

CT radiomics for predicting progression free survival within one year in patients with colorectal cancer liver metastases after surgical resection

XING Qian, GU Xiaolei, ZHU Haitao, LI Xiaoting, CUI Yong*, SUN Yingshi

(Department of Radiology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research [Ministry of Education/Beijing], Beijing 100142, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of preoperative CT radiomics model for predicting progression free survival (PFS) within one year in patients with colorectal cancer liver metastases (CRLM) after surgical resection. **Methods** The last time CT data of 147 CRLM patients were retrospectively analyzed. The patients were divided into the training set ($n=100$) and the validation set ($n=47$), also into good prognosis group ($PFS \geq 12$ months) and poor prognosis group ($PFS < 12$ months) according to clinical prognosis. After manually segmenting the liver lesions, extracting and selecting radiomics features, the radiomics model was constructed based on the training set. Then multivariable logistic regression was used to build the clinical model, radiomics model and combining clinic-radiomics model. The receiver operating characteristic curves were drawn, and the areas under the curves (AUC) were calculated to evaluate the efficacy of the models for predicting PFS within one year in patients with CRLM. **Results** Seven radiomics features were screened for constructing radiomics model. N stage of primary tumor, the presence of gene mutation and postoperative chemotherapy were all independent predictors for postoperative PFS in patients with CRLM for clinical model, while for combined model, the above indexes and radiomics scores were all independent predictors. AUC of radiomics model and combined model for predicting postoperative PFS in patients with CRLM in training set was higher than that of clinical model (0.89, 0.93 and 0.67, both $P < 0.05$), while in validation set was 0.77, 0.78 and 0.56, respectively, and the efficacy of combined model was superior to that of clinical model ($P < 0.05$). **Conclusion** Both radiomics model and combined model had good efficacy for predicting PFS of CRLM patients within one year after surgical resection.

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

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.07.017

CT 影像组学预测结直肠癌肝转移术后患者 1 年内无进展生存期

邢倩, 谷小磊, 朱海涛, 李晓婷, 崔湧*, 孙应实

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学影像科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

[摘要] **目的** 评价 CT 影像组学模型预测结直肠癌肝转移(CRLM)患者术后 1 年无进展生存期(PFS)的价值。**方法** 回顾性分析 147 例 CRLM 术前末次 CT 资料, 将其分为训练集($n=100$)及验证集($n=47$), 依据临床预后分为预后良好($PFS \geq 12$ 个月)及预后不佳($PFS < 12$ 个月)。手动分割 CT 所示肝转移灶, 提取及选择特征后, 基于训练集数据构建影像

[基金项目] 国家自然科学基金(61520106004)。

[第一作者] 邢倩(1992—)女, 北京人, 博士, 医师。研究方向: 肿瘤影像。E-mail: xingqian126@126.com

[通信作者] 崔湧, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学影像科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 100142。

E-mail: yong.cui@outlook.com

[收稿日期] 2022-01-26 **[修回日期]** 2022-04-14

组学模型,以多因素 logistic 回归构建临床模型及联合模型。绘制受试者工作特征曲线,计算曲线下面积(AUC),评价并比较各模型预测 CRLM 患者术后 PFS 的效能。**结果** 共选出 7 个特征用于构建影像组学模型。临床模型中,原发灶 N 分期、有无基因突变及有无术后化疗是预测 CRLM 患者术后 PFS 的独立因素;联合模型中的独立因素还包括影像组学评分。影像组学模型、联合模型预测训练集 CRLM 患者术后 PFS 的 AUC 均大于临床模型(0.89、0.93 及 0.67, $P < 0.05$);其在验证集的 AUC 依次为 0.77、0.78 及 0.56,前二者的效能优于临床模型($P < 0.05$)。**结论** 影像组学模型及联合模型预测 CRLM 患者 1 年内 PFS 的效能均较好。

[关键词] 结直肠肿瘤;肝;肿瘤转移;体层摄影术,X 线计算机;影像组学

[中图分类号] R735; R814.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2022)07-1035-06

结直肠癌已成为世界范围内发病率第三的恶性肿瘤^[1],肝脏是其血行转移的最主要器官^[2]。目前手术切除仍是治疗结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)以获得长期生存的最佳方法^[3],但术后复发率较高,且与患者总生存期相关^[4]。准确识别高复发风险患者对于术后及时调整治疗策略具有指导意义,但在术前新辅助治疗的大背景下,现有评估系统尚未获得较满意外部验证^[5]。有学者^[6-7]探索以影像学特征预测 CRLM 术后复发的价值,发现相比传统形态学及实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST),影像组学更具优势^[8]。本研究基于 CRLM 患者术前末次 CT 图像构建预测术后 1 年内无进展生存期(progression free survival, PFS)的影像组学模型,并评价其应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2009 年 9 月—2018 年 3 月 147 例于北京大学肿瘤医院确诊的 CRLM 患者,男 91 例、女 56 例,年龄 24~83 岁、平均(56.1±10.7)岁;包括 98 例结肠癌及 49 例直肠癌患者;肝转移癌 1~12 个,中位数 2.0 个,7 例存在未根治的肝外转移灶;139 例接受手术治疗,包括 49 例解剖性肝切除、90 例非解剖性肝切除,8 例接受非解剖性肝切除术联合射频消融治疗。纳入标准:①经根治性手术切除原发灶及肝转移灶,术后病理证实 CRLM;②术前末次(1 个月内)上腹部增强 CT 资料完整,图像质量佳。排除标准:①肝转

移灶直径<1.0 cm;②经局部治疗肝转移灶;③围手术期因非肿瘤因素死亡。按 2:1 比例将患者分为训练集($n=100$)及验证集($n=47$)。记录患者临床信息、肿瘤分期、治疗方案及实验室检查等结果。随访至 2020 年 11 月,记录 PFS,即自手术之日起至影像学检查发现疾病复发、转移、肝外转移灶进展或死亡的时间;对未能手术切除肝外转移病灶者,以复查显示肝外转移灶增大、超过基线 20%为疾病进展。根据 PFS 将患者分为预后良好($PFS \geq 12$ 个月)及预后不佳($PFS < 12$ 个月)^[9]。

1.2 仪器与方法 采用 GE LightSpeed VCT/Discovery 750 HD/Philips Brilliance iCT 多排螺旋 CT 扫描仪。嘱患者仰卧,使用高压注射器经肘正中静脉以 3.0 ml/s 流率注射 80~100 ml 碘海醇对比剂(300 mgI/ml),采集上腹部轴位增强 CT 图像,参数:管电压 120 kV,自动管电流,球管转速 0.8~1.0 rot/s,准直 64×0.625 mm,层厚、层间距均为 5 mm;分别于开始对比剂注射后 25~30 s 及 60~80 s 采集动脉期及门静脉期图像。

1.3 图像分析及特征提取 由 1 名具有 5 年腹部影像学诊断经验的医师采用 3D Slicer 4.10 软件(<https://www.slicer.org>)沿病灶边缘逐层勾画 CT 门脉期图像中肝转移灶 ROI,由另 1 名具备 20 年工作经验的医师确认,共有 369 个可识别病灶。以 PyRadiomics 函数包对以不同 CT 设备采集的图像进行标准化处理。对多发病灶患者仅提取体积最大病灶的 CT 特征。见图 1、2。

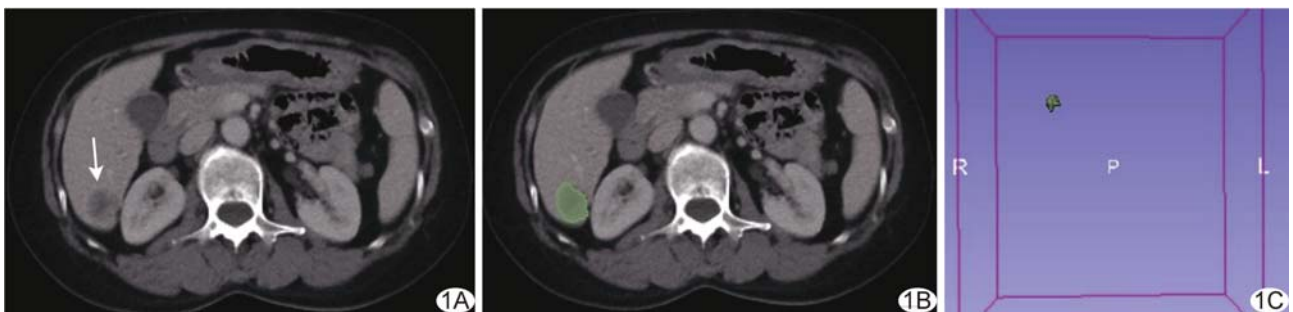


图 1 训练集预后良好组患者,女,50 岁,结肠癌(T3N2b)伴肝转移(无肝外转移灶,无基因突变,术后接受化疗) A. 腹部增强 CT 图示肝内 2.0 cm×1.9 cm 低强化灶(箭); B. 沿病灶边缘逐层勾画 CT 所示肝转移灶的 ROI(绿圈); C. 建立肝转移灶三维模型

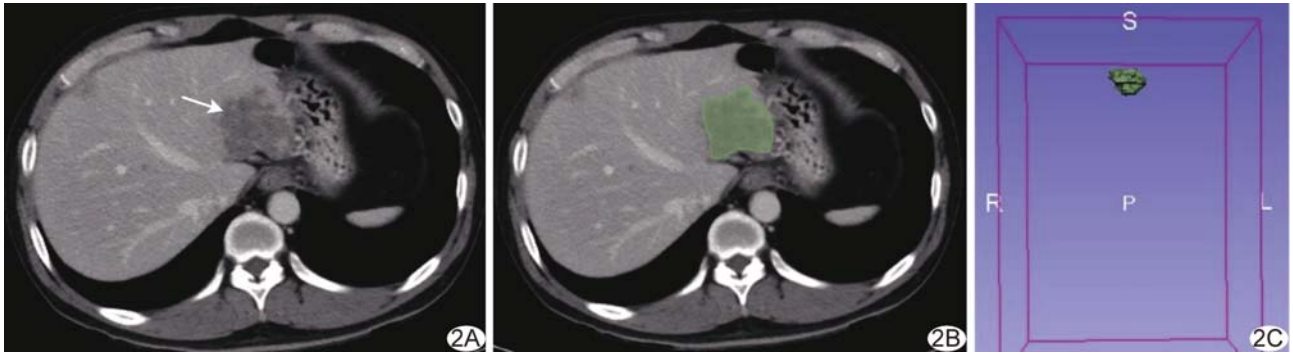


图 2 验证集预后不佳组患者,男,47 岁,结肠癌(T3N0)伴肝转移(无肝外转移灶,无基因突变,术后接受化疗) A. 腹部增强 CT 图示肝内 5.4 cm×5.2 cm 模糊低强化灶(箭); B. 沿病灶边缘逐层勾画 CT 所示肝转移灶的 ROI(绿圈); C. 建立肝转移灶三维模型

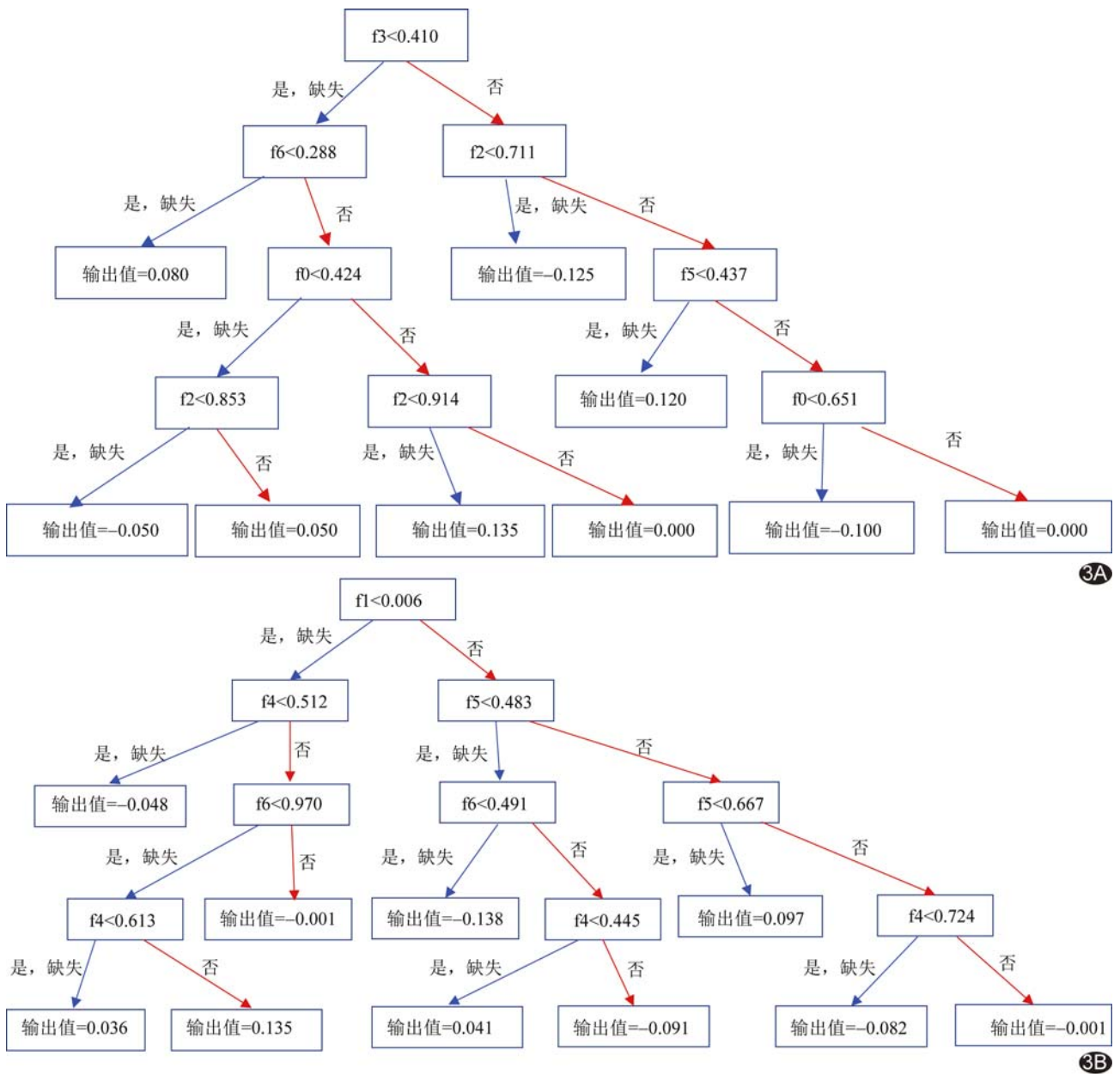


图 3 以 XGboost 模型构建决策树(决策树数目为 2) A、B. 分别为 2 个决策树依据组学特征进行判断的路径图,将 2 个决策树的输出值相加,得到影像组学标签

1.4 模型构建 以预后良好、预后不佳作为二分类标签用于训练模型和验证。对训练集数据均于最佳超参数值下进行训练,以 *t* 检验及相关检验筛选影像组学特征,将剩余特征输入极端梯度提升(eXtreme gradient boosting, XGBoost)模型以实现二分类,通过计算每个特征的增益在所有特征中的比重得到其重要性,并据以构建决策树,特征越重要,越接近决策树根部;各决策树输出值相加,得到每例患者的影像组学分值作为其影像组学评分(图 3)。以单因素 logistic 回归筛选临床因素,以向前逐步 logistic 回归法构建临床模型及临床、影像组学联合模型。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计分析软件。以频数表示计数资料,行 Pearson χ^2 或连续校正 χ^2 检验;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)表示非正态分布的计量资料,行 Mann-Whitney U 检验。采用多因素 logistic 回归构

建临床模型及临床、影像组学联合模型。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),评价各模型预测 CRLM 患者术后 PFS 的效能,并以 MedCalc 19.6.4 软件(<https://www.medcalc.org>)进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 训练集与验证集患者年龄及 N 分期差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);训练集内,预后良好及预后不佳患者原发灶 N 分期、有无基因突变及有无术后化疗情况差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);验证集内二者基本资料差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。

2.2 模型构建 决策树数目为 2,最大深度为 4;共选出 7 个特征用于构建影像组学模型,见表 2。logistic 回归分析显示,临床模型中,原发灶 N 分期、有无基因突变及有无术后化疗是预测 CRLM 患者术后 PFS 的

表 1 147 例 CRLM 患者基本资料

集别	性别(例)		年龄(岁)	病灶数(个)	原发肿瘤部位(例)		存在未根治的肝外转移灶(例)
	男	女			结肠	直肠	
训练集($n=100$)	62	38	54.6 \pm 10.6	2.0(1.0,4.0)	68	32	6
预后良好($n=51$)	30	21	52.9 \pm 10.7	2.0(1.0,4.0)	36	15	0
预后不佳($n=49$)	32	17	56.4 \pm 10.3	2.0(1.0,4.0)	32	17	6
χ^2/Z 值	0.45		-1.53	-0.63	0.32		4.65
P 值	0.50		0.13	0.53	0.57		0.03
验证集($n=47$)	29	18	59.1 \pm 10.2	2.0(1.0,4.0)	29	18	1
预后良好($n=18$)	8	10	57.1 \pm 8.7	2.0(1.0,4.0)	13	5	0
预后不佳($n=29$)	21	8	60.3 \pm 11.0	2.0(1.0,4.0)	16	13	1
χ^2/Z 值	3.68		-1.26	-0.15	1.37		<0.01
P 值	0.06		0.21	0.88	0.24		1.00
χ^2/Z 值	<0.01		-2.35	-0.80	0.57		1.21
P 值	0.97		0.02	0.43	0.45		0.27

集别	原发灶 T 分期(例)		N 分期(例)		基因检测(例)		术前 CEA(ng/ml)	术前接受化疗/化疗+靶向治疗(例)		术后化疗(例)	
	1~2	3~4	0~1	2	突变	无突变		有	无	有	无
训练集($n=100$)	5	91	71	25	31	68	9.27(4.24,34.15)	69	30	67	20
预后良好($n=51$)	2	47	41	9	9	41	6.93(3.89,33.14)	36	15	37	4
预后不佳($n=49$)	3	44	30	16	22	27	12.02(5.89,46.40)	33	15	30	16
χ^2/Z 值	<0.01		3.50		8.33		-1.78	0.04		7.67	
P 值	0.96		0.06		<0.01		0.08	0.84		<0.01	
验证集($n=47$)	5	40	41	4	17	28	7.72(3.42,21.42)	31	16	34	11
预后良好($n=18$)	1	16	15	2	6	12	5.20(2.54,28.69)	10	8	14	4
预后不佳($n=29$)	4	24	26	2	11	16	8.57(3.17,22.28)	21	8	20	7
χ^2/Z 值	0.15		0.15		0.25		-0.26	1.41		<0.01	
P 值	0.70		0.70		0.62		0.79	0.24		1.00	
χ^2/Z 值	0.85		5.52		0.58		-1.11	0.21		0.04	
P 值	0.36		0.02		0.45		0.27	0.65		0.85	

注:部分患者临床资料不完整,包括 6 例 T 分期、6 例 N 分期不明确,3 例基因突变情况不明,1 例术前治疗不详,15 例术后治疗不详

独立因素;联合模型中,在此基础上还包括影像组学评分,见表 3。

2.3 模型效能 影像组学模型及联合模型预测训练集 CRLM 患者术后 PFS 的效能差异无统计学意义($P=0.104$),二者均优于临床模型($P=0.001$ 、 $P<0.001$)。验证集中,联合模型优于临床模型($P=0.003$),其余两两比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表 4 及图 4。

3 讨论

本研究以术前末次 CT 所示 CRLM 为基础,构建影像组学模型、临床模型及联合模型,发现影像组学模型及联合模型预测患者术后 1 年 PFS 的稳定性较好,可辅助临床早期发现复发高危患者。纳入影像组学模型的 7 个特征中, f1、f2 及 f4 体现图像的不均匀性,直接反映病灶门脉期强化的不均匀程度,间接反映病灶内残存肿瘤细胞的百分比,其数值大小与预后呈负相关^[10-11],与形态学标准相符合。f3 数值越小,代表图像中灰度共生矩阵对角线方差越大,表现为纹理变化较慢、图像纹理较为粗糙; f5 数值越大,代表图像强化程度越高,提示病灶血供丰富,即恶性程度相对更高。相比肉眼所见形态学特点,影像组学可更为深入地挖掘病变边缘、强化特点及强化均匀度等方面肉眼无法评估的指标,提供更为准确的定量指标用于评估图像特征。

本研究结果显示,在无法获得治疗前全部影像学资料的情况下,针对术前末次 CT 资料进行分析,亦可较为准确地预测 1 年内 PFS,且更为便捷、高效,可指导临床决策,辅助拟定随访策略;将临床因素纳入分析后,联

表 2 用于预测 CRLM 患者术后 PFS 的 CT 影像组学特征

编号	影像组学特征	重要性
f0	original_glrIm_Short Run Emphasis	0.053 6
f1	wavelet-HHH_glszm_Gray Level Non Uniformity Normalized	0.273 0
f2	wavelet-HLH_glcm_Difference Variance	0.068 5
f3	wavelet-HLL_glcm_Idmn	0.257 1
f4	wavelet-LHH_ngtdm_Contrast	0.067 2
f5	wavelet-LHL_firstorder_90Percentile	0.159 8
f6	wavelet-LLL_glcm_Imc1	0.120 9

表 3 临床模型及联合模型预测 CRLM 患者术后 PFS 的 logistic 回归分析结果

因素	系数	标准误	OR	95%CI	P 值
临床模型					
常量	0.63	0.62	1.88	—	0.30
原发灶 N 分期	1.29	0.58	3.64	1.17,11.33	0.03
有无基因突变	1.29	0.56	3.62	1.22,10.76	0.02
有无术后化疗	-1.61	0.65	0.20	0.06,0.72	0.01
联合模型					
常量	-27.79	6.29	<0.01	—	<0.01
影像组学评分	55.18	12.21	9.20E+23	3.71E+13,2.28E+34	<0.01
原发灶 N 分期	2.53	0.92	12.56	2.07,76.16	<0.01
有无基因突变	2.46	0.89	11.73	2.07,66.55	<0.01
有无术后化疗	-1.89	0.90	0.15	0.03,0.88	0.04

表 4 不同模型预测 CRLM 患者术后 PFS 效能

模型	AUC(95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
训练集					
影像组学模型	0.89(0.82,0.95)	83.76	86.27	86.00	84.62
临床模型	0.67(0.56,0.77)	81.63	47.06	59.70	72.73
联合模型	0.93(0.88,0.98)	81.63	90.20	89.13	85.19
验证集					
影像组学模型	0.77(0.63,0.90)	68.97	66.67	76.92	57.14
临床模型	0.56(0.39,0.73)	62.07	50.00	66.67	45.00
联合模型	0.78(0.63,0.93)	51.72	88.89	88.24	53.33

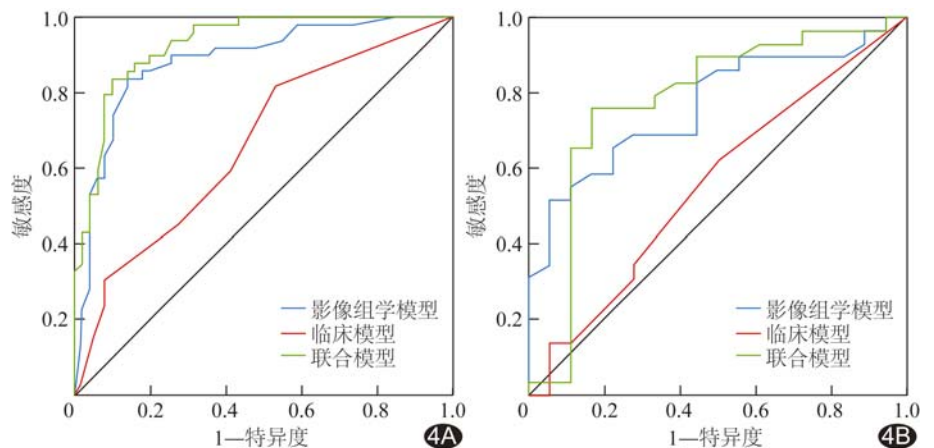


图 4 各模型预测 CRLM 患者术后 PFS 的 ROC 曲线 A. 训练集; B. 验证集

合模型在训练集及验证集的 AUC 均较临床模型有明显提升,进一步证实了影像组学标签的应用价值。但本研究样本量较小,可能造成结果偏倚,且缺乏外部验证,其临床实用性有待进一步观察。

综上,影像组学模型及联合模型预测 CRLM 患者 1 年内 PFS 的效能均较好,可辅助临床对术后患者分层及识别不良预后高风险因素。

[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] ENGSTRAND J, NILSSON H, STRÖMBERG C, et al. Colorectal cancer liver metastases: A population-based study on incidence, management and survival[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):78.
- [3] SUZUKI S, SAKAGUCHI T, YOKOI Y, et al. Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases [J]. *Surgery*, 2001, 129(4):421-428.
- [4] 刘伟,闫晓峦,王崑,等. 结直肠癌肝转移行肝切除术后早期复发的危险因素分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(11): 1098-1101.
- [5] ZAKARIA S, DONOHUE J H, QUE F G, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: Value for risk scoring systems? [J]. *Ann Surg*, 2007, 246(2):183-191.
- [6] CHENG J, QIU M, ZHANG Y, et al. Enhanced rim on MDCT of colorectal liver metastases: Assessment of ability to predict progression-free survival and response to bevacizumab-based chemotherapy[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 215(6):1377-1383.
- [7] 孙爱君,刘健,苏富勇,等. FDG PET 评价结直肠癌术后复发及转移的价值 [J]. *中国医学影像技术*, 2005, 21(9):1434-1436.
- [8] DOHAN A, GALLIX B, GUIU B, et al. Early evaluation using a radiomic signature of unresectable hepatic metastases to predict outcome in patients with colorectal cancer treated with FOLFIRI and bevacizumab[J]. *Gut*, 2020, 69(3):531-539.
- [9] PAREDES A Z, HYER J M, TSILIMIGRAS D I, et al. A novel machine-learning approach to predict recurrence after resection of colorectal liver metastases [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(13): 5139-5147.
- [10] CHUN Y S, VAUTHEY J N, BOONSIRIKAMCHAI P, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases [J]. *JAMA*, 2009, 302(21):2338-2344.
- [11] RUBBIA-BRANDT L, GIOSTRA E, BREZAULT C, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(2):299-304.