❖中枢神经影像学

MRI-based temporal intratumoral heterogeneity features for predicting chemoradiotherapy response of high-grade glioma and patients' overall survival

ZHAI Xiaoyang[1,3], *GU Yibing*[2], *GAO Yu*[1], *QIAN Weijun*[2], *LI Li*[2], *HAN Dongming*[3*]

(1. *Department of Magnetic Resonance, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou* 450001, *China*; 2. *Department of Radiology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng* 475000, *China*; 3. *Department of Magnetic Resonance, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang* 453100, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To observe the value of MRI-based temporal intratumoral heterogeneity (ITH) features for predicting chemoradiotherapy response of high-grade glioma (HGG) and patients' overall survival (OS). **Methods** Totally 72 HGG patients who underwent concurrent chemoradiotherapy after subtotal resection were retrospectively enrolled and divided into effective group ($n=40$) and ineffective group ($n=32$) according to chemoradiotherapy response of HGG. Based on clinical data being statistically different between groups, a clinical model for predicting chemoradiotherapy response of HGG was constructed. Then the tumors were segmented using a nnUnet model. Tumors' ITH region were generated based on K-means clustering algorithm, and ITH features of HGG before (T1) and after (T2) treatment were extracted and screened to construct T1 model, T2 model and temporal model (T1+T2 model), respectively. A combined model was constructed based on temporal model and clinical model, and the efficacy of the above models were evaluated with the area under the curve (AUC) of receiver operating characteristic (ROC) curve. Univariate and multivariate Cox regression analyses were used to screen the characteristics able to be used to predict OS of patients with HGG, and their efficacy were evaluated with time-independent ROC (tROC). **Results** Clinical model was constructed based on isocitrate dehydrogenase (IDH) with 1p/19q status and methylation status of O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter, T1 model and T2 model was constructed based on characteristics of T1 ITH gldm_LowGrayLevelEmphasis and T2 ITH feature ngtdm_Strength, respectively, while the temporal model was constructed based on T1 and T2 ITH features. AUC of the above models for predicting chemoradiotherapy response of HGG ranged from 0.687 to 0.758, all lower than that of combined model (0.853). T2 ITH feature glszm_SizeZoneNonUniformity and chemoradiotherapy response of HGG were both optimal features for predicting HGG patients' OS after chemoradiotherapy, and AUC of their combination for predicting OS of HGG patients 12, 24 and 36 months after chemoradiotherapy was 0.724, 0.704 and 0.802, respectively. **Conclusion** MRI-based temporal ITH features of HGG could be sued to effectively predict tumor chemoradiotherapy response and patients' OS.

[**Keywords**] glioma; tumor microenvironment; chemoradiotherapy; magnetic resonance imaging; overall survival

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2025.12.009

[基金项目] 河南省科技攻关计划(LHGJ20230528)。

[第一作者] 翟晓阳(1997—),男,河南周口人,硕士,技师。研究方向:MR 新技术在神经系统疾病的应用。E-mail: zxybuddha@163.com

[通信作者] 韩东明,新乡医学院第一附属医院磁共振科,453100。E-mail: 625492590@qq.com

[收稿日期] 2025-05-23 [修回日期] 2025-10-12

基于 MRI 时序性肿瘤内异质性特征预测高级别胶质瘤放化疗反应及患者总生存期

翟晓阳[1,3],谷一冰[2],高 宇[1],钱伟军[2],李 立[2],韩东明[3*]

(1. 河南中医药大学第一附属医院磁共振科,河南 郑州 450001;2. 开封市中心医院影像科,河南 开封 475000;3. 新乡医学院第一附属医院磁共振科,河南 新乡 453100)

[摘 要] **目的** 观察基于 MRI 时序性肿瘤内异质性(ITH)特征预测高级别胶质瘤(HGG)放化疗反应及患者总生存期(OS)的价值。**方法** 回顾性纳入 72 例于肿瘤次全切除术后接受同步放化疗的 HGG 患者,根据其治疗反应分为有效组(n=40)与无效组(n=32)。基于组间差异有统计学意义的临床资料构建预测 HGG 放化疗反应的临床模型;采用 nnUnet 模型分割肿瘤,以 K-means 聚类算法生成 ITH 区域,提取并筛选治疗前(T1)、后(T2)ITH 特征,据以构建 T1 模型、T2 模型及时序性模型(即 T1+T2 模型);结合时序性模型与临床模型构建联合模型,以受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积(AUC)评估模型效能。采用单及多因素 Cox 回归分析筛选可用于预测 HGG 患者 OS 特征,并以时间依赖型 ROC(tROC)曲线评估其效能。**结果** 基于异柠檬酸脱氢酶(IDH)伴 1p/19q 状态及 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)启动子甲基化状态构建临床模型,基于 T1 ITH 特征 gldm_LowGrayLevelEmphasis 构建 T1 模型,基于 T2 ITH 特征 ngtdm_Strength 构建 T2 模型,基于 T1、T2 ITH 特征构建时序性模型;上述模型预测 HGG 放化疗反应的 AUC 为 0.687~0.758,均低于联合模型(AUC=0.853)。T2 ITH 特征 glszm_SizeZoneNonUniformity 和治疗反应均为预测 HGG 患者放化疗后 OS 的最优特征,其联合预测放化疗后 HGG 患者 12、24 及 36 个月 OS 的 AUC 分别为 0.724、0.704 及 0.802。**结论** 基于 MRI 时序性 ITH 特征可有效预测 HGG 放化疗反应及患者 OS。

[关键词] 胶质瘤;肿瘤微环境;放化疗;磁共振成像;总生存期

[中图分类号] R739.41;R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2025)12-1980-05

WHO 分级将胶质瘤分为 4 级,其中的 3~4 级为高级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG),占原发性恶性脑肿瘤的 78%[1-2];3 级胶质瘤患者中位总生存期(overall survival, OS)约 3 年,而 4 级胶质瘤不足 15 个月[3]。当前治疗胶质瘤的标准方案为最大范围手术切除+术后 30 天内同步放化疗[4],但并非全部患者均能获益于术后同步放化疗;精准预测肿瘤对放化疗的反应对于个体化治疗至关重要。肿瘤细胞亚群在基因组学、免疫学及生理学等层面均有显著异质性,使肿瘤对靶向和免疫治疗的反应存在差异[5]。传统影像组学虽可评估肿瘤异质性,但忽略了区域表型变异等重要信息[6]。基于体素聚类分析可划分 MRI 中肿瘤生物学特性一致的区域,且与病理所示肿瘤内异质性(intratumoral heterogeneity, ITH)呈高度相关[7],已成功用于预测胶质瘤术后放疗反应及患者生存期[8];但现有研究多忽略了肿瘤在治疗过程中的动态演变。本研究观察基于 MRI 时序性 ITH 特征预测 HGG 放化疗反应及患者 OS 的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2018 年 1 月—2022 年 4 月新乡医学院第一附属医院 72 例 HGG,男 44 例、女 28 例,年龄 25~78 岁、平均(55.6±12.2)岁。纳入标准:年龄≥18 岁;接受肿瘤次全切除术并经病理确诊 HGG;于术后 6 周内接受同步放化疗(放疗 30 次总剂量 54~60 Gy,单次剂量 1.8~2.0 Gy;化疗采用 6 疗程以上替莫唑胺,每日 75 mg/m^2 体表面积);临床及影像学资料完整。排除合并其他恶性肿瘤,或图像质量未达标者。根据神经肿瘤反应评价(the response assessment in neuro-oncology, RANO)标准[9]评价 HGG 放化疗反应,将完全缓解和部分缓解病例归为有效组(n=40),将疾病稳定和疾病进展者纳入无效组(n=32)。本研究获医院伦理委员会批准(EC-023-073),数据均经匿名化处理并豁免知情同意。

1.2 仪器与方法 采用 GE HDxt 3.0T MR 仪、8 通道头部线圈,分别于放化疗开始前 7 天内(T1)及结束后 7 天内(T2)于经外周静脉团注钆特酸葡胺 0.1 mmol/kg 体质量后采集增强 T1WI,TR 1 750 ms,TE 6.5 ms,层厚 5 mm,层间距 1 mm,FOV 240 mm×240 mm,矩阵 256×256,NEX 1;对图像进行预处理,包括 N4 偏置场校正及 Z-score 强度归一化。

1.3 分割 ROI 及生成 ITH 采用 nnUNet 模型(v2.4.1)[10]自动分割 T1 肿瘤实质区域和 T2 肿瘤强化区域:将图像转为 NIFTI 格式,采用 3D 全分辨率 UNet 模型及 Adam 优化器(设初始学习率 3×10^{-4},权重衰减 1×10^{-5}),损失函数为 Dice+交叉熵+Focal

Loss，以随机弹性形变、高斯噪声和分辨率退化进行数据增强；以 5 折交叉验证训练模型，经连通域分析保留最大病灶区域。所获模型分割由本院另外 73 例 HGG 构成的独立测试集病灶的戴斯相似系数（Dice similarity coefficient，DSC）为 0.87，并由 2 名具有 3 年以上影像诊断经验的医师加以校正。采用融合局部与全局影像组学信息的综合量化策略，先以 PyRadiomics 基于肿瘤及其周边区域各像素点于 T1 和 T2 时点图像中各提取 107 个影像组学特征，以获取局部异质性信息[11]，再以 K-means 聚类算法对特征进行聚类而生成 ITH；利用 Calinski-Harabasz 评分和轮廓系数确定最佳聚类数目，最终筛选出 3 个 T1 ITH 亚区（T1 habitat 1～3）和 2 个 T2 ITH 亚区（T2 habitat 1～2）作为最具生物学意义的异质分区，见图 1。

1.4　处理特征及构建模型　采用最小绝对收缩和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator，LASSO）和多因素 logistic 回归筛选最优特征，基于逻辑回归（logistical regression，LR）算法及 5 折交叉验证构建模型，包括 T1 模型（仅包含 T1 ITH 特征）、T2 模型（仅包含 T2 ITH 特征）及时序性模型（T1 ITH 特征＋T2 ITH 特征）。基于组间差异有统计学意义的临床资料构建临床模型，结合时序性模型构建联合模型。

1.5　统计学分析　采用 R 4.2.1 和 Python 3.9.7 统计分析软件。以 $\bar{x}\pm s$ 表示正态分布计量资料，行独立样本 t 检验；以中位数（上下四分位数）表示偏态分布计量资料，行 Mann-Whitney U 检验。采用 χ^2 检验比较计数资料。利用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线及曲线下面积（area under the curve，AUC）评估各模型预测 HGG 放化疗反应的效能，并行 DeLong 检验。以病理确诊日至全因死亡时间或末次随访时间（截至 2024 年 4 月）之间的时间间隔为 OS，采用 Cox 回归分析筛选可用于预测 OS 的特征，并以时间依赖型 ROC（time-independent ROC，tROC）曲线评估其效能。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　预测 HGG 放化疗反应　组间 IDH 伴 1p/19q 状态、O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶（O6-methylguanine-DNA methyltranferase，MGMT）启动子甲基化状态及生存状态差异均有统计学意义（P 均<0.05，表 1）；IDH 伴 1p/19q 状态及 MGMT 启动子甲基

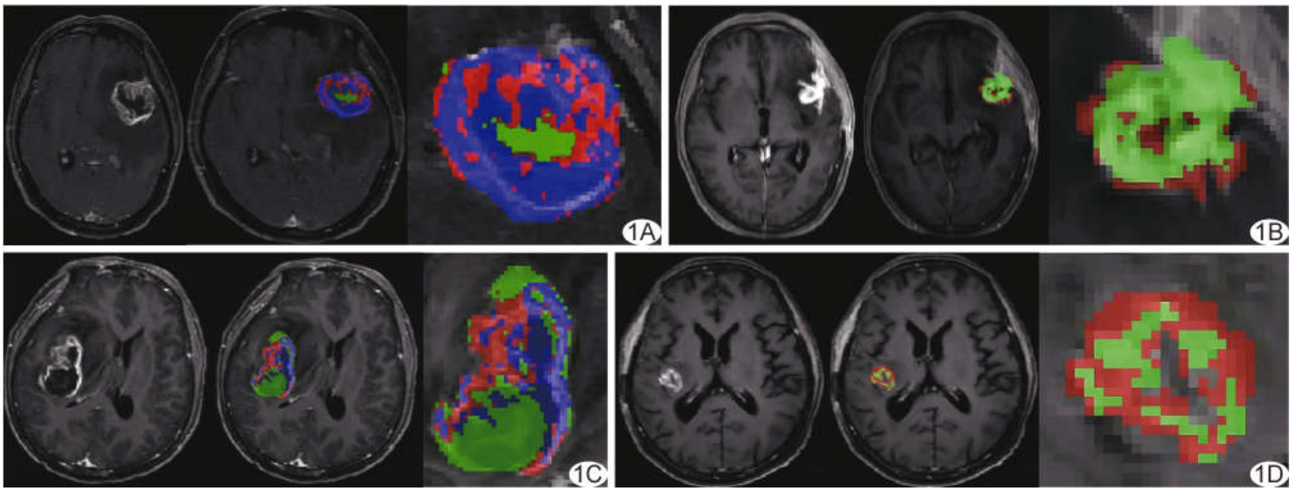

图 1　生成 ITH 示意图　A、B. 有效组患者，女，46 岁，T1 habitat 1～3（A）及 T2 habitat 1～2（B）；C、D. 无效组患者，男，57 岁，T1 habitat 1～3（C）及 T2 habitat 1～2（D）

表 1　72 例 HGG 患者临床资料

组别	性别（例）		年龄（岁）	IDH 伴 1p/19q 状态（例）			HGG WHO 级别（例）		MGMT 启动子甲基化状态（例）		随访时间（月）	随访生存情况（例）	
	男	女		IDH 野生型	IDH 突变伴 1p/19q 共缺失	IDH 突变不伴 1p/19q 共缺失	Ⅲ	Ⅳ	非甲基化	甲基化		死亡	存活
有效组（n=40）	24	16	56.0(53.0,62.0)	16	12	12	15	25	15	25	18.7(8.8,33.5)	6	34
无效组（n=32）	20	12	57.0(50.0,62.0)	22	7	3	11	21	21	11	17.6(7.1,23.4)	19	13
Z/χ^2 值	<0.001		−0.170	6.859			0.001		4.556		1.281	13.549	
P 值	1.000		0.869	0.032			0.978		0.033		0.202	<0.001	

注：IDH：异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase）

化状态均为 HGG 放化疗反应的独立预测因素（*OR*＝0.448、0.301，*P* 均＜0.05），据此构建的临床模型预测 HGG 放化疗反应的敏感度、特异度、准确率及 AUC 分别为 90.60％、50.00％、68.10％及 0.758。

T1 ITH 特征 gldm_LowGrayLevelEmphasis 和 T2 ITH 特征 ngtdm_Strength 均为预测 HGG 放化疗反应的最优特征。T1 模型预测 HGG 放化疗反应的敏感度、特异度、准确率及 AUC 分别为 59.40％、85.00％、73.60％及 0.687，T2 模型分别为 62.50％、75.00％、69.40％ 和 0.743，时序性模型分别为 78.10％、70.00％、73.60％及 0.793。联合模型预测 HGG 放化疗反应的敏感度、特异度、准确率及 AUC 分别为 87.50％、75.00％、80.60％及 0.853，预测效能高于其他模型（*P* 均＜0.01）。见图 2。

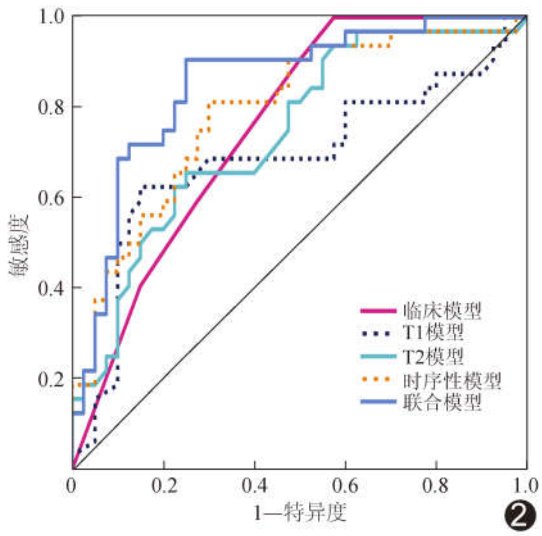

图 2　预测 HGG 放化疗反应的 ROC 曲线

2.2　预测 HGG 患者放化疗后 OS　单及多因素 Cox 回归分析显示，T2 ITH 特征 glszm_SizeZoneNonUniformity 及治疗反应均为 HGG 放化疗后 OS 的独立预测因素（*P*＜均 0.05），见表 2；tROC 曲线显示，基于上述变量预测 HGG 放化疗后 12、24 及 36 个月患者 OS 的 AUC 分别为 0.724、0.704 及 0.802，见图 3。

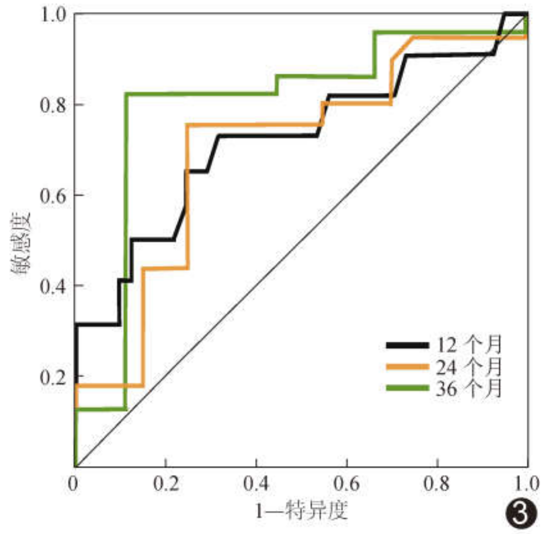

图 3　预测 HGG 放化疗后患者 OS 的 tROC 曲线

3　讨论

近年利用 habitat 特征对胶质瘤进行无创诊断、评估预后或预测疗效，取得一定成果。YANG 等[8]基于增强 T1WI 和 T2-液体衰减反转恢复序列图像分析胶质母细胞瘤水肿带空间异质性并识别其高风险 habitat 区域，据此预测患者生存的 C-index 为 0.770。KIM 等[12]基于 K-means 聚类算法于胶质瘤表观弥散系数（apparent diffusion coefficient，ADC）图和脑血容量（cerebral blood volume，CBV）图中选出 3 个 habitat 区域，其评估肿瘤进展与治疗相关改变的 AUC 为 0.89。但现有研究多局限于单时相图像分析，未能充分利用疾病不同阶段的生物学信息。

IDH 伴 1p/19q 状态和 MGMT 启动子甲基化状态可在一定程度上反映 HGG 对放化疗的敏感性。本研究基于放化疗前、后 MRI 所示 ITH 特征及 IDH 伴 1p/19q 状态和 MGMT 启动子甲基化状态构建的联合模型能有效预测 HGG 放化疗反应，其 AUC 显著高于临床模型、T1 模型、T2 模型及时序性模型。

表 2　预测 HGG 放化疗后患者 OS 的单因素和多因素 Cox 回归分析

变量	单因素 Cox 回归分析		多因素 Cox 回归分析	
	HR 值（95％*CI*）	*P* 值	*HR* 值（95％*CI*）	*P* 值
性别	0.746（0.340，1.640）	0.466	—	—
年龄	1.010（0.970，1.050）	0.631	—	—
IDH 伴 1p/19q 状态	1.050（0.660，1.690）	0.823	—	—
HGG WHO 级别	1.820（0.680，4.860）	0.235	—	—
MGMT 启动子甲基化状态	0.671（0.300，1.490）	0.326	—	—
治疗反应	1.730（1.050，2.850）	0.030	4.470（1.560，12.800）	0.005
T1 ITH 特征 gldm_LowGrayLevelEmphasis	1.800（1.260，2.570）	0.001	1.540（1.080，2.200）	0.017
T2 ITH 特征 glszm_SizeZoneNonUniformity	1.350（1.090，1.660）	0.005	1.140（0.880，1.470）	0.325

HGG 空间异质性的体现不仅在于细胞和分子层面，还可见于基因组、表观遗传和代谢等方面[13]。本研究发现，与治疗反应相关的影像组学特征源自位于瘤

内及边缘弱强化区的 habitat 2 区域,可能提示肿瘤微环境存在缺氧或缺血,而处于缺氧应激状态的肿瘤干细胞能介导非血管依赖性生长,并使肿瘤细胞逐渐演变为克隆生长[14],导致治疗后该区域 ngtdm_Strength 权重显著升高;这在一定程度上反映了残留肿瘤细胞具有高代谢活性(如血管过度生成或细胞增殖),故可推测放化疗无效的肿瘤周边可能存在肿瘤干细胞。既往研究[15-16]揭示了胶质母细胞瘤坏死边缘和肿瘤周围区域组织中干细胞显著富集的特征,而肿瘤干细胞的异质性使其能在标准治疗下"逃逸"并通过与肿瘤微环境的相互作用促使肿瘤复发和治疗抵抗[16],间接支持本研究观点。

HGG 细胞异质性和肿瘤微环境复杂性共同导致术后同步放化疗失败和肿瘤复发[17]。既往研究[18]指出,复发性胶质瘤中乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)蛋白表达和分布表现出显著异质性可能系辅助化放疗所致,不仅影响肿瘤生长和扩散,且与治疗抵抗密切相关。本研究多因素 Cox 分析结果显示,T2 ITH 特征 glszm_SizeZoneNonUniformity 及治疗反应均为 HGG 放化疗后患者 OS 的独立预测因素,提示放化疗无效肿瘤细胞异质性和组织结构紊乱更为显著;而量化 HGG 结构异质性有助于及时识别高复发风险 HGG,为制定个体化治疗策略提供依据。

综上,MRI 时序性 ITH 特征能有效预测 HGG 放化疗反应及患者 OS。本研究的主要局限性在于为单中心、回顾性分析,样本量较小,且缺乏外部验证;后续将通过扩大样本量、开展多中心协作加以完善。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:翟晓阳研究实施、图像分析、撰写和修改文章;谷一冰图像和数据分析;高宇图像分析;钱伟军、李立和韩东明指导。

[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] MILLER K D, OSTROM Q T, KRUCHKO C, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(5):381-406.

[3] BLEEKER F E, MOLENAAR R J, LEENSTRA S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma[J]. J Neurooncol, 2012,108(1):11-27.

[4] XU S, TANG L, LI X, et al. Immunotherapy for glioma: Current management and future application[J]. Cancer Lett, 2020,476:1-12.

[5] DEXTRAZE K, SAHA A, KIM D, et al. Spatial habitats from multiparametric MR imaging are associated with signaling pathway activities and survival in glioblastoma[J]. Oncotarget, 2017,8(68):112992-113001.

[6] GATENBY R A, GROVE O, GILLIES R J. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology[J]. Radiology, 2013,269(1):8-15.

[7] PARK J E, KIM H S, KIM N, et al. Spatiotemporal heterogeneity in multiparametric physiologic MRI is associated with patient outcomes in IDH-wildtype glioblastoma[J]. Clin Cancer Res, 2021,27(1):237-245.

[8] YANG Y, HAN Y, ZHAO S, et al. Spatial heterogeneity of edema region uncovers survival-relevant habitat of glioblastoma[J]. Eur J Radiol, 2022,154:110423.

[9] WEN P Y, 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.

[10] ISENSEE F, JAEGER P F, KOHL S A A, et al. nnU-Net: A self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation[J]. Nat Methods, 2021,18(2):203-211.

[11] van GRIETHUYSEN J J M, FEDOROV A, PARMAR C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype[J]. Cancer Res, 2017,77(21):e104-e107.

[12] KIM M, PARK J E, KIM H S, et al. Spatiotemporal habitats from multiparametric physiologic MRI distinguish tumor progression from treatment-related change in post-treatment glioblastoma[J]. Eur Radiol, 2021,31(8):6374-6383.

[13] VARTANIAN A, SINGH S K, AGNIHOTRI S, et al. GBM's multifaceted landscape: Highlighting regional and microenvironmental heterogeneity[J]. Neuro Oncol, 2014,16(9):1167-1175.

[14] SAKARIASSEN P Ø, PRESTEGARDEN L, WANG J, et al. Angiogenesis-independent tumor growth mediated by stem-like cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006,103(44):16466-16471.

[15] LV X, WANG B, LIU K, et al. Decoding heterogeneous and coordinated tissue architecture in glioblastoma using spatial transcriptomics[J]. iScience, 2024,27(6):110064.

[16] JOHNSON A L, LATERRA J, LOPEZ-BERTONI H. Exploring glioblastoma stem cell heterogeneity: Immune microenvironment modulation and therapeutic opportunities[J]. Front Oncol, 2022,12:995498.

[17] SEGERMAN A, NIKLASSON M, HAGLUND C, et al. Clonal variation in drug and radiation response among glioma-initiating cells is linked to proneural-mesenchymal transition[J]. Cell Rep, 2016,17(11):2994-3009.

[18] SUHOVSKIH A V, KAZANSKAYA G M, VOLKOV A M, et al. Chemoradiotherapy increases intratumor heterogeneity of HPSE expression in the relapsed glioblastoma tumors[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(4):1301.