

论 著

基于MRI的深度学习对胶质瘤分类的可行性研究

杨 甄¹ 邓李轶¹ 张 桐²
王 雷² 刘 勇^{1,2,*}

1.徐州医科大学第一临床医学院
(江苏 徐州 221000)

2.徐州医科大学附属医院神经外科
(江苏 徐州 221000)

【摘要】目的 评估基于磁共振成像(MRI)的深度学习在对胶质瘤亚型进行分类中的价值。**方法** 回顾性的纳入747名来自公共数据库的成年胶质瘤患者为研究对象,根据病理结果将患者分为三类:IDH野生型(IDHwt)、IDH突变型伴1p/19q共缺失(IDHmut-intact)和IDH突变型伴1p/19q非共缺失(IDHmut-codel)。将目标患者的MRI按8:1:1随机分为训练集、验证集和测试集用于训练卷积神经网络的训练和测试。使用python语言在jupyter notebook工具中计算并生成受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评价分类效果。**结果** IDHwt、IDHmut-intact和IDHmut-codel在测试集中的AUC分别为0.994、0.993和0.994。**结论** 该模型在对胶质瘤的亚型进行分类中具有实用价值。

【关键词】 胶质瘤; IDH; 1p/19q; 磁共振成像; 深度学习

【中图分类号】 R739.41; R445.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.10.004

Feasibility of MRI Based Deep Learning for Glioma Classification

YANG Zhen¹, DENG Li-yi¹, ZHANG Tong², WANG Lei², LIU Yong^{1,2,*}.

1.First School of Clinical Medicine, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

2.Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To assess the value of magnetic resonance imaging (MRI)-based deep learning in classifying glioma subtypes. **Methods** 747 adult glioma patients from public databases were retrospectively included in the study, and patients were classified into three categories based on pathological findings: IDH wild type (IDHwt), IDH mutant with 1p/19q co-deletion (IDHmut-intact) and IDH mutant with 1p/19q non-co-deletion (IDHmut-codel). The MRI of the target patients were randomly divided into a training set, a validation set and a test set according to 8:1:1 for training and testing of the convolutional neural network. The receiver operating characteristic curve (ROC) and area under the curve (AUC) were calculated and generated in the jupyter notebook tool using python language to evaluate the classification effect. **Results** The AUCs for IDHwt, IDHmut-intact and IDHmut-codel in the test set were 0.994, 0.993 and 0.994, respectively. **Conclusion** The model has utility in classifying subtypes of gliomas.

Keywords: Glioma; IDH; 1p/19q; Magnetic Resonance Imaging; Deep Learning

胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤。随着学者对胶质瘤主题研究的深入,关于胶质瘤的分类与定义也在不断更新和细化。2016年,WHO首次提出IDH(Isocitrate dehydrogenase, IDH)与1p/19q共缺失状态在胶质瘤诊断分类中的重要性^[1]; 2021年,WHO在新版中枢神经系统肿瘤分类标准中,进一步明确了IDH与1p/19q共缺失状态在胶质瘤诊断分类中的作用^[2]。目前胶质瘤的总体治疗原则是在保证安全的情况下对肿瘤进行最大范围的手术切除,术后进行个体化的放疗和(或)化疗。然而胶质瘤患者生存期的预测、病情的发展、个体化治疗方案的制定都与胶质瘤的类型有着密切的关系^[3-6]。术前了解胶质瘤的类型有助于临床医师在疾病诊断初始即制定精准的个体化治疗方案。目前,术前评估胶质瘤类型主要依靠活检后的组织病理学,然而术前活检可能会受到某些限制,例如肿瘤组织无法获取、获取的部分肿瘤组织不能代表整个肿瘤,肿瘤的异质性等。因此,迫切需要一种新的方法预测胶质瘤的类型。

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是诊断胶质瘤的有效方法^[7-8],有经验的临床医生可以通过肿瘤的位置、瘤周的水肿及肿瘤内部的钙化及坏死等特征来初步判断肿瘤的类型^[9-10],然而由于缺乏标准的、可量化的参数,利用这些信息来预测具有一定的局限性。同时有关磁共振成像中某些微观特征不可被肉眼识别。近年来,随着计算机软件与硬件的快速发展,深度学习也在不断地取得突破,自动特征提取从效率和性能上都带来了极大的提升,同时在医学领域也取得了不错的成果,利用深度学习可以从MRI自动提取特征^[11],帮助临床医生做出辅助决策。

分类任务是深度学习中计算机视觉重要的研究方向,而在临床中,疾病准确有效的分类一直是困扰临床医生的一个很大的问题,随着深度学习的不断发展,深度学习越来越多的被用在了有关疾病分类的研究中,chen等人利用深度学习有效地将有无发生MGMT启动子甲基化的胶质瘤进行分类^[12]。目前胶质瘤术前快速方便的精准分类一直是一个临床难题,且基于深度学习预测胶质瘤的分型研究尚少,所以本研究旨在探讨基于MRI的深度学习预测成人弥漫性胶质瘤类型的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共包含4个数据集,数据集1(78例患者)来自癌症图像档案(The Cancer Imaging Archive, TCIA)中的TCGA-LGG^[13],数据集2(98例患者)来自TCIA中的TCGA-GBM^[14],数据集3(382例患者)来自TCIA中的UCSF-PDGM^[15],数据集4(221例患者)来自于艾莫拉斯胶质瘤数据集(The Erasmus Glioma Database)^[16]。

所有数据均符合以下纳入标准:经病理证实为原发性胶质瘤的成年患者(年龄>18);明确胶质瘤的等级及IDH与1P/19Q共缺失状态;包含术前T₁加权,T₁加权钆增强,T₂加权和T₂加权液体衰减反转恢复(T₁w, T₁c, T₂w和FLAIR)四种MRI;图像清晰。排除标准包括:脑肿瘤手术或者活检病史;胶质瘤的等级、IDH和1P/19Q共缺失状态不明确;术前T₁w, T₁c, T₂w和FLAIR四种MRI缺失;图像质量不佳。

本研究根据每个患者的IDH与1P/19Q共缺失状态,将所有患者分为3类:IDH野生型(IDH-wildtype, IDHwt), IDH突变型伴1p/19q共缺失(IDH-mutant/1p19q-noncodeleted, IDHmut-intact), IDH突变型伴1p/19q非共缺失(IDH-mutant/1p19q-codelated, IDHmut-codel)。

1.2 磁共振参数 本试验中5个数据集的MRI由不同的磁共振扫描仪所拍摄,每个患者均

【第一作者】 杨 甄,男,在读硕士研究生,主要研究方向:脑肿瘤、神经影像。E-mail: 334110487@qq.com

【通讯作者】 刘 勇,男,主任医师,主要研究方向:颅底肿瘤。E-mail: 807116507@qq.com

包含T1w, T2w, FLAIR和T1c四种MRI序列。扫描参数如下: T1w: TR, 5-3380ms; TE, 2-20ms; IE, 0-1238ms; FA, 8°-150°。T2w: TR, 883-6050ms; TE, 16-355 ms; IE, 0ms; FA, 90°-180°。FLAIR: TR, 1000-11000ms; TE, 74-155ms; IE, 1900-2850ms; FA, 90°-180°。T1c: TR, 5-3286ms; TE, 2-20ms; IE, 0-1238ms; FA, 8°-90°。

1.3 数据预处理 对所有纳入图像均进行统一的预处理工作, 以消除不同图像间的差异。处理过程包括: (1)利用N4ITK进行偏置磁场的校正; (2)以T1c为模板进行刚性配准; (3)去除颅骨; (4)对图像进行强度归一化处理。完成预处理后, 由一名具备7年临床经验的神经外科医师和一名具备3年临床经验的住院医师共同使用3D Slicer(v5.2.1)软件在FLAIR成像上对所有包含肿瘤的图片绘制感兴趣区域(region of interest, ROI), 包括肿瘤、肿瘤内部的坏死及钙化和肿瘤周围水肿。在FLAIR序列上完成绘制后分别切换至T1w、T2w和T1c进行绘制区域的检查, 保证ROI绘制的准确性。遇到两名绘制人员不能确定的区域, 由第三名高年资的神经外科医师来决定。

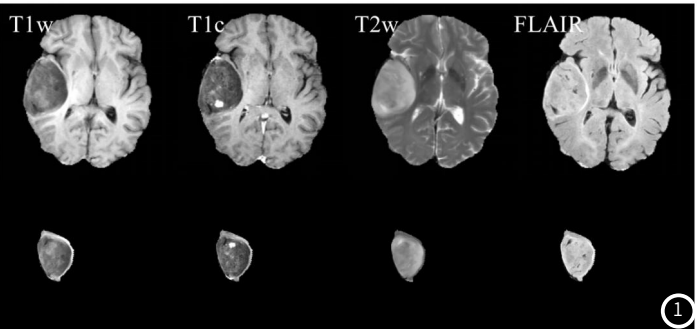
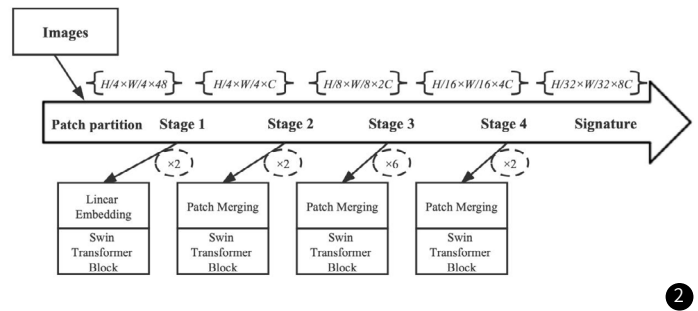


图1 感兴趣区域切割示意图; (T1w: T₁加权; T1c: T₁加权钆增强; T2w: T₂加权; FLAIR: T₂加权液体衰减反转恢复。) 图2 卷积神经网络概述

在完成所有的图像的预处理后, 手动对ROI进行切割, 将分割后的图片进行筛选, 保留所有包含肿瘤的图片, 见图1。

1.4 卷积神经网络(convolutional neural network, CNN) 在本次研究中, 所有图片采用随机分类的方法, 以8: 1: 1的比例被分为训练集、验证集和测试集。训练集用于CNN的开发, 验证集用于CNN的改进, 最后根据测试集的结果评价分类的性能。本次试验用于胶质瘤分类的CNN是在Swin transformer模型的基础上进行改进。见图2。

1.5 统计分析 使用IMB SPSS 24.0统计计算训练集、测试集和外部验证集的人口学数据及肿瘤特征, 以P<0.05表示差异有统计学意义。计量资料(非正态分布)用中位数和四分位间距描述; 计数资料用频数和百分比描述。多组比较使用卡方检验或Kruskal-Wallis检验, 事后两两比较采用Bonferroni法。使用python语言在jupyter notebook工具计算并生成了受试者工作特征曲线(ROC)、ROC的曲线下面积(AUC)、精确率、召回率和F1值来评价分类的效果与模型的优劣。



2 结 果

2.1 参与者特征 本研究共纳入来自4个不同公共数据集的参与者747例, 总的来说, 男性参与者310例(41.5%), 女性参与者437例(58.5%), 平均年龄为53.21±15.64岁, 年龄中位数为54(P₂₅: 42, P₇₅: 65)岁。见表1。

参与者年龄在不同类型胶质瘤组间差异显著(Z=12.888, P=0.002)。进一步两两比较结果显示, IDHwt患者显著更年老(60.16±12.88), IDHmut-codel患者次之(48.29±12.98),

IDHmut-intact显著更年轻(38.47±11.38)。参与者性别在主要类型间组间差异无统计学意义($\chi^2=1.858$, P=0.395)。

2.2 分类的效果 IDHwt、IDHmut-intact和IDHmut-codel在训练集中的AUC分别为0.995、0.995和0.995; 在验证集中的AUC分别为0.993、0.993和0.994; 在测试集中的AUC分别为0.994、0.993和0.994。以上AUC对应的ROC见图3。IDHwt、IDHmut-intact和IDHmut-codel在训练集、验证集和测试集中的精确率、召回率和F1值见表2。

表1 参与者一般特征(n=747)

	总样本(n=747)	数据集1(n=86)	数据集2(n=88)	数据集3(n=382)	数据集4(n=191)
年龄, 岁					
均数±标准差	53.21±15.64	46.84±14.56	58.32±14.30	55.76±15.59	48.61±14.82
中位数(四分位间距)	54(42, 65)	45.50(35, 59.25)	58.5(51, 66.75)	58(45, 68)	48.61(37, 58)
性别					
男性	310(41.5)	41(47.7)	56(63.6)	222(58.1)	118(61.8)
女性	437(58.5)	45(52.3)	32(36.4)	160(41.9)	73(38.2)
分级					
II级	177(23.7)	38(44.2)	0(0.0)	44(11.5)	95(49.7)
III级	78(10.4)	30(34.9)	0(0.0)	29(7.6)	19(10.0)
IV级	492(65.9)	18(20.9)	88(100.0)	309(80.9)	77(40.3)
类型					
IDHwt	465(62.2)	18(20.9)	85(96.6)	286(74.9)	76(39.8)
IDHmut-codel	94(12.6)	24(35.3)	0(0.0)	14(14.6)	56(48.7)
IDHmut-intact	188(25.2)	44(64.7)	3(100.0)	82(85.4)	59(51.3)

注: 结果显示为均数±标准差, 中位数(四分位数)或n(%). IDHwt: IDH 野生型; IDHmut-intact: IDH突变型伴1p/19q非共缺失; IDHmut-code: IDH突变型伴1p/19q共缺失。

表2 卷积神经网络的分类性能

	分类	精确率	召回率	F1 值	平均精确率
训练集	IDHwt	92.621	99.106	95.753	99.430
	IDHmut-intact	98.281	90.352	94.150	98.523
	IDHmut-code	97.213	88.446	92.622	96.755
验证集	IDHwt	91.727	98.677	95.075	99.262
	IDHmut-intact	97.192	88.993	92.912	98.088
	IDHmut-code	96.269	86.294	91.009	95.992
测试集	IDHwt	92.235	98.752	95.383	99.344
	IDHmut-intact	97.370	89.234	93.125	98.268
	IDHmut-code	96.459	88.103	92.092	96.706

注: IDHwt: IDH 野生型; IDHmut-intact: IDH突变型伴1p/19q非共缺失;

IDHmut-code: IDH突变型伴1p/19q共缺失。

3 讨论

本研究开发了一个新的模型,可以在术前有效地预测胶质瘤的类型。试验一共纳入四个不同中心的数据集,并且包含了不同磁场强度的MRI。试验表明本模型可以对不同地区的患者和来自不同磁共振扫描仪的MRI进行分类。

本研究结果发现, IDHwt胶质瘤患者的年龄(平均年龄60.16)普遍较大,其次为IDHmut-code(平均年龄48.29),而IDHmut-intact的胶质瘤最年轻(平均年龄38.47)。与以往关于胶质母细胞瘤的研究^[17]相比,尤其是在2021年之前的研究,本研究中的IDHwt的患者更年轻。原因可能是因为在2021年WHO强调^[2]IDH与1p/19q共缺失状态在胶质瘤的分类中的重要性,并将部分IDHwt的低级别星形细胞瘤纳入了胶质母细胞瘤。所以目前按照IDH与1p/19q共缺失状态的分类方法做出的人口学研究可能更符合当下。

在本次试验中, CNN训练、测试及外部验证所选用的图像均是经手动绘制并切割的ROI,目前有很多学者在利用深度学习解决胶质瘤的分类任务时采用的图像是经CNN自动切割后的图像^[18-19]。而本研究之所以选择将这一部分工作进行手动完成,而不是选择开发一套多任务CNN对肿瘤进行自动识别切割后再分类,首先对于临床医师而言,预测肿瘤的类别是一个临床难题,而识别肿瘤的位置与边界目前没有很大的障碍,相反,结合本次试验中图像预处理的过程,我们发现一个经验丰富的临床医师可以快速准确的进行肿瘤区域的绘制,并且手动切割在实际操作时耗时极少,这可以避免可能由于自动切割的图像与实际肿瘤图像之间的差异对最终结果的准确性造成影响。同时选用切割后图像作为卷积神经网络训练、测试和验证,避免了一些非肿瘤影像信息的干扰,在一定程度上增加了试验的准确性。并且我们认为分割任务与分类任务的叠加使用,可能会使得他们的错误率也会叠加。如果未来深度学习有机会应用于临床,本研究认为手动切割是一个好的选择。

关于深度学习在胶质瘤分类上的应用, Choi等人^[20]开发了一套模型可以有效地预测胶质瘤IDH的突变状态,但是该模型只进行了二元分类,然而进一步了解IDH突变型胶质瘤是否发生1P/19Q共缺失可以为胶质瘤的临床治疗提供更有价值的信息, Yan等人^[21]利用深度学习有效地预测了低级别胶质瘤1P/19Q共缺失状态,但他们的研究仅针对了低级别胶质瘤的患者,并且同样只进行了二元分类,无法获取肿瘤IDH突变状态。全面了解肿瘤IDH与1P/19Q共缺失状态更有利于临床医师做出治疗决策。

实际上,更精准的胶质瘤分类应该在明确肿瘤类型后同时纳入肿瘤的等级,也有学者根据胶质瘤的等级对肿瘤进行分类^[22-23]。在试验的开始,本研究的目的是将肿瘤的等级同时纳入分类的标准。然而,在2021年,WHO出台了最新版胶质瘤分类标准, IDHwt星形细胞瘤如果伴EGFR扩增、第7号染色体获得伴第10号染色体缺失、TERT启动子突变任一分子表型,也将其纳入胶质母细胞瘤,对于目前的数据,本研究无法按照2021WHO分类标准对患者进行等级分类,而按照2016年分类标准进行分类已经不再适合目前的诊断标准,因此,最后我们放弃了对胶质瘤按照等级更进一步的分类。

尽管本研究取得了一些成果,但不可否认的是,本研究存在以下的局限性,首先未对独立的外部验证集进行验证,其次本次

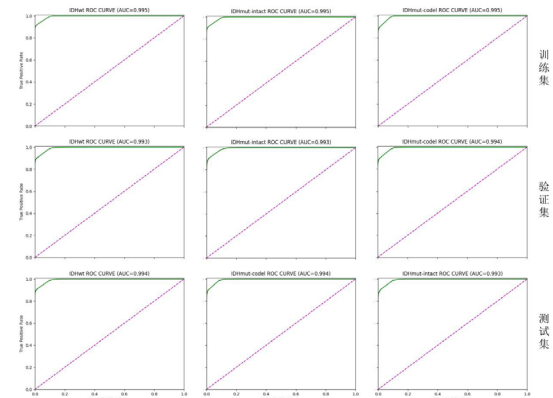


图3 卷积神经网络的分类性能

研究共纳入了四种磁共振成像序列,对于其他序列在利用深度学习对胶质瘤进行分类的效果有待进一步探索。同时关于感兴趣区域的绘制,本文的感兴趣区域包括肿瘤、肿瘤内部的坏死及钙化等所有内部信息和肿瘤周围水肿,去除肿瘤周围水肿或者其它一些绘制方式是否会提高分类的准确性有待进一步探索。

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] Perez A, Huse J T. The evolving classification of diffuse gliomas: World Health Organization updates for 2021 [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2021, 21 (12): 67.
- [3] Motomura K, Chalish L, Ohka F, et al. Impact of the extent of resection on the survival of patients with grade II and III gliomas using awake brain mapping [J]. J Neurooncol, 2021, 153 (2): 361-372.
- [4] Ostrom Q T, Shoaf M L, Cioffi G, et al. National-level overall survival patterns for molecularly-defined diffuse glioma types in the United States [J]. Neuro Oncol, 2023, 25 (4): 799-807.
- [5] Yuan F, Wang Y, Ma C. Current WHO guidelines and the critical role of genetic parameters in the classification of glioma: opportunities for immunotherapy [J]. Curr Treat Options Oncol, 2022, 23 (2): 188-198.
- [6] Gritsch S, Batchelor T T, Gonzalez Castro L N. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system [J]. Cancer, 2022, 128 (1): 47-58.
- [7] 万涛, 马永刚, 周新军, 等. 多模态MRI评估多灶脑胶质瘤影像学特点及播散形态分布的应用研究 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (2): 35-37.
- [8] 冷冰, 任岩, 陈海清. 磁共振ASL与DTI在脑神经胶质瘤诊断中的应用价值分析 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (4): 16-18, 35.
- [9] Patel S H, Poisson L M, Brat D J, et al. T2-FLAIR mismatch, an imaging biomarker for IDH and 1p/19q status in lower-grade gliomas: a TCGA/TCIA project [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23 (20): 6078-6085.
- [10] Li M, Ren X, Chen X, et al. Combining hyperintense FLAIR rim and radiological features in identifying IDH mutant 1p/19q non-codeleted lower-grade glioma [J]. Eur Radiol, 2022, 32 (6): 3869-3879.
- [11] Zhao Q, Adeli E, Pohl K M. Training confounder-free deep learning models for medical applications [J]. Nat Commun, 2020, 11 (1): 6010.
- [12] Chen S, Xu Y, Ye M, et al. Predicting MGMT promoter methylation in diffuse gliomas using deep learning with radiomics [J]. J Clin Med, 2022, 11 (12): 3445.
- [13] Bakas S, Akbari H, Sotiras A, et al. Segmentation labels and radiomic features for the pre-operative scans of the TCGA-LGG collection [J]. The cancer imaging archive, 2017, 286.
- [14] Bakas S. Segmentation labels for the pre-operative scans of the TCGA-GBM collection. The Cancer Imaging Archive. <https://doi.org/10.7937/K9/TCIA.2017.KLXWJ1Q>. 2017.
- [15] Clark K, Vendt B, Smith K, et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository [J]. J Digit Imaging, 2013, 26 (6): 1045-1057.
- [16] Van Der Voort S R, Incekara F, Wijnenga M M J, et al. The Erasmus Glioma Database (EGD): structural MRI scans, WHO 2016 subtypes, and segmentations of 774 patients with glioma [J]. Data Brief, 2021, 37: 107191.
- [17] 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.
- [18] Cluceru J, Interian Y, Phillips J J, et al. Improving the noninvasive classification of glioma genetic subtype with deep learning and diffusion-weighted imaging [J]. Neuro Oncol, 2022, 24 (4): 639-652.
- [19] Eweje F R, Bao B, Wu J, et al. Deep learning for classification of bone lesions on routine MRI [J]. EBioMedicine, 2021, 68: 103402.
- [20] 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.
- [21] Yan J, Zhang S, Sun Q, et al. Predicting 1p/19q co-deletion status from magnetic resonance imaging using deep learning in adult-type diffuse lower-grade gliomas: a discovery and validation study [J]. Lab Invest, 2022, 102 (2): 154-159.
- [22] Xue Z, Xin B, Wang D, et al. Radiomics-enhanced multi-task neural network for non-invasive glioma subtyping and segmentation [C] // proceedings of the radiomics and radiogenomics in neuro-oncology: first international workshop, RNO-AI 2019, held in conjunction with MICCAI 2019, Shenzhen, China, October 13, 2019, Proceedings 1, F, 2020. Springer.
- [23] Zhuge Y, Ning H, Mathen P, et al. Automated glioma grading on conventional MRI images using deep convolutional neural networks [J]. Med Phys, 2020, 47 (7): 3044-3053.

(收稿日期: 2023-02-20)

(校对编辑: 孙晓晴)