

基于多模态常规MRI的影像组学预测胶质瘤术后早期复发的价值

张裕辉¹, 杨颖思¹, 范伟雄¹, 江桂华², 熊小丽¹, 杨日辉¹

1. 梅州市人民医院磁共振科, 广东 梅州 514031; 2. 广东省第二人民医院影像科, 广东 广州 510403

【摘要】目的:探讨基于多模态常规MRI在术前无创预测胶质瘤术后早期复发的价值。**方法:**回顾性分析83例符合纳入标准的脑胶质瘤患者的临床及MRI资料。使用Kruskal-Wallis检验方法比较复发组与非复发组的临床因素。通过联影公司开发的深度学习VB-Net算法实现胶质瘤患者全瘤病灶的自动分割并采用URP平台在术前T₁CE及T₂WI图像上提取影像组学特征,利用最大相关和最小冗余和最小绝对收缩选择算子筛选最佳的特征组合。采用Logistic回归及五折交叉验证分析影像组学特征并构建4个预测模型:T₂WI模型,T₁CE模型,T₂WI+T₁CE联合模型,影像-临床融合模型。以受试者工作曲线下面积(AUC)评估各模型诊断效能,并统计模型敏感度及特异度。使用Delong检验比较模型诊断效能。**结果:**脑胶质瘤术后复发40例,非复发43例。临床因素中胶质瘤级别在两组中差异具有统计学意义($P<0.05$),而性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。在单序列影像组学模型中,T₁CE模型(AUC:0.804)优于T₂WI模型(AUC:0.702);多模态联合模型AUC高于单序列预测模型(AUC、敏感度、特异度分别为0.849、72.5%、79.1%)。此外,影像-临床融合模型在预测胶质瘤术后早期复发中亦具有良好预测效能,AUC、敏感度、特异度分别为0.839、72.5%、79.1%,但与多模态联合模型效能比较差异无统计学意义($P=0.303$)。**结论:**多模态常规MRI组合模型可以更好地预测胶质瘤术后早期复发,纳入胶质瘤级别的影像-临床融合模型诊断效能并未优于影像组学模型。

【关键词】胶质瘤;肿瘤复发;磁共振成像;影像组学;多模态

【中图分类号】R816.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2025)02-0208-05

Predictive value of multi-modal conventional MRI radiomics for early postoperative glioma recurrence

ZHANG Yuhui¹, YANG Yingsi¹, FAN Weixiong¹, JIANG Guihua², XIONG Xiaoli¹, YANG Rihui¹

1. Department of Magnetic Resonance Imaging, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514031, China; 2. Department of Imaging, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510403, China

Abstract: Objective To explore the preoperative non-invasive prediction of early postoperative glioma recurrence using multi-modal conventional MRI radiomics. **Methods** A retrospective analysis of the clinical and MRI data of 83 glioma patients who met the inclusion criteria was conducted. The Kruskal-Wallis test was used to compare clinical factors between recurrent and non-recurrent groups. The automated segmentation of the entire tumor lesion for glioma patients was accomplished with VB-Net algorithm, a deep learning approach developed by United Imaging Healthcare; and the extraction of radiomics features from preoperative T₁CE and T₂WI images was carried out on URP platform. The optimal feature combination was determined using the maximum relevance and minimum redundancy and least absolute shrinkage and selection operator methods. Logistic regression and five-fold cross-validation were employed to analyze radiomics features and construct 4 prediction models, namely T₂WI model, T₁CE model, T₂WI+T₁CE model, and imaging-clinical fusion model. The diagnostic performances of these models were evaluated and compared using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) and the Delong test. In addition, the model sensitivity and specificity were calculated. **Results** Postoperatively, there were 40 recurrent cases and 43 non-recurrent cases. The clinical factors such as glioma grade showed statistical significance between two groups ($P<0.05$), while gender and age did not show significant statistical differences ($P>0.05$). For the single-sequence radiomics models, T₁CE model (AUC: 0.804) outperformed T₂WI model (AUC: 0.702).

【收稿日期】2024-08-16

【基金项目】广东省医学科研基金(A2024768)

【作者简介】张裕辉,主治医师,研究方向:磁共振成像,E-mail: 472705752@qq.com

【通信作者】杨日辉,医学硕士,副主任医师,研究方向:磁共振成像,E-mail: 15219165220@163.com

The multi-modal combined model exhibited a higher AUC than the single-sequence prediction models, with an AUC of 0.849, a sensitivity of 72.5%, and a specificity of 79.1%. The imaging-clinical fusion model whose predictive efficiency was close to that of multi-modal combined model ($P=0.303$) also performed well in forecasting postoperative glioma recurrence, with an AUC of 0.839, a sensitivity of 72.5%, and a specificity of 79.1%. **Conclusion** The multi-modal conventional MRI radiomics model can better predict early postoperative glioma recurrence. The imaging-clinical fusion model that includes glioma grade does not have the diagnostic performance superior to that of radiomics model.

Keywords: glioma; tumor recurrence; magnetic resonance imaging; radiomics; multi-modal

前言

胶质瘤是一种源自神经胶质细胞的恶性肿瘤，其显著特征包括高致死率、高复发率以及较低的生存率。当前针对该肿瘤公认的标准治疗方案是通过手术最大限度地在安全范围内切除肿瘤组织，并术后结合同步放化疗以及替莫唑胺辅助化疗^[1]。尽管如此，胶质瘤患者平均生存期仍较短，仅12~15个月。术后复发是其主要原因，早期识别胶质瘤术后复发至关重要。然而，胶质瘤术后复发与放化疗后的治疗反应在影像与临床表现上存在重叠，这使得准确区分二者变得具有挑战性。两者在治疗和预后上截然不同：一旦出现复发，可能需要采取二次手术、放疗以及激素治疗以缓解病情；然而，对于治疗后的反应，则推荐继续采用替莫唑胺化疗。目前病理仍是诊断的金标准，但是该检查方法为有创检查，且病灶的取样偏倚可能导致判断不准确。胶质瘤术后复发与放化疗后的治疗反应在常规磁共振(MRI)检查中表现相似，准确诊断术后复发具有挑战性。影像组学通过提取医学影像中的影像特征并结合机器学习算法为临床决策提供了强有力的支持。影像组学应用于预测胶质瘤分级、分子分型、预后等已成为研究热点^[2-3]。本研究旨在探讨基于多模态常规MRI的影像组学预测胶质瘤术后早期复发的价值，辅助临床调整治疗方案，优化患者生存质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集梅州市人民医院2016年1月~2022年12月期间病理证实为胶质瘤患者的临床资料。入组标准：(1)患者具有完整的术前T₂WI、T₁WI增强(T₁CE)影像数据资料；(2)MRI检查前无新辅助治疗，包括放疗和化疗；(3)图像质量佳，符合诊断要求；(4)首次手术病理结果为胶质瘤(包含I-IV级)；(5)术后随访过程中新发或范围扩大的强化病灶具有病理组织学结果或影像学的随访结果，随访检查次数不少于2次，随访时间1年。排除标准：(1)MRI禁忌患者；(2)MRI数据缺失或图像质量不佳；(3)临床随访数据缺失或不完整。

1.2 随访标准

根据神经肿瘤反映评估(RANO)标准^[4]对术后异常强化区域进行评估。满足以下条件即为复发组：(1)穿刺或二次手术进行病理学检查，结果证实复发；(2)2次以上影像学检查随访，时间不少于6月，T₁CE示强化范围扩大(两条垂直径线的乘积增加≥25%)或术区出现新的病灶。

1.3 仪器与方法

采用3.0T MR(西门子,德国)扫描仪,头颈联合线圈。扫描序列及扫描参数见表1。患者扫描摆位：采取仰卧位，佩戴耳塞，肩部紧贴线圈，头部左右居中，嘱咐其在扫描过程中闭眼，保持安静并绝对制动头部。扫描基线平行于前后联合连线。

表1 MRI扫描序列及参数
Table 1 MRI scan sequence and parameters

扫描序列	TR/TE	NEX	Matrix	层厚/mm	层间距/mm
T ₁ WI	1840/25	1	320×256	5	1
T ₂ WI	10 600/80	1	384×384	5	1
T ₁ CE	155/25	2	384×256	5	1

1.4 感兴趣区域分割及特征提取

使用联影公司开发的深度学习VB-Net算法实现病灶的自动分割。VB-Net算法将V-Net中传统的卷积层替换为瓶颈结构，网络由编码器、解码器及跳跃连接组成。VB-Net在多器官分割以及多病灶分割方面有着不错的性能^[5]。VB-Net由1个输入模块、4个下采样模块、4个上采样模块以及1层softmax组成(图1)。将基于VB-Net算法自动分割的感兴趣容积(VOI)导入联影公司的URP平台组学模块进行特征提取(包含形态特征、一阶特征、纹理特征以及高阶特征)，共提取1 276个影像组学特征。

1.5 特征降维筛选与模型建立

使用Kruskal-Wallis test方法从性别、年龄及胶质瘤分级中筛选出具有统计学意义的临床因素。最后，采用Logistic回归及五折交叉验证分析上述特征

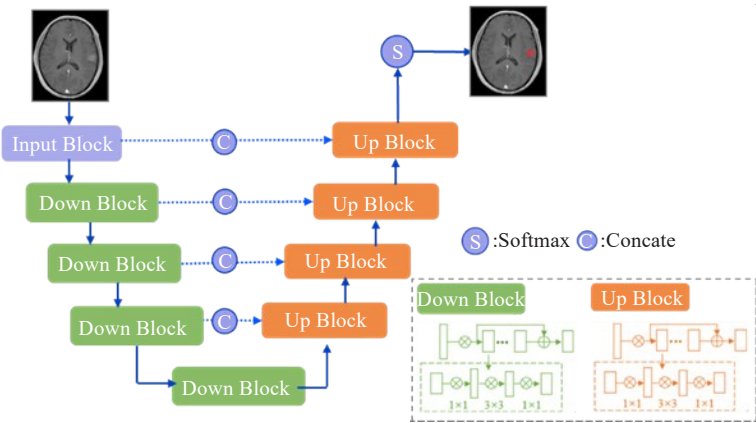


图1 VB-Net网络框架图
Figure 1 VB-Net framework

参数并构建模型,构建4组预测模型:(1) T_2 WI 预测模型;(2) T_1 CE 预测模型;(3) T_2 WI+ T_1 CE 联合预测模型;(4)影像-临床预测模型。

1.6 统计学分析

统计学分析基于 python-3.7 库完成,使用第 3 方公开工具包 scipy(版本 1.7.3)、numpy(版本 1.19.0)和 pandas(版本 1.1.5)。此外,使用 sklearn 包对模型性能指标进行评估以及 matplotlib 进行结果的可视化。

2 结果

2.1 患者一般临床资料

术后1年内复发40例,男21例,女19例;高级别胶质瘤38例,低级别胶质瘤2例,平均复发年龄(50.29±15.13)岁。非复发组43例,男24例,女19例;高级别胶质瘤31

例,低级别胶质瘤12例,平均复发年龄(49.81±15.36)岁。采用K-S检验进行组间比较,结果显示复发与非复发组年龄与性别差异均无统计学意义($P>0.05$),胶质瘤级别组差异间具有统计学意义($P=0.04$)。

2.2 影像学特征筛选

基于五折交叉验证的5次特征选择结果,计算5次试验中每个特征被选中的次数,作为该特征的权重。遵循特征数不超过10%训练数据的原则,设置各自特征权重阈值,最终选择4个 T_1 CE序列的组学特征(图2a)、4个 T_2 WI序列的组学特征(图2b),每个特征均与复发情况显著相关。在构建融合模型的过程中,使用K最佳的方式再次进行选择,最终纳入综合模型的特征数量为8个,其中包含4个 T_1 CE组学特征、3个 T_2 WI组学特征,临床因素为胶质瘤级别。

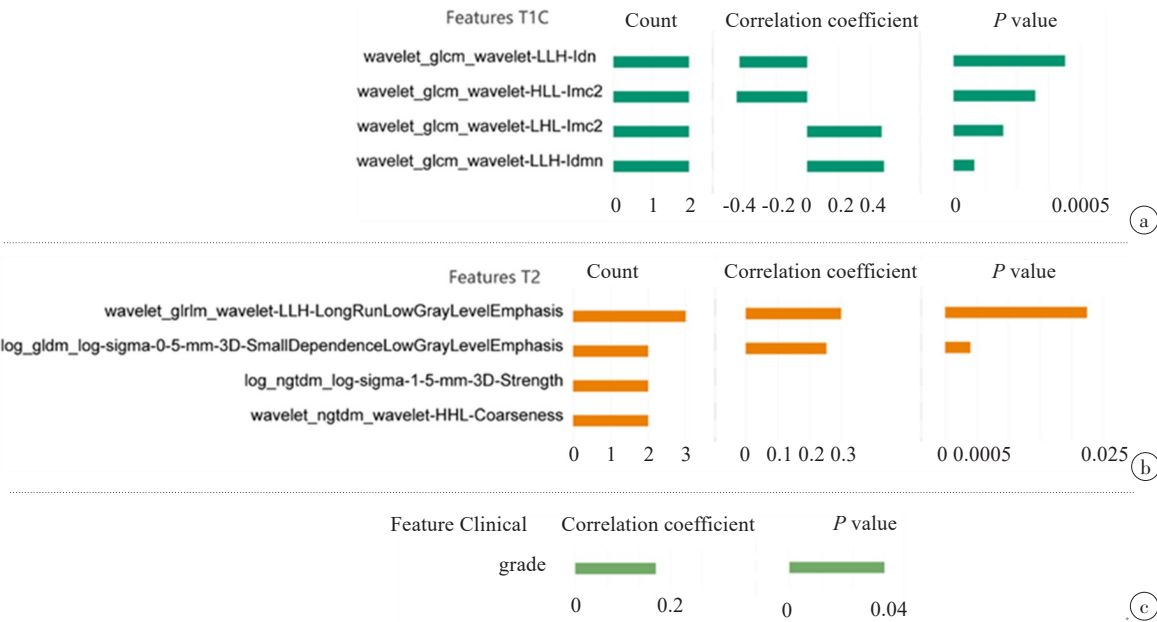


图2 特征筛选结果
Figure 2 Feature screening results

2.3 模型预测效能评估

在单序列影像组学预测模型中, T_1 CE 模型曲线下面积(AUC)优于 T_2 WI 模型, T_2 WI+ T_1 CE 联合模型 AUC 高于单序列预测模型。此外, 影像-临床融合模型在预测胶质瘤术后早期复发中亦具有良好预测效能, 但与 T_2 WI+ T_1 CE 联合模型相比差异不具有统计学意义($P=0.303$), 见表2。

表2 各模型诊断效能
Table 2 Diagnostic efficiencies of various models

模型	准确度	敏感度	特异度	AUC
T_1 CE 模型	0.747	0.725	0.767	0.804
T_2 WI 模型	0.699	0.675	0.721	0.702
T_2 WI+ T_1 CE 联合模型	0.759	0.725	0.791	0.849
影像-临床融合模型	0.759	0.725	0.791	0.839

3 讨论

胶质瘤复发与治疗反应的处理策略截然不同, 因此准确区分它们具有重要的临床意义。二次手术和病理检测虽然准确, 但无疑会给患者带来额外的身体创伤和心理压力^[6-7]。常规MRI作为非侵入性的影像学检查方法, 在胶质瘤早期术后复发方面发挥着重要作用。然而常规MRI因影像学相似性使得鉴别胶质瘤复发和治疗后反应效果有限, 同时部分空间信息会丢失。仅依靠常规MRI随访进行鉴别, 可能会因为观察时间过长而错过复发患者的最佳治疗时机^[8-9]。因此, 术前建立胶质瘤复发预测模型可为高复发风险病人提供个性化治疗参考信息。

功能MRI可以通过识别胶质瘤病理生理微观环境从而提高对脑胶质瘤复发的诊断。Liu等^[10]发现扩散加权成像中表现系数值在胶质瘤术后复发诊断中具有较高的诊断价值(AUC:0.824)。Feng等^[11]研究发现MRI波谱(AUC:0.940)和灌注成像(AUC:0.909)可提高复发与治疗反应的鉴别效能, 且联合利用多模态功能成像实现了更高精度的鉴别效能(AUC:0.994)。一项纳入11项研究的荟萃分析显示, 扩散加权成像和MRI波谱能有效提高复发性胶质瘤及治疗后反应的鉴别诊断^[12]。这是因为胶质瘤复发的病理机制是肿瘤细胞异常活跃的增殖形成新的肿瘤灶并伴随新生血管的形成, 而治疗后反应可能与细胞水肿、血管内皮细胞损伤等有关。功能MRI可以依据对水分子扩散运动的敏感性、脑组织血流灌注等情况定量评估肿瘤血管生成和微循环状态从而诊断术后复发。但是, 功能MRI在临床应用中存在

一些局限性, 如空间分辨率相对较低、对运动敏感易导致图像模糊或伪影、高磁场均匀性以及高检查费等, 限制了其在临床实践中的广泛应用, 对于个体化治疗方案的选择具有滞后性, 临床价值有待提升^[13-15]。

肿瘤组织的异质性导致瘤内组织的不均一性, 从而展示出各异的肿瘤亚型^[16-17]。随着精准医疗的发展和创新, 影像组学显示出巨大的潜力。影像组学可以通过从医学成像的感兴趣区域中提取高通量定量信息提高诊断准确性, 并可以反映肿瘤微环境的相关信息^[18-21]。本研究基于常规MRI序列, 采用深度学习算法自动分割肿瘤VOI进行影像组学分析, 结果显示 T_1 CE模型(AUC:0.804)和 T_2 WI模型(AUC:0.702)均能有效预测胶质瘤术后早期复发。这与之前的研究结果相符^[22-23]。为进一步提高术后早期复发诊断效能, 有学者提出联合多模态MRI构建影像组学预测模型。Fu等^[24]基于 T_1 CE及 T_2 FLAIR图像提取1137个影像组学特征并采用LASSO和支持向量算法构建模型, 结果联合模型显示出最好的鉴别效能(AUC:0.96)。Wang等^[25]也发现基于常规MRI图像多模态影像组学对胶质瘤术后早期复发具有良好的预测能力, 训练组AUC为0.966, 测试组AUC为0.930。本研究结果显示: T_2 WI+ T_1 CE联合模型AUC高于单序列预测模型, 这与以上研究结果相符。可能是因为由于每个序列对肿瘤异质性表现存在差异, 仅靠单个MRI序列很难完全表征肿瘤, T_2 WI+ T_1 CE联合模型综合两个序列优势, 可以更好反映肿瘤异质性。

本研究还发现影像-临床融合模型在预测胶质瘤术后早期复发中具有良好预测效能(AUC:0.839), 但是在诊断效能方面, 其并未显示出比单纯多模态影像组学模型更优越的性能。Patel等^[26]证实影像-临床融合模型在预测胶质瘤术后早期复发中具有良好预测效能, AUC为0.80, 灵敏度为78.2%, 特异性为66.7%, 准确度为73.7%, 且优于单纯影像组学模型。这与本研究结果不一致, 可能是因为其纳入临床因素(O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶)与本研究纳入的临床因素-胶质瘤级别不同, 从而导致结果差异。

本研究存在的不足:(1)受限于单中心及单一MRI设备, 因此, 本结果在实际应用中的广泛性、普遍适用性以及推广前景尚待通过多中心及不同设备的进一步研究加以验证。(2)为了提高本研究的可靠性和有效性, 未来的研究尚需要增加样本量。(3)本研究缺乏外部验证, 可能会影响到研究结论的可靠性, 后续仍需增加外部验证提高结论鲁棒性。(4)临床因素纳入不同可能导致结果不同, 后续仍需研究

不同临床因素对模型效能的影响。

综上所述,基于多模态常规MRI的影像组学可以更好地预测胶质瘤术后早期复发,且纳入胶质瘤级别的影像-临床融合模型诊断效能并未优于影像组学模型。

【参考文献】

- [1] Jiang T, Nam DH, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. *Cancer Lett*, 2021, 499: 60-72.
- [2] Chen CB, Du X, Yang L, et al. Research on application of radiomics in glioma: a bibliometric and visual analysis[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1083080.
- [3] Fan HQ, Luo YL, Gu F, et al. Artificial intelligence-based MRI radiomics and radiogenomics in glioma[J]. *Cancer Imaging*, 2024, 24(1): 36.
- [4] Wen PY, van den Bent M, Youssef G, et al. RANO 2.0: update to the response assessment in neuro-oncology criteria for high- and low-grade gliomas in adults[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(33): 5187-5199.
- [5] Shi F, Xia LM, Shan F, et al. Large-scale screening to distinguish between COVID-19 and community-acquired pneumonia using infection size-aware classification[J]. *Phys Med Biol*, 2021, 66(6): 065031.
- [6] Yasinjan F, Xing Y, Geng HY, et al. Immunotherapy: a promising approach for glioma treatment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1255611.
- [7] 赵艳红, 徐保锋, 游洪, 等. 高度恶性胶质瘤治疗的研究进展[J]. *癌症进展*, 2019, 17(9): 1008-1010.
Zhao YH, Xu BF, You H, et al. Progress of high-glioblastoma therapy[J]. *Oncology Progress*, 2019, 17(9): 1008-1010.
- [8] Furtak J, Kwiatkowski A, Śledzińska P, et al. Survival after reoperation for recurrent glioblastoma multiforme: a prospective study[J]. *Surg Oncol*, 2022, 42: 101771.
- [9] Shofty B, Haim O, Costa M, et al. Impact of repeated operations for progressive low-grade gliomas[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(12): 2331-2337.
- [10] Liu D, Liu W. Diagnostic effect of MRI diffusion-weighted imaging apparent diffusion coefficient value on postoperative recurrence of brain glioma[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023: 1078-6791.
- [11] Feng AZ, Yuan PP, Huang T, et al. Distinguishing tumor recurrence from radiation necrosis in treated glioblastoma using multiparametric MRI[J]. *Acad Radiol*, 2022, 29(9): 1320-1331.
- [12] Li HY, Duan Y, Liu N, et al. Value of DWI combined with magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis between recurrent glioma and radiation injury: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Pract*, 2022, 2022: 1629570.
- [13] Delgado-López PD, Riñones-Mena E, Corrales-García EM. Treatment-related changes in glioblastoma: a review on the controversies in response assessment criteria and the concepts of true progression, pseudoprogression, pseudoresponse and radionecrosis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(8): 939-953.
- [14] Verma G, Chawla S, Mohan S, et al. Three-dimensional echo planar spectroscopic imaging for differentiation of true progression from pseudoprogression in patients with glioblastoma[J]. *NMR Biomed*, 2019, 32(2): e4042.
- [15] Thomas AA, Arevalo-Perez J, Kaley T, et al. Dynamic contrast enhanced T₁ MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2015, 125(1): 183-190.
- [16] Alves TR, Lima FR, Kahn SA, et al. Glioblastoma cells: a heterogeneous and fatal tumor interacting with the parenchyma[J]. *Life Sci*, 2011, 89(15/16): 532-539.
- [17] Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer[J]. *Nature*, 2012, 481(7381): 306-313.
- [18] Yi ZJ, Long LF, Zeng Y, et al. Current advances and challenges in radiomics of brain tumors[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 732196.
- [19] Yu YF, He ZF, Ouyang J, et al. Magnetic resonance imaging radiomics predicts preoperative axillary lymph node metastasis to support surgical decisions and is associated with tumor microenvironment in invasive breast cancer: a machine learning, multicenter study[J]. *EBioMedicine*, 2021, 69: 103460.
- [20] Liu Z, Hong XK, Wang LL, et al. Radiomic features from multiparametric magnetic resonance imaging predict molecular subgroups of pediatric low-grade gliomas[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 848.
- [21] Park CJ, Kim S, Han K, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI radiomics for survival prediction in patients with lower-grade gliomas[J]. *Yonsei Med J*, 2024, 65(5): 283-292.
- [22] Hu GJ, Hu XH, Yang K, et al. Radiomics-based machine learning to predict recurrence in glioma patients using magnetic resonance imaging[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2023, 47(1): 129-135.
- [23] Liu CY, Li YJ, Xia X, et al. Application of radiomics feature captured from MRI for prediction of recurrence for glioma patients[J]. *J Cancer*, 2022, 13(3): 965-974.
- [24] Fu FX, Cai QL, Li G, et al. The efficacy of using a multiparametric magnetic resonance imaging-based radiomics model to distinguish glioma recurrence from pseudoprogression[J]. *Magn Reson Imaging*, 2024, 111: 168-178.
- [25] Wang ZH, Xiao XL, Zhang ZT, et al. A radiomics model for predicting early recurrence in grade II gliomas based on preoperative multiparametric magnetic resonance imaging[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 684996.
- [26] Patel M, Zhan J, Natarajan K, et al. Machine learning-based radiomic evaluation of treatment response prediction in glioblastoma[J]. *Clin Radiol*, 2021, 76(8): 628.e17-628.e27.

(编辑:黄开颜)