

Research progresses of multimodality MRI and radiomics in gene prediction of glioma

HAN Liang, LI Xiaoxin, DONG Junyi, MIAO Yanwei*
(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of
Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

[Abstract] Glioma is a kind of tumors with high genetic heterogeneity. Preoperative gene prediction of glioma plays a definite guiding role in the treatment and prognosis evaluation of patients. In recent years, many advanced imaging methods, such as multimodal MRI and radiomics, have been gradually applied to non-invasive gene detection of glioma. In this article, the multimodal MRI and radiomics progresses of glioma gene detection were reviewed.

[Keywords] glioma; magnetic resonance imaging; gene

DOI:10.13929/j.1003-3289.201902013

胶质瘤基因预测的多模态磁共振成像及影像组学研究进展

韩 亮, 李晓欣, 董俊伊, 苗延巍*
(大连医科大学附属第一医院 放射科, 辽宁 大连 116011)

[摘要] 脑胶质瘤具有高度基因异质性, 术前进行胶质瘤的基因预测对患者的治疗方案及评估预后有重要的指导作用。近年来, 多模态 MRI、影像组学等多种影像新方法逐渐应用于胶质瘤基因信息的无创检测。本文对多模态 MRI、影像组学在诊断胶质瘤基因型中的研究进展进行综述。

[关键词] 胶质瘤; 磁共振成像; 基因

[中图分类号] R739.41; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)11-1743-05

根据 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类, 胶质瘤的分类不仅取决于镜下病理特征, 还取决于其基因型, 分子类型已成为主要因素, 并是影响患者生存最重要的预后因素之一。研究^[1]发现, 染色体 1p/19q 联合缺失、异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 基因突变、6-甲基鸟嘌呤甲基转移酶 (O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 基因启动子甲基化、TP53 突变、ATRX 表达缺失 [ATRX(-)] 及 H3 K27M 突变等基因表型及分子特征, 对胶质瘤的预后及治疗有重要影响。

术前进行基因预测对胶质瘤患者个体化治疗的选择具有十分重要的意义, 但目前只能通过手术或活检获取组织样本进行基因检测, 但为一种有创检查。MRI 是无创诊断胶质瘤的方法, 并有助于预后及疗效的评估。目前, 多模态 MRI 技术可获得形态学、血流灌注、代谢等多方面信息。近年来, 影像组学^[2]分析成为研究的热点。本文对多模态 MRI 及影像组学对胶质瘤基因预测的研究进展进行综述。

1 胶质瘤基因表型及分子特征

1.1 IDH1 突变 IDH1 突变在肿瘤中的作用机制复

[基金项目] 国家自然科学基金(81671646)。

[第一作者] 韩亮(1990—), 女, 河北唐山人, 在读硕士。研究方向: 神经影像学。E-mail: hl0912postgraduate@163.com

[通信作者] 苗延巍, 大连医科大学附属第一医院, 116011。E-mail: ywmiao716@163.com

[收稿日期] 2018-02-07 **[修回日期]** 2019-09-08

杂,目前主要有 IDH1 的低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)信号通路学说和 IDH1-2-羟基戊二酸(2-Hydroxyglutaric acid, 2-HG)致癌机制。研究^[3]表明多数弥漫性低级别胶质瘤(low grade glioma, LGG)与 IDH1 突变相关, IDH1 突变型 LGG 患者通常预后较好。相比之下, IDH1 野生型 LGG 倾向于快速获得多种复杂的遗传改变,并在其病程早期转化为胶质母细胞瘤。

1.2 1p/19q 联合缺失 研究^[4]证实,第 1 号染色体短臂(1p)和第 19 号染色体长臂(19q)的联合缺失常见于少突胶质瘤,1p/19q 联合缺失的肿瘤患者对放疗和化疗具有较高的敏感性,且患者预后相对较好。Lin 等^[5]报道存在 1p/19q 缺失的胶质瘤患者病情进展相对较慢,预后较好。

1.3 ATRX 缺失 ATRX 基因作为 α 地中海贫血/智力低下综合征的相关基因,在胶质瘤中同样存在突变。在星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤的鉴别中以及明确胶质瘤分化方向中, ATRX 基因具有重要意义。研究^[6]表明, ATRX 是低级别胶质瘤的有效生物标志物,与脑胶质瘤复发有关。最近,有研究^[7]发现 ATRX 缺失状态与 11C-蛋氨酸摄取和低级别胶质瘤伴 IDH 突变患者的不良预后相关。

1.4 MGMT 基因启动子甲基化 近年来, MGMT 基因启动子甲基化是胶质瘤分子标志物的研究热点,检测 MGMT 启动子甲基化对诊断及鉴别诊断脑胶质瘤具有重要作用,且胶质瘤烷化剂化疗敏感性有较高预测价值^[8]。约 45% 胶质母细胞瘤存在 MGMT 基因启动子甲基化,后者是抑制 MGMT 蛋白表达的关键机制,可抑制 DNA 修复,增加替莫唑胺化疗敏感性^[9]。Yuan 等^[10]研究表明,与低级别胶质瘤相对比,高级别胶质瘤中 MGMT 阳性率明显降低。有研究^[11]也发现低级别胶质瘤的 IDH1 基因突变与 MGMT 基因启动子甲基化具有相关性。

1.5 TP53 突变 TP53 基因有野生型和突变型。野生型 TP53 可抑制癌细胞的生存,当细胞 DNA 损伤时,其可抑制异常细胞分裂或诱导细胞凋亡。突变型 TP53 可加强细胞分裂和增殖,导致细胞恶变。TP53 突变发生在胶质瘤形成早期,阳性率达 47.5%^[12],且与肿瘤的恶变进程有关。

1.6 H3 K27M 突变 组蛋白 H3 有多种变体,且每个变体具有不同功能。其中,变体 H3.3 的编码基因 H3F3A 易发生 H3 K27M 突变。研究^[13]发现, H3 K27M 突变可导致氨基酸变异,常发生于儿童和青年

人,常见部位是脊髓、丘脑、脑干等中线结构,且呈弥漫性生长,恶性程度较高。

2 胶质瘤基因预测的多模态 MRI 研究

多模态 MRI 技术主要包括:扩散成像[包括 DWI、扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)及体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)]、¹H-MRS、灌注成像[包括动态磁敏感对比-灌注加权成像(dynamicsusceptibility contrast-perfusion weighted imaging, DSC-PWI)、动态对比增强(dynamic contrast-enhanced-MRI, DCE-MRI)、ASL 成像]、BOLD-fMRI)、磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)、氨基质子转移成像(amide protontransfer, APT)等。

2.1 扩散成像 扩散成像是常用的 MRI 技术。Villanueva-Meyer 等^[14]利用定量 DWI 和灌注成像对 IDH1 野生型与突变型的 II 级弥漫型胶质瘤进行评估,发现 IDH1 野生型 II 级弥漫型胶质瘤有较低的 ADC 值,且与肿瘤的不良预后有相关性;多元回归分析显示,年龄 > 45 岁的患者,最低 ADC 值、平均 ADC 值和最高 ADC 值与 IDH1 突变状态独立相关;ADC 阈值为 $0.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时,具有最高的敏感度(91%)和特异度(76%)。Han 等^[15]的研究表明,ADC 值比相对脑血容量(relative cerebral blood volume, rCBV)值对 MGMT 甲基化状态的预测价值更高,且联合肿瘤位置与囊变特征可获得更高的 AUC。ADC 值有助于判定胶质瘤 IDH1 或 MGMT 甲基化状态, DWI 可作为预测胶质瘤某些基因状态的一种方法,但仅依靠 DWI 进行基因分型稍显不足。Xing 等^[16]通过 DWI 和 DSC-PWI 联合常规 MRI 预测 WHO II 级和 III 级星形细胞瘤的 IDH1 突变状态,结果显示 IDH1 突变型 II 级和 III 级星形细胞瘤的最小 ADC 值和相对 ADC 值显著高于野生型($P < 0.05$),最小 ADC 值的区域为肿瘤细胞密度最高的部位,提示 IDH1 野生型胶质瘤细胞密度较 IDH1 突变型大;DWI、DSC-PWI 和常规 MRI 联合检测 IDH1 突变有较高的敏感度(92.3%)、特异度(91.3%)、阳性预测值(96.1%)和阴性预测值(83.6%)。表明多模态 MRI 技术可进一步提高胶质瘤 IDH1 基因突变的诊断率。

Tan 等^[17]研究表明 DTI 可作为预测 WHO II 级和 III 级星形细胞瘤 IDH1 基因状态的技术。Xiong 等^[18]探讨常规 MRI 和 DTI 参数与少突胶质瘤 1p/19q 缺失和 IDH1 突变的相关性,结果显示 DTI 参数

FA 值与 ADC 值在 IDH1 突变型和野生型的少突胶质瘤之间有统计学差异 ($P < 0.05$),但在有或无 1p/19q 缺失中差异无统计学意义;DTI 和常规 MRI 联合检测 IDH1 突变的敏感度、特异度、阳性和阴性预测值分别为 92.2%、75.8%、93.8% 和 71.1%,而与 1p/19q 基因分型的相关性较差。武文杰等^[19]通过 DKI 预测 WHO II 级脑胶质瘤 IDH 基因状态,发现 II 级胶质瘤瘤体相对平均扩散峰度 (ratio mean kurtosis, rMK)、相对扩散各项异性分数 (ratio fractional anisotropy, rFA)、相对平均扩散系数 (ratio mean diffusivity, rMD) 值有助于判断 IDH 基因状态,并且 rMK 和 rMD 的敏感度 (77.8%、68.7%) 及特异度 (87.5%、66.7%) 均较高。胶质瘤基因突变会引起肿瘤细胞密度、新生血管形成、细胞核多形性、细胞异型性等,使水分子运动呈非高斯分布,DTI、DKI 可通过定量分析肿瘤细胞内外水分子的非高斯分布,反映肿瘤内部微观病理生理变化,进而预测胶质瘤的基因型。

Federau 等^[20]发现 IVIM 技术的最大灌注分数、最大 rCBV 和最小 ADC 对胶质瘤患者 2 年生存率的预测敏感度均为 88.9%,特异度分别为 83.3%、51.7%、75.0%;最大灌注分数、最大 rCBV 和最小 ADC 均可预测胶质瘤患者的生存率,且最大灌注分数和最小 ADC 值在预测生存率方面表现相似,均略优于最大 rCBV。但对于胶质瘤相关基因的 IVIM 研究还需进一步探索。

2.2 ¹H-MRS Choi 等^[21]利用 MRS 技术检测 2-HG,以确定 MRS 定量评估 2-HG 是否可作 IDH1 突变型胶质瘤的无创性生物标志物,结果显示¹H-MRS 测得的 2-HG 浓度可重复性好,可较稳定地反映病情程度。De la Fuente 等^[22]研究发现,2HG-MRS 可与常规 MRI 相结合提供胶质瘤中 2-HG 的定量信息,并可作为影像标记物在胶质瘤治疗和随访期间无创监测 IDH1 突变肿瘤细胞。Emir 等^[23]研究发现,通过¹H-MRS 可定量检测 2-HG 和可能在肿瘤进展期间累积的相关代谢物,从而更好地监测治疗。尽管研究表明 MRS 可作为一种非侵袭性方法评估 IDH 突变的标志物 2-HG,但¹H-MRS 操作复杂,耗时较长,2-HG 检测受肿瘤体积等因素的影响,且对于不同级别胶质瘤 IDH1 基因诊断的阈值尚无统一标准,不能作为临床常规使用方法,还需继续探讨。

2.3 MR 灌注成像 Xing 等^[16]研究发现 IDH1 突变型 WHO II、III 级星形细胞瘤瘤体的 rCBV 值明显低于 IDH1 野生型,最大 rCBV 值则反映了肿瘤组织内

血管生成情况,可能与 IDH1 突变引起 2-HG 的积累,导致 HIF-1 α 活化和抑制血管源相关信号相关。Lin 等^[24]联合应用 DSC-PWI、DWI、SWI 技术鉴别 II 级和 III 级少突胶质细胞瘤的 IDH1 突变和 1p/19q 联合缺失的等级划分,比较高、低级别少突胶质细胞瘤的标准化最大脑血容量 (normalized maximum cerebral blood volume, nCBV) 值、标准化最大脑血流量值 (normalized maximum cerebral blood flow, nCBF) 和标准化 ADC (normalized ADC, nADC) 值、肿瘤内磁敏感信号 (intratumoral susceptibility signals, ITSSS),发现 nADC、ITSSS、nCBV 和 nCBF 组间差异明显 ($P < 0.05$);nADC 和 nCBV 诊断肿瘤分级敏感度 (100%、92.31%) 和特异度 (77.78%、80.00%) 较高;ITSS 对高级别胶质瘤诊断的敏感度和特异度分别为 60.00% 和 83.33%;SWI 和 DSC-PWI 参数联合诊断胶质瘤级别的敏感度和特异度分别为 100% 和 93.33%,表明联合 DSC-PWI、DWI、SWI 可将 IDH1 突变和 1p/19q 联合缺失的少突胶质细胞瘤按等级进行分层。但目前 1p/19q 联合缺失状态与灌注成像参数间的关系尚存争议,有研究^[25]认为 1p/19q 未缺失型和联合缺失型肿瘤的 DWI、PWI 及 MRS 表现并无显著差异,但结合 MRS,联合缺失状态可有效判断低级别少突胶质细胞瘤的间变性。

Brendle 等^[26]对照研究 ASL 和 DSC-PWI 在胶质瘤分级中的价值以及对 IDH1 突变和 ATRX 表达的诊断能力,发现由 ASL 获得的脑血流量值 (cerebral blood flow, CBF) 能较好地地区分 IDH1 突变型和野生型星形细胞瘤,其诊断敏感度及特异度分别为 75% 和 88%,提示 ASL 灌注对于 IDH1 基因突变有一定的价值。Gupta 等^[27]研究认为 ASL 获得的 CBF 图与表皮生长因子受体 III 状态具有相关性,中位 rCBF、最大肿瘤血流量和相对肿瘤血流量与表皮生长因子表达均呈显著正相关。

2.4 BOLD-fMRI Wu 等^[28]通过测量胶质瘤静息状态 BOLD-fMRI 参数,发现高级别比低级别胶质瘤具有更复杂的解剖形态和 BOLD 特征,静息态 fMRI 参数对胶质瘤分级有一定的价值。但利用 BOLD-fMRI 对胶质瘤基因预测的研究较少,还需进一步探索。

2.5 SWI Grabner 等^[29]利用 7.0T MR SWI 局部图像方差值 (SWI-local image variance, SWI-LIV) 分析胶质瘤图像中低信号微血管结构,发现高级别胶质瘤的 SWI-LIV 值高于低级别胶质瘤 ($P < 0.0001$); IDH 突变型胶质瘤的 SWI-LIV 值低于 IDH 野生型

($P < 0.0001$); 明显强化的胶质瘤 SWI-LIV 值高于不明显强化者($P < 0.0001$), 表明 SWI-LIV 定量分析弥漫性浸润性胶质瘤的低信号微血管结构对肿瘤的术前特征有一定的预测能力。

2.6 APT APT 是基于化学交换饱和转移原理进行成像, 可用于检测存在于多肽和蛋白质中的氨基。Shanshan 等^[30]利用 APT 对比分析 IDH1 野生型及 IDH1 突变型 II 级胶质瘤, 发现 IDH1 野生型比突变型具有更高的 APT 信号, APT 信号可能是检出 II 级 IDH1 突变状态的有价值的影像标志物。陈永露等^[31]利用 APT 成像预测高级别胶质瘤 IDH 突变状态, 发现 IDH 野生型的 APT 值明显高于 IDH 突变型, 诊断 IDH 野生型的敏感度及特异度分别为 93.8%、66.7%, APT 成像对预测高级别胶质瘤 IDH 基因状态有一定价值。

3 影像组学

周晶等^[32]发现基于 MRI 数据建立的诺模图, 对高、低级别胶质瘤具有较好的分级诊断能力, 其特异度及敏感度分别为 81.8%、77.3%; 验证集的特异度 83.3%, 敏感度 77.3%。Zhang 等^[33]采用联合 SVM 模型和多模态 MRI 特征分析, 对照 IDH1 突变和 TP53 突变基因, 实现对 LGG 分子亚型分层诊断。Ren 等^[34]基于多模态放射组学方法, 在 T2 FLAIR 图、ADC 图、eADC 图和 CBF 图联合提取 28 个特征以及 T2 FLAIR 图、ADC 图和 CBF 图联合提取 6 个特征, 建立 IDH1 突变和 ATRX 缺失的最优 SVM 预测模型; 该模型预测低级别胶质瘤 IDH1 突变的准确率(94.74%)、敏感度(100%)、特异度(85.71%)、阳性预测值(92.31%)和阴性预测值(100%)均较高; 预测 IDH1 突变的低级别胶质瘤中 ATRX 缺失的准确率(91.67%)、敏感度(94.74%)、特异度(88.24%)、阳性预测值(90.00%)、阴性预测值(93.75%)的诊断效能亦均较高。Shofty 等^[35]利用机器学习评估低级别胶质瘤的 IDH1 突变状态和 1p/19q 编码状态, 结果显示使用集合袋装树分类器获得最佳分类能力(敏感度 92%, 特异度 83%, 准确率 87%)。利用影像组学对胶质瘤进行分子诊断和治疗是未来发展的必然趋势, 但现阶段尚处于起始阶段, 还存在一定的局限性, 如病例数少难以达到大数据要求, 多为回顾性研究, 对于胶质瘤有些基因型的研究缺乏, 对多种基因的联合预测的研究较少, 且不同的仪器获得的影像特征缺乏一致性。因此, 影像组学研究需要进行更加广泛的多中心研究, 建立统一标准。

综上所述, 借助多模态 MRI 技术以及影像组学可获得精准反映组织和病变形态、血流、代谢和功能改变的影像学标记, 为胶质瘤的定性诊断、分级诊断、基因预测等提供更多可能。

[参考文献]

- [1] Johnson DR, Guerin JB, Giannini C, et al. 2016 updates to the WHO brain tumor classification system: What the radiologist needs to know. *Radiographics*, 2017, 37(7):2164-2180.
- [2] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology*, 2016, 278(2):563-577.
- [3] Sanson M, Marie Y, Paris S, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol*, 2009, 27(25):4150-4154.
- [4] Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology*, 2007, 68(21):1831-1836.
- [5] Lin AL, Liu J, Evans J, et al. Codeletions at 1p and 19q predict a lower risk of pseudoprogression in oligodendrogliomas and mixed oligoastrocytomas. *Neuro Oncol*, 2014, 16(1):123-130.
- [6] Johnson BE, Mazar T, Hong C, et al. Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. *Science*, 2014, 343(6):189-193.
- [7] Ogishima T, Tamura K, Kobayashi D, et al. ATRX status correlates with 11 C-methionine uptake in WHO grade II and III gliomas with IDH1 mutations. *Brain Tumor Pathol*, 2017, 34(1):20-27.
- [8] 宋双双, 卢洁. 脑胶质瘤 MGMT 启动子甲基化影像学研究进展. *中国医学影像技术*, 2019, 35(5):782-785.
- [9] Nakagawachi T, Soejima H, Urano T, et al. Silencing effect of CpG island hypermethylation and histone modifications on O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) gene expression in human cancer. *Oncogene*, 2003, 22(55):8835-8844.
- [10] Yuan Q, Matsumoto K, Nakabeppu Y, et al. A comparative immunohistochemistry of O6-methylguanine-DNA methyltransferase and p53 in diffusely infiltrating astrocytomas. *Neuropathology*, 2003, 23(3):203-209.
- [11] Leu S, von Felten S, Frank S, et al. IDH/MGMT-driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival. *Neuro Oncol*, 2013, 15(4):469-479.
- [12] Fu XR, Sun ZC, Chang Y. Expression and clinical significance of P53, O6-methylguanine-dna methyltransferase and epidermal growth factor receptor in glioma. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2015, 29(4):853-858.
- [13] Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P, et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct sub groups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(3):439-447.
- [14] Villanueva-Meyer JE, Wood MD, Choi BS. MRI features and

- IDH mutational status of grade II diffuse gliomas: Impact on diagnosis and prognosis. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 210(3): 621-628.
- [15] Han Y, Yan LF, Wang XB, et al. Structural and advanced imaging in predicting MGMT promoter methylation of primary glioblastoma: A region of interest based analysis. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):215.
- [16] Xing Z, Yang X, She D, et al. Noninvasive assessment of IDH mutational status in World Health Organization Grade II and III astrocytomas using DWI and DSC-PWI combined with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(6):1138-1144.
- [17] Tan WL, Huang WY, Yin B, et al. Can diffusion tensor imaging noninvasively detect IDH1 gene mutations in astroglomas? A retrospective study of 112 cases. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(5):920-927.
- [18] Xiong J, Tan W, Wen J. Combination of diffusion tensor imaging and conventional MRI correlates with isocitrate dehydrogenase 1/2 mutations but not 1p/19q genotyping in oligodendroglial tumours. *Eur Radiol*, 2016, 26(6):1705-1715.
- [19] 武文杰, 张辉, 王效春. 扩散峰度成像在 WHO II 级脑胶质瘤 IDH 基因分型的预测研究. *磁共振成像*, 2018, 9(10):742-746.
- [20] Federau C, Cerny M, Roux M, et al. IVIM perfusion fraction is prognostic for survival in brain glioma. *Clin Neuroradiol*, 2017, 27(4):485-492.
- [21] Choi C, Raisanen JM, Ganji SK. Prospective longitudinal analysis of 2-hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy identifies broad clinical utility for the management of patients with IDH-mutant glioma. *J Clin Oncol*, 2016, 34(33):4030-4039.
- [22] De la Fuente MI, Young RJ, Rubel J. Integration of 2-hydroxyglutarate-proton magnetic resonance spectroscopy into clinical practice for disease monitoring in isocitrate dehydrogenase-mutant glioma. *Neuro Oncology*, 2016, 18(2):283-290.
- [23] Emir UE, Larkin SJ, de Pennington N. Noninvasive quantification of 2-hydroxyglutarate in human gliomas with IDH1 and IDH2 mutations. *Cancer Res*, 2016, 76(1):43-49.
- [24] Lin Y, Xing Z, She D. IDH mutant and 1p/19q co-deleted oligodendroglomas: Tumor grade stratification using diffusion-, susceptibility-, and perfusion-weighted MRI. *Neuroradiology*, 2017, 59(6):555-562.
- [25] Fella S, Caudal D, De Paula AM, et al. Multimodal MR imaging (diffusion, perfusion, and spectroscopy): Is it possible to distinguish oligodendroglial tumor grade and 1p/19q codeletion in the pretherapeutic diagnosis? *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(7):1326-1333.
- [26] Brendle C, Hempel JM, Schittenhelm J. Glioma grading and determination of IDH mutation status and ATRX loss by DCE and ASL perfusion. *Clin Neuroradiol*, 2018, 28(3):421-428.
- [27] Gupta A, Young RJ, Shah AD, et al. Pretreatment dynamic susceptibility contrast MRI perfusion in glioblastoma: Prediction of EGFR gene amplification. *Clin Neuroradiol*, 2015, 25(2):143-150.
- [28] Wu J, Qian Z, Tao L. Resting state fMRI feature-based cerebral glioma grading by support vector machine. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2015, 10(7):1167-74.
- [29] Grabner G, Kiesel B, Wöhrer A, et al. Local image variance of 7 Tesla SWI is a new technique for preoperative characterization of diffusely infiltrating gliomas: Correlation with tumour grade and IDH1 mutational status. *Eur Radiol*, 2017, 27(4):1556-1567.
- [30] Shanshan J, Tianyu Z, Charles G. Predicting IDH mutation status in grade II gliomas using amide proton transfer-weighted (APT_w) MRI. *Magn Reson Med*, 2017, 78(3):1100-1109.
- [31] 陈永露, 谢新风, 梅颖洁, 等. 酰胺质子转移加权成像评估高级别胶质瘤异柠檬酸脱氢酶基因状态. *中国医学影像技术*, 2019, 35(6):823-827.
- [32] 周晶, 白岩, 马玲, 等. MRI 影像组学在脑胶质瘤分级中的价值研究. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2018, 23(6):244-288.
- [33] Zhang X, Tian Q, Wang L. Radiomics strategy for molecular subtype stratification of lower-grade glioma: Detecting IDH and TP53 mutations based on multimodal MRI. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(4):916-926.
- [34] Ren Y, Zhang X, Rui W. Noninvasive prediction of IDH1 mutation and ATRX expression loss in low-grade gliomas using multiparametric MR radiomic features *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(3):808-817.
- [35] Shofty B, Artzi M, Ben Bashat D. MRI radiomics analysis of molecular alterations in low-grade gliomas. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2018, 13(4):563-571.