

❖腹部影像学

Radiomics based on enhanced CT for preoperative predicting lymph node metastasis of gastric adenocarcinoma

LI Jing¹, GAO Jianbo², WANG Rui², FANG Mengjie³, XU Chunmiao¹, LI Hailiang^{1*}

(1. Department of Radiology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University [Henan Cancer Hospital], Zhengzhou 450008, China; 2. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 3. Key Laboratory of Molecular Imaging, Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of radiomics model based on enhanced CT for preoperative predicting lymph node metastasis (LNM) of gastric adenocarcinoma. **Methods** Dual-phase enhanced CT data of 193 patients with single gastric adenocarcinoma lesion confirmed by surgical pathology were retrospectively analyzed. The patients were divided into training set ($n=97$) and testing set ($n=96$). CT manifestations of with LNM (—) and LNM (+) tumors in training set and testing set were compared. The radiomics features of lesions were abstracted based on dual-phase enhanced CT with machine learning method to construct radiomics signatures. Logistic regression analysis was performed on CT parameters being statistical different in univariate analysis and relative radiomics signatures to screen independent predictor for LNM, respectively, and the clinical and radiomics models were developed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficacy of each model for predicting LNM of gastric adenocarcinoma, and the areas under the curve (AUC) were calculated and compared. **Results** There were 54 LNM (+) and 43 LNM (—) patients in training set, 58 LNM (+) and 38 LNM (—) patients in testing set. Tumor thickness and the proportion of positive lymph node in LNM (+) patients were all higher than those in LNM (—) ones (all $P<0.05$), and both were independent predictors for LNM (both $P<0.01$) and used to construct clinical model. Lymph node status and radiomics signature of venous phase were independent predictors for LNM gastric adenocarcinoma (both $P<0.01$) and were used to construct radiomics nomogram. AUC of radiomics nomogram in training set and testing set were 0.810 and 0.778, respectively, not significantly different from that of clinical model (0.772, 0.762, $Z=1.11$, 0.27, $P=0.27$, 0.78). **Conclusion** Radiomics model based on enhanced CT had good efficacy for preoperative predicting LNM of gastric adenocarcinoma.

[Keywords] stomach neoplasms; lymphatic metastasis; tomography, X-ray computed; radiomics

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.06.020

基于增强 CT 影像组学术前预测胃腺癌淋巴结转移

李 靖¹, 高剑波², 王 睿², 方梦捷³, 许春苗¹, 黎海亮^{1*}

[1. 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)放射科, 河南 郑州 450008;

2. 郑州大学第一附属医院放射科, 河南 郑州 450052;

3. 中国科学院自动化研究所分子影像重点实验室, 北京 100190]

[摘要] **目的** 观察增强 CT 影像组学模型术前预测胃腺癌淋巴结转移(LNM)的价值。**方法** 回顾性分析 193 例经

[基金项目] 河南省科技厅重点科技攻关项目(202102310736)、河南省中青年卫生健康科技创新优秀青年人才培养项目(YXKC2021054)。

[第一作者] 李靖(1985—),女,河南辉县人,博士,副主任医师。研究方向:肿瘤影像学诊断。E-mail: lijingqingqing@163.com

[通信作者] 黎海亮,郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)放射科,450008。E-mail: cjr.lihailiang@vip.163.com

[收稿日期] 2021-07-23 **[修回日期]** 2021-10-19

术后病理证实的单发胃腺癌的腹部双期增强 CT 资料,将其分为训练集($n=97$)和验证集($n=96$),比较 LNM(+)与 LNM(-)肿瘤 CT 表现的差异。分别于增强动脉期和静脉期 CT 提取病灶影像组学特征,构建相应影像组学标签;将单因素分析有统计学意义的 CT 参数及其影像组学标签纳入多因素 logistic 回归分析,筛选胃腺癌 LNM 的独立预测因素,分别建立临床模型及影像组学列线图。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各模型预测胃腺癌 LNM 的效能,计算曲线下面积(AUC),比较其差异。结果 训练集含 54 例 LNM(+)和 43 例 LNM(-),验证集含 58 例 LNM(+)和 38 例 LNM(-)。LNM(+)患者肿瘤厚度和阳性淋巴结占比均高于 LNM(-)者(P 均 <0.05)。肿瘤厚度及淋巴结状态均为 LNM 的独立预测因素(P 均 <0.01)并用于构建临床模型。淋巴结状态和静脉期影像组学标签是胃腺癌 LNM 的独立预测因素(P 均 <0.01),以之构建的影像组学列线图在训练集和验证集中的 AUC 分别为 0.810 和 0.778,与临床模型 AUC 差异均无统计学意义(0.772、0.762, $Z=1.11$ 、0.27, $P=0.27$ 、0.78)。结论 基于增强 CT 影像组学模型术前预测胃腺癌 LNM 效能较佳。

【关键词】 胃肿瘤;淋巴结转移;体层摄影术,X 线计算机;影像组学

【中图分类号】 R735.2; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2022)06-0878-06

胃癌发病率居全球第 5 位,病死率居第 4 位^[1-2]。手术是治疗胃癌的主要方法之一,而淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)是影响临床治疗决策的重要因素^[3]。CT 是评估肿瘤 N 分期的首选影像学方法^[4],但准确率低于 70%^[5]。利用影像组学可提高肿瘤分期、疗效评估和预后预测准确率^[6-8]。目前 CT 影像组学研究多基于静脉期图像^[9-10]。本研究分析基于增强 CT 影像组学模型术前预测胃腺癌 LNM 的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2015 年 1 月—2020 年 10 月 193 例于郑州大学附属肿瘤医院经手术病理证实的单发胃腺癌患者,男 150 例,女 43 例,年龄 28~79 岁,平均(58.6 ± 10.2)岁;92 例年龄 <60 岁,101 例 ≥ 60 岁。纳入标准:①接受标准胃癌根治术(Ⅱ式)+淋巴结清扫术,术后病理证实为胃腺癌,并确定有无 LNM;②术前未接受其他抗肿瘤治疗;③术前 1 周接受腹部双期增强 CT 扫描,胃腔充盈较好,图像无明显伪影;④病灶显示清晰,最大径 ≥ 5 mm。以计算机随机数法将 97 例患者归入训练集,男 71 例,女 26 例,年龄 28~79 岁,平均(58.9 ± 11.1)岁;以 96 例为验证集,男 69 例,女 27 例,年龄 30~79 岁,平均(58.3 ± 11.8)岁。

1.2 仪器与方法 采用 GE Light Speed Ultra 16 和 64 层螺旋 CT 仪行腹部扫描,范围自膈顶至双肾下极水平;参数:管电压 120 kV,管电流 260 mAs,层厚 5.0 mm,螺距 1.375。平扫结束后采用高压注射器经肘静脉以 3.0 ml/s 流率推注非离子型对比剂优维显(370 mgI/ml, 1.5 ml/kg 体质量),延迟 30 s、70 s 采集增强动脉期和静脉期图像。

1.3 图像分析 扫描结束后自动重建层厚 1.25 mm 的薄层图像。由 2 名具有 5 年腹部影像学诊断经验的主治医师采用双盲法独立阅片,意见存在分歧时提请

另 1 名影像科副主任医师判定;评估以下各项:①肿瘤厚度^[11],即轴位 CT 显示肿瘤最大层面上与肿瘤长轴垂直的最大短径;②Borrmann 分型^[12],I 型为局限肿块型,Ⅱ型为局限溃疡型,Ⅲ型为溃疡浸润型,Ⅳ型为弥漫浸润型;③腹腔淋巴结状态,以短径 >10 mm 和/或不均匀强化^[4-6]者为阳性淋巴结。

1.4 提取影像组学特征及建立标签 由上述医师之一采用分割软件 ITK-SNAP 3.6.0 (www.itksnap.org)分别于动脉期和静脉期薄层 CT 图像所示病灶最大层面沿边缘勾画 ROI(图 1),存在浆膜受累时,将边缘毛刺和壁外脂肪浸润部分纳入 ROI;3 个月后随机于训练集中抽取 30 例,再次勾画病灶 ROI。

应用在 Matlab 2017a 上编写的工具箱提取病灶基于公式的人工定义影像组学特征,采用以 TensorFlow 库(<https://www.tensorflow.org>)为后端的 Keras 软件包(<https://github.com/fchollet/keras>)实现深度卷积神经网络,以深度学习提取影像组学特征。分别以 Python 3.6 平台、Scipy 软件包(<https://www.scipy.org>)和 Scikit-Learn 软件包(<http://scikit-learn.org>)对影像组学特征进行降维并建立标签。以组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)评估观察者内提取影像组学特征的一致性,筛选一致性高($ICC>0.75$)的特征。采用 Pearson 相关分析($r>0.8$)去除冗余的影像组学特征。应用人工神经网络(artificial neural network, ANN)、K 近邻(K-nearest neighbor, KNN)、随机森林(random forest, RF)和支持向量机(support vector machine, SVM)多种机器学习(machine learning, ML)方法,分别基于动脉期和静脉期 CT 构建影像组学标签,并对训练集数据进行多重 5 折交叉验证,筛选性能最佳的 ML 方法及其影像组学标签。

1.5 统计学分析 采用 R 软件 3.5.0(<http://www.r-project.org/>)

rproject.org)。以 ICC 检验评估观察者间测量肿瘤厚度的一致性, $ICC < 0.40$ 为一致性差, $0.40 \leq ICC < 0.60$ 为中等, $0.60 \leq ICC < 0.75$ 为好, $ICC \geq 0.75$ 为非常好。以 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法比较计数资料。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料, 以中位数(上下四分位数)表示不符合者, 行 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。分别将单因素分析显示差异有统计学意义的参数及其影像组学标签纳入多因素 logistic 回归分析, 筛选胃腺癌 LNM 的独立预测因素, 建立预测胃腺癌 LNM 的临床模型及影像组学列线图(图 2), 并以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估其诊断效能, 计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 以 DeLong 检验比较其差异。分别针对不同年

龄(<60 岁及 ≥ 60 岁)、性别、不同部位(贲门胃底、胃体及胃窦幽门)肿瘤患者及所有患者绘制 ROC 曲线, 比较前 3 者与后者的 AUC 差异, 验证模型稳定性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料及 CT 表现 训练集含 54 例 LNM(+) 和 43 例 LNM(-), 验证集含 58 例 LNM(+) 和 38 例 LNM(-) 患者。观察者间测量肿瘤厚度的一致性非常好 ($ICC = 0.967$)。训练集及验证集 LNM(+) 患者肿瘤厚度和阳性淋巴结占比均高于 LNM(-) 者 (P 均 < 0.05)。见表 1。多因素 logistic 回归分析显示, 肿瘤厚度和淋巴结状态是 LNM 的独立预测因素 (P 均 < 0.01 , 表 2), 可据此构建临床模型。

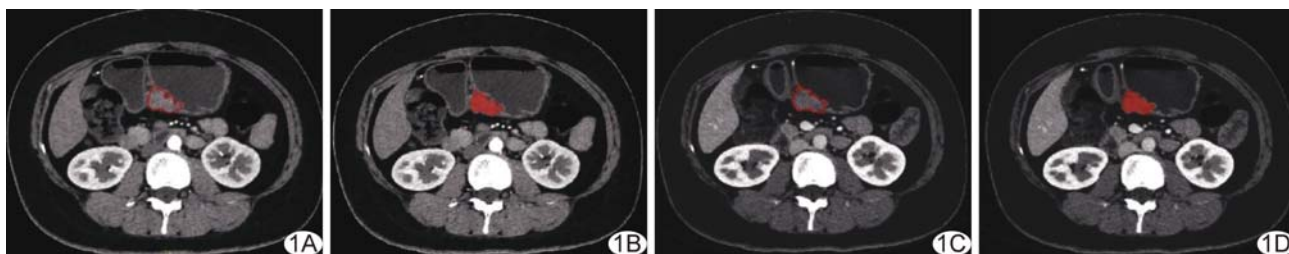


图 1 勾画胃腺癌病灶 ROI 示意图 A、B. 于腹部增强动脉期轴位 CT 图上勾画病灶 ROI 并以红色填充; C、D. 于腹部增强静脉期轴位 CT 图上勾画病灶 ROI 并以红色填充

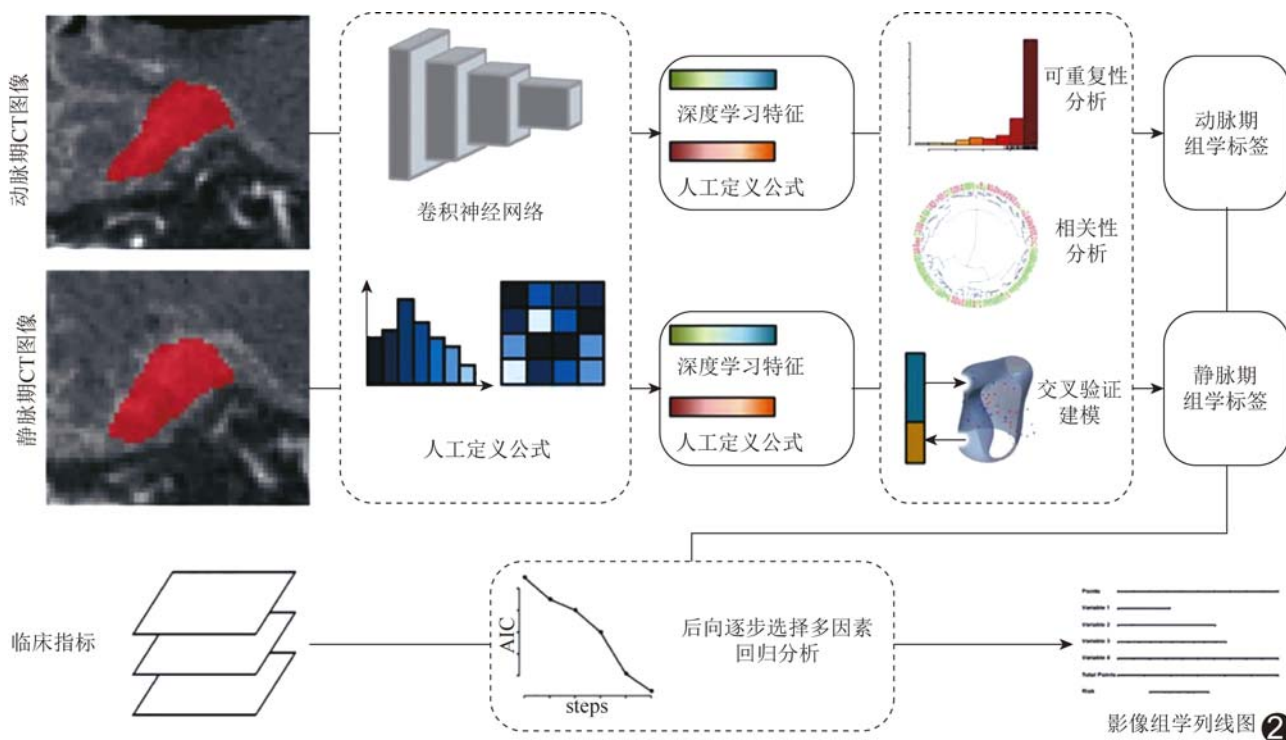


图 2 基于腹部增强 CT 构建预测胃腺癌 LNM 影像组学的列线图的流程图

表 1 LNM(−)与 LNM(+)胃腺癌患者临床资料及 CT 表现比较

集别	年龄(岁)	肿瘤厚度(mm)	性别(例)		肿瘤部位(例)				Borrmann 分型(例)				淋巴结状态(例)	
			女	男	贲门胃底	胃体	胃窦幽门	≥2/3胃腔	I	II	III	IV	阴性	阳性
训练集														
LNM(+)(n=54)	58.3±11.2	16.27(13.64,21.55)	15	39	25	18	9	2	14	17	23	0	23	31
LNM(-)(n=43)	59.6±11.1	12.30(10.61,17.59)	11	32	17	15	11	0	15	17	9	2	37	6
t/W/χ ² 值	-0.64	746.00	0.06		—				—				19.16	
P 值	0.52	<0.01	0.81		0.53 *				0.06 *				<0.01	
验证集														
LNM(+)(n=58)	58.8±11.9	19.28(16.55,25.62)	18	40	25	11	16	6	12	21	19	6	23	35
LNM(-)(n=38)	57.6±11.7	15.15(10.54,22.18)	9	29	14	10	11	3	16	15	5	2	29	9
t/W/χ ² 值	0.66	766.00	0.61		—				—				12.43	
P 值	0.51	0.01	0.43		0.87 *				0.05 *				<0.01	

注: * :采用 Fisher 精确概率法

2.2 影像组学标签 分别基于动脉期及静脉期 CT 提取 136 个深度学习影像组学特征和 133 个人工定义影像组学特征,共 269 个影像组学特征。经 ICC 检验及 Pearson 相关分析,分别保留动脉期 36 个、静脉期 37 个影像组学特征。5 折交叉验证结果显示,基于训练集动脉期 CT 以双曲正切激活 ANN、基于静脉期 CT 以径向基函数 SVM 构建的影像组学标签最佳,其交叉验证精度分别为 0.73 及 0.71。

2.3 影像组学模型及其效能 多因素 logistic 分析显示,淋巴结状态和静脉期影像组学标签是胃癌 LNM 的独立预测因素(表 3),以之建立的影像组学列线图(图 3)预测训练集和验证集 LNM 的 AUC 分别为 0.810[95% CI(0.730, 0.886)]和 0.778[95% CI(0.664, 0.888)],临床模型的 AUC 分别为 0.772[95% CI(0.692, 0.852)]、0.762[95% CI(0.642, 0.882)],差异均无统计学意义(Z=1.11、0.27, P=0.27、0.78),见图 4。影像组学列线图预测训练集和验证集患者 LNM 的 AUC 差异无统计学意义(Z=0.48, P=0.63)。以最大约登指数(0.52)对应的阈值(0.63)为最佳临界值,影像组学列线图针对训练集和验证集数据的诊断准确率、敏感度、特异度分别为 0.77[95% CI(0.68, 0.83)]、0.79、0.73 和 0.68[95% CI(0.55, 0.79)]、0.71、0.63。

影像组学列线图对年龄<60 及≥60 岁患者的 AUC 分别为 0.81[95% CI(0.72, 0.89)]及 0.79[95% CI(0.70, 0.88)],对男性及女性患者分别为 0.83[95% CI(0.76, 0.89)]及 0.72[95% CI(0.57, 0.86)],对贲门胃底、胃体及胃窦幽门肿瘤患者分别为 0.78[95% CI(0.68, 0.89)]、0.83[95% CI(0.72, 0.94)]、0.83[95% CI(0.63, 0.89)];对全部患者的

AUC 为 0.80[95% CI(0.74, 0.86)],与对前三者 AUC 差异均无统计学意义(Z=0.18、0.09、0.54、1.00、0.22、0.48、0.47, P 均>0.05)。见图 5。

影像组学列线图预测训练集结果与实际结果的一致性较高(χ²=1.97, P=0.58),但对验证集数据存在偏移(χ²=10.28, P=0.02,图 6)。

表 2 多因素 logistic 回归分析筛选变量用于构建预测胃腺癌 LNM 临床模型

变量	β 值	调整 OR(95%CI)	P 值
截断值	−1.46	—	<0.01
肿瘤厚度(每增加 1 mm)	0.08	1.08(1.02,1.14)	<0.01
淋巴结状态(1 vs. 0)	1.59	4.91(2.12,11.34)	<0.01

表 3 多因素 logistic 回归分析筛选变量用于构建预测胃腺癌 LNM 影像组学模型

变量	β 值	调整 OR(95%CI)	P 值
截断值	−3.94	—	<0.01
淋巴结状态(1 vs. 0)	1.56	4.74(1.91,11.74)	<0.01
静脉期影像组学标签(每增加 0.1)	0.62	1.85(1.38,2.48)	<0.01

3 讨论

增强静脉期 CT 是医学图像分析最常见的数据来源^[7-10]。影像组学的基础是大量高分辨率图像,理论上输入图像越多,所得影像组学特征越丰富,可提高模型效能^[10-11]。临床实践对胃癌患者常行双期或多期增强 CT 扫描。本研究针对双期增强 CT 进行影像组学分析,以 ML 方法建立术前预测胃腺癌 LNM 的影像组学标签,构建基于 CT 表现及影像组学标签的影像组学列线图;多因素回归分析显示,仅静脉期影像组

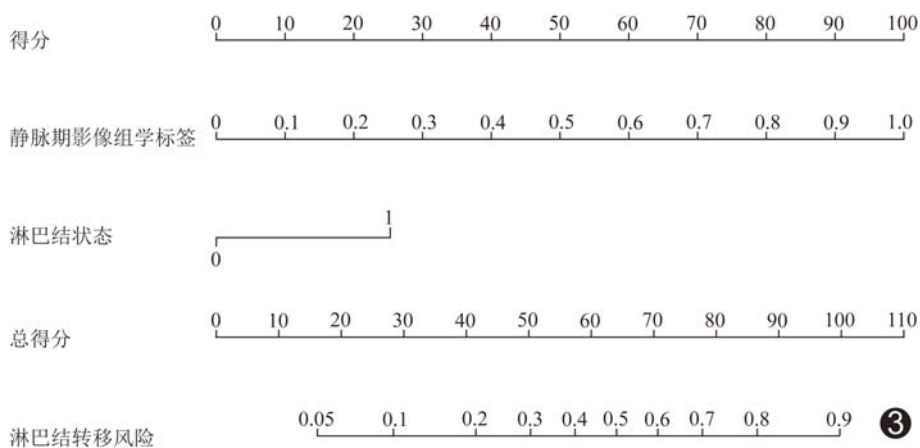


图3 以淋巴结状态和静脉期影像组学标签构建的预测胃腺癌 LNM 的影像组学列线图

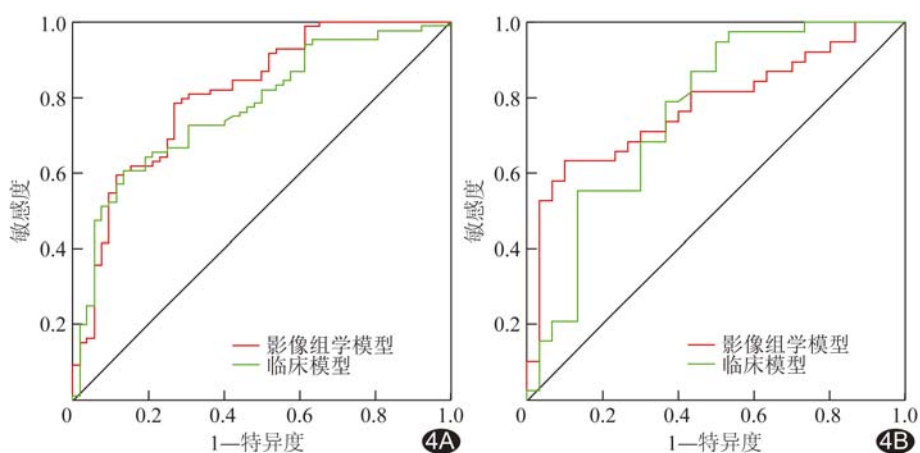


图4 影像组学列线图模型预测胃腺癌 LNM 的 ROC 曲线 A. 训练集; B. 验证集

学标签为 LNM 的独立预测因素,可能与典型胃腺癌于静脉期显著强化有关^[12]。

肿瘤厚度是胃腺癌 LNM 的独立风险因素^[13-14]。本研究发现肿瘤厚度和淋巴结状态均与 LNM 有关,并以此构建了临床模型,而影像组学列线图中仅包括淋巴结状态,未包括肿瘤厚度,推测主要原因在于淋巴结状态在多因素分析中显著性水平均较高,影响肿瘤厚度显著性水平的表达,且以 ML 方法提取的影像组学特征稳定性高,亦可降低肿瘤厚度显著性水平。

胃癌的基因、肿瘤表型均具有高度时空异质性^[15],导致 LNM 潜能不同。影像组学标签能反映肿瘤异质性,联合 CT 参数等临床指标构建影像组学列线图可实现结果可视化,便于临床应用^[8-10]。本研究影像组学列线图预测验证集 LNM 的 AUC 均高于 0.75,且稳定性较高,不受性别、年龄和肿瘤部位的影响,但与其与临床模型的 AUC 差异无统计学意义,可能与样本量小有关。

综上,基于增强 CT 影像组学模型术前预测胃腺癌 LNM 的效能较佳。但影像组学列线图在验证集中的拟合优度欠佳,与样本量小且训练集和验证集患者 CT 特征分布有所差异有关,有待进一步深入研究。

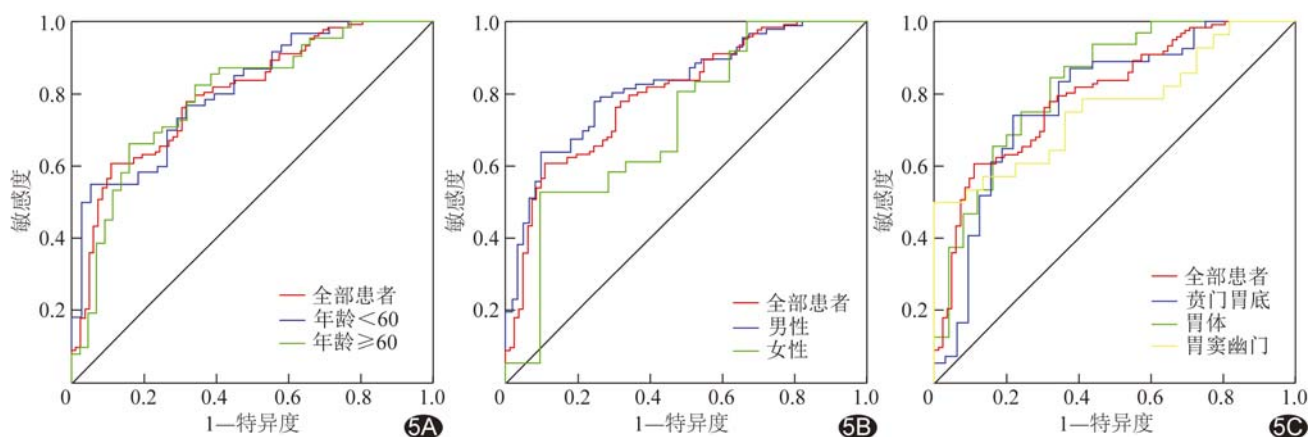


图5 影像组学列线图模型预测不同年龄(A)、性别(B)和部位(C)胃腺癌患者 LNM 的 ROC 曲线

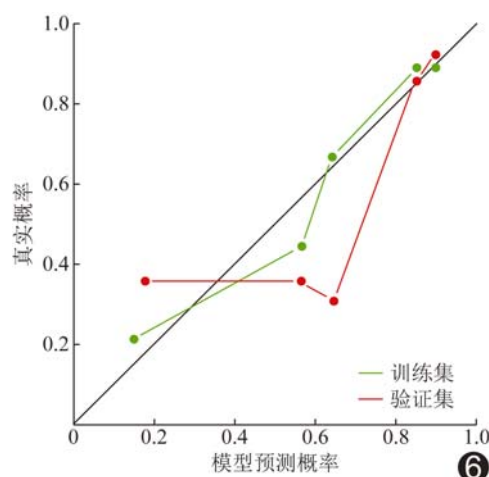


图 6 影像组学列线图模型在训练集和验证集的校正曲线

【参考文献】

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] YAMASHITA K, HOSODA K, EMA A, et al. Lymph node ratio as a novel and simple prognostic factor in advanced gastric cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(9):1253-1260.
- [4] 俞剑新, 王继琛. 胃癌的 MDCT 诊断进展研究[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(S1):210-213.
- [5] CHEN C Y, HSU J S, WU D C, et al. Gastric cancer: Preoperative local staging with 3D multi-detector row CT: Correlation with surgical and histopathologic results [J]. Radiology, 2007, 242 (2): 472-482.
- [6] FANG M, KAN Y, DONG D, et al. Multi-habitat based radiomics for the prediction of treatment response to concurrent chemotherapy and radiation therapy in locally advanced cervical cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10:563.
- [7] 李武超, 陈琦, 蒋仪, 等. 基于 CT 影像组学术前预测胃癌淋巴管侵犯[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(7):1057-1060.
- [8] GANESHAN B, PANAYIOTOU E, BURNAND K, et al. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: A potential marker of survival[J]. Eur Radiol, 2012, 22(4):796-802.
- [9] HUANG Y Q, LIANG C H, HE L, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(18):2157-2164.
- [10] 李齐英, 张广凤, 王欣如, 等. 影像组学在胃癌中的研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(2):286-289.
- [11] 杨丽, 时高峰, 李勇, 等. 胃腔充盈程度对进展期胃癌肿瘤厚度测量的影响[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(7):1002-1006.
- [12] TANG L, LI Z Y, LI Z W, et al. Evaluating the response of gastric carcinomas to neoadjuvant chemotherapy using iodine concentration on spectral CT: A comparison with pathological regression[J]. Clin Radiol, 2015, 70(11):1198-1204.
- [13] ZHENG Z, ZHANG Y, ZHANG L, et al. A nomogram for predicting the likelihood of lymph node metastasis in early gastric patients[J]. BMC Cancer, 2016, 16:92.
- [14] AHMAD R, SETIA N, SCHMIDT B H, et al. Predictors of lymph node metastasis in western early gastric cancer [J]. J Gastrointest Surg, 2016, 20(3):531-538.
- [15] LIU S, ZHANG Y, CHEN L, et al. Whole-lesion apparent diffusion coefficient histogram analysis: Significance in T and N staging of gastric cancers[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):665.