

¹¹C-methionine PET/CT radiomics model for evaluating isocitrate dehydrogenase1 status of glioblastoma

PAN Yue^{1,2}, DANG Haodan², MENG Xiaolin^{1,2}, ZHANG Cong^{1,2}, LIN Yu¹,
WANG Ruimin², XU Baixuan^{2*}

(1. Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; 2. Department of Nuclear Medicine,
the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of ¹¹C-methionine (MET) PET/CT radiomics model for evaluating isocitrate dehydrogenase1 (IDH1) status of glioblastoma. **Methods** Data of 157 patients with glioblastoma who underwent ¹¹C-MET PET/CT examination, including 68 cases of IDH1 mutation and 89 cases of IDH1 wild-type were retrospectively analyzed. The patients were divided into training set ($n=125$) and validation set ($n=32$) at the ratio of 8:2. Based on PET/CT images, lesions ROI were delineated and radiomics features were extracted and screened to establish radiomics models with logistic regression (LR), support vector machine (SVM) and decision trees (DT), respectively. Meanwhile, the nomogram based on patients' age and radiomics features was drawn. The efficacy of radiomics models and clinical-radiomics nomogram for evaluating IDH1 status were comparatively observed. **Results** The area under the curve (AUC) of DT radiomics model for evaluating IDH1 status of glioblastoma in training set was 0.910, higher than that of LR (0.697) and SVM (0.698) models (both $P<0.05$). In validation set, the AUC of DT model for evaluating IDH1 status of glioblastoma was 0.805, which was higher than that of LR model (0.740) and clinical-radiomics nomogram (0.704) (both $P<0.05$). **Conclusion** ¹¹C-MET PET/CT radiomics model based on DT was helpful for evaluating IDH1 status of glioblastoma. **[Keywords]** glioblastoma; isocitrate dehydrogenase; positron-emission tomography and computed tomography; radiomics **DOI**:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.06.008

¹¹C-蛋氨酸 PET/CT 影像组学模型评估胶质母细胞瘤 异柠檬酸脱氢酶 1 状态

潘越^{1,2}, 党浩丹², 孟晓琳^{1,2}, 张聪^{1,2}, 林宇¹, 王瑞民², 徐白萱^{2*}

(1. 中国人民解放军医学院, 北京 100853; 2. 中国人民解放军总医院第一医学中心核医学科, 北京 100853)

[摘要] **目的** 观察¹¹C-蛋氨酸(MET)PET/CT影像组学模型评估胶质母细胞瘤异柠檬酸脱氢酶1(IDH1)状态的价值。**方法** 回顾性分析157例接受¹¹C-MET PET/CT检查的胶质母细胞瘤患者资料,包括68例IDH1突变及89例野生型;按8:2比例将其分为训练集($n=125$)与验证集($n=32$)。基于PET/CT图像勾画病灶ROI并提取、筛选影像组学特征,分别建立逻辑回归(LR)、支持向量机(SVM)及决策树(DT)影像组学模型;同时基于患者年龄及影像组学特征绘制列线图;对比观察影像组学模型及临床-影像组学列线图评估IDH1状态的效能。**结果** DT影像组学模型评估训练集胶质母细胞瘤IDH1状态的曲线下面积(AUC)为0.910,大于LR(0.697)及SVM(0.698)模型(P 均 <0.05)。验证集中,DT模型评估胶质母细胞瘤IDH1状态的AUC为0.805,大于LR模型(0.740)及临床-影像组学列线图(0.704)(P 均 <0.05)。**结论** 基于DT的¹¹C-MET PET/CT影像组学模型有助于评估胶质母细胞瘤IDH1状态。

[基金项目] 国家自然科学基金(82001859)。

[第一作者] 潘越(1997—),男,山西忻州人,在读硕士。研究方向:中枢神经系统PET诊断。E-mail: panyue19970211@163.com

[通信作者] 徐白萱,中国人民解放军总医院第一医学中心核医学科,100853。E-mail: xbx301@163.com

[收稿日期] 2024-02-05 **[修回日期]** 2024-03-16

[关键词] 胶质母细胞瘤; 异柠檬酸脱氢酶; 正电子发射断层显像和计算机断层摄影术; 影像组学

[中图分类号] R739.41; R817 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2024)06-0832-06

胶质母细胞瘤是最常见且恶性程度最高的中枢神经系统肿瘤之一^[1-2]。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)1 状态与患者预后密切相关, IDH1 突变优于野生型^[3-4]。作为新兴影像学技术, ¹¹C-蛋氨酸(methionine, MET)PET/CT 可有效评估脑肿瘤代谢活性, 为诊断胶质母细胞瘤及评估预后提供新视角^[5]; 然而仅据常规 PET/CT 参数标准摄取值(standard uptake value, SUV)等无法可靠鉴别 IDH1 突变与野生型胶质母细胞瘤。影像组学可从医学影像中提取大量高维度特征, 并通过分析肿瘤影像组学特征而揭示其微观结构和代谢信息, 从而预测其基因突变状态、治疗反应和患者预后^[6-8]。本研究观察¹¹C-MET PET/CT 影像组学评估胶质母细胞瘤 IDH1 状态的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2012 年 8 月—2023 年 3 月 157 例中国人民解放军总医院第一医学中心依次接受¹¹C-MET PET/CT 检查及手术治疗的胶质母细胞瘤患者, 男 96 例、女 61 例, 年龄 13~78 岁、平均(44.2±15.5)岁。其中, IDH1 突变 68 例, 男 42 例、女 26 例, 年龄 13~68 岁、平均(41.2±12.4)岁; 野生型 89 例, 男 54 例、女 35 例, 年龄 13~78 岁、平均(45.6±16.2)岁。按 8:2 比例将患者分为训练集($n=125$, 以 Siemens 扫描仪进行检查)及验证集($n=32$, 以联影扫描仪进行检查)。纳入标准: ①术后病理确诊胶质母细胞瘤; ②接受分子病理学检测确定 IDH1 状态; ③ PET/CT 图像质量佳; ④资料完整。排除标准: ①其他中枢神经系统疾病; ②既往颅脑手术史等。本研究获医院伦理委员会批准(S2023-660-01), 检查前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 检查前 20 min 经静脉注射¹¹C-MET 约 370 MBq。采用 Siemens Biography mCT PET/CT 扫描仪或联影 uEXPLORER total body PET/CT 扫描仪, ¹¹C-MET 由本中心自行生产, 放射化学纯度>99%。嘱患者仰卧、头先进, 扫描范围为颅底到颅顶; 参数: 低剂量 CT, 管电压 120 kV, 管电流 100 mA, 层厚 5 mm, 螺距 1.0; PET 采集, 每个床位 2.5 min, 4 个床位, 3 次迭代, 21 个子集, 高斯滤波器半高宽度 4.0 mm。设备自动完成 PET 图像衰减校正及重建与图像融合。

1.3 提取影像组学特征 采用联影 uAI Research Portal 软件对 PET/CT 图像进行标准化处理。由 2 名具有 5 年以上工作经验的核医学科医师共同分析图像; 将 1.0 cm³ 感兴趣体积(volume of interest, VOI)置于健侧额叶大脑皮层, 测量平均 SUV(mean SUV, SUV_{mean}); 将病变 VOI 阈值设置为健侧 SUV_{mean} 的 1.3 倍, 以 SUV 阈值分割工具半自动生成每层图像中的病变 ROI, 自动提取病变影像组学参数; 采用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归和 Spearman 相关分析筛选与 IDH1 状态显著相关的特征。

1.4 建立模型

1.4.1 逻辑回归(logistic regression, LR)模型 将筛选出的影像组学特征作为输入变量, 通过 LR 模型计算 IDH1 突变概率; 采用最大似然法估计 LR 模型系数, 以 logistic 转换将线性预测值映射到概率空间(0,1)内。

1.4.2 支持向量机(support vector machine, SVM)模型 以径向基函数(radial basis function, RBF)为 SVM 核函数, 主要纳入参数包括惩罚参数 C 和核参数 γ ; 采用网格搜索(Grid Search)方法及交叉验证于所选影像组学特征参数范围内寻找 C 与 γ 最佳组合参数。

1.4.3 决策树(decision trees, DT)模型 从根节点开始对最优影像组学特征进行分裂, 生成 2 个或多个子节点, 直到满足节点中的样本量小于最小分割样本数为止; 为防止过拟合, 删除对提高预测精度贡献不大的子树; 采用交叉验证确定最优剪枝程度。

1.5 统计学分析 采用 R 4.0.2 及 SPSS 26.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料, 组间行 t 检验; 以 χ^2 检验比较计数资料。绘制列线图及受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 采用 DeLong 检验比较曲线下面积(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 训练集与验证集患者临床资料及 PET/CT 参数差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1 及图 1。

2.2 影像组学模型 最终于 18 个影像组学特征中筛选出 7 个与 IDH1 状态显著相关的特征, 包括 original

_firstorder_InterquartileRange、original_firstorder_Minimum、original_firstorder_Kurtosis、original_firstorder_10Percentile、original_firstorder_Skewness、original_firstorder_Range 及 original_firstorder_90Percentile; 见图 2、3。

基于上述结果分别建立 LR、SVM 及 DT 影像组学模型。训练集中,DT 模型评估胶质母细胞瘤 IDH1 状态的 AUC 为 0.910, 大于 LR 及 SVM 模型(P 均 < 0.05); 验证集中,DT 模型的 AUC 为 0.805, 大于 LR 模型($P < 0.05$)。见图 4 及表 2。

表 1 训练集与验证集胶质母细胞瘤患者临床资料及 PET/CT 参数比较

集别	年龄(岁)	性别(例)		IDH1 状态(例)		SUV _{mean}
		男	女	突变	野生型	
训练集($n=125$)	45.5±14.2	77	48	54	71	2.24±0.57
验证集($n=32$)	40.1±14.7	19	13	14	18	3.11±0.37
t/χ^2 值	1.200	0.210		0.007		1.835
P 值	0.244	0.646		0.932		0.070

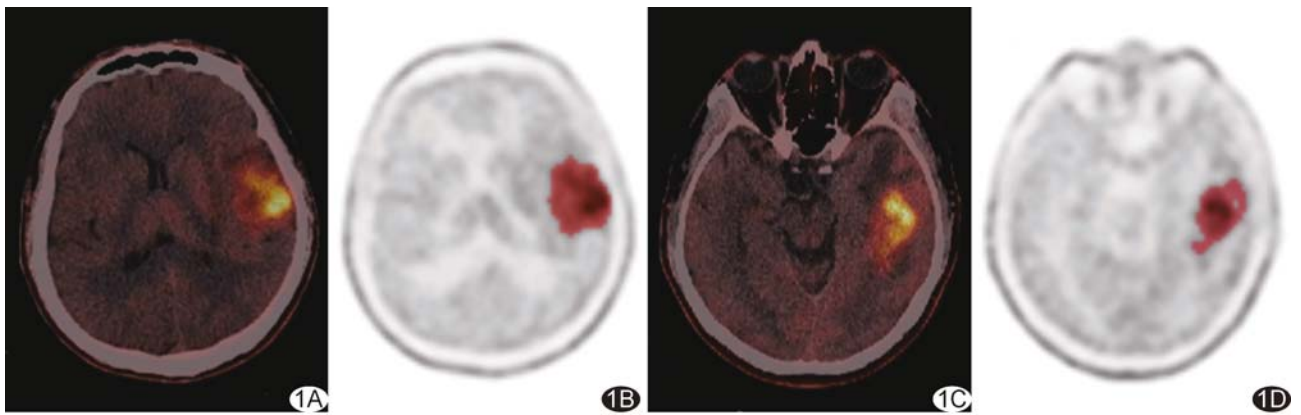


图 1 胶质母细胞瘤¹¹C-MET PET/CT 图 A、B. 胶质母细胞瘤 IDH1 突变 PET/CT 图(A)及勾画 ROI 图(B); C、D. 胶质母细胞瘤 IDH1 野生型 PET/CT 图(C)及勾画 ROI 图(D)

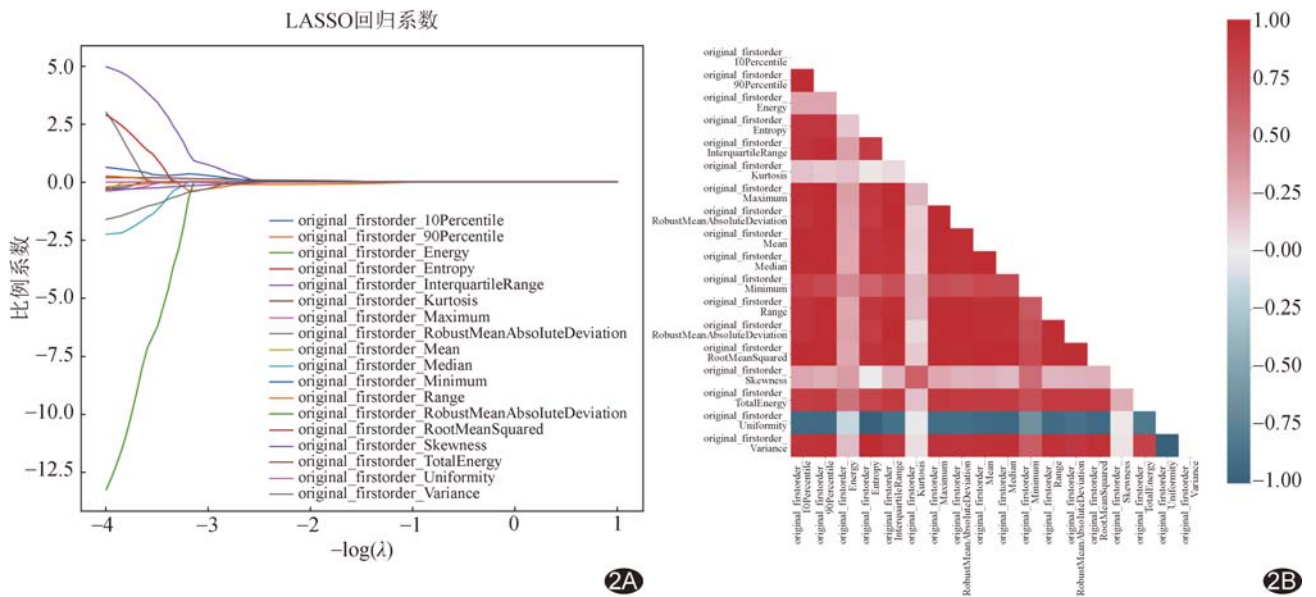


图 2 基于 LASSO 回归(A)和 Spearman 相关性分析(B)筛选得出的与胶质母细胞瘤 IDH1 状态显著相关的¹¹C-MET PET/CT 影像组学特征

2.3 临床-影像组学列线图 因 IDH 突变常见于 50 岁以下胶质瘤患者^[9], 本研究联合应用患者年龄与 PET 影像组学特征联合绘制列线图(图 5), 其评估验证集胶质母细胞瘤 IDH1 状态的 AUC 为 0.704, 小于 DT 影像组学模型($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨论

临床制定胶质母细胞瘤治疗方案时, 在很大程度上依赖于 IDH 及 MGMT 基因等分子诊断结果。MGMT 甲基化是重要的预后生物标志物, 与替莫唑胺化学治疗效果相关; 治疗后 MGMT 启动子甲基化减少可致患者获得性耐药。IDH 则是更为重要的胶质母细胞瘤预后生物学标志物, 在低组织学级别胶质瘤中, IDH 突变胶质瘤约占 70%~80%^[10], 多为 50 岁以下患者, 且治疗反应优于 IDH 野生型^[11]。准确识别 IDH 状态对制定胶质母细胞瘤的治疗方案和评估预后至关重要。

基于¹¹C-MET 的分子探针显像可根据肿瘤细胞摄取 MET 程度观察其氨基酸代谢活性^[12], 以评估肿瘤恶性程度、侵袭性及血管生成等生物学特性^[13]。IDH 突变胶质母细胞瘤通常摄取¹¹C-MET 较低, PET/CT 表现为低代谢活性区域。利用影像组学可提高识别胶质母细胞瘤 IDH 类型的准确性。本研究筛选出的 7 个与胶质母细胞瘤 IDH1 状态显著相关的¹¹C-MET PET/CT 影像组学特征中, original_firstorder_InterquartileRange 表示 SUV 的四分位数间距, original_firstorder_Minimum 表示最小 SUV, original_firstorder_Kurtosis 代表 SUV 峰值、original_firstorder

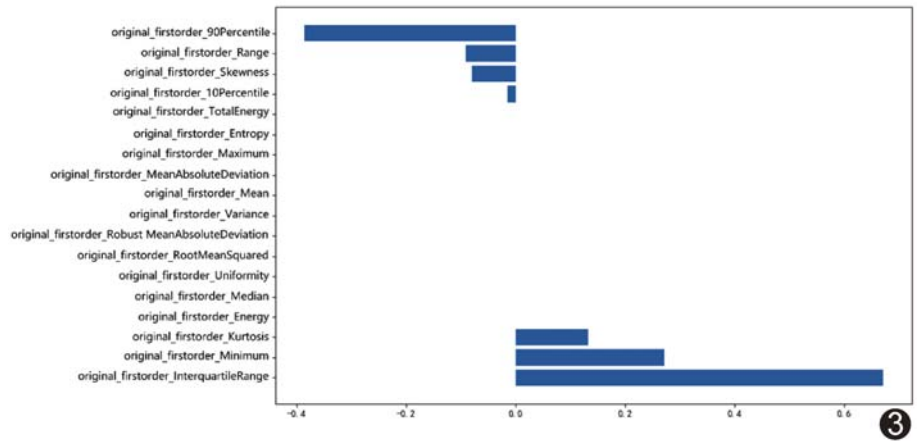


图 3 筛选影像组学特征权重图

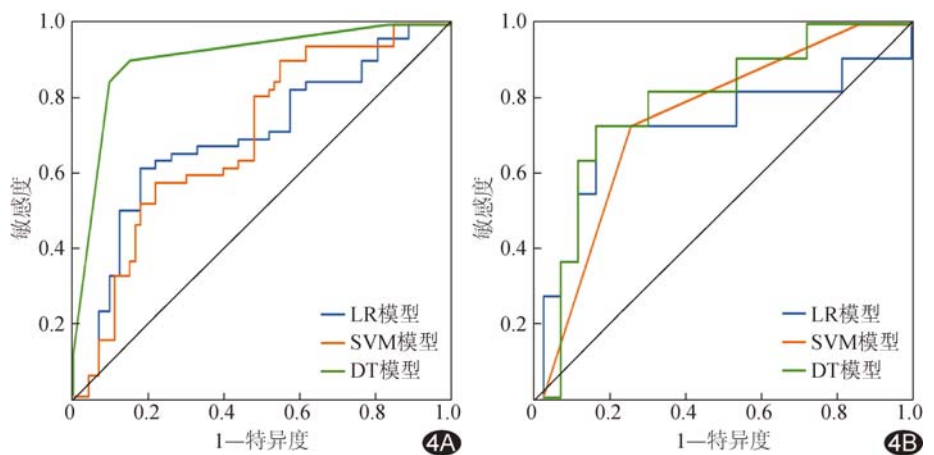


图 4 LR、SVM 及 DT 影像组学模型评估胶质母细胞瘤 IDH1 状态的 ROC 曲线 A. 训练集; B. 验证集

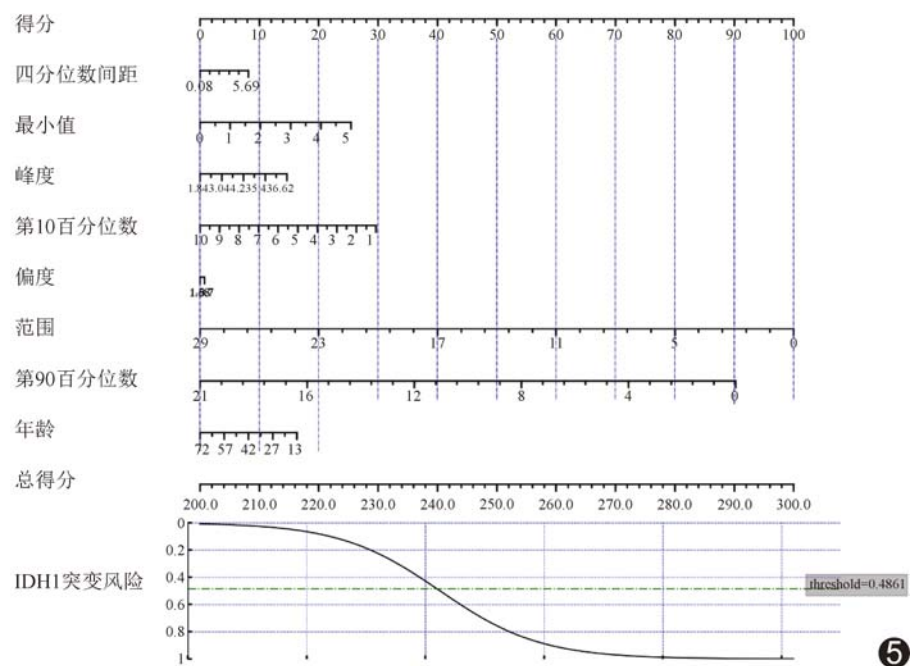


图 5 评估胶质母细胞瘤 IDH1 状态的临床-影像组学列线图

表 2 影像组学模型及临床-影像组学列线图评估胶质母细胞瘤 IDH1 状态的效能

模型		AUC(95%CI)	特异度	敏感度	阴性预测率	阳性预测率	截断值	约登指数	P 值
LR 模型	训练集	0.697(0.682,0.703)	81.69%	61.11%	73.42%	71.74%	0.492	0.428	0.032
	验证集	0.740(0.734,0.745)	83.33%	71.43%	78.95%	76.92%	0.496	0.548	0.023
SVM 模型	训练集	0.698(0.684,0.705)	77.46%	57.41%	70.51%	65.96%	0.387	0.349	0.031
	验证集	0.764(0.752,0.773)	77.78%	71.43%	77.78%	71.43%	0.844	0.492	0.021
DT 模型	训练集	0.910(0.892,0.922)	84.51%	90.74%	92.31%	81.67%	0.428	0.753	0.002
	验证集	0.805(0.798,0.812)	83.33%	71.43%	78.95%	76.92%	0.425	0.548	0.018
列线图	验证集	0.704(0.692,0.715)	72.22%	78.57%	81.25%	68.75%	0.486	0.508	0.026

_10Percentile 代表 SUV 的第 10 百分位数, original_firstorder_Skewness 反映 SUV 的不对称性, original_firstorder_Range 为最大与最小 SUV 之差, original_firstorder_90Percentile 表示 SUV 的第 90 百分位数, 可直观显示肿瘤内部不同程度代谢区域的分布情况及代谢差异。本研究结果进一步验证了¹¹C-MET 分子探针影像组学特征对评估胶质母细胞瘤 IDH1 状态的价值^[5,14]。

基于机器学习的影像组学模型在诊断肿瘤、分型及评估预后等方面已取得显著进展^[15]。其中, LR 模型具有简洁性和强大的解释性而被广泛应用, 适用于处理线性关系的数据^[16]; SVM 模型可构建最优化的决策边界, 擅长处理高维度数据和非线性问题^[17]; 而 DT 模型具有直观的树状结构和决策规则, 对复杂数据集的分类和回归问题具有良好的适应性^[18]。本研究分别采用 LR、SVM 及 DT 方法建立模型, 发现 DT 模型用于评估胶质母细胞瘤 IDH1 状态的效能最佳, 与既往文献^[19]报道的 SVM 及 LR 对处理影像组学数据更具优势有所不同, 可能原因在于本研究所用 DT 对数据前处理和特征选择的要求较低, 故能满足影像组学特征中的非线性关系和相互作用并保持模型直观性和可解释性; 但需注意 DT 模型可能存在过拟合风险, 特别是当样本量较小时, 故本研究进一步以交叉验证评估其泛化能力, 结果显示其在验证集中的 AUC 仍大于 LR 及 SVM 模型。

综上所述, 基于 DT 的¹¹C-MET PET/CT 影像组学模型有助于评估胶质母细胞瘤 IDH1 状态。本研究的主要局限性: ①为单中心回顾性分析, 可能存在选择偏倚; ②样本量较小, 特别是验证集, 可能难以充分评估模型的泛化能力; ③未对瘤周区域影像组学特征进行分析。

利益冲突: 全体作者声明无利益冲突。

作者贡献: 潘越撰写和修改文章; 党浩丹经费支持; 孟晓琳、张聪图像处理、数据分析; 林宇查阅文献;

王瑞民修改文章; 徐白莹指导、审阅文章。

[参考文献]

[1] SCHAFF L R, MELLINGHOFF I K. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: A review [J]. JAMA, 2023, 329(7):574-587.

[2] MCKINNON C, NANDHABALAN M, MURRAY S A, et al. Glioblastoma: Clinical presentation, diagnosis, and management [J]. BMJ, 2021, 374:n1560.

[3] TAN A C, ASHLEY D M, LÓPEZ G Y, et al. Management of glioblastoma: State of the art and future directions [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(4):299-312.

[4] van NOORDEN C J F, HIRA V V V, van DIJCK A J, et al. Energy metabolism in IDH1 wild-type and IDH1-mutated glioblastoma stem cells: A novel target for therapy? [J]. Cells, 2021, 10(3):705.

[5] DANG H, ZHANG J, WANG R, et al. Glioblastoma recurrence versus radiotherapy injury: combined model of diffusion kurtosis imaging and ¹¹C-MET Using PET/MRI may increase accuracy of differentiation [J]. Clin Nucl Med, 2022, 47(6):e428-e436.

[6] CHEN Q, ZHANG L, LIU S, et al. Radiomics in precision medicine for gastric cancer: Opportunities and challenges [J]. Eur Radiol, 2022, 32(9):5852-5868.

[7] 秦思源, 刘珂, 郎宁. 肿瘤影像组学成像方式及分割感兴趣区方法进展 [J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(9):1416-1419.

[8] LI Y, LIU Y, LIANG Y, et al. Radiomics can differentiate high-grade glioma from brain metastasis: A systematic review and meta-analysis [J]. Eur Radiol, 2022, 32(11):8039-8051.

[9] TAN A C, ASHLEY D M, LÓPEZ G Y, et al. Management of glioblastoma: State of the art and future directions [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(4):299-312.

[10] MEI X, CHEN Y S, ZHANG Q P, et al. Association between glioblastoma cell-derived vessels and poor prognosis of the patients [J]. Cancer Commun (Lond), 2020, 40(5):211-221.

[11] YU W, MA Y, HOU W, et al. Identification of immune-related lncRNA prognostic signature and molecular subtypes for glioblastoma [J]. Front Immunol, 2021, 12:706936.

[12] MARTENS C, DEBEIR O, DECAESTECKER C, et al. Voxelwise principal component analysis of dynamic [¹¹C] methionine PET data in glioma patients [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(10):2342.

- [13] BAPURAJ J R, PERNI K, GOMEZ-HASSAN D, et al. Imaging surveillance of gliomas: Role of basic and advanced imaging techniques[J]. Radiol Clin North Am, 2021, 59(3): 395-407.
- [14] ZHOU W, WEN J, HUANG Q, et al. Development and validation of clinical-radiomics analysis for preoperative prediction of IDH mutation status and WHO grade in diffuse gliomas: A consecutive L-[methyl-¹¹C] methionine cohort study with two PET scanners[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(5):1423-1435.
- [15] MAYERHOEFER M E, MATERKA A, LANGS G, et al. Introduction to radiomics[J]. J Nucl Med, 2020, 61(4): 488-495.
- [16] JIN S, QIN D, LIANG B S, et al. Machine learning predicts cancer-associated deep vein thrombosis using clinically available variables[J]. Int J Med Inform, 2022, 161:104733.
- [17] VALKENBORG D, ROUSSEAU A J, GEUBBELMANS M, et al. Support vector machines[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2023, 164(5):754-757.
- [18] KOUROU K, EXARCHOS T P, EXARCHOS K P, et al. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2015, 13:8-17.
- [19] AVANZO M, WEI L, STANCANELLO J, et al. Machine and deep learning methods for radiomics[J]. Med Phys, 2020, 47(5):e185-e202.

2023 版中国科技期刊引证报告相关数据 ——《中国医学影像技术》

由中国科学技术信息研究所主持的“2023 中国科技论文统计结果发布会”于 2023 年 9 月举行。《中国医学影像技术》杂志在《2023 版中国科技期刊引证报告(核心版)》的相关数据为:

- 1 文献来源量:366 篇;
- 2 基金论文比:0.42;
- 3 核心总被引频次:3051;
- 4 核心影响因子:1.145;
- 5 学科扩散指标:16.54;
- 6 学科影响指标:0.96;
- 7 综合评价总分:58.3。