

Intratumoral and peritumoral radiomics combined with clinical and CT features for predicting peritumoral lymphovascular invasion of pulmonary invasive adenocarcinoma

LIN Miaomiao¹, LI Kai^{2*}, HUANG Hai peng¹, ZHAO Xiang²

(1. Department of Radiology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China; 2. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[Abstract] Objective To observe the value of intratumoral and peritumoral lymphovascular combined with clinical and CT features for predicting peritumoral lymphovascular invasion (LVI) of pulmonary invasive adenocarcinoma (IAC). **Methods**

Data of 190 patients with IAC confirmed by postoperative pathology, including 65 cases with LVI (+) and 125 cases with LVI (-) were retrospectively analyzed. The patients were divided into training set ($n=134$, including 46 LVI [+]) and 88 LVI [-]) and test set ($n=56$, including 19 LVI [+]) and 37 LVI [-]) at the ratio of 7:3. Univariate and multivariate logistic analysis were used to analyze clinical and CT findings, so as to screen the independent predictors of IAC peritumoral LVI (+) to construct the clinical-CT model. The best radiomics features of gross tumor (GT), gross tumor and peritumor (GPT) and peritumor (PT) areas were extracted and screened to construct radiomics models (model_{GT}, model_{GPT} and model_{PT}), and the optimal radiomics model was screened. A combined model was constructed based on the optimal model radiomics score, clinical and CT independent predictors, and its nomogram was drawn. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn, and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the efficacy of each model for predicting peritumoral LVI of IAC. The calibration curve was used to evaluate the calibration degree of each model, and the clinical value of the models were evaluated using decision curve analysis (DCA).

Results Age, preoperative CEA level and spiculation were independent predictors of peritumoral LVI (+) of IAC (all $P<0.05$). Model_{GPT} was considered as the optimal radiomics model. In training set, the AUC of combined model was higher than that of clinical-CT model (0.90 vs. 0.82, $P=0.01$) and model_{GTP} (0.90 vs. 0.83, $P<0.01$), while in test set the AUC of combined model was higher than that of clinical-CT model (0.87 vs. 0.74, $P<0.01$) but not significant different with AUC of model_{GTP} (0.87 vs. 0.79, $P=0.20$). In both training set and test set, no significant difference of AUC was found between clinic-CT model and model_{GPT} (both $P>0.05$). The calibration degree of clinical-CT model, model_{GPT} and combined model were all high. The clinical net benefit of combined model was great at the threshold of 0.01–0.90.

Conclusion Intratumoral and peritumoral radiomics combined with clinical and CT features could be used to effectively predict peritumoral LVC of IAC.

[Keywords] lung neoplasms; tomography, X-ray computed; neoplasm metastasis; radiomics

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.015

[基金项目] 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2020036)。

[第一作者] 林苗苗(1994—),女,广西玉林人,硕士,医师。研究方向:胸部影像学诊断。E-mail: 386198285@qq.com

[通信作者] 李凯,广西医科大学第一附属医院放射科,530021。E-mail: doctorlikai@163.com

[收稿日期] 2023-05-28 [修回日期] 2023-08-18

瘤内及瘤周影像组学联合临床和 CT 特征预测 浸润性肺腺癌周围脉管侵犯

林苗苗¹, 李 凯^{2*}, 黄海鹏¹, 赵 祥²

(1. 广西壮族自治区人民医院放射科, 广西 南宁 530021; 2. 广西医科大学第一附属医院放射科, 广西 南宁 530021)

[摘要] **目的** 观察瘤内及瘤周影像组学联合临床和 CT 特征预测浸润性腺癌(IAC)周围脉管侵犯(LVI)的价值。**方法** 回顾性分析 190 例术后病理确诊 IAC 患者,其中 65 例 LVI(+),125 例 LVI(-),按照 7:3 比例将其分为训练集 [134 例,46 例瘤周 LVI(+),88 例瘤周 LVI(-)]和测试集 [56 例,19 例瘤周 LVI(+),37 例瘤周 LVI(-)]。对临床及 CT 表现行单因素及多因素 logistic 分析,筛选 IAC 瘤周 LVI(+)的独立预测因素,构建临床-CT 模型。分别基于瘤灶(GT)、肿瘤-瘤周过渡区(GPT)及瘤周区(PT)提取影像组学特征,以其最佳者构建影像组学模型(模型_{GT}、模型_{GPT}和模型_{PT}),并筛选最佳影像组学模型;基于最佳模型影像组学评分与临床、CT 独立预测因子构建联合模型,并绘制列线图。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),评估各模型预测 IAC 瘤周 LVI 的效能;以校准曲线评估模型校准度,以决策曲线分析评价模型的临床价值。**结果** 年龄、术前癌胚抗原水平及毛刺征均为 IAC 瘤周 LVI(+)的独立预测因子(P 均 <0.05)。模型_{GPT}为最佳影像组学模型。联合模型在训练集的 AUC 高于临床-CT 模型(0.90 vs. 0.82, $P=0.01$)及模型_{GTP}(0.90 vs. 0.83, $P<0.01$),在测试集中的 AUC 高于临床-CT 模型(0.87 vs. 0.74, $P=0.01$)而与模型_{GTP}差异无统计学意义(0.87 vs. 0.79, $P=0.20$)。在训练集及测试集中,临床-CT 模型与模型_{GTP}的 AUC 差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。临床-CT 模型、模型_{GPT}及联合模型的校准度均较高。阈值取 0.01~0.90 时,联合模型的临床净效益更大。**结论** 瘤内及瘤周影像组学联合临床和 CT 特征可有效预测 IAC 瘤周 LVI。

[关键词] 肺肿瘤; 体层摄影术, X 线计算机; 肿瘤转移; 影像组学

[中图分类号] R734.2; R814.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2023)10-1514-06

腺癌是肺癌最常见组织学类型^[1],手术切除后易复发和转移,术后 5 年生存率仍不理想^[2]。脉管侵犯(lymphovascular invasion, LVI)指动、静脉或淋巴管腔内出现肿瘤细胞浸润,是肿瘤局部复发和远处转移的基础^[3],可分为瘤内 LVI 和瘤周 LVI;非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者瘤周 LVI 阳性时,发生远处转移概率远高于瘤内 LVI 阳性^[4]。肺癌组织与非瘤肺组织之间存在过渡带,其内含大量淋巴管、血管浸润,与肿瘤转移和患者预后密切相关^[5]。本研究观察基于瘤内及瘤周影像组学联合临床和 CT 特征预测浸润性肺腺癌(invasive adenocarcinoma, IAC)LVI 的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 1 月—2021 年 10 月广西医科大学第一附属医院经术后病理确诊的 190 例单发 IAC 患者,男 106 例、女 84 例,年龄 42~88 岁、平均(64.0±6.5)岁,其中 65 例瘤周 LVI(+),125 例瘤周 LVI(-);按照 7:3 比例将其分为训练集 [134 例,46 例瘤周 LVI(+),88 例瘤周 LVI(-)]和测试集 [56 例,19 例瘤周 LVI(+),37 例瘤周 LVI(-)]。纳入标准:①于术前 2 周内接受胸部平扫

CT;②术后病理诊断 IAC 并提供瘤周 LVI 状态;③检查前未接受放射、化学治疗等辅助治疗。排除临床或病理资料不完整及图像不佳者。检查前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Somatom Force 双源 CT 机,嘱患者仰卧、头先进,行胸部扫描;参数:管电压 120 kV,管电流 60~120 mA,层厚 5~8 mm,矩阵 512×512;重建图像层厚 0.625~2.5 mm,窗口设置为肺窗,窗宽 1 500 HU,窗位-500 HU。

1.3 分析图像 由分别具有 12 年及 20 年影像学诊断经验的副主任医师各 1 名(医师 1、2)以盲法独立阅片,观察病灶位置、边界、形状,有无毛刺征、分叶征、空泡征、支气管充气征及胸膜凹陷征;意见有分歧时,提请另 1 名影像科主任医师判定。

1.4 病理学检查 行 HE 染色,必要时加行 CD34(血管侵犯)及 D2-40(淋巴管侵犯)染色,评估瘤周有无血管、淋巴管侵犯;存在其中任一项即判定为瘤周 LVI(+)^[6]。

1.5 影像组学分析

1.5.1 分割图像并提取影像组学特征 由 1 名具有 6 年工作经验的影像科主治医师(医师 3)以 Radiomics

软件(Syngo, via Frontier 1. 2. 1, version VB10B)避开相邻血管、支气管等结构于薄层 CT 图像中勾画 ROI。先于显示肿瘤最大层面沿病灶轮廓勾画肿瘤(gross tumor, GT)ROI(ROI_{GT}),软件自动将其边界外扩 5 mm,得到 GT-瘤周区(gross peritumor, GPT)ROI(ROI_{GPT}); ROI_{GPT} 面积减去 ROI_{GT} 面积所得即为瘤周区(peritumor, PT)ROI(ROI_{PT})面积。见图 1。对图像进行重采样至体素 $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ 后,分别基于 ROI_{GT} 、 ROI_{GPT} 及 ROI_{PT} 提取 1 226 个影像组学特征,包括 523 个一阶特征、425 个纹理特征及经分形分析变换、小波变换等衍生的 278 个高阶特征。随机选取 30 例,由另 1 名具有 12 年影像学诊断经验的副主任医师(医师 4)勾画 ROI 并提取其影像组学特征,根据组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)选取一致性良好的特征($ICC > 0.75$)。

1.5.2 筛选特征及构建模型 基于训练集 ROI_{GT} 、 ROI_{GPT} 及 ROI_{PT} , 分别以最大相关最小冗余(maximum relevance

minimum redundancy, mRMR)算法、最小绝对收缩和选择算子算法(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)筛选最佳影像组学特征,应用 logistic 回归分类器构建影像组学模型(模型_{GT}、模型_{GPT}和模型_{PT}),计算影像组学评分(Radscore),并筛选最佳影像组学模型。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计分析软件和 R 软件(Version 4.1.0)。采用单因素及多因素 logistic 回归对比 IAC 瘤周 LVI(+)与 LVI(-)患者临床及 CT 表现,筛选 IAC 瘤周 LVI(+)的独立预测因子,构建临床-CT 模型。以多因素 logistic 回归基于最佳影像组学

模型及临床、CT 独立预测因子构建联合模型,并以列线图将其可视化。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),评估各模型效能,以 DeLong 检验比较其差异。绘制校准曲线,评估模型的校准度。采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型的临床价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 构建临床-CT 模型 年龄、术前癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及毛刺征是 IAC 瘤周 LVI(+)的独立预测因子(P 均 < 0.05 , 表 1),以之构建临床-CT 模型。

2.2 构建影像组学模型 经 ICC 检验,分别基于 ROI_{GT} 、 ROI_{GPT} 及 ROI_{PT} 保留 978、1 030、987 个特征,经 mRMR 和 LASSO 最终筛选出 8、5 及 10 个最佳影像组学特征(图 2),分别以之构建模型_{GT}、模型_{GPT}及模

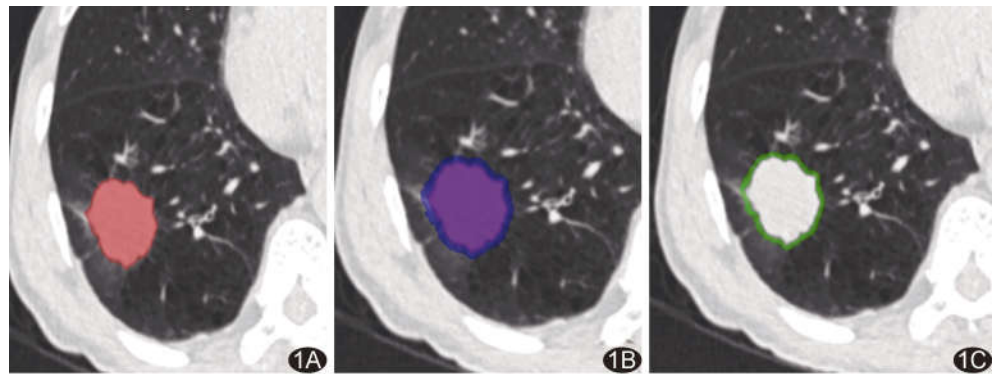


图 1 勾画 IAC ROI_{GT} 、 ROI_{GPT} 及 ROI_{PT} 示意图 A. ROI_{GT} (红色区域); B. ROI_{GPT} (蓝色及紫色区域); C. ROI_{PT} (绿色区域)

表 1 logistic 回归分析显示 IAC 瘤周 LVI(+)临床及 CT 独立预测因子

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CD)	P 值	OR(95%CD)	P 值
年龄(岁)	0.452(0.210,0.972)	0.042	0.320(0.130,0.810)	0.017
性别(男)	2.392(1.125,5.086)	0.023	2.250(0.900,5.610)	0.082
吸烟史	1.360(0.653,2.834)	0.411		
术前 CEA 水平(ng/ml)	4.667(2.174,10.017)	< 0.001	4.100(1.670,10.050)	0.002
病灶 CT 表现				
位置	1.240(0.584,2.632)	0.575		
边界	1.736(0.549,5.506)	0.349		
形状	1.514(0.738,3.106)	0.258		
毛刺征	7.948(3.392,18.622)	< 0.001	6.680(2.680,16.630)	< 0.001
分叶征	1.885(0.772,4.600)	0.164		
空泡征	1.500(0.487,4.618)	0.480		
支气管充气征	$< 0.001(0, +\infty)$	0.990		
胸膜凹陷征	1.087(0.532,2.222)	0.819		

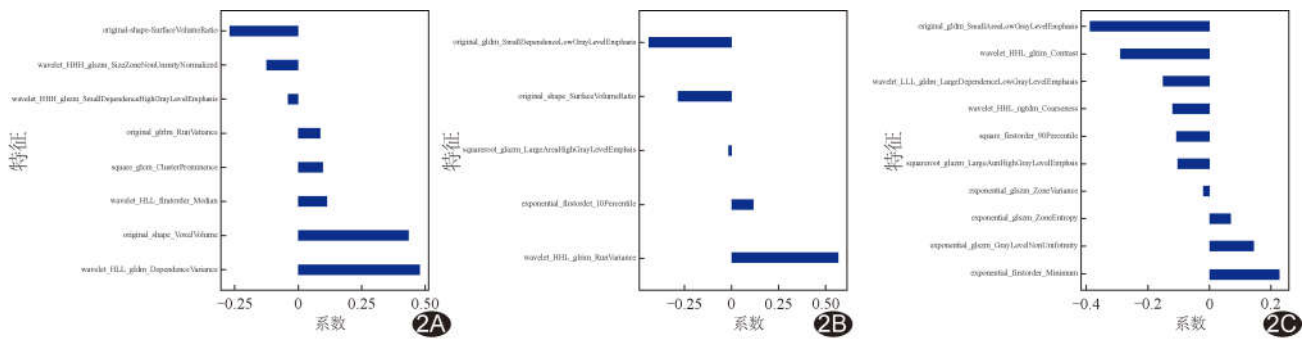


图 2 基于 ROI_{GT} (A)、ROI_{GPT} (B)及 ROI_{PT} (C)筛选的最佳影像组学特征及相应系数

型_{PT}。模型_{GPT} 预测训练集和测试集 IAC 瘤周 LVI(+)的 AUC (0.83、0.79) 略高于模型_{GT} (0.82、0.70) 及模型_{PT} (0.79、0.76), 但差异无统计学意义 ($Z = -1.71 \sim 0.57, P$ 均 > 0.05); 以模型_{GPT} 为最佳影像组学模型。见表 2。

表 2 各影像组学模型预测 IAC 瘤周 LVI(+)的效能

模型	AUC(95%CI)	敏感度	特异度	准确率
训练集				
模型 _{GT}	0.82(0.74,0.90)	0.63	0.89	0.80
模型 _{GPT}	0.83(0.76,0.90)	0.74	0.83	0.80
模型 _{PT}	0.79(0.72,0.87)	0.78	0.67	0.71
测试集				
模型 _{GT}	0.70(0.56,0.83)	0.47	0.76	0.66
模型 _{GPT}	0.79(0.67,0.91)	0.63	0.76	0.71
模型 _{PT}	0.76(0.63,0.90)	0.74	0.62	0.66

2.3 构建联合模型 基于模型_{GPT} 的 Radscore 及临床、CT 独立预测因子构建联合模型, 图 3 为其列线图。联合模型预测训练集 IAC 瘤周(+)的 AUC 高于临床-CT 模型(0.90 vs. 0.82, $Z = -2.47, P = 0.01$) 及模型_{GTP} (0.90 vs. 0.83, $Z = -2.60, P < 0.01$), 其在测试集中的 AUC 高于临床-CT 模型(0.87 vs. 0.74, $Z = -2.50, P = 0.01$) 而与模型_{GTP} 差异无统计学意义(0.87 vs. 0.79, $Z = -1.27, P = 0.20$)。训练集及测试集中, 临床-CT 模型与模型_{GTP} AUC 差异均无统计学意义 ($Z = -0.18, -0.46, P$ 均 > 0.05), 见图 4 及表 3。校准曲线显示, 临床-CT 模型、模型_{GPT} 及联合模型的校准度均较高(图 5)。DCA 显示, 阈值取 0.01~0.90 时, 联合模型的临床净效益好, 见图 6。

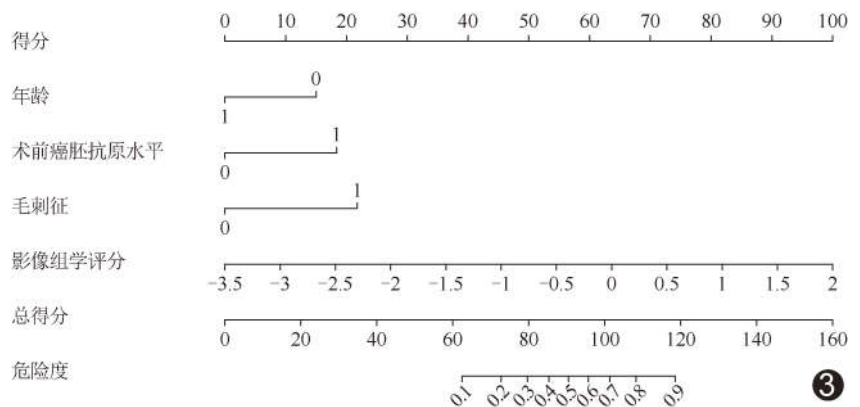
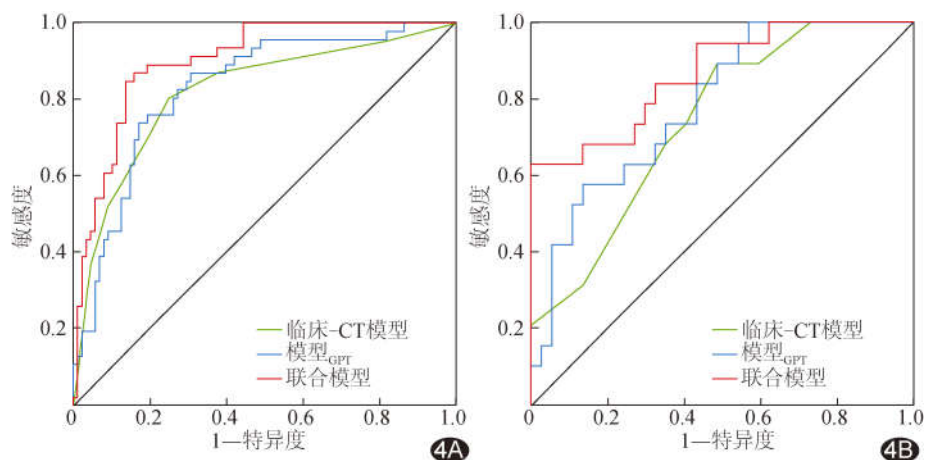


图 3 联合模型列线图



4 临床-CT 模型、模型_{GPT} 及联合模型预测 IAC 瘤周 LVI(+)的 ROC 曲线 A. 训练集; B. 测试集

3 讨论

既往有学者^[7]认为患者年龄与肿瘤 LVI 无明显相关; 但 YUN

表 3 各模型预测 IAC 瘤周 LVI(+) 的效能

模型	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	准确率
训练集				
临床-CT 模型	0.82(0.74,0.90)	0.80	0.75	0.77
模型 _{GPT}	0.83(0.76,0.90)	0.74	0.83	0.80
联合模型	0.90(0.85,0.95)	0.85	0.86	0.86
测试集				
临床-CT 模型	0.74(0.62,0.87)	0.89	0.51	0.64
模型 _{GPT}	0.79(0.67,0.91)	0.63	0.76	0.71
联合模型	0.87(0.77,0.97)	0.79	0.70	0.73

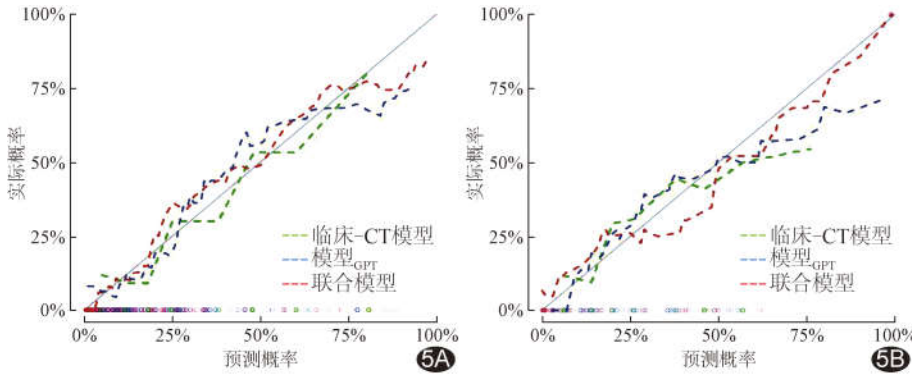


图 5 临床-CT 模型、模型_{GPT}及联合模型的校准曲线 A. 训练集; B. 测试集

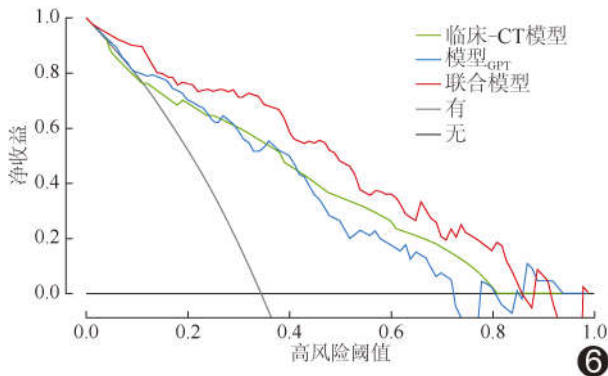


图 6 测试集临床-CT 模型、模型_{GPT}及联合模型的 DCA 图

等^[8]发现年龄较大 I A 期 NSCLC 患者更易出现 LVI。70%以上 NSCLC 患者 CEA 增高,以腺癌较明显,提示 CEA 可用于诊断肺癌及预测预后等^[9-10]。陈巧玲等^[11-12]指出,肺癌出现毛刺征对预测其 LVI(+) 尤为重要。本研究发现年龄、术前 CEA 水平及毛刺征均为 IAC 瘤周 LVI(+) 的独立预测因子,以之构建的临床-CT 模型在训练集和测试集的 AUC 分别为 0.82 及 0.74。

肺腺癌周围存在 2~5 mm 过渡带,其内包含体现肺癌侵袭性生物行为的信息^[5]。影像组学可反映肿瘤异质性^[13]。本研究以 GT 外扩 5 mm 作为瘤周区,以尽可能纳入过渡区,分别基于 ROI_{GT}、ROI_{GPT}、ROI_{PT}

提取并筛选出 8、5 及 10 个最佳影像组学特征,以之构建模型_{GT}、模型_{GPT}及模型_{PT} 3 个影像组学模型;其中,模型_{GPT} 预测训练集和测试集 IAC 瘤周 LVI 的 AUC 最高,为最佳影像组学模型,在训练集和测试集的 AUC 分别为 0.83 及 0.79。本研究以模型_{GPT} 联合临床、CT 特征独立预测因子构建的联合模型融合了肿瘤结构异质性、形态学及临床特征,能为肺癌诊疗提供更稳定可靠的依据,其校准度较高;通过列线图将其可视化,便于临床应用。该联合模型在训练集的 AUC 为 0.90,高于临床-CT 模型及模型_{GPT},在测试集的 AUC 为 0.87,高于临床-CT 模型而与模型_{GPT} 差异无统计学意义,提示其临床应用价值高。

综上,瘤内及瘤周影像组学联合临床、CT 特征可有效预测 IAC 瘤周 LVI。但本研究为回顾性观察,未涉及不同病理类型 IAC,且缺乏外部验证,有待进一步完善。

[参考文献]

- [1] 田希贵,刘德森,汪元玉,等.腺癌与其他类型非小细胞肺癌术后临床特点的差异及预后因素分析[J].中国癌症杂志,2017,27(3):227-232.
- [2] SUNG S Y, KWAK Y K, LEE S W, et al. Lymphovascular invasion increases the risk of nodal and distant recurrence in node-negative stage I-II A non-small-cell lung cancer[J]. Oncology, 2018,95(3):156-162.
- [3] NIE P, YANG G, WANG N, et al. Correction to: Additional value of metabolic parameters to PET/CT-based radiomics nomogram in predicting lymphovascular invasion and outcome in lung adenocarcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021,48(1):325-327.
- [4] SHIMADA Y, ISHII G, HISHIDA T, et al. Extratumoral vascular invasion is a significant prognostic indicator and a predicting factor of distant metastasis in non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2010,5(7):970-975.
- [5] WOOD S L, PERNEMALM M, CROSBIE P A, et al. The role of the tumor-microenvironment in lung cancer-metastasis and its relationship to potential therapeutic targets[J]. Cancer Treat

- Rev, 2014, 40(4):558-566.
- [6] NERI S, YOSHIDA J, ISHII G, et al. Prognostic impact of microscopic vessel invasion and visceral pleural invasion in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis of 2 657 patients[J]. Ann Surg, 2014, 260(2):383-388.
- [7] 范晓东, 陈小凤, 廖玉婷, 等. 基于增强 CT 影像组学评分和临床分期的列线图预测胃癌脉管浸润的价值[J]. 国际医学放射学杂志, 2021, 44(6):644-648.
- [8] YUN J K, LEE G D, CHOI S, et al. Comparison of prognostic impact of lymphovascular invasion in stage IA non-small cell lung cancer after lobectomy versus sublobar resection: A propensity score-matched analysis[J]. Lung Cancer, 2020, 146:105-111.
- [9] DAL BEIHO M G, FILIBERTI R A, ALAMA A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. J Transl Med, 2019, 17(1):74.
- [10] de JONG C, DENEER V H M, KELDER J C, et al. Association between serum biomarkers CEA and LDH and response in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(7):1790-1800.
- [11] 陈巧玲, 冯峰, 李曼曼, 等. 联合含瘤周肿瘤全体积 CT 影像组学特征及临床相关独立预测因子列线图预测肺腺癌淋巴管侵犯[J]. 中国医学影像技术, 2022, 38(8):1181-1186.
- [12] YANG G, NIE P, ZHAO L, et al. 2D and 3D texture analysis to predict lymphovascular invasion in lung adenocarcinoma[J]. Eur J Radiol, 2020, 129:109111.
- [13] 姬慧君, 宁尚昆, 刘浅浅, 等. 平扫 CT 影像组学鉴别肺炎型黏液腺癌与大叶性肺炎[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(4):549-554.

中国学术期刊影响因子年报(2022 版) ——《中国医学影像技术》

“中国学术期刊影响因子年报(2022 版)”于 2022 年 10 月由中国科学文献计量评价研究中心发布。《中国医学影像技术》杂志在期刊综合类的相关数据为:

- 1 影响力指数(CI 值):**483.365**;
- 2 总被引:**4696**;
- 3 影响因子:**1.157**;
- 4 他引影响因子:**0.998**;
- 5 5 年影响因子:**1.054**;
- 6 即年指标:**0.135**。