

基于多序列 MRI 影像组学联合 VASARI 特征预测胶质瘤 IDH1 突变状态

陈晓华, 张若弟, 周云舒, 刘世莉, 张少茹, 王卓, 陈志强

【摘要】 目的:探讨基于多序列 MRI 影像组学特征结合伦勃朗视觉感受图像(VASARI)特征集的联合模型预测胶质瘤异柠檬酸脱氢酶 1(IDH1)突变状态的价值。**方法:**回顾性分析两个中心的 452 例胶质瘤患者的临床病理和术前 MRI 资料,按照 3:2 的比例随机分为训练集($n=271$)和验证集($n=181$)。提取并分析 22 个 VASARI 特征,使用单-多因素逻辑回归(LR)分析筛选预测 IDH1 状态的独立预测因素,并构建 VASARI 模型。基于 T_2 WI、 T_2 液体衰减反转恢复序列(T_2 -FLAIR)和增强后 T_1 WI (CE- T_1 WI)提取并筛选最佳影像组学特征,计算影像组学评分(Rad-score),以极限梯度提升(XGBoost)为分类器构建影像组学模型。将筛选的 VASARI 特征与 Rad-score 纳入多因素 LR 分析,建立联合模型。通过受试者工作特征(ROC)曲线和 DeLong 检验评估和比较模型性能,绘制决策曲线分析(DCA)和校准曲线以评估模型的临床实用性和校准度。**结果:**VASARI 特征集中的 F1、F4、F7 和 F11 是预测 IDH1 突变状态的独立预测因素。筛选出了 11 个最优影像组学特征并得到 Rad-score,构建影像组学模型。联合模型的 AUC 在训练集和验证集中均高于 VASARI 模型和影像组学模型(训练集分别为 0.952、0.872、0.882,验证集分别为 0.938、0.890、0.836),差异有统计学意义(Delong 检验, $P < 0.05$);影像组学模型与 VASARI 模型的 AUC 差异无统计学意义($P > 0.05$)。DCA 显示在一定危险阈值范围内,联合模型的净收益最大,临床实用性最好;校准曲线显示 3 个模型的校准度良好,其中联合模型的校准度最好。**结论:**基于多序列 MRI 影像组学模型、VASARI 模型可有效预测胶质瘤 IDH1 突变状态,两者联合应用有助于提高诊断效能。

【关键词】 胶质瘤; 异柠檬酸脱氢酶; 突变状态; 磁共振成像; 影像组学; 伦勃朗视觉感受图像

【中图分类号】 R739.41; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)09-1138-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.09.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Predicting the IDH1 mutation status of gliomas based on multi-sequence MRI radiomics combined with VASARI features CHEN Xiao-hua, ZHANG Ruo-di, ZHOU Yun-shu. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China

【Abstract】 Objective: To explore the value of the model based on multi-sequence MRI radiomics features combined with visually accessible Rembrandt images (VASARI) features in predicting the isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation status of gliomas. **Methods:** The clinical and pathological information and preoperative MRI data of 452 gliomas patients from two institutions were retrospectively analyzed. The patients were randomly divided into training set ($n=271$) or validation set ($n=181$) at the ratio of 3:2. Twenty-two VASARI features were extracted and analyzed. The independent predictors for IDH1 status were selected using univariate and multivariate logistic regression (LR), and VASARI model was constructed. The optimal radiomics features based on T_2 WI, T_2 fluid attenuation inversion recovery (T_2 -FLAIR) and contrast enhanced T_1 WI (CE- T_1 WI) were extracted and screened, and the radiomics score (Rad-score) was calculated. The radiomics model was constructed by classifier eXtreme Gradient Boosting (XGBoost). Filtered VASARI features and Rad-score were incorporated into the multivariate LR to construct a combined model. The efficacy of models was evaluated

作者单位: 570102 海口, 海南医学院第一附属医院放射科(陈晓华、陈志强); 750002 银川, 宁夏回族自治区人民医院医学影像中心(陈晓华); 750003 银川, 宁夏医科大学临床医学院(陈晓华、张若弟、周云舒、刘世莉、张少茹、王卓、陈志强); 750003 银川, 宁夏医科大学总医院放射科(陈志强)

作者简介: 陈晓华(1990-), 女, 宁夏银川人, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事中枢神经影像学及影像组学研究工作。

通讯作者: 陈志强, E-mail: zhiqiang_chen99@163.com

基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划项目(2019BEG03033); 宁夏自然科学基金(2022AAC03472)

and compared through receiver operating characteristic (ROC) curves and DeLong test, while their clinical utility and calibration were evaluated by decision curve analysis (DCA) and calibration curves. **Results:** The F1, F4, F7, and F11 in the VASARI feature set were independent predictors of the IDH1 mutation status. Totally 11 optimal radiomics features were screened and the Rad-score was obtained. Then, the radiomics model was constructed. The AUC of combined model were higher than that of VASARI model and radiomics model in both training set and validation set (training set: 0.952 vs. 0.872, 0.882; validation set: 0.938 vs. 0.890, 0.836), and the difference was statistically significant (De-long test, $P < 0.05$). There was no significant difference in AUC between radiomics model and VASARI model ($P > 0.05$). DCA showed that the combined model had the largest net benefit and the best clinical practicality within a certain hazard threshold. The calibration curve showed that the three models were well calibrated, and the combined model had the best calibration among them. **Conclusions:** Multi-sequence MRI radiomics model and VASARI model can effectively predict the IDH1 mutation status in gliomas, and their combination can help to improve the diagnostic performance.

【Key words】 Gliomas; Isocitrate dehydrogenase; Mutation status; Magnetic resonance imaging; Radiomics; Visually accessible Rembrandt images

异柠檬酸脱氢酶 1 (isocitrate dehydrogenase 1, IDH1) 是影响脑胶质瘤分级和分型的核心分子型之一^[1]。IDH1 突变型状态与胶质瘤生物学行为密切相关, 是影响胶质瘤治疗和预后的独立危险因素, 与同级别 IDH1 野生型胶质瘤相比, 突变型胶质瘤有较低的侵袭性和更好的预后^[2]。相关文献报道, 肿瘤全切除对低级别胶质瘤预后的影响主要取决于 IDH1 基因分型, IDH1 突变型胶质瘤对大体切除的反应更好^[3,4]。因为 IDH1 突变状态与 DNA 超甲基化相关, IDH1 突变型胶质瘤可以从标准替莫唑胺化疗中获益更多^[5]。除此之外, IDH1 突变型胶质瘤肿瘤细胞在放疗期间更容易凋亡, 对放疗高度敏感, 总体生存期和无进展生存期更长, 预后更好^[6,7]。病理穿刺活检为获得胶质瘤分子分型的金标准, 但存在诸多的潜在风险和局限性^[8]。因此术前无创准确预测 IDH1 突变状态, 对胶质瘤患者个体化治疗决策的制定至关重要。

目前, MRI 已广泛应用于术前预测胶质瘤的分子分型, IDH1 突变型与野生型胶质瘤的常规 MRI 影像征象也不尽相同^[9], 但基于常规 MRI 的影像征象难以定量描述, 在评估过程中包含较多的主观性, 在预测胶质瘤分子分型方面的价值易被忽略。伦勃朗视觉感受图像 (visually accessible rembrandt images, VASARI) 特征集是由癌症基因组图谱数据库团队的放射专家组制定的基于常规 MRI 图像定量描述胶质瘤影像学特征集, 以定量或半定量的方式分析肿瘤强化区、非强化区、坏死区、水肿及周围侵犯情况等多个方面, 具有良好的稳定性和可重复性^[10]。影像组学通过高通量提取人眼观察不到的影像组学特征, 统计并分析特征, 以定量特征反映肿瘤的异质性^[11]。VASARI 特征集和影像组学已应用于胶质瘤的术前分级、病理分类

以及分子分型的预测^[12,13]。本研究通过建立和验证基于 VASARI 特征和多序列 MRI 影像组学模型, 旨在探讨模型在术前预测胶质瘤 IDH1 突变状态中的价值, 为胶质瘤患者的精准诊断和个体化诊疗提供重要辅助价值。

材料与方法

1. 病例资料

回顾性搜集 2015 年 12 月—2023 年 1 月于宁夏医科大学总医院 (general hospital of ningxia medical university, GHNXMU) 经病理证实的胶质瘤患者 230 例和癌症影像档案库 (the cancer imaging archive, TCIA, <https://www.cancerimagingarchive.net>) 公开数据集中不同级别胶质瘤 222 例^[14], 452 例均通过免疫组化或基因测序获得 IDH1 分子型。病例纳入标准: ① 术前 MRI 检查影像资料完整, 扫描序列包括 T₁WI、T₂WI、T₂ 液体衰减反转恢复序列 (T₂ fluid attenuation inversion recovery, T₂-FLAIR)、增强 T₁WI (contrast enhanced T₁WI, CE-T₁WI); ② 年龄 ≥ 18 岁, 均为脑幕上胶质瘤。病例排除标准: ① MRI 检查前行其他相关治疗 (如放疗、化疗、穿刺等); ② 临床资料不完整; ③ 图像质量不佳或检查序列不全。其中 GHNXMU 数据集中 IDH1 突变型 123 例, 平均年龄 (44.59 ± 1.02) 岁; IDH1 野生型 107 例, 平均年龄 (52.80 ± 1.30) 岁。TCIA 数据集中 IDH1 突变型 101 例, 平均年龄 (38.87 ± 1.15) 岁; IDH 野生型 121 例, 平均年龄 (61.18 ± 1.05) 岁。将两个中心 452 例胶质瘤按 3:2 比例随机分为训练集 (n = 271) 和验证集 (n = 181)。本研究为回顾性研究, GHNXMU 数据集病例经本院伦理委员会批准, 免除受试者知情同意。

2. 检查方法

GHNXMU 病例 MRI 检查采用美国 GE Signa excite 3.0T MRI 扫描仪, 头部 8 通道相控阵列线圈。受检者均行轴位扫描, 扫描序列包括 T₁WI (TR 1590 ms/25 ms)、T₂WI (TR 4600 ms, TE 106 ms)、T₂-FLAIR (TR 8500 ms, TE 92.4 ms) 及 CE-T₁WI (TR 2250 ms, TE 106 ms)。T₁WI、T₂WI、CE-T₁WI 序列矩阵为 352 × 352, T₂-FLAIR 序列矩阵 260 × 260。所有序列的层厚/层间距均为 6.0 mm/1.0 mm, 视野 240 mm × 240 mm。增强扫描对比剂使用 Gd-DTPA (Bayer Schering Pharma AG, Germany), 经肘静脉以 3.0 mL/s 流率团注, 剂量 0.1 mmol/kg。

3. VASARI 特征提取及分析

由 2 位不同资历的影像科诊断医师 (工作经验分别为 5 年和 7 年) 以 TCIA 发布的最新 VASARI 特征 (<https://wiki.nci.nih.gov/display/cip/vasari>) 的定义和评分为标准, 采用双盲法对 VASARI 特征进行提取和稳定性分析, 意见不一致时由 1 位具有 10 年以上工作经验的神经影像医师最终决定。根据纳入的 MRI 序列, 共提取并分析 22 个定量特征, 分别为肿瘤部位 (F1)、肿瘤中心方位 (F2)、强化程度 (F4)、强化、未强化百分比 (F5、F6)、坏死百分比 (F7)、囊变 (F8)、T₁WI 和 FLAIR 异常信号面积对比 (F10)、强化边缘厚度 (F11)、强化与未强化边缘清晰程度 (F12、F13)、水肿百分比及水肿跨中线情况 (F14、F15)、出血 (F16)、软脑膜、室管膜、皮层以及深部白质侵犯 (F18、F19、F20、F21)、未强化及强化部分是否跨中线 (F22、F23)、肿瘤的横径和纵径 (F29、F30)。

4. 图像分割和影像组学特征提取

将 T₂-FLAIR 图像通过 FSL 软件与 CE-T₁WI、T₂WI 图像配准; 采用 Ants 软件对图像进行 N4 偏置场校正。由 2 位分别具有 5 年和 7 年以上工作经验的神经系统 MRI 诊断医师, 采用 3D-Slicer 双盲法于 T₂-FLAIR 沿病灶边缘 (包含肿瘤实质和周围水肿区) 逐层勾画感兴趣区 (region of interest, ROI), 生成容积感兴趣区 (volume ROI, VOI), 并参照 T₂WI 和 CE-T₁WI 加以调整, 将 VOI 复制于 T₂WI 和 CE-T₁WI, 生成相应的 VOI。将图像信号强度通过最大最小值法归一化至 0~1 之间后以 NIFTI 格式保存。以线性插值算法将图像重采样至 3 mm × 3 mm × 3 mm 体素, 以消除空间分辨率不一致的干扰, 并将 binwidth 值设定为 25 (图像灰度离散化)。采用 Python 3.9 的 "Pyradiomics" 工具包从 T₂WI、T₂-FLAIR 和 CE-T₁WI 的 VOI 提取影像组学特征, 包括形状 (shape)、一阶特征 (firstorder)、灰度共生矩阵 (gray level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度区域矩阵 (gray level

size zone matrix, GLSZM)、灰度游程矩阵 (gray level run length matrix, GLRLM)、灰度相依矩阵 (gray level dependence matrix, GLDM) 等特征。通过 Z-score 对组学特征进行标准化。

5. 模型建立

构建以下 3 个模型: ① VASARI 模型。采用单-多变量逻辑回归 (logistic regression, LR) 筛选出 IDH1 突变型与野生型间具有统计学意义的 VASARI 特征, 使用 LR 构建模型。② 影像组学模型。通过组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 筛选出观察者内及观察者间一致性高 (ICC > 0.75) 的特征, 然后采用单因素分析、Pearson 相关性分析以及最小绝对收缩与选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 降维、筛选特征, 通过 10 折交叉验证选择最佳参数 λ , λ 最小时选择系数不为零的影像组学特征为最优特征集。以极限梯度提升 (extreme Gradient Boosting, XGBoost) 为分类器构建影像组学模型, 将筛选的影像组学特征和系数线性加权后得到影像组学评分 (radiomics score, Rad-score)。③ 联合模型。将差异有统计学意义的 VASARI 特征 ($P < 0.05$) 及 Rad-score 纳入多因素 LR, 建立联合模型。

6. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 和 R 4.2.1 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以比例和百分比表示, 计量资料的组间比较采用 Student's *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验, 计数资料的组间比较采用 χ^2 检验、校正卡方或 Fisher 法。以 Cohen Kappa 法分析 2 位医生提取 VASARI 特征的稳定性和一致性。通过 Python 3.9 的 "Scikit-learn" 软件包绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (area under curve, AUC), 并采用 De-long 检验比较各 AUC, 计算各模型的准确度、敏感度、特异度、阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 及阴性预测值 (negative predictive value, NPV)。采用拟合优度 (Hosmer-Lemeshow, H-L) 检验评估模型的拟合度, 并绘制其校准曲线。通过决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 各模型的临床应用价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料

本研究共纳入 452 例胶质瘤患者, 其中 GHNXMU 230 例, 平均年龄 (48.41 ± 0.85) 岁, TCIA 数据集 222 例, 平均年龄 (51.03 ± 1.07) 岁。两个数据集 IDH1 突变型共 224 例, IDH1 野生型共 228 例, 两个数据集

表 1 两个数据集两组胶质瘤患者的临床资料比较 (n, %)

临床因素	GHNXMU 数据集 (n=230)				TCIA 数据集 (n=222)			
	IDH1 突变型 (n=123)	IDH1 野生型 (n=107)	统计值	P 值	IDH1 突变型 (n=101)	IDH1 野生型 (n=121)	统计值	P 值
年龄(岁)	44.59±1.02	52.80±1.30	Z=-5.064	<0.001	38.87±1.15	61.18±1.05	Z=-10.34	<0.001
性别			$\chi^2=3.105$	0.078			$\chi^2=2.022$	0.155
男	64 (52.0%)	68 (63.6%)			63 (62.4%)	64 (52.9%)		
女	59 (48.0%)	39 (36.4%)			38 (37.6%)	57 (47.1%)		
病理分级			$\chi^2=77.045$	<0.001			$\chi^2=69.424$	<0.001
2 级	64 (52.0%)	7 (6.5%)			44 (43.6%)	9 (7.4%)		
3 级	36 (29.3%)	23 (21.5%)			29 (28.7%)	12 (9.9%)		
4 级	23 (18.7%)	77 (72.0%)			28 (27.7%)	100(2.6%)		

IDH1 突变组与野生组之间的年龄和病理分级差异有统计学意义($P<0.05$, 表 1)。

2. VASARI 特征筛选

2 位医生提取的 22 个 VASARI 特征均有较高的稳定性和一致性(Kappa 值范围为 0.724~0.930), 其中 F2 的稳定性最高, Kappa 值为 0.930, F21 的稳定性最低, Kappa 值为 0.724。单-多因素 LR 分析结果显示, F2、F13、F15、F19、F20、F23、F29 及 F30 与 IDH1 突变状态无关。将单因素分析结果中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素回归分析, 结果显示 F1(肿瘤部位)、F4(肿瘤强化程度)、F7(肿瘤坏死百分比)、F11(强化方式与厚度)为 IDH1 突变状态的独立预测因子; IDH1 突变型胶质瘤更多发生于额叶, 与突变型相比, IDH1 野生型胶质瘤的强化程度更高, 肿瘤内坏死范围更大, 且多呈环状厚壁强化(表 2, 3, 图 1, 2)。基于以上 4 个特征构建 VASARI 模型。

3. 影像组学特征筛选

基于 T₂WI、T₂-FLAIR 和 CE-T₁WI 提取了 3111

表 3 IDH1 突变型与野生型胶质瘤的相关特征比较 (n, %)

特征名称/ 特征积分	IDH1 突变型 (n=224)	IDH1 野生型 (n=228)	χ^2 值	P 值
F1			40.859	<0.001
1(额叶)	101(45.1%)	50(21.9%)		
2(颞叶)	90(40.1%)	97(42.6%)		
3(岛叶)	8(3.6%)	16(7.0%)		
4(顶叶)	21(9.4%)	41(18.0%)		
5(枕叶)	4(1.8%)	24(10.5%)		
F4			170.263	<0.001
1(无)	99(44.2%)	9(3.9%)		
2(轻度)	71(31.7%)	28(12.3%)		
3(显著)	54(24.1%)	191(83.8%)		
F7			206.379	<0.001
2(无坏死)	105(46.9%)	16(7.0%)		
3(<5%)	80(35.7%)	20(8.8%)		
4(6%~33%)	32(14.3%)	117(51.3%)		
5(34%~67%)	6(2.7%)	68(29.8%)		
6(68%~95%)	1(0.4%)	7(3.1%)		
F11			68.241	<0.001
1(N/A)	130(58.1%)	50(21.9%)		
2(None)	35(15.6%)	41(18.0%)		
3(Thin<3mm)	30(13.4%)	57(25.0%)		
4(Thick/nodular)	29(12.9%)	80(35.1%)		

个影像组学特征(每个序列 1037 个特征), 筛选 ICC \leq 0.75 的特征, 单因素分析后剩余 272 个特征, 再剔除 Pearson 相关性系数 $|r|\geq 0.9$ 的特征, 最后经 LASSO

表 2 VASARI 特征预测胶质瘤 IDH1 突变状态的 logistic 回归分析结果

VASARI 特征	Kappa 值	单因素 logistic 回归		多因素 logistic 回归	
		OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
F1	0.885	1.932(1.165~3.002)	<0.001	1.452(1.137~1.813)	0.003
F2	0.930	1.018(0.626~1.657)	0.943	—	—
F4	0.866	5.510(3.677~8.607)	<0.001	1.733(0.624~3.408)	0.035
F5	0.891	2.754(2.095~3.712)	<0.001	0.734(0.406~1.321)	0.303
F6	0.893	0.385(0.299~0.485)	<0.001	0.669(0.409~1.089)	0.106
F7	0.915	3.571(2.674~4.899)	<0.001	1.702(1.101~2.693)	0.019
F8	0.856	0.334(0.200~0.549)	<0.001	0.516(0.363~0.892)	0.072
F10	0.873	4.172(2.650~6.773)	<0.001	1.897(0.982~3.732)	0.059
F11	0.846	7.608(3.466~19.208)	<0.001	3.374(1.68~11.193)	0.033
F12	0.902	2.702(0.216~6.216)	<0.001	0.692(0.366~1.266)	0.884
F13	0.854	1.769(0.640~2.533)	<0.001	1.689(0.757~3.677)	0.191
F14	0.865	2.414(1.888~3.366)	<0.001	0.902(0.557~1.455)	0.671
F15	0.877	1.067(0.544~2.105)	0.849	—	—
F16	0.838	3.932(1.627~6.322)	<0.001	3.701(0.880~26.244)	0.059
F18	0.876	3.370(2.465~4.709)	<0.001	1.076(0.532~2.225)	0.841
F19	0.897	1.688(0.943~3.072)	0.081	—	—
F20	0.854	1.490(0.924~2.411)	0.103	—	—
F21	0.724	2.768(1.688~4.591)	<0.001	1.429(0.675~3.004)	0.346
F22	0.927	1.018(0.626~1.657)	0.943	—	—
F23	0.911	1.353(0.530~3.602)	0.530	—	—
F29	0.889	1.023(0.952~1.099)	0.537	—	—
F30	0.902	1.054(0.994~1.119)	0.082	—	—

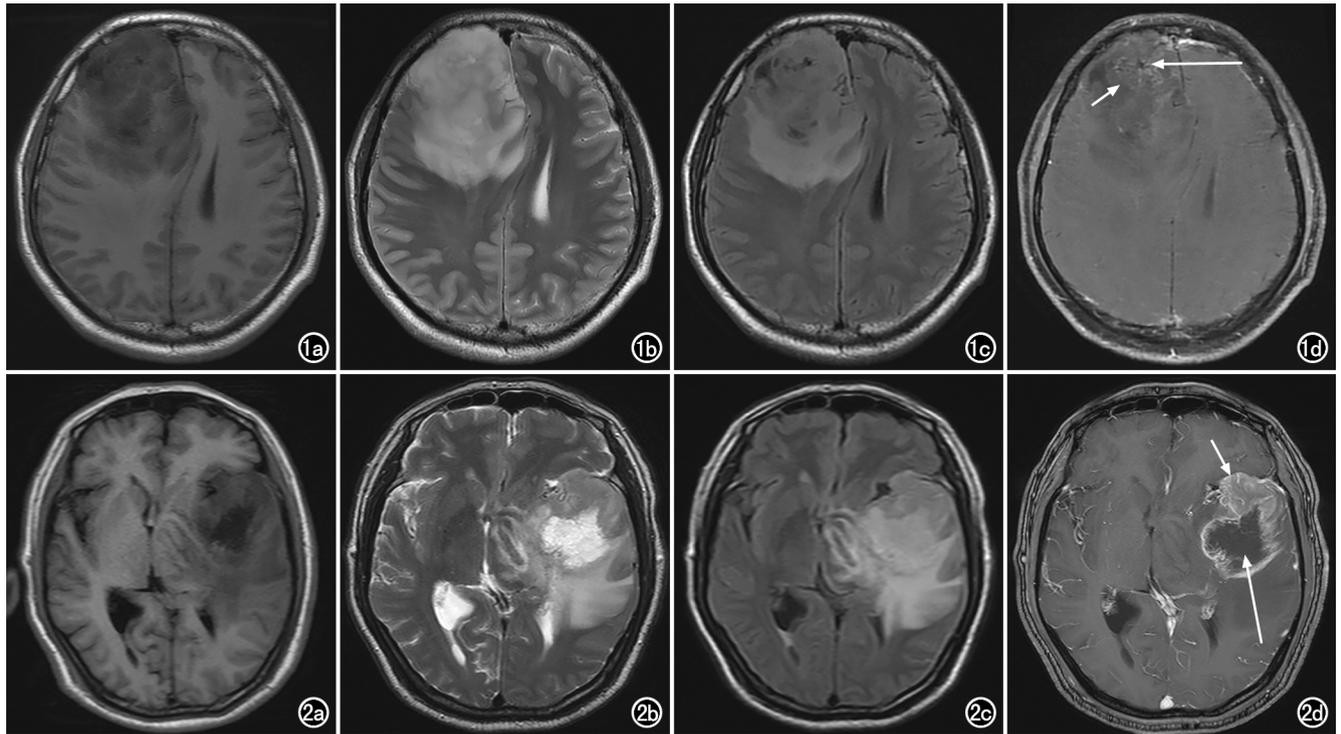


图 1 IDH1 突变型胶质瘤患者 (WHO 3 级), 男, 27 岁。a) T₁WI 示右侧额叶肿瘤呈稍低信号 (F1=1: 额叶); b) T₂WI 示肿瘤呈不均匀高信号; c) T₂-FLAIR 示肿瘤呈等信号, 肿瘤内可见低信号灶, 肿瘤周围可见水肿; d) T₁ 增强扫描示肿瘤呈轻度强化 (F4=2: 轻度强化), 强化部分没有明显的边界 (F11=2: None, 短箭), 肿瘤内可见少许坏死 (F7=3: 坏死面积占全肿瘤百分比 < 5%, 长箭)。图 2 IDH1 野生型胶质瘤患者 (WHO 3 级), 男, 62 岁。a) T₁WI 示左侧额叶肿瘤呈不均匀低信号 (F1=2: 额叶); b) T₂WI 示肿瘤呈不均匀高信号; c) T₂-FLAIR 示肿瘤呈稍高信号, 肿瘤周围水肿; d) T₁ 增强扫描示肿瘤呈轻度强化 (F4=2: 轻度强化), 呈环状厚壁强化 (F11=4: 厚壁不规则强化, 短箭), 肿瘤内可见坏死 (F7=5: 坏死面积占全肿瘤百分比为 34%~67%, 长箭)。

筛选, 最终获得 11 个最优影像组学特征 (基于 CE-T₁WI 3 个、T₂WI 5 个、T₂-FLAIR 3 个, 表 4), 计算 Rad-score 建立影像组学模型 (图 3)。

表 4 基于 T₂WI、T₂-FLAIR、CE-T₁WI 提取的 11 个最优影像组学特征

序列/特征	系数
T ₂ WI	
original_Shape_Sphericity	0.133
wall-HHL_First order_Skewness	0.159
wavelet-HHL_gldm_Dependence Variance	0.285
wavelet-LLL_gldm_Dependence NonUniformityNormalized	-0.063
squareroot_gldm_Dependence Variance	0.021
T ₂ -FLAIR	
Original_shape_Sphericity	0.030
wavelet-HLL_glszm_SizeZoneNonUniformity	-0.084
wavelet-HLL_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	-0.223
CE-T ₁ WI	
wavelet-LLL_first order_Kurtosis	-0.198
square_glszm_SizeZoneNonUniformity	-0.084
wavelet-LLL_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	-0.223

4. 预测模型的诊断效能

构建的 VASARI 模型、影像组学模型和联合模型的云雨图对各样本在 3 个模型中预测概率分布进行可视化显示, 表明 3 个模型对胶质瘤 IDH1 基因分型均具有良好的区分能力, 其中联合模型的鉴别能力最佳 (图 4)。联合模型在训练集、验证集的 AUC 均高于 VASARI 模型 (训练集分别为 0.952 和 0.872, 验证集分别为 0.938 和 0.890), 差异有统计学意义 (Delong 检验, $P < 0.001$, $P = 0.034$); 联合模型的 AUC 高于影像组学模型 (训练集分别为 0.952 和 0.882, 验证集分别为 0.938 和 0.836), 差异有统计学意义 (Delong 检验, $P < 0.001$)。VASARI 模型与影像组学模型的 AUC 在训练集和验证集中差异无统计学意义 (Delong 检验, $P = 0.746$, 0.178 , 图 5)。联合模型预测的准确度、特异度、敏感度、PPV、NPV 高于 VASARI 模型和影像组学模型 (表 5)。DCA 曲线显示联合模型的人群净获益更高, 有更好的临床实用性; 校准曲线显示 3 个模型的预测结果与实际结果均具有良好的一致性, Hosmer-Lemeshow 检验 P 值均 > 0.05 , 其中联合模型的预测曲线与实际曲线拟合最好 (图 6)。

表 5 3 个预测模型的效能对比

模型	AUC(95% CI)	准确度	敏感度	特异度	PPV	NPV
训练集						
VASARI 模型	0.872(0.830~0.914)	82.3%	87.7%	76.7%	76.9%	85.7%
影像组学模型	0.882(0.841~0.923)	82.7%	84.8%	80.5%	81.8%	83.4%
联合模型	0.952(0.928~0.976)	88.9%	84.6%	93.2%	92.9%	85.5%
验证集						
VASARI 模型	0.890(0.841~0.940)	84.0%	88.9%	79.1%	80.8%	87.8%
影像组学模型	0.836(0.776~0.859)	79.5%	80.0%	79.0%	79.1%	80.0%
联合模型	0.938(0.907~0.970)	86.1%	94.4%	78.0%	81.0%	93.4%

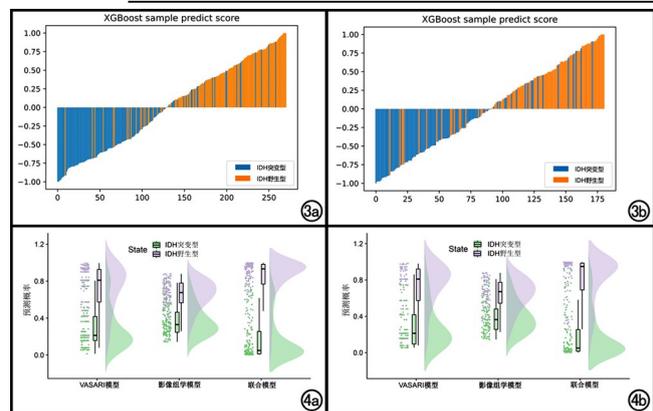


图 3 影像组学模型中训练集和验证集 Rad-score 分布图。a) 训练集; b) 验证集。图 4 VASARI 模型、影像组学模型和联合模型在训练集和验证集的云雨图。a) 训练集; b) 验证集。

讨论

本研究探讨了基于影像组学特征和 VASARI 特征的多参数影像组学模型预测胶质瘤 IDH1 突变状态的潜在价值,并进行了多中心、较大样本量的研究。结果表明,VASARI 模型和影像组学模型均具有良好的预测能力,将影像组学特征与 VASARI 特征联合可进一步提高预测效能,联合模型验证集 AUC 为 0.938,可在术前准确、无创地预测 IDH1 突变状态,为胶质瘤患者的临床决策和预后评估提供重要的参考价值。

1. VASARI 特征集预测胶质瘤 IDH1 突变状态的价值

IDH1 是影响脑胶质瘤治疗和预后的最重要分子型之一,术前准确预测 IDH1 突变状态有助于临床制定个体化的治疗方案。MRI 作为胶质瘤诊断和随访最重要的影像学检查方法,具有良好的软组织对比度,可以无创获得肿瘤的结构、功能的多维度和多参数图像,并且可以术前预测 IDH1 状态^[15,16]。VASARI 特征集由 8 位以上神经放射学专家对胶质瘤常规 MRI 影像特征进行量化分析,特征分析具有更高的稳定性和可重复性^[17]。本研究中 2 位医生提取分析 22 个 VASARI 特征,具有较高的稳定性(Kappa 值均 > 0.7),与既往研究报道一致^[18,19]。本研究结果显示 F1

(肿瘤位置)、F4(强化程度)、F7(坏死范围面积)及 F11(强化边缘厚度)是 IDH1 突变状态的独立预测因子,与患者治疗和预后密切相关。IDH1 突变型胶质瘤多发生于手术更易切除的额叶,与既往研究结论一致^[9,20]。同时 IDH1 野生型强化程度较突变型高,强化程度与肿瘤的血管增生、浸润程度及增殖情况有关,是早期恶性进展的有力预测因子^[21]。与张劲松等^[22]用无、轻、重 3 个级别划分强化程度不同,本研究采用 VASARI 特征集标准化定量解读强化程度,避免了主观性评价一致性欠佳的缺点。囊变主要是由于血浆蛋白渗出到脑实质中,组织间的液体积累最终形成囊腔^[23];坏死是因为缺氧引起凝血系统激活,血管内血栓形成,致使瘤内血管内皮细胞异常增殖和瘤内坏死,肿瘤恶性程度越高,坏死越多^[24],可见囊变与坏死的原理是不同的。既往有研究将囊变与坏死混为一体,认为 IDH1 野生型胶质瘤的囊变与坏死多于突变型^[25]。本研究以 VASARI 标准进行量化,将囊变与坏死范围分开评估,结果表明 IDH1 野生型胶质瘤的坏死范围更大,与既往报道一致^[26],而两者的囊变范围差异并无统计学意义。IDH1 野生型胶质瘤的异质性更高,生长速度更快,更易出现坏死从而使肿瘤呈不规则环状、结节状强化,这一结论与何金龙等^[27]的报道一致。本研究中 VASARI 模型的预测能力稍高于 Park 等^[28]构建的预测模型(训练集 AUC 分别为 0.882 和 0.859,验证集分别为 0.890 和 0.788),分析可能与本研究纳入了两个中心的病例数据,具有更多的样本量和更丰富的病理分级有关,提高了模型预测的准确性和稳定性。

2. 多序列影像组学预测胶质瘤 IDH1 突变状态的价值

影像组学通过高通量提取肉眼观察不到的图像特征,以影像组学特征定量反映肿瘤内部异质性,具有良好的稳定性^[29]。影像组学用于预测胶质瘤分子分型方面并取得了较好成效^[30-32]。本研究通过对胶质瘤常规 MRI 图像特征进行筛选,发现 11 个与 IDH1 突变状态相关的形状特征、一阶统计特征以及高阶纹理特征。一阶统计特征可以定量描述体素分布强度、均匀性,而高阶纹理特征表征肿瘤空间中体素排列的规律

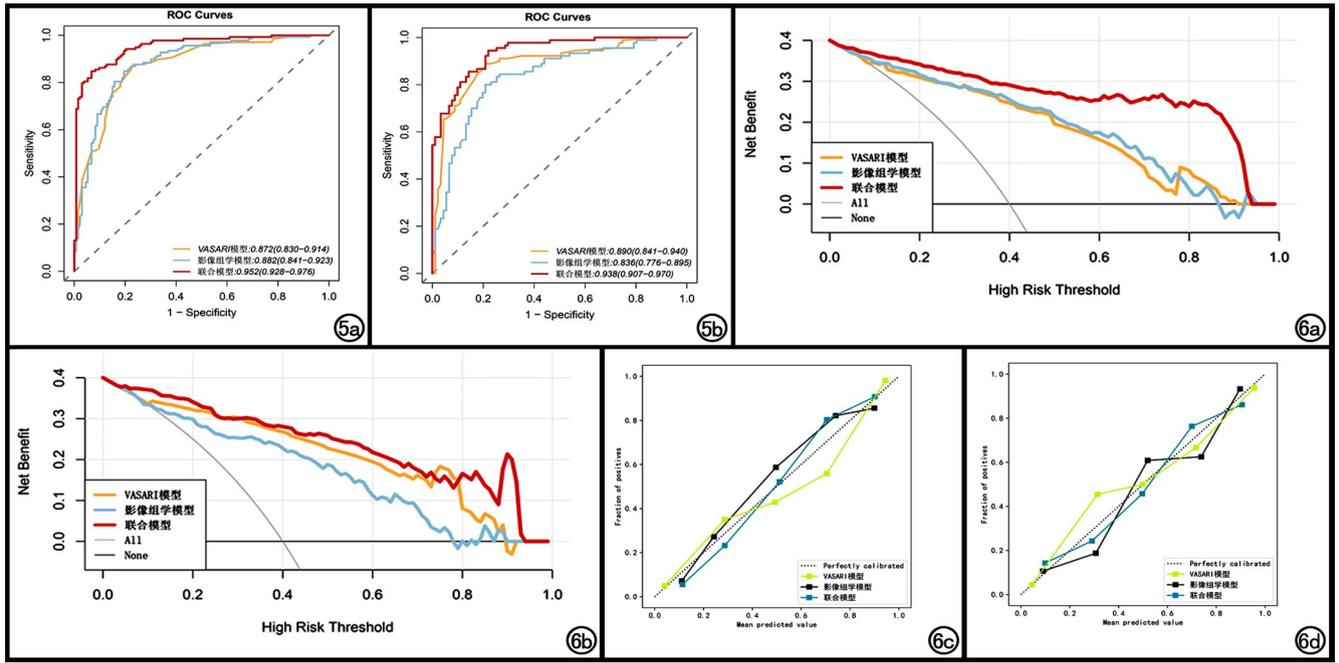


图 5 VASARI 模型、影像组学模型、联合模型训练集和验证集的 ROC 曲线。a) 训练集; b) 验证集。

图 6 VASARI 模型、影像组学模型和联合模型在训练集和验证集的 DCA 曲线和校准曲线。a) 训练集的 DCA 曲线; b) 验证集的 DCA 曲线; c) 训练集的校准曲线; d) 验证集的校准曲线。

性(或不规则性)。从常规 MRI 图像筛选的最优影像特征反映肿瘤内部的体素的形状、强度和纹理,从而反映肿瘤的异质性,可以为分析胶质瘤 IDH1 分子状态提供定量参数,以此构建的影像组学模型具有良好的预测能力。 T_2 WI 和 T_2 -FLAIR 图像在临床上易获得且伪影出现的频率低,CE- T_1 WI 通过注入对比剂后能更好地反映肿瘤的异质性^[33],基于以上常规 MRI 多序列建立的影像组学模型具有更高的稳定性和普适性。本研究通过两个中心较大的样本量,验证了模型预测 IDH1 突变状态的准确性。

3. VASARI 模型与影像组学特征预测胶质瘤基因型状态的价值

本研究联合 VASARI 特征和影像组学特征建立联合模型以预测 IDH1 突变状态,联合模型的预测能力高于单一 VASARI 模型和影像组学模型,具有更高的实用性且 DCA 更佳,体现了 VASARI 特征对影像组学模型的增益效果,与 Sun 等^[34]的研究结果一致。VASARI 特征与影像组学特征联合,是将常规 MRI 图像量化的宏观视觉影像特征与微观纹理特征相结合,更充分、更深层次挖掘 MRI 图像信息,提高模型效能,使联合模型兼具鲁棒性和高准确性,也为术前通过常规 MRI 序列预测胶质瘤 IDH1 突变状态提供了新的思路。

本研究存在以下局限性:①本研究为回顾性研究,难免会有选择偏倚,今后有待在前瞻性研究中进行验证;②本研究并没有纳入 MR 功能成像,如波谱成像、

灌注加权成像,因为上述检查方法目前在相当一部分医院中不能作为常规 MRI 开展;③本研究虽为多中心研究,但缺乏独立验证集,同时纳入病例中高级别与低级别胶质瘤存在不平衡,可能与高级别胶质瘤较高的发生率和检出率有关。因此,未来的研究将进一步扩充样本量以均衡数据,并通过外部独立验证进一步检验、观察模型。

综上所述,基于多序列的影像组学模型、VASARI 模型以及将两者结合的联合模型均可在术前准确、无创预测胶质瘤的 IDH1 突变状态,其中联合模型的预测效能最高,从而为胶质瘤分子分型的术前精准诊断、治疗决策以及预后评估提供重要的参考信息,为实现胶质瘤精准的个体化治疗提供依据。

参考文献:

- [1] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [2] Kayabolen A, Yilmaz E, Bagci-Onder T. IDH mutations in glioma: double-edged sword in clinical applications? [J]. *Biomedicine*, 2021, 9(7): 799.
- [3] Patel SH, Bansal AG, Young EB, et al. Extent of surgical resection in lower-grade gliomas: differential impact based on molecular subtype[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(7): 1149-1155.
- [4] 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.

- [5] Kizilbash SH, Giannini C, Voss JS, et al. The impact of concurrent temozolomide with adjuvant radiation and IDH mutation status among patients with anaplastic astrocytoma [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 120(1):85-93.
- [6] Li S, Chou AP, Chen W, et al. Overexpression of isocitrate dehydrogenase mutant proteins renders glioma cells more sensitive to radiation [J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(1):57-68.
- [7] Villanueva-Meyer JE, Wood MD, Choi BS, et al. MRI features and IDH mutational status of grade II diffuse gliomas: impact on diagnosis and prognosis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 210(3):621-628.
- [8] Riche M, Amelot A, Peyre M, et al. Complications after frame-based stereotactic brain biopsy: a systematic review [J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 44(1):301-307.
- [9] 梅东东, 罗燕, 彭全洲, 等. 脑胶质 MRI 特征与 IDH 基因型的相关性 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 27(9):641-645, 648.
- [10] Gevaert O, Mitchell LA, Achrol AS, et al. Glioblastoma multiforme: exploratory radiogenomic analysis by using quantitative image features [J]. *Radiology*, 2014, 273(1):168-174.
- [11] Li Y, Wei D, Liu X, et al. Molecular subtyping of diffuse gliomas using magnetic resonance imaging: comparison and correlation between radiomics and deep learning [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(2):747-758.
- [12] 陈小田, 苏春秋, 潘婷, 等. DSC-PWI 联合常规 MRI 特征在预测高级别胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态中的价值 [J]. *放射学实践*, 2021, 36(5):570-576.
- [13] Wu S, Zhang X, Rui W, et al. A nomogram strategy for identifying the subclassification of IDH mutation and ATRX expression loss in lower-grade gliomas [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(5):3187-3198.
- [14] Bakas S, Akbari H, Sotiras A, et al. Advancing the cancer genome atlas glioma MRI collections with expert segmentation labels and radiomic features [J]. *Sci Data*, 2017, 5(4):170117.
- [15] 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.
- [16] 宋双双, 於帆, 闫新亭, 等. MRI 预测脑胶质瘤异柠檬酸脱氢酶-1 突变状态 [J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(11):1632-1637.
- [17] Rios Velazquez E, Meier R, Dunn WD, et al. Fully automatic GBM segmentation in the TCGA-GBM dataset Prognosis and correlation with VASARI features [J]. *Sci Rep*, 2015, 18(5):16822.
- [18] 贾颖, 杜学松, 陈君辉, 等. 基于常规 MRI 的定量影像学特征用于胶质瘤分级诊断 [J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(8):1137-1142.
- [19] Nam YK, Park JE, Park SY, et al. Reproducible imaging-based prediction of molecular subtype and risk stratification of gliomas across different experience levels using a structured reporting system [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(10):7374-7385.
- [20] Feraco P, Bacci A, Ferrazza P, et al. Magnetic resonance imaging derived biomarkers of IDH mutation status and overall survival in grade III astrocytomas [J]. *Diagnostics*, 2020, 10(4):247.
- [21] Nakasu S, Nakasu Y. Malignant progression of diffuse low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis on incidence and related factors [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2022, 62(4):177-185.
- [22] 张劲松, 尚磊, 叶菁, 等. 幕上 IDH 突变型低级别胶质瘤 MRI 特征与病理相关研究 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2016, 15(2):140-143.
- [23] Chan AK, Yao Y, Zhang ZY, et al. Combination genetic signature stratifies lower-grade gliomas better than histological grade [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25):20885-20901.
- [24] Bisdas S, Chadzynski GL, Braun CA, et al. MR spectroscopy for in vivo assessment of the oncometabolite 2-hydroxyglutarate and its effects on cellular metabolism in human brain gliomas at 9.4T [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(4):823-833.
- [25] 汪洁, 包善磊, 胡月, 等. 动态对比增强磁共振成像组学评估胶质瘤异柠檬酸脱氢酶 1 突变与微血管生成 [J]. *放射学实践*, 2023, 38(6):685-692.
- [26] 张巧莹, 柯晓艾, 张文娟, 等. 胶质母细胞瘤 IDH1 突变型与野生型的 MRI 特征 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 27(6):425-429.
- [27] 何金龙, 高阳, 吴琼, 等. 多序列影像组学结合临床及影像学特征预测脑胶质瘤 IDH1 基因突变 [J]. *磁共振成像*, 2023, 14(8):27-33, 134.
- [28] Park YW, Han K, Ahn SS, et al. Prediction of mutation and 1p/19q-codeletion status using preoperative MR imaging phenotypes in lower grade gliomas [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(1):37-42.
- [29] Baebler B, Weiss K, Pinto Dos Santos D. Robustness and reproducibility of radiomics in magnetic resonance imaging: A phantom study [J]. *Invest Radiol*, 2019, 54(4):221-228.
- [30] Wu S, Zhang X, Rui W, et al. A nomogram strategy for identifying the subclassification of IDH mutation and ATRX expression loss in lower-grade gliomas [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(5):3187-3198.
- [31] Wang J, Hu Y, Zhou X, et al. A radiomics model based on DCE-MRI and DWI may improve the prediction of estimating IDH1 mutation and angiogenesis in gliomas [J]. *Eur J Radiol*, 2022, 147:110141.
- [32] 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.
- [33] Di Ieva A, Russo C, Liu S, et al. Application of deep learning for automatic segmentation of brain tumors on magnetic resonance imaging: a heuristic approach in the clinical scenario [J]. *Neuroradiology*, 2021, 63(8):1253-1262.
- [34] Sun C, Fan L, Wang W, et al. Radiomics and qualitative features from multiparametric MRI predict molecular subtypes in patients with lower-grade glioma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:756828.

(收稿日期:2023-09-25 修回日期:2024-02-28)