

Deep learning combine with radiomics based on MRI for evaluating H3 K27 status of midline gliomas

TU Jiaqi¹, LUO Zhongxiang², LIU Jianpeng¹, CHEN Haoqing², JIN Bo³,
ZHU Fengping⁴, LI Yuxin¹, HU Bin^{1*}

(1. Department of Radiology, 4. Department of Neurosurgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. School of Computer Science and Technology, East China Normal University, Shanghai 200062, China; 3. School of Software Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of deep learning combine with radiomics based on MRI for evaluating H3 K27 status of midline gliomas. **Methods** Totally 127 patients with diffuse midline glioma H3 K27-altered (H3-DMG) and 127 patients with midline glioblastoma (GBM) without H3 K27 mutation were retrospectively enrolled. The patients were randomly divided into training set ($n=204$) and test set ($n=50$) at the ratio of 8:2. U-Net neural network visual and radiomics features of tumors were extracted based on MRI, and a deep learning radiomics model was established, its value for evaluating H3 K27 status was observed. **Results** Based on training set, 0.500 was obtained as the security score partition value for the model classification task. In test set, the median safety score of the obtained deep learning radiomics model for evaluating H3 K27 status of H3-DMG and GBM was 0 (0, 0) and 0.999 (0.616, 1.000), respectively, for the former was lower than for the latter ($Z=-5.114$, $P<0.001$). The sensitivity, specificity, accuracy and area under the curve of deep learning radiomics model for evaluating H3 K27 status in training set was 93.14%, 81.37%, 87.25% and 0.953 (95%CI [0.923, 0.976]), respectively, while was 88.00%, 80.00%, 84.00% and 0.922 (95%CI [0.829, 0.986]) in test set, respectively. **Conclusion** Deep learning radiomics based on MRI could accurately evaluate H3 K27 status of midline gliomas.

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

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.06.004

基于 MRI 的深度学习联合影像组学评估中线胶质瘤 H3 K27 状态

涂佳琪¹, 罗中翔², 刘建鹏¹, 陈昊晴², 金博³, 朱凤平⁴, 李郁欣¹, 胡斌^{1*}

(1. 复旦大学附属华山医院放射科, 4. 神经外科, 上海 200040; 2. 华东师范大学计算机科学与技术学院, 上海 200062; 3. 同济大学软件学院, 上海 200092)

[摘要] **目的** 观察基于 MRI 的深度学习联合影像组学评估中线胶质瘤 H3 K27 状态的价值。**方法** 回顾性收集弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27 变异(H3-DMG)患者及不伴 H3 K27 变异的中线胶质母细胞瘤(GBM)患者各 127 例,按 8:2 比例将其随机分为训练集($n=204$)及测试集($n=50$)。基于 MRI 提取肿瘤 U-Net 神经网络视觉特征及影像组学特征,建立深度学习影像组学模型,观察其评估肿瘤 H3 K27 状态的价值。**结果** 基于训练集得出 0.500 为模型分类任务的安全评分分位值;以所获深度学习影像组学模型评估测试集 H3-DMG 和 GBM H3 K27 状态的中位安全评分分别为 0(0,0)和

[基金项目] 复旦大学医工结合项目(yg2023-14)。

[第一作者] 涂佳琪(1997—),男,江西南昌人,在读硕士,医师。研究方向:弥漫性中线胶质瘤的基础与临床。E-mail: jqtu21@m.fudan.edu.cn

[通信作者] 胡斌,复旦大学附属华山医院放射科,200040。E-mail: 08301010188@fudan.edu.cn

[收稿日期] 2024-02-01 **[修回日期]** 2024-04-01

0.999(0.616, 1.000), 前者低于后者($Z = -5.114, P < 0.001$)。深度学习影像组学模型评估训练集 H3 K27 状态的敏感度、特异度、准确率及曲线下面积分别为 93.14%、81.37%、87.25% 及 0.953[95% CI(0.923, 0.976)], 而在测试集分别为 88.00%、80.00%、84.00% 及 0.922[95% CI(0.829, 0.986)]。结论 基于 MRI 深度学习影像组学可准确评估中线胶质瘤 H3 K27 状态。

[关键词] 胶质瘤; 深度学习; 磁共振成像; 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)06-0810-05

2021 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类将弥漫性中线胶质瘤伴 H3 K27 变异(diffuse midline glioma H3 K27-altered, H3-DMG)归为 WHO IV 级, 预后较差^[1-2]、死亡率高^[3]; 因此, 判断中线胶质瘤是否伴 H3 K27 变异具有重要临床意义^[4]。侵入性立体定向活检对识别 H3 K27 状态具有较高敏感度和特异度, 但存在并发症和取材偏移风险, 尤其当肿瘤位于中线结构时^[5]。MRI 是无创影像学技术, 辅以机器学习或深度学习可有效预测肿瘤突变状态和分子遗传学特征^[6]; 且深度学习联合影像组学不仅可提高模型泛化能力, 还能缓解模型黑盒性^[7]。本研究观察基于 MRI 深度学习影像组学评估中线胶质瘤 H3 K27 状态的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2016 年 8 月—2023 年 9 月复旦大学附属华山医院 127 例经病理确诊的 H3-DMG 患者(H3-DMG 组), 男 84 例、女 43 例, 年龄 8~66 岁、中位年龄 31.0(21.0, 40.0)岁; 其中 104 例为成年患者。随机选取同期 127 例肿瘤位于中线结构且经病理确诊的不伴 H3 K27 变异的胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)患者(GBM 组), 男 81 例、女 46 例, 年龄 21~81 岁、中位年龄 55.0(43.0, 65.0)岁。按 8:2 比例将上述 254 例随机分为训练集($n=204$)与测试集($n=50$)。纳入标准: ①增强 T1W(contrast-enhanced T1W, T1CE)和导航 T2 液体衰减反转恢复(T2W fluid-attenuated inversion recovery, T2-FLAIR)序列图像资料完整; ②肿瘤位于中线结构, 包括丘脑、脑干、延髓、胼胝体、基底节、第三脑室、第四脑室和松果体; ③颅脑 MR 检查前未接受任何相关治疗。排除标准: ①罹患其他颅内肿瘤或有明确颅内病灶的中枢神经系统疾病; ②图像伪影严重。本研究经院伦理委员会审批[(2021)临审第(548)号], 患者或监护人均知情同意。

1.2 仪器与方法 采用 GE Discovery MR750 3.0T、Siemens MAGNETOM Verio 3.0T MR 及 Siemens MAGNETOM Prisma MR 仪, 8 通道头部线圈。嘱患者仰卧, 行颅脑 T2-FLAIR 序列扫描; 之后经静脉注

入 Gd-DTPA 0.1 ml/kg 体质量, 行 T1CE 扫描。参数: GE Discovery MR750, T2-FLAIR, TR 7.9 ms, TE 3.5 ms, FOV 240 mm×240 mm, 层厚 2 mm, 层间距 2 mm; T1CE, TR 780 ms, TE 9 ms, FOV 240 mm×240 mm, 层厚 1 mm, 层间距 1 mm; Siemens MAGNETOM Verio, T2-FLAIR, TR 7.9 ms, TE 3.5 ms, FOV 240 mm×240 mm, 层厚 2 mm, 层间距 2 mm; T1CE, TR 780 ms, TE 9 ms, FOV 240 mm×240 mm, 层厚 1 mm, 层间距 1 mm; Siemens MAGNETOM Prisma, T2-FLAIR, TR 7.9 ms, TE 3.5 ms, FOV 240 mm×240 mm, 层厚 2 mm, 层间距 2 mm; T1CE, TR 780 ms, TE 9 ms, FOV 240 mm×240 mm, 层厚 1 mm, 层间距 1 mm。

1.3 图像预处理及半自动标注 将 DICOM 格式图像转为 Nifty 格式, 进行颅骨剥离、重采样、图像配准、N4 偏执场矫正和信号强度归一化。采用来自多模态脑肿瘤图像分割挑战赛(multimodal brain tumor image segmentation challenge, BraTS)的 U-Net 生成包含肿瘤和瘤周水肿(全瘤 ROI)的分割图像, 再由 1 名具有 20 年以上中枢神经系统肿瘤影像学诊断经验的影像科医师对 ROI 进行校正。见图 1。

1.4 特征提取 采用 U-Net 提取 ROI 神经网络视觉特征; 以 Python 的“Pyradiomics”库提取原始影像组学(original)特征及小波滤波影像组学(wavelet)特征, 包括形状(shape)、一阶(firstorder)特征、灰度共生矩阵(gray level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度相关矩阵(gray level dependence matrix, GLDM)、灰度行程矩阵(gray level run length matrix, GLRLM)、灰度区域大小矩阵(gray level size zone matrix, GLSZM)和邻域灰度差分矩阵(neighboring gray tone difference matrix, NGTDM)。

1.5 构建模型 对影像组学特征进行标准化, 采用 Python“sklearn”库的“metrics.mutual_info_score”函数获取每个影像组学特征的互信息(mutual information, MI); 采用“sklearn”库的“SelectKBest”函数基于 MI 筛选重要特征, 并将其与神经网络视觉

特征拼接:先以 $1\ 048\ 576 \times 10$ 全连接层进行神经网络视觉特征融合,之后与影像组学特征拼接为 1×29 混合特征,再以 29×2 全连接层进行特征融合,激活线性整流函数(rectified linear unit, ReLU),最后采用 SoftMax 分类器计算模型安全评分(safety score)。安全评分范围为 $0 \sim 1$,越接近 0 表示 H3 K27 变异可能性越大。所获预测 H3 K27 变异模型可根据安全评分输出二分类结果,以存在 H3 K27 变异为阳性、不存在 H3 K27 变异为阴性。见图 2。

1.6 统计学分析 采用 Python 3.9.12 统计分析软件。以 Shapiro-Wilk 检验和 Levene 检验评估计量资料的正态性和方差齐性。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,行 Welch T 检验(不满足方差齐性)或独

立样本 t 检验(满足方差齐性);以中位数(上下四分位数)表示不符合者,组间行 Wilcoxon 秩和检验。采用 χ^2 检验比较计数资料。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 训练集与测试集患者一般资料差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 提取特征 共提取 10 个神经网络视觉特征及 19 个影像组学特征,后者均为小波滤波影像组学特征,包括 12 个 firstorder 特征和 7 个 GLCM 特征。见表 2。

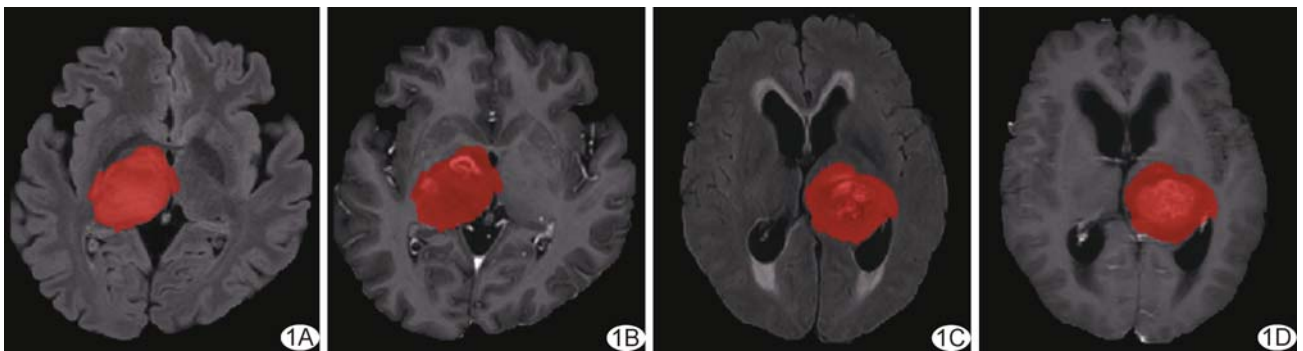


图 1 基于 MRI 半自动分割全瘤 ROI A、B. H3-DMG 患者,女,25 岁,基于 T2-FLAIR 图(A)及 T1CE 图(B)分割全瘤 ROI; C、D;GBM 患者,男,49 岁,基于 T2-FLAIR 图(C)及 T1CE 图(D)分割全瘤 ROI

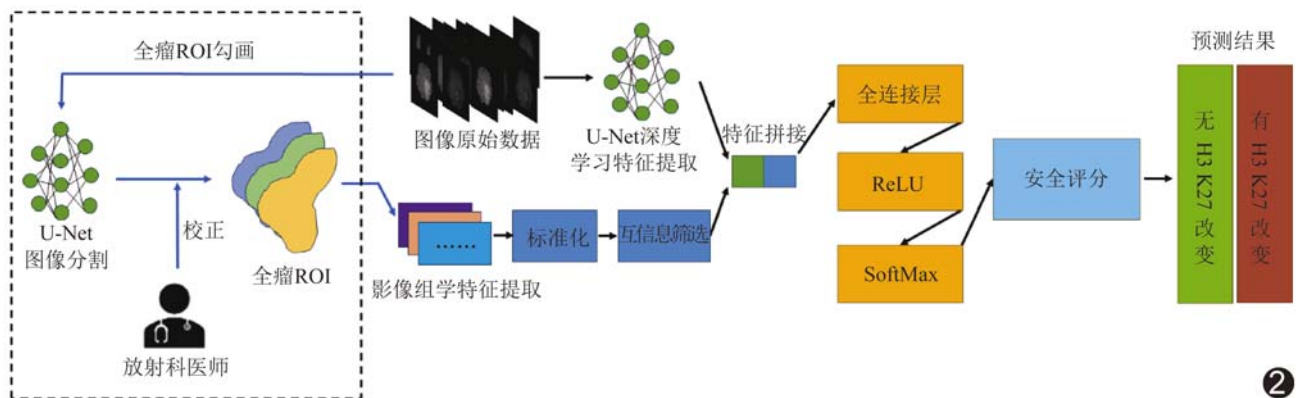


图 2 标注全瘤 ROI 及模型工作流程图

表 1 训练集与测试集中线胶质瘤患者一般资料

集别	年龄(例)		性别(例)		肿瘤类型(例)	
	<18 岁	≥18 岁	男	女	H3-DMG	GBM
训练集($n=204$)	19	185	131	73	102	102
测试集($n=50$)	4	46	34	16	25	25
χ^2 值	0.084		0.253		0.001	
P 值	0.772		0.741		1.000	

2.3 深度学习影像组学模型

基于训练集得出 0.500 为模型分类任务的安全评分分阈值;所获深度学习影像组学模型评估测试集 H3-DMG 组和 GBM 组 H3 K27 状态的中位安全评分分别为 0 (0, 0) 和 0.999 (0.616, 1.000) (图 3A), 前者低于后者 ($Z = -5.114, P < 0.001$)。深度学习影像组学模型评估训练集 H3 K27 状态的敏感度、特异度、准确率及 AUC 分别为 93.14%、81.37%、87.25% 及 0.953 [95% CI (0.923, 0.976)], 在测试集分别为 88.00%、80.00%、84.00% 及 0.922 [95% CI (0.829, 0.986)]。见图 3。

3 讨论

胶质瘤 H3 K27 变异是其预后较差的独立危险因素^[8], 亦为潜在免疫治疗靶点^[9]。既往须通过病理检查评估 H3 K27 状态, 具有侵入性且价格昂贵。影像组学是定量分析数字医学图像的重要方法, 可从医学影像中提取大量数量化特征, 用于建立模型以进行分类、预测和诊断^[10]。影像组学特征可帮助医师理解模型决策过程, 从而提高模型信任度^[11]。同时, 深度学习可从原始数据中学习特征, 无需手动设计而实现端到端的学习^[12], 但该过程具有黑盒性; 而神经网络视觉特征对于学习复杂信息具有一定潜力, 可提高模型性能^[13]。

本研究共筛选出 19 个影像组学特征, 其中来组有 6 及 13 个特征来自 T1CE 6 个、来自 T2-FLAIR 13 个, 且均包括“RootMeanSquared”“MeanAbsoluteDeviation”和“DifferenceEntropy”; “RootMeanSquared”和“MeanAbsoluteDeviation”表明模型可关注图像数据整体

表 2 基于 MRI 提取的 19 个影像组学特征

序列	滤波器	特征类型	特征名称
T1CE	wavelet-LHL	GLCM	DifferenceEntropy
T1CE	wavelet-HLH	firstorder	Range
T1CE	wavelet-HHH	firstorder	MeanAbsoluteDeviation
T1CE	wavelet-HHH	firstorder	RootMeanSquared
T1CE	wavelet-HHH	firstorder	Variance
T2-FLAIR	wavelet-LLH	GLCM	Contrast
T2-FLAIR	wavelet-LLH	GLCM	DifferenceAverage
T2-FLAIR	wavelet-LLH	GLCM	Id
T2-FLAIR	wavelet-LLH	GLCM	Idm
T2-FLAIR	wavelet-LLH	GLCM	Idmn
T2-FLAIR	wavelet-LLH	GLCM	Idn
T2-FLAIR	wavelet-LHH	firstorder	10Percentil
T2-FLAIR	wavelet-LHH	firstorder	90Percentile
T2-FLAIR	wavelet-LHH	firstorder	InterquartileRange
T2-FLAIR	wavelet-LHH	firstorder	RootMeanSquared
T2-FLAIR	wavelet-HLH	firstorder	10Percentile
T2-FLAIR	wavelet-HHH	firstorder	InterquartileRange
T2-FLAIR	wavelet-HHH	firstorder	MeanAbsoluteDeviation
T2-FLAIR	wavelet-HHH	firstorder	RobustMeanAbsoluteDeviation

变化和离散度, “DifferenceEntropy”常用于描述图像纹理复杂度。本研究采用 U-Net 网络^[14] 分割全瘤 ROI、提取神经网络视觉特征, 同时手动调整 ROI, 在保证勾画准确度的前提下减少时间成本、提升模型泛化能力。目前已有较多研究^[15-17] 证实了深度学习影像组学的价值。本研究结果表明, 深度学习联合影像组学可准确评估中线胶质瘤 H3 K27 状态。

2021 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中, H3-DMG 主要为儿童弥漫性高级别胶质瘤^[1]; 随着测序应用逐渐广泛和对 H3-DMG 了解的逐渐增加, 目前已有大量成人 H3-DMG 病例见于文献报道^[18-20]。本研究 H3-DMG 组患者年龄 8~66 岁、中位年龄 31.0 (21.0, 40.0) 岁, 其中 104 例为成年患者。

综上所述, 基于 MRI 的深度学习影像组学可有效评估中线胶质瘤 H3 K27 状态。然而本研究为单中心、回顾性分析, 且纳入的不伴 H3 K27 变异的胶质瘤均为 GBM, 有待后续进一步观察。

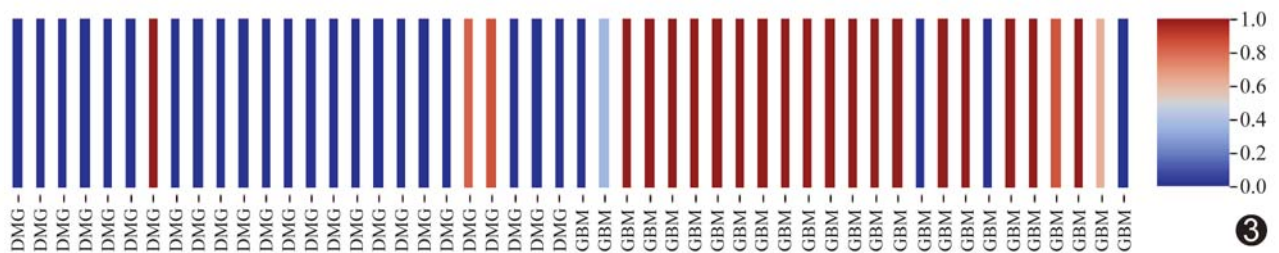


图 3 深度学习影像组学模型评估测试集中线胶质瘤 H3 K27 状态的安全评分示意图

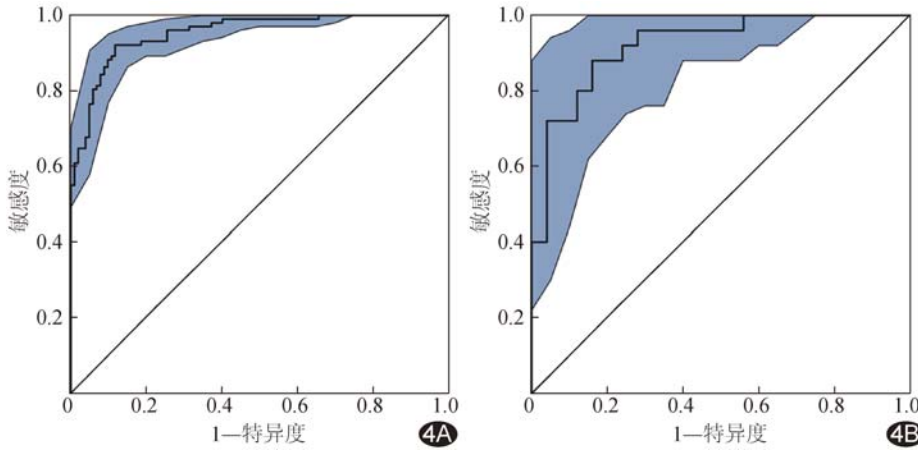


图 4 深度学习影像组学模型评估中线胶质瘤 H3 K27 状态的 ROC 曲线 A. 训练集; B. 测试集

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:涂佳琪图像处理、撰写文章;罗中翔数据分析;刘建鹏统计分析;陈昊晴图像分析;金博审阅文章;朱凤平指导;李郁欣经费支持;胡斌修改文章。

[参考文献]

[1] LOUIS D N, 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] REN Y, HUANG Z, ZHOU L, et al. Spatial transcriptomics reveals niche-specific enrichment and vulnerabilities of radial glial stem-like cells in malignant gliomas[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):1028.

[3] SARATSIS A M, KNOWLES T, PETROVIC A, et al. H3K27M mutant glioma: Disease definition and biological underpinnings[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 26(Suppl 2):S92-S100.

[4] RECHBERGER J S, POWER B T, POWER E A, et al. H3K27-altered diffuse midline glioma: A paradigm shifting opportunity in direct delivery of targeted therapeutics [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27(1):9-17.

[5] LYNES J, ACQUAYE A A, SUR H, et al. Variations in attitudes towards stereotactic biopsy of adult diffuse midline glioma patients: A survey of members of the AANS/CNS tumor section[J]. *J Neurooncol*, 2020, 149(1):161-170.

[6] CÈM, IRMICI G, FOSCHINI C, et al. Artificial intelligence in brain tumor imaging: A step toward personalized medicine [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(3):2673-2701.

[7] WANG F, WANG C L, YI Y Q, et al. Comparison and fusion prediction model for lung adenocarcinoma with micropapillary and solid pattern using clinicoradiographic, radiomics and deep learning features[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):9302.

[8] BIN-ALAMER O, JIMENEZ A E, AZAD T D, et al. H3K27M-altered diffuse midline gliomas among adult patients: A systematic

review of clinical features and survival analysis [J]. *World Neurosurg*, 2022, 165:e251-e264.

[9] GRASSL N, POSCHKE I, LINDNER K, et al. A H3K27M-targeted vaccine in adults with diffuse midline glioma [J]. *Nat Med*, 2023, 29(10):2586-2592.

[10] HUANG E P, O'CONNOR J P B, McSHANE L M, et al. Criteria for the translation of radiomics into clinically useful tests [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(2):69-82.

[11] BERA K, BRAMAN N, GUPTA A, et al. Predicting cancer outcomes with radiomics and artificial intelligence in radiology [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(2):132-146.

[12] XU D, DING S, ZHENG T, et al. Deep learning for predicting refractive error from multiple photorefractive images [J]. *Biomed Eng Online*, 2022, 21(1):55.

[13] GUO H, LIANG X, YU Y. Application of big data technology and visual neural network in emotional expression analysis of oil painting theme creation in public environment [J]. *J Environ Public Health*, 2022, 2022:7364473.

[14] RONNEBERGER O, FISCHER P, BROX T. U-Net: Convolutional networks for biomedical image segmentation// *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention 2015* [C]. Cham: Springer, 2015:234-241.

[15] LIN C Y, GUO S M, LIEN J J J, et al. Combined model integrating deep learning, radiomics, and clinical data to classify lung nodules at chest CT [J]. *Radiol Med*, 2024, 129(1):56-69.

[16] BEUQUE M P L, LOBBES M B I, van WIJK Y, et al. Combining deep learning and handcrafted radiomics for classification of suspicious lesions on contrast-enhanced mammograms [J]. *Radiology*, 2023, 307(5):e221843.

[17] 张洪博, 赵蕾, 马晓海. 深度学习及影像组学在肥厚型心肌病中的应用进展 [J]. *中国医学影像技术*, 2023, 39(6):920-923.

[18] GONG X, KUANG S, DENG D, et al. Differences in survival prognosticators between children and adults with H3K27M-mutant diffuse midline glioma [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(12):3863-3875.

[19] ZHENG L, GONG J, YU T, et al. Diffuse midline gliomas with histone H3 K27M mutation in adults and children: A retrospective series of 164 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2022, 46(6):863-871.

[20] LV K, CHEN H, CAO X, et al. Development and validation of a machine learning algorithm for predicting diffuse midline glioma, H3 K27-altered, H3 K27 wild-type high-grade glioma, and primary CNS lymphoma of the brain midline in adults [J]. *J Neurosurg*, 2022, 139(2):393-401.