

述评

Research progresses of MRI combined with artificial intelligence technology for predicting molecular pathology of diffuse glioma

LIU Ya'ou*, DUAN Yunyun

(Department of Radiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

[Abstract] The molecular pathological indicators play a key role in diagnosis and treatment of diffuse glioma (DG). Rapidly developed artificial intelligence (AI) technology had provided an objective and non-invasive tool for predicting molecular pathology and prognosis of DG. The research progresses of MRI combined with AI technology for predicting important molecular pathology of DG were reviewed in this article.

[Keywords] glioma; magnetic resonance imaging; deep learning; radiomics

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.06.001

MRI 结合人工智能技术预测弥漫性胶质瘤分子病理研究进展

刘亚欧*, 段云云

(首都医科大学附属北京天坛医院放射科, 北京 100070)

[摘要] 分子病理指标对于诊断和治疗弥漫性胶质瘤(DG)具有关键作用。迅速发展的人工智能(AI)技术为预测 DG 分子病理和评估预后提供了客观、无创的工具。本文围绕 MRI 结合 AI 技术预测 DG 重要分子病理研究进展进行述评。

[关键词] 胶质瘤; 磁共振成像; 深度学习; 影像组学

[中图分类号] R739.41; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2024)06-0801-04

弥漫性胶质瘤(diffuse glioma, DG)是最常见的中枢神经系统原发恶性肿瘤;2016年WHO首次通过分子病理指标异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)、1号染色体短臂及19号染色体长臂(1p/19q)结合传统组织病理重新定义了DG^[1-2];2021年WHO神经系统肿瘤诊断指南结合新增分子分型进一步更新了DG定义,如可将存在IDH野生型低级别脑胶质瘤伴端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因扩增、7号染色体扩增/10号染色体缺失中任意项者归为IDH野生型胶质母细胞瘤,而将存在CDKN2A/B纯合子缺失的IDH突变型星

形细胞瘤归为WHO IV级^[3]。分子病理对于诊断和治疗DG具有重要作用。本文就MRI结合人工智能(artificial intelligence, AI)技术预测DG重要分子病理研究进展进行述评。

1 预测DG分子病理临床意义

DG相关分子病理研究使临床制定个体化治疗方案成为可能。O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子甲基化后活性受抑制、DNA修复功能降低,可提高胶质瘤细胞对替莫唑胺等烷化剂类化学治疗(化疗)药物的敏感度^[4]。胶质瘤伴IDH突变往往对化疗较敏感,而处于1p/19q共缺失状态者则对放射治疗(放疗)敏感度更高^[5]。TERT水平是DNA甲基转移酶

[第一作者] 刘亚欧(1980—),男,北京人,博士,主任医师。研究方向:神经免疫疾病、脑和脊髓结构、功能影像学标记物和临床影像学。

[通信作者] 刘亚欧,首都医科大学附属北京天坛医院放射科,100070。E-mail: yaoliu80@163.com

[收稿日期] 2024-05-25 **[修回日期]** 2024-05-30

抑制剂地西他滨抗肿瘤反应的潜在决定因素,可用于预测胶质瘤对地西他滨的敏感度^[6]。相比组织病理,分子病理对于预测 DG 预后可能更具价值。伴 IDH 突变、1p/19q 共缺失、MGMT 启动子甲基化或 ATRX 突变的胶质瘤预后相对好,患者生存期较长。MGMT 启动子甲基化胶质瘤患者中位生存期为 23 个月,明显长于无 MGMT 启动子甲基化者(中位生存期 16 个月)^[7]; ATRX 突变与 DG 治疗后生存期延长呈正相关^[8];合并 TERT 启动子突变的 IDH 突变型胶质瘤患者预后优于 IDH 单突变型^[9];而 H3 K27M 突变型脑胶质瘤患者预后较野生型更差^[10]。

临床实际获取的分子病理指标可能受肿瘤异质性、取材部位或取材量、检测时间长、检测方法不同等因素影响导致预测结果欠准确,或因患者存在手术禁忌证、神经症状严重、肿瘤负担大而难以获得病理检测结果。以非侵入性、可重复性方法预测 DG 分子病理特征对于精准诊断疾病、指导治疗及评估预后具有重要临床意义。

2 多模态 MRI 结合 AI 技术预测 DG 分子病理

MRI 为非侵入性在体检测 DG 方法; T1WI、T2WI 及 T2-液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)等常规结构成像,弥散加权、酰胺质子转移(amide proton transfer, APT)成像及脑血流灌注显像等功能成像,以及延迟增强及动态增强成像可为鉴别 DG 分子分型提供全面影像学依据。IDH 突变、1p/19q 完整的低级别胶质瘤 T2WI 与 FLAIR 序列表现常不匹配,即 T2-FLAIR 错配征,据此诊断低级别胶质瘤的敏感度虽有限,但特异度超过 90%^[11]。表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)可反映体内自由水弥散情况;分子病理显示,胶质瘤可因细胞周围间隙异常而致水分子弥散发生改变,故推测 ADC 值具有预测 IDH、1p/19q 及 H3 K27M 状态的潜力^[12-13]。通过 APT 成像能无创分析内源性游离蛋白质及多肽分子、进而间接反映活体细胞的代谢及病理生理信息,有助于评估胶质母细胞瘤 MGMT 甲基化状态;而 APT 高信号可作为高级别胶质瘤不良预后的重要参考指标^[14]。

影像组学能捕捉肿瘤形态学信息、信号分布异质性及体素水平空间关系等微观结构影像特征,表征上百甚至上千维度的肿瘤属性;利用多维度影像特征和机器学习(machine learning, ML)等算法可构建用于鉴别或预测任务的模型^[15],具有操作方便、入门简单等优势,现已用于预测 DG 分子分型及预后。有别于影像组学仍

需依靠人工先验知识提取相关影像特征,利用近年飞速发展的深度学习(deep learning, DL)算法可于多种影像数据中自动提取、高效学习具有代表性的影像特征而无需过多先验知识,通过编码多维影像特征、结合常规分类器实现图像识别及鉴别/预测任务^[16]。

2.1 预测 IDH 突变和 1p/19q 共缺失 IDH 突变是分类诊断 DG、预测预后的最重要的分子标志物,目前基于多序列 MRI 影像组学或 DL 模型已能较好地预测胶质瘤 IDH 突变。CHANG 等^[17]基于 T1W、T2W、T2-FLAIR 及 T1W 对比增强序列图像构建的神经网络模型,预测胶质瘤 IDH 突变的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.857。CHOI 等^[18]联合应用 DL 及影像组学构建的模型预测 DG IDH 突变的准确率为 92.8%。LIU 等^[19]团队利用 10~50 个 MRI 影像组学特征预测低级别 DG IDH 突变的准确率达 90%。新近研究^[20]于常规头颅 MRI 中提取多个特征参数以建立预测 DG 重要分子病理的评分系统,该系统预测验证集 IDH 突变和 1p/19q 联合缺失状态的效能优异,AUC 分别为 0.99 及 0.88。上述模型预测 DG IDH 突变或 1p/19q 共缺失的效能较好,但仅能预测单一分子病理指标为其共性问题,且外部验证数据较少,有待开展多中心大样本研究进一步验证。

2.2 预测 MGMT 启动子甲基化和 ATRX 突变 有学者^[21]采用深度卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)对 DG 分子病理进行分类,其通过 CNN 主成分分析预测 IDH 突变、1p/19q 共缺失及 MGMT 启动子甲基化的准确率分别为 94%、92% 及 83%。SHBOUL 等^[22]于 MRI 数据中提取纹理特征、体积特征及分形和多分辨率纹理特征构建模型预测低级别胶质瘤分子病理,发现坏死位置及坏死体积相关特征对预测 MGMT 启动子甲基化、IDH 突变及 1p/19q 共缺失十分重要,而水肿体积相关特征对于预测 TERT 及 IDH 突变更有意义。CALAGRESE 等^[23]基于全自动分割技术提取胶质母细胞瘤的放射组学特征,结果显示所获随机森林(random forest, RF)模型预测 IDH 突变和 ATRX 突变敏感度分别为 93% 及 94%、特异度为 88% 及 92%。LI 等^[24]报道,利用 9 个 MRI 影像组学特征即可使预测低级别胶质瘤 ATRX 突变的准确率达 77%~94%。上述模型在预测 DG 不同分子病理的准确性方面尚需寻求最佳平衡点。

2.3 预测 TERT 启动子突变 ZHANG 等^[25]针对 401 例成人型 DG 患者采集多模态 MRI,分别提取各亚区影像组学特征,其基于线性回归、支持向量机

(support vector machine, SVM)、k-均值及多层感知机等 ML 算法预测 TERT 启动子突变的 AUC 为 0.758~0.939。CHEN 等^[26]分析 143 例胶质母细胞瘤多模态 MRI 影像组学特征,采用线性判别分析和 RF 等算法预测测试集 TERT 启动子突变的 AUC 为 0.926。另有研究^[27]于 208 例胶质母细胞瘤的 T1WI、T2WI 及延迟增强图像中提取影像组学特征并利用 4 种 ML 模型输出整合,所获融合影像组学模型可有效预测 TERT 启动子突变(AUC 为 0.823)及不同类型胶质母细胞瘤患者无进展生存期。此外,部分学者利用 DL 技术预测胶质瘤 TERT 突变,如 ZHANG 等^[28]采用多参数 MRI 影像组学结合 DL(即高维度特征)预测胶质瘤 TERT 启动子突变的 AUC 为 0.890;BUZ-YALUG 等^[29]构建的动态磁敏感加权成像 DL 模型预测胶质瘤 IDH 突变的敏感度、特异度及准确率分别为 86%、91%及 88%。基于多模态 MRI 数据构建模型时,如何兼顾数据普适性及结果准确性、减少设备差异所致定量参数偏移仍需进一步探讨。

2.4 预测 H3 K27M 突变 利用临床-MRI 联合 ML 模型可较准确地预测脑干胶质瘤 H3 K27M 突变^[30]。SU 等^[31]以基于影像组学特征的自动 ML 方法预测脑干胶质瘤 H3 K27M 突变的效能良好,有助于辅助诊断并指导临床治疗策略。CHEN 等^[32]发现,将最小 ADC 与瘤周 ADC 相结合,可无创检测弥漫性中线胶质瘤 H3 K27M 突变状态(AUC = 0.872)。ZHUO 等^[33]以 APT 影像组学模型预测前瞻性验证集中的脑干胶质瘤 H3 K27M 突变的准确率为 0.86。此外,部分研究^[34]基于 MRI DL 模型预测弥漫性中线胶质瘤 H3 K27M 突变的准确率亦达 85.1%~92.1%。

3 MRI 结合分子病理指标预测 DG 预后

新近研究^[35]基于 CNN 提取的 8 192 个 DL 特征及 348 个手动标记的影像组学特征预测高级别胶质瘤患者生存期,发现引入 DL 技术可有效降低模型过拟合可能、提高其预测效能。NIE 等^[36]基于 CNN 构建的 SVM 模型预测高级别胶质瘤总生存期(overall survival, OS)的准确率为 89.9%。QIAN 等^[37]针对 233 例低级别胶质瘤的 MR T2WI 提取特征以构建影像组学模型,发现预后相关影像组学特征与缺氧、新生血管、细胞凋亡及细胞增殖有关,提示可于 MRI 中挖掘预后相关信息。JANSEN 等^[38]依据临床及 MRI 参数构建模型预测弥漫内生性胶质瘤 OS,结果显示年龄 <3 岁、应用化疗药物均为其预后保护因素,而 MRI 显示病灶环形强化则为危险因素。

目前应用 MRI 预测胶质瘤分子病理存在局限性:①仅适用于临床和影像学高度疑似胶质瘤患者;②现有基于 MRI 预测 DG 分子病理的序列及方法众多,需控制图像质量使之标准化,并通过大样本加以验证;③相关指标可用于预测 DG 分子病理的基础为其可引起相应影像学改变,故应深入研究 DG 病理与影像学改变的对应关系;④新的 DG 分子病理指标不断被发现,而组织病理的作用亦不可忽视,未来应开发能同时预测组织病理及分子病理的通用方法。

4 小结与展望

综上,基于 MRI 结合 AI 技术预测 DG 分子病理研究目前已取得一定突破,但现有预测模型样本量相对较小,所涉肿瘤特征、常规/功能 MR 序列及临床数据均存在局限性,尚未真正用于临床实践。未来需进一步规范采集及分析处理数据流程,促进 AI 技术与医学多学科有效融合;不断提高 ML 模型的泛化或普适能力,建立更为简便、精准的预测模型;用于预测的模型应尽可能包含多种 DG 分子病理指标,并通过大样本外部验证获得稳定的输出结果。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:刘亚欧、段云云撰写和修改文章。

[参考文献]

- [1] LOUIS D N, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6):803-820.
- [2] 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.
- [3] WELLER M, van den BENT M, PREUSSER M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(3):170-186.
- [4] AQUILANTI E, MILLER J, SANTAGATA S, et al. Updates in prognostic markers for gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(Suppl_7):vii17-vii26.
- [5] KRISTENSEN B W, PRIESTERBACH-ACKLEY L P, PETERSEN J K, et al. Molecular pathology of tumors of the central nervous system [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8):1265-1278.
- [6] van den BENT M J, BRANDES A A, TAPHOORN M J, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951 [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(3):344-350.
- [7] PARK J W, SAHM F, STEFFL B, et al. TERT and DNMT1 expression predict sensitivity to decitabine in gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(1):76-87.
- [8] XIE Y, TAN Y, YANG C, et al. Omics-based integrated analysis

- identified ATRX as a biomarker associated with glioma diagnosis and prognosis[J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(4):784-796.
- [9] ECKEL-PASSOW J E, LACHANCE D H, MOLINARO A M, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2499-2508.
- [10] KARREMANN M, GIELEN G H, HOFFMANN M, et al. Diffuse high-grade gliomas with H3 K27M mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(1):123-131.
- [11] JAIN R, JOHNSON D R, PATEL S H, et al. "Real world" use of a highly reliable imaging sign: "T2-FLAIR mismatch" for identification of IDH mutant astrocytomas [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(7):936-943.
- [12] 于阳, 吴涛, 卢洁. 高阶弥散张量纤维束成像评估胶质瘤研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2022, 38(9):1425-1428.
- [13] HUANG R Y, GUENETTE J P. Non-invasive diagnosis of H3 K27M mutant midline glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(3):309-310.
- [14] JOO B, HAN K, AHN S S, et al. Amide proton transfer imaging might predict survival and IDH mutation status in high-grade glioma [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(12):6643-6652.
- [15] GILLIES R J, KINAHAN P E, HRICAK H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data [J]. *Radiology*, 2016, 278(2):563-577.
- [16] HOSNY A, PARMAR C, QUACKENBUSH J, et al. Artificial intelligence in radiology [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(8):500-510.
- [17] CHANG K, BAI H X, ZHOU H, et al. Residual convolutional neural network for the determination of IDH status in low- and high-grade gliomas from MR imaging [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(5):1073-1081.
- [18] CHOI Y S, BAE S, CHANG J H, et al. Fully automated hybrid approach to predict the IDH mutation status of gliomas via deep learning and radiomics [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(2):304-313.
- [19] LIU X, LI Y, LI S, et al. IDH mutation-specific radiomic signature in lower-grade gliomas [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(2):673-696.
- [20] KANG K M, SONG J, CHOI Y, et al. MRI scoring systems for predicting isocitrate dehydrogenase mutation and chromosome 1p/19q codeletion in adult-type diffuse glioma lacking contrast enhancement [J]. *Radiology*, 2024, 311(2):e233120.
- [21] CHANG P, GRINBAND J, WEINBERG B D, et al. Deep-learning convolutional neural networks accurately classify genetic mutations in gliomas [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(7):1201-1207.
- [22] SHBOUL Z A, CHEN J, MIFTEKHARUDDIN K. Prediction of molecular mutations in diffuse low-grade gliomas using MR imaging features [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):3711.
- [23] CALAGRESE E, VILLANUEVA-MEYER J E, CHA S. A fully automated artificial intelligence method for non-invasive, imaging-based identification of genetic alterations in glioblastomas [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):11852.
- [24] LI Y, LIU X, QIAN Z, et al. Genotype prediction of ATRX mutation in lower-grade gliomas using an MRI radiomics signature [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(7):2960-2968.
- [25] ZHANG H, OUYANG Y, ZHANG H, et al. Sub-region based radiomics analysis for prediction of isocitrate dehydrogenase and telomerase reverse transcriptase promoter mutations in diffuse gliomas [J]. *Clin Radiol*, 2024, 79(5):e682-e691.
- [26] CHEN L, CHEN R, LI T, et al. MRI radiomics model for predicting TERT promoter mutation status in glioblastoma [J]. *Brain Behav*, 2023, 13(12):e3324.
- [27] ZHANG H, ZHANG H, ZHANG Y, et al. Multiparametric MRI-based fusion radiomics for predicting telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations and progression-free survival in glioblastoma: A multicentre study [J]. *Neuroradiology*, 2024, 66(1):81-92.
- [28] ZHANG H, ZHANG H, ZHANG Y, et al. Deep learning radiomics for the assessment of telomerase reverse transcriptase promoter mutation status in patients with glioblastoma using multiparametric MRI [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 58(5):1441-1451.
- [29] BUZ-YALUG B, TURHAN G, CETIN A I, et al. Identification of IDH and TERTp mutations using dynamic susceptibility contrast MRI with deep learning in 162 gliomas [J]. *Eur J Radiol*, 2024, 170:111257.
- [30] PAN C C, LIU J, TANG J, et al. A machine learning-based prediction model of H3K27M mutations in brainstem gliomas using conventional MRI and clinical features [J]. *Radiation Oncol*, 2019, 130:172-179.
- [31] SU X, CHEN N, SUN H, et al. Automated machine learning based on radiomics features predicts H3 K27M mutation in midline gliomas of the brain [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(3):393-401.
- [32] CHEN H, HU W, HE H, et al. Noninvasive assessment of H3 K27M mutational status in diffuse midline gliomas by using apparent diffusion coefficient measurements [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 114:152-159.
- [33] ZHUO Z, QU L, ZHANG P, et al. Prediction of H3K27M-mutant brainstem glioma by amide proton transfer-weighted imaging and its derived radiomics [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(13):4426-4436.
- [34] HUANG B, ZHANG Y, MAO Q, et al. Deep learning-based prediction of H3K27M alteration in diffuse midline gliomas based on whole-brain MRI [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(16):17139-17148.
- [35] HAN W, QIN L, BAY C, et al. Deep transfer learning and radiomics feature prediction of survival of patients with high-grade gliomas [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(1):40-48.
- [36] NIE D, ZHANG H, ADELI E, et al. 3D deep learning for multi-modal imaging-guided survival time prediction of brain tumor patients [J]. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 2016, 9901:212-220.
- [37] QIAN Z, LI Y, SUN Z, et al. Radiogenomics of lower-grade gliomas: A radiomic signature as a biological surrogate for survival prediction [J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(10):2884-2899.
- [38] JANSEN M H, VELDHUIJZEN van ZANTEN S E, SANCHEZ ALIAGA E, et al. Survival prediction model of children with diffuse intrinsic pontine glioma based on clinical and radiological criteria [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(1):160-166.