

基于影像组学和多序列MRI的胶质瘤相关癫痫预测

杨鸿玺¹, 高安康², 王一达¹, 白洁², 张勇², 程敬亮², 杨光¹

1. 华东师范大学物理与电子科学学院上海市磁共振重点实验室, 上海 200062; 2. 郑州大学第一附属医院磁共振科, 河南 郑州 450000

【摘要】基于多序列MRI建立无侵入性、准确、客观的胶质瘤相关癫痫诊断模型。回顾性地收集403例胶质瘤患者的T₁WI、T₂WI、T₁Gd和T₂-FLAIR图像。使用预训练的深度学习模型分割包含胶质瘤及瘤周水肿的感兴趣区域,从中提取一阶统计学特征、形态学特征和纹理特征。采用皮尔逊相关系数、递归特征消除等方法进行特征筛选,并将特征分类建立子模型,最终建立含有15个特征的影像模型用于癫痫诊断,在独立测试集上获得0.836的AUC值。在影像模型的基础上加入年龄及性别进行重新建模,获得含有14个特征的临床-影像模型,在独立测试集上获得0.872的AUC值。结合基本临床信息和多序列MRI影像特征的组学模型可以作为胶质瘤相关癫痫的有效诊断工具。

【关键词】胶质瘤相关癫痫;磁共振成像;影像组学

【中图分类号】R318;R739.41

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)11-1350-06

Prediction of glioma-associated epilepsy based on radiomics and multi-sequence MRI

YANG Hongxi¹, GAO Ankang², WANG Yida¹, BAI Jie², ZHANG Yong², CHENG Jingliang², YANG Guang¹

1. Shanghai Key Laboratory of Magnetic Resonance, School of Physics and Electronic Science, East China Normal University, Shanghai 200062, China; 2. Department of MRI, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: A non-invasive, accurate and objective model is developed based on multi-sequence MRI for diagnosing glioma-associated epilepsy. The T₁WI, T₂WI, T₁Gd and T₂-FLAIR images of 403 glioma patients are collected retrospectively. A pre-trained deep learning model is used to segment the region of interest containing the tumor and peritumoral edema, from which the first-order statistical characteristics, morphological features and texture features are extracted. After feature selection using Pearson correlation coefficient, recursive feature elimination and other methods, a scout model is built for each group of features, and finally a radiomics model containing 15 features is established for epilepsy diagnosis. The radiomics model achieves an AUC of 0.836 on the independent test set. A clinical-radiomics model containing 14 features is further built by incorporating basic clinical information (age and gender) to the radiomics model for remodeling, and it achieves an AUC of 0.872 on the independent test set. The model combining basic clinical information and multi-sequence MRI radiomics signatures can serve as an effective tool for the diagnosis of glioma-associated epilepsy.

Keywords: glioma-associated epilepsy; magnetic resonance imaging; radiomics

前言

胶质瘤是最常见的原发性脑瘤之一,是原发性脑肿瘤死亡的主要原因^[1-3]。胶质瘤相关癫痫(Glioma-Associated Epilepsy, GAE)是胶质瘤患者常见的神经系统症状,严重影响患者的日常生活,如果

不及时接受治疗,部分患者可能会出现癫痫状态和多次发作而陷入昏迷^[4-6]。因此,对II-IV级胶质瘤可能发生的GAE的早期预测对于患者的后续诊疗和限制病情发展具有重大的临床意义。

磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)因其无创性和较好的组织对比度已成为胶质瘤患者重要的检查手段^[7-8]。影像组学将图像转化为可以用于建模的定量特征,被广泛用于肿瘤相关的研究^[9-11]。影像组学方法的优势是模型的可解释性强,对于样本量的要求相对较少,因此对于数据资源特别是高质量标注数据比较稀缺的医学影像领域有着重要的价值^[12]。基于单一MRI序列的影像组学已被证明在

【收稿日期】2023-07-20

【基金项目】国家自然科学基金(61731009)

【作者简介】杨鸿玺,硕士研究生,研究方向:医学图像处理, E-mail: yanghongxi021@foxmail.com

【通信作者】杨光,副研究员,研究方向:医学图像处理, E-mail: gyang@phy.ecnu.edu.cn

诊断GAE的发生和类型方面是有效的:Liu等^[13]研究基于T₂WI的特征对于GAE诊断的表现,而Gao等^[14]和Jie等^[15]证明来自T₂液体衰减反转恢复(T₂ Fluid-Attenuated Inversion Recovery, T₂-FLAIR)的特征对于GAE诊断的有效性。然而,在先前的研究中,没有探究多序列MRI包含的丰富信息在癫痫诊断中的价值,并且需要医生手动勾画感兴趣区域(Region of Interest, ROI),增加医生的负担,也影响整个过程的客观性。因此,本研究使用术前扫描T₁加权(T₁-Weighted, T₁WI)、T₂加权(T₂-weighted, T₂WI)、T₁钆增强(Post-Gadolinium T₁ Weighted, T₁Gd)和T₂-FLAIR这4个序列的图像,使用预训练的深度学习模型^[16-17]对ROI进行自动分割,在此基础上,建立影像组学模型进行GAE诊断,应用独立测试集对模型性能进行评估,证明多序列磁共振图像结合深度学习自动分割与影像组学模型在全自动GAE诊断中的潜在价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集郑州大学第一附属医院2016年8月至2019年9月的胶质瘤患者病例及影像资料共403例。纳入标准为:(1)根据世界卫生组织的标准病理诊断为II-IV级胶质瘤;(2)术前扫描T₁WI、T₂WI、T₁Gd和T₂-FLAIR序列(图1为示例)。排除标准为:(1)MRI扫描前进行过穿刺活检或抗肿瘤治疗;(2)其他原因导致的癫痫发作,如脑出血、中风等。GAE术前诊断是基于临床表现、脑电图和影像结果综合得到的^[18]。本回顾性研究经过郑州大学第一附属医院医学伦理委员会批准(No.2019-KY-231),免除患者知情同意。

403例病例被随机分成含有282例的训练集(GAE/Non-GAE=175/107)和含有121例的独立测试集(GAE/Non-GAE=75/46)。拆分过程保证主要的临床指标在两个数据集中的分布没有显著性差异。

1.2 扫描方法

图像采用3.0T西门子(Magnetom Trio TIM/Prisma, Verio or Skyra)和GE(Discovery 750)的MRI设备扫描,T₂WI、T₁WI和T₁Gd序列扫描所用TR/TE分别为2000~3800/90~120 ms、200~220/2~3 ms、250/2.5 ms。T₂-FLAIR扫描参数:TI=2400~2500 ms,TE=81~135 ms,TR=8000~8500 ms。对于4个序列,矩阵256×256,FOV为240 mm×240 mm,层厚为5 mm。造影剂使用高压注射器以2.0 mmol/s的速率通过肘静脉进行注射,标准用量为0.1 mmol/kg,注射完成后扫描。

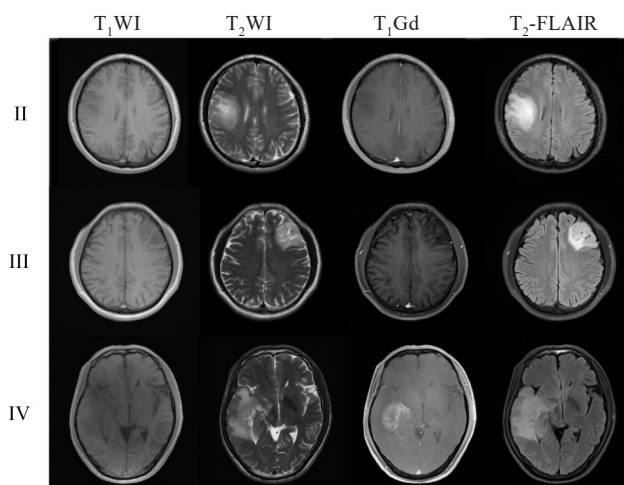


图1 II、III、IV级胶质瘤患者的T₁WI、T₂WI、T₁Gd和T₂-FLAIR序列图像

Figure 1 T₁WI, T₂WI, T₁Gd and T₂-FLAIR images of patients with grade II, III and IV gliomas

1.3 图像预处理及ROI分割

每个病例的T₁WI、T₂WI和T₁Gd图像均使用Elastix^[19-20]配准到T₂-FLAIR图像。在特征提取前,所有图像归一化至[0, 1],并使用限制对比度自适应直方图均衡算法进行处理,以减小不同设备图像间的差异。

一位具有5年神经影像学经验的医生使用ITK-SNAP(3.6.0)对包括肿瘤和瘤周水肿的ROI进行逐层勾画,再由一位具有20年神经影像学经验的医生使用相同的软件进行确认和修改(如需要)。由于自动分割使用预训练的模型,手动分割的结果仅用于评估自动分割的表现。

为进行ROI自动分割,首先使用HD-BET^[21]进行脑部提取,然后使用预训练的nnU-Net^[16-17]自动处理图像并分割ROI。

1.4 组学特征提取

使用Pyradiomics 3.0^[22]从自动分割的ROI中进行特征提取。对于每个病例,总共从ROI中提取386个特征,除14个形状特征外,从T₁WI、T₂WI、T₁Gd和T₂-FLAIR中的每种图像中分别提取18个一阶特征和75个纹理特征。纹理特征包括直方图灰度共生矩阵(Gray Level Co-occurrence Matrix, GLCM)、灰度共生矩阵(Gray Level Dependence Matrix, GLDM)、邻域灰度差矩阵(Neighboring Gray Tone Difference Matrix, NGTDM)、灰度游程长度矩阵(Gray Level Run Length Matrix, GLRLM)、灰度区域大小矩阵(Gray Level Size Zone Matrix, GLSZM)等特征。

1.5 模型建立和评价

模型建立的流程图见图2。因为提取的影像组学特征数量庞大,使用全部特征直接进行建模很有可能导致模型的过拟合,难以找到最优模型,所以先利用来自不同序列的特征分别建立子模型。建模时,首先使用z-score对所有特征进行标准化,再计算任意两个特征之间的皮尔逊相关系数(Pearson Correlation Coefficient, PCC),如果PCC值大于0.99,任意去掉其中一个特征。其次,为决定模型中应保留的最佳特征数,尝试了递归特征消除法(Recursive Feature Elimination, RFE)和Relief两种特征选择器

与分类器的组合,以建立最优的模型。RFE通过重复建模,每次去掉最不重要的特征;而Relief计算每个特征对应的分数并进行排序。本研究选择解释性较高的逻辑回归分类器建立GAE诊断模型。合并从所有子模型中挑选出的特征,用于建立最终的影像模型,其建模流程与子模型相同。在影像模型所含特征的基础上,加入年龄和性别,经过同样的特征筛选和建模流程后得到临床-影像模型。多个模型的建立和比较使用基于scikit-learn的开源软件FeAtureExplorer(0.4.0)^[23]半自动实现。

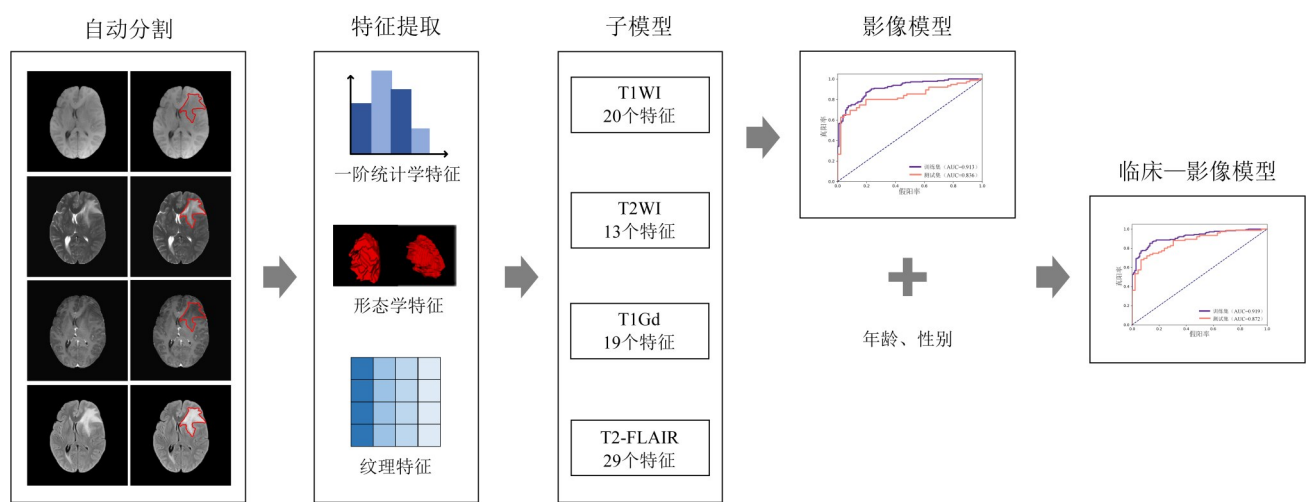


图2 研究的总体流程图
Figure 2 Research workflow

模型建立的过程是利用基于训练集数据的10折交叉验证进行的。挑选子模型及确定最终模型的特征数是通过交叉验证集上的最高受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC)下面积(Area Under Curve, AUC)值来确定的。最终获得的影像模型和临床-影像模型则利用独立测试集进行评价,评价指标包括ROC曲线、AUC、敏感度、特异性、阳性预测值(Positive Predictive Value, PPV)、阴性预测值(Negative Predictive Value, NPV)等。采用校准曲线和决策曲线评估模型的临床可用性;德隆检验评价两个模型表现的差异。

1.6 统计学分析

使用 Mann-Whitney *U* 检验评估 GAE 组和 Non-GAE 组之间年龄的分布差异;使用皮尔逊卡方检验评估 GAE 组和 Non-GAE 组之间性别和肿瘤级别的分布差异。使用 SciPy(1.5.2)进行统计学分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征比较

本研究纳入了250名GAE患者和153名Non-GAE患者。训练集和测试集之间的所有临床特征的差异都没有统计学意义($P>0.05$)。GAE组和Non-GAE组之间的年龄和肿瘤级别分布在训练集和测试集上的差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。GAE组的平均年龄更小,并且包含比Non-GAE组更多的低级别胶质瘤病例。

2.2 自动分割结果

基于预训练模型的自动分割达到 0.847 ± 0.153 的平均Dice值。图3展示了不同级别的3个病例图像的分割结果和手动勾画的金标准区域的对比。结果显示预训练模型在自动分割ROI的任务上表现良好。

2.3 模型表现

通过建立子模型,分别从T₁WI、T₂WI、T₁Gd和T₂-FLAIR筛选出20、13、19、29个特征,合并这些特征后进行建模,得到的影像模型包含15个来自不同序列的组

表 1 临床特征分析
Table 1 Clinical characteristics analysis

特征	训练集			测试集		
	Non-GAE	GAE	P 值	Non-GAE	GAE	P 值
数量	107	175	-	46	75	-
性别(男/女)	55/52	113/62	0.040	23/23	45/30	0.375
年龄/岁	50±12	44±14	<0.001	51±14	42±15	<0.001
肿瘤级别(II/III/IV)	25/19/63	96/34/45	<0.001	9/8/29	43/13/19	<0.001

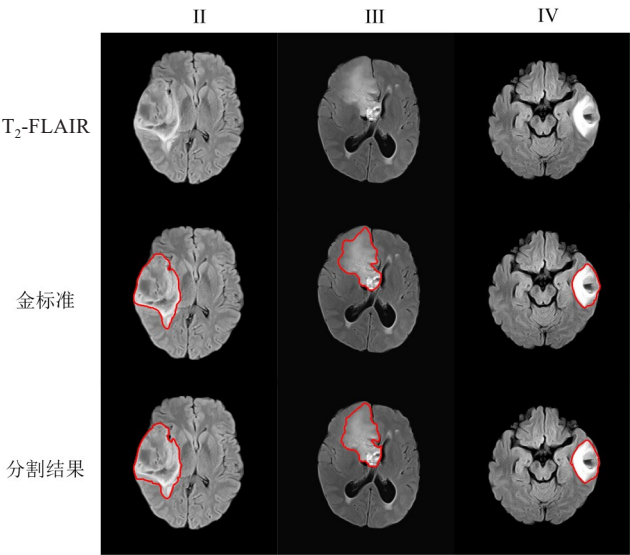


图 3 II、III、IV 级胶质瘤的自动分割结果 (Dice=0.921、0.932、0.899)
Figure 3 Results of automatic segmentation of grade II, III and IV gliomas (Dice=0.921, 0.932, 0.899)

学特征。在训练集和测试集上的 AUC 分别达到了 0.913 (95% CI:0.880~0.942)和 0.836(95% CI:0.758~0.905)。在前面 15 个特征基础上加上临床特征(性别、年龄)后再进行特征选择得出 14 个特征,用于建立临床-影像模型,该模型在训练集和测试集上 AUC 分别达到了 0.919 (95% CI:0.887~0.951)和 0.872(95% CI:0.807~0.930),相较影像模型有所提升。影像模型和临床-影像模型使用的特征及对应的系数见表 2。两个模型的准确率、敏感度、特异性、PPV 和 NPV 见表 3。两个模型在训练集和测试集上的 ROC 曲线和测试集上预测概率分布的瀑布图见图 4;测试集上的校准曲线和决策曲线见图 5。临床-影像模型在阈值约 0.2~0.5 之间决策曲线的表现比影像模型更好。对两模型输出的预测值进行德隆检验,结果表明影像模型和临床-影像模型的结果在测试集($P=0.028$)和所有数据($P=0.026$)上的差异均有统计学意义,在训练集($P=0.384$)上的差异无统计学意义。

表 2 模型选择的特征及其系数
Table 2 Selected features and the coefficients of features in the models

影像模型		临床-影像模型	
特征	逻辑回归系数	特征	逻辑回归系数
T ₂ WI First-order Mean	0.861	T ₂ WI First-order Median	1.007
T ₁ Gd First-order Median	0.830	T ₁ Gd First-order Median	0.869
T ₁ Gd GLCM Difference Variance	-0.676	T ₁ Gd GLSZM Size Zone Non-Uniformity Normalized	-0.865
T ₁ Gd GLSZM Small Area Emphasis	-0.662	T ₂ -FLAIR First-order Total Energy	-0.773
T ₂ -FLAIR First-order Total Energy	-0.541	年龄	-0.676
T ₁ WI First-order Minimum	-0.531	T ₁ Gd GLCM Difference Variance	-0.670
T ₁ Gd GLSZM Size Zone Non-Uniformity Normalized	-0.420	T ₁ WI First-order Minimum	-0.614
T ₂ -FLAIR GLRLM Run Variance	0.381	T ₂ -FLAIR GLDM Large Dependence High Gray Level Emphasis	0.500
T ₁ WI GLSZM Size Zone Non-Uniformity Normalized	-0.381	T ₁ WI GLSZM Size Zone Non-Uniformity Normalized	-0.488
T ₂ WI First-order Median	0.361	性别	0.453
T ₂ -FLAIR GLDM Large Dependence High Gray Level Emphasis	0.345	T ₂ -FLAIR GLRLM Run Variance	0.339
T ₁ WI GLCM MCC	-0.295	T ₂ -FLAIR GLDM Dependence Non-Uniformity Normalized	-0.223
T ₁ WI GLRLM Run Variance	0.206	T ₂ -FLAIR GLDM Small Dependence Emphasis	-0.185
T ₂ -FLAIR GLDM Dependence Non-Uniformity Normalized	-0.163	T ₁ WI GLRLM Run Variance	0.084
T ₂ -FLAIR GLDM Small Dependence Emphasis	-0.161		

表3 模型在训练集和测试集上的表现

Table 3 Performance of all models in training set and test set

模型	数据集	AUC(95% CI)	准确率	敏感度	特异性	PPV	NPV
影像模型	训练集	0.913(0.880-0.942)	0.844	0.869	0.804	0.879	0.789
	测试集	0.836(0.758-0.905)	0.727	0.800	0.609	0.769	0.651
临床-影像模型	训练集	0.919(0.887-0.951)	0.858	0.851	0.869	0.914	0.782
	测试集	0.872(0.807-0.930)	0.777	0.800	0.739	0.833	0.694

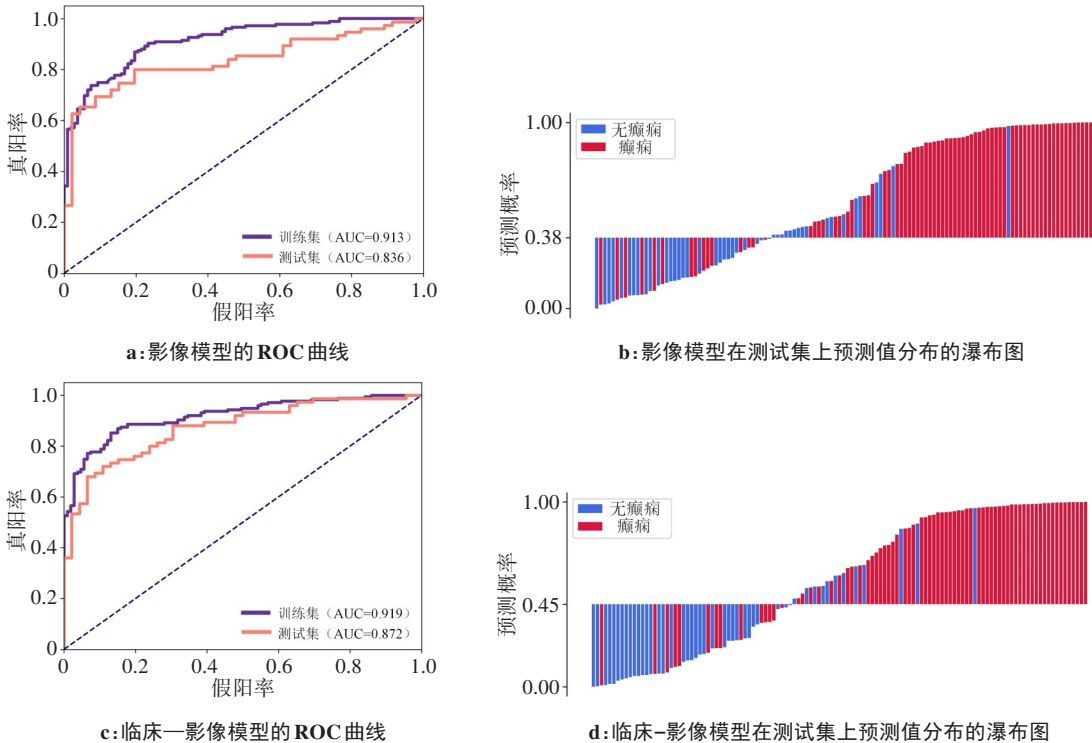


图4 ROC曲线和瀑布图

Figure 4 ROC curves and the waterfall plots

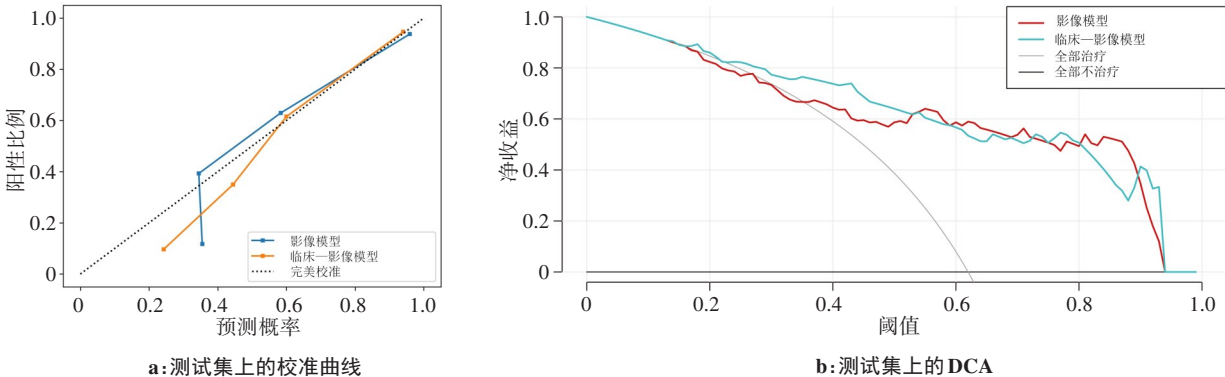


图5 校准曲线和决策曲线

Figure 5 Calibration curves and decision curve analysis

3 讨论

本研究基于多序列 MRI 建立用于诊断 II-IV 级胶质瘤患者 GAE 发生情况的影像模型和临床-影像模

型。组学特征从自动分割的 ROI 中进行提取,建立影像模型后再加入基本临床信息改进模型诊断 GAE 的表现。结果表明结合基于自动分割提取的常规序列

图像特征和临床信息可以为医生提供一个精确、客观的工具来评估GAE的发生情况。

影像组学可以将肿瘤的影像细节转化成可建模的数据,进而搭建有效的诊断工具。本研究的影像模型和临床-影像模型包含了来自4个序列的影像组学特征,全面利用了多序列MRI的信息。仅使用影像组学特征的影像模型也能在GAE诊断中达到良好的效果,在临床-影像模型中权重较高的也是来自不同序列的MRI影像特征,说明多序列MRI影像特征对于GAE诊断的价值。此外,以往的研究都基于手动勾画的ROI,可能会受到主观性影响,并且增加了工作负担。本研究使用预训练的深度学习网络自动分割ROI,避免手工勾画的负面影响,达到较好的诊断性能。

年龄和性别作为易获取的基本临床特征,加入影像模型后进一步提升模型在诊断GAE上的表现。德隆检验的结果也证明加入这两个特征的临床-影像模型的性能在测试集上与影像模型的差异具有统计学意义。临床-影像模型中的特征权重表明,年龄越小的患者更容易发生癫痫,这与过去关于GAE的组学研究一致^[14]。年龄可能影响患者的新陈代谢等^[24],进而影响GAE的发生^[25-26]。有研究证明年龄越小的患者更容易患有低级别胶质瘤,而低级别胶质瘤更容易发生癫痫^[27]。性别则是一个复杂的影响因素^[28],本研究的模型结果表明男性胶质瘤患者更容易发生癫痫。此外,虽然肿瘤级别也被认为与GAE的发生密切相关^[14-15],但它的确定需要进行活检,增加费用和患者身体损耗成本,所以本研究并没有将其加入建模过程,仅作为临床信息进行统计。

本研究依旧存在一些局限性。首先,本研究的数据来自单中心,没有外部验证集来进一步验证模型的表现,未来计划纳入多中心数据进行研究。其次,组学特征是从包含肿瘤和瘤周水肿的整个区域中提取的,而没有将ROI进一步分成不同的子区域,比如水肿区、增强区等,再从这些子区域中分别提取特征进行研究。利用具有不同生理意义的子区域的特征进行建模可能有助于发现更有价值的生物标志物。

本研究证明来自多序列MRI的组学特征在GAE诊断中的有效性,并且采用自动分割ROI的方式减轻医生的标注负担,结合基本临床信息和多序列MRI影像特征的组学模型为临床GAE诊断提供了有效的辅助工具。

【参考文献】

[1] Weller M, Wick W, Aldape K, et al. Glioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15017.
[2] Yang K, Wu Z, Zhang H, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 39.

[3] Nicholson JG, Fine HA. Diffuse glioma heterogeneity and its therapeutic implications[J]. Cancer Discov, 2021, 11(3): 575-590.
[4] Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(5): 421-430.
[5] Fang S, Li L, Weng S, et al. Decreasing shortest path length of the sensorimotor network induces frontal glioma-related epilepsy[J]. Front Oncol, 2022, 12: 840871.
[6] Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors[J]. Handb Clin Neurol, 2016, 134: 267-285.
[7] Marek S, Tervo-Clemmens B, Calabro FJ, et al. Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals[J]. Nature, 2022, 603(7902): 654-660.
[8] Fouke SJ, Benzinger T, Gibson D, et al. The role of imaging in the management of adults with diffuse low grade glioma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline [J]. J Neurooncol, 2015, 125(3): 457-479.
[9] Lambin P, Leijenaar RT, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12): 749-762.
[10] Tomaszewski MR, Gillies RJ. The biological meaning of radiomic features[J]. Radiology, 2021, 298(3): 505-516.
[11] Singh G, Manjila S, Sakla N, et al. Radiomics and radiogenomics in gliomas: a contemporary update [J]. Br J Cancer, 2021, 125(5): 641-657.
[12] Scapicchio C, Gabelloni M, Barucci A, et al. A deep look into radiomics [J]. Radiol Med, 2021, 126(10): 1296-1311.
[13] Liu Z, Wang Y, Liu X, et al. Radiomics analysis allows for precise prediction of epilepsy in patients with low-grade gliomas [J]. Neuroimage Clin, 2018, 19: 271-278.
[14] Gao A, Yang H, Wang Y, et al. Radiomics for the prediction of epilepsy in patients with frontal glioma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 725926.
[15] Jie B, Hongxi Y, Ankang G, et al. Radiomics nomogram improves the prediction of epilepsy in patients with gliomas[J]. Front Oncol, 2022, 12: 856359.
[16] Isensee F, Jaeger PF, Kohl SA, et al. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation[J]. Nat Methods, 2021, 18(2): 203-211.
[17] Isensee F, Jaeger P, Full P, et al. nnU-Net for brain tumor segmentation [C]// Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries. Lecture Notes in Computer Science. Cham: Springer, 2021: 118-132.
[18] Liang S, Fan X, Zhao M, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy[J]. Cancer Med, 2019, 8(10): 4527-4535.
[19] Klein S, Staring M, Murphy K, et al. Elastix: a toolbox for intensity-based medical image registration[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2010, 29(1): 196-205.
[20] Shamonin DP, Bron EE, Lelieveldt BP, et al. Fast parallel image registration on CPU and GPU for diagnostic classification of Alzheimer's disease[J]. Front Neuroinform, 2013, 7: 50.
[21] Isensee F, Schell M, Pflueger I, et al. Automated brain extraction of multisequence MRI using artificial neural networks[J]. Hum Brain Mapp, 2019, 40(17): 4952-4964.
[22] Van Griethuysen JJ, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype[J]. Cancer Res, 2017, 77(21): e104-e107.
[23] Song Y, Zhang J, Zhang YD, et al. FeAture Explorer (FAE): a tool for developing and comparing radiomics models[J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0237587.
[24] Hamrick MW, Stranahan AM. Metabolic regulation of aging and age-related disease[J]. Ageing Res Rev, 2020, 64: 101175.
[25] Sun K, Liu Z, Li Y, et al. Radiomics analysis of postoperative epilepsy seizures in low-grade gliomas using preoperative MR images[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1096.
[26] Yotsumoto Y, Chang LH, Ni R, et al. White matter in the older brain is more plastic than in the younger brain[J]. Nat Commun, 2014, 5: 5504.
[27] Pallud J, Audureau E, Blonski M, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults[J]. Brain, 2014, 137(2): 449-462.
[28] Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry [J]. J Neurooncol, 2017, 135(3): 571-579.

(编辑:谭斯允)