林(random forest,RF)方法,基于两组间有统计学差异的临床影像 特征和筛选后的影像组学特征分别建立临床影像模 型、影像组学模型及二者的联合模型。绘制模型的受 试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)、 敏感度、特异度和符合率来评估模型的诊断效能,采用 Hosmer-Lemeshow(HL)拟合优度检验评估模型的拟 合度,并绘制其校准曲线。采用决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)评估模型的临床净效益。

7. 统计学分析

使用 IBM SPSS 26.0 和和 R4.2.1 软件进行统计 分析。对符合正态分布的计量资料采用独立样本 t 检 验进行组间比较,不符合正态分布者则采用 Mann-Whiney U 检验;分类变量的组间比较用卡方检验或 Fisher 精确概率法。采用 DeLong 检验比较 3 种模型 AUC 的差异。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料

本研究中共纳入 114 例胶质瘤患者,其中 Ki-67 高表达者 54 例,低表达者 60 例。两组患者临床和常 规影像特征的比较结果见表 2。统计分析结果显示, 两组之间年龄、肿瘤大小、坏死出现率、强化程度和水 2. 特征选择和模型构建

对提取的所有影像组学特征进行一致性评价后, 从 4 个序列提取的特征中共保留 4980 个特征;随后, 使用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验筛选出 1072 个组间差异有统计学意义的特征;最后,采用 RFE 结合十折交叉验证筛选得到 10 个最优特征,其 中基于 T_1 WI 的特征 1 个、CE- T_1 WI 的特征 1 个、 T_2 WI 5 个、 T_2 -FLAIR 3 个,这 10 个特征的名称、类型 及算法详见表 3。将筛选出的影像组学特征和有显著 差异的临床影像特征采用随机森林分别构建影像组学 模型、临床影像模型及二者的联合模型。

3. 模型效能评估

三种模型在训练集和测试集中的诊断效能见表 4、图 1。ROC 曲线分析结果显示,三种模型中联合模 型在训练集和测试集中 AUC 均为最大。Delong 检验 结果显示,联合模型的预测效能优于临床影像模型(训 练集:P < 0.001;测试集:P = 0.018),但与影像组学模 型之间 AUC 的差异无统计学意义(训练集 P = 0.064;测试集 P = 0.230);影像组学模型与临床影像 模 型在训练集中AUC的差异有统计学意义(P =

表 2 两组胶质瘤患者临床影像资料的比较

指标/征像	高表达 (n=54)	低表达 (n=60)	统计量	P 值
性别/例			1.081 ^b	0.298
男	34(63.0%)	32(53.3%)		
女	20(37.0%)	28(46.7%)		
年龄/岁	57.33 \pm 14.44	49.38 ± 16.56	-2.647^{a}	0.008
肿瘤大小/cm	5.36 \pm 1.73	4.59 \pm 1.76	-2.492^{a}	0.013
肿瘤位置/例			1.313 ^b	0.252
左	23(42.6%)	32(53.3%)		
右	31(57.4%)	28(46.7%)		
囊变/例			1.944 ^b	0.163
有	22(40.7%)	17(28.3%)		
无	32(59.3%)	43(71.7%)		
坏死/例			12.46 ^b	<0.001
有	41(75.9%)	26(43.3%)		
无	13(24.1%)	34(56.7%)		
出血/例			3.371 ^b	0.066
有	18(33.3%)	11(18.3%)		
无	36(66.7%)	49(81.7%)		
强化程度/例			9.941 ^b	0.007
无	4(7.4%)	18(30.0%)		
轻度	14(25.9%)	15(25.0%)		
重度	36(66.7%)	27(45.0%)		
水肿程度/例			8.760 ^b	0.013
无	4(7.4%)	14(23.3%)		
轻度	11(20.4%)	18(30.0%)		
重度	39(72.2%)	28(46.7%)		
肿瘤是否跨越中线/例			0.018 ^b	0.894
是	5(9.3%)	6(10.0%%)		
否	49(90.7%)	54(90.0%)		

注:^a 为 Z 值(Mann-Whitney U 检验);^b 为 χ^2 值(卡方检验)。

恚	3	晶纹	倍洪	得到	的晶	份影	儉 组	受特征	
衣	3	取兴	师卫	行判	的取	讥彩	涿组	子竹仙	

序列	滤波器	特征类型	特征名称
$T_1 WI$	wavelet-LLH	Firstorder	Skewness
$CE-T_1WI$	wavelet-LHL	Firstorder	Mean
$T_2 WI$	log-sigma-1-0-mm-3D	Firstorder	Kurtosis
$T_2 WI$	log-sigma-1-0-mm-3D	GLRLM	ShortRunHighGrayLevelEmphasis
$T_2 WI$	wavelet-LHL	GLRLM	Imc2
$T_2 WI$	wavelet-LHH	Firstorder	Kurtosis
$T_2 WI$	wavelet-LHH	GLCM	MaximumProbability
T_2 -FLAIR	log-sigma-1-0-mm-3D	GLSZM	SizeZoneNonUniformity
T ₂ -FLAIR	wavelet-LHH	GLCM	Imc2
T_2 -FLAIR	wavelet-LHH	GLCM	MaximumProbability

注:Firstorder 为一阶特征;GLRLM 为灰度游程长度矩阵(gray level run-length matrix);GLCM 为灰度共生矩阵(gray level co-occurrence matrix);GLSZM 为灰度区域大小矩阵(gray level size zone matrix)。Skewness 为偏度;Mean 为均值;Kurtosis 为峰度;ShortRunHighGrayLevelEmphasis 为短游程高灰度强调;Imc2 为相关信息测度 2;MaximumProbability 为最大概率;SizeZoneNonUniformity 为归一化区域大小不均匀性。L 代表低 通滤波,H 代表高通滤波。



模型和影像组学模型的临床价值均优于临床影像模型;当风险阈值范围在 0.11~0.89 时,联合模型的临床 净效益高于影像组学模型。

0.019),在测试集中差异无统计学意义(P=0.142)。

校准曲线显示联合模型的预测概率与实际概率之 间的一致性良好(图 2)。HL 检验结果显示,联合模型 的拟合度良好,预测概率与实际概率之间的差异无统 计学意义(训练集: $\chi^2 = 0.635$, P = 0.728;测试集: $\chi^2 = 2.160$, P = 0.340)。DCA 显示联合模型和影像 组学模型的临床价值要优于临床影像模型,当风险阈 值在 0.11~0.89 时,联合模型的临床净效益高于影像 组学模型(图 3)。

讨 论

本研究中对 114 例胶质瘤患者的术前常规 MRI 序列(T₁WI、T₂WI、T₂-FLAIR、CE-T₁WI)图像进行影 像组学特征分析,并联合临床及影像特征构建相应的 预测模型,并对比分析各种模型在预测胶质瘤 Ki-67 表达状态方面的潜在价值。结果显示,基于多序列 MRI 图像建立的影像组学模型表现出良好的预测效 能,并且在联合临床影像特征后,模型的预测效能得到 进一步提升,表明多序列影像组学和临床影像特征的 联合应用在预测胶质瘤 Ki-67 表达水平中具有重要的 参考价值。

胶质瘤 Ki-67 表达状态不同,表现出的影像学特 征亦会有一定的差异。本研究中发现高表达组和低表 达组之间年龄、肿瘤大小、坏死、强化程度和水肿程度 的差异均有统计学意义(P<0.05),与既往研究结果 基本一致^[12]。Ki-67 与肿瘤的病理级别和体积密切相 关^[13-14]。高表达组肿瘤细胞增殖速度快,而新生血管 无法提供足够的养分,所以肿瘤直径较大且更容易发 生坏死。另外,有研究发现胶质瘤内血管密度与血管 内皮生长因子和 Ki-67 的表达水平呈正相关^[15],这说 明高表达 Ki-67 的胶质瘤内有较多的毛细血管生成, 血供丰富。王宁等^[16]的研究结果亦显示肿瘤微血管 生成与胶质瘤细胞增殖相关。但肿瘤组织内新生血管 的通透性高以及血脑屏障的破坏,使得 Ki-67 高表达

表 4 三种模型预测效能的比较

模型类型	训练集				测试集			
	AUC(95%CI)	特异度	敏感度	符合率	AUC(95%CI)	特异度	敏感度	符合率
临床影像模型	0.791(0.685~0.874)	73.8%	67.6%	70.9%	0.716(0.538~0.855)	66.7%	70.6%	68.6%
影像组学模型	0.907(0.820~0.961)	95.2%	73.0%	84.8%	0.866(0.708~0.957)	88.9%	70.6%	80.0%
联合模型	0.964(0.896~0.993)	97.6%	78.4%	88.6%	0.908(0.762~0.979)	88.9%	82.4%	85.7%

的胶质瘤患者肿瘤强化程度和脑水肿程度更加明显。 既往有研究者尝试基于多种 MRI 特征术前预测胶质 瘤的 Ki-67 表达水平,结果发现高 Ki-67 组的瘤周水 肿更加严重,结合瘤周水肿和 ADC 的多因素 logistic 回归模型可进一步提高对肿瘤 Ki-67 表达水平的预测 效能,AUC 达 0.800^[17]。在以往的研究中常忽略肿瘤 常规影像学特征的作用,而本研究中首先对胶质瘤的 临床和常规影像学征像进行组间比较,然后基于有组 间差异的临床指标和影像特征来构建临床影像模型, 其 AUC 为 0.716,略低于上述研究的结果。但是,在 联合影像组学特征后获得的综合模型其预测效能进一 步提升,AUC 达 0.908,表明临床指标和影像学征象 能从不同角度提供更多有关病灶的信息,对预测胶质 瘤 Ki-67 表达水平具有一定参考意义。

近年来,国内外许多研究者对影像组学在预测胶 质瘤 Ki-67 表达水平中的潜在价值进行了探讨,但结 果不一。朱雪超等^[18]分析了 96 例胶质母细胞瘤的 T₂WI 图像,通过多种机器学习分类器构建预测模型, 结果显示 RF 模型在预测胶质瘤 Ki-67 表达状态时的 表现最优,AUC 为 0.72,稍低于本研究。Gao 等^[19]研 究也发现 RF 算法在所有任务中始终优于 logistic 回 归和支持向量机。本研究同样采用 RF 算法构建模 型,这是一种集成算法,通过多个弱分类器的组合使结 果具有较高的精确度和泛化能力,虽然存在过拟合问 题,但对小样本数据有较好的稳健性和准确性^[20]。

Li 等^[10] 基于术前 T₂-FLAIR 序列提取影像组学 特征预测胶质瘤多种免疫组化标志物,其结果表明影 像组学特征可以较好地预测 Ki-67 的表达水平, AUC 为 0.713。然而樊建坤等[21]同样分析了 114 例胶质瘤 患者的 T₂-FLAIR 图像,得到了更好的预测效果, AUC为0.868,与本研究结果接近。笔者分析原因可 能是由于上述2项研究中的样本量不同,后者样本量 更多;其次,扫描设备、参数及数据处理过程的不同也 会导致结果有所差异。在实际工作中,由于影像检查 时的机型和扫描参数的不同,会使得获取的影像存在 一定差异,从而对提取的影像组学特征的可重复性产 生不同程度的影响,会削弱所构建的预测模型的泛化 性能。有研究证明通过对图像预处理可以提高特征的 稳定性[22-23],本研究中的影像数据来源于不同机型,采 集参数也存在异质性,所以在特征提取前对所有图像 采用 N4 偏置场矫正、重采样、图像强度归一化等方法 进行了必要的预处理,尽可能保证影像数据的标准统 一,提高结果的泛化性。舒洋等[24]的结果显示基于 CE-T₁WI 提取的组学特征所建立的支持向量机模型 对胶质瘤细胞增殖活性具有较好的预测效能。以上研 究均证实了影像组学在预测胶质瘤 Ki-67 表达状态方

面的可行性,但上述研究中仅基于单一序列图像,不能 充分挖掘胶质瘤的特征。而本研究从4种常规序列图 像上提取组学特征,能反映更多的肿瘤异质性的信息, 而且结果显示基于多序列的影像组学模型在训练集和 测试集中均表现出良好的预测效能(AUC分别为 0.907和0.866)。类似地,Su等^[25]的结果表明与单一 序列相比,多序列影像组学特征的组合在区分胶质瘤 亚型和预测肿瘤增殖方面具有更佳的表现。由此可 见,联合不同序列的影像组学特征能够更加充分、全面 地反映肿瘤内部的组织变化,有助于提升模型的预测 效能。

影像组学可通过数学方法分析医学图像的像素排 布,获取肉眼无法识别的定量特征,反映胶质瘤由基 因、代谢和分子差异引起的病理变化[26-27]。本研究中 经筛选得到10个最优组学特征,包括4个一阶特征和 6个纹理特征。一阶特征也称为直方图特征,描述了 图像中像素灰度分布情况和频率信息,不考虑像素之 间的空间关系^[28]。纹理特征则反映了图像中像素灰 度变化和空间分布规律。董丽娜等[29]提取整个瘤体 的一阶特征并使用 logistic 回归方法建立预测模型, 结果表明偏度、峰度、能量和熵有助于术前预测胶质瘤 Ki-67 表达状态。Wang 等^[30] 基于 DWI 的研究发现 在整个肿瘤和未包含瘤周水肿的实体部分中,灰度共 生矩阵(GLCM)的不均匀度与 Ki-67 标记指数显著相 关。以上研究结果均表明一阶特征和纹理特征与肿瘤 的异质性密切相关,对评估胶质瘤 Ki-67 表达状态具 有一定价值。另外,本研究中最终筛选得到的10个最 优特征中有 5 个来自于 T_2 WI, 推测可能是因为 T_2 WI 序列对坏死、囊变和水肿更加敏感,可以更清楚地反映 肿瘤的病理变化。

本研究存在一定的不足之处:①首先,本研究中的 病例均来源于单一医疗中心,缺少外部数据的验证;② 样本量较小,可能存在选择偏倚,未来需要扩大样本 量;③虽然有研究结果表明 DWI 序列对预测 Ki-67 表 达水平有潜在价值,但是本研究中并未采用,今后的研 究中可考虑纳入;④本研究中仅使用了一种机器学习 算法,未对比不同机器学习算法之间的差异。

综上所述,基于多序列 MRI 的影像组学模型对预 测胶质瘤 Ki-67 表达水平具有良好的效能,为临床医师调整治疗方案和预后评估提供客观依据。

参考文献:

- Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, et al. Epidemiology of intracranial gliomas[J/OL]. Prog Neurol Surg, 2018, 30: 1-11[2017 Dec 14]. DOI:10.1159/000464374.
- [2] Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, et al. Epidemiology of glioma:clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma pa-

tients grade $I \sim \mathbb{N}$ in the the Danish Neuro-Oncology Registry [J]. J Neurooncol, 2017, 135(3): 571-579.

- [3] Menon SS, Guruvayoorappan C, Sakthivel KM, et al. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker[J/OL]. Clin Chim Acta, 2019, 491;39-45[2019 Jan 14]. DOI:10.1016/j.cca. 2019.01.011.
- Priambada D, Thohar Arifin M, Saputro A, et al. Immunohistochemical expression of IDH1, ATRX, Ki67, GFAP, and prognosis in indonesian glioma patients [J/OL]. Int J Gen Med, 2023, 16: 393-403 [2023 Feb 1]. DOI: 10.2147/IJGM. S397550.
- [5] Tejada S, Becerra-Castro MV, Nuñez-Cordoba J, et al. Ki-67 proliferative activity in the tumor margins as a robust prognosis factor in glioblastoma patients[J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2021, 82(1):53-58.
- [6] Li J. Niu X, Gan Y, et al. Clinical and pathologic features and prognostic factors for recurrent gliomas [J/OL]. World Neurosurg, 2019, 128; e21-e30 [2019 Mar 14]. DOI: 10. 1016/j. wneu. 2019. 02. 210.
- [7] Yan J, Zhang B, Zhang S, et al. Quantitative MRI-based radiomics for noninvasively predicting molecular subtypes and survival in glioma patients[J/OL]. NPJ Precis Oncol, 2021, 5(1): e72[2021 Jul 26]. DOI: 10.1038/s41698-021-00205-z.
- [8] Xu J, Meng Y, Qiu K, et al. Applications of artificial intelligence based on medical imaging in glioma; current state and future challenges[J/OL]. Front Oncol, 2022, 12; e892056 [2022 Jul 27]. DOI:10.3389/fonc.2022.892056.
- [9] 陈燕生,杨哲,沈卓,等. MRI 影像组学预测较低级别胶质瘤免疫 亚型的临床研究[J].放射学实践,2023,38(11):1374-1379.
- Li J, Liu S, Qin Y, et al. High-order radiomics features based on T₂-FLAIR MRI predict multiple glioma immunohistochemical features: a more precise and personalized gliomas management[J/ OL]. PLoS One, 2020, 15: e0227703 [2020 Jan 22]. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0227703.
- [11] 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.
- [12] 叶梅萍,杨波,朱正阳,等.基于 MRI 特征预测胶质瘤 Ki-67 表达 分级[J].临床放射学杂志,2023,42(1):6-13.
- [13] Qu D, Xu H, Han X, et al. Expression of cyclin D1 and Ki-67 proteins in gliomas and its clinical significance[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2014,18(4):516-519.
- [14] Armocida D, Frati A, Salvati M, et al. Is Ki-67 index overexpression in IDH wild type glioblastoma a predictor of shorter Progression Free survival? A clinical and Molecular analytic investigation[J/OL]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 198; e106126[2020 Aug 3]. DOI:10. 1016/j. clineuro. 2020. 106126.
- [15] Afshar Moghaddam N, Mahsuni P, Taheri D. Evaluation of endoglin as an angiogenesis marker in glioblastoma [J]. Iran J Pathol, 2015, 10(2):89-96.
- [16] 王宁,印弘,康晓伟,等. DCE-MRI 定量参数与脑胶质瘤 Ki-67 标 记指数的相关性分析[J]. 放射学实践, 2019, 34(4): 417-421.

- [17] Du N,Shu W,Li K,et al. An initial study on the predictive value using multiple MRI characteristics for Ki-67 labeling index in glioma[J/OL]. J Transl Med,2023,21(1):119[2023 Feb 11]. DOI:10.1186/s12967-023-03950-w.
- [18] 朱雪超,何玉麟,邬莺莺,等. 基于 T₂WI 的影像组学模型预测胶 质母细胞瘤 Ki-67 的表达水平[J].磁共振成像,2021,12(9):53-56.
- [19] Gao M, Huang S, Pan X, et al. Machine learning-based radiomics predicting tumor grades and expression of multiple pathologic biomarkers in gliomas [J/OL]. Front Oncol, 2020, 10: e1676 [2020 Sep 11]. DOI:10.3389/fonc. 2020.01676.
- [20] Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, et al. Machine learning for medical imaging[J]. Radiographics, 2017, 37(2):505-515.
- [21] 樊建坤,程勇,黄欢,等. T₂-FLAIR 影像组学预测 WHO Ⅱ~Ⅲ
 级胶质瘤 Ki-67 表达水平[J].中国医学影像学杂志,2023,31
 (4):315-320.
- [22] Bologna M, Tenconi C, Corino VDA, et al. Repeatability and reproducibility of MRI-radiomic features: a phantom experiment on a 1.5T scanner[J]. Med Phys,2023,50(2):750-762.
- [23] Moradmand H.Aghamiri SMR,Ghaderi R. Impact of image preprocessing methods on reproducibility of radiomic features in multimodal magnetic resonance imaging in glioblastoma [J]. J Appl Clin Med Phys,2020,21(1):179-190.
- [24] 舒洋,王彦平,何瑞星,等.基于T₁WI+C的影像建立支持向量 机预测模型对胶质瘤细胞增殖活性研究[J].南京医科大学学报 (自然科学版),2023,43(5):634-639.
- [25] 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.
- [26] Abdel Razek AAK, Alksas A, Shehata M, et al. Clinical applications of artificial intelligence and radiomics in neuro-oncology imaging[J/OL]. Insights Imaging, 2021, 12(1): e152[2021 Oct 21]. DOI:10.1186/s13244-021-01102-6.
- [27] Rudie JD, Rauschecker AM, Bryan RN, et al. Emerging applications of artificial intelligence in neuro-oncology [J]. Radiology, 2019,290(3):607-618.
- [28] Abbasian Ardakani A, Bureau NJ, Ciaccio EJ, et al. Interpretation of radiomics features——a pictorial review[J/OL]. Comput Methods Programs Biomed, 2022, 215;e106609[2021 Dec 27]. DOI:10.1016/j. cmpb. 2021.106609.
- [29] 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.
- [30] Wang S, Meng M, Zhang X, et al. Texture analysis of diffusion weighted imaging for the evaluation of glioma heterogeneity based on different regions of interest [J]. Oncol Lett, 2018, 15 (5):7297-7304.

(收稿日期:2023-10-20 修回日期:2024-01-11)

1020